



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BAZI TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN MOLEKÜLER
YAPILARININ NMR SPEKTROSKOPİ TEKNİĞİ VE DFT
HESAPLAMALARIYLA ANALİZİ VE SEÇİLEN PROTEİNLERLE
MOLEKÜLER KENETLENMELERİNİN İNCELENMESİ**

Şehmus GÜMÜŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı

**Kasım-2022
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN MOLEKÜLER YAPILARININ NMR SPEKTROSKOPİ TEKNİĞİ VE DFT HESAPLAMALARIYLA ANALİZİ VE SEÇİLEN PROTEİNLERLE MOLEKÜLER KENETLENMELERİNİN İNCELENMESİ

Sehmus GÜMÜŞ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Nanobilim ve Nanomühendislik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ercan TÜRKKAN

2022, 133 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ercan TÜRKKAN
Doç. Dr. Halit ÇAVUŞOĞLU
Doç. Dr. Erhan ZOR

Bu tez çalışmasında, 2-hidroksi-5-metoksiasetofenon tiyosemikarbazon (HMAT), 2-hidroksi-5-metoksiasetofenon-N(4)-etil tiyosemikarbazon (HMAET), 2-hidroksi-5-metoksiasetofenon-N(4)-fenil tiyosemikarbazon (HMAPT), 4'-Morfolinoasetofenon-4-fenil-3-tiyosemikarbazon (MAPPT) ve 4'-Morfolinoasetofenon tiyosemikarbazon (MAPT) organik ligandların konformasyonel uzayları MMFF moleküler mekanik yöntemi ile taranmıştır. Bu tarama sonrasında her bir ligandın olası konformerlerinin geometri optimizasyonu hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisinde (DFT) B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde yapılarak kararlı moleküler yapıları belirlenmiştir. İncelenen ligandların deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bununla birlikte, incelenen ligandların ^1H ve ^{13}C teorik NMR kimyasal kayma değerleri, DFT'de MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde yapılan hesaplamalar ve Lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) hesaplamaları ile belirlenmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda incelenen ligandların deneysel NMR spektrumları analiz edilmiştir. Bununla birlikte, incelenen tiyosemikarbazon türevi ligandların ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik kuantum mekaniksel yöntemlerle ve lineer regresyon yöntemi ile hesaplanmasında kullanılacak parametreler belirlenmiştir. Ayrıca, incelenen ligandların Fosfolipaz A₂ (PDB Kodu: 1DCY), İnsan P73 Tetramerizasyon Alanı (PDB Kodu: 2WTT), Sığır Serum Albümin (PDB Kodu: 4OR0), Topoizomeraz 2 α (PDB Kodu: 5GWK) proteinleri ile teorik kenetlenme (docking) hesaplamaları yapılmış ve ilaç etken madde olma potansiyelleri araştırılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda, MAPPT ligandının 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinleriyle sırasıyla -8.3, -6.9, -9.4 ve -9.1 kcal/mol bağlanma affinitesi değerlerinde iyi düzeyde kenetlenme pozunu oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, MAPPT ligandının ilaç etken madde olma potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi (DFT), Lineer Regresyon Yöntemi (Ölçeklendirme Faktörü), Moleküler Kenetlenme (Docking), NMR Spektroskopisi, Tiyosemikarbazon Türevleri

ABSTRACT

MS THESIS

ANALYSIS OF THE MOLECULAR STRUCTURE OF SOME THIOSEMICARBAZONE DERIVATIVES BY NMR SPECTROSCOPY TECHNIQUE AND DFT CALCULATIONS AND INVESTIGATION OF THEIR MOLECULAR DOCKING STUDIES WITH THE SELECTED PROTEINS

Sehmus GUMUS

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN NANOSCIENCE AND
NANOENGINEERING

Advisor: Prof. Dr. Ercan TURKKAN

2022, 133 Pages

Jury

Prof. Dr. Ercan TURKKAN

Assoc. Prof. Dr. Halit CAVUSOĞLU

Assoc. Prof. Dr. Erhan ZOR

In this thesis study, the conformational spaces of the 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone thiosemicarbazone (HMAT), 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone-N(4)-ethyl thiosemicarbazone (HMAET), 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone-N(4)-phenyl thiosemicarbazone (HMAPT), 4'-Morfolinoacetophenone-4-phenyl-3-thiosemicarbazone (MAPPT) and 4'-Morfolinoacetophenone thiosemicarbazone (MAPT) organic ligands were scanned by MMFF molecular mechanics method. After this scanning, the geometry optimization calculations of the possible conformers of each ligand were performed in the Density Functional Theory (DFT) at the B3LYP/6-311++G(d,p) level and their stable molecular structures were determined. Experimental ^1H and ^{13}C NMR spectra of the investigated ligands were recorded in DMSO- d_6 solvent at room temperature. In addition, the theoretical NMR chemical shift values of ^1H and ^{13}C of the investigated ligands were determined by the calculations performed at the MPW1PW91/6-311+G(2d,p) level in DFT and the linear regression method (scaling factor) calculations. As a result of these calculations, the experimental NMR spectra of the investigated ligands were analyzed. In addition, the parameters that can be used in the calculation of the ^1H and ^{13}C NMR chemical shift values of the investigated thiosemicarbazone derivative ligands by theoretical quantum mechanical methods and linear regression method were determined. In addition, theoretical docking calculations of the investigated ligands with Phospholipase A₂ (PDB ID: 1DCY), Human p73 Tetramerization Domain (PDB ID: 2WTT), Bovine Serum Albumin (PDB ID: 4OR0), Topoisomerase 2 α (PDB ID: 5GWK) proteins were performed and their potential as drug active substances were investigated. As a result of these calculations, it was determined that the MAPPT ligand formed a good docking pose with 1DCY, 2WTT, 4OR0 and 5GWK proteins at binding affinity values of -8.3, -6.9, -9.4 and -9.1 kcal/mol, respectively. According to these results, it has been determined that the MAPPT ligand has the potential to be an active drug substance.

Keywords: Density Functional Theory (DFT), Linear Regression Method (Scaling Factor), Molecular Docking, NMR Spectroscopy, Thiosemicarbazone Derivatives



ÖNSÖZ

Bu Yüksek Lisans tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Fizik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ercan TÜRKKAN danışmanlığında gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın hayata geçirilmesi sürecinde engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve çalışmalarına yön veren, anlayış ve sabrından dolayı çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Ercan TÜRKKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamda bilgi ve tecrübelerine başvurduğum Arş. Gör. Halil Uğur TAŞDEMİR, Doç.Dr. Mücahit YILMAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Serdal KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana olan güvenlerini hiç kaybetmeyen aileme teşekkür ederim.

Şehmus GÜMÜŞ
KONYA-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tiyosemikarbazit Bileşikleri	1
1.1.1. Tiyosemikarbazit Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	1
1.2. Tiyosemikarbazon Bileşikleri	2
1.2.1. Tiyosemikarbazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	3
1.3. Teorik Temeller.....	4
1.3.1. Schrödinger Denklemi.....	5
1.3.2. Born-Oppenheimer Yaklaşımı	6
1.3.3. Çok Elektronlu Sistemlerde Elektronik Schrödinger Denklemine Yaklaşık Çözümleri ve Elektronik Yapı Teorisi Metotları	7
1.3.4. <i>Ab Initio</i> Moleküler Orbital Teori Metotları	8
1.3.5. Elektron Korelasyonu ve Configuration Interaction Metodu	12
1.3.6. Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi	14
1.4. Geometri Optimizasyonu	19
1.5. Moleküler Mekanik	20
1.5.1. Bağ Gerilmesi (Bond Stretching).....	21
1.5.2. Açık Bükülmesi.....	22
1.5.3. Torsiyon	22
1.5.4. Düzlem Dışı Bükülme (Out of Plane bending)	22
1.5.5. Van der Waals Etkileşim Enerjisi	23
1.5.6. Hidrojen Bağı Enerjisi.....	23
1.5.7. Elektrostatik Etkileşim.....	24
1.5.8. Etkileşim Terimleri	24
1.6. Nükleer Manyetik Rezonans	25
1.6.1. Çekirdek Spini ve Manyetik Momentler	25
1.6.2. Çekirdeğin Toplam Spin Kuantum Sayısının Belirlenmesi ile ilgili kurallar	26
1.6.3. Atom Çekirdeklerinin Manyetik Alanda Davranışı	27
1.6.4. Rezonans Olayı ve Rezonans Koşulu.....	29
1.6.5. Enerji Seviyelerinin Dağılımı.....	30
1.6.6. Durulma Olayı (Relaksasyon).....	31
1.6.7. Pik Yerlerinin Belirlenmesi ve Kimyasal Kayma	32

1.6.8. NMR Spektrumlarında Skala	32
1.6.9. Spin – Spin Etkileşmesi.....	34
1.6.10. ¹³ C NMR Spektroskopisi.....	34
1.7. ¹ H ve ¹³ C NMR Lineer Regresyon Yöntemi (Ölçeklendirme Faktörü).....	39
1.8. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı	41
1.9. Moleküler Kenetlenme (Docking)	42
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	45
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	48
3.1. Deneysel ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumları.....	48
3.2. Teorik Moleküler Yapı Analizi	48
3.3. NMR Parametrelerinin Teorik Olarak Hesaplanması	49
3.3.1. ¹³ C ve ¹ H Kimyasal Kayma Değerlerinin TMS Referansına Göre Bağlı Olarak Hesaplanması	49
3.3.2. ¹³ C ve ¹ H Kimyasal Kayma Değerlerinin Ölçeklendirme Faktörü (Lineer Regresyon) Yaklaşımı ile Hesaplanması.....	50
3.4. Kenetlenme (docking) Hesaplamaları	51
3.4.1. AutoDock Vina	51
3.4.2. Makromoleküllerin Belirlenmesi	52
3.4.3. Makromoleküllerin Hazırlanması	53
3.4.4. Ligandların Hazırlanması	54
3.4.5. Makromolekül-Ligandın (Kompleksin) Moleküler Kenetlenme (docking) Analizi Hazırlığı.....	54
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	55
4.1. Grid Parametre Dosyaları.....	55
4.2. HMAT Ligandının Analizi.....	56
4.2.1 HMAT Ligandının Moleküler Yapı Analizi	56
4.2.2. HMAT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi	57
4.2.3. 1DCY – HMAT Etkileşimi	63
4.2.4. 2WTT – HMAT Etkileşimi	64
4.2.5. 4OR0 – HMAT Etkileşimi	65
4.2.6. 5GWK-HMAT Etkileşimi.....	66
4.3. HMAET Ligandının Analizi	68
4.3.1. HMAET Ligandının Moleküler Yapı Analizi	68
4.3.2. HMAET Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi	70
4.3.3. 1DCY – HMAET Etkileşimi.....	75
4.3.4. 2WTT – HMAET Etkileşimi.....	76
4.3.5. 4OR0 – HMAET Etkileşimi.....	77
4.3.6. 5GWK – HMAET Etkileşimi.....	78
4.4. HMAPT Ligandının Analizi.....	80
4.4.1. HMAPT Ligandının Moleküler Yapı Analizi	80
4.4.2. HMAPT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi	82
4.4.3. 1DCY – HMAPT Etkileşimi	87
4.4.4. 2WTT – HMAPT Etkileşimi.....	88
4.4.5. 4OR0 – HMAPT Etkileşimi	89
4.4.6. 5GWK – HMAPT Etkileşimi	90
4.5. MAPPT Ligandının Analizi	92

4.5.1. MAPPT Ligandının Moleküler Yapı Analizi.....	92
4.4.2. MAPPT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi.....	94
4.5.3. 1DCY – MAPPT Etkileşimi.....	99
4.5.4. 2WTT – MAPPT Etkileşimi	100
4.5.5. 4OR0 – MAPPT Etkileşimi.....	101
4.5.6. 5GWK – MAPPT Etkileşimi.....	102
4.6. MAPT Ligandının Analizi	104
4.6.1. MAPT Ligandının Moleküler Yapı Analizi.....	104
4.6.2. MAPT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi.....	106
4.6.3. 1DCY – MAPT Etkileşimi.....	111
4.6.4. 2WTT – MAPT Etkileşimi.....	112
4.6.5. 4OR0 – MAPT Etkileşimi.....	113
4.6.6. 5GWK – MAPT Etkileşimi.....	114
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	120
6. KAYNAKLAR.....	126

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

\vec{L}	Açısal Momentum
α	Alfa
Å	Angstrom
Z	Atom Numarası
k	Boltzmann Sabiti
m_l	Çekirdeğin Manyetik Kuantum Sayısı
°C	Derece (Santigrat)
E	Enerji
ΔE	Enerji Değişimi
ν	Frekans
\hat{H}	Hamiltonian Operatörü
σ	İzotropik Perdeleme Sabiti
γ	Jiromanyetik Sabiti
I	Spin Kuantum Sayısı
δ	Kimyasal Kayma
A	Kütle Numarası
m_p	Protonun Kütlesi
\vec{B}	Manyetik Alan
h	Planck Sabiti

Kısaltmalar

ASP	Aspartik Asit
DA	Adenin
AO	Atomik Orbital
LCAO	Atomik Orbitalerin Lineer Toplamı
B3LYP	Becke Tipi 3 Parametrelili Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
CGF	Daraltılmış Gaussiyen Fonksiyonu (Contracted Gaussian Functions)
XC	Değiş-tokuş Korelasyon
PHE	Fenilalanin
GTO	Gaussiyen Tipi Orbital (Gaussian Type Orbitals)
GGA	Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşımı (General Gradient Approximation)
GLY	Glisin
GLU	Glutamik Asit
GLN	Glutamin
DG	Guamin
HF	Hartree-Fock Yöntemi
HIS	Histidin
HK	Hohenberg ve Kohn
IR	İnfrared Spektrum
ILE	İzolösinXII
QSAR	Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri
KS	Kohn ve Sham

CI	Konfigurasyon Etkileşmeleri(Configuration Interaction) Yöntemi
LYP	Lee, Yang ve Parr
LYS	Lizin
LEU	Lösin
MET	Metiyonin
MO	Moleküler Orbital
MO-LCAO	Moleküler Orbitalerin, Atomik Orbitalerin Lineer Toplamı cinsinden ifade edilmesi
MP	Moller-Plessent Pertürbasyon Teorisi Metodu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SCF	Öz Uyumlu Alan Yöntemi
PRO	Prolin
PDB	Protein Data Bank
SER	Serin
CYS	Sistein
DC	Sitozin
ROHF	Spin Sınırlı Açık Kabuk Hartree-Fock Yöntemi
RHF	Spin Sınırlı Hartree-Fock Yöntemi
UHF	Spin Sınırsız Hartree-Fock Yöntemi
DT	Timin
THR	Tironin
TYR	Tirozin
TRP	Triptofan
VAL	Valin
LSDA	Yerel Spin Yoğunlukları Yaklaşımı (Local Spin Density Approximation)
LDA	Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (Local Density Approximation)
DFT	Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi
DFT B3LYP	Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi Becke (B) Lee-Yang-Parr (LYP) Yöntemi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. a) 1DCY b) 2WTT c) 4OR0 d) 5GWK PDB kodlu proteinler için oluşturulan ‘config.txt’ dosyaların örnekleri.....	55
Çizelge 4.2. HMAT ligandının B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları ‘Å’, bağ açıları ‘°’ ve dihedral açılar ‘°’ olarak verilmiştir).....	57
Çizelge 4.3. HMAT ligandına ait lineer regresyon ve TMS’ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	60
Çizelge 4.4. HMAT ligandına ait lineer regresyon ve TMS’ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ¹³ C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	61
Çizelge 4.5. Makromolekül – HMAT etkileşimleri.....	67
Çizelge 4.6. HMAET ligandının B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları ‘Å’, bağ açıları ‘°’ ve dihedral açılar ‘°’ olarak verilmiştir).....	69
Çizelge 4.7. HMAET ligandına ait lineer regresyon ve TMS’ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	72
Çizelge 4.8. HMAET ligandına ait lineer regresyon ve TMS’ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ¹³ C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	73
Çizelge 4.9. Makromolekül – HMAET etkileşimleri.....	79
Çizelge 4.10. HMAPT molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları ‘Å’, bağ açıları ‘°’ ve dihedral açılar ‘°’ olarak verilmiştir).....	81
Çizelge 4.11. HMAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS’ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ¹ H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	84
Çizelge 4.12. HMAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS’ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ¹³ C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	85
Çizelge 4.13. Makromolekül – HMAPT etkileşimleri.....	91
Çizelge 4.14 MAPPT molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları ‘Å’, bağ açıları ‘°’ ve dihedral açılar ‘°’ olarak verilmiştir).....	93

Çizelge 4.15. MAPPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	96
Çizelge 4.16. MAPPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	97
Çizelge 4.17. Makromolekül – MAPPT etkileşimleri.....	103
Çizelge 4.18. MAPT molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları 'Å', bağ açıları '°' ve dihedral açılar '°' olarak verilmiştir).....	105
Çizelge 4.19. MAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	108
Çizelge 4.20. MAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.....	109
Çizelge 4.21. Makromolekül – MAPT etkileşimleri.....	115
Çizelge 4.22. Ligandların, 1DCY makromolekülü ile etkileşimleri.....	116
Çizelge 4.23. Ligandların, 2WTT makromolekülü ile etkileşimler.....	117
Çizelge 4.24. Ligandların, 4OR0 makromolekülü ile etkileşimler.....	118
Çizelge 4.25. Ligandların, 5GWK makromolekülü ile etkileşimler.....	119

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısı (Güveli, 2012).....	1
Şekil 1.2. Tiyosemikarbazit bileşiğinin eldesi (Güveli, 2012).....	1
Şekil 1.3. Tiyosemikarbazonun genel yapısı (Güvenli, 2012).....	2
Şekil 1.4. Aldehitlerden tiyosemikarbazon bileşiklerin sentezinin eldesi (Salt, 2015).....	2
Şekil 1.5. Aldehitlerden tiyosemikarbazon bileşiklerin sentezinin mekanizması (Dönmez, 2013).....	2
Şekil 1.6. Tiyosemikarbazonun numaralandırması (Duman, 2014).....	3
Şekil 1.7. Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol tautomerleri (Albar, 2014).....	3
Şekil 1.8. a) Kapalı kabuklu sistemlerde spin sınırlı b) Açık kabuklu sistemlerde spin sınırlı c) Kapalı kabuk sistemlerde spin sınırsız koşullarında orbitallerdeki elektron yerleşimi ve enerji seviyelerinin şematik gösterimi.....	11
Şekil 1.9. Geometri Optimizasyonuna ait noktaların gösterimi (Taşdemir, 2010).....	19
Şekil 1.10. Protonun manyetik alan olmadığı zaman ve manyetik alan içindeki hareketi (Young ve Freedman, 2011).....	29
Şekil 1.11. Bir çekirdeğin manyetik alanı içindeki enerji seviyelerindeki yarılmalar (Balci, 2013).....	29
Şekil 1.12. Rezonans ve durulma olaylarının şematik gösterimi (Balci, 2013).....	31
Şekil 1.13. Tetrametilsilan (TMS) molekülünün yapısı.....	32
Şekil 1.14 p-Metilbenzilnitriline ait a) 60 MHz ve b) 100 MHz'lik NMR spktrumlarının TMS'ye göre Hz biriminden uzaklıkları (Balci, 2013).....	33
Şekil 1.15. ^1H ve ^{13}C çekirdeklerinin sabit \vec{B} manyetik alandaki eberji seviyeleri (Balci, 2013).....	36
Şekil 4.1. HMAT ligandının şematik moleküler yapısı.....	56
Şekil 4.2. HMAT ligandına ait ^1H NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.3. HMAT ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.4. HMAT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	60
Şekil 4.5. HMAT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	61

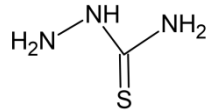
Şekil 4.6. HMAET ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	63
Şekil 4.7. HMAET ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	64
Şekil 4.8. HMAET ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	65
Şekil 4.9. HMAET ligandının 2GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 2GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	66
Şekil 4.10. HMAET ligandının şematik moleküler yapısı.....	68
Şekil 4.11. HMAET ligandına ait ^1H NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.12 HMAET ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.13. HMAET ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	72
Şekil 4.14. HMAET ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	73
Şekil 4.15. HMAET ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	75
Şekil 4.16. HMAET ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	76
Şekil 4.17. HMAET ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	77
Şekil 4.18. HMAET ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	78
Şekil 4.19. HMAET ligandının şematik moleküler yapısı.....	80
Şekil 4.20. HMAET ligandına ait ^1H NMR spektrumu.....	82
Şekil 4.21. HMAET ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.....	83
Şekil 4.22 HMAET ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	84
Şekil 4.23 HMAET ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	85
Şekil 4.24. HMAET ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	87
Şekil 4.25. HMAET ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	88

Şekil 4.26. HMAPT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAPT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	89
Şekil 4.27. HMAPT ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAPT ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	90
Şekil 4.28. MAPPT molekülünün şematik moleküler yapısı.....	92
Şekil 4.29. MAPPT ligandına ait ¹ H NMR spektrumu.....	94
Şekil 4.30. MAPPT ligandına ait ¹³ CNMR spektrumu.....	95
Şekil 4.31. MAPPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	96
Şekil 4.32. MAPPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	97
Şekil 4.33. MAPPT ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	99
Şekil 4.34. MAPPT ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	100
Şekil 4.35. MAPPT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	101
Şekil 4.36. MAPPT ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	102
Şekil 4.37. MAPT molekülünün şematik moleküler yapısı.....	104
Şekil 4.38. MAPT ligandına ait ¹ H NMR spektrumu.....	106
Şekil 4.39. MAPT ligandına ait ¹³ CNMR spektrumu.....	107
Şekil 4.40. MAPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	108
Şekil 4.41. MAPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.....	109
Şekil 4.42. MAPT ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	111
Şekil 4.43. MAPT ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	112
Şekil 4.44. MAPT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	113
Şekil 4.45. MAPT ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).....	114

1. GİRİŞ

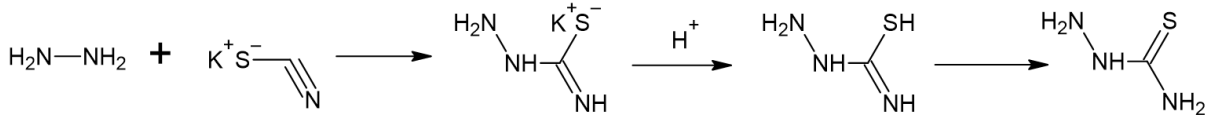
1.1. Tiyosemikarbazit Bileşikleri

Tiyosemikarbazit yapıları, azot, kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan bir primer hidrazid olan organik bileşiklerdir. Tiyosemikarbazit kristalleri, serbest halde, su ve etil alkolde çözünür. Bu kristaller, ince uzun veya plakalar halinde ve kristal yapısına bağlı olarak tiyosemikarbazit bileşiğinin erime noktasının 170 – 181 °C arasında değişebilmektedir (Gatterman-Wieland, 1975; Glatta ve Pitha, 1933). Tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısı Şekil 1.1’de gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısı (Güveli, 2012).

Tiyosemikarbazit, hidrazin (H_2N-NH_2) ile potasyum rodanür ($KSCN$) bileşiklerinin pH değeri 5.5 – 6.6 arasında 104 – 110 °C’de susuz alkolde geri soğutucu altında kaynatılması ile elde edilmektedir (Gospodinov vd., 1962). Tiyosemikarbazon bileşikleri, alifatik, aromatik, heterosiklik aldehitler veya ketonlarla tiyosemikarbazit türevleri ile kondenzasyon sonucu elde edildiğinden tiyosemikarbazit bileşikleri tiyosemikarbazon bileşikleri için bir başlangıç malzemesidir ve reaksiyon şeması Şekil 1.2’de gösterilmektedir (Bourosh vd., 1987).



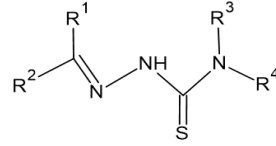
Şekil 1.2. Tiyosemikarbazit bileşiğinin eldesi (Güveli, 2012).

1.1.1. Tiyosemikarbazit Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Tiyosemikarbazit ve türevleri, yapısında bulunan potansiyel kükürt ve azot donör atomları nedeniyle ligand olarak araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Youssef vd., 2009). Bu ilgi sadece multifonksiyonel koordinasyon formlarının yapısal kimyası nedeniyle değil aynı zamanda tıp ve farmasötik alanlarındaki önemleri nedeniyle de kazanılmıştır. Tiyosemikarbazit antibakteriyel, antifungal, antikanser ve herbisidal aktiflikleri barındıran biyolojik aktiviteler sergileyen bileşiklerdir (Youssef vd., 2009). Bu bileşikler, potansiyel antibakteriyel (Hassannien vd., 2008; Keshk vd., 2008), antifungal (Emara vd., 2009), antitümör (Angelusiu vd., 2009) özellikleri gibi biyolojik özelliklerinden dolayı üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir.

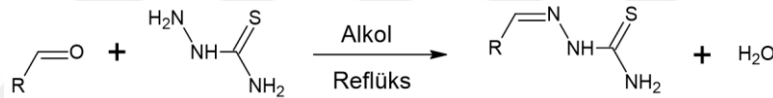
1.2. Tiyosemikarbazon Bileşikleri

Tiyosemikarbazon yapıları karbon, azot, kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan organik bileşiklerdir. Tiyosemikarbazonun genel yapısı Şekil 1.3'te gösterilmektedir.



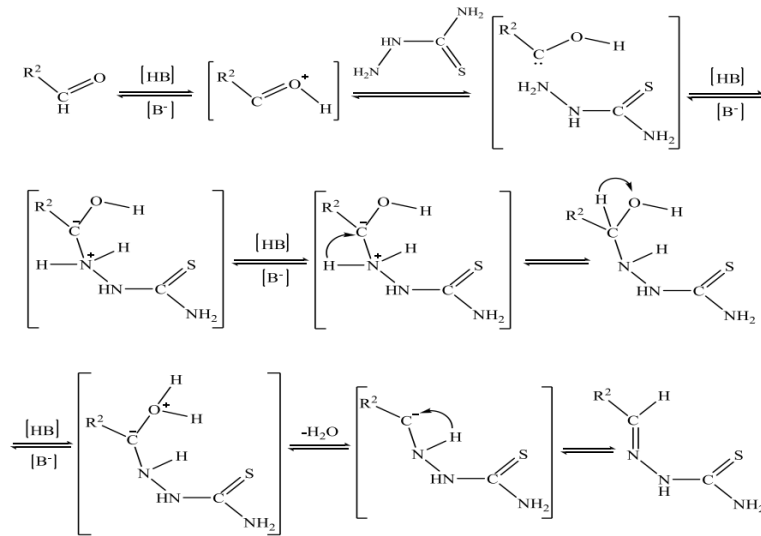
Şekil 1.3. Tiyosemikarbazonun genel yapısı (Güvenli, 2012).

Tiyosemikarbazon bileşikleri alifatik, aromatik, heterosiklik aldehitler veya ketonlarla tiyosemikarbazit türevleri ile kondenzasyon sonucu elde edilmektedir. Genel olarak tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezleri, karbonil bileşiği ile tiyosemikarbazidin 1:1 mol oranında, su:etanol karışımında geri soğutucu altında kaynatılması ile gerçekleşmektedir (Ceritoğlu, 2000). Aldehitlerden tiyosemikarbazon bileşiklerinin sentezi Şekil 1.4'te gösterilmektedir.



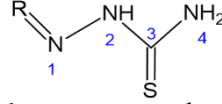
Şekil 1.4. Aldehitlerden tiyosemikarbazon bileşiklerin sentezinin eldesi (Salt, 2015).

Bu bir kondenzasyon reaksiyonudur ve su ayrılması gözlenmektedir. Tiyosemikarbazon bileşiklerinin oluşum mekanizması Şekil 1.5'te gösterilmektedir.



Şekil 1.5. Aldehitlerden tiyosemikarbazon bileşiklerin sentezinin mekanizması (Dönmez, 2013).

Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry veya IUPAC) sistemine göre adlandırılırken, numaralandırma molekülün hidrazin grubundan başlar (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Tiyosemikarbazonun numaralandırması (Duman, 2014).

Tiyosemikarbazon bileşikler katı halde genellikle tiyon formunda bulunurken, çözüldüğünde şelat oluşturabilmesi için tiyon-tiyol tautomerlerinin dengede olduğu karışım halinde bulunurlar. Her iki form çözücü, pH ve sıcaklığa bağlı olarak dengededir (Pall vd., 2002; Kurup ve Joseph, 2003; Konstantinovic vd., 2007; Kılıç, 2007; Kılıç, 2008; Basuli vd., 1997; Agarwala ve Reddy, 1988). Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol tautomerleri Şekil 1.7’de gösterilmektedir.



Şekil 1.7. Tiyosemikarbazonların tiyon ve tiyol tautomerleri (Albar, 2014).

1.2.1. Tiyosemikarbazon Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Tiyosemikarbazon bileşikler multidentat ligand olarak davranırlar ve bu özelliğinden kaynaklanan yapı esnekliği sayesinde geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler, ilk zamanlarda aldehit, keton ve kinonların teşhisinde kullanılmak için hazırlanmıştır ve daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda görülen biyolojik etkileri ile birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir (Hingorani ve Agarwala, 1990; Cardia vd., 2000; Wilson vd., 1974). Tiyosemikarbazon bileşiklerinin izotiyosemikarbazon formlarını gösteren Plumitallo ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada, karbon sayısının dörtten büyük olmamak şartıyla yapıdaki kükürt atomuna bir alkil zincirinin bağlanmasıyla biyolojik aktivitenin önemli derecede arttığını belirtmişlerdir.

Tek hücreli protozoal parazitlerinden kaynaklanan sıtma, Chagas ve uyku hastalığının tedavisi için aromatik aldehit tiyosemikarbazon bileşikler insanlarda kullanılmaktadır (Çobanoğlu, 2005; Liberta ve West 1992; Kumamoto vd., 1990). Antitümör ilaç araştırması, Brockman ve ark. (1956) tarafından yapılan çalışma ile 2-formilpridin tiyosemikarbazon bileşiğinin, farelerde L1210, L4946 lösemiye karşı aktif olduğunun

bulunmasıyla başlamıştır. Tiyosemikarbazon bileşiklerin; antikonvülsan (Kshirsagar vd., 2009), anti-HIV (Kshirsagar vd., 2009), antifungal (Kshirsagar vd., 2009), antimalaryal (Klayman vd., 1979), antibakteriyel (özellikle antitüberküloz) (Wilson vd., 1974), antienflamatuvar (Wilson vd., 1974), antitripanosomal (Greenbaum vd., 2004), antiparazit (Trichomonas vaginalis'e karşı) (Barrett ve Bays, 1962), antitümör (Giner-Sorolla vd., 1973) ve antineoplastik (Brockman vd., 1956) biyolojik aktivitelere sahip oldukları kaynaklarda yazılıdır.

1.3. Teorik Temeller

Bir sistemin durumunun Ψ_0 dalga fonksiyonu ile tanımlanabileceğini kuantum mekaniğinin postülatlarından olan birinci postülası ile ifade edilir. Fiziksel niceliğe karşılık gelen bir \hat{O} operatörünün olduğu kuantum mekaniğinin ikinci postülasında yer alır. Bir operatörün öz fonksiyonları, o operatörün uzayı geren baz vektörlerini meydana getirmesi üçüncü postülada yer alır. Eğer baz vektörleri (Ψ_0 dalga fonksiyonları) normalize olmamışlarsa, operatörün beklenen değeri

$$\langle \Psi_0 | \hat{O} | \Psi_0 \rangle = \frac{\int \Psi_0^* \hat{O} \Psi_0 dv}{\int \Psi_0^* \Psi_0 dv} \quad (1.1)$$

şeklinde tanımlanır. Ψ_0 dalga fonksiyonları normalize iseler

$$\langle \Psi_0 | \hat{O} | \Psi_0 \rangle = \int \Psi_0^* \hat{O} \Psi_0 dv \quad (1.2)$$

şeklinde tanımlanır. Herhangi bir fiziksel niceliği hesaplamak için moleküler bir sistemde o fiziksel niceliğe karşılık gelen operatör belirlenir ve ardından sisteme ait Schrödinger denkleminin çözümü ile elde edilen normalize edilmiş dalga fonksiyonları kullanılarak Denklem (1.1)'deki integraller hesaplanır. Kuantum mekaniğine göre, sistemin enerjisi ve buna bağlı olarak diğer fiziksel özelliklerin hesaplanabilmesi için bir sisteme ait Schrödinger denkleminin tam olarak çözülebilmesi gerekir. Schrödinger denklemi ile Hidrojen atomu tam olarak çözülebilmesine karşın çok elektronlu sistemlerde, denklemin tam çözümü yapılamamaktadır. Çok elektronlu sistemler için yaklaşık teoriler kullanılır. Bunlardan birisi elektronik yapı teorisidir. Bu teori, bazı matematiksel yaklaşımlar kullanarak Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümler sağlamayı amaçlamaktadır. Molekülün geometrik yapısı, Schrödinger denkleminin yazılmasında ve çözümlenmesinde önemlidir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.1. Schrödinger Denklemi

Moleküller için kullanılan kuantum mekaniksel hesaplamalarında moleküle ait zamandan bağımsız Schrödinger denkleminin çözümlerinin bilinmesi gerekir (Schrödinger, 1926). Bu denklem

$$H\Psi_0(r, R) = E\Psi_0(r, R) \quad (1.3)$$

şeklindedir. Denklem (1.3)'te yer alan ifadelerden, H Hamiltoniyon operatörü, E sistemin enerjisi, $\Psi_0(r, R)$ sistemin dalga fonksiyonları şeklindedir ve r elektronların, R çekirdeklerin konum vektörlerini sembolize eder. Bir sistemin Hamiltoniyen operatörü, sistemin toplam kinetik enerjisi

$$T = - \sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m_i} \nabla_i^2 \quad (1.4)$$

potansiyel enerjisi

$$V = \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1.5)$$

ve operatörün toplamı

$$H = T + V \quad (1.6)$$

$$H = - \sum_i \frac{h^2}{8\pi^2 m_i} \nabla_i^2 + \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1.7)$$

şeklinde tanımlanır. Denklem (1.7)'deki toplamlar, sistemin tüm parçacıklar üzerinden tanımlanır. m_i parçacıkların kütlelerini, h Planck sabitini, r_{ij} iki parçacık arasındaki mesafeyi, q_i ve q_j parçacıkların yüklerini temsil etmektedirler. Elektronlar için $q_i = -e$ çekirdekler için ise $q_j = +Z_i e$ şeklinde ifade edilmektedir.

Elektron ve M çekirdekten meydana gelen bir molekülün Denklem (1.7)'deki Hamiltoniyen, atomik birimlerde yazılırsa

$$H = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>1}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.8)$$

denklemini elde edilir. Denklem (1.8)'de yer alan $r_{iA} = |r_i - r_A|$, burada i . elektronla A . çekirdek arasındaki mesafeyi ve $r_{ij} = |r_i - r_j|$ ise i . elektronla j . elektron arasındaki mesafeyi, $R_{AB} = |R_A - R_B|$ ise A ile B çekirdeği arasındaki mesafeyi temsil etmektedir. M_A , A . çekirdeğin kütlesi ile elektron kütlesi arasındaki oranı ve Z_A , A . çekirdeğin atom numarasını sembolize etmektedir.

Denklem (1.8)'deki Hamiltoniyen beş terimden oluşmaktadır. Bu terimler sırasıyla, ilk terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim atom çekirdeklerinin kinetik enerjisini, üçüncü terim elektronla atom çekirdekleri arasındaki Coulomb etkileşmesini, dördüncü terim elektron-elektron etkileşmesini ve beşinci terim ise çekirdek-çekirdek etkileşmesi şeklindedir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.2. Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Çok elektronlu atomlar ve moleküller için yazılmış Schrödinger denkleminin çözümü için bazı yaklaşımlar yapılır. Schrödinger denkleminin çözümünü yapabilmek için bu yaklaşımlardan biri Born-Oppenheimer yaklaşımıdır. Bu yaklaşıma göre, çekirdek hareketleri ve elektronik hareketleri birbirinden ayrılır (Born ve Oppenheimer, 1927). Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, çekirdeğin kütlesi elektronların kütlesinden çok büyüktür ve elektronlardan daha yavaş hareket ederler. Bundan dolayı, çekirdekler sabit kabul edilip, elektronlar bu sabit çekirdeğin alanında hareket eden parçacıklar olarak kabul edilebilirler.

Bu durumda, Hamiltoniyen ifadesindeki ikinci terim yani çekirdeklerin kinetik enerjisi terimi ihmal edilebilir ve beşinci terim olan çekirdekler arasındaki etkileşim bir sabit kabul edilir. Kalan diğer terimler ise elektronik Hamiltoniyen olarak tanımlanır. Elektronik Hamiltoniyen, M tane sabit kalmış çekirdek yükü etrafında hareket eden N elektronunu temsil eder ve

$$H_{elekt} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{R_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (1.9)$$

denklemini elde edilir. Elektronik Schrödinger denklemini

$$H^{elekt} \Psi(r) = E^{elekt} \Psi(r) \quad (1.10)$$

şeklinde dir. Denklem (1.10)'da yer alan E^{elekt} elektronik enerjidir, çekirdeklerin koordinatları olan R hesaplarına parametrik olarak katılır ve sistemin toplam enerjisi ise,

$$E^{topl}(R) = E^{elekt} - \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.11)$$

şeklinde elde edilir. Elde edilen Denklem (1.11), moleküler potansiyel enerji yüzeylerini tanımlar. Tanımlanan bu moleküler potansiyel enerji yüzeyleri farklı çekirdek dizilişlerine karşılık gelir.

Çok elektronlu bir sistem için Schrödinger denkleminin yazılması kolaydır ama He atomu gibi iki elektronlu bir sistem için Schrödinger denkleminin tam bir çözümünü yapmak imkansızdır. Bunun sebebi, Hamiltoniyendeki elektron-elektron Coulomb etkileşim operatöründen kaynaklanmaktadır. Bu operatör, Schrödinger denkleminin çok elektronlu sistemlerde değişkenlerine ayrılmasını imkansız kıldığı için elektronik Schrödinger denklemini bir dizi yaklaşıklıklar getirilerek çözülebilmektedir. Bu denklemin yaklaşık çözümleri, elektronik yapı teorisi hesaplamaları ile yapılır. Bu amaçla elektronik yapı teorisinde ya varyasyonel metodlar ya da pertürbasyon metodları olmak üzere birçok farklı metod geliştirilmiştir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.3. Çok Elektronlu Sistemlerde Elektronik Schrödinger Denkleminin Yaklaşık Çözümleri ve Elektronik Yapı Teorisi Metodları

Çok elektronlu sistemlerin elektronik Schrödinger denkleminin tam çözümünün yapılamamasından yukarıda bahsedilmiştir. Çok elektronlu sistemler için yaklaşık teoriler kullanılır ve bunlardan birisi elektronik yapı teorisidir. Bu teori, bazı matematiksel yaklaşıklıklar kullanılarak Schrödinger denklemine yaklaşık çözümler sağlamayı amaçlar.

Elektronik yapı teorisinde hesaplama metotları Yarı deneysel metotlar ve *Ab-initio* metotlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Yarı deneysel metotlarda bilinen bazı deneysel ölçüm sonuçları teorik hesaplamalarda kullanılır ve burada Schrödinger denklemi için yaklaşık çözümler elde edilmeye çalışılmaktadır.

Ab-initio metotlarında, kuantum mekaniğinin yasaları kullanılarak hiçbir deneysel veri kullanmadan teorik hesaplamalar yapılmaktadır. *Ab-initio* moleküler orbital teori (*Ab-initio* MO) ve Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi (Density Functional Theory) (DFT) olmak üzere *Ab-initio* metotları iki farklı teoriye dayandırılır. Bu her iki teorinin temelinde elektronik Schrödinger denklemi için yaklaşık çözümler getirir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.4. *Ab Initio* Moleküler Orbital Teori Metodları

Atomik ve moleküler sistemlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin herhangi bir deneysel veri kullanılmadan teorik olarak hesaplanmasında *Ab-initio* hesaplama teknikleri kullanılmaktadır. Deneysel verilerin, hesaplamalarda gerek duyulmaması ve tamamen teorik olması, deneycilerin çalışmalarını karşılaştırmalarına olanak sağlar

Tüm *Ab-initio* hesaplamaları, esas olarak zamandan bağımsız Schrödinger denklemlerini yaklaşık metotlarla çözmeyi amaçlamaktadır. Çok parçacıklı sistemlerde, parçacıklar arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasında zorluklarla karşılaşılır ve bu zorluklardan dolayı Schrödinger denkleminin çözümü imkansız hale gelir. Bundan dolayı, çok parçacıklı sistemleri kuantum mekaniksel olarak incelerken Hartree-Fock (HF) metodu, Konfigurasyon Etkileşimleri (Configuration Interaction) (CI) metodu, Moller-Plessett Pertürbasyon Teorisi metodu (MP) ve *Ab-initio* MO metodları olmak üzere bir dizi yaklaşık metotlar kullanılır (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.4.1. Hartree-Fock Metodu

Hartree-Fock yöntemi, çok elektronlu sistemlerde elektronik Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümleri için kullanılır. Dalga fonksiyonları antisimetriktir ve Pauli dışarlama prensibine uygun bir yöntemdir.

1928'de Hartree, öz uyumlu alan SCF (Self Consistent Field) olarak adlandırılan çok elektronlu atomlar için Schrödinger denklemini çözmek için varyasyonel yöntem geliştirmiştir (Hartree, 1928). Bu yönteme göre her elektron, çekirdeğin çekimi alanının ve diğer elektronların neden olduğu itme etkileşimlerinin ortalama etkisini hesaba katan etkin bir potansiyelde hareket eder. Bu yüzden, çok elektronlu bir sistemdeki her elektron, Denklem (3.9) Schrödinger denklemi ile tek bir elektron dalga denklemine dönüştürülür. Atom veya moleküldeki elektronların birbirleriyle etkileşime girmediği varsayıldığında, her bir elektronu bağımsız olarak tanımlayan dalga fonksiyonuna orbital denir (Hartree, 1928). Atomlarla ilgileniliyorsa, bir atomdaki bir elektronu tanımlayan dalga fonksiyonuna atomik orbital, moleküllerle ilgileniliyorsa, bir moleküldeki bir elektronu tanımlayan dalga fonksiyonuna moleküler orbital denir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.4.2. Slater Determinantları

1930'da Slater, Hartree tarafından tanımlanan dalga fonksiyonları yerine N elektronlu bir sistem için Slater determinant dalga fonksiyonları geliştirdi (Slater, 1930). Slater tarafından geliştirilen dalga fonksiyonları Pauli prensibine uygundur.

Slater determinantlarında, herhangi iki elektronun uzay ve spin koordinatlarına göre antisimetrik olan toplam N elektron dalga fonksiyonu $\Psi(x_1x_2\dots x_N)$, Pauli'nin dışarlama ilkesini sağlamak için tek elektron spin orbitallerinden oluşturulur. Burada bahsi geçen N elektronlu sistem, atom veya molekül olabilir. N elektronlu olan bir sistem için en genel Slater determinant dalga fonksiyonu, eğer (n, l, m_l, m_s) , atomdaki bağımsız parçacıkların durumlarına karşılık gelen dört kuantum sayısı χ_i 'lerle temsil edilirse;

$$\Psi_0(x_1, x_2, \dots, x_N) = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(x_1) & \chi_j(x_1) & \dots & \chi_k(x_1) \\ \chi_i(x_2) & \chi_j(x_2) & \dots & \chi_k(x_2) \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \chi_i(x_N) & \chi_j(x_N) & \dots & \chi_k(x_N) \end{vmatrix} \quad (1.12)$$

Denklem (1.12)'deki determinantların sadece köşegen elemanları alınarak

$$\Psi_0(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N) = |\chi_i(\chi_1), \chi_j(\chi_2), \dots, \chi_k(\chi_N)| = |\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k| \quad (1.13)$$

şeklinde yazılabilir. Determinantın açık ifadesi

$$|\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k\rangle = (N!)^{-\frac{1}{2}} \sum_{n=1}^{N!} (-1)^{P_n} \wp_n \{\chi_i(1), \chi_j(2), \dots, \chi_k(N)\} \quad (1.14)$$

şeklinindedir. Burada \wp_n permütasyon operatörü, $(N!)^{-\frac{1}{2}}$ ise normalizasyon faktörünü yemsiil etmektedir. Burada N tane elektron ve N tane spin orbitali vardır. Bu durum elektronların fark edilmezliği ilkesini karşılar. Denklem (1.12)'deki determinantın satırları elektronlar olarak ve sütunlar da spin orbitalleri olarak yazılmıştır. İki elektronun koordinatlarının yer değiştirmesi demek, Slater determinantında iki satırın yer değiştirmesi anlamına gelir, bunun sonucunda da determinantın işaret değiştirmesine neden olur. Sonuç olarak, Slater determinant dalga fonksiyonları antisimetrikliği de sağlamış olur. İki elektronun aynı spin orbitalini işgal etmesi demek, determinantın iki sütununun aynı olması demektir. Bundan dolayı determinantın değeri sıfırdır ve sonuç olarak Slater determinant dalga fonksiyonları, Pauli ilkesine uygundur.

Slater'in, Pauli prensibine uygun Slater determinant dalga fonksiyonlarını kullanarak, Hartree'nin yazmış olduğu denklemler yerine Fock, literatürde hartree-Fock denklemleri olarak bilinen denklemleri yazmıştır (Fock, 1930; Fock, 1930).

$$\hat{F}(r_i)\chi_i(x_i) = \varepsilon_i\chi_i(x_i) \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (1.15)$$

Denklem (1.15)'te; N tane elektron ve N_N tane çekirdekten oluşmaktadır. Bir molekül için $\hat{F}(r_i)$ Fock operatörü, atomik birimlerde

$$F(r_i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{N_N} V_{iA}(r_{iA}) + \sum_{b \neq a}^N |J_b(r_i) - K_b(r_i)| \quad (1.16)$$

denklemini yazılır. Denklem (1.16)'daki ilk terim elektronun kinetik enerjisini, ikinci terim ise çekirdek-elektron etkileşmesini ifade eder. Bununla birlikte:

$$J_b(r_i)\chi_a(r_i) = \left[\int \chi_a^*(x_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_b(x_j) d x_j \right] \chi_a(r_i) \quad (1.17)$$

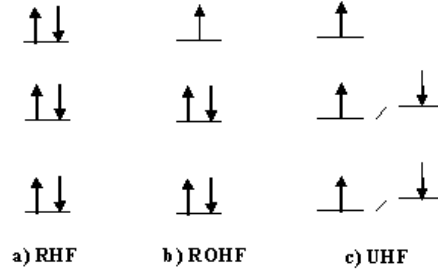
terimi coulomb etkileşim terimidir ve

$$K_b(r_i)\chi_a(r_i) = \left[\int \chi_a^*(x_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_b(x_j) d x_j \right] \chi_b(r_i) \quad (1.18)$$

terimi ise değiş tokuş (exchange) etkileşimi terimidir.

Hartree-Fock (HF) denklemleri nümerik yöntemlerle çözülebilen denklemlerdir. Ancak bu yöntemlerle yapılan çözümler pratik değildir. Roothaan ve Hall, HF denklemlerinin çözümünü basitleştirmek için moleküler orbitalleri, atomik orbitallerin lineer kombinasyonları (MO-LCAO) biçiminde yazmışlardır (Roothaan, 1951; Hall, 1951).

Kapalı kabuklu sistemler için HF hesaplamaları literatürde spin sınırlı HF (Restricted Hartree-Fock RHF) olarak adlandırılır. Hartree-Fock yöntemi kullanılarak açık kabuklu sistemlerin çalışılabilmesi için ROHF (Restricted Open Shell Hartree-Fock) spin sınırlı açık kabuk Hartree-Fock yöntemi ve UHF (Unrestricted Hartree-Fock) spin sınırsız Hartree-Fock olmak üzere iki farklı yöntem geliştirilmiştir. RHF, ROHF ve UHF yöntemlerinde elektronların orbitallere dizilişleri şematik gösterimi Şekil 1.8’de verilmiştir.



Şekil 1.8. a) Kapalı kabuklu sistemlerde spin sınırlı b) Açık kabuklu sistemlerde spin sınırlı c) Kapalı kabuk sistemlerde spin sınırsız koşullarında orbitallerdeki elektron yerleşimi ve enerji seviyelerinin şematik gösterimi.

ROHF yöntemi ile manyetik özelliklerin hesaplanabilmesi için spin polarizasyon etkileri ayrıca incelenmelidir. ROHF yönteminde hesaplanan varyasyonel enerji değerleri oldukça yüksek olduğundan hesaplamalar için pratik bir yöntem değildir. Bundan dolayı hesaplamalarda tercih edilmez (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.4.3. Spin Sınırsız Hartree-Fock Metodu

Açık kabuklu sistemler ile yapılan çalışmalarda kullanılan UHF yönteminin formalizmi Kapalı kabuklu sistemleri için Hartree-Fock yönteminden biraz farklıdır. UHF

yönteminde, HF denklemleri iki farklı spin koşulu için ayrı ayrı yazılmalıdır. Bu durumda Denk.(3-18)'deki HF denklemleri,

$$\hat{F}^{\alpha} c^{\alpha} = \hat{S}^{\alpha} c^{\alpha} \varepsilon^{\alpha} \quad (1.19)$$

$$\hat{F}^{\beta} c^{\beta} = \hat{S}^{\beta} c^{\beta} \varepsilon^{\beta}$$

şeklinde olur.

$$F^{\alpha}(r_i) = \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{N_N} V_{iA}(r_{iA}) + \sum_{b \neq a}^N J_b(r_i) - \sum_{b \neq a} K_b^{\alpha}(r_i) \quad (1.20)$$

$$K_b^{\alpha}(r_i) \chi_a(r_i) = \left[\int \chi_a^*(x_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_b(x_j) dx_j \right] \chi_b(r_i) \quad (1.21)$$

şeklinde dir. Denklem (1.21)'de K ile temsil edilen exchange terimi yalnızca paralel spinli durumlarda görünür (Szabo ve Ostlund, 1996). Açık kabuklu bir sistemdeki eşleşmemiş elektronun alfa spinine sahip olduğu varsayılın ve bu sistemde, alfa spinli elektronlar için yazılan Fock denklemindeki exchange etkileşmelerinin değeri de artacaktır. Artan bu değer, enerjiye negatif katkıda bulunduğundan, alfa spinli elektronları tarafından işgal edilen orbitallerin enerjileri, beta spinli elektronları tarafından işgal edilen orbitallerin enerjilerinden biraz daha düşük olacaktır. Bu fenomen, eşleşmemiş elektronların kendisiyle zıt spine sahip diğer elektronları polarize etmesidir. UHF yöntemiyle elde edilen dalga fonksiyonları, açık kabuklu sistemlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin incelenmesinde kullanışlı bir yöntemdir. Fakat bu yöntem, az da olsa spin kirlenmesine neden olur, örneğin dublet bir sistem bir miktar quadret özellikleri gösterebilir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.5. Elektron Korelasyonu ve Configuration Inteaction Metodu

Hartree-Fock yöntemi, çok elektronlu sistemlerin taban durumlarının enerjilerini hesaplamada ve sistemin dalga fonksiyonlarını belirlemede başarılı bir yöntemdir. Fakat Hartree-Fock yönteminin bazı yetersizlikleri vardır. Hartree Fock yöntemine göre, elektronik potansiyel enerjisi, N elektronlu bir sistemde herhangi bir elektronun kendisi dışındaki N-1 tane elektronun neden olduğu ortalama bir potansiyel ile etkileşime girdiği düşünülerek

yazılmaktadır. Bundan dolayı, elektronların anlık konumları dikkate alınır. Gerçek durumda, elektronlar aynı yüke sahip olduklarından birbirlerini iterler ve birbirlerinden uzaklaşmak istemektedirler. Elektronlarının bu durumları “coulomb korelasyonu” olarak ifade edilir.

Elektron-elektron etkileşimlerindeki korelasyon etkileri HF yönteminde dikkate alınmamaktadır. Bu sebep ile elektronlar arasındaki etkileşimin potansiyel enerjisi gerçek enerjiden biraz daha büyüktür. Bundan dolayı HF enerjisi, gerçek toplam enerjiye bir üst sınır oluşturmaktadır. Bir sistemin relativistik olmayan tam enerjisi (ϵ_0) ile Hartree-Fock yöntemi ile elde edilen (E_0) arasındaki fark, korelasyon enerjisi (E_{corr}) olarak adlandırılır.

$$E_{corr} = \epsilon_0 - E_0 \quad (1.22)$$

HF yönteminde dikkate alınan elektronlar arasındaki ortalama etkileşimler, elektron-elektron etkileşmesinde en baskın etkileşmedir. Enerji hesaplamalarında korelasyon enerjisinin değeri çok yüksek değildir. HF enerjisine katkısının çok küçük olduğu bile söylenebilir. Elektron korelasyon etkilerinin, enerjiye katkısı çok küçüktür. Bundan dolayı, diğer moleküler özelliklerin (elektriksel ve manyetik özellikler) hesaplanmasında çok büyük önem taşımaktadır.

Configuration Interaction (CI) metodu, HF taban durumunun ve uyarılmış durumlarının Slater determinantlarının bir lineer kombinasyonu ele alınarak, N elektronlu bir sistemin tam dalga fonksiyonunu oluşturduğundan, korelasyon etkilerini hesaba katan bir metottur. Varyasyonel bir yöntem olan SCF teknikleri, bir sistem için oluşturulan bu başlangıç dalga fonksiyonlarını bu sistemin enerjisini minimize edecek şekilde düzenler. SCF hesaplamalarından sağlanan dalga fonksiyonları daha sonra atomik veya moleküler sistemin özelliklerini hesaplamak için kullanılırlar (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.5.1. Sınırlandırılmış Configuration Interaction Metodu

Full-CI yöntemi, Schrödinger denkleminde tam çözümler sağlanmasına rağmen orta büyüklükte baz setleri kullanıldığında, Full-CI hesaplamaları çok küçük sistemler için pratik olmadığından dolayı, hesaplamalarda pratikliği sağlamak için sınırlandırılmış CI yöntemleri kullanılmaktadır. Kapalı kabuk sistemleri için korelasyon etkileşimleri incelenmiştir. Buna literatürde spin sınırlı korelasyon etkileşimleri adı verilir.

Enerjisi hesaplanacak olan sistem, iki veya daha fazla bağımsız parçaya ayrılabilirse, parçalara ayrılan sistemin her bir parçanın enerjilerinin toplamını sistemin enerjisine eşit olarak hesaplayan yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler, literatürde büyüklük-uyumlu (Size-Consistent) yöntemler olarak bilinmektedir. Full-CI yöntemi varyasyonel ve büyüklük-uyumlu olmasına karşın CIS, CID, CISD yöntemleri varyasyoneldir ama büyüklük-uyumlu değildir. Sistemin büyüklüğü arttıkça, sınırlandırılmış korelasyon etkileşmelerinden meydana gelen yöntemlerdeki bu eksiklik kendini daha çok hissettirir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.3.6. Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi

Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi (DFT), elektron korelasyon problemini çözmek için alternatif bir yaklaşım sunar. CI yöntemleri ile DFT yöntemlerinin çok elektronlu sistemlerde farklılıkları vardır (Parr ve Yang, 1989; Seminario ve Politzer, 1995; Parr ve Yang, 1996). N elektronlu bir sistemde DFT, HF ve CI yöntemlerinin bireysel olarak elektronların hareketiyle ilgilenmediği gibi DFT de bireysel olarak elektronların hareketleriyle ilgilenmez, uzayın herhangi bir noktasında yerleşmiş elektron yoğunluğu ile ilgilenir. HF ve CI yöntemlerindeki sistemin dalga fonksiyonlarıyla ilgilenirken DFT, sistemin elektron yoğunluğu ile ilgilenir (Parr ve Yang, 1989; Parr ve Yang, 1996).

Hohenberg ve Kohn (HK) (Hohenberg ve Kohn, 1964) tarafından 1964'te ortaya atılan DFT'ye dayalı iki ana teorem vardır (Slater, 1974).

Bu teoremlerden birincisi, durağan bir kuantum mekaniksel sistemin her bir gözlenebilir taban durum yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak yazılabilir. Teoremlerden ikincisi ise varyasyonel yöntem kullanılarak taban durum yoğunluğu tam olarak hesaplanabilir.

Born-Oppenheimer (Born ve Oppenheimer, 1927) yaklaşımına göre, elektronlardan meydana gelen bir sistemdeki çekirdeklerin konumları sabittir. Bundan dolayı, taban durumunda bulunan, sistemin toplam enerjisini minimum yapacak olan çekirdek koordinatları seçilir ve böylelikle böyle bir çekirdek alanındaki elektron yoğunluğu dahil her şey, sistemin toplam enerjisini en düşük yapmak için kendilerini ayarlarlar.

Hohenberg ve Kohn (HK) (Hohenberg ve Kohn, 1964) tarafından ortaya atılan teoremlerden birincisi, N elektronlu bir sistemin $V(r)$ dış potansiyelinin bağımsız olarak $\rho(r)$

elektron yoğunlukları tarafından belirlenebilir. Sistemin hamiltoniyeni ve taban durumu dalga fonksiyonları sadece elektron yoğunluğuna bağlıdır ve böylece sistemin enerjisi elektron yoğunluklarının bir fonksiyoneli olarak yazılabilir. Elektron yoğunluğuna bağlı sistemin enerjisi

$$E[\rho] = \int \rho(r)V(r)dr + T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (1.23)$$

şeklinde yazılabilir. Denklem (1.23)'te $T[\rho]$ kinetik enerji ve $V_{ee}[\rho]$ elektron-elektron etkileşme enerjisidir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

HK tarafından öne sürülen ikinci teorem, varyasyon ilkesine benzemektedir. Herhangi bir sistemin $\rho'(r)$ elektron yoğunluğuna karşılık gelen $E[\rho']$ enerjisi, sistemin taban durumuna karşılık gelen gerçek enerji değerinin bir üst limitidir.

$$E[\rho'] \geq E[\rho] \quad (1.24)$$

Denklem (1.24)'te $E[\rho]$, sistemin taban durumuna karşılık gelen gerçek enerjiyi ifade etmektedir.

1965'te Kohn ve Sham (KS) (Kohn ve Sham, 1965) teoriyi biraz geliştirdiler ve DFT'nin bazı pratik uygulamalarını yaptılar (Vosko vd., 1980). Kohn ve Sham, birbirleriyle etkileşime giren N elektronlu bir sistemin Schrödinger denklemini, sistemin elektron yoğunluğunu veren bir dizi tek parçacık denklemi cinsinden yazmıştır.

Başlangıçta birbirleriyle etkileşime girmeyen N elektronlu bir referans sistem olsun. Bu N elektronunun N tane orbitalini, Kohn ve Sham tarafından elde etmek için önce,

$$H_s = \sum_i^N -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_N(r) \quad (1.25)$$

Denklem (1.25)'teki Hamiltoniyen ifadesi yazılmıştır. Sistemin taban durumunun gerçek dalga fonksiyonu

$$\Psi_s = \frac{1}{\sqrt{N!}}|\psi_1\psi_2 \dots \psi_N\rangle \quad (1.26)$$

şeklindedir. Burada ψ_i 'ler, tek elektron Hamiltoniyen'in en düşük enerjili özfonksiyonlarını ifade eder.

$$H_s = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_N(r) \quad (1.27)$$

$$H_s\psi_i = \varepsilon_i\psi_i \quad (1.28)$$

şeklinde yazılır. $V_N(r)$ 'nin dış potansiyelinde, birbiri ile etkileşime girmeyen sistemin toplam enerjisi

$$E_s[\rho] = T_s[\rho] + \int V_N(r)\rho(r)dr \quad (1.29)$$

şeklindedir yazılır. Denklem (1.29)'da $T_s[\rho]$, referans sisteminin kinetik enerjisini ifade eder ve

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2}\nabla_i^2 | \psi_i \rangle \quad (1.30)$$

şeklinde yazılır.

Gerçek bir sistemde, N elektronları birbirleriyle etkileşime girmekte ve enerji ifadesinde, $J[\rho]$ Coulomb etkileşim enerjisi ve $E_{XC}[\rho]$ exchange-korelasyon terimleri yer almalıdır ve sonuç olarak gerçek bir sistemin toplam enerjisi

$$E_s[\rho] = T_s[\rho] + \int V_N(r)\rho(r)dr + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (1.31)$$

denklemini şeklinde yazılır. Denklem (1.31)'de $T[\rho]$ gerçek sistemin kinetik enerji fonksiyoneli temsil eder ve $E_{XC}[\rho]$ terimi,

$$E_{XC}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (1.32)$$

$$V_{eff}(r) = V_N(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + V_{XC}(r) \quad (1.33)$$

denklemini sistemin efektif potansiyel denklemdir. Denklem (1.33)'te $V_{XC}(r)$, exchange-korelasyon potansiyelini temsil eder ve

$$V_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (1.34)$$

şeklinde yazılır. Denklem (1.27)'deki Hamiltoniyen bağıntısı, referans sistemin kinetik enerjisi ile gerçek sistemin efektif potansiyel terimlerinden oluşmaktadır. Buraya kadar yapılan işlemlerden yola çıkarak, Kohn ve Sham tarafından tek elektron denklemleri için

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}\right)\psi_i^{KS} = \varepsilon_i\psi_i^{KS} \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (1.35)$$

şeklinde bir ifade türetilmiştir. Denklem (1.35)'teki ψ_i^{KS} özfonksiyonları, Kohn-Sham orbitallerini ifade eder. Bu orbitaller kullanılarak, sistemin elektron yoğunluğu

$$\rho(r) = \sum_i^N |\psi_i^{KS}|^2 \quad (1.36)$$

şeklinde yazılabilir. KS denklemleri HF denklemlerinin çözüldüğü gibi çözülebilmesi için KS orbitalleri LCAO yaklaşımına göre yazılmalı ve ancak $E_{XC}[\rho]$ terimi bilinmelidir. Ama $E_{XC}[\rho]$ fonksiyoneli tam olarak yazılamadığından dolayı bu terimi yazabilmek için yerel yoğunluk yaklaşımı (Local Density Approximation LDA) (Parr ve Yang, 1989; Seminario ve Politzer 1995; Vosko vd., 1980; Ziegler, 1991) ve genelleştirilmiş gradyant yaklaşımı (GGA) (Perdew, 1986; Lee vd., 1988; Perdew ve Wang, 1992; Labanowski ve Andzelm, 1991; Perdew ve Wang, 1986; Becke, 1988) gibi yaklaşımlar yapılmaktadır. Bu yaklaşımlar yapıldığında, $E_{XC}[\rho]$ terimi iki parçaya ayrılır. Bunlar exchange fonksiyonelleri $E_X[\rho]$ ve korelasyon fonksiyonelleri $E_C[\rho]$ terimleridir ve $E_{XC}[\rho]$ terimi

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad (1.37)$$

şeklinde yazılır.

Kohn ve Sham tarafından DFT teorisini moleküler sistemlere uygulamak için yaklaşım geliştirmiştir. Yapılan ilk yaklaşım, yerel spin yoğunlukları yaklaşımıdır (Local Spin Density Approximation, LSDA) (Parr ve Yang, 1989; Seminario ve Politzer 1995; Slater, 1974). Bu yaklaşımda Exchange-korelasyon enerjisi,

$$E_{XC}^{LSDA} = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}^{LSDA} [\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r)] dr \quad (1.38)$$

şeklinindedir. Denklem (1.38)'deki ε_{XC}^{LSDA} , parçacık başına exchange-korelasyon enerjisini ifade eder. Bu yaklaşım çerçevesinde, exchange fonksiyonelleri Slater tarafından geliştirilmiş

olup, korelasyon terimleri Vasko, Wilk ve Nusair tarafından geliştirilmiş bunların baş harfleri olan SVWN fonksiyonelleri oluşturulmuştur (Ziegler, 1991). LSDA fonksiyonelleri moleküler hesaplamalarda kullanışlıdır. Fakat bu fonksiyoneller, moleküler bağ enerjilerinin hesaplanmasında gerçek değerlerden çok büyük sapmalara yol açmıştır (Labanowski ve Andzelm, 1991).

LSDA yaklaşımından elde edilen exchange-korelasyon fonksiyonellerine yerel spin gradyentleri de eklenerek düzeltmeler yapılmıştır. Bu düzeltmeler sonucunda GGA yaklaşımı

$$E_{XC}^{GGA} = \int [\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)] dr \quad (1.39)$$

şeklindedir. Korelasyon fonksiyonellerine GGA düzeltmeleri yapılarak, Perdew (P86) (Perdew, 1986), Lee, Yang ve Parr (LYP) (Vosko vd., 1980), Perdew ve Wang literatürde (PW91) (Weniger ve Steinborn, 1983) ile bilinen korelasyon düzeltmelerini yapmışlardır. Bu korelasyon düzeltmeleri arasından özellikle LYP fonksiyonelleri korelasyon enerjilerini oldukça iyi hesaplamaktadır.

Exchange fonksiyonellerine GGA düzeltmeleri yapılarak, Perdew ve Yang literatürde (PW86) (Perdew ve Wang, 1986), Becke (B88) (Becke, 1988) ile bilinen fonksiyoneller türetilmiştir.

LSDA yaklaşımına GGA düzeltmeleri yapılarak birçok hesaplamalarda daha iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ama termokimyasal hesaplamalarda ve reaksiyon bariyer yüksekliklerinin hesaplanmasında bazı sorunlarla karşılaşmıştır. Bu sorunları ortadan kaldırmak için Becke, adyabatik uyum formülünü türetmiş ve yarım-yarım fonksiyoneller olarak adlandırılan fonksiyonelleri elde etmiştir (Becke, 1993).

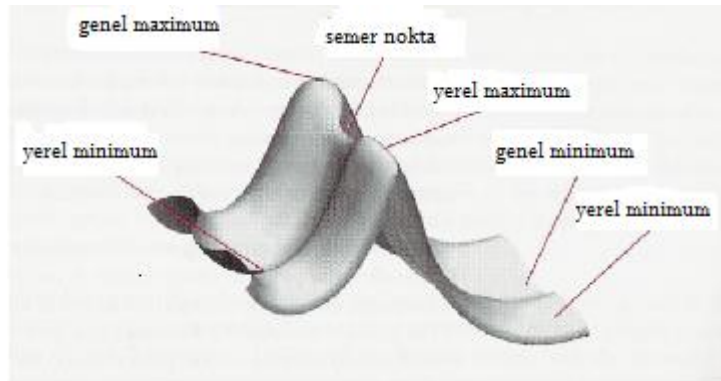
DFT'ye en büyük katkılardan biri, 1993 yılında Becke'nin, exchange terimini hibrit fonksiyonelleri olarak adlandırılan fonksiyonellerle ifade etmesi ile olmuştur (Becke, 1993). Becke'nin üç parametrelili hibrit fonksiyoneli yani B3LYP olarak bilinen bu fonksiyonel HF exchange, LSDA exchange korelasyonu ve gradyent düzeltme terimlerini barındırmaktadır. Becke'nin elde etmiş olduğu hibrit exchange fonksiyonelleri ile farklı korelasyon fonksiyonelleri birleştirilebilir, birleştirilen bu fonksiyoneller amaca göre farklı DFT yöntemleri oluşturulabilmektedir. Örneğin, Becke'nin hibrit fonksiyonellerini ile LYP korelasyon fonksiyonelleri birleştirilerek B3LYP metodunda exchange fonksiyoneli elde edilir (Szabo and Ostlund, 1996; Foresman and Frisch, 2015).

1.4. Geometri Optimizasyonu

Moleküler geometrinin teorik olarak belirlenmesi, moleküler kuantum mekaniğinin en başarılı uygulamalarından biridir. ab-initio metotları ile bağ uzunlukları deneysel değerlere ± 0.02 Angstrom ve bağ açıları ise $\pm 5^0$ değerlerde yaklaşıklıkla hesaplanmaktadır (Szabo ve Ostlund, 1982).

Moleküldeki elektronların koordinatları atomların dizilişlerine bağlıdır ve atomların dizilişleri de molekül geometrisine bağlıdır. Bundan dolayı, molekül geometrisi, molekül enerjisinin hesaplanmasında büyük önem taşır. Molekül geometrisindeki yapılan küçük değişiklikler bile, molekülün enerjisini etkilemektedir. Molekülün en kararlı durumlarını belirlemek için geometri optimizasyonu yapılmaktadır. Geometri optimizasyonu sonucunda, molekülün enerjisinin minimum olduğu yani molekülün en kararlı olduğu atomik dizilişler elde edilir.

Molekülün potansiyel enerji yüzeylerinin incelenmesi sonucunda farklı molekül geometrilerinin, molekül enerjisi üzerindeki etkisi anlaşılmaktadır. Molekül enerjisi, çekirdeklerin konumlarının bir fonksiyonu olup bu fonksiyon, şekilde gösterildiği gibi moleküldeki tüm olası atom dizilişlerine karşılık gelen bir potansiyel enerji yüzeyini tanımlamaktadır.



Şekil 1.9. Geometri Optimizasyonuna ait noktaların gösterimi (Taşdemir, 2010).

Potansiyel enerji yüzeyi, molekülün geometrisi ile enerjisi arasında matematiksel bir bağıntı kurmaktadır. Potansiyel enerji yüzeyi üzerinde bulunan genel maksimum, yerel maksimum, genel minimum, yerel minimum semer noktası olmak üzere her bir nokta farklı bir geometriyi tanımlar (Şekil 1.9).

Potansiyel enerji yüzeyinin en yüksek noktası genel maksimum iken potansiyel enerji yüzeyinin en düşük noktasının olduğu bölge genel minimumdur. Potansiyel enerji yüzeyinin belirli bir alanındaki en yüksek noktası yerel maksimum iken potansiyel enerji yüzeyinin belirli bir alanındaki en düşük noktadır ise yerel minimumdur.

Potansiyel enerji yüzeyinde bir yönde maksimum, diğer yönde minimum olan nokta semer noktasıdır.

Reaksiyon mekanizması çalışmalarında yerel ve genel maksimumlar noktaları kullanılırken yerel ve genel minimumlar, molekülün farklı konformasyonlarının veya yapısal izomerlerinin kararlı olduğu durumlar için kullanılmaktadır. Genel minimum, en düşük enerji konformasyonunu, yerel minimumlar ise molekülün diğer kararlı konformasyonlarını belirlemede kullanılır. Semer noktası, iki kararlı yapı arasındaki geçiş durumlarını ifade eder ve reaksiyonlar sonucu oluşan ara ürünleri temsil eder. Oluşan ara ürünler de kararlı yapılardır.

Geometri optimizasyonunda amaç minimum noktaları belirlemektir. Hesaplama, bir başlangıç geometrisi ile başlar ve daha sonra bu geometriye karşılık gelen enerji hesaplanır. Hesaplanan enerji, potansiyel enerji yüzeyindeki bir noktaya karşılık geldikten sonra enerji gradyenti hesaplanır. Hesaplama sonucunda enerji artış hızının minimum olduğu yönde potansiyel enerji yüzeyine gidilecek yönelim belirlenir. Geometri, enerji gradyentinin boyutuna bağlı olarak değiştirilir. Bu işlem, enerji gradyenti sıfır olana kadar devam edilir.

$$\frac{\partial E}{\partial R_i} = 0 \quad i = 1, 2, 3, \dots, 3N - 6 \quad (1.40)$$

Denklem (1.40)'da, gradyentin sıfır olması demek, molekülün kararlı durumlarından birine karşılık gelmesi demektir. Optimizasyon sonucunda gelinen nokta, molekülün kararlı durumunu temsil eden minimumlar noktadır ve bu nokta ara ürünleri temsil eden semer noktaları da olabilir. Bu iki durumu birbirinden ayırt etmek için harmonik titreşim frekanslarının analizleri yapılır. Molekülün kararlı durumlarında bütün frekanslar reel iken, semer noktalarına karşılık gelen durumlarda bir tane imajiner frekans bulunur (Bohr, 1913).

1.5. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanik, molekülün elektronik enerjisindeki değişimleri inceler. Aslında bir molekülün çekirdek hareketlerine bağlı olarak oluşan potansiyel enerjiyi hesaplayıp

minimum enerjiye karşılık gelen çekirdek konumlarını belirlemeye çalışır. Molekülün elektronik enerjisi çekirdek konumlarına bağlıdır ($U = U(q_a)$). Dolayısıyla çekirdek konumları değiştikçe elektronik enerji de değişir. Molekülün elektronik enerjisindeki değişimler; bağ gerilmesi (V_b), açı bükülmesi (V_θ), düzlem dışı bükülme (V_{oop}) torsiyon (V_ϕ), bu hareketler arasındaki etkileşimler (çapraz terimler) (V_{int}), non-bonded atomlar arasındaki itme çekme (V_{vdw}) ve atomlar arasındaki elektrostatik etkileşimlerden (V_{es}) kaynaklanır. Bu katkıların toplamı molekül içinde hareket eden atomların (çekirdeklerin) potansiyel enerjisini verir ki bu toplam potansiyel enerji (v) Moleküler mekaniğin iskeletini oluşturur. Bu toplam potansiyel enerji

$$V = V_b + V_\theta + V_\phi + V_{oop} + V_{es} + V_{vdw} + V_{int} \quad (1.41)$$

şeklinde yazılabilir.

Çekirdek koordinatlarının fonksiyonu olarak verilen bu V enerjisinden, geometriler ve bağlı enerjiler hesaplanabilir. Kararlı moleküllere ait geometriler potansiyel enerji yüzeyinde bir minimuma karşılık gelirler. Kararlı moleküllerin potansiyel enerji yüzeyi üzerindeki minimumları, çekirdek koordinatlarının bir fonksiyonu olan V 'nin minimize edilmesi ile elde edilirler. Yukarıdaki denklemde kullanılan her bir terimin açık ifadesi Moleküler Mekanik Kuvvet Alanını tanımlar. Çünkü potansiyel enerji fonksiyonunun türevi ($\partial u / \partial x$) atom üzerine etki eden kuvveti verir. Kuvvet alanları sistemin potansiyel enerjisinin hızlı ve doğru bir şekilde hesaplanmasına olanak sağlar. Moleküler Mekanik ile hesaplanan enerji değerleri anlamlı (kesin) değerler değildir. Ancak iki ya da daha fazla konformerin enerjileri arasındaki farklar anlamlıdır.

1.5.1. Bağ Gerilmesi (Bond Stretching)

Bağ gerilmesi potansiyel enerjisi

$$V_b(i, j) = \frac{1}{2} k_b (R_{ij} - R_{eq})^2 \quad (1.42)$$

bağıntısı ile hesaplanır. Denklem (1.42)'deki V_b potansiyel enerjisi, birbirine bağlı atomların potansiyel enerjileri toplanarak elde edilir;

$$V_b = \sum_{i,j} V_{b,ij} \quad (1.43)$$

1.5.2. Açık Bükülmesi

Açık bükülmesi potansiyel enerjisi

$$V_\theta = \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_{eq})^2 \quad (1.44)$$

bağıntısı ile hesaplanır. Denklem (1.44)'deki V_θ bükülme enerji terimi Hook kanununa bağlı olarak tanımlanır ve burada θ_{ijk} , ijk atomları arasındaki açıdır.

$$V_\theta = \sum V_{\theta,ijk} \quad (1.45)$$

toplam bütün bağ açıları üzerindedir.

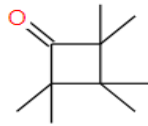
1.5.3. Torsiyon

Torsiyon potansiyel enerjisi

$$V_\phi = \frac{1}{2} [V_n \{1 + \cos(n\phi) - \phi_0\}] \quad (1.46)$$

bağıntısı ile verilir. Burada n , 360° içindeki minimumların sayısını verir. ϕ_0 minimumların konumlarını belirler. V_n eğrinin genliğini verir.

1.5.4. Düzlem Dışı Bükülme (Out of Plane bending)



O atomu halka karbonlarının bulunduğu düzlemin dışında yer alır.

Düzlem dışı bükülme potansiyel enerjisi

$$V_{oop} = \frac{1}{2} k_{oop} \chi_{oop}^2 \quad (1.47)$$

bağıntısı ile hesaplanır. Denklem (1.47)'deki χ_{oop} , karbonların bulunduğu düzlem ile O atomu arasındaki açıdır.

1.5.5. Van der Waals Etkileşim Enerjisi

Bağ içermeyen (non bonded) enerji, birbirine bağlı olmayan i ve j atom çiftlerinin etkileşim enerjilerinin toplamını ifade eder.

Van der Waals enerjisi çekirdekleri saran elektron bulutları arasındaki etkileşim enerjisidir ve Van der Waals enerjisi

$$V_{vdw} = \sum_i \sum_j \left[-\frac{A_{ij}}{R^6} + \frac{B_{ij}}{R^{12}} \right] \quad (1.48)$$

bağıntısı ile hesaplanır.

$$V_{vdw} = \sum_i V_{vdw,ij} \quad (1.49)$$

denklemindeki van der Waals enerji etkileşimleri 1,4; 1,5; 1,6; ... atom çiftleri arasındaki etkileşimlerin toplamı olarak yazılır.

MM2 ve MM3 kuvvet kalanları R^{-6} ile orantılı bir çekim terimini ve eks($-aR_{ij}$) ile orantılı bir itme terimini kullanırlar.

1.5.6. Hidrojen Bağı Enerjisi

Bir diğer önemli moleküller arası (veya molekül içi) çekim etkileşimi ise hidrojen bağıdır. Bu çekim bir moleküldeki elektronegatif atom ile ikinci bir moleküldeki elektronegatif bir atoma bağlı hidrojen atomu arasında gerçekleşir.

Tipik bir tekli bağ enerjisi 60-100 kcal/mol dür ve van der Waal etkileşim enerji 0,1-0,2 kcal/mol iken hidrojen bağ enerjisi 2-5 kcal/mol dür. Hidrojen bağının kaynağı pozitif yüklü hidrojen ile negatif yüklü heteroatomlar arasındaki elektrostatik çekimdir.

Hidrojen bağı enerji terimi Lennard-Jones potansiyelinin modifiye edilmesi ile

$$V_{H-bond} = e \left[5 \left(\frac{R_0}{R} \right)^{12} - 6 \left(\frac{R_0}{R} \right)^{10} \right] \quad (1.50)$$

şeklinde yazılır.

1.5.7. Elektrostatik Etkileşme

Elektrostatik katkılar Coulomb potansiyel enerji ifadesi kullanılarak hesaplanır.

$$V_{es} = \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{\epsilon_r R_{ij}} \quad (1.51)$$

Denklem (1.51)'deki q_i ve q_j i ve j atomlarının net atomik yükleridir ve ϵ_r ise elektrik sabittir. Kısmi atomik yükler küçük moleküller için yarı deneysel ya da ab-initio hesaplamalarından elde edilir. V_{es} elektrostatik etkileşim terimi 1,2 ve 1,3 atom çiftleri hariç diğer bütün atom çiftleri üzerinden toplam alınarak hesap edilir.

$$V_{es} = \sum_{j \geq 4} V_{es,ij} \quad (1.52)$$

1.5.8. Etkileşim Terimleri

Denklem (1.41)'deki V_{int} etkileşim terimleri; gerilme, bükülme ve torsiyon hareketler arasındaki etkileşimleri dikkate alır. En yaygın çapraz etkileşim terimleri gerilme-gerilme, gerilme-bükülme, gerilme-torsiyon, bükülme-torsiyon ve bükülme-bükülme şeklindedir.

Örneğin: gerilme-bükülme potansiyel enerjisi

$$V = \frac{1}{2} k_{12} (\Delta r_1 - \Delta r_2) \Delta \theta \quad (1.53)$$

bağıntısı ile hesaplanır.

MM2 sadece gerilme-bükülme, MM3 ve MM4 gerilme-bükülme, bükülme-bükülme ve gerilme-torsiyon terimlerini içerir.

Kullanılan çok farklı kuvvet alanları (metotları) vardır. Bu kuvvet alanları genel olarak üç açıdan farklıdırlar.

- 1) Her bir enerji teriminin fonksiyona biçimi
- 2) İçerdiği çapraz terim sayısı ve biçimleri
- 3) Parametreleri fit etmek için kullanılan bilginin (teorik-deneysel) tipi.

1.6. Nükleer Manyetik Rezonans

Her atomun merkezinde, atomun toplam boyutundan çok daha küçük ama toplam kütesinin çoğunu içeren son derece yoğun, pozitif yüklü bir çekirdek bulunur. Belirli bir çekirdeğin kararlılığı veya kararsızlığı, protonlar ve nötronlar arasındaki çekici nükleer kuvvet ile protonlar arasındaki itici elektriksel etkileşimler ile belirlenir (Young ve Freedman, 2011).

1.6.1. Çekirdek Spini ve Manyetik Momentler

Protonlar ve nötronlar, elektronlar gibi spini 1/2 parçacıklarıdır. Protonların ve nötronların yani nükleonların spin açısal momentumları, elektronlar için yazılan denkleme benzetilerek yazılabilir. Buna göre bir nükleonun spin açısal momentumunun büyüklüğü

$$L = \sqrt{\frac{1}{2}(\frac{1}{2}+1)} \hbar = \sqrt{\frac{3}{4}} \hbar \quad (1.54)$$

ve bir nükleonun spin açısal momentumunun büyüklüğünün z-bileşeni

$$L_z = \mp \frac{1}{2} \hbar \quad (1.55)$$

şeklinde yazılabilir. Nükleonların spin açısal momentumuna ek olarak, çekirdek içindeki hareketleriyle ilişkili yörünge açısal momentumu da olabilir. Nükleonların yörünge açısal momentumu, elektronlar için yazılan denkleme benzetilerek yazılabilir. Çekirdeğin toplam açısal momentumu \vec{L} , tüm nükleonların tek tek spin ve yörünge açısal momentumunun vektörel toplamıdır ve büyüklüğü

$$L = \sqrt{I(I+1)} \hbar \quad (1.56)$$

şeklinde ifade edilir. Denklem (1.56)'daki I, toplam çekirdek açısal momentum kuantum sayısıdır. Çekirdeğin toplam açısal momentumunun büyüklüğünün z-bileşeni

$$L_z = m_I \hbar \quad (m_I = -I, (-I+1), \dots, (I-1), I) \quad (1.57)$$

ile ifade edilir. Denklem (1.57)'deki m_I çekirdeğin toplam manyetik kuantum sayısıdır. Nükleonların sayısı (A) çift olduğunda, I bir tamsayıdır; tek olduğunda, I bir yarı-tamsayıdır. Burada I kuantum sayısı, çekirdek içindeki nükleonların zıt spinlerinin eşleşmesi sonucu elde edilen bir kuantum sayısı olarak düşünülebilir. Toplam çekirdek açısal momentum kuantum sayısı I'ya genellikle çekirdek spini denir. Ancak genel olarak çekirdeği oluşturan

nükleonların orbital ve spin açıl momentumunun toplamı ile ilişkili bir kuantum sayısıdır (Young ve Freedman, 2011).

1.6.2. Çekirdeğin Toplam Spin Kuantum Sayısının Belirlenmesi ile ilgili kurallar

Bir elementin NMR'de aktif olup olmadığı, atom çekirdeğinin spin kuantum sayısına bağlıdır. Elektron gibi, bir atom çekirdeği de bir spin kuantum sayısına sahiptir. Çekirdeğin spin kuantum sayısı I , çekirdekdeki proton ve nötron sayısına göre değişim göstermektedir. Spin kuantum sayıları, çekirdekdeki proton ve nötron sayısı ile belirlenemez. Fakat proton ve nötron sayısı ile spin kuantum sayısı arasında geçerli bazı kurallar vardır (Balcı, 2013).

1) Çift-Çift Çekirdekler: ^{12}C ve ^{16}O gibi kütle numarası ve atom numarası çift sayı olan elementlerdir. Bu izotopların proton ve nötron sayıları çifttir. Bu gruptaki tüm izotopların spin kuantum sayıları $I = 0$ olduğu için bu grupta bulunan elementler NMR spektroskopisinde aktif değildirler.

2) a. Tek- tek çekirdekler: ^{19}F gibi kütle numarası ve atom numarası tek sayı olan elementlerdir. Bu grupta bulunan elementlerin proton sayısı tek nötron sayısı çifttir.

2) b. Tek-Çift çekirdekler: ^{13}C gibi kütle numarası tek atom numarası çift sayı olan elementlerdir. Bu grupta bulunan elementlerin proton sayısı çift nötron sayısı tektir.

İkinci gruptaki elementlerin spin kuantum sayısı $I = 1/2$ ve tek katlarıdır.

3) Çift-Tek Çekirdekler: ^{14}N , ^{18}O gibi elementlerin kütle numarası çift, atom numarası tek olan elementlerdir. Bu grupta bulunan izotopların nötron ve proton sayısı tek sayılardır ve bu gruptaki elementlerin spin kuantum sayısı tam sayılardan oluşur

Bir elementin spin kuantum sayısı $I \neq 0$ olması, o elementin NMR spektroskopisinde gözlenebilir olması demektir (Balcı, 2013).

$^A\text{N}_Z$	$^{\text{çift}}\text{N}_{\text{çift}}: I = 0; ^{12}\text{C}_6, ^{16}\text{O}_8, ^{32}\text{S}_{16}$
A: Kütle Numarası	$^{\text{tek}}\text{N}_{\text{diğer}}: I = 1/2; ^1\text{H}_1, ^{13}\text{C}_6, ^{15}\text{N}_7, ^{19}\text{F}_9, ^{31}\text{P}_{15}$
Z: Atom Numarası	$I = 3/2, 5/2, \dots; ^7\text{Li}_3 (3/2), ^{11}\text{B}_5 (3/2)$
	$^{\text{çift}}\text{N}_{\text{tek}}: I = 1, 2, 3, \dots; ^6\text{Li}_3 (1), ^{14}\text{N}_7 (1), ^2\text{H}_1 (1)$

1.6.3. Atom Çekirdeklerinin Manyetik Alanda Davranışı

Çekirdek manyetik momenti, çekirdek açısal momentum ile ilişkilidir.

$$\vec{\mu}_J \propto \vec{L}$$

Çekirdek içindeki bir protonun ve nötronun manyetik momentinin z bileşeninin büyüklüğü

$$|\mu_{sz}|_{proton} = 2.7928\mu_n \quad (1.58)$$

$$|\mu_{sz}|_{nötron} = 1.9130\mu_n \quad (1.59)$$

ile belirlenir. Denklem (1.58) ve Denklem (1.59)'daki μ_n , çekirdek magnetonudur ve aşağıda verildiği gibi hesaplanır.

$$\mu_n = \frac{e\hbar}{2m_p} = 5.05078 \times 10^{-27} J/T = 3.15245 \times 10^{-8} eV/T \quad (1.60)$$

Denklem (1.60)'daki m_p proton kütesidir.

Bir çekirdek, dış bir \vec{B} manyetik alana yerleştirildiğinde, tıpkı atomik manyetik momentlerde olduğu gibi potansiyel enerjisindeki değişim

$$\Delta E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z B \quad (1.61)$$

olur. Bu durumda manyetik momentin alan yönündeki bileşenleri kuantize olur ve dolayısıyla bu etkileşimden bir dizi enerji seviyesi ortaya çıkar.

\vec{B} şiddetinde bir manyetik alan içerisine bir manyetik dipol getirildiğinde dipolün belirli bir potansiyel enerjisi oluşur ve bu enerji manyetik alan şiddetine ve dipolün manyetik moment şiddetine bağlıdır (Young ve Freedman, 2011).

$$\Delta E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} \quad (1.62)$$

ve buradan

$$\Delta E = \gamma \frac{\hbar B m_l}{2\pi} \quad (1.63)$$

denklemleri elde edilir. Denklem (1.63) incelendiğinde manyetik alan içerisindeki bir manyetik dipol belirli enerji seviyelerine sahip olduğu yani enerjinin kuantumlu olduğu görülür. Dipolün sahip olabileceği enerji seviyesi sayısı, spin kuantum sayısına bağlıdır. Spin kuantum sayısı $I = 1/2$ olduğundan ve manyetik kuantum sayıları

$$m_{I1} = -I, (-I + 1), \dots, 0, (+I + 1), +I \quad (1.64)$$

değerleri aldığından

$$m_{I1} = \frac{1}{2} \quad \text{ve} \quad m_{I2} = -\frac{1}{2} \quad (1.65)$$

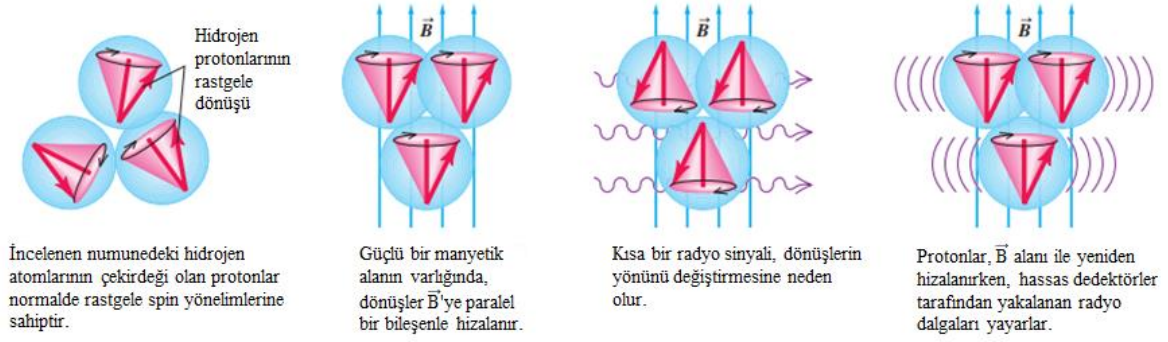
olur ve Denklem (1.65)'teki bu protonun iki farklı manyetik kuantum sayısına sahip olduğunu gösterir. Bu iki farklı manyetik kuantum sayısı, Denklem (1.63)'te yerine yazılması ile enerji değerleri hesaplanır.

$$E_1 = \gamma \frac{hB}{2\pi} \left(\frac{1}{2}\right) \quad m_{I1} = \frac{1}{2} \quad (1.66)$$

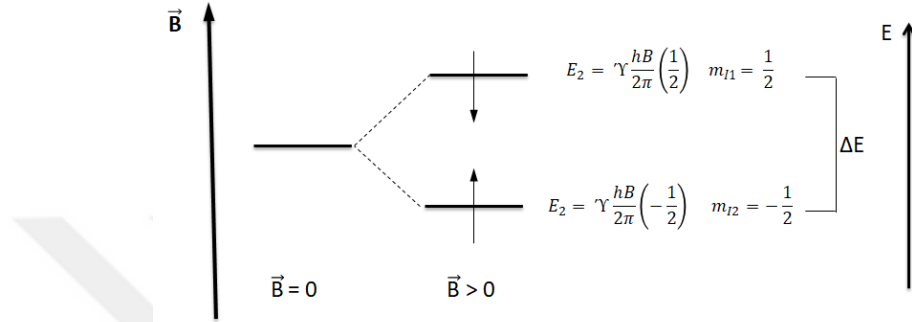
$$E_2 = \gamma \frac{hB}{2\pi} \left(-\frac{1}{2}\right) \quad m_{I2} = -\frac{1}{2} \quad (1.67)$$

Denklem (1.66) ve (1.67)'deki enerji değerleri protonun manyetik alanda oluşturduğu enerji seviyeleridir. Proton bir manyetik momente sahiptir ve bu moment vektördür. Proton uygulanan \vec{B} dış manyetik alana girdiğinde protonun manyetik momenti gelişigüzel yönlenebilir, manyetik alanın yönü ile paralel veya zıt olarak yönlendirilir (Şekil 1.10). Bu farklı yönlendirmelerden dolayı Denklem (1.66) ve (1.67)'de de görüleceği üzere protonun enerji seviyeleri de farklı olur. Şekil 1.10'da da görüldüğü gibi protonun manyetik momenti dış manyetik alan ile paralel yönlendirilirse protonun potansiyel enerjisi daha düşüktür.

Manyetik alan olmadığı zaman manyetik moment her istikamette gelişigüzel yönlendirilir (Şekil 1.10). Proton bir manyetik alan içerisine getirildiği zaman protonun farklı enerji seviyelerinde yarılmalar meydana gelir (Şekil 1.11) (Balcı, 2013).



Şekil 1.10. Protonun manyetik alan olmadığı zaman ve manyetik alan içindeki hareketi (Young ve Freedman, 2011).



Şekil 1.11. Bir çekirdeğin manyetik alanı içindeki enerji seviyelerindeki yarılmalar (Balcı, 2013).

1.6.4. Rezonans Olayı ve Rezonans Koşulu

Rezonans olayı, dış manyetik alan ile paralel yönlenmiş protonun manyetik momenti manyetik alan içerisinde uygun enerji verilerek antiparalel olarak yönlenmesidir. Bu iki enerji seviyesi arasındaki fark rezonans için önemlidir. Enerji seviyeleri arasındaki fark

$$\Delta E = E_{antiparalel} - E_{paralel} = \gamma \frac{hB}{2\pi} \left(\frac{1}{2} \right) - \gamma \frac{hB}{2\pi} \left(-\frac{1}{2} \right) \quad (1.68)$$

şeklinde olur ve buradan

$$\Delta E = \gamma \frac{hB}{2\pi} \quad (1.69)$$

denklemi elde edilir. Denklem (1.69)'da Planck sabiti h ve jromanyetik sabiti γ sabit olduğundan burada değişken olan manyetik alan alan şiddeti \vec{B} 'dir. Yani protonun enerji seviyeleri arasındaki fark manyetik alanın şiddetine bağlıdır. Verilen bu enerji elektromanyetik radyasyon olduğundan elektromanyetik dalga enerjisi ΔE 'e eşit olması gerekir. Elektromanyetik dalga enerjisi ile frekansı arasında

$$\Delta E = h\nu \quad (1.70)$$

eşitliği vardır. Rezonans şartı için Denklem (1.69) ve Denklem (1.70) enerji denklemleri eşitlenirse

$$\Delta E = h\nu = \gamma \frac{\hbar B}{2\pi} \quad (1.71)$$

$$\nu = \gamma \frac{B}{2\pi} \quad (1.72)$$

denklemleri elde edilir. Denklem (1.72) rezonans denklemdir ve NMR deneylerinde rezonans için gerekli olan denklemdir.

Homojen bir manyetik alan içerisinde bulunan çekirdekler için tüm NMR deneyleri, çekirdeğe enerji verilerek alt enerji seviyesinde bulunan çekirdeğin üst enerji seviyesine geçmesiyle başlar. Spin kuantum sayısı $I = 1/2$ olan proton manyetik alan içerisinde getirildiğinde çekirdek iki farklı enerji seviyelerine yarılar. Manyetik momenti dış manyetik alan ile paralel olan proton enerji alarak alt enerji seviyesinden üst enerji seviyesine geçer ve manyetik moment dış manyetik alanı ile antiparalel yönelir. Bu olaya rezonans denir (Balcı, 2013).

1.6.5. Enerji Seviyelerinin Dağılımı

Rezonans olayında çekirdekler alt enerji seviyesinde iken enerji alarak üst enerji seviyesine geçiş yaptıklarından üst enerji seviyesinde bulunan çekirdeklerin sayısı artar. Üst enerji seviyesinde bulunan çekirdek sayısının alt enerji seviyesinde bulunan çekirdek sayısından daha az olunması istenir. Bu seviyelerin doldurulması ise Boltzmann yasasına göre olmaktadır.

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad (1.73)$$

Burada N_α üst seviyede (antiparalel) olan protonların sayısı, N_β alt seviyede (paralel) olan protonları sayısı, ΔE İki seviye arasındaki enerji farkı, k Boltzmann sabiti ve T sıcaklıktır. ΔE 'nin değeri, Denklem (1.65)'te yerine yazılırsa ve seriye açılırsa

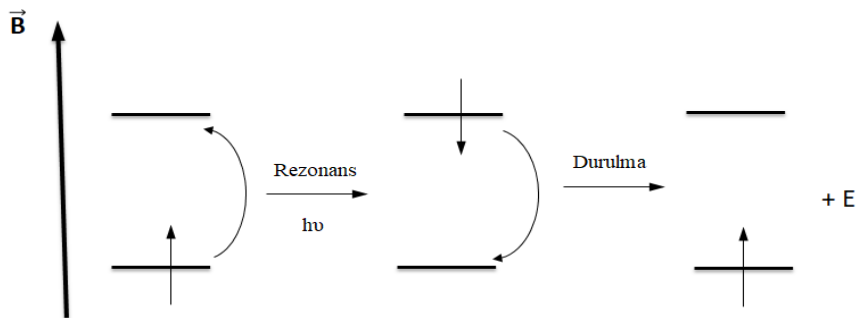
$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{-\frac{\gamma \hbar B}{2\pi kT}} = 1 - \frac{\gamma \hbar B}{2\pi kT} \quad (1.74)$$

denklemleri elde edilir. Enerji alarak alt enerji seviyesinde bulunan proton üst enerji seviyesine geçerek rezonans olayı gerçekleşir. Bundan dolayı alt enerji seviyesinde bulunan protonların

sayısı üst enerji seviyesinde bulunan protonların sayısına göre ne kadar fazla olursa rezonans olasılığı o oranda artar ve ne kadar fazla proton rezonans olursa sinyalin şiddeti (pik şiddeti) o oranda artar. Bundan dolayı çekirdeklerin popülasyonunun değiştirilmesi gerekmektedir. Denklem (1.74) incelendiğinde bu oranı değiştirebilecek iki parametre vardır. Bu parametreler sıcaklık T ve manyetik alan şiddeti \vec{B} 'dir. Eğer sıcaklık değeri düşürülürse N_α/N_β oranı azalmış olur. Diğer bir deyişle alt enerji seviyesinde bulunan proton sayısı artar ve bundan dolayı da düşük sıcaklıklarda NMR spektrumu kaydetmekle hassasiyet artırılmış olur. Fakat bu yöntem hassasiyeti artırmak için uygun bir yöntem değildir. NMR spektrumu kaydedilecek numune, bir çözücü içinde çözünür ve daha sonra spektrum kaydı yapılır. Numunenin soğutulması ile çözünürlük problemi ortaya çıkar. Ayrıca numunede mevcut olan dinamik dengelerin (bağ dönmesi, halka çevrilmesi...) statik hale geçmesidir ve bu da sorun yaratır. Numunenin NMR spektrumu yüksek sıcaklıklarda da kaydedilebilir. Bu sefer de Denklem (1.74)'te göre popülasyon ters yönde artar ve bu sebeple sinyal şiddetinde azalma olur. Buradan popülasyonu etkileyecek tek parametre kalır ki o da B manyetik alan şiddetini artırmaktır. Denklem (1.74)'teki Boltzmann enerji dağılım yasasına göre manyetik alan şiddetindeki değişimin artması ile alt enerji seviyesinde bulunan protonların sayısı da artacaktır. Sonuç olarak rezonans olasılığı artacağı için pik şiddetleri de artmış olacaktır (Balcı, 2013).

1.6.6. Durulma Olayı (Relaksasyon)

Rezonans olayı, için protonun alt enerji seviyesinde iken enerji absorplayarak üst enerji seviyesine geçmesi ile gerçekleşir (Şekil 1.12). Bu olay sonucunda enerji seviyelerinin popülasyonu değişmektedir. Üst enerji seviyesinde bulunan protonlar sistemdeki dengenin tekrar oluşabilmesi için fazla enerjilerini dışarıya vererek alt enerji seviyelerine dönmeleri gerekir. üst enerji seviyesinde bulunan protonlar tekrar alt enerji seviyeye geçmelerine durulma ve geçen zamana da durulma zamanı denir (Balcı, 2013).

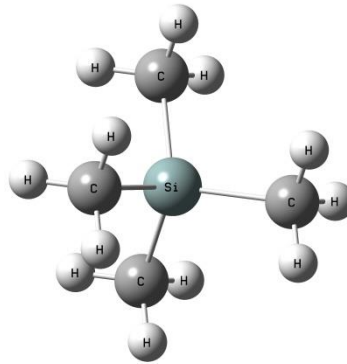


Şekil 1.12. Rezonans ve durulma olaylarının şematik gösterimi (Balcı, 2013).

1.6.7. Pik Yerlerinin Belirlenmesi ve Kimyasal Kayma

Standart bir sinyal alınarak rezonans yerleri belirlenir. Rezonans frekansları, bu standart sinyalden olan uzaklığı Hz (Hertz) biriminden verilir ve böylelikle sinyallerin yerleri belirlenmiş olur. NMR analizleri için kullanılan standart sinyal tetrametilsilana (TMS) ait sinyallerdir.

TMS'nin ucuz ve kolay temin edilmesi, ölçülen bileşiklerle reaksiyona girmemesi, kaynama noktası 27 °C olduğundan spektrum kaydı sonrasında hafif ısıtılarak ortamdan uzaklaştırılması ve 12 adet eşdeğer protona sahip olmasından dolayı konsantrasyonun düşük tutulmasında bile şiddetli sinyallerin vermesi gibi özellikler TMS'nin standart olarak kullanılmasını sağlar. TMS molekülünün şematik moleküler yapısı Şekil 1.13'te verilmiştir denir.



Şekil 1.13. Tetrametilsilan (TMS) molekülünün yapısı.

Ölçümü yapılacak olan bileşiğin çözeltisine TMS ilave edilir ve NMR spektrumu kaydedilir. Bir protonun rezonans frekansının TMS rezonans frekansına olan mesafesine kimyasal kayma denir (Balcı, 2013).

1.6.8. NMR Spektrumlarında Skala

Rezonans denklemi olan Denklem (1.65) incelendiğinde bir protonun rezonans frekansı manyetik alan şiddetine bağlı olduğu görülmektedir. Manyetik alan şiddeti farklı olan cihazların proton rezonans frekansları da farklı olur. Bu sebeple farklı cihazla çalışıldığında kimyasal kayma değerleri de farklı olup bir karışıklığa neden olacaktır. Bu karışıklığın ortadan kaldırması için skalanın manyetik alan şiddetine bağlı olmaması gerekmektedir.

Protonun rezonans frekansı ile standardın rezonans frekansı arasındaki fark kimyasal kayma olarak tanımlanmaktadır.

$$\Delta\nu = \nu_{num} - \nu_{stan} \quad (1.75)$$

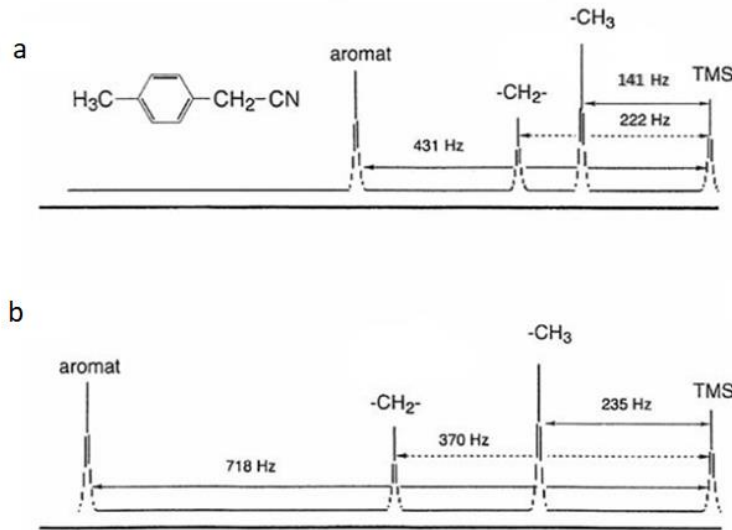
Denklem (1.75) incelendiğinde protonun rezonans frekansı ile standardın rezonans frekansı arasındaki fark NMR cihazın alan şiddetine bağlı olarak değişecektir. Manyetik alan şiddeti ne kadar fazla ise fark aynı oranda artacaktır. Bu fark cihazın çalıştığı sabit frekansa bölünür ve 10^6 ile çarpılırsa elde edilen denklem tüm cihazlar için geçerli olan değişmeyen kimyasal kayma denklemi elde edilir.

$$\delta = \frac{\nu_{num} - \nu_{stan}}{\nu_{cihaz}} 10^6 \quad (1.76)$$

denklemi elde edilir. Denklem (1.76)'da δ kimyasal kayma, ν_{num} numunenin rezonans frekansı, ν_{stan} standardın rezonans frekansı ve ν_{cihaz} cihazın çalıştığı frekanstır. TMS için rezonans frekansı $\nu_{stan} = 0$ olduğu için kimyasal kayma

$$\delta = \frac{\nu_{numune}}{\nu_{cihaz}} 10^6 \quad (1.77)$$

şeklinde yazılır ve 10^6 ile çarpıldığından kimyasal kayma değerleri ppm (parts per million) cinsinden ifade edilmektedir.



Şekil 1.14 p-Metilbenzilnitriline ait a) 60 MHz ve b) 100 MHz'lik NMR spktrumlarının TMS'ye göre Hz biriminden uzaklıkları (Balci, 2013).

60 MHz için

$$\delta\text{CH}_3 = \frac{141 \text{ Hz}}{60 \text{ MHz}} 10^6 = 2.35 \text{ ppm}$$

$$\delta\text{CH}_2 = \frac{222 \text{ Hz}}{60 \text{ MHz}} 10^6 = 3.70 \text{ ppm}$$

$$\delta\text{CH}_a = \frac{431 \text{ Hz}}{60 \text{ MHz}} 10^6 = 7.18 \text{ ppm}$$

100 MHz için

$$\delta\text{CH}_3 = \frac{235 \text{ Hz}}{100 \text{ MHz}} 10^6 = 2.35 \text{ ppm}$$

$$\delta\text{CH}_2 = \frac{370 \text{ Hz}}{100 \text{ MHz}} 10^6 = 3.70 \text{ ppm}$$

$$\delta\text{CH}_a = \frac{718 \text{ Hz}}{100 \text{ MHz}} 10^6 = 7.18 \text{ ppm}$$

Bu iki farklı değerleri Denklem (1.70)'e uygulandığında farklı manyetik alanlarda çalışan iki cihazdan elde edilen spektrumlardaki kimyasal kayma değerleri arasındaki farklılık ortadan kalkmış olur.

Protonlar 0-14 ppm arasında rezonans olmaktadır. Doymuş hidrokarbonlar genel olarak 1.0-4.0 ppm arasında rezonans olurken, olefinler 5.5-6.5 ppm, aromatik protonlar ise 7.0-8.5 ppm arasında rezonans olurlar. Bu değerler, hiçbir zaman kesin sınırlar oluşturmaz (Balcı, 2013).

1.6.9. Spin – Spin Etkileşmesi

Genellikle tek sinyalden (singlet) oluşan spektrumları analiz etmek daha zordur. Tek bir sinyal, aynı protonlardan ve etraflarında komşu protonları olmayan sistemlerden kaynaklanır. Daha fazla yarılmış spektrumların analizleri daha kolaydır. Manyetik alan içindeki bir protonun manyetik momenti farklı yönelir, bu yönelmeden dolayı komşu protonun sinyalinde yarılmalar meydana gelir. Bu fenomene spin-spin etkileşimi denir. Pik yarılmaları ve çizgi şiddetleri arasında gözlenen farklılıklar komşu proton sayısına bağlıdır. Pik grubunda gözlenecek pik sayıları 'n+1' kuralı ile belirlenir. Burada 'n' komşu proton sayısıdır. İncelenecek olan protonun komşu proton sayısı tek ise sinyali dublete, iki proton ise sinyali triplete yaracaktır (Balcı, 2013).

1.6.10. ¹³C NMR Spektroskopisi

İlk sinyal 1957 yılında Lauterbur tarafından gözlenmiştir. ¹³C çekirdeğinin duyarlılığı protona göre azdır. Bu yüzden ¹³C NMR spektroskopisinin gelişimi bir süre ertelenmiştir. İlk çıkan NMR cihazları sadece proton veya karbon çekirdeklerinin NMR spektrumları ölçülürdü. Daha sonra bu cihazlar geliştirilerek her iki çekirdek birden ölçülmeye başlanmıştır (Balcı, 2013).

1.6.10.1. ¹H ve ¹³C Çekirdeklerinin Karşılaştırılması

¹³C çekirdeğinin spin kuantum sayısı protonda olduğu gibi

$$I_{13C} = \frac{1}{2} \quad \text{ve} \quad I_{1H} = \frac{1}{2} \quad (1.78)$$

¹³C çekirdeklerinin spin manyetik kuantum sayısı

$$m_I = (2I + 1) \quad (1.79)$$

$$m_I = 2 \cdot \frac{1}{2} + 1 = 2 \quad (1.80)$$

Denklem (1.80)'deki sonuç, iki manyetik kuantum sayısına sahip olduğu anlamına gelir ve bu sayılar

$$m_{I1} = \frac{1}{2} \quad \text{ve} \quad m_{I2} = -\frac{1}{2} \quad (1.61)$$

Protonda olduğu gibi ¹³C çekirdekleri manyetik alan içinde iki ayrı enerji seviyesine yarılr (Balcı, 2013).

1.6.10.2. ¹³C Çekirdeklerinin Duyarlılığını Etkileyen Faktörler

1.6.10.2.1. Doğada ¹³C ve ¹H Çekirdeklerinin Dağılımı

Karbon atomunun doğada ¹²C = %98.7 ve ¹³C = %1.108 olmak üzere iki önemli izotopu vardır. ¹²C çekirdeğinin spin kuantum sayısı I=0 olduğu için NMR spektroskopisinde aktif değildir. I = 0 değeri Denklem (1.79)'da yerine yazılırsa m_I = 1 değeri elde edilir. Bu sonuç ¹²C çekirdeklerinin manyetik alan içinde tek bir yönlenmeye sahip olduklarını gösterir. Diğer bir deyişle, çekirdeklerin enerji seviyelerinde herhangi bir yarıma olmaz. Bundan dolayı karbon NMR spektroskopisinde aktif olan ¹³C çekirdekleridir (Balcı, 2013).

1.6.10.2.2. ¹³C ve ¹H Çekirdeklerinin Jiromanyetik Sabitleri

NMR spektroskopisi için çekirdeklerin jiromanyetik sabitleri önemlidir. Rezonans koşulu olan Denklem (1.72) incelendiğinde, rezonans olacak çekirdeğin sabit bir manyetik alanda çekirdeğin rezonans frekansı jiromanyetik sabite bağlıdır. Sabit bir manyetik alanda

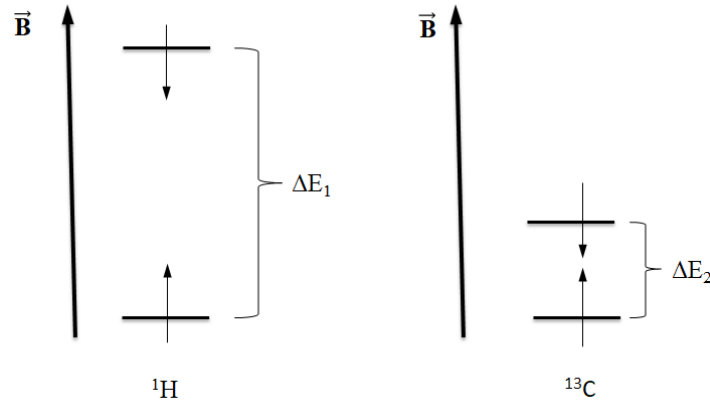
bulunan iki farklı çekirdek jiromanyetik sabitleri farklı olduğundan bu iki çekirdeğin rezonans frekansları da farklı olur. ^{13}C ve ^1H çekirdeklerin jiromanyetik sabitleri:

$$\gamma_{1\text{H}} = 2.674 \times 10^8 \text{ s}^{-1}\text{T}^{-1} \quad (1.81)$$

$$\gamma_{13\text{C}} = 0.672 \times 10^8 \text{ s}^{-1}\text{T}^{-1} \quad (1.82)$$

Denklem (1.81) ve Denklem (1.82)'de verilen değerler incelendiğinde ^{13}C ve ^1H çekirdeklerin jiromanyetik sabitleri arasındaki oran yaklaşık olarak 4 olduğu görülmektedir. Özetle jiromanyetik sabitleri sabit bir manyetik alan içerisinde bulunan çekirdeklerin rezonans frekanslarını belirler.

Denklem (1.73)'te görüldüğü gibi Boltzmann enerji dağılımı yasasına göre enerji seviyeleri arasındaki popülasyon farkı sıcaklık T ve iki enerji seviyesi arasındaki enerji farkı ΔE olmak üzere iki parametreye bağlıdır. Denklem (1.69)'a göre sabit manyetik alanda ΔE , jiromanyetik sabitine bağlıdır. O zaman ^{13}C ve ^1H çekirdeklerinin sabit manyetik alanda oluşturacakları enerji seviyeleri arasındaki enerji farkları farklı olacaktır. ^1H çekirdeklerinin enerji seviyeleri arasındaki enerji farkı, ^{13}C çekirdeklerinin enerji seviyeleri arasındaki enerji farkının yaklaşık 4 katı daha fazla olacaktır (Balcı, 2013).



Şekil 1.15. ^1H ve ^{13}C çekirdeklerinin sabit \vec{B} manyetik alandaki enerji seviyeleri (Balcı, 2013).

1.6.10.2.3. Durulma (Rölaksasyon) Zamanları

^{13}C çekirdeğinin proton ile başka bir farklılığı da T_1 ile ifade edilen *longitudinal* durulma zamanıdır. ^{13}C çekirdeklerinin durulma zamanları çoğunlukla uzun olmaktadır. Durulma zamanları uzun olan çekirdekler doygunluğa çabuk ulaşırlar. Bu nedenle duyarlılıkları azdır. İzotopların doğada yaygınlığı, jiromanyetik sabitlerin değerleri, durulma

zamanları gibi faktörler göz önüne alındığında ^{13}C çekirdeklerinin duyarlılığının ^1H çekirdeklerinin duyarlılığına oranı 1/5700 olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu durum ^{13}C NMR spektroskopisinin geç geliştiğini açıklamaktadır. ^{13}C çekirdeğinin doğal duyarlılığı artırılmadığından ^{13}C ölçüm yöntemi geliştirilmiştir (Balcı, 2013).

1.6.10.3. ^{13}C Spektroskopisinde Ölçüm Hassasiyetini Artırmak için Uygulanan Yöntemler

1.6.10.3.1. Ölçüm Hacminin ve Numune Miktarının Artırılması

Bir spektrumda sinyallerin şiddetinin gözlenmesi numunedeki çekirdek sayısı ile orantılıdır. Numunenin miktarının artması iyi bir spektrum kaydı verir. Fakat ölçümü yapılacak olan numunenin miktarını artırılması sınırlıdır. Çözücü içerisinde numunenin miktarının artması çözünürlük problemini ve çözelti viskozitenin artması gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Çözelti viskozitesinin artması ile çekirdeklerin durulma süreleri kısalmaya ve sonucunda piklerin genişlemesine neden olur ve ince yapılmalar gözlenmez (Balcı, 2013).

1.6.10.3.2. Sıcaklığın Düşürülmesi

Denklem (1.73)'teki Boltzmann dağılım yasası incelendiğinde manyetik alan içinde oluşan iki enerji seviyesi arasında gözlenen popülasyon farkını etkileyen etmenlerden bir sıcaklıktır. Eğer sıcaklık değeri düşürülürse N_α/N_β oranı azalmış olur. Diğer bir deyişle alt enerji seviyesinde bulunan proton sayısı artar ve bundan dolayı da düşük sıcaklıklarda NMR spektrumu kaydetmekle hassasiyet artırılmış olur. Fakat bu yöntem hassasiyeti artırmak için uygun bir yöntem değildir. NMR spektrumu kaydedilecek numune, bir çözücü içinde çözünür ve daha sonra spektrum kaydı yapılır. Numunenin soğutulması ile çözünürlük problemi ortaya çıkar ve ayrıca numunede mevcut olan dinamik dengelerin (bağ dönmesi, halka çevrilmesi...) statik hale geçer ve normal gözlenmesi gereken spektrumlar yerine daha değişik spektrumlar gözlenecektir. Numunenin NMR spektrumu yüksek sıcaklıklarda da kaydedilebilir. Bu sefer de Denklem (1.73)'e göre popülasyon ters yönde artar ve bu sebeple sinyal şiddetinde azalma olur (Balcı, 2013).

1.6.10.3.3. Manyetik Alan Şiddetinin Artırılması

Denklem (1.73) incelendiğinde, çekirdeklerin manyetik alanda oluşturdukları enerji seviyeleri arasındaki farkın popülasyonu etkilediği görülmektedir. Enerji seviyeleri arasındaki

farkın jromanyetik sabitinin beraberinde Denklem (1.76)'da da görüldüğü gibi manyetik alan şiddetine de bağlıdır. Denklem (1.73)'deki Boltzmann enerji dağılım yasasına göre manyetik alan şiddetindeki değişimin artması ile alt enerji seviyesinde bulunan protonların sayısı da artacaktır. Sonuç olarak rezonans olasılığı artacağı için pik şiddetleri de artmış olacaktır. Mümkün olduğunca manyetik alan şiddeti yüksek olan cihazlar ile çalışılmalıdır (Balcı, 2013).

1.6.10.4. Spektrum Toplama

^{13}C çekirdeklerinin hassasiyetlerinin çok düşük olduğundan bahsedilmişti. Bir numunenin ^{13}C spektrumunu kısa bir sürede alınabilmesi için neler yapılabilir? ^{13}C NMR spektrometresinin gelişmeye başladığı ilk zamanlarda uygulanan metotlardan biri spektrum toplaması olmuştur. Bu sistemde, klasik CW (Continuous Wave; değişken dalga) metodu ile analizi yapılacak olan numuneden yüzlerce hatta binlerce spektrum, bir bilgisayar tarafından kaydedilir ve bu spektrumlar toplanır (Computer of Average Transient (CAT) Yöntemi). Spektrumlarda gözlemlenen emisyon ve absorpsiyon tarafından meydana gelen gürültü (temel çizgi) istatistiksel olarak dağılır. Böylelikle gürültü, bilgisayar tarafından toplandığında giderilmiş olur. Numuneye ait pikler her zaman absorpsiyon pikleri olduğu için bu pikler toplama sonucunda artar ve kaydedilen spektrum sayısına bağlı olarak sinyal/gürültü oranı artmaya başlar. Kaydedilen spektrum sayısı ile sinyal/gürültü arasında

$$\frac{S}{N} = \sqrt{n} \quad (1.83)$$

bağıntısı vardır. Burada S sinyal büyüklüğü, N gürültü büyüklüğü ve n kaydedilen spektrum sayısıdır. Örnek verilecek olursa, bir numuneden 100 spektrum kaydedildiği zaman S/N oranı

$$\frac{S}{N} = \sqrt{100} = 10 \quad (1.84)$$

sonucu çıkar. Yani 100 katı bir artış yerine 10 katı bir artış meydana gelir (Balcı, 2013).

1.6.10.5. Organik Bileşiklerin ^{13}C NMR Kimyasal Kayma Değerleri

Alkanlar: Lineer ve dallanmış alkanların ^{13}C kimyasal kayma değerleri yaklaşık olarak 60 ppm civarlarında gözlemlenir (Balcı, 2013).

$$\delta_{\text{CH}_3} < \delta_{\text{CH}_2} < \delta_{\text{CH}} < \delta_{\text{C}}$$

Sikloalkanlar: Sikloalkanların kimyasal kayma değerleri halka büyüklüğüne değişmektedir ve genel olarak 25-27 ppm arasında rezonans olurlar (Balcı, 2013).

Alkenler: Alkenler, genel olarak 75-175 ppm arasında geniş bir bölgede rezonans olurken çoğu kez 120-140 ppm arasında gözlemlenir (Balcı, 2013).

Aromatik Bileşikler: Aromatik karbon atomları ile olefinik karbon atomları yaklaşık olarak aynı bölgede rezonans olurken genel olarak aromatik karbon atomları 100-150 ppm arasında gözlenir. Aromatik halkaya birden fazla elektron çekici veya elektron verici grupların bağlanmasıyla kimyasal kayma değerleri 90-180 ppm arasında rezonans olurlar (Balcı, 2013).

Karbonil Bileşikler: karbonil grubu genel olarak 150-220 ppm arasında rezonans olurken asit ve türevleri 160-180 ppm, aldehit ve ketonlar ise 195-220 ppm arasında rezonans olurlar (Balcı, 2013).

1.7. ^1H ve ^{13}C NMR Lineer Regresyon Yöntemi (Ölçeklendirme Faktörü)

Bir bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerini hesaplamak için ilk olarak NMR izotropik perdeleme sabiti (σ) hesaplanmalıdır. Bu hesaplamalar hemen hemen her zaman kuantum mekanik modelleme yöntemleriyle, en yaygın olarak Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi (DFT), pertürbasyon teorisi veya daha yüksek seviyeli Hartree-Fock (HF) gibi yöntemlerle yapılır. Doğruluk ve verimlilik arasında iyi bir uyuma olduğu ve çok sayıda DFT fonksiyoneli mevcut olduğu için DFT yöntemleri çok popüler hale gelmiştir. ‘Gauge problemi’nin (Facelli, 2004) üstesinden geldikten sonra, gauge içeren atomik orbital (gauge including atomic orbital) (GIAO) (Ditchfield, 1974; Schleyer ve Maerker, 1995; Rasul vd., 2010) ve lokalize orbitaller için özgün kalibreler dahil olmak üzere başka yöntemler de geliştirilmiştir (Kutzelnigg, 1980; Schindler ve Kutzelnigg, 1982). GIAO yöntemi, NMR hesaplamalarının çoğu için tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Hesaplanan NMR izotropik perdeleme sabitlerinin kimyasal kaymaya dönüştürülmesi iki yolla sağlanabilir. Birincisi, bir referans bileşiğin, örneğin tetrametilsilan (TMS) bileşiğinin kimyasal kayma ve izotropik perdeleme sabitlerinin değerlerini kullanarak dönüşüm sağlanır. İlgili bileşik ve referans bileşiğin izotropik perdeleme sabitleri aynı teorik (örneğin DFT) yöntem kullanılarak hesaplanır ve ilgili bileşiğe ait ^{13}C ve ^1H atomlarının bağlı kimyasal kayma değerleri:

$$\delta_i = \sigma_{ref} - \sigma_i + \delta_{ref} \quad (1.85)$$

denklemleri ile hesaplanır. Denklem (1.85)'te δ_i ilgili bileşiğin kimyasal kayma değeri ve δ_{ref} ise referans bileşiğin kimyasal kayma değeridir. σ_{ref} ve σ_i sırasıyla referans ve ilgili bileşik için hesaplanan izotropik perdeleme sabitleridir (Benzi vd., 2004; Schuler vd., 2002; Timmons ve Wipf, 2008; Wipf ve Kerekes, 2003).

Bir bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin hesaplanmasında daha çok kabul gören yöntem ise lineer regresyon yöntemidir. Bu yöntemde birkaç referans bileşik ele alınır. Bu referans bileşiklerin NMR izotropik perdeleme sabitleri teorik kuantum kimyasal yöntemlerle (HF, Post-HF, DFT vb.) hesaplanır. Hesaplanan bu izotropik perdeleme sabitlerinin deneysel kimyasal kayma değerlerine karşı grafiği çizilir. En uygun doğrunun eğimi (m) ve y -ksenini kestiği nokta (a) belirlenerek Denklem (1.86) yardımıyla kimyasal kayma değerleri hesaplanır.

$$\delta = \frac{a - \sigma}{-m} \quad (1.86)$$

Bu yöntemin en büyük faydası, elde edilen eğimin, herhangi bir sistematik hata için kimyasal kaymayı düzeltmek için kullanılabilmesi ve y -kesişiminin yukarıda belirtildiği gibi tek bir referans değerine (TMS) bir alternatif sunabilmesidir. Eğim, y -kesişim noktası ve izotropik perdeleme sabiti değerleri Denklem (1.86)'da kullanılarak ilgili bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri belirlenmiş olur. Burada -1.00 ± 0.05 aralığı içindeki bir eğim değeri ve 0.995 'ten büyük bir determinasyon katsayısının (R^2) elde edilmesi durumunda iyi bir hesaplama performansının yapıldığı anlaşılır (Pierens, 2014).

Deneysel NMR verileri elde edilirken, ilgilenilen bileşik genellikle uygun döteryumlanmış bir çözücü içinde çözülür. Kimyasal kayma değerleri farklı çözücüler içinde değişebilir, bu nedenle NMR kimyasal kayma değerleri tahmin edilirken bu farklılıkların dikkate alınması gerekir. Bunun için ilgilenilen bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR perdeleme sabitlerini kuantum kimyasal yöntemlerle hesaplarken deneyde kullanılan çözücü etkilerini dikkate alan yaklaşık hesaplama yöntemleri kullanılmalıdır.

1.8. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (CADD) çalışmaları, yeni bir ilaç etken molekülü adayı bulma basamağının ilk adımıdır. Günümüzde ‘İlaç Evreni’ olarak adlandırılan veri bankalarında yaklaşık olarak 10^9 sanal ligand (molekül) yer almaktadır (Nguyen vd., 2009; Blum ve Reymond, 2009). Belli bir hastalığa sebep olan bir proteinin işlevini değiştirmek için o proteine bağlanacak bir molekülün, veri tabanında bulunan bu 10^9 molekül havuzundan seçilmesi gerekmektedir. Bu kadar fazla sayıdaki molekül arasından seçimin deneysel olarak yapılması neredeyse imkansızdır. İlk basamak olarak bilgisayar ortamında CADD hesaplamalarının yapılması, bu havuzun içindeki molekül sayısını deneysel olarak incelenebilecek bir boyuta indirger.

CADD çalışmalarında, ilaç-reseptör etkileşimlerini simüle etmek için teorik hesapsal yöntemler kullanılır. CADD çalışmaları, keşif aşamasındaki ilaç olma potansiyeline sahip olan moleküllerin tasarımını hızlandırmak ve doğru bir şekilde değerlendirmesini sağlamaktadır. CADD, ligand-reseptör bağlanmasına ve ligandın proteinin bağlanma bölgesindeki bilgilere dayanan potansiyel ilaç moleküllerini tanımlamak için kullanılır. CADD metodunda:

I. Yapı bazlı ilaç tasarımı (SBDD) (Yu ve MacKerell, 2017)

II. Ligand bazlı ilaç tasarımı (LBDD) (Chen ve Chern, 2007)

olmak üzere başlıca 2 yaklaşım türü vardır.

SBDD yaklaşımında, LBDD'den farklı olarak makromolekülün yapısı kristalografik olarak bilinir ya da makromolekülün yapısı NMR spektroskopisi ve X-ışını kristalografisi gibi metodlarla deneysel yollarla elde edilememişse, makromolekülün 3D yapısı homoloji (benzetme) modelleme metodu ile elde edilir. Potansiyel ligandların tasarımları ya da mevcut ligandların verimlilikleri, biyolojik hedefin (makromoleküler) 3D yapısal bilgileri ve bu biyolojik hedefin ligand ile etkileşimlerinin simülasyon teknikleri ile analiz edilmesiyle gerçekleştirilebilir. Yani, tasarım ve yöntemler makromoleküler yapıya göre yapılır.

LBDD yaklaşımında, bir makromoleküle (protein, RNA, DNA vb.) bir veya daha fazla ligandın bağlanması incelenir. Bu yaklaşımda, makromolekülün 3D kristalografik yapısı bilinmemektedir. Bundan dolayı tasarlanacak olan yeni ligand, daha önceki çalışmalarda makromoleküle bağlanmış olan ligand moleküllerinin yapılarına benzer olmalıdır. Bu sebeple

LBDD yaklaşımı indirekt ilaç tasarımı olarak da adlandırılmaktadır. Makromolekülün aktif bölgesinin 3D farmakofor modeli, makromoleküle bağlı halde bulunan ligandın boyutu, yükü, elektropozitiflik ve elektronegatiflik, lipofiliklik, sp^2 hibridizasyon durumu, hidrojen bağ alıcısı ve hidrojen bağ vericisi gibi özelliklerine göre oluşturulur. Başka bir deyişle, ilacın tasarımının gerçekleştirilebilmesi için bir ligandın, ilgilenilen makromoleküle bağlanması ve gerekli biyolojik yanıtı oluşturması için gerekli özelliklere sahip atom ve atom gruplarından oluşturulması gerekir.

1.9. Moleküler Kenetlenme (Docking)

Canlı hücrede, makromolekül ve ligand çiftinin yani kompleksinin (Makromolekül+Ligand=Kompleks) çeşitli etkileşimleri vardır. Bu kompleksin niteliğini ve niceliğini hesapsal olarak tahmin etmek her zaman ilgi çekmiştir. Çünkü yapılacak bu hesapsal tahmin, birçok metabolik sürece ve hastalık mekanizmasına ışık tutar. Bu nedenle makromolekül ve ligan arasındaki etkileşimleri tahmin etmek, ilaç tasarımı çalışmalarına ışık tutar. Bağlanma oryantasyonunu (duruş yönünü), makromoleküle bağlanan ligandın konformasyonunu ve bağlanma sonucu oluşan kompleksin etkileşim enerjisini hesapsal olarak tahmin etmek için teorik hesaplama yöntemleri kullanılır (<http://fendri.blogspot.com/2007/05/artoffrhttpwwwbloggercomimgglalignful.html>, last visited 05.01.2009). Bunun için öncelikle ilgili makromolekülün 3 boyutlu kristal yapısına ihtiyaç vardır. Kendrew ve arkadaşları miyogloblin makromolekülünün (proteininin) yapısını 1958 yılında X-ışını kristalografisi tekniğini kullanarak çözümlenmiştir. Bu çalışma makromoleküllerin yapısını belirleme konusunda yapılan ilk çalışma olma özelliğine sahiptir (Kendrew vd., 1958). Proteinlerin 3D yapıları X-ışını kristalografisi ve NMR spektroskopisi olmak üzere iki spektroskopik yöntem ile belirlenebilir. Proteinlerin yapıları ile ilgili bilgilerin elde edilmesi sonrasında yeni hesaplama yöntemleri üzerine araştırmalar başlamıştır. 1980'li yıllardan itibaren, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) çalışmaları ile başlayan, hesapsal etkileşim araştırmaları için makromoleküllerin 3D yapıları kullanılmaktadır. Makromoleküllerin farklı moleküller (ligandlar) ile etkileşimini incelemek için yapılan çalışmalar zamanla geliştirilmiştir ve bu çalışmalardan biri de Kenetlenme (docking) (kenetlenme) çalışmalarıdır.

Kenetlenme (docking); bir ligandın, makromolekülün aktif bölgesine nasıl bağlanacağını belirleyen bir hesaplama tekniğidir (Young, 2009). Bu tekniğin bir hesaplama algoritması vardır ve hesaplamalar bir bilgisayar yardımı ile yapılabilir. Bu teknik bileşiğin

oryantasyonunu, konformasyonel geometrisini ve skorlamayı belirler. Kenetlenme hesaplamalarında, skorlama fonksiyonu ve arama algoritmaları olmak üzere iki parametre bulunmaktadır. Skorlama fonksiyonu, bir bağlanma enerjisi, serbest enerji veya bir nitel sayısal ölçü olabilir. Her kenetlenme (docking) algoritması bir ligand, birçok farklı yönelimle makromolekülün aktif bölgesine yerleştirir. Ardından her bir farklı yönelim için bir skor verir. Bazı kenetlenme programları, kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda elde edilen tüm konformasyonlar için tüm skorları verirken bazı programlar ise konformasyonlardan sadece en iyi skora sahip olanları verir (Young, 2009). İdeal bir skorlama fonksiyonu, kenetlenme hesaplama sonrasında bağlanma serbest enerjisini hesaplar. Fakat skorlama fonksiyonlarının hiçbiri bu amaca ulaşamamıştır. Çünkü skorlama fonksiyonları, bağlanma afinitesini etkileyen bazı bağımsız değişkenler üzerinde varsayımlarda bulunur (Schulz-Gasch, 2004). Kenetlenme hesaplamaları için birçok program ve skorlama fonksiyonu vardır. Skorlama fonksiyonları, kuvvet alanı bazlı, ampirik, bilgi bazlı (istatistiksel potansiyel) veya bunların melezi (hibridi) olabilir. AutoDock kenetlenme hesaplama programı, karma bir skorlama fonksiyonuna sahiptir (Anamala vd., 2007). Diğer bir parametre olan arama algoritmaları, hedef makromolekül içindeki ligand geometrisini, konformasyonunu (ligandın pozu veya pozisyonu) tahmin etmek için kullanılır. Arama algoritmaları için de çeşitli seçenekler vardır ve bunlardan bazıları Monte Carlo (MC), Genetik Algoritma (GA) ve Lamarkcian Genetik Algoritma (LGA)'dır (Eldridge vd., 1997). LGA diğer algoritmalarından daha başarılı sonuçlar vermektedir (Morris vd., 1998). Skorlama fonksiyonları, makromolekül-ligand bağlanma enerjisinin tahmini için kullanılır. Kenetlenme (docking) analizi sırasında, translasyon (ligandın reseptör üzerindeki bağlanmasının konumu), ligandın oryantasyonu ve ligandın konformasyonu bazı hesapsal yöntemlere göre optimize edilir.

İlaç moleküllerinin in-vivo veya in-vitro laboratuvar çalışmaları çok maliyetlidir ve çok zaman alır. Bu yüzden in-siliko yöntemler kullanılır. Çünkü in-siliko yöntemler paradan ve zamandan tasarruf sağlar. In-siliko analiz, laboratuvar ortamında test edilecek aday ilaç moleküllerinin sayısını deneysel olarak incelenebilecek bir boyuta indirger. Hesapsal olarak tahmin edilen bir hedef makromolekül için en iyi kenetlenen ligand, 'bir öncü ilaç molekülü' olarak adlandırılır. Öncü ilaç moleküllerinin ilaç etken maddesi olabilme potansiyeli kenetlenme hesaplamaları ile tahmin edilebilir.

Kenetlenme yazılımlarının avantajları olduğu gibi dezavantajları da vardır. Dezavantaj olarak, skorlama fonksiyonlarının hiçbiri, laboratuvar ortamında ölçülen bağlanma afinitesi ile teorik

bağlanma afinitesi hesaplanamamaktadır. Bir makromolekül ile bir ligandın doğal bağlanma modu, skorlama fonksiyonuna göre ilk olarak sıralanmayabilir (Wolf vd., 2007). Bu nedenle, kenetlenme hesaplamalarından sonra öncü bileşikler için ayrıntılı olarak incelenmesine ihtiyaç vardır.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Aliev ve ark. (2009) ‘DFT B3LYP Hesaplamalarından Elde Edilen Karbon NMR Kimyasal Kaymaları için Ölçeklendirme Faktörleri’ çalışmalarında B3LYP/6-31G(d) yöntemi optimize edilmiş geometrileri kullanarak, yaygın olarak uygulanan GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p) yöntemi, 100 ve daha fazla atom ile moleküler sistemlerde ^{13}C kimyasal kaymalarının deneysel olarak ölçülen değerlerini yeniden oluşturmak için ölçeklendirme faktörlerini belirlemek için çeşitli fonksiyonel gruplara sahip 22 basit molekül için deneysel olarak belirlenen 27 ^{13}C NMR kimyasal kayma seti kullanmışlardır. Türetilen ölçeklendirme faktörlerinin evrensel uygulanabilirliğini test etmek için, DFT fonksiyoneli ile öngörülen kimyasal kaymaların önemli ölçüde geliştirilmiş doğruluğunu göstermek için taksol ve steroid gibi karmaşık organik moleküller kullandılar.

Pierens (2014) ‘Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi Kullanılarak Yaygın Olarak Kullanılan Çözücülerdeki Kimyasal Kaymaların Hesaplanması İçin ^1H ve ^{13}C NMR Ölçeklendirme Faktörleri’ çalışmasında NMR kimyasal kaymalarının ve kupling sabitleri için kuantum mekanik hesaplamaları olan Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisini (DFT) kullanmıştır. 10 farklı NMR çözücüsü için 10 farklı DFT yöntemi, B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G(d,p) baz setini kullanarak gaz fazında optimize etmiştir. Bu çözücülerin ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma hesaplamaları için ölçeklendirme faktörünü kullanarak hesaplamıştır.

Costa ve ark. (2015) ‘Yüksek Maliyet Etkinliği Oranı: ^{13}C NMR Kimyasal Kayma Hesaplaması için GIAO-MPW1PW91/6-31G(d)//PM7 Ölçeklendirme Faktörü’ adlı çalışmada, yüksek maliyet-etkinlik oranını elde etmek için PM7 teori düzeyinde optimize edilmiş geometrileri kullanarak GIAO-mPW1PW91/6-31G(d) yeteneğini araştırmak için bir GIAO-HDFT evrensel ölçeklendirme faktörü ile ilgili bir çalışma yapmışlardır.

Da Silva Filho ve ark. (2019) yapmış olduğu çalışmada akridin-tiyosemikarbazon türevlerinin UV-Vis absorpsiyon ve floresan spektroskopik çalışmalar yoluyla BSA (4OR0) ile etkileşim özellikleri açısından test etmişler ve tamamlayıcı olarak, Topoizomeraz 2 α /DNA (5GWK) kompleksine karşı inhibisyon aktivitelerini değerlendirmek için iki ligand seçip moleküler kenetlenme (docking) çalışmaları yapmışlardır.

Haribabu ve ark. (2016) çalışmalarında, Benzilisatin ve sübstitüe edilmemiş/sübstitüe edilmiş tiyosemikarbazitlerden isatin bazlı yeni bir dizi tiyosemikarbazon sentezlemişlerdir. Burada tiyosemikarbazon türevlerinin antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-tüberküloz

özellikleri incelenmiştir. Tiyosemikarbazon türevlerinin, tüberküloz için Dekaprenilfosforil- β -D-riboz-20-epimeraz (DprE1) (4FDO) enzimi ve inflamatuvar için Fosfolipaz A2 (PLA2) (1DCY) enzimi ile moleküler kenetlenme (docking) çalışmaları yapılmıştır.

Sibuh ve ark. (2021) çalışmalarında, 2-hidroksi benzaldehit ve 4-hidroksi benzaldehit tiyosemikarbazonun (2-HBTSc ve 4-HBTSc) insan meme kanseri (MCF-7) hücre hattına karşı antikanser aktivitesini değerlendirmektedirler. 2-HBTSc ve 4-HBTSc ligandlarının moleküler kenetlenme (docking) hesaplamalarını, dört protein reseptörü olan Östrojen Reseptörü Alfa ligand binding domain, Y5375 Mutant (PDB kimliği: 6CBZ), İnsan 17-Betahidroksi steroid dehidrojenaz tip 1 mutant H221Q (PDB kimliği: 1FDW), İnsan Topoizomeraz 2 α (5GWK) ve İnsan P73 Tetramerizasyon domain (2WTT) makromoleküller ile Patch dock server-Bioinfo 3D moleküler kenetlenme (docking) algoritması kullanılarak kenetlenme (docking) çalışmaları yapmışlardır.

Basri ve ark. (2020) yapmış olduğu çalışmada Tiyosemikarbazidin kumarin aldehit ile yoğunlaştırılmasıyla, kimyasal formülleri $C_{24}H_{25}N_3O_3S$ (3a) ve $C_{26}H_{23}N_3O_3S$ (3b) olan iki yeni substitue edilmiş tiyosemikarbazon sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler SC-XRD (XRD: X-ray diffraction) kullanılarak çözülmüş ve yapının aydınlatılmasında 1H NMR, ^{13}C NMR, UV-görünür ve FT-IR spektroskopik analizler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Teorik olarak B3LYP metodunda 6-311+G(d,p) gaussian baz seti kullanılmıştır. Deneysel SC-XRD tarafından oluşturulan bağ uzunlukları, bağ açıları, FT-IR, UV-vis ve bunlara karşılık gelen DFT sonuçları arasında her iki bileşiğin saflığını doğrulayan iyi bir uyum bulmuşlardır.

Ateş ve ark. (2017), çalışmalarında tiyosemikarbazit ve çeşitli keton bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonu ile (2-(2-(2-metoksifenil)hidrazon)sikloheksan-1,3-diyiliden) bis(hidrazin karbotioamid) (L_1), 4-(2-(2,-6-bis(2-karbamotioilhidrazon) sikloheksiliden) hidrazinil)benzoik asit (L_2) ve (2-(2-(4-bromofenil) hidrazon)sikloheksan-1,3-diyiliden) bis(hidrazinkarbotioamid) (L_3) bis(tiyosemikarbazon) türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FT-IR, 1H ve ^{13}C NMR spektrumları, element analizi ve kütle spektrumlarını kullanarak karakterize etmişlerdir. L_1 'in yapısı, X-ışını kristalografik analizi ile belirlemişlerdir. Ayrıca bileşiklerin antioksidan aktiviteleri (serbest radikal (DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil)) temizleme, demir şelatlama ve indirgeme gücü) değerlendirmiş ve özellikle L_3 100 mg/L'de iyi DPPH aktivitesi (%84.13) sergilemiştir. Ayrıca, pBR322 plazmit DNA parçalama aktivitesi incelenmiş ve tüm bileşikler plazmit DNA'yı parçalayabilmiştir. 3D geometrik ve elektronik yapıları hakkında bilgi elde etmek için

tiyosemikarbazon türevlerinin taban durum geometrileri, Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi (DFT) uygulamaları kullanılarak B3LYP/6-31G (d,p) metod/baz seti seviyesinde optimize etmişlerdir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyal ve metot kısmı iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölüm; incelenen ligandların (HMAET, HMAPT, HMAT, MAPPT, MAPT) deneysel NMR spektrumlarının kaydedilmesi ile ilgili çalışmalardan oluşmaktadır. İkinci bölüm ise incelenen ligandların teorik olarak moleküler yapı analizi, NMR parametrelerinin hesaplanması ve kenetlenme (docking) hesaplamaları ile ilgili çalışmalardan oluşmaktadır.

Bu çalışmada incelenen HMAET, HMAPT ve HMAT numunelerinin kimyasal sentezleri Akgemci ve ark. (Akgemci vd., 2015) tarafından ve MAPPT (Atalay ve Özkan, 1994a) ve MAPT (Atalay ve Özkan, 1994b) numunelerinin kimyasal sentezleri de Atalay ve ark. tarafından yapılmıştır.

3.1. Deneysel ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları

İncelenen ligandların ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (BİTAM) laboratuvarında bulunan Ascend 400 MHz NMR Spektrometresi kullanılarak DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bu deneysel NMR spektrumlarında ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları standart TMS (tetrametilsilan) molekülüne göre ölçülmüştür.

3.2. Teorik Moleküler Yapı Analizi

Ligandların teorik olarak moleküler yapılarını (üç boyutlu uzaydaki geometrilerini) belirlemek için aşağıda belirtilen teorik hesaplama adımları sırasıyla gerçekleştirilmiştir.

Moleküler yapı analizinde ilk adım olarak, incelenen ligandların başlangıç moleküler yapıları, literatürdeki benzer moleküler yapılar göz önüne alınarak Gaussian 03 bilgisayar paket programında modellenmiştir (Frisch vd., 2003). Bu yapılar, aşağıda tanımladığımız konformasyon analizinde başlangıç moleküler yapıları olarak kullanılmıştır.

İkinci adımda, başlangıç yapıları modellenen ligandların olası kararlı konformasyonlarını belirlemek için her bir ligandın konformasyonel uzayı (potansiyel enerji yüzeyi) Moleküler Mekanik Kuvvet Alanı (MMFF) metodu kullanılarak taranmıştır. Bu tarama esnasında her bir ligandın ilgili tekli bağlarına 10'ar derece dönme açıları tanımlanmıştır. Bu hesaplamalar Spartan 08 bilgisayar paket programı kullanılarak

gerçekleştirilmiştir (Spartan 08, 2008). Bu hesaplama sonucunda her bir ligand için elde edilen olası konformerler *.pdb formatında kaydedilerek dosyalanmıştır.

Üçüncü adımda ise incelenen ligandların ikinci adımda belirlenen olası konformerlerinin geometri optimizasyonu ve titreşim frekansları hesaplamaları yapılmıştır. Ligandların olası konformerlerinin geometri optimizasyonu ve frekans hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisinde (DFT) Becke3-Lee-Yang-Parr exchange-correlation fonksiyoneli (Lee vd., 1994) metodunda 6-311++G(d,p) gaussian baz seti (Hehre ve Radom, 1986) kullanılarak hiçbir sınırlama yapılmadan gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda titreşim frekansı değerleri incelenmiş ve hesaplama sonucunda elde edilen moleküler yapının kararlı global (genel) minimuma karşılık gelen bir yapı olup olmadığı kontrol edilmiştir. Bu kontroller, geometri optimizasyonu ve titreşim frekansları hesaplaması sonucunda imajiner bir frekansın olup olmadığı incelenerek gerçekleştirilmiştir. Global ve/veya lokal minimuma karşılık gelen kararlı bir yapının imajiner frekansa sahip olmaması gerekir. İncelenen her bir ligandın olası konformerlerinin optimize edilmiş moleküler yapılarına ait sıfır nokta düzeltmesi yapılmış elektronik enerji değerleri ($E_{\text{elektronik-ZPE}}$) incelenmiş ve en düşük enerjili olan konformer, ilgili ligandın kararlı moleküler yapısı olarak belirlenmiştir.

3.3. NMR Parametrelerinin Teorik Olarak Hesaplanması

İncelenen ligandların NMR parametrelerinin yani ^{13}C ve ^1H kimyasal kayma değerleri ve izotropik perdeleme sabitlerinin teorik olarak hesaplanmasında iki farklı prosedür kullanılmıştır. İlk prosedür ligandların ^{13}C ve ^1H kimyasal kayma değerleri NMR hesaplamalarında referans olarak kabul edilen TMS molekülüne göre bağıl olarak hesaplanmıştır. İkinci prosedürde ise ligandların ^{13}C ve ^1H kimyasal kayma değerleri lineer regresyon yaklaşımı (ölçeklendirme faktörü) kullanılarak hesaplanmıştır.

3.3.1. ^{13}C ve ^1H Kimyasal Kayma Değerlerinin TMS Referansına Göre Bağıl Olarak Hesaplanması

Ligandların ^{13}C ve ^1H kimyasal kayma değerlerinin TMS referansına göre bağıl olarak hesaplanması prosedürü aşağıdaki adımlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

İlk adımda NMR parametrelerinin hesaplanmasında referans olarak kullanılan tetrametilsilan (TMS) molekülünün geometri optimizasyonu hesaplaması ve titreşim

frekansları hesaplaması B3LYP/6-311++G(d,p) metot/Gaussian baz seti kombinasyonu kullanılarak yapılmıştır. Bu hesaplama sonucunda titreşim frekansları incelenmiş ve imajiner frekans olup olmadığı kontrol edilmiştir. Bu kontrol sonucunda TMS molekülünün global ve/veya lokal minimuma karşılık gelen kararlı bir moleküler yapı olup olmadığı incelenmiştir.

İkinci adımda, NMR parametrelerinin hesaplanmasında referans olarak kullanılan TMS molekülündeki hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) izotropik perdeleme sabitleri (σ_{TMS}^H , σ_{TMS}^C) DFT'de MPW1PW91/6-311+G(2d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanmıştır.

Üçüncü adımda, ligandların ihtiva ettiği hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) izotropik perdeleme sabitleri (σ_{ligand}^H , σ_{ligand}^C) DFT'de MPW1PW91/6-311+G(2d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanmıştır.

Son adımda, liganddaki karbon ve hidrojen atomlarının (^{13}C ve ^1H) TMS referansına göre teorik bağıl kimyasal kayma değerleri, yukarıdaki adımlarda belirlenen perdeleme sabitleri değerlerinin aşağıdaki eşitliklerde yerine yazılmasıyla hesaplanmıştır:

$$\delta_{ligand}^H = \sigma_{TMS}^H - \sigma_{ligand}^H \quad (3.1)$$

$$\delta_{ligand}^C = \sigma_{TMS}^C - \sigma_{ligand}^C \quad (3.2)$$

Yukarıda bahsedilen geometri optimizasyonu hesaplamaları, titreşim frekansı hesaplamaları ve perdeleme sabiti hesaplamaları gaz fazında yani izole edilmiş tek molekül yaklaşımında Gaussian 03 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3.2. ^{13}C ve ^1H Kimyasal Kayma Değerlerinin Ölçeklendirme Faktörü (Lineer Regresyon) Yaklaşımı ile Hesaplanması

Ligandların ^{13}C ve ^1H atomlarının kimyasal kayma değerlerinin ölçeklendirme faktörü (lineer regresyon) yaklaşımı ile hesaplanması prosedürü aşağıdaki adımlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir:

İlk adımda, ligandın karbon ve hidrojen atomlarının (^{13}C ve ^1H) TMS referansına göre teorik olarak hesaplanan bağıl kimyasal kayma değerlerini kullanarak, NMR spektrumundan deneysel ^{13}C ve ^1H kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir.

İkinci adımda, ligandların ihtiva ettiği hidrojen ve karbon atomlarının (^{13}C ve ^1H) izotropik perdeleme sabitleri (σ_{ligand}^H , σ_{ligand}^C) DFT'de MPW1PW91/6-311+G(2d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanmıştır.

Üçüncü adımda, ligandların ihtiva ettiği hidrojen atomlarının (^1H) ikinci adımda hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin ilk adımda belirlenen deneysel kimyasal kayma değerlerine göre grafiği çizilir. Böylece bir lineer regresyon yapılmış olur. Çizilen bu grafiğin eğim değeri (m) ve grafiğin y-eksenini (hesaplanan izotropik perdeleme sabitleri eksenini) kestiği nokta (a) belirlenir. Lineer regresyon yaklaşımını kullanarak liganddaki her bir hidrojen atomunun (^1H) ölçeklendirilmiş (scaling factor) teorik kimyasal kayma değeri:

$$\delta_H = \frac{a - \sigma_{ligand}^H}{-m} \quad (3.3)$$

bağıntısı yardımıyla hesaplanır. Liganddaki karbon atomlarının lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) teorik kimyasal kayma değerleri aynı prosedür ile hesaplanır. Bu hesaplamalarda, liganddaki her bir karbon atomunun (^{13}C) ölçeklendirilmiş (scaling factor) teorik kimyasal kayma değeri:

$$\delta_C = \frac{a - \sigma_{ligand}^C}{-m} \quad (3.4)$$

bağıntısı yardımıyla hesaplanır.

3.4. Kenetlenme (docking) Hesaplamaları

Moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları için öncelikle tiyosemikarbazon türevleri ile ilgili yapılan moleküler kenetlenme çalışmaları, literatür taraması yapılarak bu tez çalışması için makromoleküller belirlenmiştir. Makromolekül ve ligandlar, AutoDock Vina programı için hazırlık aşamasından geçilmiştir ve daha sonra AutoDock Vina hesaplama programında kenetlenme işlemi yapılmıştır.

3.4.1. AutoDock Vina

AutoDock Vina, moleküler kenetlenme (docking) hesaplamalarında tahmin etmeye yönelik bir bilgisayar programıdır (Trott ve Olson, 2010). Ligand ve makromolekül arasında hidrofilik ve hidrofobik etkileşimlerin yanı sıra kovalent olmayan bağların tahmin edildiği bir model kullanılır. AutoDock Vina, skorumlama fonksiyonu kullanarak sistemin kimyasal

potansiyelinin yaklaşık bir değerini hesaplamaya çalışır. Bu değer, sistemin serbest enerjisidir. Eğer bu enerji, negatif bir değerde ise bağlanma termodinamik olarak uygundur.

AutoDock Vina, potansiyel konformasyonları tahmin etmek için Monte Carlo (MC), Genetik Algoritma (GA) ve Lamarckian Genetik Algoritması (LGA) olmak üzere çeşitli algoritmaları kullanmaktadır. Enerji minimizasyonu ve optimizasyon adımları LGA tarafından yürütülmektedir (Mukesh ve Rakesh, 2011). Bu algoritmalarından LGA, diğer algoritmalara göre en iyi performansı göstermektedir ve daha başarılı sonuçlar vermektedir (Morris vd., 2009; Morris vd., 1998).

AutoDock Vina, makromoleküle bağlanmış ligandın konfigürasyonları arasında geçiş yapar ve skora fonksiyonuna göre skoru hesaplar (AutoDock Vina Manual). Skor hesaplamaları, ligandın bir dizi konformasyonunun makromolekülün aktif bölgesine yerleştirilmesiyle yapılır ve kompleksin bağlanma afinitesi hesaplanmış olur. Bağlanma afinitesi, ligand ve reseptörde atomlar arasındaki mesafelere dayalı olarak hesaplanır.

Bir kenetlenme (docking) programı arama algoritması ve skora fonksiyonu olmak üzere iki ana bileşen içerdiğinden Bölüm 1.9'da bahsedilmişti. İlk olarak, arama algoritması, bağlanma bölgesindeki (ligandın pozu veya pozisyonu) molekülün belirli konformasyonlarının konumlarını, yönelimlerini oluşturur, ikinci olarak skora fonksiyonu, oluşturulan pozlar için bir skor veya teorik bağlama afinitesi hesaplar.

3.4.2. Makromoleküllerin Belirlenmesi

Literatürde, şu ana kadar tiyosemikarbazon türevlerinin kenetlenme (docking) çalışmaları üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada tiyosemikarbazon türevleri ile ilgili yapılan moleküler kenetlenme çalışmalarında makromoleküller için 3 farklı literatür kaynağından alınmıştır.

Haribabu ve ark. (2016) çalışmalarında, Benzilisatin ve sübstitüe edilmemiş/sübstitüe edilmiş tiyosemikarbazitlerden isatin bazlı yeni bir dizi tiyosemikarbazon sentezlemişlerdir. Burada tiyosemikarbazon türevlerinin antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-tüberküloz özellikleri incelenmiştir. Tiyosemikarbazon türevlerinin, tüberküloz için Dekaprenilfosforil- β -D-riboz-20-epimeraz (DprE1) (4FDO) enzimi ve inflamatuar için Fosfolipaz A₂ (PLA2) (1DCY) enzimi ile moleküler kenetlenme çalışmaları yapmışlardır.

Francivaldo Araújo da Silva Filho ve ark. (2019) yapmış oldukları çalışmada akridin-tiyosemikarbazon türevlerinin UV-Vis absorpsiyon ve floresan spektroskopik çalışmalar yoluyla Sığır Serum Albümin (BSA) (4OR0) ile etkileşim özellikleri açısından test etmişler ve tamamlayıcı olarak Topoizomeraz 2 α /DNA (5GWK) kompleksine karşı inhibisyon aktivitelerini değerlendirmek için iki ligand seçip moleküler kenetlenme çalışmaları yapmışlardır.

Sibuh ve ark. (2021) çalışmalarında, 2-hidroksi benzaldehit ve 4-hidroksi benzaldehit tiyosemikarbazonun (2-HBTSc ve 4-HBTSc) insan meme kanseri (MCF-7) hücre hattına karşı antikanser aktivitesini değerlendirmektedirler. 2-HBTSc ve 4-HBTSc ligandlarının moleküler kenetlenme (docking) hesaplamalarını, dört protein reseptörü olan Östrojen Reseptörü Alfa ligand binding domain, Y5375 Mutant (PDB kimliği: 6CBZ), İnsan 17-Betahidroksi steroid dehidrojenaz tip 1 mutant H221Q (PDB kimliği: 1FDW), İnsan Topoizomeraz 2 α (5GWK) ve İnsan P73 Tetramerizasyon Domain (2WTT) makromoleküller ile Patch dock server-Bioinfo 3D moleküler kenetlenme algoritması kullanılarak kenetlenme çalışmaları yapmışlardır.

3.4.3. Makromoleküllerin Hazırlanması

Makromoleküllerin hazırlanma aşamaları için aşağıda belirtilen adımlar sırasıyla gerçekleştirilmiştir.

Birinci adımda, Tiyosemikarbazon türevleri ile ilgili yapılan kenetlenme (docking) çalışmaları sonucunda belirlenen 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK PDB kodlu kenetlenme çalışmasında kullanacağımız proteinlerin kristal yapıları, Protein Data Bank'tan (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) *.pdb formatında indirilmiştir.

İkinci adımda, makromolekül dosyalarını, AutoDock Vina programına hazırlamak için BIOVIA Discovery Studio Visualizer (v21.1.0.20298) yazılımı (Dassault Systèmes, 2021) kullanılarak su molekülleri ve diğer protein olmayan moleküller uzaklaştırılmış ve sonra bu yapılar *.pdb formatında kaydedilmiştir.

Üçüncü adımda, proteinlerin yapıları, AutoDockTools-1.5.6 programı ile açılmıştır. Polar hidrojenler, Kollman yükleri, AD4 atom tipleri eklenmiş ve Lamarckian Genetic Algoritm (LGA) seçilmiştir. Genetik algoritma ayarları default değerler olarak ayarlanmıştır. Proteinlerin aktif bölgeleri için grid dosyası hazırlanmıştır. Son olarak proteinlerin yapıları,

*.pdbqt formatında kaydedilmesiyle proteinlerin moleküler kenetlenme (docking) hesaplama işlemi için hazırlanma süreci sona ermiştir.

3.4.4. Ligandların Hazırlanması

Ligandların hazırlanmaları aşamaları iki adımda gerçekleştirilmiştir.

Birinci adımda, Bölüm 3.3'teki geometri optimizasyonu ve titreşim frekansları hesaplama işlemleri bittikten sonra ligandların yapıları *.pdb formatında kaydedilmiştir.

İkinci adımda ise, *.pdb formatında kaydedilen ligandların yapıları AutoDockTools-1.5.6 programı ile açılmıştır ve ardından dönebilen bağlar ve sayıları tanımlanmıştır. Moleküler kenetlenme hesaplama işlemi için son olarak ligandların yapıları *.pdbqt formatında kaydedilmiştir ve böylece AutoDock Vina programı için ligandların hazırlık aşamaları sona ermiştir.

3.4.5. Makromolekül-Ligandın (Kompleksin) Moleküler Kenetlenme (docking) Analizi Hazırlığı

Bu bölümde, makromolekül-ligandın (kompleksin) moleküler kenetlenme (docking) analizi için hazırlık aşamaları aşağıda belirtilen adımlar ile gerçekleştirilmiştir.

Birinci adımda, Bölüm 3.4.3 ve Bölüm 3.4.4'teki işlemler sona erdikten sonra AutoDock Vina hesaplama programında ligandlar, makromolekül yapıları ile ayrı ayrı kenetlenme işlemine tabi tutulmuştur. Kenetlenme işlemi sonucunda program tarafından, ligandların en iyi skora sahip konformasyonların parametrelerinin olduğu *.pdbqt formatında bir sonuç dosyası oluşturulmuştur.

İkinci adımda, oluşturulan sonuç dosyası ile makromolekül ayrı ayrı Pymol programında açılmış ve ligandın en iyi skora sahip konformasyonu ile makromolekül bir kompleks (kompleks = makromolekül + ligand) yapı halinde *.pdb formatında kaydedilmiştir.

Üçüncü adımda ise, kaydedilen kompleks yapı, BIOVIA Discovery Studio Visualizer programında açılarak analiz için yapının kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri elde edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu bölümde, incelenen ligandların teorik hesaplamalar sonucunda elde edilen kararlı moleküler yapıları, teorik ve deneysel NMR hesaplamaları ve ligandların seçilen proteinlerle yaptığı kenetlenmeleri incelemek için yapılan moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları ile ilgili bulgular verilmiş ve bunlar tartışılmıştır.

4.1. Grid Parametre Dosyaları

AutoDock Vina programında moleküler kenetlenme hesabının yapılabilmesi için gerekli olan konfigürasyon dosyasında, moleküler kenetlenme hesaplamaları için kenetlenme işlemine girecek ligand ve proteinlerin dosya adı, ligand sonuç konformasyonları merkez grid kutusu (x, y, z koordinatlarında) ve grid kutusunun boyut değerlerinin bulunduğu *.txt formatında 'config' adında dosya tanımlanmıştır. Grid kutusu, proteinin aktif bölgesini tanımlayan dikdörtgenler prizmasının boyutlarıdır.

Çizelge 4.1. a) 1DCY b) 2WTT c) 4OR0 d) 5GWK PDB kodlu proteinler için oluşturulan 'config.txt' dosyaların örnekleri.

receptor = 1dcy.pdbqt ligand = hmaet.pdbqt	receptor = 2wtt.pdbqt ligand = hmaet.pdbqt	receptor = 4or0.pdbqt ligand = hmaet.pdbqt	receptor = 5gwk.pdbqt ligand = hmaet.pdbqt
center_x = 56.417555 center_y = 30.533623 center_z = 46.058712	center_x = -32.217836 center_y = 0.859070 center_z = -7.719875	center_x = 5.495647 center_y = 18.468600 center_z = 111.448215	center_x = 26.680254 center_y = -31.316768 center_z = -57.613554
size_x = 18 size_y = 18 size_z = 18	size_x = 26 size_y = 26 size_z = 26	size_x = 40 size_y = 40 size_z = 40	size_x = 36 size_y = 36 size_z = 36
out = result.pdbqt log = log.txt	out = result.pdbqt log = log.txt	out = result.pdbqt log = log.txt	out = result.pdbqt log = log.txt
exhaustiveness = 8	exhaustiveness = 8	exhaustiveness = 8	exhaustiveness = 8
num_modes = 10	num_modes = 10	num_modes = 10	num_modes = 10
a	b	c	d

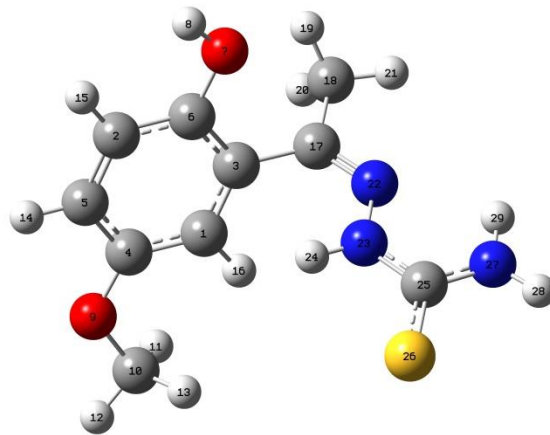
1DCY makromolekülü için merkez grid kutusu koordinatları 56.417555, 30.533623, 46.058712 Å (x, y, z koordinatları) ve grid kutusunun boyutları 18×18×18 Å (x, y, z kartezyen koordinatlarda) olarak belirlenmiştir. 2WTT makromolekülü için merkez grid kutusu

koordinatları -32.217836, 0.859070, -7.719875 Å (x, y, z koordinatları) ve grid kutusunun boyutları 26×26×26 Å olarak belirlenmiştir. 4OR0 makromolekülü için merkez grid kutusu koordinatları 5.495647, 18.468600, 111.448215 Å (x, y, z koordinatları) ve grid kutusunun boyutları 40×40×40 Å (x, y, z kartezyen koordinatlarda) olarak belirlenmiştir. 5GWK makromolekülü için merkez grid kutusu koordinatları 26.680254, -31.316768, -57.613554 Å (x, y, z koordinatları) ve grid kutusunun boyutları 36×36×36 Å (x, y, z kartezyen koordinatlarda) olarak belirlenmiştir.

4.2. HMAT Ligandının Analizi

4.2.1 HMAT Ligandının Moleküler Yapı Analizi

HMAT ligandının konformasyonel uzayının taranması, geometri optimizasyonu ve frekans hesaplamaları sonucunda kararlı moleküler yapısı belirlenmiştir. HMAT ligandının Konformasyonel uzayının MMFF metodunda taranması sonucunda 17 farklı konformer elde edilmiştir. Bu konformerlerin her birinin geometri optimizasyonu hesaplamaları ve titreşim frekansı hesaplamaları B3LYP/6-311++G(d,p) metod/baz seti kombinasyonunda yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda her bir optimize olmuş konformerin sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış, elektronik enerji değerleri incelenmiş ve en düşük enerjili konformer HMAT ligandının en kararlı yapısı olarak belirlenmiştir. HMAT ligandının en kararlı yapısının sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış elektronik enerji değeri $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -29981.16$ eV olarak bulunmuştur. HMAT ligandının şematik moleküler yapısı Şekil 4.1'de verilmiştir. HMAT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri Çizelge 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.1. HMAT ligandının şematik moleküler yapısı.

Çizelge 4.2. HMAT ligandının B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları 'Å', bağ açıları '°' ve dihedral açılar '°' olarak verilmiştir).

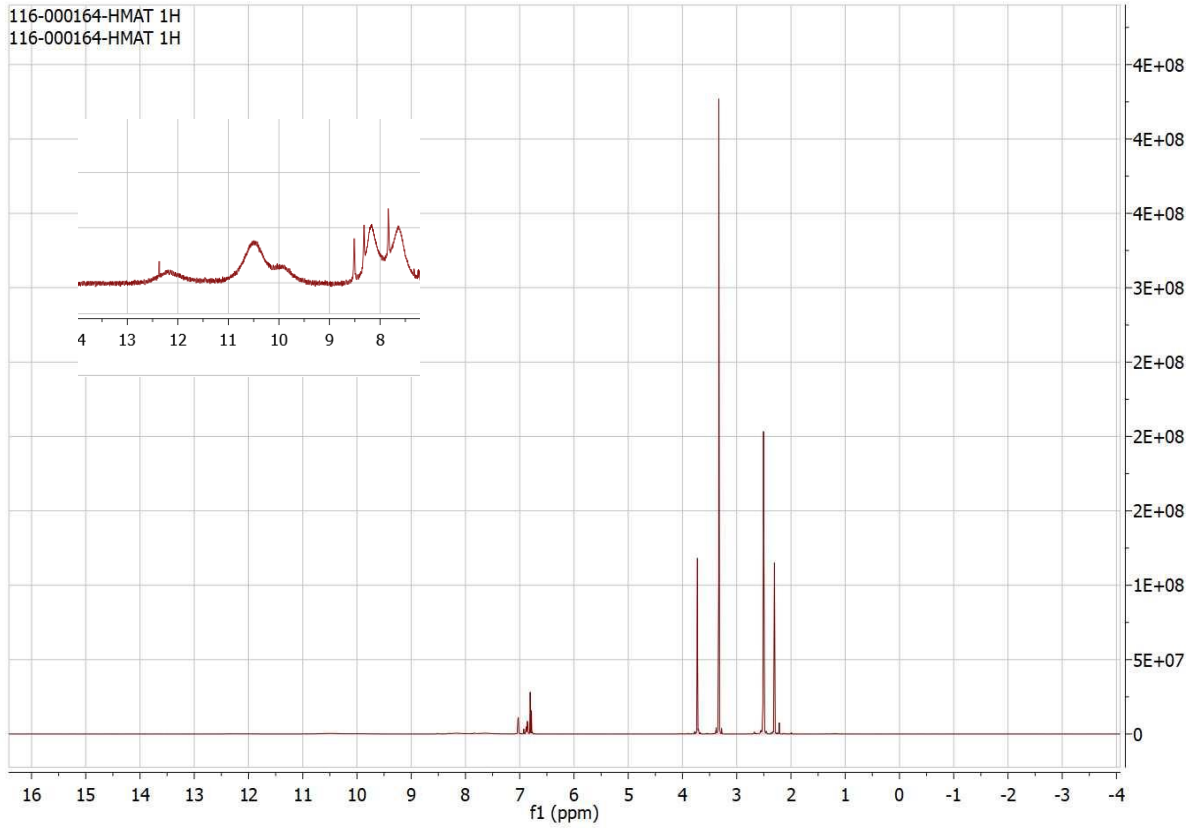
C4 – O9	1.363	C10 – O9 – C4	118.442	N23 – C25 – N27	115.448
O9 – C10	1.421	O9 – C4 – C1	124.756	S26 – C25 – N27	124.210
C6 – O7	1.372	C6 – O7 – H8	109.735	C1 – C4 – O9 – C10	2.835
O7 – H8	0.963	O7 – C6 – C2	122.161	O7 – C6 – C3 – C17	-1.920
C3 – C17	1.495	O7 – C6 – C3	118.033	C18 – C17 – C3 – C6	-67.554
C17 – C18	1.502	C1 – C3 – C17	119.701	C3 – C17 – N22 – N23	-2.804
C17 – N22	1.284	C6 – C3 – C17	121.187	N27 – C25 – N23 – N22	-2.100
N22 – N23	1.363	C3 – C17 – C18	118.288	C6 – O7 – C4 – O9	-20.904
N23 – H24	1.014	C3 – C17 – N22	123.994	N23 – N22 – C25 – S26	-2.104
N23 – C25	1.366	C18 – C17 – N22	117.697	C3 – C6 – C17 – N22	-87.434
C25 – S26	1.672	C17 – N22 – N23	119.328	C25 – S26 – C17 – C18	-4.219
C25 – N27	1.346	N22 – N23 – H24	121.939	N22 – C17 – C3 – C1	-66.988
N27 – H28	1.005	N22 – N23 – C25	121.268	C3 – C6 – O7 – H8	-177.433
N27 – H29	1.0097	N23 – C25 – S26	120.336	C18 – C17 – N22 – N23	178.915

HMAT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan ve Çizelge 4.2'de verilen geometri parametreleri incelendiğinde, yapının genel olarak düzlemsel bir yapıya sahip olmadığı görülmüştür. C1 – C4 – O9 – C10 ve C3 – C6 – O7 – H8 dihedral açılarının değerleri sırasıyla 2.835° ve -177.433° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, liganddaki fenil halkası, fenil halkasına bağlı OH grubu ve yine fenil halkasına bağlı OCH₃ grubu hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. Ayrıca C18 – C17 – N22 – N23 ve N27 – C25 – N23 – N22 dihedral açılarının değerleri sırasıyla 178.915° ve -2.100° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, tiyosemikarbazon grubunun hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. Bunun yanında N22 – C17 – C3 – C1 dihedral açısının değeri -66.988° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre tiyosemikarbazon grubu ile fonksiyonel grubun bulunduğu düzlemler arasındaki açının -66.988° olduğu söylenebilir. HMAT ligandının belirlenen en kararlı yapısında O9 – C10, C4 – O9, C6 – O7, O7 – H8, C3 – C17, C17 – C18, C17 – N22, N22 – N23, N23 – H24, N23 – C25, C25 – S26, C25 – N27 ve N27 – H28 bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.421 Å, 1.363 Å, 1.372 Å, 0.963 Å, 1.495 Å, 1.502 Å, 1.284 Å, 1.363 Å, 1.014 Å, 1.366 Å, 1.672 Å, 1.346 Å ve 1.005 Å olarak hesaplanmıştır. HMAT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, C10 – O9 – C4, O9 – C4 – C1, C6 – O7 – H8, C1 – C3 – C17, C3 – C17 – C18, C3 – C17 – N22, C17 – N22 – N23, N22 – N23 – H24, N22 – N23 – C25, N23 – C25 – S26 ve S26 – C25 – N27 bağ açıları değerleri sırasıyla 118.442°, 124.756°, 109.735°, 119.701°, 118.288°, 123.994°, 119.328°, 121.939°, 121.268°, 120.336° ve 124.210° olarak hesaplanmıştır.

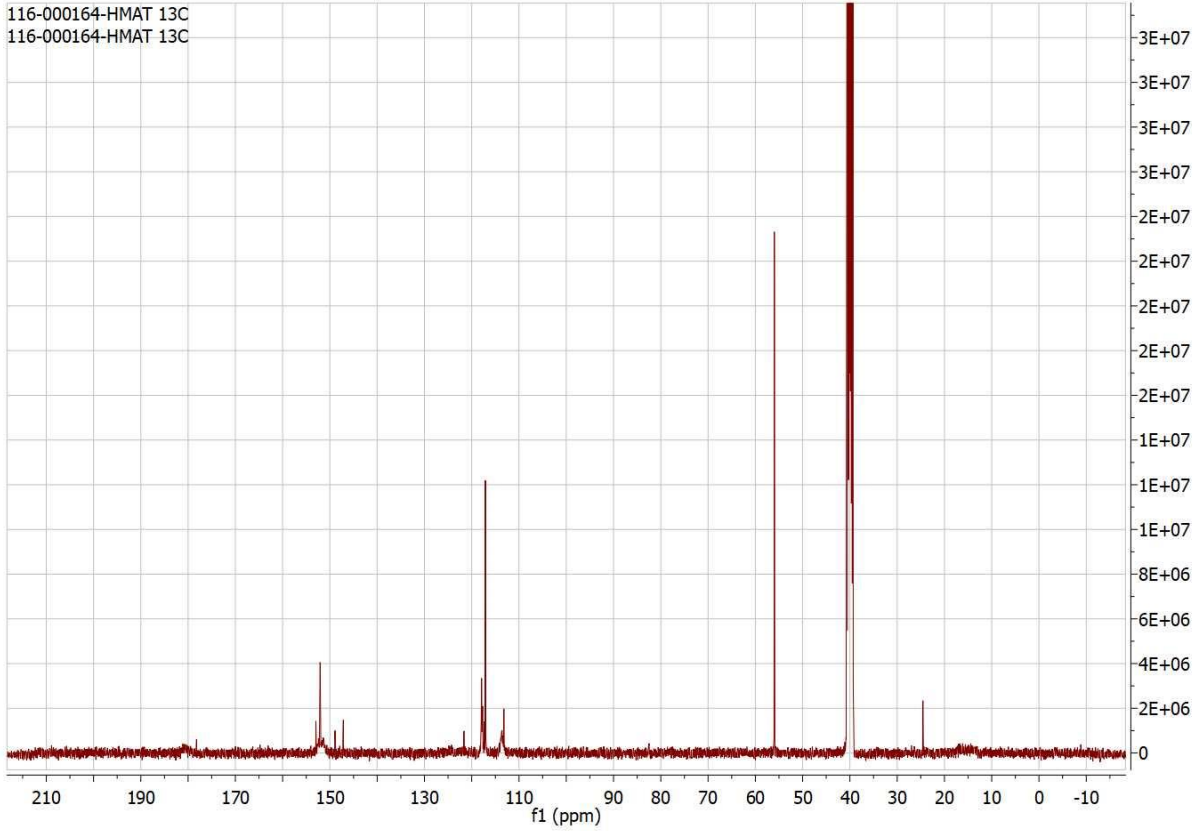
4.2.2. HMAT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi

İncelenen HMAT ligandının deneysel ¹H ve ¹³C NMR spektrumları DMSO-d₆ çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bu spektrumlar, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te

verilmiştir. Bir liganda ait deneysel bir NMR spektrumundaki pikler ilk bakışta kolay bir şekilde analiz edilmesi çok zordur. Deneysel bir NMR spektrumundaki piklerin detaylı bir şekilde analiz edilebilmesi için literatürdeki benzer yapıların NMR spektrumu analizlerinden ve kuantum kimyasal metotlarla teorik olarak hesaplanan ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinden faydalanmak gerekir. Bunun için, bu çalışmada incelenen ligandların deneysel NMR spektrumlarının analiz edilebilmesi için literatür bilgisinden ve kuantum kimyasal hesaplamalardan faydalanılmıştır.



Şekil 4.2. HMAT ligandına ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil 4.3. HMAT ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.

HMAT ligandına ait hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) TMS'ye göre bağıl NMR kimyasal kayma değerleri 3. Bölüm'de detayları verildiği gibi teorik olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler (δ_{TMS}^H , δ_{TMS}^C) Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te verilmiştir. Hesaplanan bu değerler kullanılarak deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumundaki pikler analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda, HMAT ligandının karbon ve hidrojen atomlarının (^1H ve ^{13}C) deneysel NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) tahmin edilmiştir. Bir liganddaki karbon ve hidrojen atomlarının (^1H ve ^{13}C) TMS'ye göre bağıl NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kayma değerleri özellikle hidrojen atomları (^1H) için bazen çok hassas sonuçlar vermemektedir. Yani, bu hesaplama sonucunda deneysel ve teorik kimyasal kayma değerleri arasında birkaç ppm'lik fark olmaktadır. Bu istenilen bir durum değildir. Bu nedenle, hidrojen atomlarının (^1H) kimyasal kayma değerlerinin daha hassas yaklaşımlar kullanarak hesaplanması gerekir. Bu çalışmada, bu nedenle incelenen ligandların hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) teorik NMR kimyasal kayma değerleri detayları 4. Bölümde verilen lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile yeniden hesaplanmıştır. Bu yaklaşıma göre HMAT ligandı için hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri (δ_{Teorik}^H , δ_{Teorik}^C) Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te verilmiştir. Bu yaklaşıma göre, HMAT ligandının hidrojen ve karbon

atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir. Çizilen bu grafiklerin eğim değeri (m) ve grafiğin y-eksenini (hesaplanan izotropik perdeleme sabitleri eksenini) kestiği nokta (a) değerleri Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. HMAT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

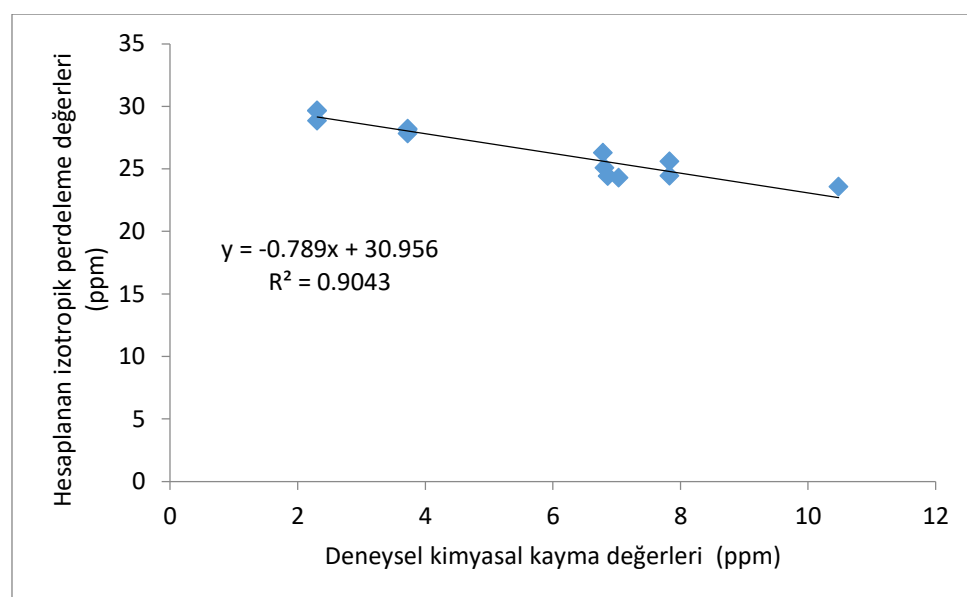
HMAT	$\delta_{Deneysel}^H$	σ_{Teorik}^H	a	m	$\delta_{STeorik}^H$	δ_{TMS}^H
H20	2.305	29.645	30.956	-0.789	1.661	2.122
H21	2.305	29.634	30.956	-0.789	1.676	2.133
H19	2.305	28.826	30.956	-0.789	2.699	2.941
H13	3.724	28.201	30.956	-0.789	3.492	3.566
H11	3.724	28.121	30.956	-0.789	3.593	3.646
H12	3.724	27.811	30.956	-0.789	3.986	3.956
H8	6.785	26.273	30.956	-0.789	5.935	5.494
H28	7.829	25.583	30.956	-0.789	6.810	6.184
H16	6.807	25.069	30.956	-0.789	7.462	6.699
H29	7.829	24.437	30.956	-0.789	8.262	7.330
H15	6.857	24.413	30.956	-0.789	8.293	7.354
H14	7.029	24.284	30.956	-0.789	8.456	7.483
H24	10.477	23.564	30.956	-0.789	9.369	8.203

$\delta_{Deneysel}^H$: H atomunun deneysel kimyasal kayma değerleri

σ_{Teorik}^H : H atomu için gauge-including atomic (GIAO) orbital yöntemi kullanılarak hesaplanan (mPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesi. Bu hesaplamalarda izotropik perdeleme değerlerinde solvent etkisini (DMSO) hesaba katmak için Polarize Edilebilir Süreklilik Modeli (PCM) kullanılmıştır.

$\delta_{STeorik}^H$: H atomunun ölçeklendirilerek hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri.

δ_{TMS}^H : H atomunun TMS referansına göre teorik bağlı kimyasal kayma değerleri



Şekil 4.4. HMAT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

Çizelge 4.4. HMAT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

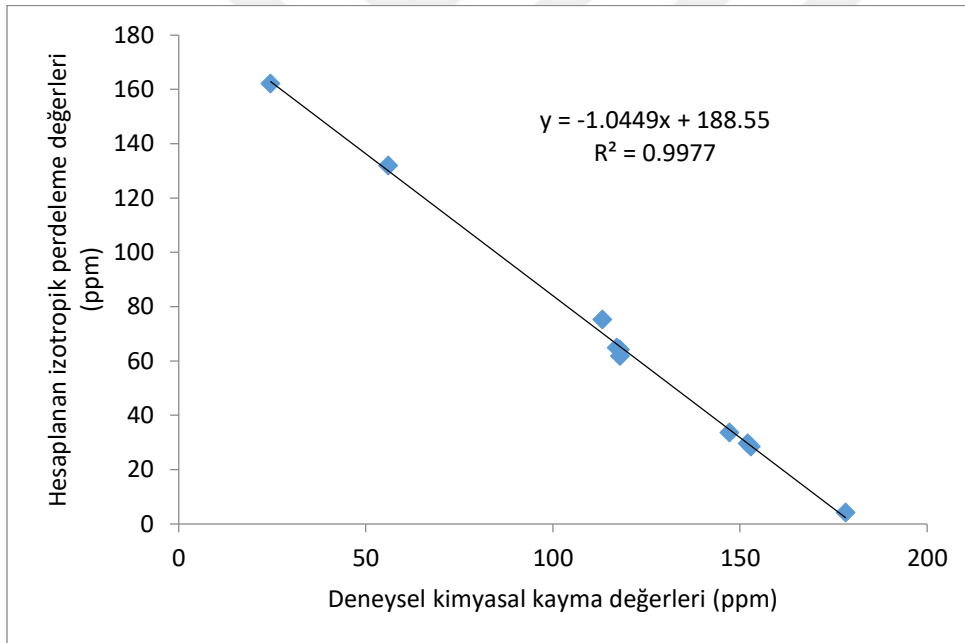
HMAT	$\delta_{Deneysel}^C$	σ_{Teorik}^C	a	m	$\delta_{STeorik}^C$	δ_{TMS}^C
C18	24.550	162.074	188.55	-1.045	25.338	25.465
C10	55.978	131.905	188.55	-1.045	54.210	55.633
C1	113.194	75.176	188.55	-1.045	108.502	112.363
C2	117.104	64.780	188.55	-1.045	118.451	122.759
C3	117.917	64.104	188.55	-1.045	119.098	123.435
C5	117.917	61.759	188.55	-1.045	121.343	125.780
C6	147.165	33.641	188.55	-1.045	148.252	153.898
C17	152.063	29.544	188.55	-1.045	152.174	157.995
C4	152.959	28.463	188.55	-1.045	153.208	159.076
C25	178.219	4.075	188.55	-1.045	176.548	183.464

$\delta_{Deneysel}^C$: C atomunun deneysel kimyasal kayma değerleri

σ_{Teorik}^C : C atomu için gauge-including atomic (GIAO) orbital yöntemi kullanılarak hesaplanan (mPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesi. Bu hesaplamalarda izotropik perdeleme değerlerinde solvent etkisini (DMSO) hesaba katmak için Polarize Edilebilir Süreklilik Modeli (PCM) kullanılmıştır.

$\delta_{STeorik}^C$: C atomunun ölçeklendirilerek hesaplanmış teorik kimyasal kayma değerleri.

δ_{TMS}^C : C atomunun TMS referansına göre teorik bağıl kimyasal kayma değerleri

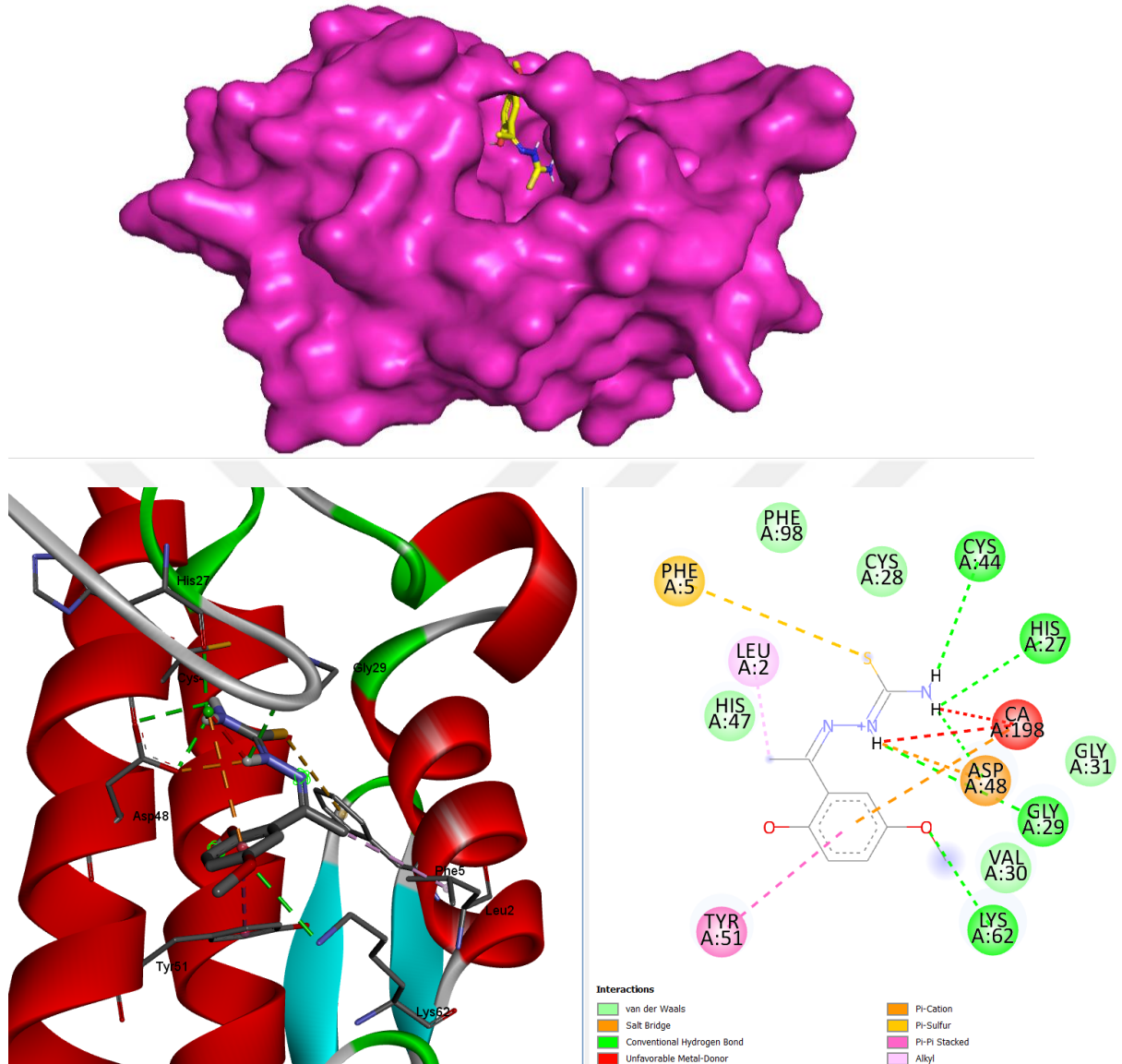


Şekil 4.5. HMAT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

HMAT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri incelendiğinde hidrojen atomları için ve karbon atomları için determinasyon katsayısı (R^2) sırasıyla 0.9043 ve 0.9977 olarak bulunmuştur.

HMAT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kayma değerlerini ($\delta_{\text{Teorik}}^{\text{H}}$, $\delta_{\text{Teorik}}^{\text{C}}$) kullanarak deneysel spektrumdaki pikler analiz edilmiş ve deneysel kimyasal kayma değerleri ($\delta_{\text{Deneysel}}^{\text{H}}$, $\delta_{\text{Deneysel}}^{\text{C}}$) belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'te verilmiştir. Çizelge 4.3'ten görüleceği üzere HMAT ligandının H20, H21, H19, H13, H11, H12, H8, H16, H29, H15, H14 ve H24 hidrojen atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.305 ppm, 2.305 ppm, 2.305 ppm, 3.724 ppm, 3.724 ppm, 3.724 ppm, 6.785 ppm, 7.829 ppm, 6.807 ppm, 7.829 ppm, 6.857 ppm, 7.029 ppm ve 10.477 ppm olarak belirlenmiştir. Ayrıca HMAT ligandının C18, C10, C1, C2, C3, C5, C6, C17, C4 ve C25 karbon atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 24.55 ppm, 55.978 ppm, 113.194 ppm, 117.104 ppm, 117.917 ppm, 117.917 ppm, 147.165 ppm, 152.063 ppm, 152.959 ppm ve 178.219 ppm olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.4).

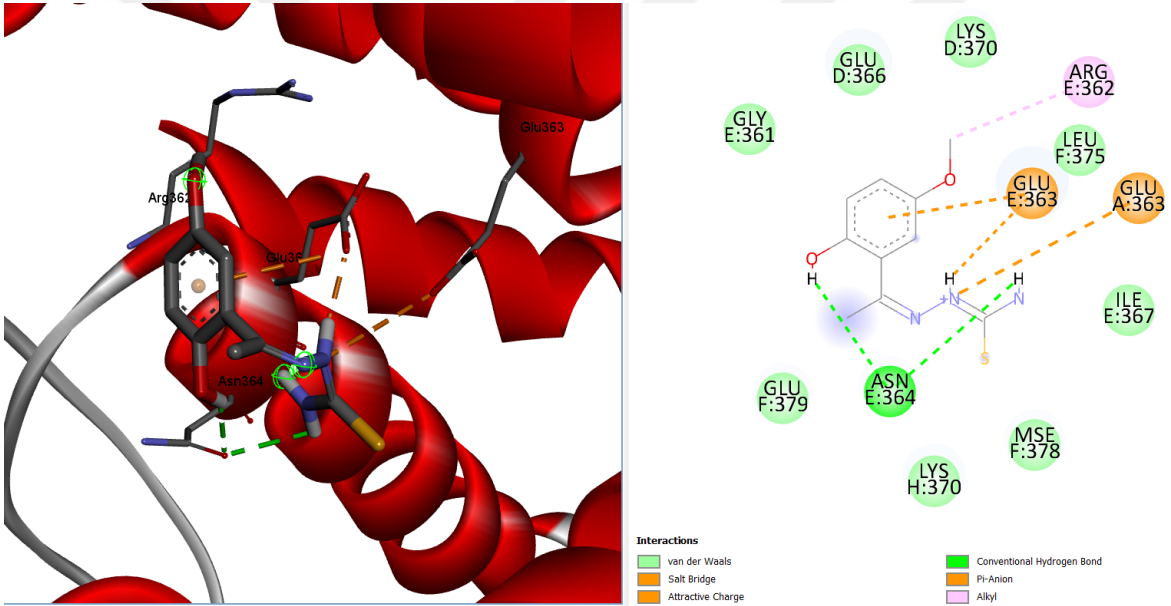
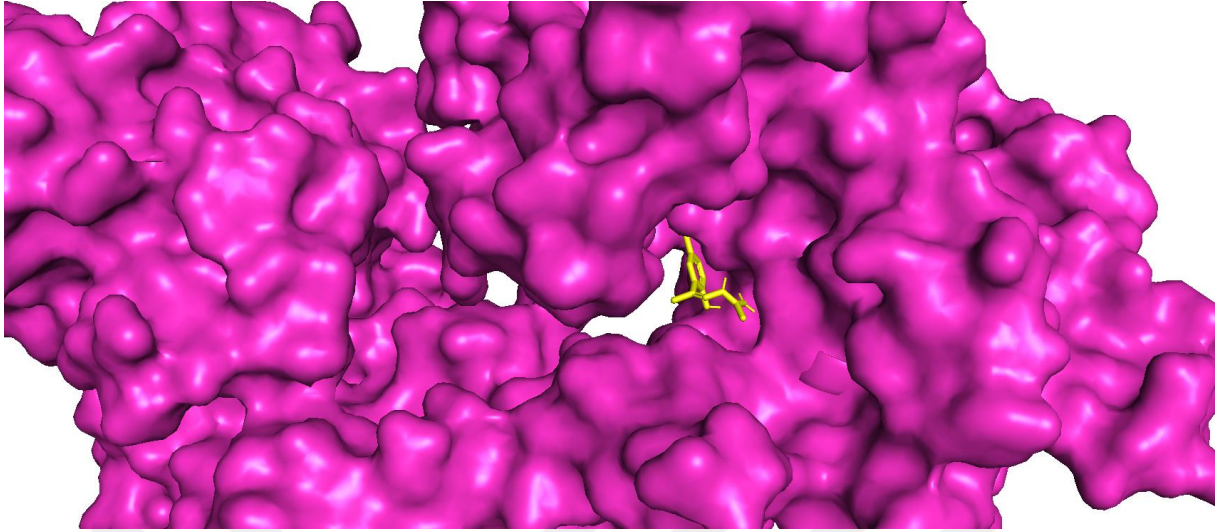
4.2.3. 1DCY – HMAT Etkileşimi



Şekil 4.6. HMAT ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAT ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.5'te görüldüğü gibi moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 1DCY – HMAT kompleksinin bağlanma afinite değeri -6.4 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAT ligandı, makromolekülün Asp48 kalıntısı ile Hidrojen bağ ve Elektrostatik kategorisinde olan Tuz Köprüsü etkileşimietkileşimi yapmıştır ve Lys62, Gly29, Cys44, His27, Asp48 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, Ca ile Pi-Katyon, Phe5 ile Pi-Sülfür, Tyr51 ile Pi-Pi Stacked ve Leu2 ile Alkil ve Cys28, Val30, Gly31, His47, Phe98 ile van der Waals etkileşimi görülmektedir. Ca ile İstenmeyen Metal-Donor etkileşimi vardır (Şekil 4.6).

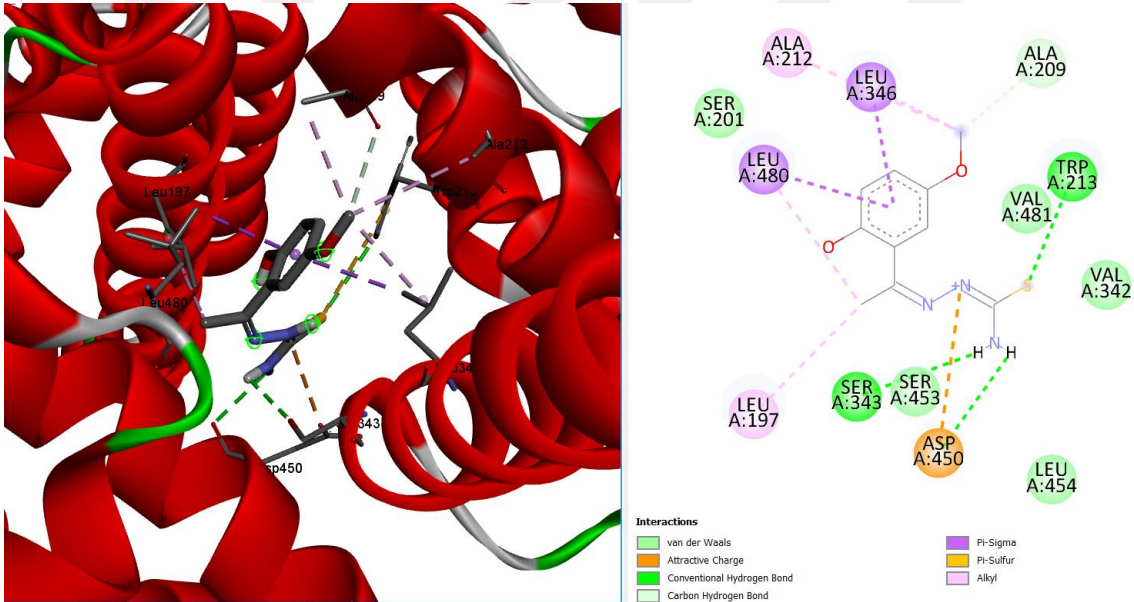
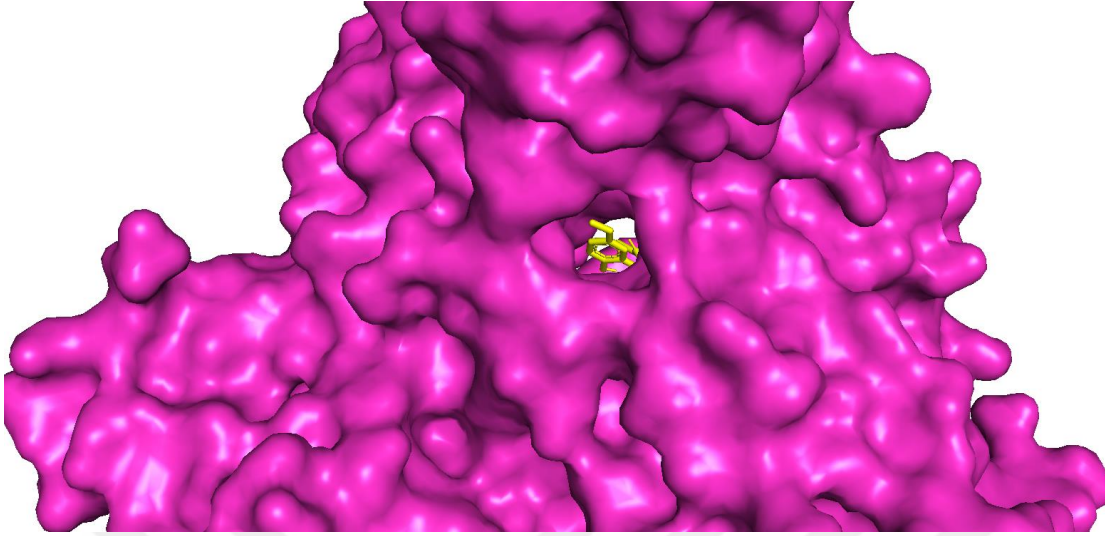
4.2.4. 2WTT – HMAT Etkileşimi



Şekil 4.7. HMAT ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAT ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.5 göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 2WTT – HMAT kompleksinin bağlanma afinite değeri -5.2 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAT ligandı, makromolekülün E:Glu363 kalıntısı ile Hidrojen bağ ve Elektrostatik kategorisinde olan Tuz Köprüsü, A:GLU363 kalıntısı ile Çekici yük etkileşimi, E:Asn364 kalıntısı ile iki tane Geleneksel Hidrojen bağı, E:Glu363 kalıntısı ile Pi-Anyon ve E:Arg362 kalıntısı ile Alkil etkileşimleri görülmektedir E:Gly361, D:Glu366, E:Ile367, D:Lys370, H:Lys370, F:Leu375, F:Mse378 ve F:Glu378 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.7).

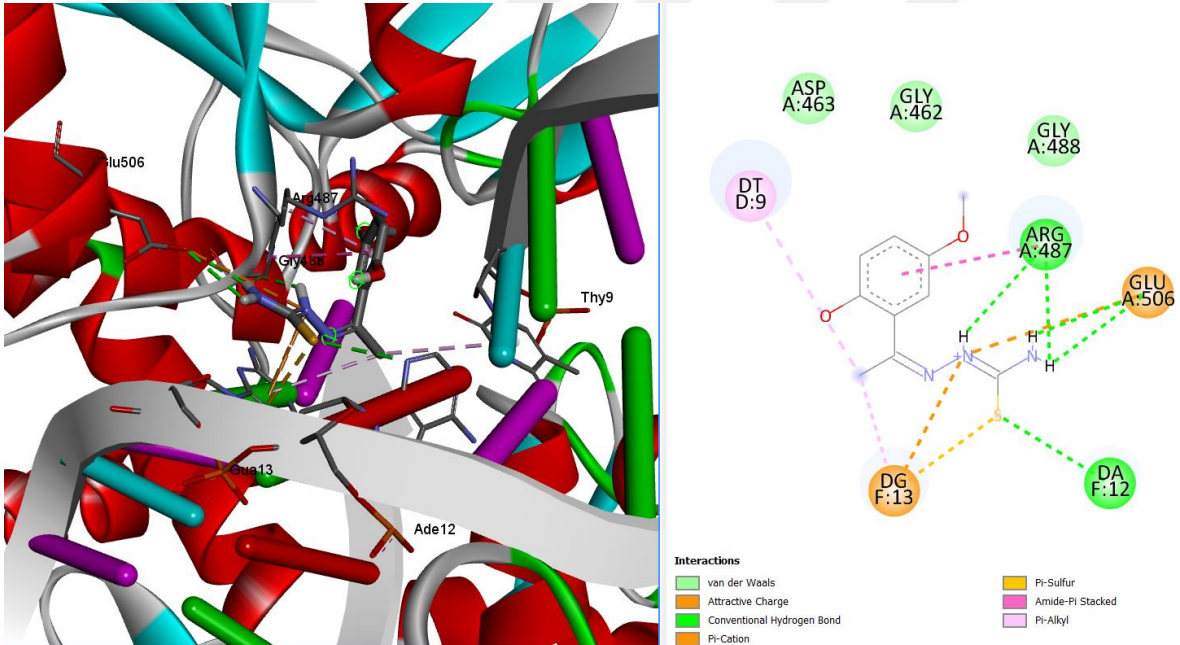
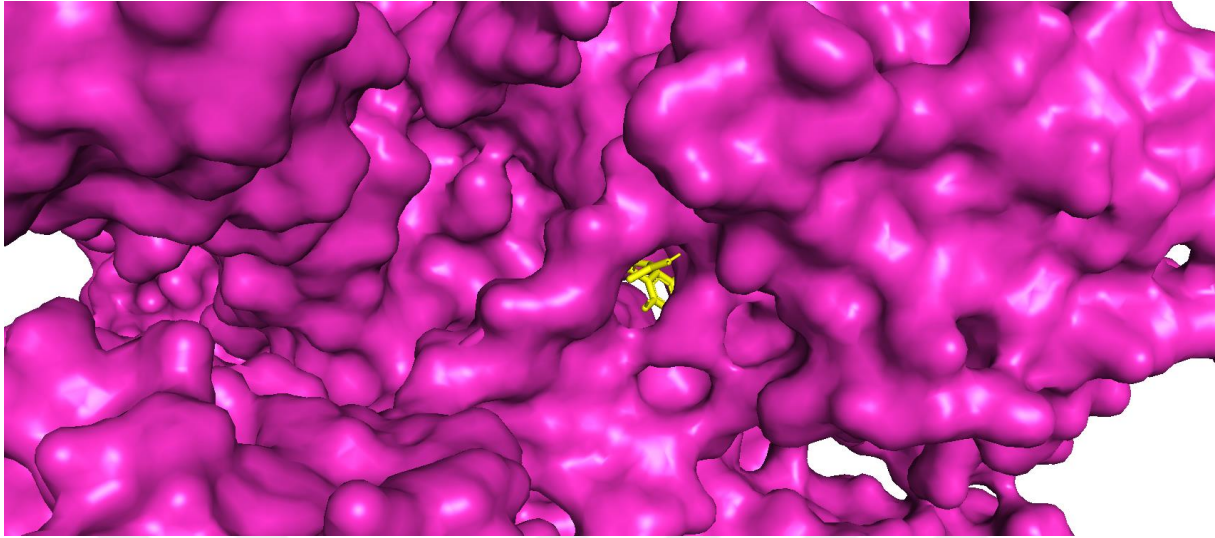
4.2.5. 4OR0 – HMAT Etkileşimi



Şekil 4.8. HMAT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.5 incelendiğinde göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 4OR0 – HMAT kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.3 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAT ligandı, makromolekülün Asp450 kalıntısı ile elektrostatik kategorisinde olan Çekici yük etkileşimi, Trp213, Asp450 ve Ser343 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı; Ala209 kalıntısı ile Karbon Hidrojen bağı; Leu346 ve Leu480 kalıntıları ile Pi-Sigma; Trp213 kalıntısı ile Pi-Sülfür; Ala209, Ala212, Leu197, Leu480 ve Leu346 kalıntıları ile Alkil etkileşimleri görülmektedir. Ser201, Val342, Ser453, Leu454 ve Val481 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.8).

4.2.6. 5GWK-HMAT Etkileşimi



Şekil 4.9. HMAT ligandının 2GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAT ligandının 2GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.5'te moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 4OR0 – HMAT kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.1 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAT ligandı, makromolekülün A:Glu506 kalıntısı ile Çekici yük etkileşimi; F:DA12, A:Arg487, A:Glu506 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı; F:DG13 kalıntısı ile Pi-Katyon ve Pi-Sülfür; A:Arg487 kalıntısı ile Amide-Pi Stacked; D:DT9, F:DG13, A:Arg487 kalıntıları ile Pi-Alkyl etkileşimleri gözlenmektedir. A:Gly462, A:Asp463, A:Gly488 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.9).

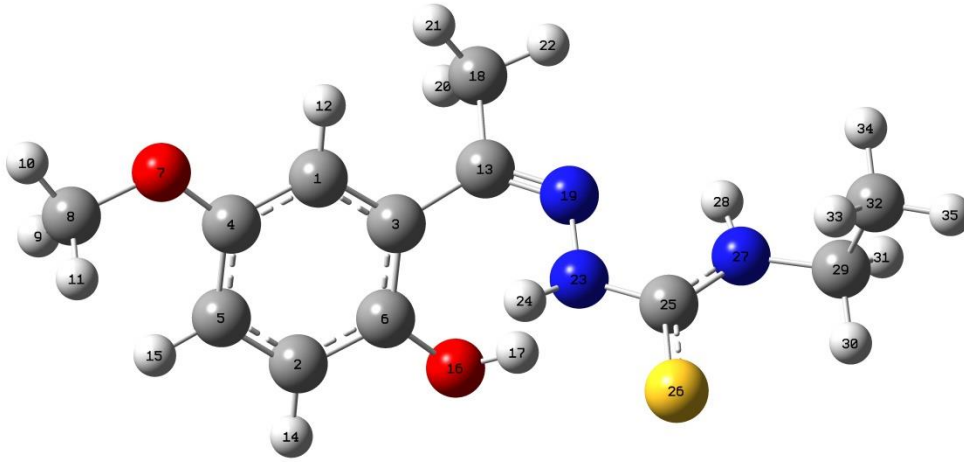
Çizelge 4.5. Makromolekül – HMAT etkileşimleri.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mo)	Tuz Köprüsü Etkileşimi	Çekici Yük Etkileşimi	Geleneksel Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Pi-Katyon Etkileşimi	Pi-Anyon Etkileşimi	Pi-Sigma Etkileşimi	Pi-Sülfür Etkileşimi	Pi-Pi Stacked Etkileşimi	Alkil Etkileşimi	Pi-Alkil Etkileşimi	Van der Waals Etkileşimi	İstenmeyen Metal-Donor Etkileşimi
1DCY	-6.4	Asp48	-	Lys62, Gly29, Cys44, Asp48	-	Ca	-	-	Phe5	Tyr51	Leu2	-	Cys28, Val30, Gly31, His47, Phe98	Ca
2WTT	-5.2	E:Glu363	A:Glu363	E:Asn364	-	-	E:Glu363	-	-	-	E:Arg362	-	E:Gly361, D:Glu366, E:Ile367, D:Lys370, H:Lys370, F:Leu375, F:Mse378, F:Glu378	-
4ORO	-7.3	-	Asp450	Trp213, Asp450, Ser343	Ala209	-	-	Leu346, Leu480	Trp213	-	Ala209, Ala212, Leu197, Leu480, Leu346	-	Ser201, Val342, Ser453, Leu454, Val481	-
5GWK	-7.1	-	A:Glu506	F:DA12, A:Arg487, A:Glu506	-	F:DG13	-	-	F:DG13	-	-	D:DT9, F:DG13, A:Arg487	A:Gly462, A:Asp463, A:Gly488	-

4.3. HMAET Ligandının Analizi

4.3.1. HMAET Ligandının Moleküler Yapı Analizi

HMAET ligandının konformasyonel uzayının taranması, geometri optimizasyonu ve frekans hesaplamaları sonucunda kararlı moleküler yapısı belirlenmiştir. HMAET ligandının Konformasyonel uzayının MMFF metodunda taranması sonucunda 17 farklı konformer elde edilmiştir. Bu konformerlerin her birinin geometri optimizasyonu hesaplamaları ve titreşim frekansı hesaplamaları B3LYP/6-311++G(d,p) metod/baz seti kombinasyonunda yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda her bir optimize olmuş konformerin sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış, elektronik enerji değerleri incelenmiş ve en düşük enerjili konformer HMAET ligandının en kararlı yapısı olarak belirlenmiştir. HMAET ligandının en kararlı yapısının sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış elektronik enerji değeri $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -32119.67$ eV olarak bulunmuştur. HMAET ligandının şematik moleküler yapısı Şekil 4.10'da verilmiştir. HMAET ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri Çizelge 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.10. HMAET ligandının şematik moleküler yapısı.

Çizelge 4.6. HMAET ligandının B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları 'Å', bağ açıları '°' ve dihedral açıları '°' olarak verilmiştir).

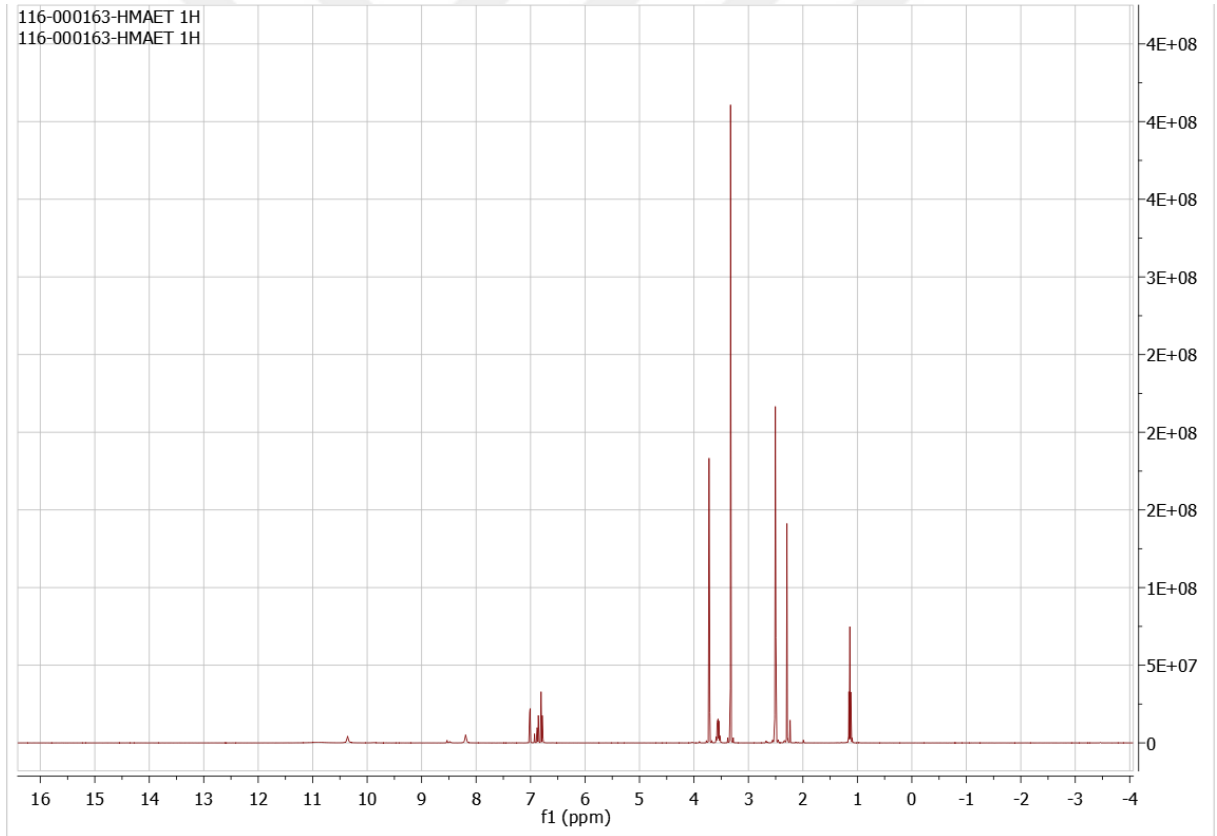
O7 – C8	1.419	O7 – C4 – C1	116.034	C8 – O7 – C4 – C5	0.260
O7 – C4	1.366	O16 – C6 – C3	123.446	C3 – C6 – O16 – H17	37.822
O16 – C6	1.366	C6 – O16 – H17	110.280	C29 – N27 – C25 – N23	-179.916
O16 – H17	0.971	C3 – C13 – C18	117.929	C18 – C13 – N19 – N23	178.207
C3 – C13	1.489	C3 – C13 – N19	125.441	C1 – C3 – C13 – C18	-51.598
C13 – C18	1.504	C13 – N19 – N23	118.470	C6 – C3 – C13 – C18	123.988
C13 – N19	1.285	N19 – N23 – H24	118.746	C13 – N19- N23 – C25	-174.255
N19 – N23	1.381	H24 – N23 – C25	113.183	C25 – N27 – C29 – C32	-91.432
N23 – C25	1.396	N19 – C13- C18	116.621	N27 – C25 – N23 – N19	-16.038
N23 – H24	1.018	N19 – N23 – C25	118.995	C6 – C3 – C13 – N19	-54.867
C25 – S26	1.669	N23 – C25 – S26	118.762	S26 – C25 – N23 – N19	166.024
C25 – N27	1.339	N23 – C25 – N27	114.422	S26 – C25 – N27 – C29	-2.173
N27 – C29	1.458	C25 – N27 – H28	115.316	N19 – C13 – C3 – C1	129.546
N27 – H28	1.014	N27 – C25 – S26	126.779	C32 – C29 – C13 – C3	-110.982
C29 – C32	1.528	C25 –N27 – C29	125.048	C18 – C13 – C29 – C32	70.850
C8 – O7 – C8	118.312	H28 – N27 – C29	119.162		
O7 – C4 – C5	124.792	N27 – C29 – C32	113.049		

HMAET ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan ve Çizelge 4.6'da verilen geometri parametreleri incelendiğinde, yapının genel olarak düzlemsel bir yapıya sahip olmadığı görülmüştür. C8 – O7 – C4 – C5 dihedral açısının değeri 0.260° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, liganddaki fenil halkası ve fenil halkasına bağlı OCH₃ grubu hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. C3 – C6 – O16 – H17 dihedral açısının değeri 37.822° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre, liganddaki fenil halkası ve fenil halkasına bağlı OH grubunun bulunduğu düzlemler arasındaki açının 37.822° olduğu söylenebilir. C18 – C13 – N19 – N23 ve C29 – N27 – C25 – N23 dihedral açıların değerleri sırasıyla 178.207° ve -179.916° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, tiyosemikarbazon grubunun hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. Ayrıca, N27 – C25 – N23 – N19 dihedral açısının değeri -91.432° olarak hesaplanmıştır ve liganddaki tiyosemikarbazon grubu ve CH₃ grubunun bulunduğu düzlemler arasındaki açının 37.822°'dir. Bunun yanında, C6 – C3 – C13 – N19 dihedral açısının değeri -54.867° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre tiyosemikarbazon grubu ile fonksiyonel grubun bulunduğu düzlemler arasındaki açının değeri -54.867° olduğu söylenebilir. HMAET ligandının belirlenen en kararlı yapısında O7 – C8, O7 – C4, O16 – C6, O16 – H17, C3 – C13, C13 – C18, C13 – N19, N19 – N23, N23 – C25, N23 – H24, C25 – S26, C25 – N27, N27 – C29, N27 – H28 ve C29 – C32 bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.419 Å, 1.366 Å, 1.366 Å, 0.971 Å, 1.489 Å, 1.504 Å, 1.285 Å, 1.381 Å, 1.396 Å, 1.018 Å, 1.669 Å, 1.339 Å, 1.458 Å, 1.014 Å ve 1.528 Å olarak hesaplanmıştır. HMAET ligandının belirlenen en kararlı yapısında, C8 – O7 – C8, O7 – C4 – C5, O7 – C4 – C1, O16 – C6 – C3, C6 – O16 – H17, C3 – C13 – C18, C3 – C13 – N19, C13 – N19 – N23, N19 – N23 – H24, H24 – N23 – C25, N19 – C13- C18, N19 – N23 – C25, N23 – C25 – S26,

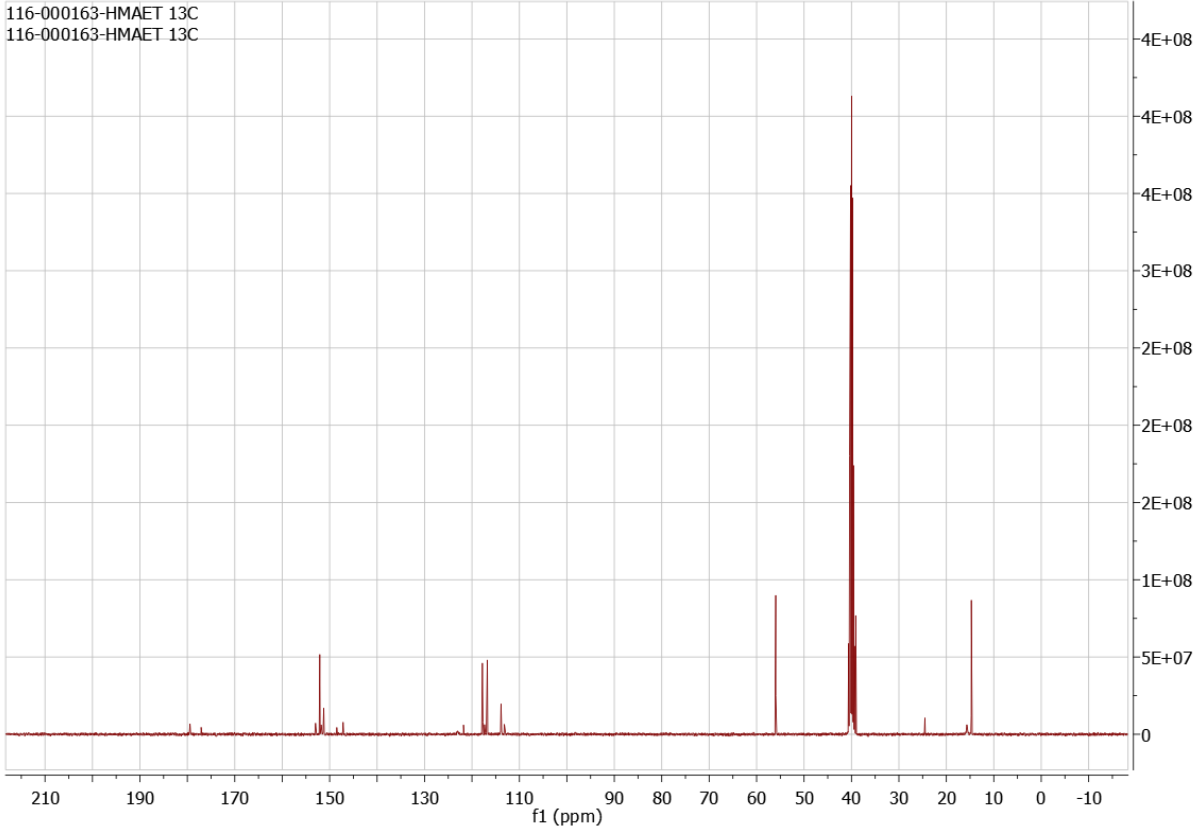
N23 – C25 – N27, C25 – N27 – H28, N27 – C25 – S26, C25 –N27 – C29, H28 – N27 – C29 ve N27 – C29 – C32 bağ açıları değerleri sırasıyla 118.312°, 124.792°, 116.034°, 123.446°, 110.280°, 117.929°, 125.441°, 118.470°, 118.746°, 113.183°, 116.621°, 118.995°, 118.762°, 114.422°, 115.316°, 126.779°, 125.048°, 119.162° ve 113.049° olarak hesaplanmıştır.

4.3.2. HMAET Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi

İncelenen HMAET ligandının deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bu spektrumlar, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de verilmiştir. Bir liganda ait deneysel bir NMR spektrumundaki pikler ilk bakışta kolay bir şekilde analiz edilmesi çok zordur. Bunun için, bu çalışmada incelenen ligandların deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının analiz edilebilmesi için literatür bilgisinden ve kuantum kimyasal hesaplamalardan faydalanılmıştır.



Şekil 4.11. HMAET ligandına ait ^1H NMR spektrumu.



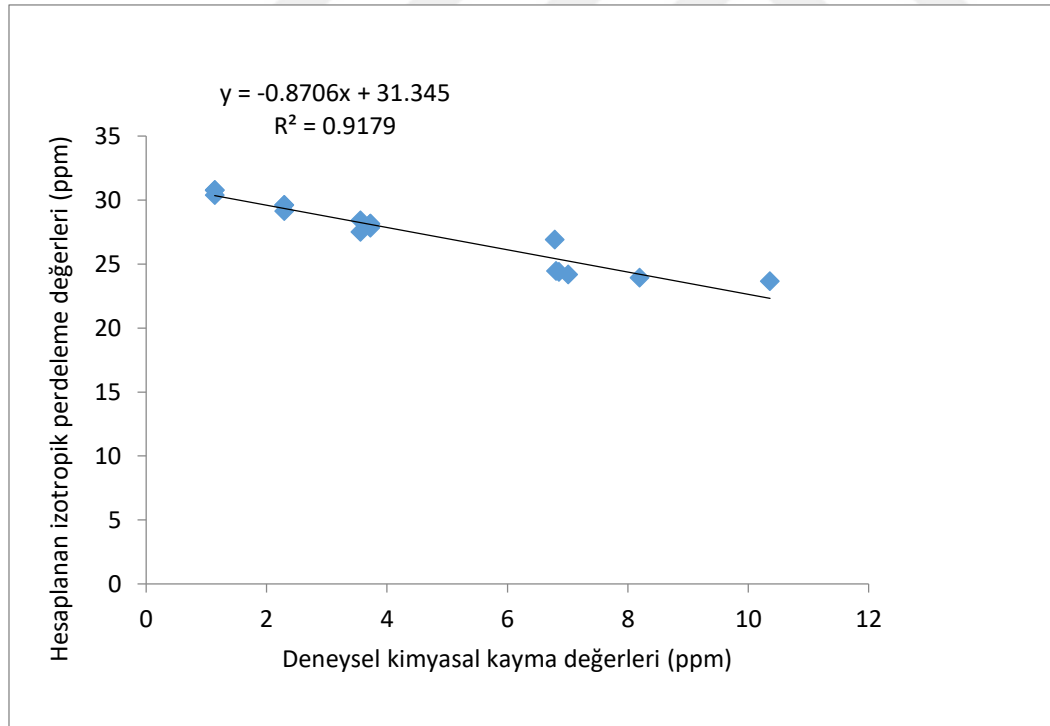
Şekil 4.12 HMAET ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.

HMAET ligandına ait hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) TMS'ye göre bağıl NMR kimyasal kayma değerleri (δ_{TMS}^H , δ_{TMS}^C) teorik olarak hesaplanmıştır. Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'de verilmiştir. HMAET ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) deneysel NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$), hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$), hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri için Bölüm 4.1.2.'de HMAET ligandında uygulanan prosedürler, HMAET ligandı için de uygulanmıştır.

Lineer regresyon yöntemine (ölçeklendirme faktörü) göre, HMAET ligandı için hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$) Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'de verilmiştir. Bu yaklaşıma göre, HMAET ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te verilmiştir. Çizilen bu grafiklerin eğim değeri (m) ve grafiğin y-eksenini (hesaplanan izotropik perdeleme sabitleri eksenini) kestiği nokta (a) değerleri Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'de verilmiştir.

Çizelge 4.7. HMAET ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

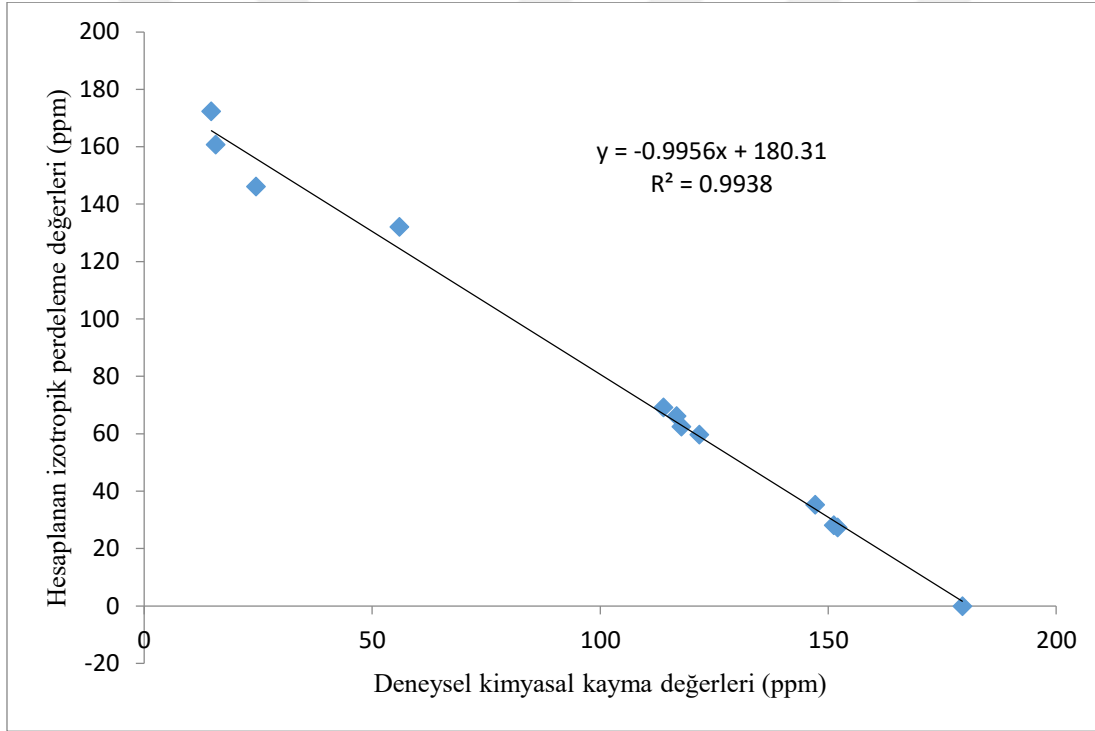
HMAET	$\delta_{Deneysel}^H$	σ_{Teorik}^H	a	m	$\delta_{STeorik}^H$	δ_{TMS}^H
H35	1.139	30.786	31.345	-0.871	0.642	0.981
H34	1.139	30.760	31.345	-0.871	0.671	1.007
H33	1.139	30.395	31.345	-0.871	1.092	1.373
H20	2.293	29.621	31.345	-0.871	1.979	2.146
H22	2.293	29.608	31.345	-0.871	1.995	2.159
H21	2.293	29.141	31.345	-0.871	2.532	2.626
H31	3.559	28.415	31.345	-0.871	3.366	3.352
H9	3.723	28.163	31.345	-0.871	3.655	3.604
H11	3.723	28.148	31.345	-0.871	3.672	3.619
H10	3.723	27.834	31.345	-0.871	4.033	3.933
H30	3.559	27.502	31.345	-0.871	4.414	4.265
H17	6.785	26.921	31.345	-0.871	5.082	4.847
H12	6.807	24.467	31.345	-0.871	7.900	7.300
H15	6.854	24.381	31.345	-0.871	7.999	7.386
H14	7.012	24.179	31.345	-0.871	8.231	7.588
H24	8.193	23.937	31.345	-0.871	8.509	7.830
H28	10.359	23.664	31.345	-0.871	8.822	8.103



Şekil 4.13. HMAET ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

Çizelge 4.8. HMAET ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

HMAET	$\delta_{Deneysel}^C$	σ_{Teorik}^C	a	m	$\delta_{STeorik}^C$	δ_{TMS}^C
C32	14.734	172.272	180.31	-0.996	8.074	15.267
C18	15.669	160.671	180.31	-0.996	19.726	26.868
C29	24.517	146.024	180.31	-0.996	34.438	41.515
C8	55.962	131.918	180.31	-0.996	48.606	55.621
C5	113.872	69.028	180.31	-0.996	111.773	118.510
C1	116.763	66.013	180.31	-0.996	114.802	121.526
C2	117.801	62.326	180.31	-0.996	118.505	125.213
C3	121.781	59.555	180.31	-0.996	121.289	127.984
C6	147.162	35.107	180.31	-0.996	145.845	152.432
C13	151.240	28.070	180.31	-0.996	152.912	159.468
C4	152.080	27.278	180.31	-0.996	153.708	160.261
C25	179.439	-0.211	180.31	-0.996	181.319	187.750

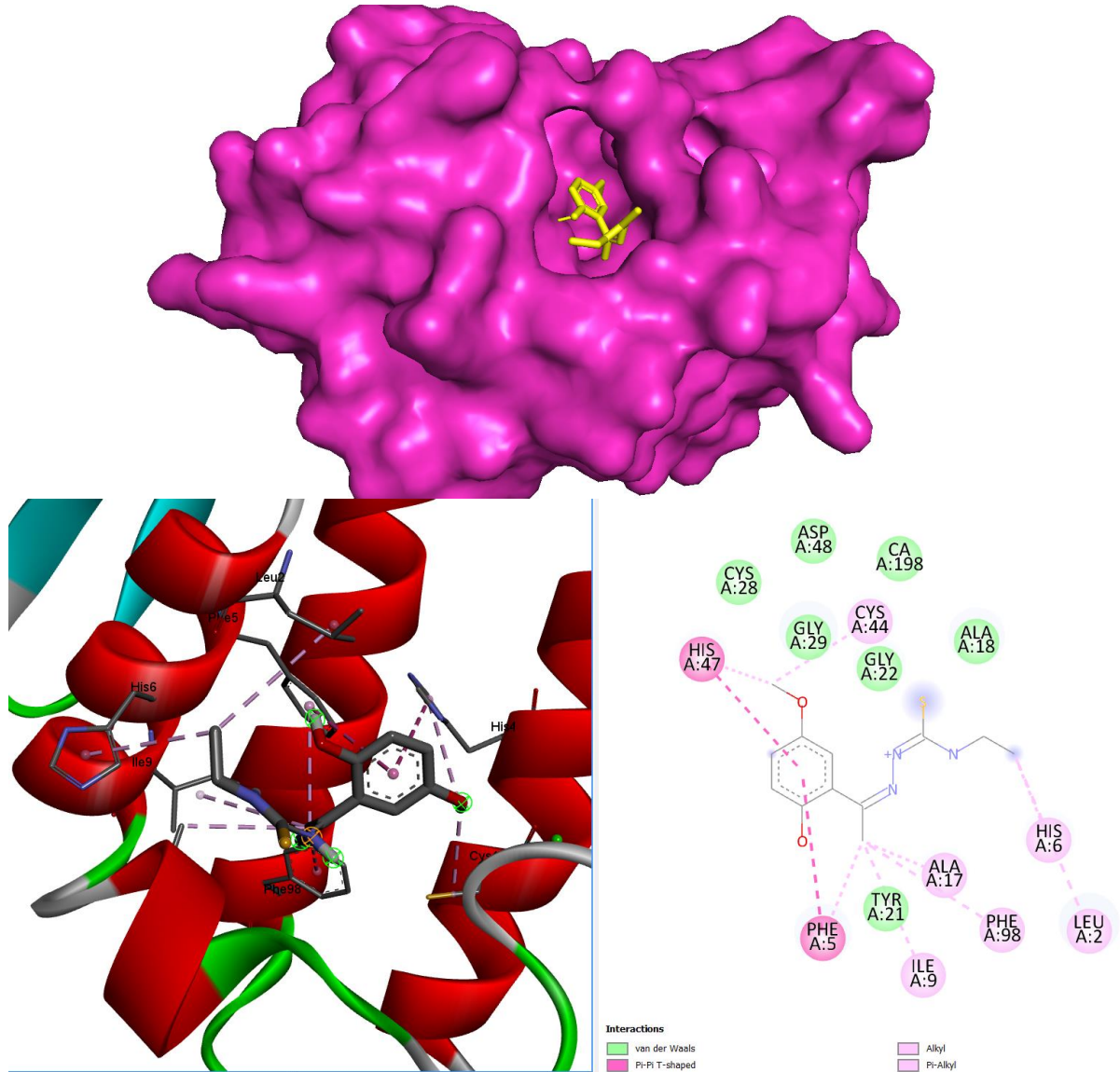


Şekil 4.14. HMAET ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

HMAET ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri incelendiğinde hidrojen atomları için ve karbon atomları için determinasyon katsayısı (R^2) sırasıyla 0.9179 ve 0.9938 olarak bulunmuştur.

HMAET ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kayma değerlerini ($\delta_{\text{Teorik}}^{\text{H}}$, $\delta_{\text{Teorik}}^{\text{C}}$) kullanarak deneysel spektrumdaki pikler analiz edilmiş ve deneysel kimyasal kayma değerleri ($\delta_{\text{Deneysel}}^{\text{H}}$, $\delta_{\text{Deneysel}}^{\text{C}}$) belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8’de verilmiştir. Çizelge 4.7’den görüleceği üzere HMAET ligandının H35, H34, H33, H20, H22, H21, H31, H9, H11, H10, H30, H17, H12, H15, H14, H24 ve H28 hidrojen atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 1.139 ppm, 1.139 ppm, 1.139 ppm, 2.293 ppm, 2.293 ppm, 2.293 ppm, 3.559 ppm, 3.723 ppm, 3.723 ppm, 3.723 ppm, 3.559 ppm, 6.785 ppm, 6.807 ppm, 6.854 ppm, 7.012 ppm, 8.193 ppm ve 10.359 ppm olarak belirlenmiştir. Ayrıca HMAET ligandının C32, C18, C29, C8, C5, C1, C2, C3, C6, C13, C4 ve C25 karbon atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 14.734 ppm, 15.669 ppm, 24.517 ppm, 55.962 ppm, 113.872 ppm, 116.763 ppm, 117.801 ppm, 121.781 ppm, 147.162 ppm, 151.24 ppm, 152.08 ppm ve 179.439 ppm olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.8).

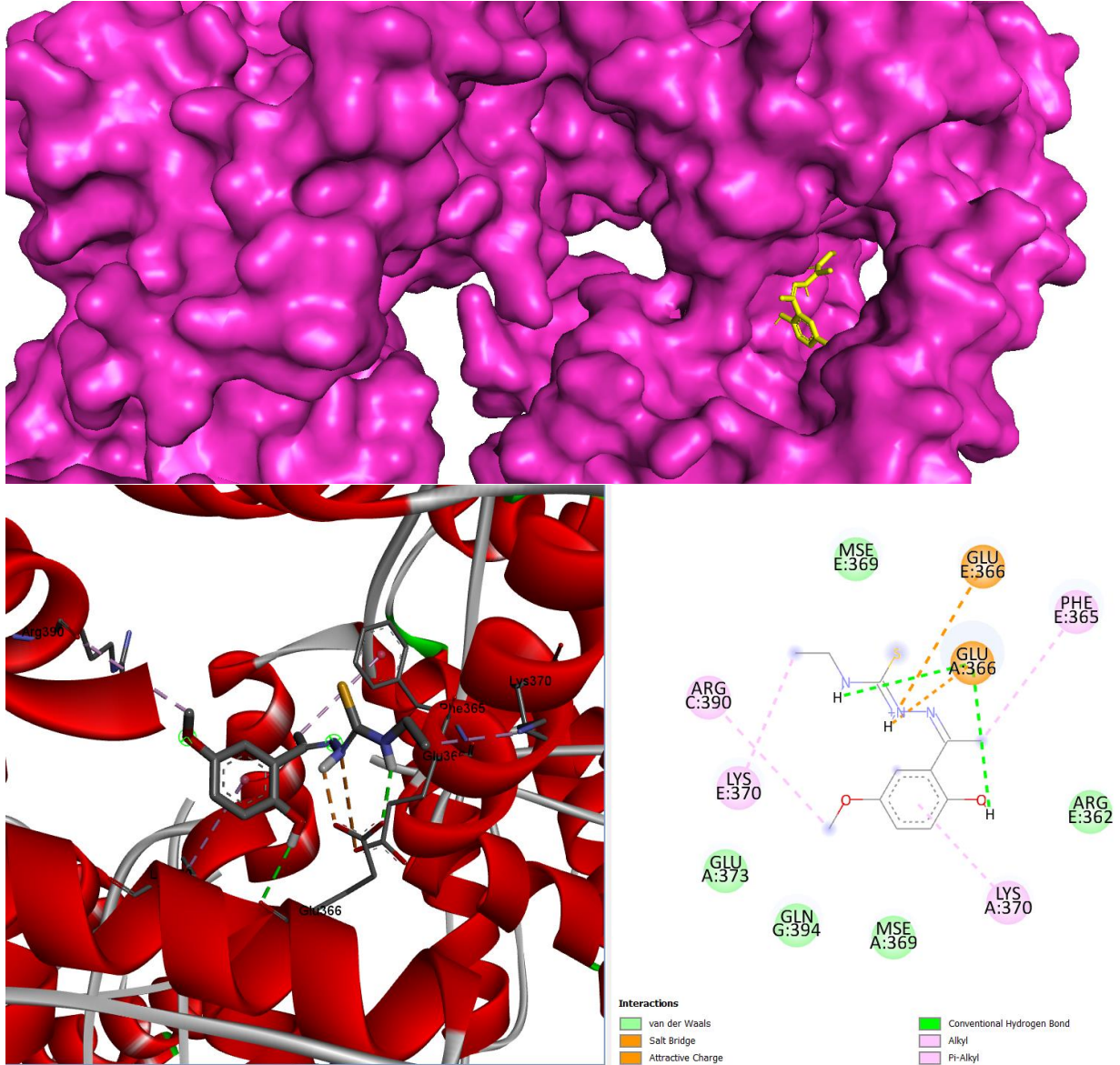
4.3.3. 1DCY – HMAET Etkileşimi



Şekil 4.15. HMAET ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.9 incelendiğinde moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 1DCY – HMAET kompleksinin bağlanma afinite değeri -6.00 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAET ligandı, makromolekülün, Phe5, His47 kalıntıları ile Pi-Pi T-shaped, Ala17, Ile9, Cys44, Leu2 kalıntıları ile Alkil, Phe5, His6, His47, Phe98 kalıntıları ile Pi-Alkil ve Ala18, Tyr21, Gyl22, Cys28, Gly29, Asp48 kalıntıları ve Ca ile van der Waals etkileşimlerinin olduğu görülmektedir (Şekil 4.15).

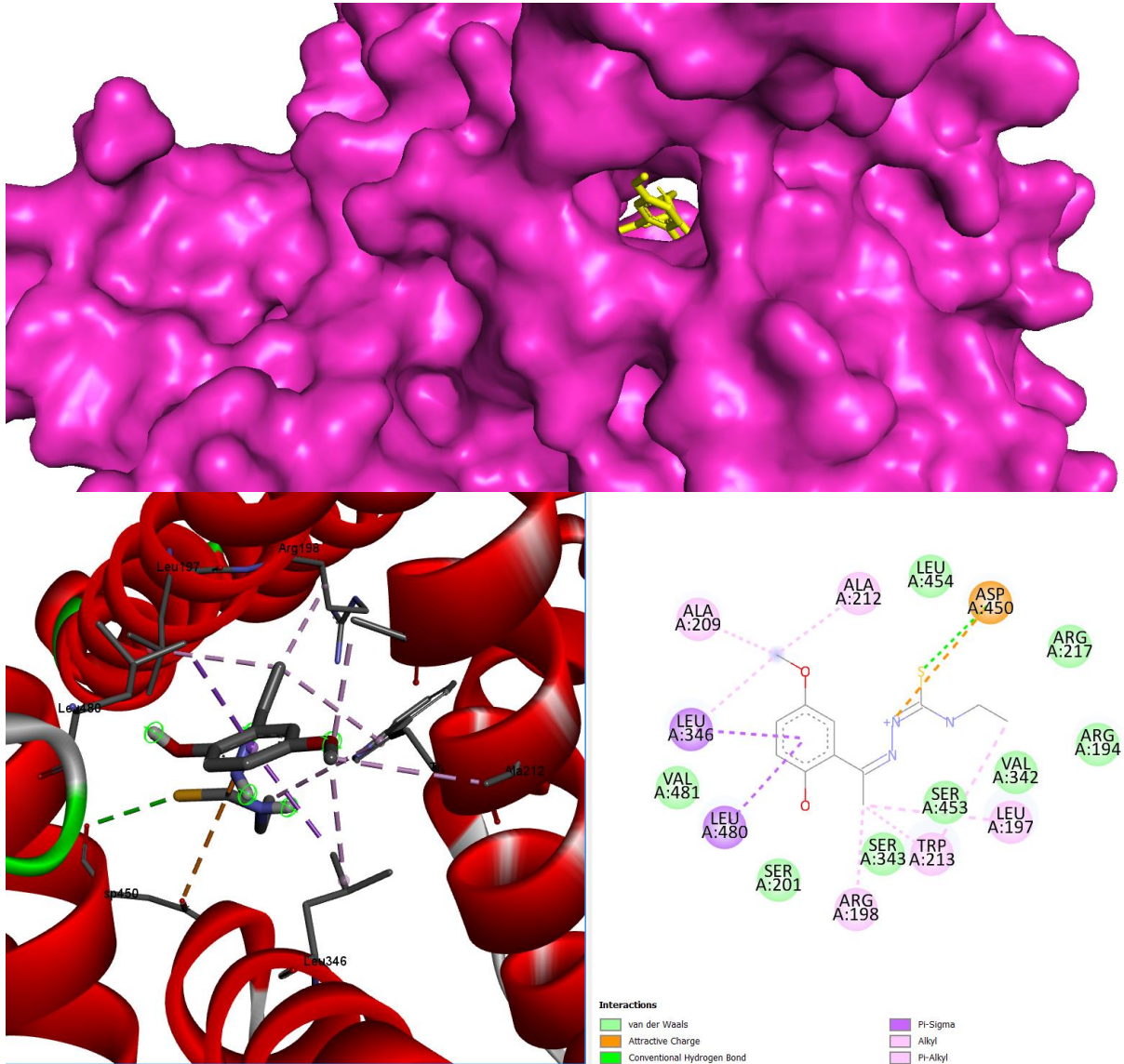
4.3.4. 2WTT – HMAET Etkileşimi



Şekil 4.16. HMAET ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.9 göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 2WTT – HMAET kompleksinin bağlanma afinite değeri -5.7 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAET ligandı, makromolekülün A:Glu366 kalıntısı ile Hidrojen bağ ve Elektrostatik kategorisinde olan Tuz Köprüsü, E:GLU366 kalıntısı ile Elektrostatik kategorisinde olan Çekici yük etkileşimi, A:Glu366 kalıntısı ile iki tane Geleneksel Hidrojen bağı, C:Arg390, E:Lys370 kalıntıları ile Alkil ve E:Phe365, A:Lys370 kalıntıları ile Pi-Alkil etkileşimleri görülmektedir. E:Arg362, A:Mse369, E:Mse369, A:Glu373ve G:Gln394 ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.16).

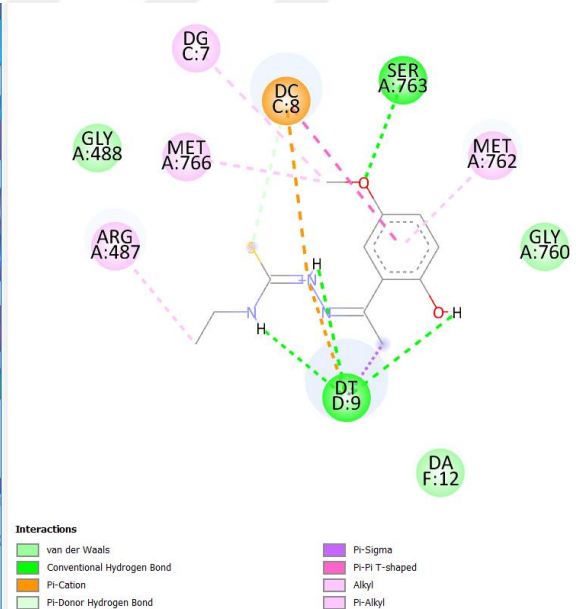
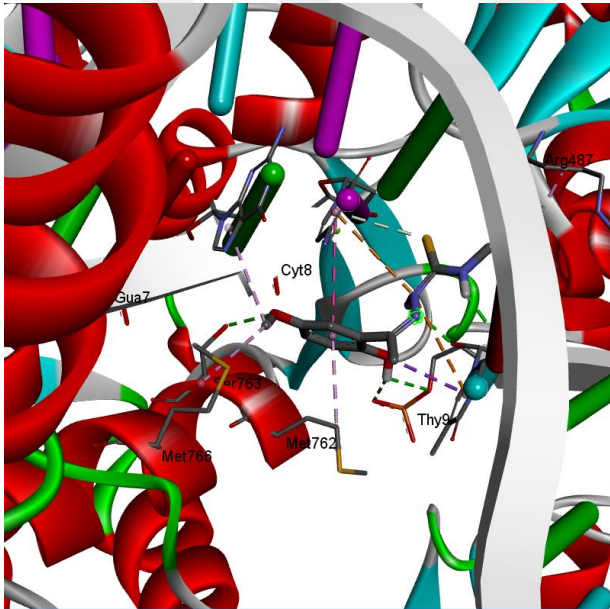
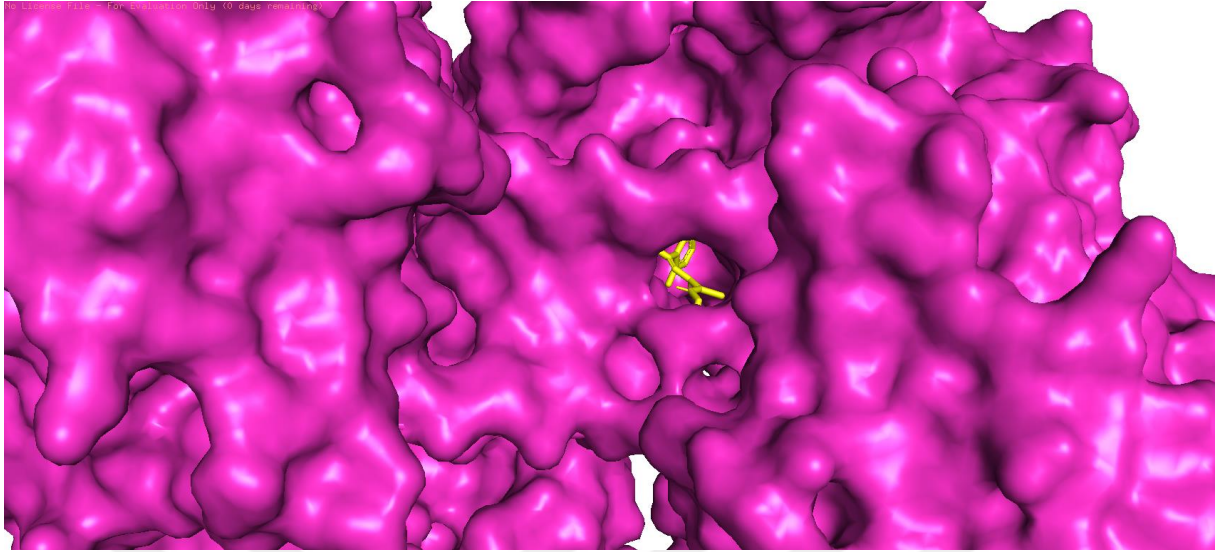
4.2.5. 4OR0 – HMAET Etkileşimi



Şekil 4.17. HMAET ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.9’da görüldüğü gibi, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 4OR0 – HMAET kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.3 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAET ligandı, makromolekülün Asp450 kalıntısı ile hem Çekici yük etkileşimi hem Geleneksel Hidrojen bağı etkileşimi vardır. Leu346 ve Leu480 kalıntısı ile Pi-Sigma, Ala209, Ala212, Leu197, Arg198 ve Leu346 Alkil, Trp213 kalıntısı ile Pi-Alkil etkileşimleri gözlenmektedir. Arg194, Ser201, Arg217, Val342, Ser343, Ser453, Leu454 ve Val481 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.17).

4.3.6. 5GWK – HMAET Etkileşimi



Şekil 4.18. HMAET ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAET ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.9 göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 5GWK – HMAET kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.3 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAET ligandı, makromolekülün A:Ser763 ve D:DT9 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, C:DC8 ve D:DT9 kalıntıları ile Pi-Katyon, C:DC8 kalıntısı ile Pi Donor Hidrojen bağı, D:DT9 kalıntısı ile Pi-Sigma, C:DC8 kalıntısı ile Pi-Pi T-shaped, A:Met766 ve A:Arg487 kalıntıları ile Alkyl, C:DG ve A:Met762 kalıntıları ile Pi-Alkyl etkileşimleri gözlenmektedir. F:DA12, A:Gly488 ve A:Gly760 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.18).

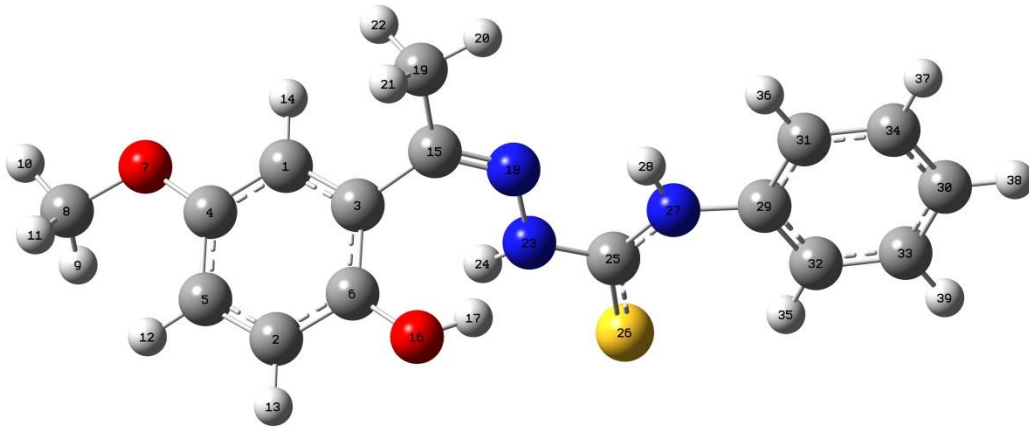
Çizelge 4.9. Makromolekül – HMAET etkileşimleri.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Tuz Köprüsü	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Pi-Katyon	Pi Donor Hidrojen B	Pi-Sigma	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals
1DCY	-6.0	-	-	-	-	-	-	Phe5, His47	Ala17, Ile9, Cys44, Leu2	Phe5, His6, His47, Phe98	Ala18, Tyr21, Gyl22, Cys28, Gly29, Asp48 Ca
2WTT	-5.7	A:Glu366	E:Glu366	A:Glu366	-	-	-	-	C:Arg390, E:Lys370	E:Phe365, A:Lys370	E:Arg362, A:Glu373, G:Gln394, A:Mse369, E:Mse369
4OR0	-7.3	-	Asp450	Asp450	-	-	Leu346, Leu480	-	Ala209, Ala212, Leu197, Arg198, Leu346	Trp213	Arg194, Ser201, Arg217, Val342, Ser343, Ser453, Leu454, Val481
5GWK	-7.3	-	-	A:Ser763, D:DT9	C:DC8, D:DT9	C:DC8	D:DT9	C:DC8	A:Met766, A:Arg487	C:DG, A:Met762	F:DA12, A:Gly488, A:Gly760

4.4. HMAPT Ligandının Analizi

4.4.1. HMAPT Ligandının Moleküler Yapı Analizi

HMAPT ligandının konformasyonel uzayının taranması, geometri optimizasyonu ve frekans hesaplamaları sonucunda kararlı moleküler yapısı belirlenmiştir. HMAPT ligandının Konformasyonel uzayının MMFF metodunda taranması sonucunda 28 farklı konformer elde edilmiştir. Bu konformerlerin her birinin geometri optimizasyonu hesaplamaları ve titreşim frekansı hesaplamaları B3LYP/6-311++G(d,p) metod/baz seti kombinasyonunda yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda her bir optimize olmuş konformerin sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış, elektronik enerji değerleri incelenmiş ve en düşük enerjili konformer HMAPT ligandının en kararlı yapısı olarak belirlenmiştir. HMAPT ligandının en kararlı yapısının sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış elektronik enerji değeri $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -36267.65$ eV olarak bulunmuştur. HMAPT ligandının şematik moleküler yapısı Şekil 4.19’da verilmiştir. HMAPT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri Çizelge 4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.19. HMAPT molekülünün şematik moleküler yapısı.

Çizelge 4.10. HMAPT molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları 'Å', bağ açıları '°' ve dihedral açıları '°' olarak verilmiştir).

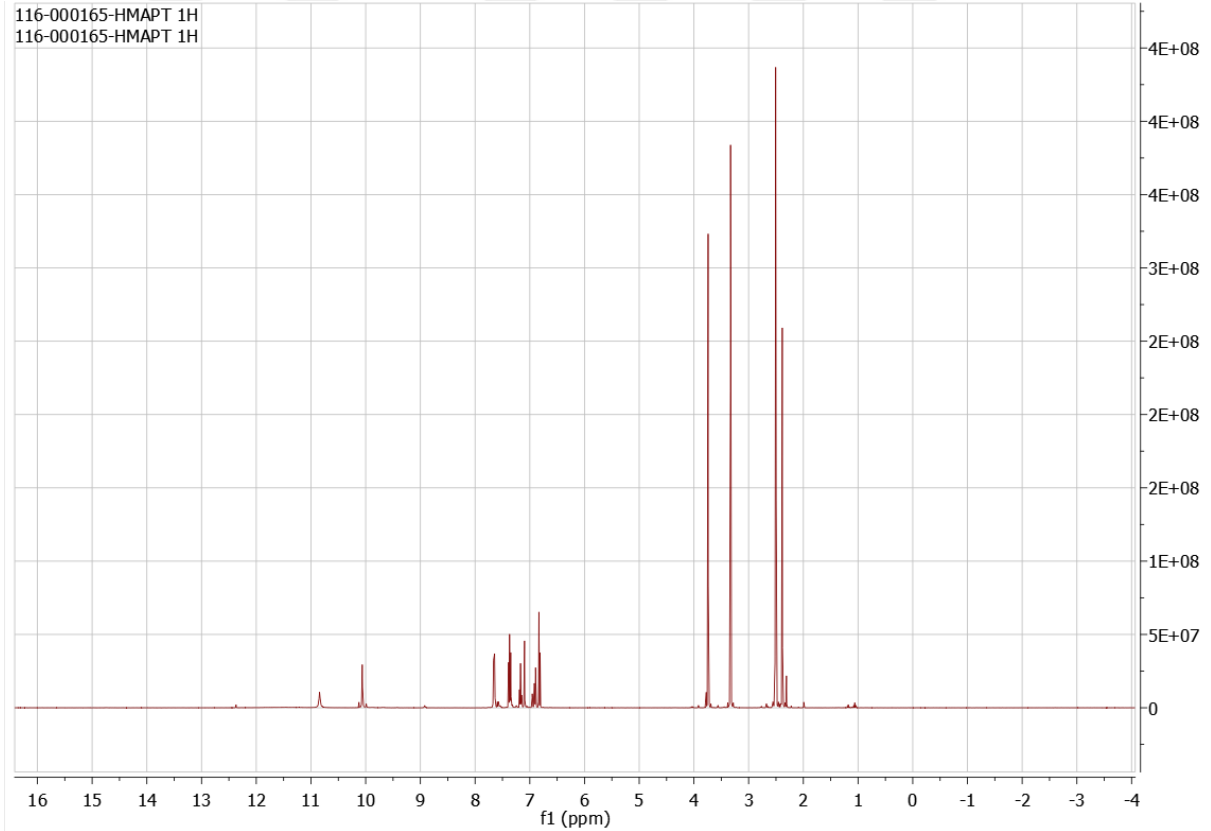
C8 – O7	1.419	O7 – C4 – C1	116.014	C25 – N27 – C29	132.935
C6 – O16	1.366	O16 – C6 – C3	123.483	N27 – C29 – C31	115.808
O16 – H17	0.971	O16 – C6 – C2	117.150	N27 – C29 – C32	124.868
C3 – C15	1.489	C1 – C3 – C15	119.202	C8 – O7 – C4 – C5	-0.870
C15 – C19	1.504	C3 – C5 – C19	118.001	C3 – C6 – O16 – H17	-37.511
C15 – N18	1.285	C3 – C15 – N18	125.370	C6 – C3 – C15 – N18	54.762
N18 – N23	1.379	N18 – C15 – C19	116.623	C19 – C15 – N18 – N23	-178.242
N23 – H24	1.019	C15 – N18 – N23	118.699	C32 – C29 – N27 – C25	-7.863
N23 – C25	1.402	N18 – N23 – C25	119.397	S26 – C25 – N25 – C29	-1.566
C25 – S26	1.664	N23 – C25 – S26	117.501	N23 – N18 – C15 – C3	2.722
C25 – N27	1.349	N23 – C25 – N27	112.441	C1 – C3 – C15 – C19	51.493
N27 – H28	1.017	S26 – C25 – N27	130.044	C32 – C29 – C25 – S26	-7.838
C8 – O7 – C4	118.347	C25 – N27 – H28	112.177	O16 – C6 – C3 – C15	-0.837
O7 – C4 – C5	124.810	H28 – N27 – C29	114.793		

HMAPT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan ve Çizelge 4.10'da verilen geometri parametreleri incelendiğinde, yapının genel olarak düzlemsel bir yapıya sahip olmadığı görülmüştür. C8 – O7 – C4 – C5 dihedral açısının değeri -0.870° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, liganddaki fenil halkası ve fenil halkasına bağlı OCH_3 grubu hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. C3 – C6 – O16 – H17 dihedral açısının değeri 37.511° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre, liganddaki fenil halkası ve fenil halkasına bağlı OH grubunun bulunduğu düzlemler arasındaki açının 37.511° olduğu söylenebilir. C19 – C15 – N18 – N23 ve C29 – N27 – C25 – N23 dihedral açılarının değerleri sırasıyla -178.242° ve 177.067° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, tiyosemikarbazon grubunun hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. C32 – C29 – N27 – C25 dihedral açısının değeri -7.863° olarak hesaplanmıştır ve liganddaki tiyosemikarbazon grubu ile fenil halkasının (OCH_3 VE OH grubunun bağlı olmadığı halka) bulunduğu düzlemler arasındaki açı değeri -7.863° 'dir. Bunun yanında, C6 – C3 – C15 – N18 dihedral açısının değeri 54.762° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre, tiyosemikarbazon grubu ile fonksiyonel grubun (OCH_3 ile OH grubunun bağlı olduğu halka) bulunduğu düzlemler arasındaki açının değeri 54.762° olduğu söylenebilir. HMAPT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, C8 – O7, C6 – O16, O16 – H17, C3 – C15, C15 – C19, C15 – N18, N18 – N23, N23 – H24, N23 – C25, C25 – S26, C25 – N27 ve N27 – H28 bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.419 Å, 1.366 Å, 0.971 Å, 1.489 Å, 1.504 Å, 1.285 Å, 1.379 Å, 1.019 Å, 1.402 Å, 1.664 Å, 1.349 Å ve 1.017 Å olarak hesaplanmıştır. HMAPT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, C8 – O7 – C4, O7 – C4 – C5, O7 – C4 – C1, O16 – C6 – C3, O16 – C6 – C2, C1 – C3 – C15, C3 – C5 – C19, C3 – C15 – N18, N18 – C15 – C19, C15 – N18 – N23, N18 – N23 – C25, N23 – C25 – S26, N23 – C25 – N27, S26 – C25 – N27, C25 – N27 – H28, H28 – N27 – C29, C25 – N27 – C29, N27

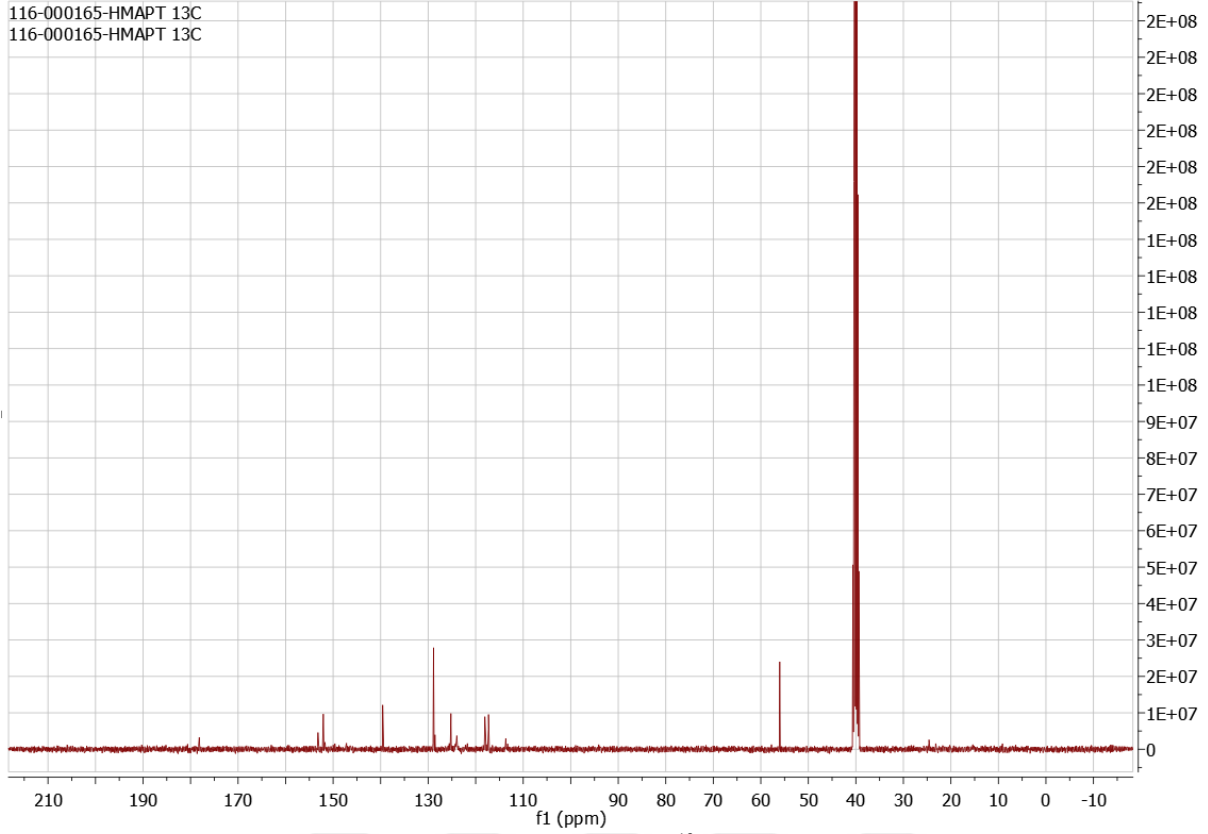
– C29 – C31 ve N27 – C29 – C32 bağ açıları değerleri sırasıyla 118.347°, 124.810° 116.014°, 123.483°, 117.150°, 119.202°, 118.001°, 125.370°, 116.623°, 118.699°, 119.397°, 117.501°, 112.441°, 130.044°, 112.177°, 114.793°, 132.935°, 115.808° ve 124.868° olarak hesaplanmıştır.

4.4.2. HMAPT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi

İncelenen HMAPT ligandının deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bu spektrumlar, Şekil 4.20 ve Şekil 4.21’de verilmiştir. Bir liganda ait deneysel bir NMR spektrumundaki pikler ilk bakışta kolay bir şekilde analiz edilmesi çok zordur. Bunun için, bu çalışmada incelenen ligandların deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının analiz edilebilmesi için literatür bilgisinden ve kuantum kimyasal hesaplamalardan faydalanılmıştır.



Şekil 4.20. HMAPT ligandına ait ^1H NMR spektrumu.



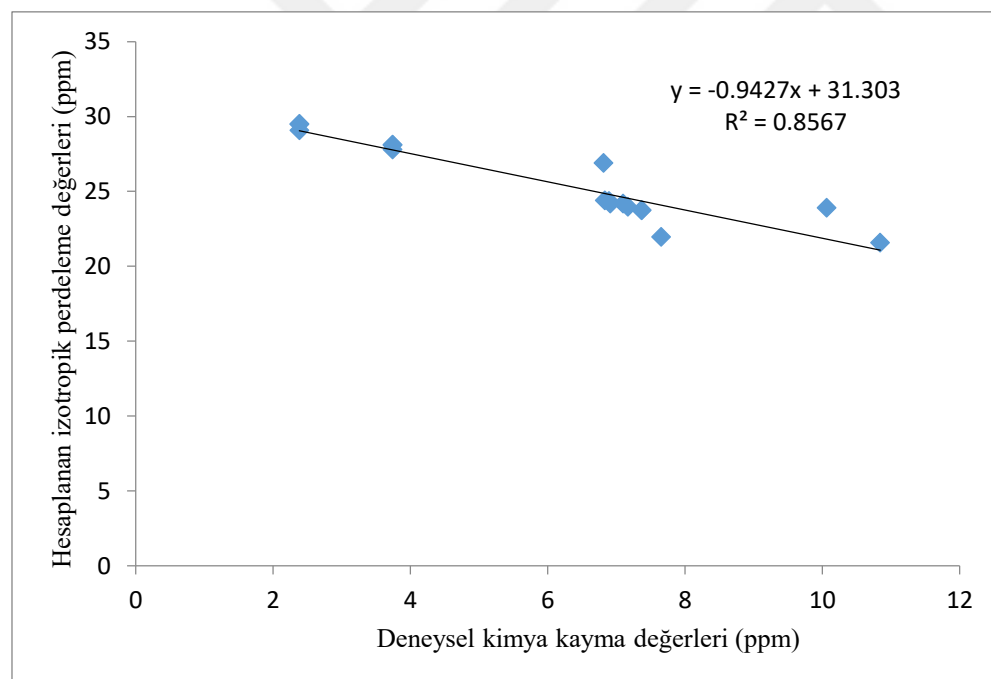
Şekil 4.21. HMAPT ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.

HMAPT ligandına ait hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) TMS'ye göre bağıl NMR kimyasal kayma değerleri (δ_{TMS}^H , δ_{TMS}^C) teorik olarak hesaplanmış ve bu değerler Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12'de verilmiştir. HMAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) deneysel NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$), hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$), hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri için Bölüm 4.1.2.'de HMAPT ligandında uygulanan prosedürler, HMAPT ligandı için de uygulanmıştır.

Lineer regresyon yöntemine (ölçeklendirme faktörü) göre, HMAPT ligandı için hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$) Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12'de verilmiştir. Bu yaklaşıma göre, HMAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri Şekil 4.22 ve Şekil 4.23'te verilmiştir. Çizilen bu grafiklerin eğim değeri (m) ve grafiğin y-eksenini (hesaplanan izotropik perdeleme sabitleri eksenini) kestiği nokta (a) değerleri Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.11. HMAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

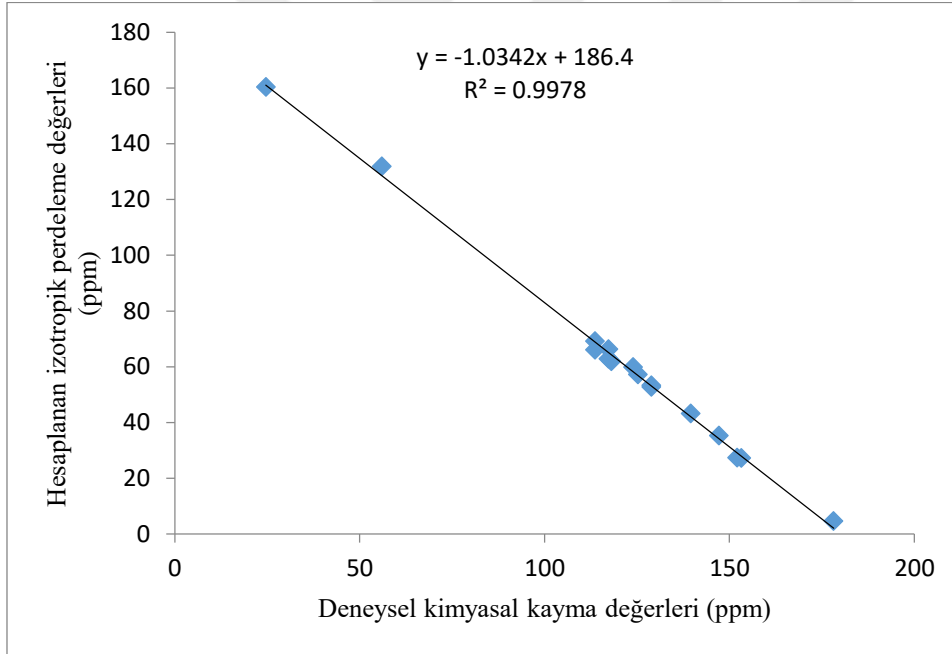
HMAPT	$\delta_{Deneysel}^H$	σ_{Teorik}^H	a	m	$\delta_{STeorik}^H$	δ_{TMS}^H
H21	2.385	29.493	31.303	-0.943	1.919	2.274
H20	2.385	29.467	31.303	-0.943	1.947	2.300
H22	2.385	29.062	31.303	-0.943	2.377	2.705
H9	3.740	28.103	31.303	-0.943	3.395	3.664
H11	3.740	28.078	31.303	-0.943	3.421	3.689
H10	3.740	27.774	31.303	-0.943	3.743	3.993
H17	6.812	26.874	31.303	-0.943	4.698	4.893
H14	6.834	24.378	31.303	-0.943	7.346	7.389
H12	6.891	24.338	31.303	-0.943	7.388	7.429
H36	7.100	24.169	31.303	-0.943	7.567	7.598
H13	6.913	24.158	31.303	-0.943	7.579	7.609
H38	7.169	23.951	31.303	-0.943	7.799	7.816
H24	10.062	23.895	31.303	-0.943	7.859	7.873
H37	7.369	23.733	31.303	-0.943	8.029	8.034
H39	7.369	23.716	31.303	-0.943	8.048	8.051
H35	7.653	21.954	31.303	-0.943	9.917	9.813
H28	10.843	21.555	31.303	-0.943	10.341	10.213



Şekil 4.22 HMAPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

Çizelge 4.12. HMAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

HMAPT	$\delta_{Deneysel}^C$	σ_{Teorik}^C	a	m	$\delta_{STeorik}^C$	δ_{TMS}^C
C19	24.606	160.203	186.4	-1.034	25.330	27.335
C8	56.016	131.804	186.4	-1.034	52.791	55.735
C5	113.653	69.067	186.4	-1.034	113.453	118.472
C32	117.297	66.234	186.4	-1.034	116.192	121.305
C1	113.653	65.946	186.4	-1.034	116.471	121.593
C31	117.297	62.822	186.4	-1.034	119.492	124.717
C2	118.063	61.907	186.4	-1.034	120.376	125.632
C3	123.936	59.842	186.4	-1.034	122.373	127.697
C30	125.209	57.183	186.4	-1.034	124.944	130.356
C33	128.868	53.205	186.4	-1.034	128.789	134.333
C34	128.868	52.709	186.4	-1.034	129.269	134.829
C29	139.565	43.172	186.4	-1.034	138.492	144.367
C6	147.177	35.291	186.4	-1.034	146.112	152.248
C4	152.067	27.369	186.4	-1.034	153.772	160.170
C15	153.186	27.184	186.4	-1.034	153.951	160.355
C25	178.166	4.612	186.4	-1.034	175.776	182.927

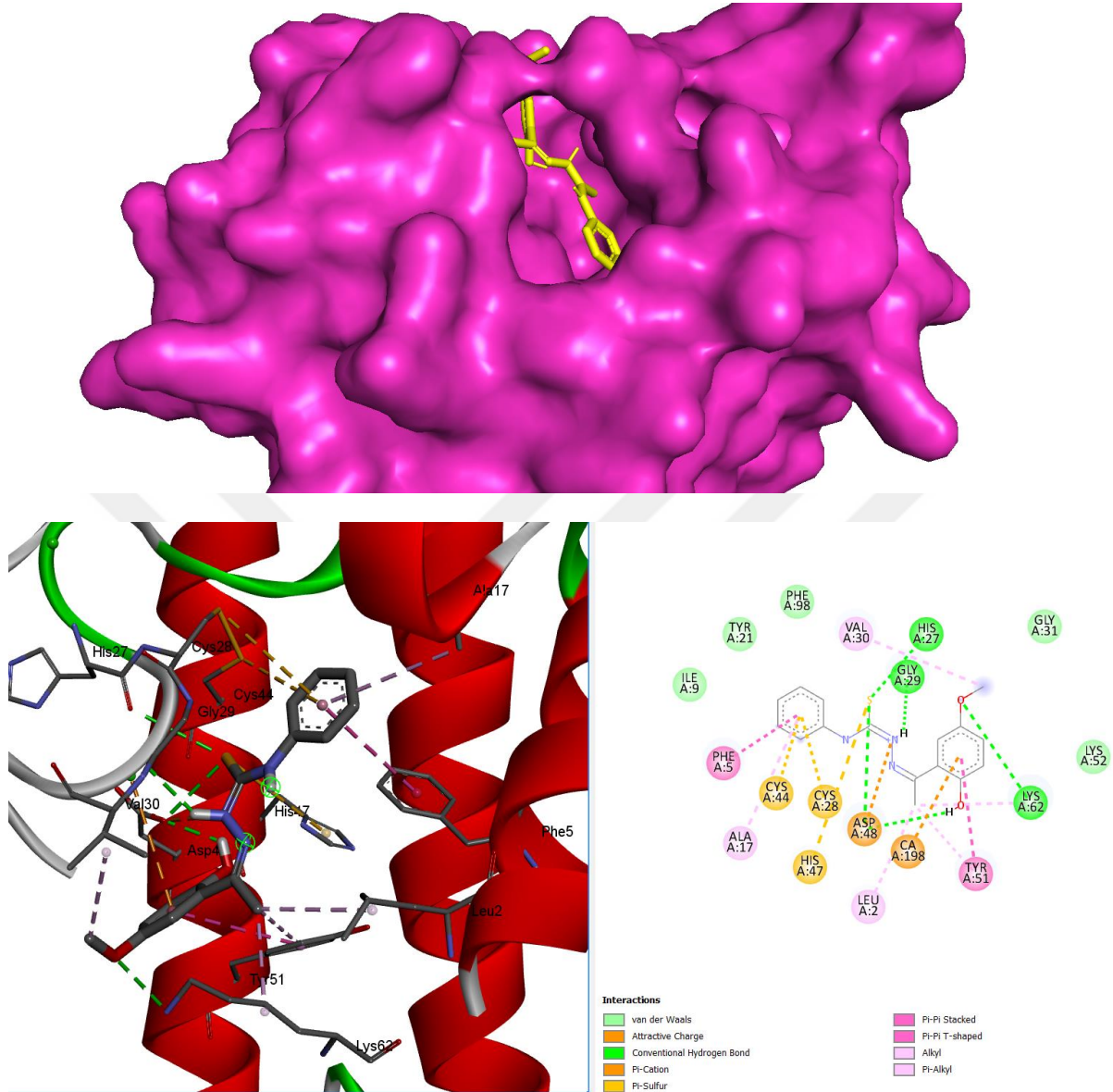


Şekil 4.23 HMAPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

HMAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri incelendiğinde hidrojen atomları için ve karbon atomları için determinasyon katsayısı (R^2) sırasıyla 0.8567 ve 0.9978 olarak bulunmuştur.

HMAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kayma değerlerini ($\delta_{\text{Teorik}}^{\text{H}}$, $\delta_{\text{Teorik}}^{\text{C}}$) kullanarak deneysel spektrumdaki pikler analiz edilmiş ve deneysel kimyasal kayma değerleri ($\delta_{\text{Deneysel}}^{\text{H}}$, $\delta_{\text{Deneysel}}^{\text{C}}$) belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12’de verilmiştir. Çizelge 4.11’den görüleceği üzere HMAPT ligandının H21, H20, H22, H9, H11, H10, H17, H14, H12, H36, H13, H38, H24, H37, H39, H35 ve H28 hidrojen atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.385 ppm, 2.385 ppm, 2.385 ppm, 3.74 ppm, 3.74 ppm, 3.74 ppm, 6.812 ppm, 6.834 ppm, 6.891 ppm, 7.1 ppm, 6.913 ppm, 7.169 ppm, 10.062 ppm, 7.369 ppm, 7.369 ppm, 7.653 ppm ve 10.843 ppm olarak belirlenmiştir. Ayrıca HMAPT ligandının C19, C8, C5, C32, C1, C31, C2, C3, C30, C33, C34, C29, C6, , C4, C15 ve C25 karbon atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 24.606 ppm, 56.016 ppm ppm, 113.653 ppm, 117.297 ppm, 113.653 ppm, 117.297 ppm, 118.063 ppm, 123.936 ppm, 125.209 ppm, 128.868 ppm, 128.868 ppm, 139.565 ppm, 147.177 ppm, 152.067 ppm, 153.186 ppm ve 178.166 ppm olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.12).

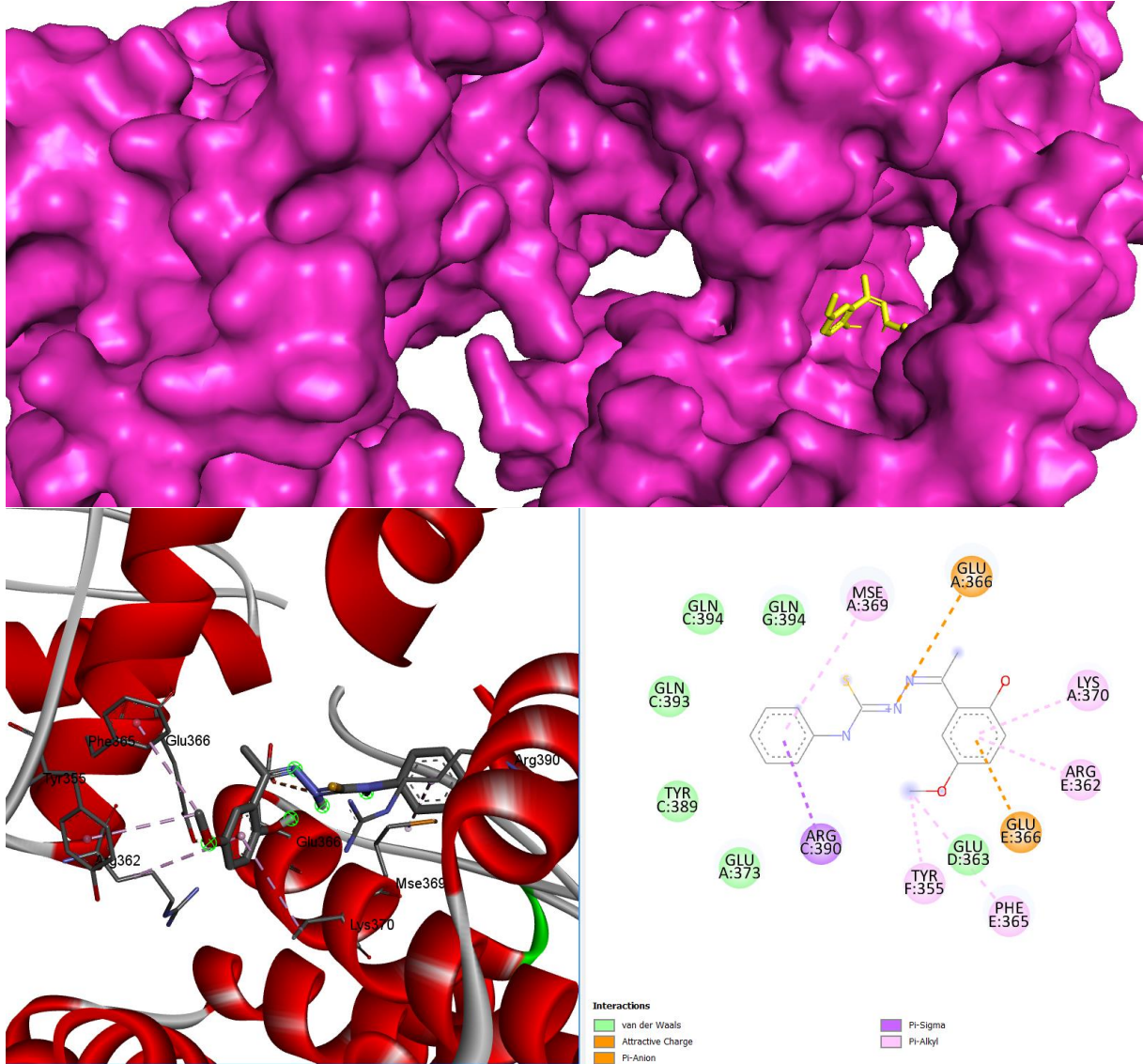
4.4.3. 1DCY – HMAPT Etkileşimi



Şekil 4.24. HMAPT ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAPT ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.13 incelendiğinde, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 1DCY – HMAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.6 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAPT ligandı, makromolekülün Asp48 kalıntısı ile Çekici yük etkileşimi, Lys62, Gly29, His27, Asp48 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, Ca ile Pi-Katyon, Cys28, Cys44, His47 kalıntıları ile Pi-Sülfür, Tyr51 kalıntısı ile Pi-Pi Stacked, Phe5 kalıntısı ile Pi-Pi T-shaped, Leu2, Lys62, Val30 kalıntıları ile Alkil, Tyr51, Ala17 kalıntıları ile Pi-Alkil, Ile9, Tyr21, Gly31, Lys52, Phe98 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri olduğu görülmektedir (Şekil 4.24).

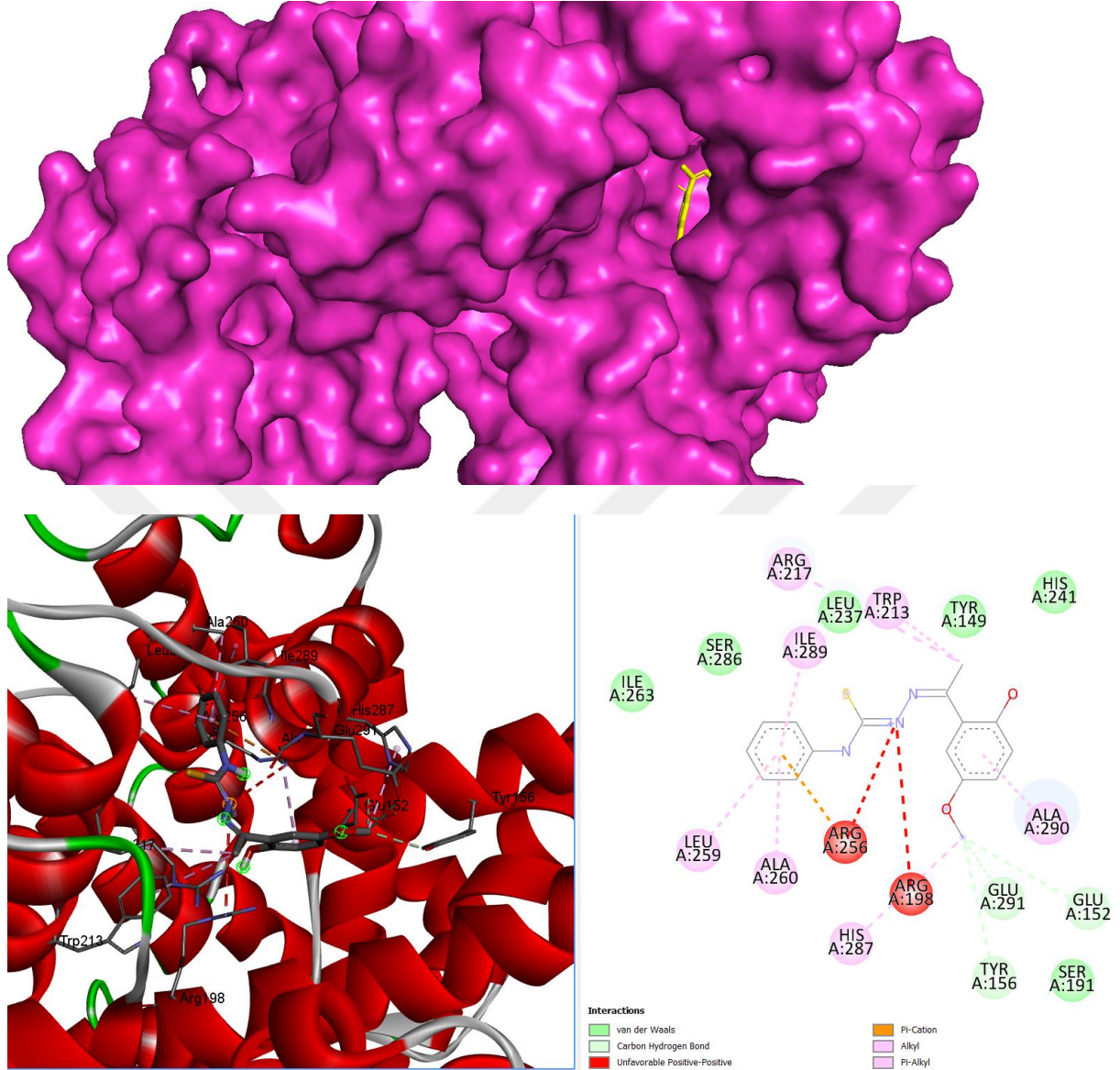
4.4.4. 2WTT – HMAPT Etkileşimi



Şekil 4.25. HMAPT ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAPT ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.13'ye göre, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 2WTT – HMAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -6.9 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAPT ligandı, makromolekülün Elektrostatik kategorisinde olan A:Glu366 kalıntısı ile Çekici yük etkileşimi ve E:Glu366 kalıntısı ile Pi-Anyon etkileşimi görülmektedir. C:Arg390 kalıntısı ile Pi-Sigma, E:Phe365, F:Tyr355, A:Mse369, A:Lys370, E:Arg362 kalıntıları ile Pi-Alkil etkileşimleri ve D:Glu363, A:Glu373, C:Tyr389, C:Gln393, C:Gln394, G:Gln394 ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.25).

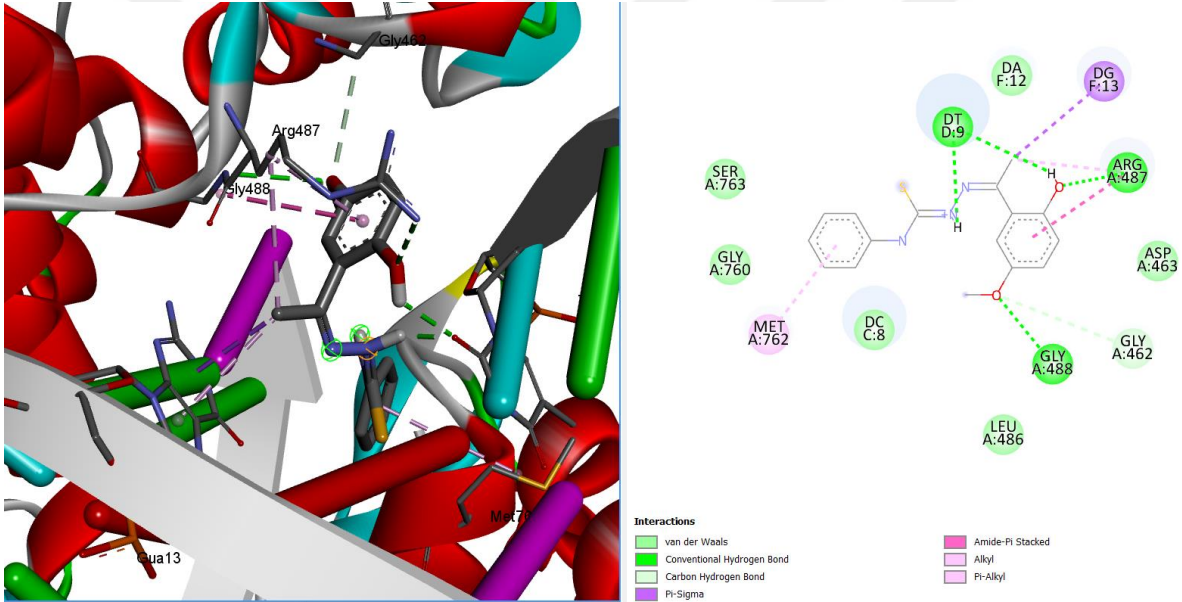
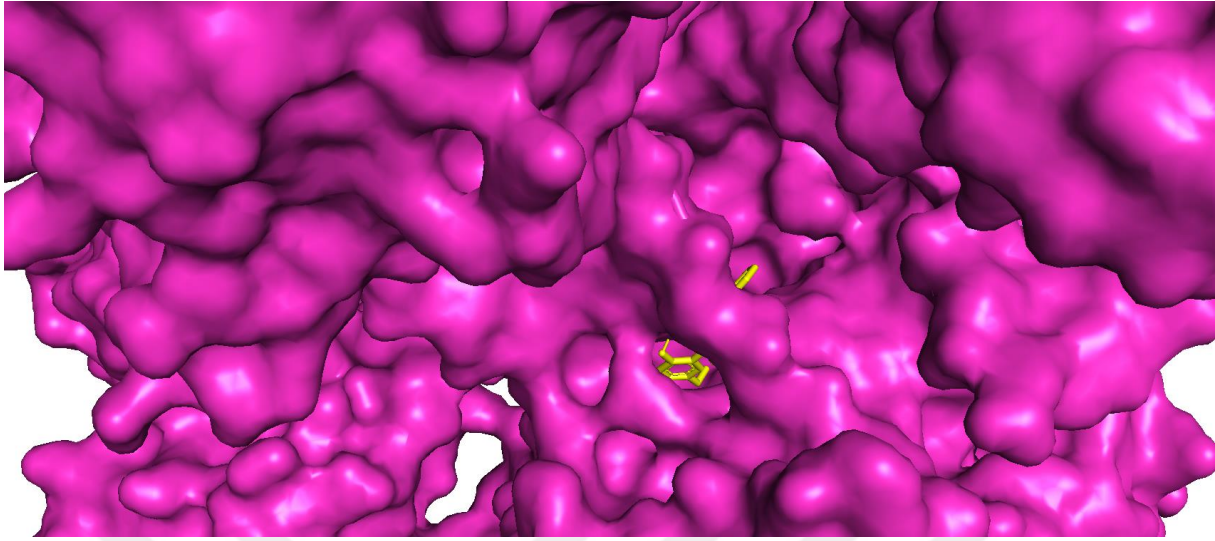
4.4.5. 4OR0 – HMAPT Etkileşimi



Şekil 4.26. HMAPT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAPT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.13 göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 4OR0 – HMAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.7 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAPT ligandı, makromolekülün Glu152, Tyr156 ve Glu291 kalıntıları ile Karbon-Hidrojen bağı, Arg256 kalıntısı ile Pi-Katyon etkileşimi görülmektedir. Arg217 kalıntısı ile Alkil , Trp213, His287, Arg256, Leu259, Ala260, Ile289 ve Ala290 kalıntıları ile Pi-Alkil, Tyr149, Ser191, Leu237, His241, Ile263, Ser286 ile van der Waals etkileşimleri de vardır. Arg198, Arg256 kalıntıları ile İstenmeyen Pozitif-Pozitif etkileşimi vardır (Şekil 4.26).

4.4.6. 5GWK – HMAPT Etkileşimi



Şekil 4.27. HMAPT ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). HMAPT ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.13'e göre, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 5GWK – HMAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -8.6 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. HMAPT ligandı, makromolekülün A:Arg487, A:Gly488 ve D:DT9 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, A:Gly462 kalıntısı ile Karbon-Hidrojen bağı, F:DG13 kalıntısı ile Pi-Sigma ve A:Arg487 kalıntısı ile Amide-Pi Stacked etkileşimleri görülmektedir. A:Arg487 kalıntısı ile Alkil, F:DG13, A:Met762 ve A:Arg487 kalıntıları ile Pi-Alkil, C:DC8, F:DA12, A:Asp463, A:Leu486, A:Gly760, A:ser763 ile van der Waals etkileşimleri vardır (Şekil 4.27).

Çizelge 4.13. Makromolekül – HMAPT etkileşimleri.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Pi-Katyon	PiAnyon	Pi-Sigma	Pi-Sülfür	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals	İstenmeyen Pozitif
1DCY	-7.6	Asp48	Lys62, Gly29, His27, Asp48	-	Ca	-	-	Cys28, Cys44, His47	-	Tyr51	Phe5	Leu2, Lys62, Val30	Tyr51, Ala17	Ile9, Tyr21, Gly31, Lys52, Phe98	-
2WTT	-6.9	A:Glu366	-	-	-	E:Glu366	C:Arg390	-	-	-	-	-	E:Phe365, F:Tyr355, A:Mse369, A:Lys370, E:Arg362	D:Glu363, A:Glu373, C:Tyr389, C:Gln393, C:Gln394, G:Gln394	-
4OR0	-7.7	-	-	Glu152, Tyr156, Glu291	Arg256	-	-	-	-	-	-	Arg217	Trp213, His287, Arg256, Leu259, Ala260, Ile289, Ala290	Tyr149, Ser191, Leu237, His241, Ile263, Ser286	Arg198, Arg256
5GWK	-8.6	-	A:Arg487, A:Gly488, D:DT9	A:Gly462	-	-	F:DG13	-	A:Arg487	-	-	A:Arg487	F:DG13, A:Met762, A:Arg487	C:DC8, F:DA12, A:Asp463, A:Leu486, A:Gly760, A:Ser763	-

Çizelge 4.14 MAPPT molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları 'Å', bağ açıları '°' ve dihedral açılar '°' olarak verilmiştir).

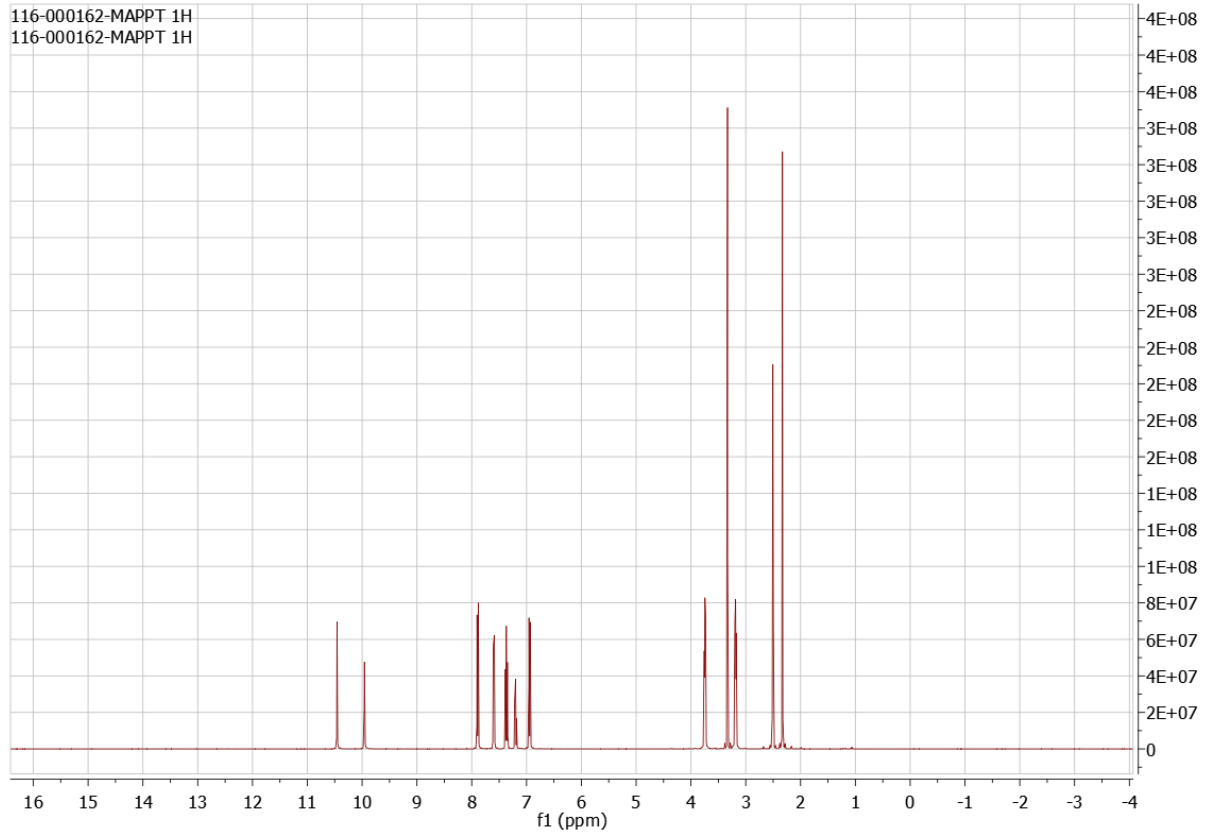
N3 – C15	1.401	C19 – C16 – C25	121.136	N35 – C37 – C39	115.764
C16 – C25	1.489	C20 – C16 – C25	121.679	N35 – C37 – C40	125.099
C25 – C27	1.506	C16 – C25 – N26	125.270	C17 – C15 – N3 – C5	43.174
C25 – N26	1.289	C16 – C25 – C27	118.270	C27 – C25 – N26 – N31	177.139
N26 – N31	1.362	C27 – C25 – N26	116.460	C37 – N35 – C33 – N31	-179.226
N31 – H32	1.014	C25 – N26 – N31	120.089	C40 – C37 – N35 – C33	2.569
N31 – C33	1.381	N26 – N31 – H32	121.959	C20 – C16 – C25 – N26	-52.273
C33 – S34	1.678	N26 – N31 – C33	121.660	C18 – C15 – N3 – C7	2.443
C33 – N35	1.356	H32 – N31 – C33	115.631	N31 – N26 – C25 – C16	-3.187
N35 – H36	1.016	N31 – C33 – S34	117.744	C25 – C27 – C33 – S34	-11.725
N35 – C37	1.409	N31 – C33 – N35	112.757	C27 – C25 – C16 – C19	-50.429
C5 – N3 – C15	118.509	S34 – C33 – N35	129.496	S34 – C33 – N35 – C37	0.145
C7 – N3 – C15	118.817	C33 – N35 – H36	112.037	C33 – S34 – C25 – C27	-12.161
N3 – C15 – C17	120.615	C33 – N35 – C37	133.195	N31 – N26 – C16 – C20	-46.839
N3 – C15 – C18	122.306	H36 – N35 – C37	114.755		

MAPPT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan ve Çizelge 4.14'te verilen geometri parametreleri incelendiğinde, yapının genel olarak düzlemsel bir yapıya sahip olmadığı görülmüştür. C17 – C15 – N3 – C5 dihedral açısının değeri 43.174° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, liganddaki fenil halkası ve bu fenil halkasına bağlı siklohegzan halkasının bulunduğu düzlemler arasındaki açının değeri 43.174° olduğu söylenebilir. C27 – C25 – N26 – N31 ve C37 – N35 – C33 – N31 dihedral açıların değerleri sırasıyla 177.139° ve 177.067° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, tiyosemikarbazon grubunun hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. C40 – C37 – N35 – C33 dihedral açısının değeri 2.569° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre, liganddaki tiyosemikarbazon grubu ile tiyosemikarbazonun N35 azotuna bağlı fenil halkası hemen hemen aynı düzlemde olduğu söylenebilir. Bunun yanında, C20 – C16 – C25 – N26 dihedral açısının değeri -52.273° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre, tiyosemikarbazon grubu ile fonksiyonel grubun (C25'e bağlı olduğu halka) bulunduğu düzlemler arasındaki açının değeri -52.273° olduğu söylenebilir. MAPPT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, N3 – C15, C16 – C25, C25 – C27, C25 – N26, N26 – N31, N31 – H32, N31 – C33, C33 – S34, C33 – N35, N35 – H36 ve N35 – C37 bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.401 Å, 1.489 Å, 1.506 Å, 1.289 Å, 1.362 Å, 1.014 Å, 1.381 Å, 1.678 Å, 1.356 Å, 1.016 Å ve 1.409 Å olarak hesaplanmıştır. MAPPT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, C5 – N3 – C15, C7 – N3 – C15, N3 – C15 – C17, N3 – C15 – C18, C19 – C16 – C25, C20 – C16 – C25, C16 – C25 – N26, C16 – C25 – C27, C27 – C25 – N26, C25 – N26 – N31, N26 – N31 – H32, N26 – N31 – C33, H32 – N31 – C33, N31 – C33 – S34, N31 – C33 – N35, S34 – C33 – N35, C33 – N35 – H36, C33 – N35 – C37, H36 – N35 – C37, N35 – C37 – C39 ve N35 – C37 – C40 bağ açıları değerleri sırasıyla 118.509°, 118.817°, 120.615°, 122.306°, 121.136°, 121.679°, 125.270°, 118.270°, 116.460°, 120.089°,

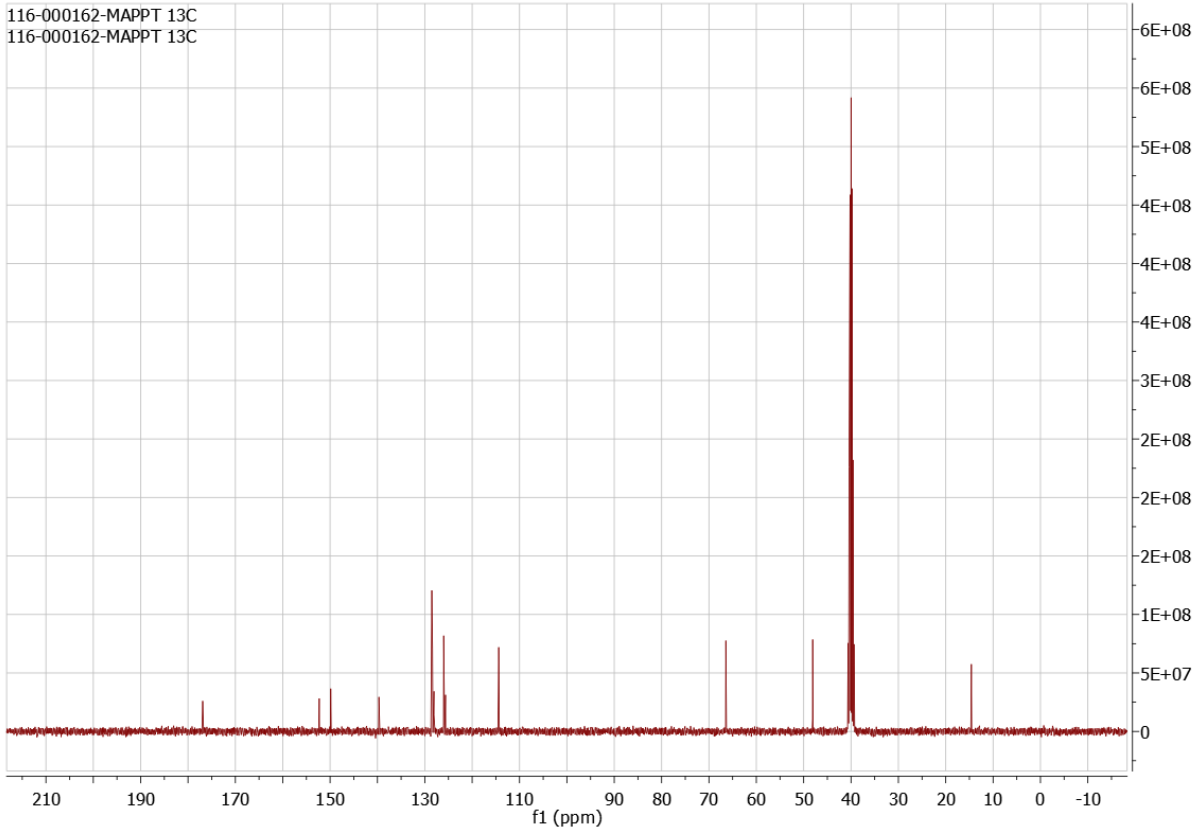
121.959°, 121.660°, 115.631°, 117.744°, 112.757°, 129.496°, 112.037°, 133.195°, 114.755°, 115.764° ve 125.099° olarak hesaplanmıştır.

4.4.2. MAPPT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi

İncelenen MAPPT ligandının deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bu spektrumlar, Şekil 4.29 ve Şekil 4.30'da verilmiştir. Bir liganda ait deneysel bir NMR spektrumundaki pikler ilk bakışta kolay bir şekilde analiz edilmesi çok zordur. Bunun için, bu çalışmada incelenen ligandların deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının analiz edilebilmesi için literatür bilgisinden ve kuantum kimyasal hesaplamalardan faydalanılmıştır.



Şekil 4.29. MAPPT ligandına ait ^1H NMR spektrumu.



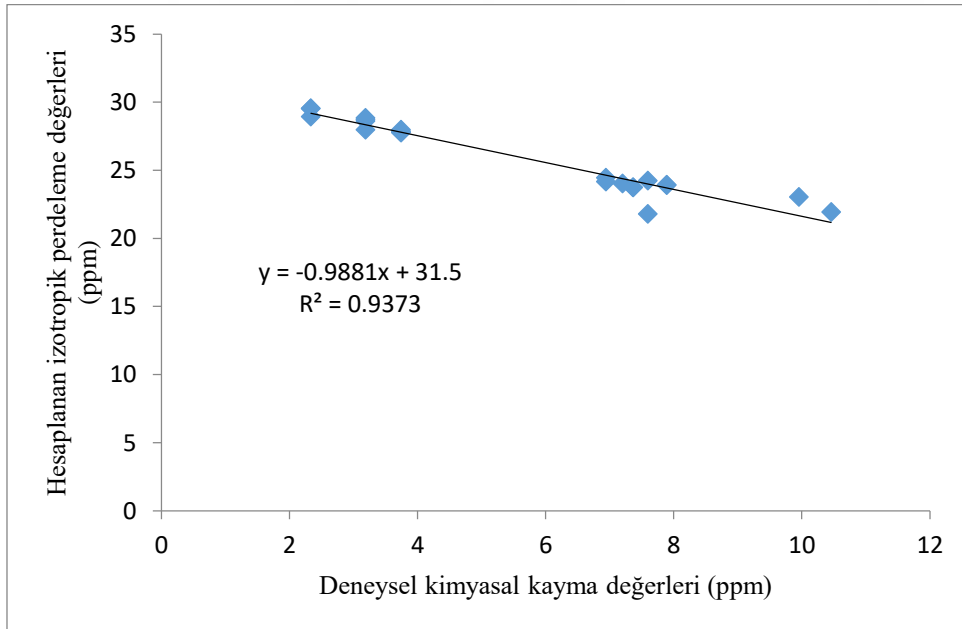
Şekil 4.30. MAPPT ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.

MAPPT ligandına ait hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) TMS'ye göre bağıl NMR kimyasal kayma değerleri (δ_{TMS}^H , δ_{TMS}^C) teorik olarak hesaplanmış ve bu değerler Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16'da verilmiştir. MAPPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) deneysel NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$), hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$), hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri için Bölüm 4.1.2.'de HMAT ligandı için uygulanan prosedürler, MAPPT ligandı için de uygulanmıştır.

Lineer regresyon yöntemine (ölçeklendirme faktörü) göre, MAPPT ligandı için hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$) Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16'da verilmiştir. Bu yaklaşıma göre, MAPPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri Şekil 4.31 ve Şekil 4.32'de ve çizilen bu grafiklerin eğim değeri (m) ve grafiğin y-eksenini (hesaplanan izotropik perdeleme sabitleri eksenini) kestiği nokta (a) değerleri Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16'da verilmiştir.

Çizelge 4.15. MAPPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

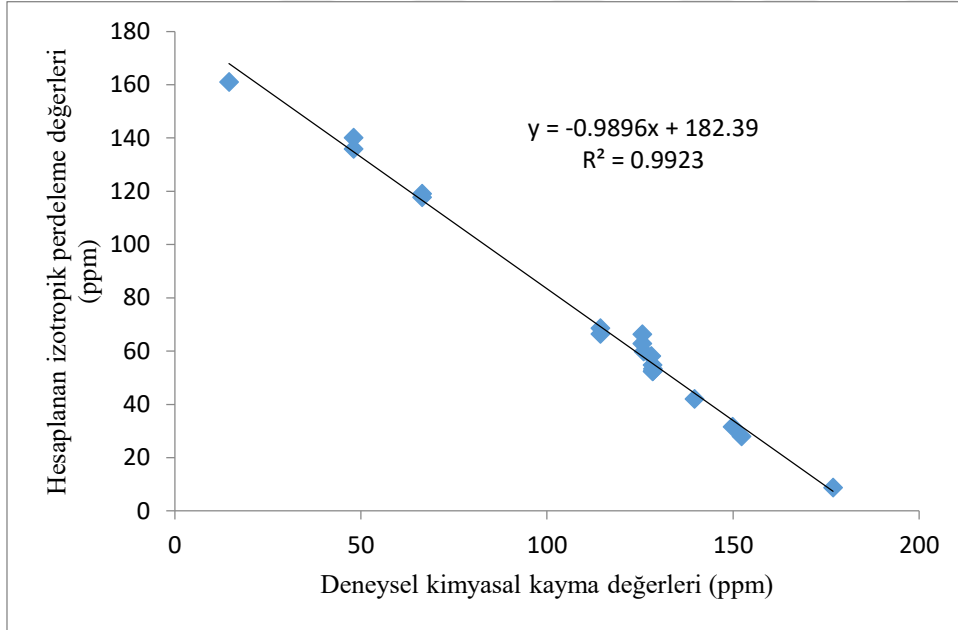
MAPPT	$\delta_{Deneysel}^H$	σ_{Teorik}^H	a	m	$\delta_{STeorik}^H$	δ_{TMS}^H
H28	2.335	29.553	31.5	-0.988	1.970	2.214
H29	2.335	29.535	31.5	-0.988	1.988	2.232
H30	2.335	28.944	31.5	-0.988	2.587	2.823
H10	3.186	28.832	31.5	-0.988	2.699	2.935
H9	3.186	28.733	31.5	-0.988	2.800	3.034
H14	3.186	28.618	31.5	-0.988	2.917	3.149
H13	3.186	27.972	31.5	-0.988	3.571	3.795
H11	3.745	27.961	31.5	-0.988	3.581	3.806
H8	3.745	27.856	31.5	-0.988	3.688	3.911
H1	3.745	27.796	31.5	-0.988	3.749	3.971
H12	3.745	27.764	31.5	-0.988	3.781	4.003
H22	6.943	24.437	31.5	-0.988	7.148	7.330
H43	7.597	24.244	31.5	-0.988	7.343	7.523
H21	6.943	24.159	31.5	-0.988	7.429	7.608
H47	7.200	24.029	31.5	-0.988	7.561	7.738
H24	7.891	23.935	31.5	-0.988	7.656	7.832
H23	7.891	23.914	31.5	-0.988	7.677	7.853
H45	7.369	23.747	31.5	-0.988	7.846	8.020
H46	7.369	23.739	31.5	-0.988	7.853	8.027
H32	9.957	23.032	31.5	-0.988	8.569	8.735
H44	7.597	21.781	31.5	-0.988	9.836	9.986
H36	10.458	21.932	31.5	-0.988	9.683	9.835



Şekil 4.31. MAPPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

Çizelge 4.16. MAPPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

MAPPT	$\delta_{Deneysel}^C$	σ_{Teorik}^C	a	m	$\delta_{STeorik}^C$	δ_{TMS}^C
C27	14.589	160.912	182.39	-0.989	21.704	26.627
C7	48.094	139.946	182.39	-0.989	42.890	47.593
C5	48.094	135.777	182.39	-0.989	47.103	51.762
C2	66.435	119.007	182.39	-0.989	64.049	68.532
C4	66.434	117.677	182.39	-0.989	65.393	69.862
C18	114.396	68.429	182.39	-0.989	115.158	119.110
C17	114.396	66.274	182.39	-0.989	117.336	121.265
C40	125.624	66.191	182.39	-0.989	117.419	121.347
C39	125.624	62.768	182.39	-0.989	120.879	124.771
C16	126.012	59.675	182.39	-0.989	124.004	127.863
C38	128.064	58.049	182.39	-0.989	125.647	129.490
C20	128.376	54.655	182.39	-0.989	129.077	132.884
C41	128.518	53.168	182.39	-0.989	130.580	134.371
C42	128.518	52.425	182.39	-0.989	131.331	135.114
C19	128.376	52.220	182.39	-0.989	131.538	135.319
C37	139.688	41.983	182.39	-0.989	141.883	145.556
C25	149.856	31.421	182.39	-0.989	152.555	156.118
C15	152.287	27.844	182.39	-0.989	156.170	159.695
C33	176.894	8.676	182.39	-0.989	175.539	178.863



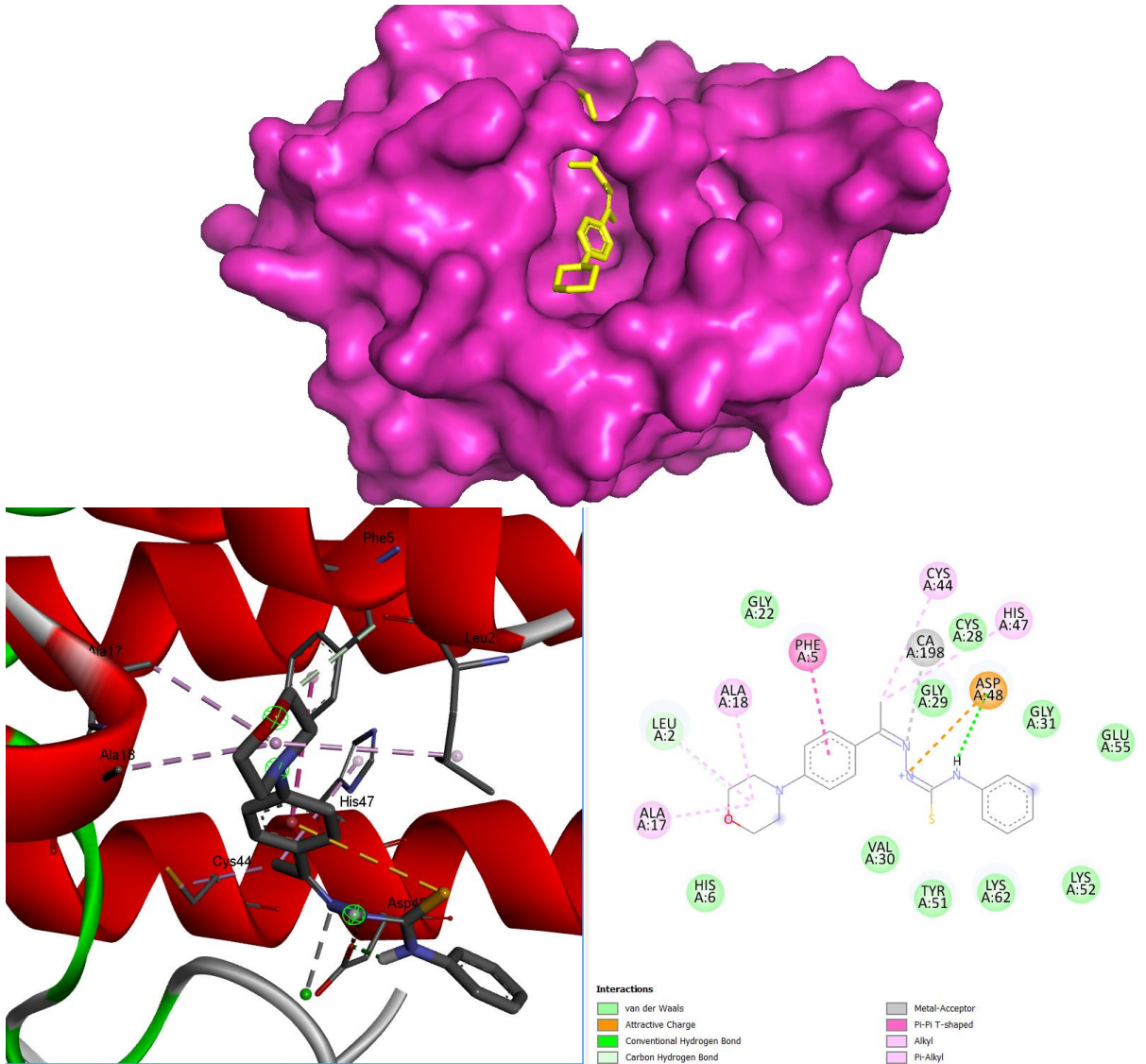
Şekil 4.32. MAPPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

MAPPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri incelendiğinde hidrojen atomları için ve

karbon atomları için determinasyon katsayısı (R^2) sırasıyla 0.9373 ve 0.9923 olarak bulunmuştur.

MAPPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kayma değerlerini ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$) kullanarak deneysel spektrumdaki pikler analiz edilmiş ve deneysel kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler Çizelge 4.15 ve Çizelge 4.16'da verilmiştir. MAPPT ligandının H28, H29, H30, H10, H9, H14, H13, H11, H8, H1, H12, H22, H43, H21, H47, H24, H23, H45, H46, H32, H36 ve H44 hidrojen atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.335 ppm, 2.335 ppm, 2.335 ppm, 3.186 ppm, 3.186 ppm, 3.186 ppm, 3.186 ppm, 3.745 ppm, 3.745 ppm, 3.745 ppm, 6.943 ppm, 7.597 ppm, 6.943 ppm, 7.2 ppm, 7.891 ppm, 7.891 ppm, 7.369 ppm, 7.369 ppm, 9.957 ppm, 10.458 ppm ve 7.597 ppm olarak belirlenmiştir. Ayrıca MAPPT ligandının C27, C7, C5, C2, C4, C18, C17, C40, C39, C16, C38, C20, C41, C42, C19, C37, C25, C15, C33 karbon atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 14.589 ppm, 48.094 ppm, 48.094 ppm, 66.435 ppm, 66.434 ppm, 114.396 ppm, 114.396 ppm, 125.624 ppm, 125.624 ppm, 126.012 ppm, 128.064 ppm, 128.376 ppm, 128.518 ppm, 128.518 ppm, 128.376 ppm, 139.688 ppm, 149.856 ppm, 152.287 ppm, 176.894 ppm olarak belirlenmiştir.

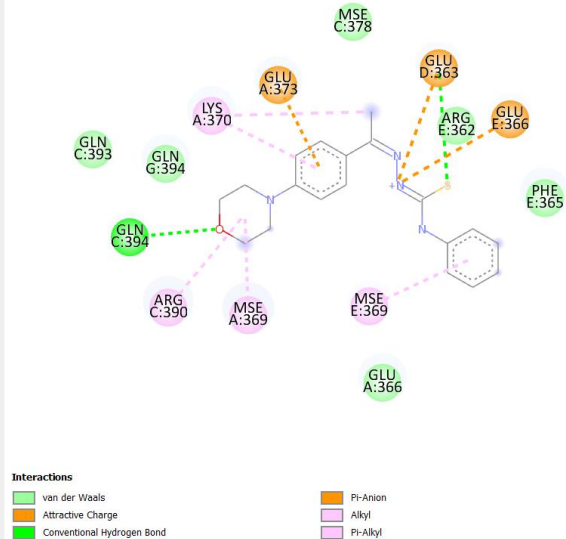
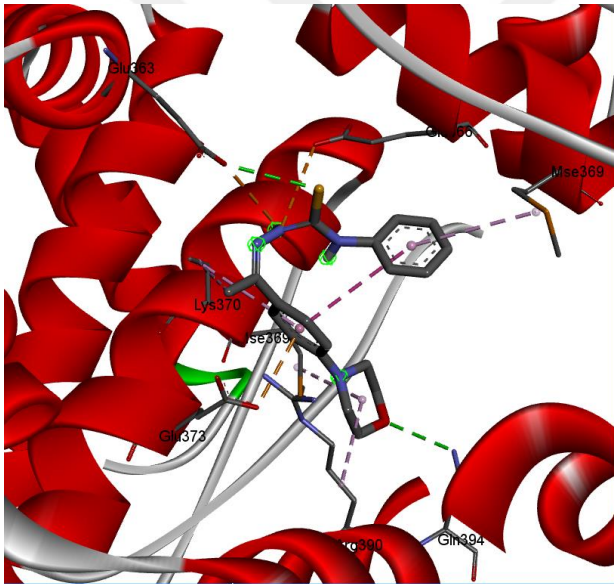
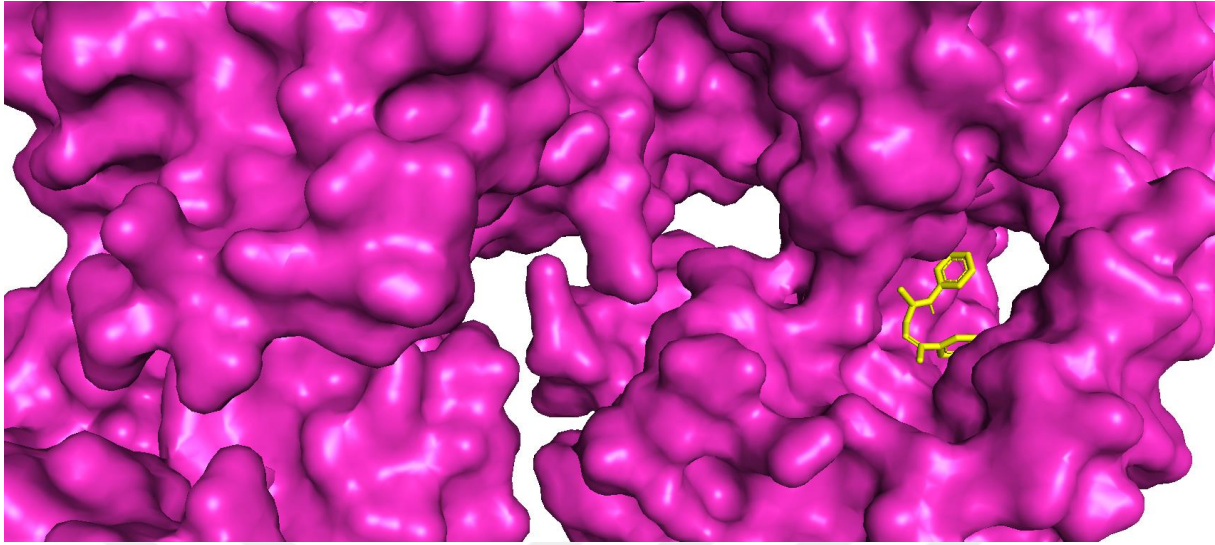
4.5.3. 1DCY – MAPPT Etkileşimi



Şekil 4.33. MAPPT ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.17 göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 1DCY – MAPPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -8.3 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPPT ligandı, makromolekülün Asp48 kalıntısı ile Elektrostatik kategorisinde olan Çekici yük etkileşimi ve Hidrojen bağı, Leu2 kalıntısı ile Karbon Hidrojen bağı, Ca ile Metal-Acceptor, Phe5 kalıntısı ile Pi-Pi T-shaped, Leu2, Ala17, Ala18, Cys44 kalıntıları ile Alkil ve His47 kalıntısı ile Pi-Alkil etkileşimleri görülmektedir. His6, Gly22, Cys28, Gly29, Val30, Gly31, Tyr51, Lys52, Glu55 ve Lys62 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri vardır (Şekil 4.33).

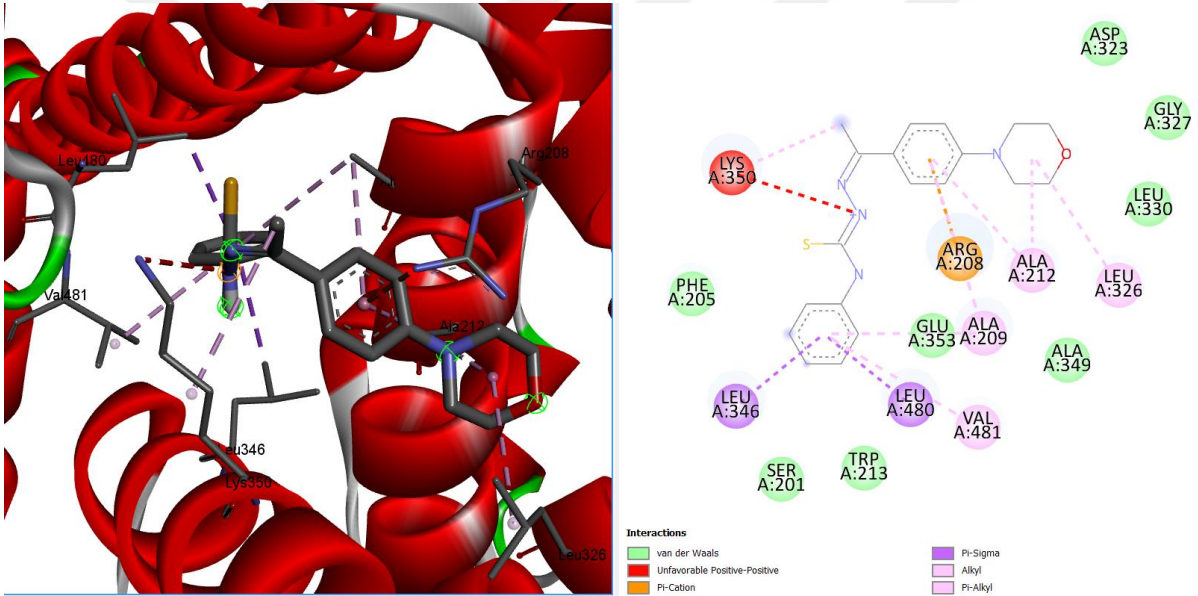
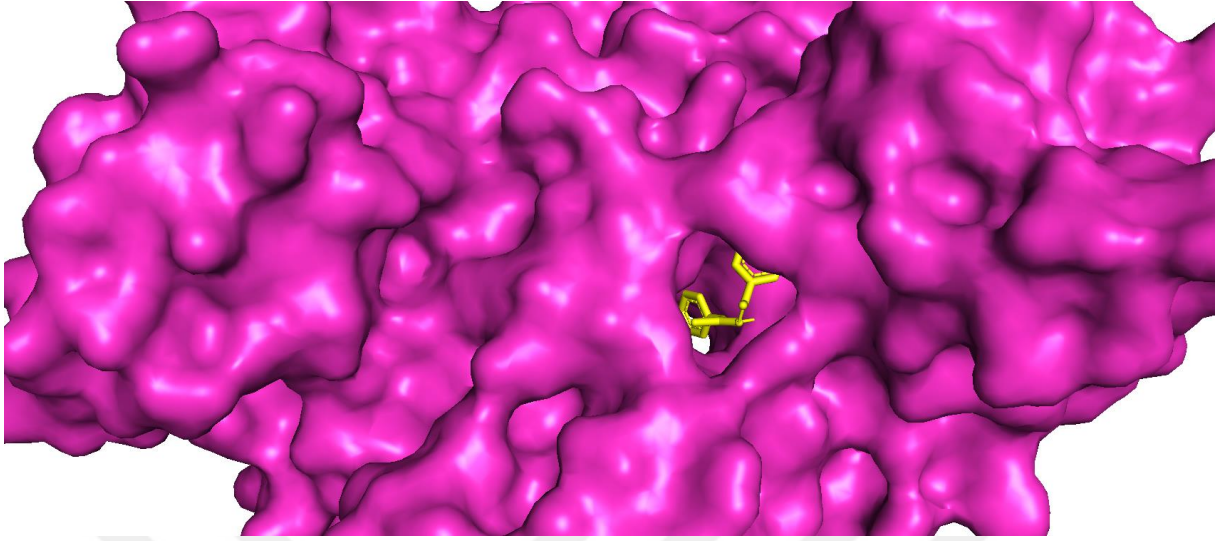
4.5.4. 2WTT – MAPPT Etkileşimi



Şekil 4.34. MAPPT ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.17 incelendiğinde, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 2WTT – MAPPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -6.9 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPPT ligandı, makromolekülün D:Glu363 ve E:GLU366 kalıntıları ile Çekici yük etkileşimi, C:Gln394 ve D:Glu363 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, A:Glu373 kalıntısı ile Pi-Anyon, A:Mse369, C:Arg390 ve A:Lys370 kalıntıları ile Alkil, A:Lys370 ve E:Mse369 kalıntıları ile Pi-Alkil etkileşimleri görülmektedir. E:Arg362, E:Phe365, A:Glu366, C:Mse378, C:Gln393 ve G:Gln394 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.34).

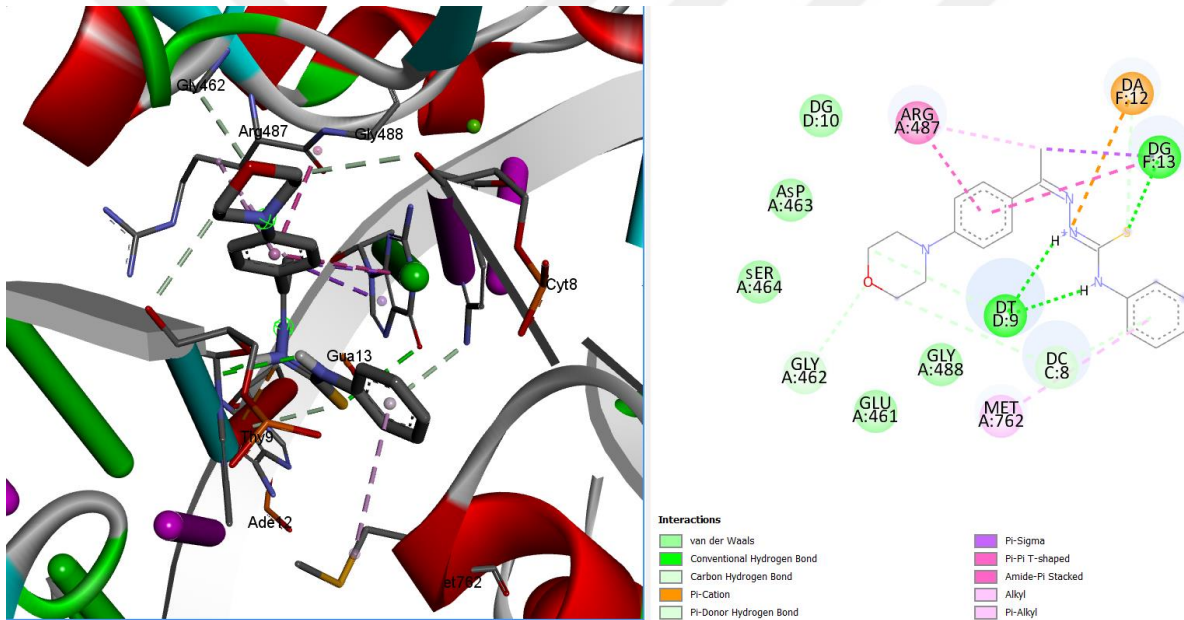
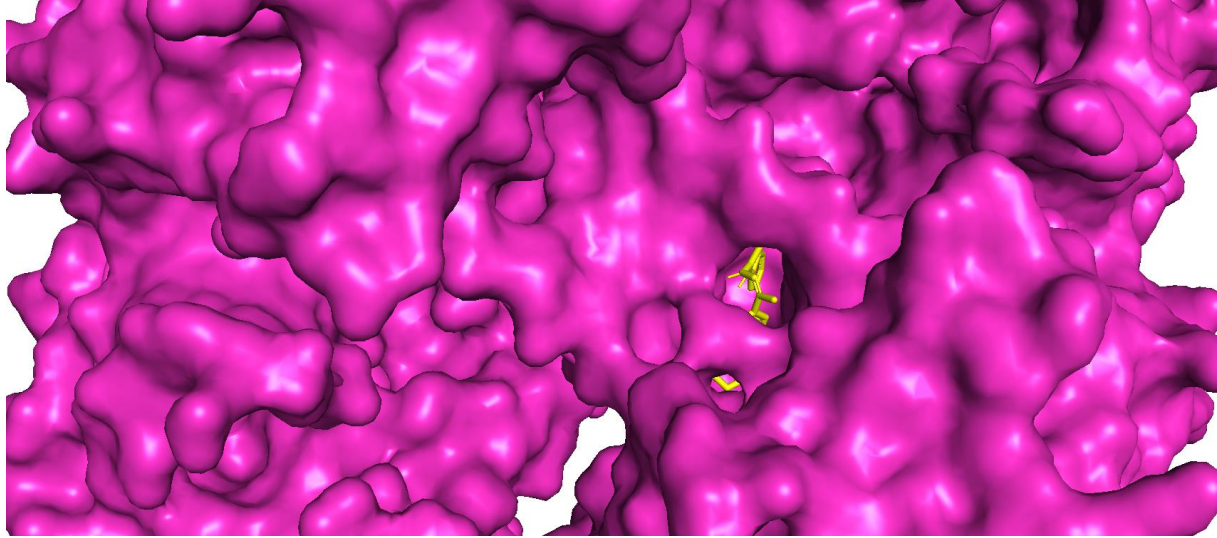
4.5.5. 4OR0 – MAPPT Etkileşimi



Şekil 4.35. MAPPT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.17’de, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 4OR0 – MAPPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -9.4 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPPT ligandı, makromolekülün Arg208 kalıntısı ile Pi-Katyon, Leu346 ve Leu480 kalıntıları ile Pi-Sigma Ala212, Leu326 ve Lys350 kalıntıları ile Alkil, Ala209, Ala212 ve Val481 kalıntıları ile Pi-Alkil Ser201, Phe205, Trp213, Asp323, Gly327, Leu330, Ala349 ve Glu353 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri görülmektedir. Lys350 kalıntısı ile İstenmeyen Pozitif-Pozitif etkileşimi vardır (Şekil 4.35).

4.5.6. 5GWK – MAPPT Etkileşimi



Şekil 4.36. MAPPT ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPPT ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.17 incelendiğinde, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 5GWK – MAPPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -9.1 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPPT ligandı, makromolekülün D:DT9 ve F:DG13 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, A:Gly462, C:DC8 ve D:DT9 kalıntıları ile Karbon-Hidrojen bağı, F:DA12 kalıntısı ile Pi-Kasyon, C:DC8 ve F:DA12 kalıntıları ile Pi Donor Hidrojen bağı görülmektedir. F:DG13 kalıntısı ile Pi-Sigma, A:Arg487 kalıntısı ile Amide-Pi Stacked, F:DG13 kalıntısı ile Pi-Pi T-shaped, F:DG13 kalıntısı ile Alkil, A:Arg487 ve A:Met762 kalıntıları ile Pi-Alkil D:DG10, A:Glu461, A:Asp463, A:Ser464 ve A:Gly488 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.36).

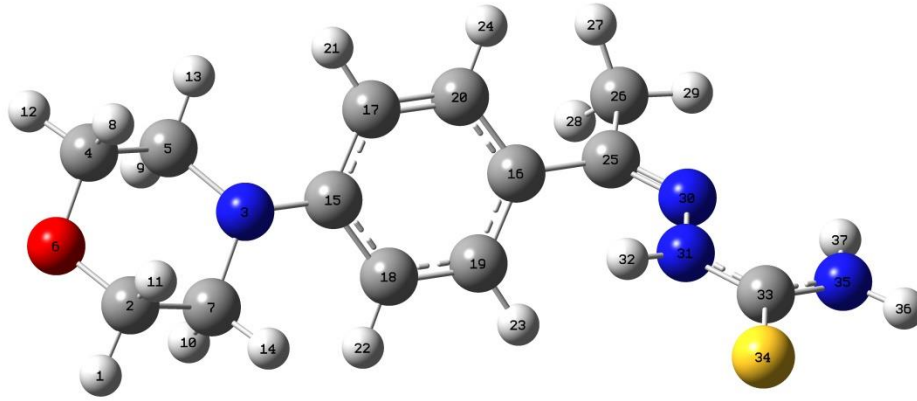
Çizelge 4.17. Makromolekül – MAPPT etkileşimleri.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Metal-Acceptor	Pi-Katyon	Pi-Anyon	Pi Donor Hidrojen B.	Pi-Sigma	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals	İstenmeyen Pozitif-Pozitif
1DCY	-8.3	Asp48	Asp48	Leu2	Ca	-	-	-	-	-	Phe5	Leu2, Ala17, Ala18, Cys44	His47	His6, Gly22, Cys28, Gly29, Val30, Gly31, Tyr51, Lys52, Glu55, Lys62	-
2WTT	-6.9	D:Glu363, E:Glu366	C:Gln394, D:Glu363	-	-	-	A:Glu373	-	-	-	-	A:Mse369, C:Arg390, A:Lys370	A:Lys370, E:Mse369	E:Arg362, E:Phe365, A:Glu366, C:Mse378, C:Gln393, G:GLn394	-
4OR0	-9.4	-	-	-	-	Arg208	-	-	Leu346, Leu480	-	-	Ala212, Leu326, Lys350	Ala209, Ala212, Val481	Ser201, Phe205, Trp213, Asp323, Gly327, Leu330, Ala349, Glu353	Lys350
5GWK	-9.1	-	D:DT9, F:DG13	A:Gly462, C:DC8, D:DT9	-	F:DA12	-	C:DC8, F:DA12	F:DG13	A:Arg487	F:DG13	A:Arg487	A:Arg487, A:Met762	D:DG10, A:Glu461, A:Asp463, A:Ser464, A:Gly488	-

4.6. MAPT Ligandının Analizi

4.6.1. MAPT Ligandının Moleküler Yapı Analizi

MAPT ligandının konformasyonel uzayının taranması, geometri optimizasyonu ve frekans hesaplamaları sonucunda kararlı moleküler yapısı belirlenmiştir. MAPT ligandının Konformasyonel uzayının MMFF metodunda taranması sonucunda 7 farklı konformer elde edilmiştir. Bu konformerlerin her birinin geometri optimizasyonu hesaplamaları ve titreşim frekansı hesaplamaları B3LYP/6-311++G(d,p) metod/baz seti kombinasyonunda yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda her bir optimize olmuş konformerin sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış, elektronik enerji değerleri incelenmiş ve en düşük enerjili konformer MAPT ligandının en kararlı yapısı olarak belirlenmiştir. MAPT ligandının en kararlı yapısının sıfır nokta enerji düzeltmesi yapılmış elektronik enerji değeri $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -32614.41$ eV olarak bulunmuştur. MAPT ligandının şematik moleküler yapısı Şekil 4.37’de verilmiştir. Ayrıca MAPT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri Çizelge 4.18’de verilmiştir.



Şekil 4.37. MAPT molekülünün şematik moleküler yapısı.

Çizelge 4.18. MAPT molekülünün B3LYP/6-311++G(d,p) metot/baz seti kombinasyonunda hesaplanan bazı seçilmiş geometri parametreleri (bağ uzunlukları 'Å', bağ açıları '°' ve dihedral açıları '°' olarak verilmiştir).

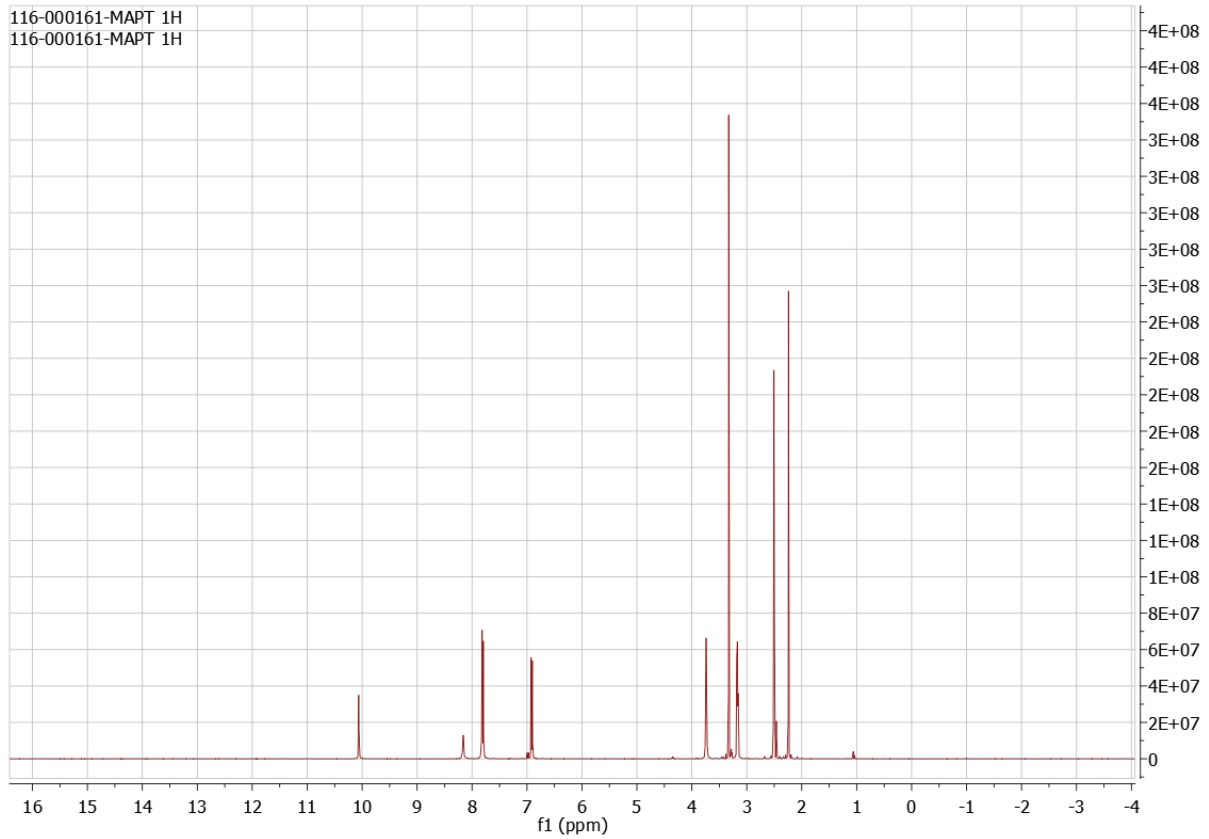
N3 – C15	1.401	N3 – C15 – C18	122.162	H36 – N35 – H37	121.541
C16 – C25	1.489	C19 – C16 – C25	121.614	C17 – C15 – N3 – C5	42.198
C25 – C26	1.506	C20 – C16 – C25	121.191	C26 – C25 – N30 – N31	177.244
C25 – N30	1.289	C16 – C25 – C26	118.198	N30 – N31 – C33 – N35	-4.488
N30 – N31	1.365	C16 – C25 – N30	125.250	C19 – C16 – C25 – N30	-54.253
N31 – H32	1.014	C25 – N30 – N31	119.591	C16 – C20 – N30 – C25	80.279
N31 – C33	1.368	N30 – N31 – H32	122.967	C16 – C19 – C25 – C26	-72.694
C33 – S34	1.678	H32 – N31 – C33	116.552	C26 – C25 – C16 – C20	-54.630
C33 – N35	1.348	N30 – N31 – C33	121.060	C33 – S24 – C19 – C16	-42.768
N35 – H36	1.005	N31 – C33 – S34	120.394	N31 – N30 – C25 – C16	-3.287
N35 – H37	1.009	N31 – C33 – N35	115.332	N30 – C25 – N31 – C33	0.853
C5 – N3 – C15	118.669	S34 – C33 – N35	124.266	N31 – N30 – C33 – S34	-5.934
C7 – N3 – C15	118.682	C33 – N35 – H37	119.879		
N3 – C15 – C17	120.821	C33 – N35 – H36	118.134		

MAPT ligandının en kararlı yapısının geometri optimizasyonu ile hesaplanan ve Çizelge 4.18'de verilen geometri parametreleri incelendiğinde, yapının genel olarak düzlemsel bir yapıya sahip olmadığı görülmüştür. C17 – C15 – N3 – C5 dihedral açısının değeri 42.198° olarak hesaplanmıştır. Buna göre, liganddaki fenil halkası ve bu fenil halkasına bağlı siklohegzan halkasının bulunduğu düzlemler arasındaki açının değeri 42.198° olduğu söylenebilir. C26 – C25 – N30 – N31 ve N30 – N31 – C33 – N35 dihedral açılarının değerleri sırasıyla 177.244° ve -4.488° olarak hesaplanmıştır. Bunun yanında, C19 – C16 – C25 – N30 dihedral açısının değeri -54.253° olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre, tiyosemikarbazon grubu ile fonksiyonel grubun bulunduğu düzlemler arasındaki açının değeri -54.253° olduğu söylenebilir.

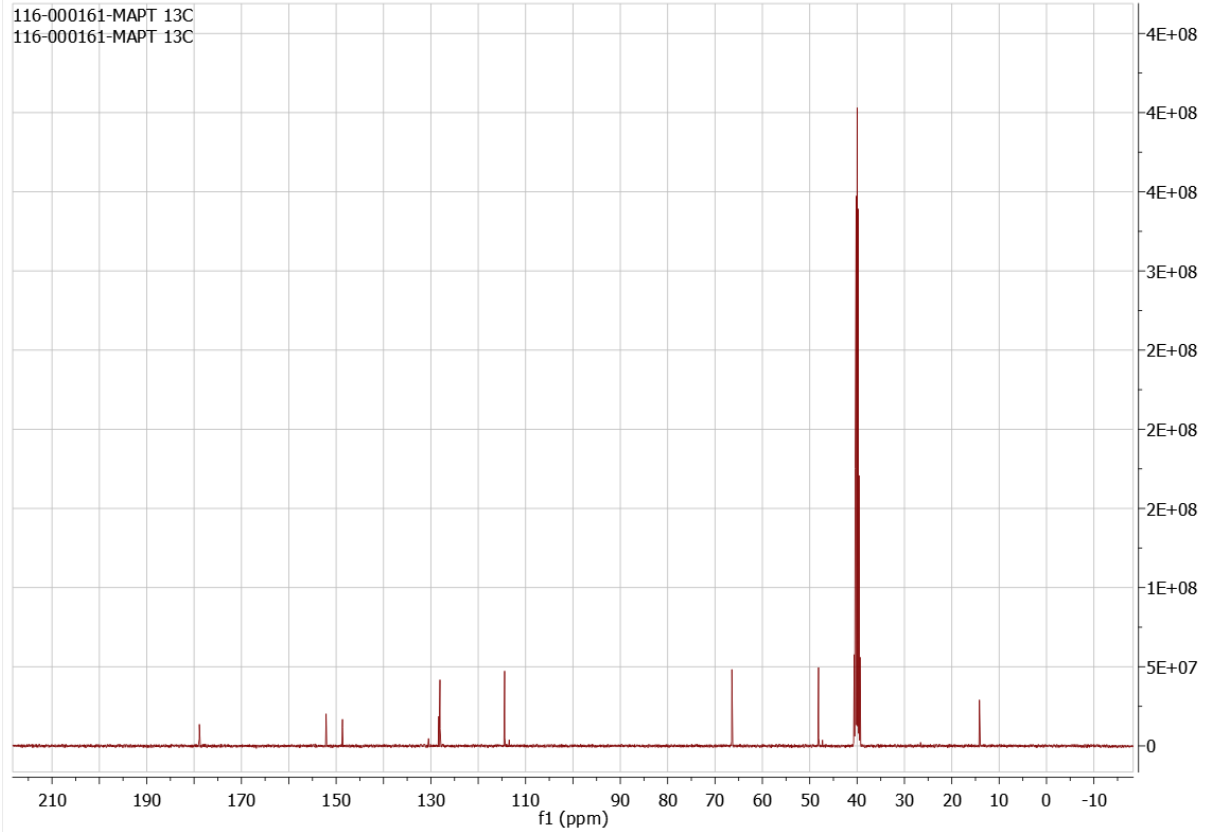
MAPT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, N3 – C15, C16 – C25, C25 – C26, C25 – N30, N30 – N31, N31 – H32, N31 – C33, C33 – S34, C33 – N35 ve N35 – H36 bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.401 Å, 1.489 Å, 1.506 Å, 1.289 Å, 1.365 Å, 1.014 Å, 1.368 Å, 1.678 Å, 1.348 Å ve 1.005 Å olarak hesaplanmıştır. MAPT ligandının belirlenen en kararlı yapısında, C5 – N3 – C15, C7 – N3 – C15, N3 – C15 – C17, N3 – C15 – C18, C19 – C16 – C25, C20 – C16 – C25, C16 – C25 – C26, C16 – C25 – N30, C25 – N30 – N31, N30 – N31 – H32, H32 – N31 – C33, N30 – N31 – C33, N31 – C33 – S34, N31 – C33 – N35, S34 – C33 – N35, C33 – N35 – H37, C33 – N35 – H36 ve H36 – N35 – H37 bağ açıları değerleri sırasıyla 118.669°, 118.682°, 120.821°, 122.162°, 121.614°, 121.191°, 118.198°, 125.250°, 119.591°, 122.967°, 116.552°, 121.060°, 120.394°, 115.332°, 124.266°, 119.879°, 118.134°, 121.541° olarak hesaplanmıştır.

4.6.2. MAPT Ligandının Deneysel ve Teorik NMR Analizi

İncelenen MAPT ligandının deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Bu spektrumlar, Şekil 4.38 ve Şekil 4.39’da verilmiştir. Bir liganda ait deneysel bir NMR spektrumundaki pikler ilk bakışta kolay bir şekilde analiz edilmesi çok zordur. Bunun için, bu çalışmada incelenen ligandların deneysel ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarının analiz edilebilmesi için literatür bilgisinden ve kuantum kimyasal hesaplamalardan faydalanılmıştır.



Şekil 4.38. MAPT ligandına ait ^1H NMR spektrumu.



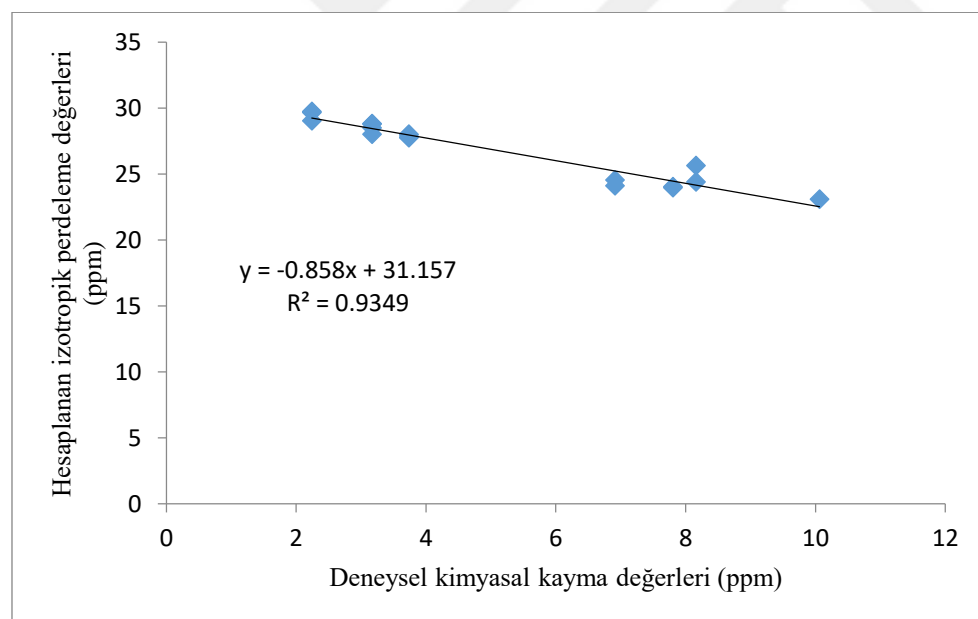
Şekil 4.39. MAPT ligandına ait ^{13}C NMR spektrumu.

MAPT ligandına ait hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) TMS'ye göre bağıl NMR kimyasal kayma değerleri (δ_{TMS}^H , δ_{TMS}^C) teorik olarak hesaplanmış ve bu değerler Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20'de verilmiştir. MAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) deneysel NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$), hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$), hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri için Bölüm 4.1.2.'de HMAT ligandı için uygulanan prosedürler, MAPT ligandı için de uygulanmıştır.

Lineer regresyon yöntemine (ölçeklendirme faktörü) göre, MAPT ligand için hesaplanan teorik NMR kimyasal kayma değerleri ($\delta_{STeorik}^H$, $\delta_{STeorik}^C$) Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20'de verilmiştir. MAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri Şekil 4.40 ve Şekil 4.41'de ve çizilen bu grafiklerin eğim değeri (m) ve grafiğin y-eksenini (hesaplanan izotropik perdeleme sabitleri eksenini) kestiği nokta (a) değerleri Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20'de verilmiştir.

Çizelge 4.19. MAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^1H NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

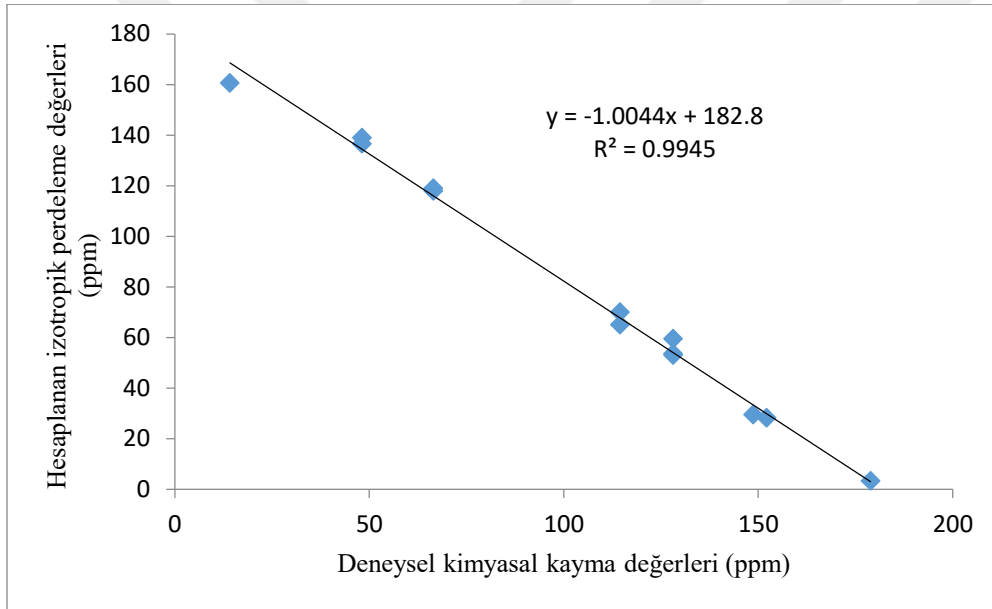
MAPT	$\delta_{Deneysel}^H$	σ_{Teorik}^H	a	m	$\delta_{STeorik}^H$	δ_{TMS}^H
H29	2.241	29.708	31.157	-0.858	1.689	2.059
H28	2.241	29.639	31.157	-0.858	1.769	2.129
H27	2.241	29.011	31.157	-0.858	2.502	2.757
H9	3.171	28.786	31.157	-0.858	2.763	2.981
H10	3.171	28.768	31.157	-0.858	2.785	2.999
H14	3.171	28.475	31.157	-0.858	3.125	3.292
H13	3.171	28.002	31.157	-0.858	3.677	3.765
H11	3.739	27.978	31.157	-0.858	3.705	3.789
H8	3.739	27.949	31.157	-0.858	3.739	3.818
H12	3.739	27.779	31.157	-0.858	3.937	3.988
H1	3.739	27.727	31.157	-0.858	3.998	4.040
H36	8.161	25.615	31.157	-0.858	6.459	6.152
H22	6.914	24.528	31.157	-0.858	7.726	7.239
H37	8.161	24.386	31.157	-0.858	7.892	7.381
H21	6.914	24.084	31.157	-0.858	8.243	7.683
H24	7.804	24.007	31.157	-0.858	8.333	7.760
H23	7.804	23.934	31.157	-0.858	8.418	7.833
H32	10.062	23.076	31.157	-0.858	9.418	8.691



Şekil 4.40. MAPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

Çizelge 4.20. MAPT ligandına ait lineer regresyon ve TMS'ye göre MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri, deneysel ve lineer regresyon verileri.

MAPT	$\delta_{Deneysel}^C$	σ_{Teorik}^C	a	m	$\delta_{STEorik}^C$	δ_{TMS}^C
C26	14.161	160.525	182.8	-1.004	22.177	27.014
C7	48.144	138.856	182.8	-1.004	43.751	48.682
C5	48.144	136.537	182.8	-1.004	46.060	51.002
C2	66.442	118.907	182.8	-1.004	63.613	68.632
C4	66.442	117.864	182.8	-1.004	64.652	69.675
C18	114.423	69.912	182.8	-1.004	112.393	117.627
C17	114.423	65.019	182.8	-1.004	117.265	122.520
C16	128.075	59.382	182.8	-1.004	122.877	128.157
C19	128.075	53.551	182.8	-1.004	128.682	133.988
C20	128.075	52.962	182.8	-1.004	129.269	134.577
C25	148.663	29.482	182.8	-1.004	152.647	158.057
C15	152.116	28.144	182.8	-1.004	153.978	159.395
C33	178.882	3.238	182.8	-1.004	178.775	184.301



Şekil 4.41. MAPT ligandına ait hesaplanan izotropik perdeleme değerleri ile deneysel kimyasal kayma değerleri arasındaki lineer regresyon grafiği.

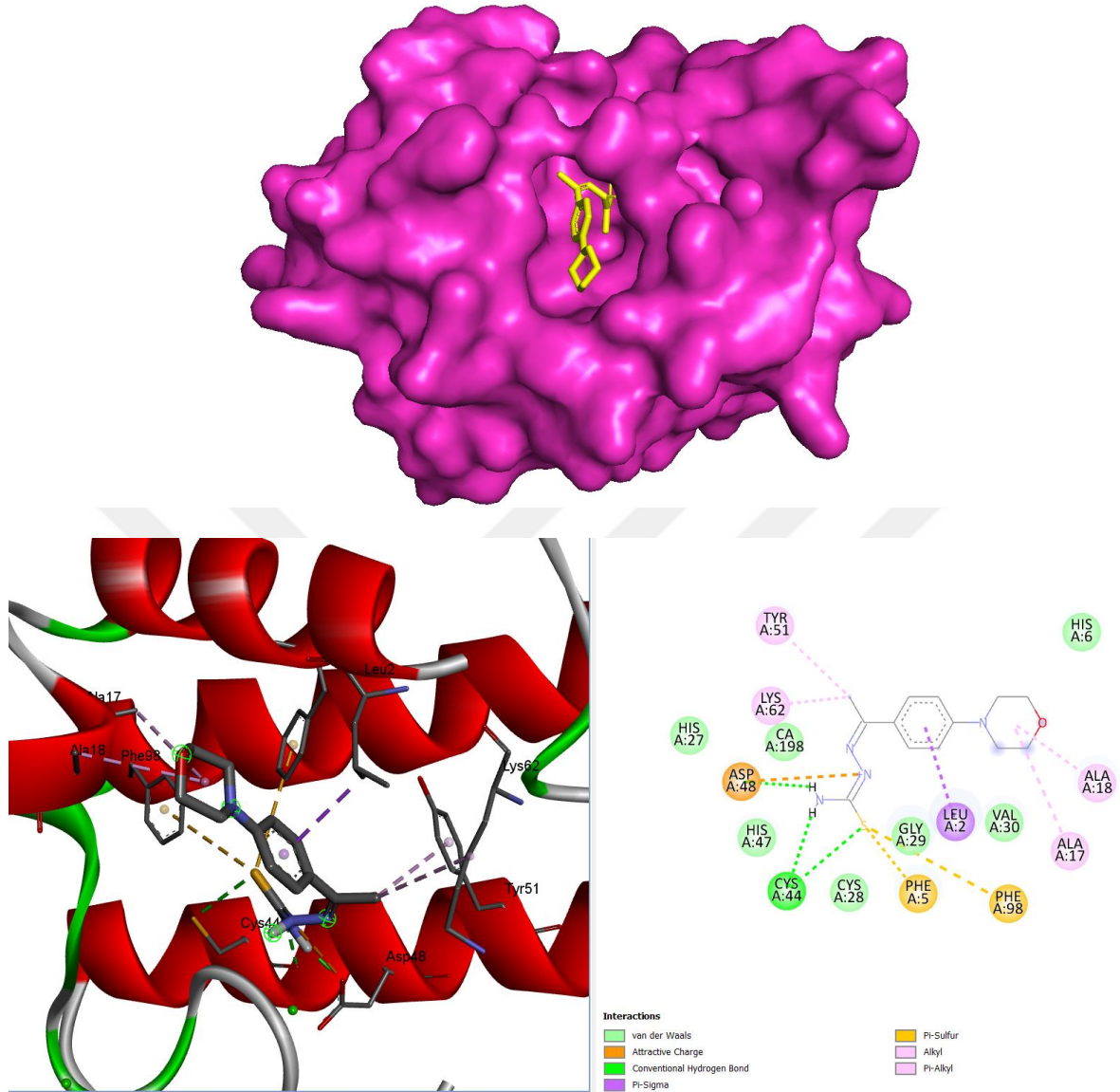
MAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) hesaplanan izotropik perdeleme sabitlerinin (σ_{Teorik}^H , σ_{Teorik}^C) deneysel kimyasal kayma değerlerine ($\delta_{Deneysel}^H$, $\delta_{Deneysel}^C$) göre lineer regresyon grafikleri incelendiğinde hidrojen atomları için ve karbon atomları için determinasyon katsayısı (R^2) sırasıyla 0.9349 ve 0.9945 olarak bulunmuştur.

MAPT ligandının hidrojen ve karbon atomlarının (^1H ve ^{13}C) lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile teorik olarak hesaplanan NMR kimyasal kayma değerlerini ($\delta_{STEorik}^H$, $\delta_{STEorik}^C$) kullanarak deneysel spektrumdaki pikler analiz edilmiş ve

deneysel kimyasal kayma değerleri ($\delta_{Deneyse}^H, \delta_{Deneyse}^C$) belirlenmiştir. Belirlenen bu değerler izelge 4.19 ve izelge 4.20'de verilmiştir. MAPT ligandının H29, H28, H27, H9, H10, H14, H13, H11, H8, H12, H1, H36, H22, H37, H21, H24, H23 ve H32 hidrojen atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.241 ppm, 2.241 ppm, 2.241 ppm, 3.171 ppm, 3.171 ppm, 3.171 ppm, 3.171 ppm, 3.739 ppm, 3.739 ppm, 3.739 ppm, 3.739 ppm, 8.161 ppm, 6.914 ppm, 8.161 ppm, 6.914 ppm, 7.804 ppm, 7.804 ppm ve 10.062 ppm olarak belirlenmiştir. Ayrıca MAPT ligandının C26, C7, C5, C2, C4, C18, C17, C16, C19, C20, C25, C15 ve C33 karbon atomlarının deneysel kimyasal kayma değerleri sırasıyla 14.161 ppm, 48.144 ppm, 48.144 ppm, 66.442 ppm, 66.442 ppm, 114.423 ppm, 114.423 ppm, 128.075 ppm, 128.075 ppm, 128.075 ppm, 148.663 ppm, 152.116 ppm ve 178.882 ppm olarak belirlenmiştir.



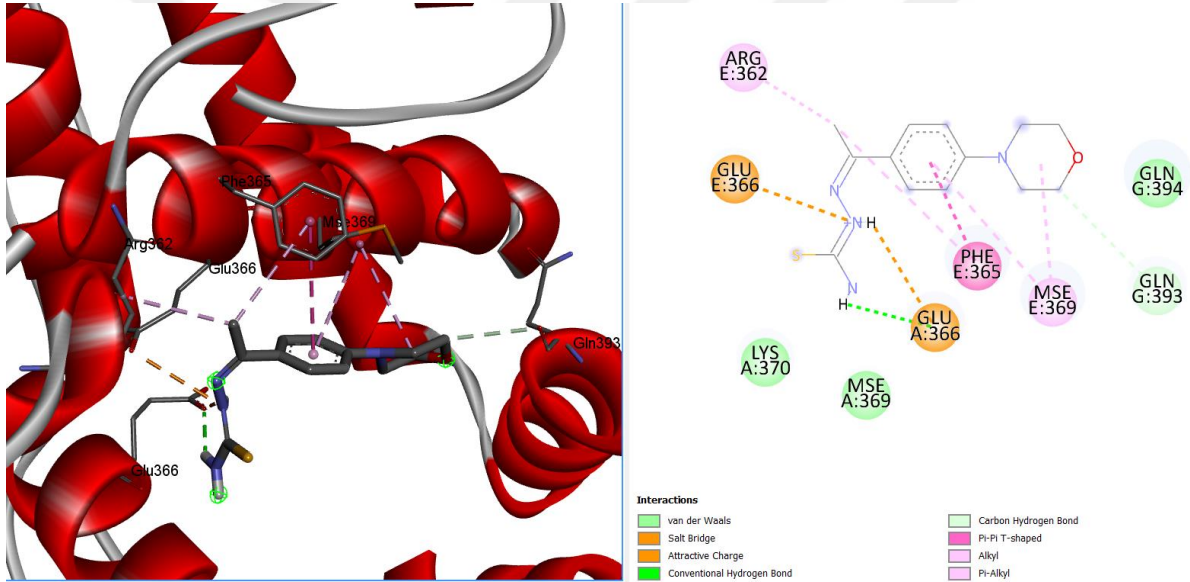
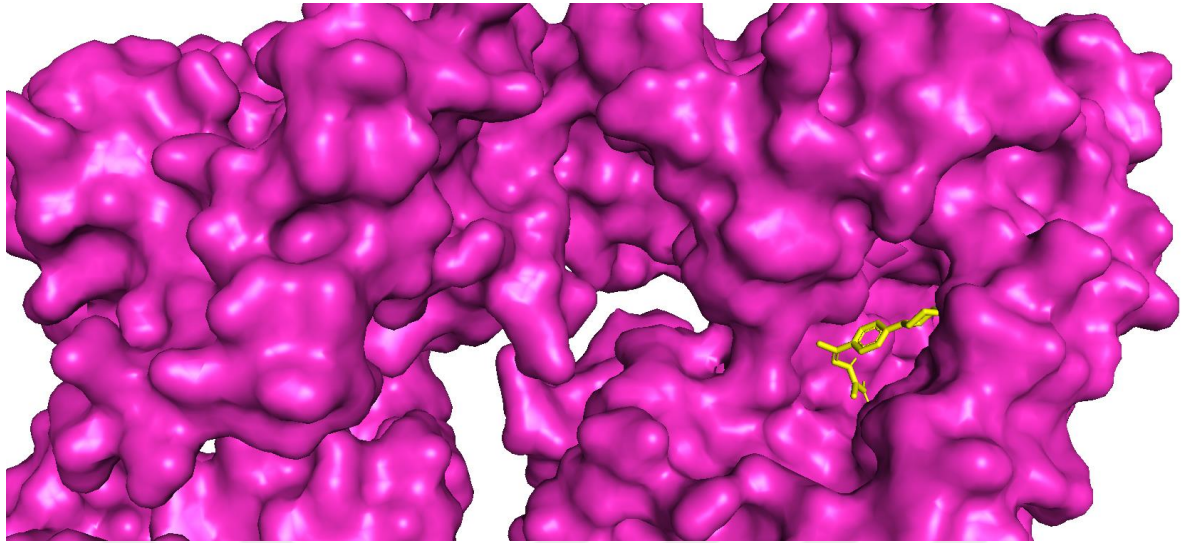
4.6.3. 1DCY – MAPT Etkileşimi



Şekil 4.42. MAPT ligandının 1DCY proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 1DCY proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.21 incelendiğinde, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 1DCY – MAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -6.7 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPT ligandı, makromolekülün Asp48 kalıntısı ile Elektrostatik kategorisinde olan Çekici yük etkileşimi, Cys44, Asp48 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, Leu2 kalıntısı ile Pi-Sigma, Phe5, Phe98 kalıntıları ile Pi-Sülfür, Ala17, Ala18, Lys62 kalıntıları ile Alkil ve Tyr51 kalıntısı ile Pi-Alkil etkileşimleri görülmektedir. His6, His27, Cys28, Gly29 Val30, His47 ve Ca ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.42).

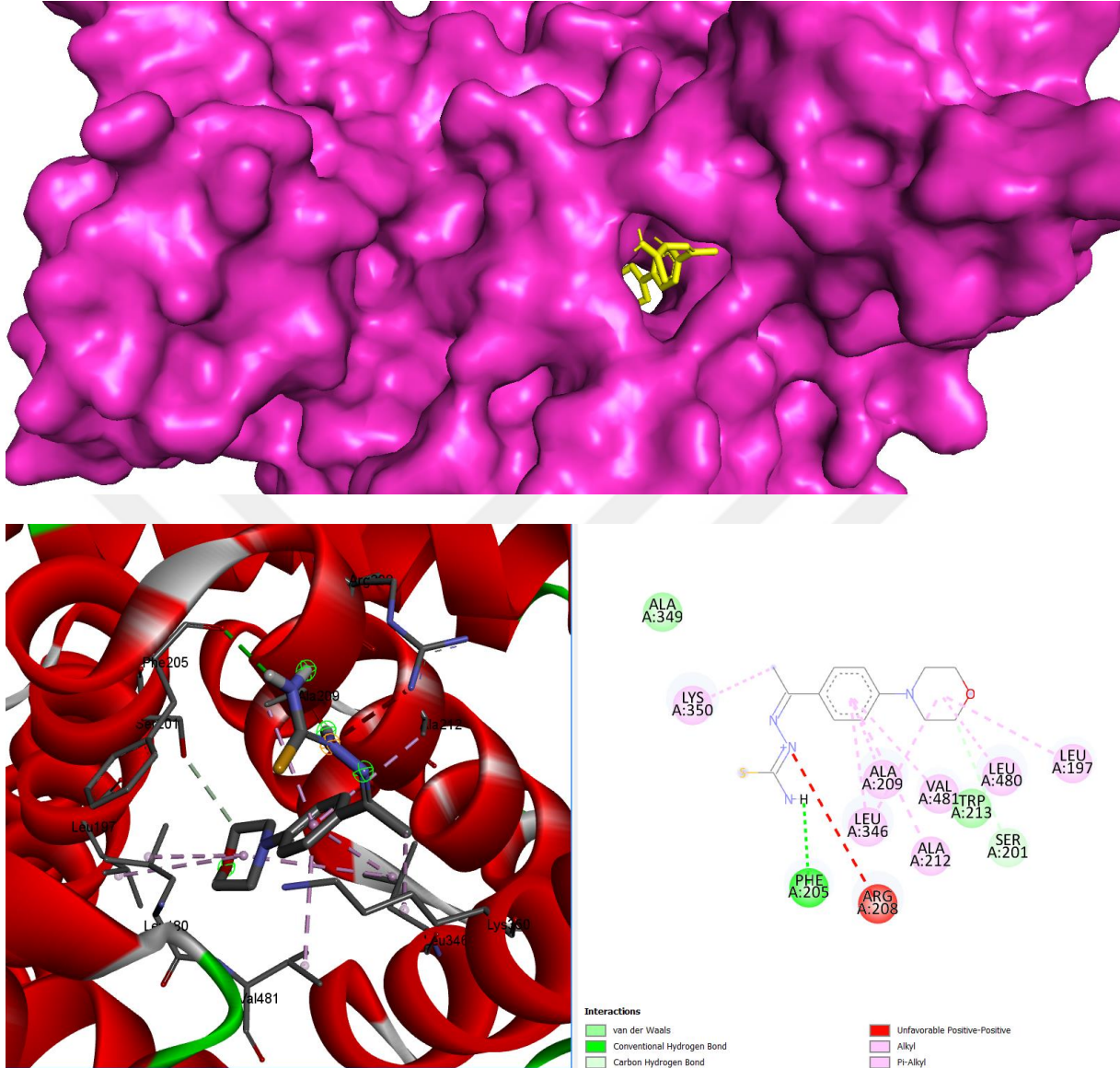
4.6.4. 2WTT – MAPT Etkileşimi



Şekil 4.43. MAPT ligandının 2WTT proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 2WTT proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.21 göz önüne alındığında, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 2WTT – MAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -6.2 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPT ligandı, Tuz Köprüsü etkileşimi ve Geleneksel Hidrojen bağı olmak üzere makromolekülün A:Glu366 kalıntısı ile iki farklı etkileşim gözlenmektedir. E:GLU366 kalıntısı ile Çekici yük etkileşimi, G:Gln393 kalıntısı ile Karbon Hidrojen bağı, E:Phe365 kalıntısı ile Pi-Pi T-shaped, E:Mse369 ve E:Arg362 kalıntıları ile Alkil, E:Phe365 ve E:Mse369 kalıntıları ile Pi-Alkil etkileşimleri görülmektedir A:Mse369, A:Lys370 ve G:Gln394 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri de vardır (Şekil 4.43).

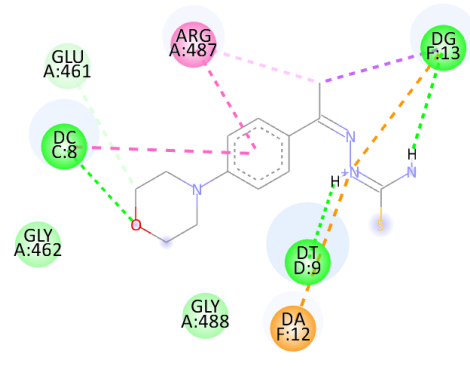
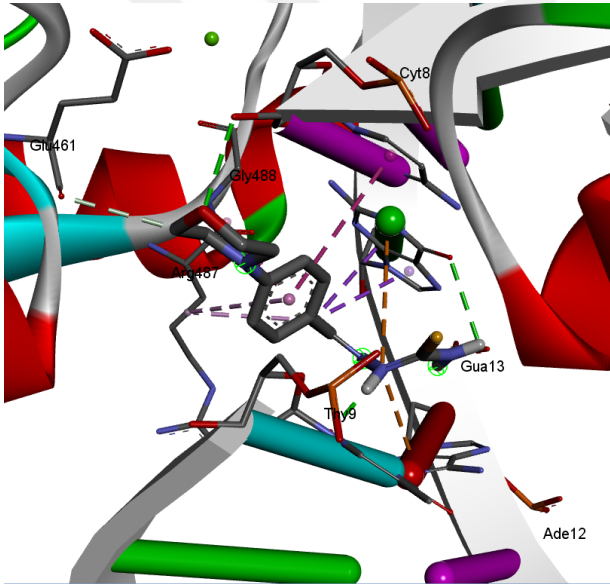
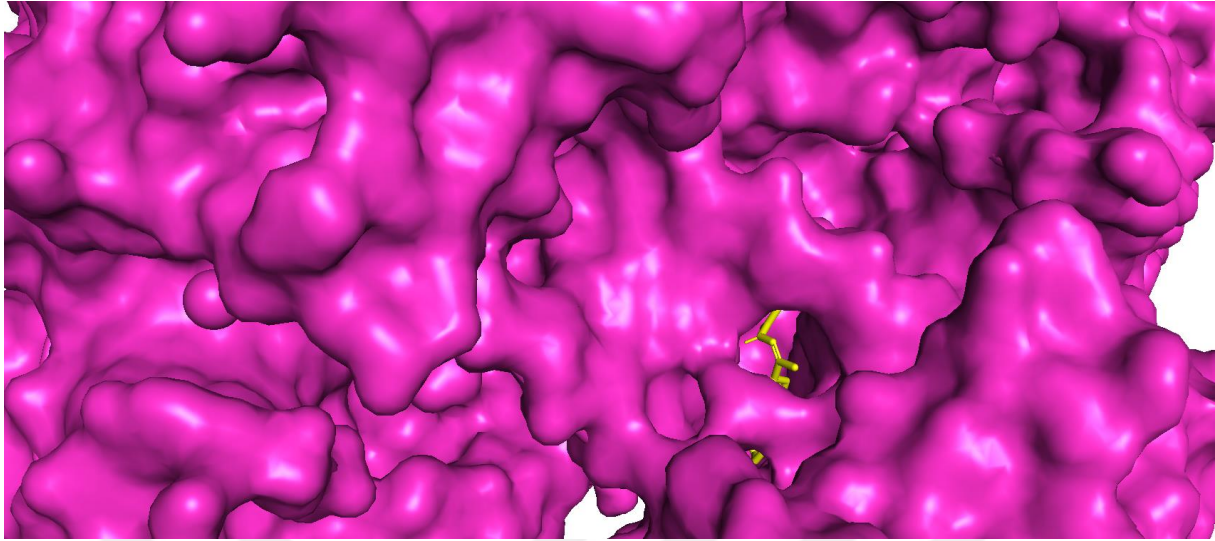
4.6.5. 4OR0 – MAPT Etkileşimi



Şekil 4.44. MAPT ligandının 4OR0 proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 4OR0 proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.21 incelendiğinde, moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 4OR0 – MAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.7 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPT ligandı, makromolekülün Phe205 kalıntısı ile Geleneksel Hidrojen bağı, Ser201 kalıntısı ile Karbon Hidrojen bağı, Leu197, Leu346, Leu480 ve Lys350 kalıntıları ile Alkil, Ala209, Ala212, Leu346 ve Val481 kalıntıları ile Pi-Alkil etkileşimleri, Trp213 ve Ala349 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri görülmektedir. Arg208 kalıntısı ile İstenmeyen Pozitif-Pozitif etkileşimi vardır (Şekil 4.44).

4.6.6. 5GWK – MAPT Etkileşimi



Interactions	
van der Waals	Pi-Pi T-shaped
Conventional Hydrogen Bond	Amide-Pi Stacked
Carbon Hydrogen Bond	Allyl
Pi-Cation	Pi-Alkyl
Pi-Sigma	

Şekil 4.45. MAPT ligandının 5GWK proteini içindeki pozisyonu (üstteki). MAPT ligandının 5GWK proteini ile kompleks halindeki 3D ve 2D görüntüleri (alttaki).

Çizelge 4.21’de moleküler kenetlenme (docking) hesaplama sonucunda 5GWK – MAPT kompleksinin bağlanma afinite değeri -7.8 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. MAPT ligandı, makromolekülün C:DC8, D:DT9 ve F:DG13 kalıntıları ile Geleneksel Hidrojen bağı, A:Glu461 kalıntısı ile Karbon-Hidrojen bağı, F:DA12 ve F:DG13 kalıntıları ile Pi-Katyon, F:DG13 kalıntısı ile Pi-Sigma, A:Arg487 kalıntısı ile Amide-Pi Stacked, Alkil ve Pi-Alkil olmak üzere üç farklı etkileşim görülmektedir. C:DC8 kalıntısı ile Pi-Pi T-shaped, A:Gly462 ve A:Gly488 kalıntıları ile van der Waals etkileşimleri vardır (Şekil 4.45).

Çizelge 4.21. Makromolekül – MAPT etkileşimleri.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Tuz Köprüsü	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Pi-Katyon	Pi-Sigma	Pi-Sülfür	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals	İstenmeyen Metal-Donor
1DCY	-6.7	-	Asp48	Cys44 (2), Asp48	-	-	Leu2	Phe5, Phe98	-	-	Ala17, Ala18, Lys62	Tyr51	His6, His27, Cys28, Gly29, Val30, His47, Ca	-
2WTT	-6.2	A:Glu366	E:Glu366	A:Glu366	G:Gln393	-	-	-	-	E:Phe365	E:Mse369, E:Arg362	E:Phe365, E:Mse369	A:Mse369, A:Lys370, G:Gln394,	-
4OR0	-7.7	-	-	Phe205	Ser201	-	-	-	-	-	Leu197, Leu346, Leu480, Lys350	Ala209, Ala212, Leu346, Val481	Trp213, Ala349	Arg208
5GWK	-7.8	-	-	C:DC8, D:DT9, F:DG13	A:Glu461	F:DA12, F:DG13	F:DG13	-	A:Arg487	C:DC8	A:Arg487	A:Arg487	A:Gly462, A:Gly488	-

1. 1DCY-Ligand Etkileşimleri (Ligandların 1DCY İle Etkileşimleri)

Çizelge 4.22. Ligandların, 1DCY makromolekülü ile etkileşimleri.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Tuz Köprüsü	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Metal-Acceptor	Pi-Katyon	Pi-Sigma	Pi-Sülfür	Pi-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Walls	İstenmeyen Metal-Donor
HMAT	-6.4	Asp48	-	Lys62, Gly29, Cys44, Asp48	-	-	Ca	-	Phe5	Tyr51	-	Leu2	-	Cys28, Val30, Gly31, His47, Phe98	Ca
HMAET	-6.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Phe5, His47	Ala17, Ile9, Cys44, Leu2	Phe5, His6, His47, Phe98	Ala18, Tyr21, Gyl22, Cys28, Gly29, Asp48 Ca	-
HMAPT	-7.6	-	Asp48	Lys62, Gly29, His27, Asp48	-	-	Ca	-	Cys28, Cys44, His47	Tyr51	Phe5	Leu2, Lys62, Val30	Tyr51, Ala17	Ile9, Tyr21, Gly31, Lys52, Phe98	-
MAPPT	-8.3	-	Asp48	Asp48	Leu2	Ca	-	-	-	-	Phe5	Leu2, Ala17, Ala18, Cys44	His47	His6, Gly22, Cys28, Gly29, Val30, Gly31, Tyr51, Lys52, Glu55, Lys62	-
MAPT	-6.7	-	Asp48	Cys44 (2), Asp48	-	-	-	Leu2	Phe5, Phe98	-	-	Ala17, Ala18, Lys62	Tyr51	His6, His27, Cys28, Gly29, Val30, His47, Ca	-

2. 2WTT-Ligand Etkileşimleri (Ligandların 2WTT İle Etkileşimleri)

Çizelge 4.23. Ligandların, 2WTT makromolekülü ile etkileşimler.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Tuz Köprüsü	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Pi-Anyon	Pi-Sigma	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals
HMAT	-5.2	E:Glu363	A:Glu363	E:Asn364	-	E:Glu363	-	-	E:Arg362	-	E:Gly361, D:Glu366, E:Ile367, D:Lys370, H:Lys370, F:Leu375, F:Mse378, F:Glu379
HMAET	-5.7	A:Glu366	E:Glu366	A:Glu366	-	-	-	-	C:Arg390, E:Lys370	E:Phe365, A:Lys370	E:Arg362, A:Glu373, G:Gln394, A:Mse369, E:Mse369
HMAPT	-6.9	-	A:Glu366	-	-	E:Glu366	C:Arg390	-	-	E:Phe365, F:Tyr355, A:Mse369, A:Lys370, E:Arg362	D:Glu363, A:Glu373, C:Tyr389, C:Gln393, C:Gln394, G:Gln394
MAPPT	-6.9	-	D:Glu363, E:Glu366	C:Gln394, D:Glu363	-	A:Glu373	-	-	A:Mse369, C:Arg390, A:Lys370	A:Lys370, E:Mse369	E:Arg362, E:Phe365, A:Glu366, C:Mse378, C:Gln393, G:Gln394
MAPT	-6.2	A:Glu366	E:Glu366	A:Glu366	G:Gln393	-	-	E:Phe365	E:Mse369, E:Arg362	E:Phe365, E:Mse369	A:Mse369, A:Lys370, G:Gln394,

3. 4OR0-Ligand Etkileşimleri (Ligandların 4OR0 İle Etkileşimleri)

Çizelge 4.24. Ligandların, 4OR0 makromolekülü ile etkileşimler.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Pi-Katyon	Pi-Sigma	Pi-Sülfür	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals	İstenmeyen Pozitif-Pozitif
HMAT	-7.3	Asp450	Trp213, Asp450, Ser343	Ala209	-	Leu346, Leu480	Trp213	Ala209, Ala212, Leu197, Leu480, Leu346	-	Ser201, Val342, Ser453, Leu454, Val481	-
HMAET	-7.3	Asp450	Asp450	-	-	Leu346, Leu480	-	Ala209, Ala212, Leu197, Arg198, Leu346	Trp213	Arg194, Ser201, Arg217, Val342, Ser343, Ser453, Leu454, Val481	-
HMAPT	-7.7	-	-	Glu152, Tyr156, Glu291	Arg256	-	-	Arg217	Trp213, His287, Arg256, Leu259, Ala260, Ile289, Ala290	Tyr149, Ser191, Leu237, His241, Ile263, Ser286	Arg198, Arg256
MAPPT	-9.4	-	-	-	Arg208	Leu346, Leu480	-	Ala212, Leu326, Lys350	Ala209, Ala212, Val481	Ser201, Phe205, Trp213, Asp323, Gly327, Leu330, Ala349, Glu353	Lys350
MAPT	-7.7	-	Phe205	Ser201	-	-	-	Leu197, Leu346, Leu480, Lys350	Ala209, Ala212, Leu346, Val481	Trp213, Ala349	Arg208

4. 5GWK-Ligand Etkileşimleri (Ligandların 5GWK İle Etkileşimleri)

Çizelge 4.25. Ligandların, 5GWK makromolekülü ile etkileşimler.

	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Çekici yük etkileşimi	C. Hidrojen Bağı	Karbon-Hidrojen Bağı	Pi-Katyon	Pi Donor Hidrojen B.	Pi-Sigma	Pi-Sülfür	Amide-Pi Stacked	Pi-Pi T-shaped	Alkil	Pi-Alkil	Van der Waals
HMAT	-7.1	A:Glu506	F:DA12, A:Arg487, A:Glu506	-	F:DG13	-	-	F:DG13	A:Arg487	-	-	D:DT9, F:DG13, A:Arg487	A:Gly462, A:Asp463, A:Gly488
HMAET	-7.3	-	A:Ser763, D:DT9	-	C:DC8, D:DT9	C:DC8	D:DT9	-	-	C:DC8	A:Met766, A:Arg487	C:DG, A:Met762	F:DA12, A:Gly488, A:Gly760
HMAPT	-8.6	-	A:Arg487, A:Gly488, D:DT9	A:Gly462	-	-	F:DG13	-	A:Arg487	-	A:Arg487	F:DG13, A:Met762, A:Arg487	C:DC8, F:DA12, A:Asp463, A:Leu486, A:Gly760, A:ser763
MAPPT	-9.1	-	D:DT9, F:DG13	A:Gly462, C:DC8, D:DT9	F:DA12	C:DC8, F:DA12	F:DG13	-	A:Arg487	F:DG13	A:Arg487	A:Arg487, A:Met762	D:DG10, A:Glu461, A:Asp463, A:Ser464, A:Gly488
MAPT	-7.8	-	C:DC8, D:DT9, F:DG13	A:Glu461	F:DA12, F:DG13	-	F:DG13	-	A:Arg487	C:DC8	A:Arg487	A:Arg487	A:Gly462, A:Gly488

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının teorik moleküler yapı analizleri, teorik ve deneysel NMR spektroskopik analizleri ve bu ligandların 1DCY, 2WTT, 4OR0, 5GWK proteinleri ile teorik kenetlenme (docking) analizleri yapılmıştır. Bu analizlerin amacı;

I. İncelenen ligandların kararlı moleküler yapılarını tespit etmek,

II. Tiyosemikarbazon türevi ligandların ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik kuantum mekaniksel yöntemlerle hesaplanmasında kullanılabilen parametreleri (eğim (m) ve y-eksenini kesen nokta (a)) belirlemek ve literatürde bu konuda hesaplamalar yapacak olan bilim insanlarının kullanımına sunmak,

III. İncelenen ligandların 1DCY, 2WTT, 4OR0, 5GWK proteinleri ile teorik kenetlenme parametrelerini belirlemek ve bu parametrelere göre incelenen ligandların ilaç etken madde potansiyeline sahip olup olmadığını araştırmaktır.

Bu amaçlar doğrultusunda yapılan analizler ile ilgili sonuçlar 4. Bölüm'deki Araştırma Bulguları ve Tartışma başlığı altında detaylı bir şekilde verilmiştir.

Bir ligandın moleküler yapısını belirleyen en iyi yöntem deneysel X-Ray spektroskopisi yöntemidir. Bu yöntemin kullanılabilmesi için incelenen ligand numunesinin tek kristalini çeşitli yöntemlerle elde etmek gerekir. Ancak her numunenin uygun tek kristali elde edilemeyebilir. Bu durumda deneysel X-Ray spektroskopisi yöntemi ile moleküler yapı analizi yapılamaz. Böyle durumlarda incelenen ligandın moleküler yapısını belirleyebilmek için, teorik kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri (HF, Post-HF, DFT vb.) ile yapılan hesaplamalar ve deneysel NMR, IR, Raman, UV-Visible, EPR spektroskopik teknikleri ile yapılan ölçümler ile birlikte analiz edilmelidir. Bu deneysel spektroskopik tekniklerinin içinde moleküler yapı analizinde kullanılan en güçlü teknik NMR spektroskopisi tekniğidir. Bir ligandın moleküler yapısının teorik kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri (HF, Post-HF, DFT vb.) ve deneysel NMR spektroskopisi tekniği ile birlikte belirlenmesi için; incelenen ligandın ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerini teorik kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri ile çok hassas bir şekilde hesaplamak gerekir. Bu hesaplamalar ya TMS referans molekülüne göre bağıl olarak hesaplama yöntemi ile yapılır ya da lineer regresyon yöntemi

(ölçeklendirme faktörü) ile yapılır. Lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) ile yapılan hesaplamalar daha hassas sonuçlar verdiği için literatürde yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir (Aliev vd., 2009; Pierens, 2014; Costa vd., 2015). Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalarda lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) henüz kullanılmamaktadır. Bu nedenle bu tezde yapılan hesaplamalar, ülkemizde bir ilk niteliğindedir. Dolayısıyla ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalara bu yöntemi tanıtarak önemli bir katkı sağlanacaktır. Diğer taraftan tiyosemikarbazon türevi ligandların ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik kuantum mekaniksel yöntemlerle ve lineer regresyon yöntemi ile hesaplanmasında kullanılacak parametreler (eğim (m) ve y-eksenin kesen nokta (a)) bu çalışmada belirlenmiştir. Bundan sonra literatürde tiyosemikarbazon ligandlarının ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik kuantum mekaniksel yöntemlerle hesaplanmasında bizim bu tezde belirlediğimiz parametreler kullanılabilir.

İncelenen ligandların ilaç etken madde potansiyeline sahip olup olmadığını belirlemek için deneysel ölçüm yöntemleri ve teorik hesaplama yöntemleri kullanılır. Bu teorik hesaplama yöntemlerinden biri de moleküler kenetlenme (docking) yöntemidir. Bu çalışmada incelenen ligandların belirlenen proteinlerle kenetlenme hesaplamaları yapılarak ilaç etken madde potansiyeline sahip olup olmadıkları literatürün bilgisine sunulmuştur.

Bu tez çalışmasında HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının lineer regresyon yöntemi ile ^1H NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik olarak hesaplanmasında determinasyon katsayıları (R^2) sırasıyla 0.9043, 0.9179, 0.8567, 0.9373 ve 0.9349 olarak bulunmuştur. HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının lineer regresyon yöntemi ile ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik olarak hesaplanmasında determinasyon katsayıları (R^2) sırasıyla, 0.9977, 0.9938, 0.9978, 0.9923 ve 0.9945 olarak bulunmuştur. HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının lineer regresyon yöntemi ile ^1H NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik olarak hesaplanmasında, en iyi determinasyon katsayısı (R^2) 0.9373 değeri ile MAPPT ligandı için yapılan hesaplamada bulunmuştur. Buna göre, Çizelge 4.15'te MAPPT ligandına ait lineer regresyon ve MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan $m = -0.9881$ eğim değeri ve $a = 31.5$ y-ekseninin kestiği nokta değeri parametreleri, tiyosemikarbazon türevi ligandların ^1H NMR kimyasal kayma

değerlerinin teorik kuantum mekaniksel yöntemlerle ve lineer regresyon yöntemi ile hesaplanmasında kullanılması önerilebilir. HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının lineer regresyon yöntemi ile ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik olarak hesaplanmasında, en iyi determinasyon katsayısı (R^2) 0.9978 değeri ile HMAPT ligandı için yapılan hesaplamada bulunmuştur. Ayrıca, Çizelge 4.12'de HMAPT ligandına ait lineer regresyon ve MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde hesaplanan $m = -1.0342$ eğim değeri ve $a = 186.4$ y-ekseninin kestiği nokta değeri parametreleri, tiyosemikarbazon türevi ligandların ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin teorik kuantum mekaniksel yöntemlerle ve lineer regresyon yöntemi ile hesaplanmasında kullanılması önerilebilir. Bununla birlikte HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının Çizelge 4.3, Çizelge 4.4, Çizelge 4.7, Çizelge 4.8, Çizelge 4.11, Çizelge 4.12, Çizelge 4.15, Çizelge 4.16, Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20'de verilen ve lineer regresyon yöntemi (ölçeklendirme faktörü) hesaplamaları yardımıyla belirlenen deneysel ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri uyum içindedir. Bu sonuçlara ilaveten, bu tez çalışmasında incelenen ligandların ^1H ve ^{13}C kimyasal kayma değerlerinin lineer regresyon yöntemine (ölçeklendirme faktörü) göre teorik olarak hesaplanmasında; geometri optimizasyonu hesaplamalarının B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde yapılması ve ^1H ve ^{13}C NMR izotropik perdeleme sabitleri hesaplamalarının MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde yapılması bir hesaplama prosedürü olarak önerilebilir.

Bu tez çalışmasında incelenen HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının moleküler yapılarını belirlemek için her bir ligandın konformasyonel uzayı MMFF moleküler mekanik metoduyla taranmış (yani konformasyon analizi yapılmıştır) ve her bir ligandın olası konformerleri belirlenmiştir. Bu konformasyon analizi hesaplamalarında HMAT ligandı için 17 adet olası konformer, HMAET ligandı için 17 adet olası konformer, HMAPT ligandı için 28 adet olası konformer, MAPPT ligandı için 36 adet olası konformer, MAPT ligandı için 7 adet olası konformer bulunmuştur. Daha sonra her bir ligandın olası konformerleri B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde geometri optimizasyonu hesaplamaları yapılmıştır. Geometri optimizasyonu hesaplamaları sonucunda en düşük enerjili konformerin yapısı kararlı moleküler yapı olarak belirlenmiştir. Bu hesaplamalar sonucunda HMAT ligandının en düşük enerjili konformerinin $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -29981.16$ eV olarak bulunmuştur. HMAET ligandının en düşük enerjili konformerinin $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -32119.67$ eV olarak bulunmuştur. HMAPT

ligandının en düşük enerjili konformerinin $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -36267.65$ eV olarak bulunmuştur. MAPPT ligandının en düşük enerjili konformerinin $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -38900.72$ eV olarak bulunmuştur. MAPT ligandının en düşük enerjili konformerini $E_{\text{Elekt.}+ZPE} = -32614.41$ eV olarak bulunmuştur. HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde yapılan geometri hesaplaması sonucunda bulunan kararlı yapıların bazı seçilmiş geometri parametre değerleri Çizelge 4.2, Çizelge 4.6, Çizelge 4.10, Çizelge 4.14 ve Çizelge 4.18 sırasıyla verilmiştir. İncelenen HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının optimize edilmiş moleküler yapıları kullanılarak bu ligandların ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri lineer regresyon yöntemi ve MPW1PW91/6-311+G(2d,p) seviyesinde teorik olarak hesaplanmıştır. İncelenen HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının hesaplanan teorik ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerlerinin deneysel olarak ölçülen ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri ile ve literatürdeki benzer tiyosemikarbazon türevlerinin ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Buna göre, incelenen HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandlarının konformasyon analizi ve geometri optimizasyonu hesaplamaları sonucunda bulunan moleküler yapılarının doğru moleküler yapılar olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Elde edilen bu moleküler yapılar, kenetlenme (docking) hesaplamalarında kullanılmıştır.

Bu tez çalışmasında, HMAT, HMAET, HMAPT, MAPPT ve MAPT ligandların protein ile etkileşimini inceleyebilmek için her bir ligandının 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinleri ile teorik moleküler kenetlenme (docking) çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

HMAT ligandının, belirlenen bu dört protein ile yapılan moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda ligandın protein içindeki pozisyonları Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.9 ve bu etkileşimlerden elde edilen parametreler Çizelge 4.5'te verilmiştir. Çizelge 4.5 incelendiğinde, HMAT ligandının 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinler ile moleküler kenetlenme (docking) sonucunda hesaplanan bağlanma afinitesi değerleri sırasıyla -6.4, -5.2, -7.3 ve -7.1 kcal/mol olarak bulunmuştur. Hesaplanan bu bağlanma afiniteleri incelendiğinde her bir enerji değerinin negatif olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre, HMAT ligandının proteinler ile etkileşimlerinin egzotermik olduğu ve bu etkileşimler istemli bir şekilde gerçekleştiği

görülmüştür. Çizelge 4.5 incelendiğinde, HMAET ligandının bu proteinler ile yapılan moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda hesaplanan bağlanma afinitelerinden en iyi sonuç -7.3 kcal/mol olarak bulunan 4OR0 – HMAET etkileşimidir.

HMAET ligandının, belirlenen bu dört protein ile moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda ligandın protein içindeki pozisyonları Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17 ve Şekil 4.18 ve bu etkileşimlerden elde edilen parametreler Çizelge 4.9’da verilmiştir. Çizelge 4.9 incelendiğinde, HMAET ligandının 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinler ile moleküler kenetlenme (docking) sonucunda hesaplanan bağlanma afinitesi değerleri sırasıyla -6.0 , -5.7 , -7.3 ve -7.3 kcal/mol olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bağlanma afiniteleri incelendiğinde her bir enerji değerinin negatif olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre, HMAET ligandının proteinler ile etkileşimlerinin egzotermik olduğu ve bu etkileşimler istemli bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür. Çizelge 4.9 incelendiğinde, HMAET ligandının bu proteinler ile yapılan moleküler kenetlenme hesaplamaları sonucunda hesaplanan bağlanma afinitelerinden en iyi sonuç -7.3 kcal/mol olarak bulunan 4OR0 – HMAET ve 5GWK - HMAET etkileşimleridir.

HMAET ligandının, belirlenen bu dört protein ile moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda ligandın protein içindeki pozisyonları Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26 ve Şekil 4.27 ve bu etkileşimlerden elde edilen parametreler Çizelge 4.13’te verilmiştir. Çizelge 4.13 incelendiğinde, HMAET ligandının 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinler ile moleküler kenetlenme sonucunda hesaplanan bağlanma afinitesi değerleri sırasıyla -7.6 , -6.9 , -7.7 ve -8.6 kcal/mol olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bağlanma afiniteleri incelendiğinde her bir enerji değerinin negatif olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre, HMAET ligandının proteinler ile etkileşimlerinin egzotermik olduğu ve bu etkileşimler istemli bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür. Çizelge 4.13 incelendiğinde, HMAET ligandının bu proteinler ile yapılan moleküler kenetlenme hesaplamaları sonucunda hesaplanan bağlanma afinitelerinden en iyi sonuç -8.6 kcal/mol olarak bulunan 5GWK - HMAET etkileşimleridir.

MAPPT ligandının, belirlenen bu dört protein ile moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda ligandın protein içindeki pozisyonları Şekil 4.33, Şekil 4.34, Şekil 4.35 ve Şekil 4.36 ve bu etkileşimlerden elde edilen parametreler Çizelge 4.17’de verilmiştir. Çizelge 4.17 incelendiğinde, MAPPT ligandının 1DCY,

2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinler ile moleküler kenetlenme (docking) sonucunda hesaplanan bağlanma afinitesi değerleri sırasıyla -8.3, -6.9, -9.4 ve -9.1 kcal/mol olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bağlanma afiniteleri incelendiğinde her bir enerji değerinin negatif olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre, MAPPT ligandının proteinler ile etkileşimlerinin egzotermik olduğu ve bu etkileşimler istemli bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür. Çizelge 4.17 incelendiğinde, MAPPT ligandının bu proteinler ile yapılan moleküler kenetlenme hesaplamaları sonucunda hesaplanan bağlanma afinitelerinden en iyi sonuç -9.4 kcal/mol olarak bulunan 4OR0 - MAPPT etkileşimleridir. Bu etkileşimde Lys350 kalıntısı ile istenmeyen pozitif – pozitif etkileşim vardır.

MAPT ligandının, belirlenen bu dört protein ile moleküler kenetlenme hesaplamaları sonucunda ligandın protein içindeki pozisyonları Şekil 4.42, Şekil 4.43, Şekil 4.44 ve Şekil 4.45 ve bu etkileşimlerden elde edilen parametreler Çizelge 4.21’de verilmiştir. Çizelge 4.21 incelendiğinde, MAPT ligandının 1DCY, 2WTT, 4OR0 ve 5GWK proteinler ile moleküler kenetlenme (docking) sonucunda hesaplanan bağlanma afinitesi değerleri sırasıyla -6.7, -6.2, -7.7 ve -7.8 kcal/mol olarak bulunmuştur. Elde edilen bu bağlanma afiniteleri incelendiğinde her bir enerji değerinin negatif olduğu görülmektedir. Bu sonuca göre, MAPT ligandının proteinler ile etkileşimlerinin egzotermik olduğu ve bu etkileşimler istemli bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür. Çizelge 4.21 incelendiğinde, MAPT ligandının bu proteinler ile yapılan moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda hesaplanan bağlanma afinitelerinden en iyi sonuç -7.8 kcal/mol olarak bulunan 5GWK - MAPT etkileşimleridir.

Çizelge 4.5, Çizelge 4.9, Çizelge 4.13, Çizelge 4.17, Çizelge 4.22, Çizelge 4.23, Çizelge 4.24 ve Çizelge 4.25 incelendiğinde MAPPT ligandının tüm proteinler ile yapılan moleküler kenetlenme (docking) hesaplamaları sonucunda elde edilen bağlanma afinite değerleri oldukça iyidir ve MAPPT ligandının bağlanma afinite değerleri diğer ligandlara göre daha iyidir.

6. KAYNAKLAR

- Agarwala, B. V. and Reddy, P. S. N., 1988, Stereochemical changes in anisaldehyde thiosemicarbazone complexes, *Transition Met. Chem.*, 13, 87-189.
- Akgemci, E. G., Saf, A. O., Tasdemir, H. U., Türkkan, E., Bingol, H., Turan, S. O. and Akkiprik, M., 2015, Spectrophotometric, voltammetric and cytotoxicity studies of 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone thiosemicarbazone and its N (4)-substituted derivatives: A combined experimental–computational study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 719-725.
- Albar, S., 2014, Süstitüe Tiyosemikarbazon Ligandlı Fe(III) ve Ni(II) Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Aliev, A. E., Courtier-Murias, D. and Zhou, S., 2009, Scaling factors for carbon NMR chemical shifts obtained from DFT B3LYP calculations. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 893(1-3), 1-5.
- Anamala, M., KInampudi, K. K. and Gutuprasad, L., 2007, Docking of phosphate and trealose analog inhibitors into M. Tuberculosis mycolyltransferase Ag85C: Comparison of the two scoring fitness functions GoldScore and ChemScore, in the GOLD software, *Bioinformation*, V:1, 9: p. 339-350.
- Angelusiu, M. V., Almajan, G. L., Rosu, T., Negoiu, M., Almajan, E. and Roy, J., 2009, Copper(II) and uranyl(II) complexes with acylthiosemicarbazide: Synthesis, characterization, antibacterial activity and effects on the growth of promyelocytic leukemia cells HL-60, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3323-3329.
- Atalay, T. and Özkan, E., 1994a, Thermodynamic stabilities. Thermodynamic parameters of some complexes of 4'-morpholinoacetophenone 4-phenyl-3-thiosemicarbazone, *Thermochimica acta*, 246(1), 193-197.
- Atalay, T. and Özkan, E., 1994b, Thermodynamic studies of some complexes of 4'-morpholinoacetophenone thiosemicarbazone, *Thermochimica acta*, 237(2), 369-374.
- Ateş, D., Gulcan, M., Gümüş, S., Şekerci, M., Özdemir, S., Şahin, E. and Çolak, N., 2018, Synthesis of bis (thiosemicarbazone) derivatives: Definition, crystal structure, biological potential and computational analysis, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 193(1), 14-22.
- AutoDock Vina Manual. Available at: <http://vina.scripps.edu/manual.html#faq> (accessed: 16.02.17).
- Balcı M., 2013, Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, 4. Basım, Odtü Yayıncılık, Ankara, 104.

- Barrett, P. A. and Bays, D. E., 1962, Improvements in or relating to thiosemicarbazone compounds and the manufacture thereof., *Great Britain Patent No. GB911342 (A)*, London: T. P. Office.
- Basri, R., Khalid, M., Shafiq, Z., Tahir, M. S., Khan, M. U., Tahir, M. N., Naseer, M. M. and Braga, A. A. C., 2020, Exploration of chromone-based thiosemicarbazone derivatives: SC-XRD/DFT, spectral (IR, UV–Vis) characterization, and quantum chemical analysis, *ACS omega*, 5(46), 30176-30188.
- Basuli, F., Peng, S. M. and Bhattacharya, S., 1997, Steric Control of the Coordination Mode of the Salicylaldehyde Thiosemicarbazone Ligand: Syntheses, Structures, and Redox Properties of Ruthenium and Osmium Complexes, *Inorganic Chemistry*, 36, 5645-5647.
- Becke, A. D., 1988, *Phys. Rev., A*, 38, 3098.
- Becke, A. D., 1993, *Chem. Phys.*, 98, 1372, 4.
- BIOVIA . Discovery Studio Visualizer, v21.1.0.20298, 2021, *Dassault Systèmes; San Diego, CA, USA, Dassault Systèmes*.
- Blum, L. C. and Raymond J. L., 2009, *Journal of the American Chemical Society*, 131(25): p. 8732.
- Bohr, N., 1913, *Phil. Mag.*, 26, 1.
- Born, M. and Oppenheimer, J. R., 1927, *Ann. Physik*, 84, 457.
- Bouros P. N., Gerbelev N. V., Revenko M. D., Simonov, A., Belskii, V. K. and Byrtosu, N. I., 1987, Preparation and Crystal Structures of Salicylaldehyde S-Methyl-4-Phenylisothiosemicarbazone (H₂L) and Its Copper Complex [Cu(HL)H₂O]NO₃, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 31 (10), 1446-1450.
- Brockman, R. W., Thmpson, J. R., Bell, M. J. and Skipper, H. E., 1956, Observations on the antileukemic activity of pyridine-2- carboxaldehyde thiosemicarbazone and thiocarbohydrazone, *Cancer Res.*, 16 (2), 167- 170.
- Cardia, M. C., Begala, M., Delogu, A., Maccioni, E. and Plumitallo, A., 2000, Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Arylideneiso-thiosemicarbazones, *Il Farmaco*, 55, 93-98.
- Ceritoğlu, M., 2000, Bazı N, 2- diarilidenhidrazinkarboksimidotioik asidalkil esterlerinin d⁵⁻¹⁰ iyonları ile verdiği kompleks bileşiklerin incelenmesi, Doktora tezi, *İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Chen, G. S. and Chern, J. W., 2007, Computer-aided drug design. Drug discovery research: new frontiers in the post-genomic era, *Wiley*, Hoboken, 89-107.
- Çobanoğlu, S., 2005, Substitue Tiyosemikarbazonlar ve Tiyadiazollerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.

- Da Silva Filho, F. A., de Freitas Souza, T., Ribeiro, A. G., Alves, J. E. F., de Oliveira, J. F., de Lima Souza, T. R. C. and de Almeida, S. M. V., 2019, Topoisomerase inhibition and albumin interaction studies of acridine-thiosemicarbazone derivatives, *International journal of biological macromolecules*, 138, 582-589.
- Dönmez, M., 2013, Yeni Tiyosemikarbazon Ligandları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, *Fırat Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü*, Elazığ.
- Duman, S., 2014, Bazı 2-Hidroksi Aldehit Tiyosemikarbazonların Dioksmolibden(VI) Kompleksleri, *İstanbul Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Eldridge, M. D., Murray, C. W., Auton T. R., Paolini, G. V. and Mee, R. P., 1997, Empirical scoring functions. I: The development of fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes, *J. Computer Aided Mol. Des.*, 11: p.425-445.
- Emara, A. A. A., Seleem, H. S. and Madyan, A. M., 2009, Synthesis, spectroscopic investigations, and biological activity of metal complexes of *N*-benzoylthiosemicarbazide, *Journal of Coordination Chemistry*, 62(15), 2569-2582.
- Fock V., 1930, *Z. Phys.*, 61, 126.
- Fock V., 1930, *Z. Phys.*, 62, 795.
- Foresman, J. B. and Frisch, Æ, 2015, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 3rd ed., *Gaussian, Inc.*, Wallingford, CT.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, Jr. J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Asegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C. and Pople, J. A., 2003, Gaussian 03, Revision E.01. *Gaussian Inc.*, Pittsburg P A.
- Gatterman-Wieland, 1975, Semikarbazid, Organik Kimya Laboratuvarı, Çevirenler: Dikmen, C. ve Ergener, L., *Çağlayan Kitabevi*, 106-10.

- Giner-Sorolla, A., McCravey, M., Longley-Cook, J. and Burchenal, J. H., 1973, Heterocyclic thiosemicarbazones and related derivatives. Synthesis and screening data, *Journal of Medicinal Chemistry*, 16 (9), 984-988.
- Glatta, J. P. and Pitha, J. J., 1933, Thiosemicarbazide, *Inorg.Synth.*, 4, McGraw-HillBook Company, 39-40.
- Gospodinov, N., Stanev, S. and Dorev, K., 1962, Preparation of Thiosemicarbazides Farmatsia, *Sofia*, 12 (6), 39-42.
- Greenbaum, D. C., Mackey, Z., Hansell, E., Doyle, P., Gut, J., Caffrey, C. R. et al., 2004, Synthesis and structure-activity relationships of parasiticidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, and Trypanosoma cruzi, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (12), 3212-3219.
- Güveli, Ş., 2012, Dikloro Bis-Trifenilfosfin-Ni(II) Kompleksinin Bazı Tiyosemikarbazon türevleri İle Reaksiyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Hall, G. G., 1951, *Proc. Roy. Soc.*, London, 205, 541.
- Haribabu, J., Subhashree, G. R., Saranya, S., Gomathi, K., Karvembu, R. and Gayathri, D., 2016, Isatin based thiosemicarbazone derivatives as potential bioactive agents: Anti-oxidant and molecular docking studies, *Journal of Molecular Structure*, 1110, 185-195.
- Hartree, D. R., 1928, *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 24-111.
- Hassanien, M. M., Gabr, I. M., Abdel-Rhman, M. H. and El-Asmy, A. A., 2008, Synthesis and structural investigation of mono- and polynuclear copper complexes of 4-ethyl-1-(pyridin-2-yl) thiosemicarbazide, *Spectrochimica Acta Part A*, 71, 73-79.
- Hehre, W. J. and Radom, L., 1986, P. v R. Schleyer, and JA Pople. Ab initio molecular orbital theory, *John Wiley and Sons*.
- Hingorani, S. and Agarwala, V., 1990, Characteristic IR and Electronic Spectral Studies on Novel Mixed Ligand Complexes of Copper(II) with Thiosemicarbazones and Heterocyclic Bases, *Synth. React. Inorg. Met.-Org.Chem.*, 20 (2), 123-132.
- Hohenberg, P. and Kohn, W., 1964, *Phys., Rev.* 136, B864.
- <http://fendri.blogspot.com/2007/05/art-offrhttpwwwbloggercomimgglalignful.html>, [last visited: 05.01.2009].

<https://www.rcsb.org/>

- Kendrew, J. C., Bodo, G., Dintzis, H. M., Parrish, R. G., Wyckoff, H. and Phillips, D. C., 1958, A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis, *Nature*, 181(4610), 662-666.
- Keshk, E. M., El-Desoky, S. I., Hammouda, M. A. A., Abdel-Rahman, A. H. and Hegazi, A.G., 2008, Synthesis and Reactions of some new quinoline thiosemicarbazide derivatives of potential biological activity, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 183, 1323-1343.
- Kılıç, H., 2007, Electronic absorption study on acid–base equilibria for some keto and thioketo pyrimidine derivatives. Experimental and theoretical evidence of enolization and solute–solvent interactions, *Spectrochimica Acta Part A*, 67, 1210–1219.
- Kılıç, H., 2008, Ultraviolet–visible study of tautomeric behavior of some carbonyl and thiocarbonyl pyrimidine derivatives: Experimental evidence of enolization and thioketonization, *Spectrochimica Acta Part A*, 71, 175–185.
- Klayman, D. L., Bartosevich, J. F., Griffin, T. S., Mason, C. J. and Scovill, J. P., 1979, 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. New class of potential anti-malarial agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (7), 855-862.
- Kohn W. and Sham, J., 1965, *Phys. Rev.* 140, A1133.
- Konstantinovic, S. S., Radovanovic, B. C., Todorovic, Z. B., Ilic, S. B. and Konstantinovic, S. B., 2007, Spectroscopic and thermodynamic studies of complexation of some divalent metal ions with isatin- β -thiosemicarbazone, *Chem. Pap.*, 61, 6, 485-489.
- Kshirsagar, A., Toraskar, M. P., Kulkarni, V. M., Dhanashire, S. And Kadam, V., 2009, Microwave assisted synthesis of potential antiinfective and anticonvulsant thiosemicarbazones, *International Journal of ChemTech Research*, 1 (3), 696-701.
- Kumamoto, T., Toyooka, K., Nishida M, et al., 1990, Effect of 2,4-dihydro-3h-1,2,4-triazole-3- thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: the relationship between their structure and anti-thyroid activity, *Chem Pharm Bull*, 38(9): 2596- 2606.
- Kurup, M. R. P. and Joseph, M., 2003, Transition metal complexes of Furan-2-aldehyde Thiosemicarbazone, *Synthesis And Reactivity In Inorganic And MetalOrganic Chemistry*, 33:7, 1275-1287.
- Labanowski, J. K. and Andzelm, J. W., 1991, Eds.;Density Functional Methods in Chemistry, *Springer*: New York.
- Lee, C., Yang, W. and Parr, R. G., 1988, *Phys. Rev. B*, 37, 785.
- Lee, C., Yang, W. and Parr R. G., 1994, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, 37, pp. 785-789.

- Liberta. A. E. and West D. X., 1992, Antifungal and antitumour activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes, *Biometals*, 5: 121- 126.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K. and Olson, A. J., 1998, Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function, *Journal of computational chemistry*, 19(14), 1639-1662.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., et al., 2009, AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility, *J Comput Chem*, 30 (16), 2785 - 2791.
- Mukesh, B. and Rakesh, K., 2011, Molecular docking: a review, *International journal of ayurveda & pharmacy*, 2(6), 1746- 1750.
- Nguyen, K. T., et al., 2009, *ChemMedChem*, 4(11): p. 1803-1805.
- Pal, I., Basuli, F. and Bhattacharya, S., 2002, Thiosemicarbazone Complexes of the Platinum Metals. A Story of Variable Coordination Modes, *Proc. Indian Acad.Sci.(Chem Sci.)*, Vol.114, pp.255-268.
- Paranhos Costa, F. L., Ferreira de Albuquerque, A. C., dos Santos Junior, F. M. and de Amorim, M. B., 2015, High Cost-Effectiveness Ratio: GIAO-mPW1PW91/6-31 G(d)//PM7 Scaling Factor for ¹³C NMR Chemical Shifts Calculation, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 12(9), 2195-2201.
- Parr, R. G. and Yang, W. J., 1996, *Phys. Chem.*, 100, 12974.
- Parr, R. G. and Yang, W., 1989, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press.
- Pauling L. and Wilson E. B., 1935, Introduction to Quantum Mechanics, *McGraw-Hill*, New York.
- Perdew, J. P. and Wang, Y., 1986, *Phys. Rev. B*, 33, 8800.
- Perdew, J. P. and Wang, Y., 1992, *Phys. Rev. B*, 45, 13244.
- Perdew, J. P., 1986, *Phys. Rev. B* 1986, 33, 8822. (b) Perdew, J. P., *Phys. Rev. B*, 34, 7406.
- Pierens, G. K., 2014, ¹H and ¹³C NMR scaling factors for the calculation of chemical shifts in commonly used solvents using density functional theory, *Journal of computational chemistry*, 35(18), 1388-1394.
- Plumitallo, A., Cardia, M. C., Distinto, S., DeLogu, A. and Maccioni, E., 2004, Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some new 1-benzoyl-isothiosemicarbazides, *Il Farmaco*, 59(12), 945-952.

- Roothaan, C. C., 1951, *J. Rev. Mod. Phys.*, 23, 69.
- Salt, B. Z., 2015, Bazı 2-Hidroksi Aldehit Tiyosemikarbazonların Geçiş Metali Kompleklerinin İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Schrauzer, G. N., Windgassen, R. J. and Kohnle, J., 1965, *Chem. Ber.*, 98, 3324.
- Schrödinger, E., 1926, *Ann. der Physik*, 79, 361.
- Schulz-Gasch, T. and Stahl, M., 2004, Scoring functions for protein-ligand interactions: a critical prespective, *DDTEC*, V: 1, 3: p. 231-239.
- Seminario, I. M. and Politzer, P., 1995, Eds.; Modern Density Functional Theory, A Tool for Chemistry, *Elsevier*.
- Sibuh, B. Z., Khanna, S., Taneja, P., Sarkar, P. and Taneja, N. K., 2021, Molecular docking, synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazone derivatives against MCF-7 human breast cancer cell line, *Life Sciences*, 273, 119305.
- Slater, J. C., 1974, Quantum Theory of Molecules and Solids, *McGraw Hill*: New York.
- Slater, J. C., 1930, *Phys.Rev.*, 35, 210.
- Spartan 08, Wavefunction Inc., 2008, *Irvine, CA, 92612, USA*.
- Szabo, A. and Ostlund, N. S., 1982, Modern Quantum Chemistry, *McGraw-Hill*, First Edition, New York.
- Szabo, A. and Ostlund, N. S., 1996, Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, *Dover Publications, Inc*.
- Taşdemir, H. U., 2010, Bazı Moleküllerin NMR Parametrelerinin HF Post ve DFT Metotları İle Hesaplanması, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Trott, O. and Olson, A. J., 2010, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *Journal of computational chemistry*, 31 (2): 455-461.
- Vosko, S. H., Wilk, L., Nusair, M. and Can. J., 1980, *Phys.*, 58, 1200.
- Weniger E. J. and Steinborn E. O., 1983, *Phys. Rev. A*, 28, 2026.
- Wilson, H. R., Revankar, G. R. and Tolman, R. L., 1974, In vitro and in vivo activity of certain thiosemicarbazones against Trypanosoma cruzi, *Journal of Medicinal Chemistry*, 17 (7), 760-761.

- Wolf, A., Zimmermann, M. and Hofmann-Apitius, M., 2007, Genetic ALGORITHM Alternative to Consensus ScoringsA New Approach Toward the Qualitative Combination of Docking Algorithms, *J. Chem. Inf. Model.*
- Young, D. H. and Freedman A. R., 2011, Sears and Zemansky's University Physics, 13th Edition, *Perason*, 1439-1444.
- Young, D. C., 2009, Computational drug design: a guide for computational and medicinal chemists, *John Wiley & Sons.*
- Youssef, N. S., El Zahany, E., El-Seidy, A. M. A., Caselli, A. and Cenini, S., 2009, Synthesis and characterization of some transition metal complexes with a novel Schiff base ligand and their use as catalysts for olefin cyclopropanation, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 308, 159-168.
- Yu, W. and MacKerell, A. D., 2017, Computer-aided drug design methods. In Antibiotics (pp. 85-106), *Humana Press*, New York, NY.
- Ziegler, T., 1991, *Chem. Rev.*, 91, 651.