

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ \* FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**$\alpha$ -N-FORMİLHETEROAROMATİK TİYOSEMİKARBAZON  
TÜREVLERİNİN VE HİDROKSİSEMİKARBAZİTİN SCHIFF  
BAZLARININ L1210 LÖSEMİ HÜCRE KÜLTÜRÜNE KARŞI  
YAPI AKTİVİTE İLİŞKİSİNİN ELEKTRON TOPOLOJİ  
METODUYLA İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Kimyager Nevin ATALAY**

**Anabilim Dalı: Kimya**

**Danışman: Yrd.Doç.Dr.Fatma KANDEMİRLİ**

**HAZİRAN 2004**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**$\alpha$ -N-FORMİLHETEROAROMATİK TİYOSEMİKARBAZON  
TÜREVLERİ VE HİDROKSİSEMİKARBAZİTİN SCHIFF  
BAZLARININ L1210 LÖSEMİ HÜCRE KÜLTÜRÜNE KARŞI  
YAPI AKTİVİTE İLİŞKİSİNİN ELEKTRON TOPOLOJİ  
METODUYLA İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Kimyager Nevin ATALAY**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 22 Haziran 2004**

**Tezin Savunulduğu Tarih : 11 Temmuz 2004**

**Tez Danışmanı**

**Yrd.Doç.Dr. Fatma**

**KANDEMİRLİ**

()

**Üye**

**Prof.Dr. Anatoly**

**DİMOGLO**

()

**Üye**

**Yrd.Doç.Dr. Selahattin**

**GÜNER**

()

**Temmuz 2004**

**$\alpha - N -$  Formilheteroaromatik Tiyosemikarbazon Türevlerinin Ve Hidroksisemikarbazitin Schiff Bazlarının L1210 Lösemi Hücre Kültürüne Karşı Yapı Aktivite İlişkisinin Elektron Topoloji Metoduyla İncelenmesi**

Nevin ATALAY

**Anahtar Kelimeler:** Elektronik- Topoloji Metodu,  $\alpha - N -$  Formilheteroaromatik Tiyosemikarbazon Türevleri, Hidroksisemikarbazitin Schiff Bazları, Yapı-Aktivite İlişkisi

**ÖZET:** Bu çalışmada L1210 lösemi hücreleri inhibitörleri olan, hidrokسيمikarbazitin farklı Schiff bazları ve  $\alpha - (N) -$  formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevleri olmak üzere iki farklı seri incelendi. Yapı-Aktivite ilişkisinin incelenmesi elektron topoloji yöntemi ile yapıldı. Moleküler mekanik (MMP2) ve yarı deneysel kuantum kimyasal hesaplamalarda (AM1) elde edilen veriler kullanılarak elektron topoloji uygunluk matrisi oluşturuldu. Aktiviteye neden olan farmakofor özellikler ve aktiviteyi bozan antifarmakofor özellikler açıklandı. Her iki seri için elektronik parametreler incelenerek bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi değerlendirildi.

**The Analysis With Electron Topological Method Of Structure Activity Relationship Of  $\alpha$  – N – Formylheteroaromatic Thiosemicarbazones Derivatives And Schiff Bases Of Hydroxysemicarbazide Against L1210 Leukemia Cell Culture**

Nevin ATALAY

**Keywords:** Electronic-Topological Method,  $\alpha$  – N – Formylheteroaromatic Thiosemicarbazones Derivatives, Schiff Bases of Hydroxysemicarbazide, Structure-Activity Relationship

**ABSTRACT:** In the following study, we held two different series as inhibitors of L1210 hydroxysemicarbazide, and as  $\alpha$  – (N) – formylheteroaromatic thiosemicarbazones. We studied the structure-activity relation with an electronic and topological approach. We formed electron topological suitability matrix using the data from molecular mechanic (MMP2) and semiexperimental quantum chemical calculations (AM1). Besides, we explained pharmacophore ones causing degeneration. Also, we worked with the structure-activity relation of compounds considering electronic parameters for both of the series.

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Öncelikle tez konumun seçilmesinde, hazırlanmasında kıymetli bilgilerinden yararlandığım, kazandığım deneyimlerde yakın ilgi ve büyük yardımlarını gördüğüm değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Fatma KANDEMİRLİ'ye, tez çalışmamı yapabilmem için gerekli ekipmanların sağlanmasında desteğini esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonuna, Lisans ve Yüksek Lisans öğrenimim süresince edindiğim bilgi, beceri ve bütün destekleri için Fen Edebiyat Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Hikmet AĞIRBAŞ ve Kimya Bölüm Başkanı Prof Dr. Altan ERARSLAN'a, tezimde engin bilgilerinden yararlandığım Sayın Suat İNALTAY'ya ve bütün benliğimi borçlu olduğum aileme sonsuz teşekkürleri bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER DİZİNİ ve KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
TABLolar LİSTESİ .....	xi
BÖLÜM I GİRİŞ .....	1
BÖLÜM 2. KANSER VE LÖSEMİ .....	6
2.1. Kanser .....	6
2.1.1 Tümörler .....	8
2.1.2 Kanser çeşitleri ve teşhis yolları .....	8
2.1.3 Kanser tedavisi .....	10
2.1.4 Antikanser ilaçlarının dizaynı ve sınıflandırılması .....	11
2.1.4.1 Spesifik etkileri olmayan kimyasal reaktif ilaçlar .....	12
2.1.4.2 Mitoz bölünme gösteren inhibitörler .....	13
2.1.4.3 Hücre solunum inhibitörleri .....	13
2.1.4.4 Oksijensiz seçicilik ve rad. duyarlılığı yaratıcı etmenler .....	14
2.1.4.5 DNA'ya karşı bağlayıcılar .....	14
2.1.4.6 Antimetabolizmalar .....	15
2.2 Lösemi .....	16
2.2.1 Lösemi çeşitleri .....	19
2.2.2 Lösemiye neden olan etkenler ve lösemi tedavisi .....	22

<b>BÖLÜM 3 MATERYAL VE METODLAR</b> .....	24
3.1 Biyolojik Aktif Bileşiklerin Konformasyon Analizi.....	34
3.1.1 Moleküler modelleme.....	34
3.1.2 Potansiyel enerji yüzeyleri .....	34
3.2 Kuantum Kimyasal Hesaplamaları.....	35
3.2.1 Kuantum mekaniğinin tarihsel gelişimi .....	35
3.2.2 Kuantum mekaniğinde kullanılan temel kavramlar ve tek elektronlu atomların incelenmesi.....	40
3.2.3 Çok Elektronlu atomların incelenmesi .....	46
3.3 Yarı-Deneysel Yöntemler.....	52
<b>BÖLÜM 4 QSAR YÖNTEMLERİ ve ELEKTRON TOPOLOJİK (ET) METODUNUN SERİ BİLEŞİKLERE UYGULANMASI</b> .....	56
4.1 QSAR Yaklaşımlarında Kullanılan Parametreler .....	56
4.2 Elektron-Topolojik Yaklaşımın Temel Prensipleri .....	57
4.3 ETM Sistemine Veri Oluşturan Programlar.....	57
4.4 Biyolojik aktif bileşiklerin konformasyon analiz hesaplamaları.....	65
<b>BÖLÜM 5: L1210 LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI HİDROKSİSEMİ KARBAZİTİN SCHIFF BAZLARININ YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ: ELEKTRON TOPOLOJİ YÖNTEMİ</b> .....	73
5.1 Aktivite İlişkisi Araştırmalarında ETM .....	73
5.2 Aktif Farmakoforların ET Metodu İle İncelenmesi .....	78
5.3 İnaktif Farmakoforların (ETSC) ET Metoduyla Bulunması ve İncelenmesi.....	81
<b>BÖLÜM 6: L1210 LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI <math>\alpha - (N) -</math> FORMİL HETERO AROMATİK TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ: ELEKTRON TOPOLOJİ YÖNTEMİ</b> .....	85
6.1 Aktivite ilişkisi Araştırmalarında ETM.....	85
6.2 Aktif Farmakoforların ET Metodu İle İncelenmesi .....	101
6.3 İnaktif Farmakoforların ET Metodu İle İncelenmesi .....	104

SONUÇ VE TARTIŞMA.....	110
KAYNAKLAR.....	111
EKLER.....	114
ÖZGEÇMİŞ.....	122





## SİMGELER ve KISALTMALAR

ALL	Akut Lenfositik Lösemi
AM1	Auston Model 1
AML	Akut Myeloid Lösemi
AF	Antifarmakofor
ETM	Elektron Topolojik Metod
ETMC	Elektron Topolojik Matrisi
ETSA	Elektron Topolojik aktivite alt matrisi
F	Farmakofor
H	Hamiltonian
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Myeloid Lösemi
MM	Moleküler Mekanik
QSAR	Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
SAR	Yapı Aktivite İlişkisi
SCF	Kendi içinde uyumlu
SEMO	Yarıdeneysel Moleküler Orbital

## Şekiller Dizini

Şekil 1.1. İlacın etkin olabilmesi için gerekli olan seri kimyasal olaylar.....	2
Şekil 2.1. Kalsiyum kromat enjekte edilen bir farenin deri altı dokusu.....	7
Şekil.2.2. Akciğer kanserinin röntgen filminde görünüşü ve kanserli akciğer dokusunun kesiti.....	9
Şekil 2.3. Uterus endometriumundan kaynaklanan ilerlemiş kanser hücreleri. ....	9
Şekil 2.4. Plazmanın santrifüjleme yöntemi ile kandaki hücrelerinin görünüşleri.....	17
Şekil 2.5. Ortalama yıllık oran/milyonda, 1970 ABD standart toplumuna göre düzenlenen çocukluk çağında en sık görülen kanser tiplerinin insidansı.....	18
Şekil 2.6.Ortalama yıllık oran/milyonda, 1970 ABD standart toplumuna göre düzenlenen çeşitli etnik gruplar arasındaki kanser insidansını gösterir .....	19
Şekil 2.7. a: akut lösemi vakasında, kemik iliğinde ve kanda görülen akyuvarlar, b: akut myeloblastik lösemide kanda çoğalan hücreler, c: akut lenfoblastik lösemide akyuvarlar.....	21
Şekil 3.1. Torsiyon Açısının fonksiyonu olarak enerjinin değişim şeması.....	35
Şekil 3.2. He atomunun şematik olarak gösterilmesi. ....	47
Şekil 4.1. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve üç inaktif (AF-30, AF-29) molekülün iskeleti. ....	59
Şekil 4.2. Aktif referans molekül F-3 için $\phi_i$ dönme açısına bağlı konformasyon enerjileri.....	60
Şekil 4.3. İnaktif referans molekülü AF-30 için $\phi_i$ dönme açısına bağlı konformasyon enerjileri. ....	61
Şekil 4.4. Mopac programı AM1 metoduna göre hesaplanan F-3, F-1, F-2, AF-30, AF-29 molekülleri için bağ uzunlukları. ....	65
Şekil 4.5. F3 molekülü için C1-C2, C2-H3, C2-N4, N4-N5, N5-C7, H6-N5, O8-C7, C7-N9, H10-N9, N9-O11, H18-N11 atomları arasındaki bağ uzunlukları ile bağ mertebeleri. ....	66

Şekil 4.6. Aktif F3 molekülünün C1-C2, C2-N4, N5-H6, C7-O8, N9-O11 ve O11-H12 atomları için Gaussian ve Mopac programlarındaki Bağ uzunlukları.....	68
Şekil 4.7. Aktif 3 molekülünün Gaussian (AM1, RHF)ve Mopac(AM1) çıkış verilerinden alınan elektronik yükler . ....	69
Şekil 5.1. İncelenen Hidroksisemikarbazitin 30 schiff bazına ait bileşiklerin genel iskeleti.....	74
Şekil 5.2. Referans bileşiği 1 için aktif özellik F1. ....	79
Şekil 5.3. Referans bileşiği 2 için aktif özellik F2. ....	80
Şekil 5.4. Referans bileşiği 3 için aktif özellik F3. ....	80
Şekil 5.5. Karşılaştırma bileşiği 29 için inaktif özellik AF1. ....	81
Şekil 5.6. Karşılaştırma bileşiği 30 için inaktif özellik AF2. ....	82
Şekil5.7.Çalışılan serideki farmakafor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri .....	82
Şekil 5.8. Çalışılan seride farmakafor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri.	83
Şekil 5.9. Aktifliğe ve inaktifliğe sebep olan grupların gösterilmesi.....	84
Şekil 6.1. İncelenen bileşiklerin genel iskeleti. ....	87
Şekil 6.2. Kontrol bileşiği 1 için aktif özellik F1. ....	101
Şekil 6.3. Kontrol bileşiği 2 için aktif özellik F2. ....	102
Şekil 6.4. Kontrol bileşiği 3 için aktif özellik F3. ....	102
Şekil 6.5. Kontrol bileşiği 5 için aktif özellik F4. ....	103
Şekil 6.6. Karşılaştırma bileşiği 72 için inaktif özellik AF1 .....	104
Şekil 6.7. Kontrol bileşiği 81 için, inaktif özellik AF2 .....	105
Şekil 6.8. Kontrol bileşiği 83 için inaktif özellik AF3 .....	105
Şekil 6.9. Çalışılan seride farmakafor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri	106
Şekil 6.10. Çalışılan seride antifarmakafor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri .....	107
Şekil 6.11. Aktifliğe ve inaktifliğe sebep olan grupların gösterilmesi .....	108
Şekil 6.12. Aktifliğe sebep olan grupların gösterilmesi .....	109

## Tablolar Dizini

Tablo 3.1. Birinci Seriyeye ait bileşiklerin uzaysal şekli.....	24
Tablo 3.2. Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünüşleri .....	27
Tablo 4.1. Aktif referans molekülü F-3 ün koordinatları. ....	62
Tablo 4.2. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün bağ uzunlukları .....	63
Tablo 4.3. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün bağ açıları .....	63
Tablo 4.4 Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün torsiyon açıları .....	64
Tablo 4.5. Mopac programı AM1 metoduna göre hesaplanan bağ mertebeleri.....	66
Tablo 4.6. Aktif (F-3 , F-2, F-1) bileşiklerinin GAUSSIAN ve MOPAC'daki bağ uzunlukları.....	67
Tablo 4.7. İnaktif (AF-29 ve AF-30) bileşiklerinin GAUSSIAN ve MOPAC'daki bağ uzunlukları.....	68
Tablo 4.8. Mopac programı AM1 metoduna göre hesaplanan veriler. ....	70
Tablo 4.9. Hesaplanan bazı moleküllerin HOMO, LUMO orbitallerinin enerjileri, dipol momentleri, elektronik enerji+ sıfır nokta enerjisi. ....	71
Tablo 5.1. Çalışılan bileşik serilerinin iskelet yapıları ve IC <sub>50</sub> değerleri. ....	75
Tablo 5.2 HOMO ve LUMO moleküler orbitallerinin dalga fonksiyonları. ....	76
Tablo 5.3. 1, 2, 3, 31 ve 32 bileşiklerinin sınır moleküler orbitallerinin enerjisi .....	78
Tablo 6.1. Çalışılan bileşik serileri ve %T/C değerleri. ....	87
Tablo 6.2 Aktif 1,2,3,5 ve inaktif 72, 81, 83 kontrol bileşiklerinin .....	92
Tablo 6.3. 1, 2, 3 ve 5 aktif bileşikleriyle 72, 81 ve 83 inaktif bileşiklerinin HOMO ve LUMO orbitallerinin dalga fonksiyonları. ....	99

Tablo 6.4. 1, 2, 3, 5, 72, 81 ve 83 bileşiklerinin sınır moleküler orbitallerinin enerjisi .....	100
--	-----



## BÖLÜM 1. GİRİŞ

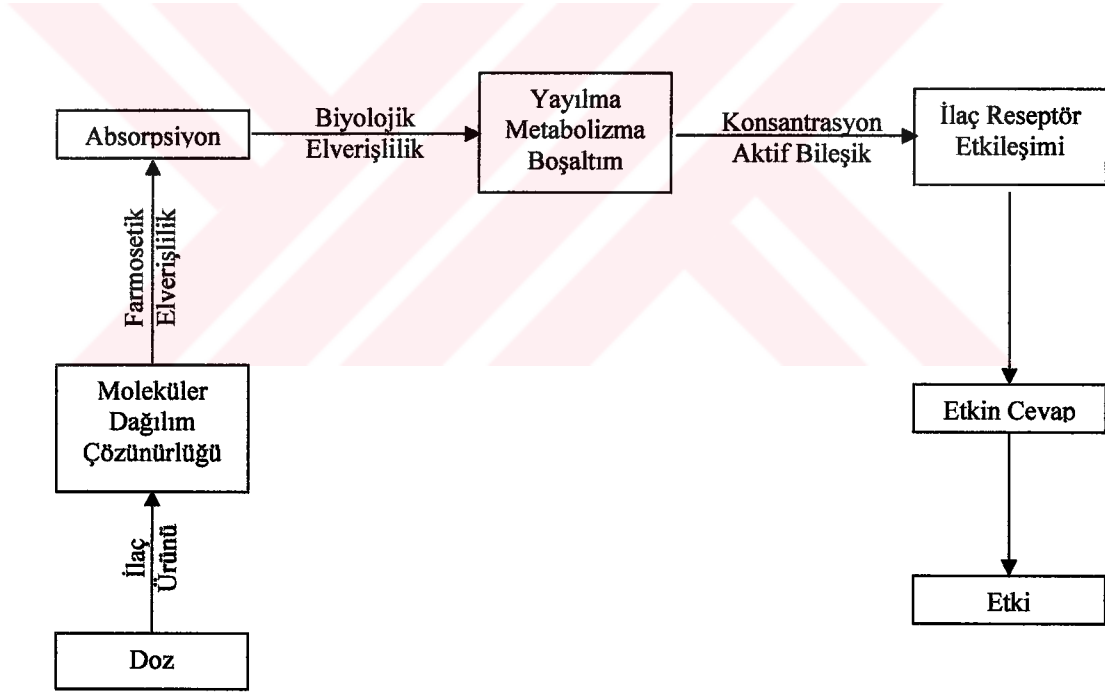
Uzun yıllardır üzerinde çalışılan ilaç dizaynı, şu anda da iyi bir şekilde bilinmektedir ve gerçekten kullanılan ilaçlar, ilaç dizaynındaki çabaların ürünüdür. İlaç dizaynı sadece ilaç tasarımı gelişiminin ilk kademesidir. Bu nedenle ilaç dizaynını, birçok örnek için değişik açılardan analiz etmek zorunludur ve aynı zamanda nasıl daha da başarılı olunacağı araştırılmalıdır. İlaç dizaynındaki temel noktalar, olasılık tartışması ile bu alandaki sınırlamalar ve başlıca farmakolojik referans bilgisidir. İlaç dizaynı güvenilir ilaçların dizaynı için gereklidir. İlaç dizaynının yapılması yanılma faktörünü azaltmasına rağmen, deneme-yanılma payı tamamen ortadan kaldırılamaz.

İlaçların mekanizma çalışmalarında, yeni ve daha iyi ilaçların gelişmesini sağlayan disiplin farmakolojidir. Farmakoloji; ilaçların etkilerini ve farmakoforların biyodinamik etkilerinin nasıl olabileceği konularında çeşitli yaklaşımlarda bulunarak ilaç mekanizmalarına ışık tutar. Bir farmakoforun biyodinamik etkisi sadece ilaç molekülleri arasındaki etkileşimlere bağlı olabilir yada biyolojik amaç moleküler birleştirme olabilir.

Bioaktif bileşikler farmakofor olarak yorumlanır. Farmakofor; dağınık moleküllerde ve kimyasal ve fizikokimyasal moleküler etkileşimlere sahip olduğundan etkili olarak çalışması sınırlıdır(Ariens, 1966). Karbonhidrat, protein, mineral ve vitaminler; fizyolojik ve psikolojik ortamlarda uygulanırlarsa farmakofor olarak adlandırılırlar. Örneğin: yiyecek takviyesi olarak kullanılan vitamin tabletleri ve damlalar ilaç olarak adlandırılmazlar, fakat herhangi bir eksikliği gidermek için yüksek dozlarda kullanılırsa ilaç olarak adlandırılırlar. Farmakofor teriminin

kullanımı terapatik veya diogonostik olarak kullanılan bileşiklerle sınırlı değildir. Biyolojik sistemlerdeki özel etkileşimleri indükleyebilen bütün kimyasal bileşikler için genişletilebilir.

Bioaktif bileşiklerle etkileşime giren kimyasal prosesler hakkında çok az şey bilinir. Biyolojik madde kadar farmakoforda moleküllerden oluşur ve farmakoforun dinamik tepkisi, farmakofor molekülleri yada biyolojik maddelerden oluşan moleküllerin bölümleri arasındaki etkileşimlerin sonucudur. Biyoaktif bileşikler; yük dağılımı konusunda oldukça aktif spesifik özelliği olan maddelerdir ve sterik yapıya sahip olmalıdır (biyolojik etkili makromoleküler maddelerin etkileşimi genellikle spesifik resöptör olarak adlandırılır). İlacın etkin olabilmesi, ilaç kullanımı ve ilacın işlevi gibi bir seri kimyasal olaya dayanır. Bu kompleks proses şekil 1.1’de görüldüğü gibi birkaç aşamada olabilir.(Burgen, 1970)



Şekil 1.1. İlaç'ın etkin olabilmesi için gerekli olan seri kimyasal olaylar.

İlacın etkin kısımlarını hedef doku gösterir. Hedef dokuda aktif tarzdaki ilaç molekülü uyarılmaları başlatır ve bir takım olaylardan sonra tepkiye yol açar. Hedef dokunun tepki dokusuyla aynı olması gerekli değildir. Tepki dokusunda gözlenen olaylar etkili olursa bu tepki olarak sınıflandırılır. Sitriknin’ne benzer konvulsant’lar

için hedef doku merkezi sinir sistemine yerleşmiştir ve doku tepkisi şiddetli tepki veren ince çizgiler oluşturan yapılardan oluşur. Etki ve tepki olarak seçilen olgu (fenomen) seçimi ve aynı zamanda tepki dokusunun seçimi rast geledir. Elektroenkohalogram'daki konvulsant'la sebep olunan değişiklikler etki olarak düşünülür. Hedef dokusuyla yakından ilişkilidir ve o zaman tepki dokusuyla benzer olabilir.

Etkiyi indüke etmek için, moleküler seviyedeki etkinin gerçek mekanizması ne olursa olsun, farmakofor spesifik reseptörlerin veya daha difüze hareket bölgelerinin yerleştiği bölümde yeteri kadar yüksek konsantrasyonlarda aktif formuna ulaşmalıdır. Bu bölüm reseptör bölümü yada hedef bölümü olarak gösterilebilir. Daha öncede belirtildiği gibi bu bölümün tepki dokularına benzer olması gerekmez.

Farmakofor dağılımıyla ilgili olan biyolojik nesne, çok bölümlü sistem olarak düşünülür. Plazma, proteinler, doku proteinleri ve ilaca bağlanmaya muktedir olan diğer nesnelere bölüm olarak adlandırılır. Biyolojik çok bölümlü sistemde ilacın dağılımı ve özellikle değişik bölümlerde ilacın zaman-konsantrasyon ilişkisi ilacın farmako-kinetiğini oluşturur.(Arnold, 1964)

Her hastalık için güvenilir iyi ilaçların bulunmasının rahatlık ve başarısı bizim ilaçların tasarımını nasıl daha iyi verimlileştirebileceğimizi düşündürür. Seçilen bir hedefe karşı spesifik aktiviteli bir etkenin rasyonel olarak tanımlanması için bu hedefin kesin olarak tanımlanmış olması gerekir. Bu tanımlamada benzer hedeflerin yada diğer aynı tip hedeflerin varlığında seçicilik gösterebilmektedir.

Kanser hakkında yeni hedeflerin araştırılmasında kullanılabilen kanser hücrelerinin özellikleri üstüne bilgi azdır. Yine de yararlı kanser ilaçları üretilmekle birlikte bu üretim genelde amprik temel üzerine kurulmaktadır. Antikanser ilaçlarının kanserli hücreleri seçerek öldürmelerine yönelik mekanizma net olarak anlaşılammış olmakla birlikte kanıtlar şunu göstermektedir ki bu ilaçlar nükleik asitlerin işlevine müdahale edebilmekte veya bu müdahale mitotik prosesin kendisiyle olmaktadır. Kantitatif yapı-aktivite ilişkisine (QSAR) yönelik çalışmalardaki ilerlemeler , ilaç tasarımındaki verimlilik ufkunu ve ilaç etkilerinin mekanizmasının anlaşılmasını



genişletti. Bu yüzden beklenen şuydu ki antikanser ilaçları üzerine yapılan QSAR çalışmaların eleştirisel olarak ele alınmaları daha iyi etmenlerinin tasarımının verimliliştirilmesi konusunda daha büyük bir beklenti içine girilmesine ve bunların eylem biçimlerinin anlaşılmasına büyük katkı sağladı. Birkaç enzim sisteminin inhibisyon mekanizmalarını açıklamakta ve lokal anestezi çalışmalarının biçimini ve merkezi sinir sisteminde rol oynayan ilaçların çeşidini açıklayarak QSAR çalışmalarının açıklanmalarındaki katkılarını kanıtlamışlardır.(Gupta, 1991)

Moleküler etkileşimlerin temeli, biyolojik olarak aktif olan komponentlerin etkilerini ve aynı zamanda da moleküler yapı terimlerini yada moleküllerin fizikokimyasal çeşitlerini de göz önüne alarak açıklanmaya çalışmaktadır.. Farmakolojinin amaçlarından biri, kimyasal yapı ile biyolojik hareket ve aktivite arasındaki ilişkinin açıklanması ve ortaya çıkarılmasıdır. Bu amaç doğrultusunda kantitatif yapı-aktivite ilişkisini (QSAR) yorumlamak için iki ana yaklaşım geliştirilmelidir. Bunlar aşağıdaki gibidir.

- 1) İlaç moleküllerindeki belirli kimyasal grupların önemini belirten grup veya çevre yaklaşımı.
- 2) Polarite, yük dağılımı, sıvı-su çözünürlüğü gibi fizikokimyasal özelliklerin hepsini kapsayan ilaç molekülünü göz önüne alan yaklaşım.

Bu iki yaklaşım daha detaylı olarak ele alınacak olursa, moleküllerin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan en önemli özelliklerini belirlemek için onların konformasyonlarının belirlenmesi ve uygun bir şekilde tarif edilmesi, QSAR metodunun amaçlarından biridir.

QSAR metotlarının başka bir amacı da biyolojik aktivite gösteren bir molekülün karşıtı olan biyo alıcı ile etkileşiminin mikro mekanizmasını belirlemektir. Bu durumun kantitatif olarak bile belirlenmesi oldukça zordur. QSAR metotlarını kullanarak; benzer aktivite göstermelerine rağmen farklı konformasyon yapılarına sahip moleküllerin aktiflik mekanizmalarının açıklanmasında ve aktif kısımların çıkartılmasında, yardımcı bilgisayar programları, pek çok matematiksel teknikler, vektörler, matrisler, grafikler gibi bir çok işlemciler kullanılmaktadır.

Yapı-aktivite ilişkisi (SAR) metodlarının temel eksikliği biyolojik aktiviteyi belirleyen molekül özelliklerinin tam olarak tanımlanmamasıdır. Özellikle geometrik yapı ve atomik bileşim tam olarak tanımlanmasına rağmen elektronik özellikler hemen hemen ihmal edilmiştir. Oysa elektronik yapı, molekülün biyoalıcı ile etkileşiminde en önemli molekül özelliğidir. QSAR metodlarında ise elektronik parametrelerde, göz önüne alınmasına rağmen, incelenen seri bileşiklerinin benzer yapıda olması gerekmektedir.

Bu tezde, L1210 inhibitörü olan, hidroksimikarbazitin Schiff bazları ve  $\alpha - (N)$ -formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevleri olmak üzere iki farklı seri üzerinde çalışıldı.

Bu bölümde; kimyasal yapı ile biyolojik hareket ve aktivite arasındaki ilişkinin QSAR metodlarıyla açıklanması ve ilaç dizaynı konularında bilgi verilmiştir.

İkinci bölümde; kanser ve kanser çeşitleri hakkında bilgi verilerek, kanser çeşitlerinden biri olan ve tez çalışması kapsamında incelenen lösemi hakkında bilgi verilmiştir.

Üçüncü bölümde; veri tabanını oluşturmak için gerekli olan elektron topoloji yönteminin seri bileşiklere uygulanmasında Moleküler Mekanik ve Kuantum kimyasal hesaplamalar konusunda bilgiler verilmiştir.

Dördüncü bölümde; elektron topoloji yöntemi ile L1210 lösemi hücre kültürü inhibitörleri olan hidroksisemikarbazitlerin moleküler ve Kuantum kimyasal hesaplamalarından elde edilen elektronik parametreler verilmiştir.

Beşinci ve altıncı bölümlerde, 1. ve 2. serilere ait ETM ile elde edilen aktiviteye neden olan ve aktiviteyi bozan farmakofor gruplar hakkında bilgi verilmiştir.

Sonuç bölümünde ise yapılan çalışma değerlendirilmiştir.

## **BÖLÜM 2. KANSER VE LÖSEMİ**

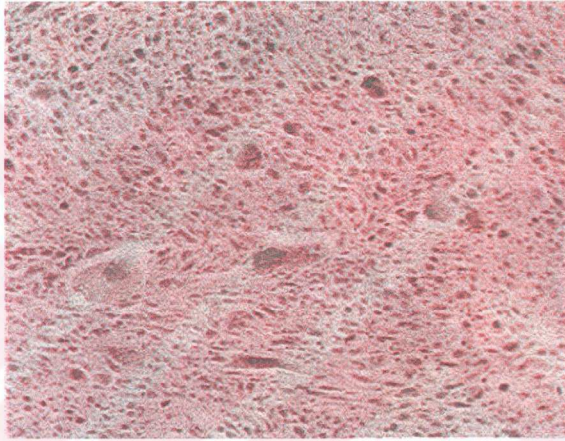
### **2.1. Kanser**

Kanser; hücrelerin olgunlaşma, bölünme, çoğalma özelliklerinde ve diğer fonksiyonlarındaki bütünlüğün ve programlanmanın kaybolması ile beliren bir hastalıktır. Yani kanser, hücrelerdeki düzensizlik sonucu ortaya çıkar. Vücudumuzun hemen her organında meydana gelebilir. Sigara kaynaklı olan kanserler başta olmak üzere, kanserin rastlantı oranı dramatik bir şekilde son on yıl boyunca yükselmiş ve bugün kanser insanların en korkutucu hastalığı haline gelmiştir. 1900'lü yıllarda Amerika'da gerçekleşen ölümlerin sadece %6'sının nedeni kanserken, bugün, bu oran son istatistiklere göre, %20'lerin üzerine tırmanmıştır.(Levy et al 1985) Kanser hala 30-44 yaş arasındaki kadınların en önemli ölüm nedenidir ve hem erkek hem de kadınları kapsayan nüfus çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, her yıl yaklaşık 462.000 kişinin ölümüne sebep olan kanser, birinci sırada yer alan kalp hastalıklarından sonra, ikinci sırada yer almaktadır. Bu durum 1949'dan beri her yıl yükselmekte ve eğer bu yükseliş devam ederse, kanserin yakın zamanda kalp hastalıklarını da geçerek ölüm nedenlerinin birinci sırasına yerleşmesi kaçınılmaz olacaktır.

Kanserin son zamanlarda ölüm oranı istatistiklerinde bu derece yükseliş göstermesinin üç ana nedeni vardır. Birincisi; günümüzün yeni teknikleri, daha kesin teşhisler koymakta, geçmişe göre daha hızlı ve daha çok olanak sağlıyor. İkincisi; kanser riski yaş arttıkça artıyor. Üçüncüsü ise; tütün, sigara gibi kanserojen içeren maddeleri kullanma alışkanlığı değişen yaşam tarzlarımızla günden güne artıyor.

Kanserin nedeni henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, kanser yapıcı üç grup faktörün olduğu kabul edilmektedir. Bunlar iyonlaştırıcı ışınlar, bazı kimyasal

maddeler ve bazı virüslerdir. Kanserin kalıtım ve bağışıklık (immünite) ile ilgili olduğu da düşünülmektedir. Bazı araştırmacılara göre insanlarda doğuştan anormal hücreler bulunmakta ve çeşitli etkenlerle anarşik faaliyete geçince ye kadar uykuda kalmaktadırlar. Kimi araştırmacılara göre ise; belirli hücre gruplarının devamlı olarak tahriş edilmesi kansere yol açabilmektedir (tahriş teorisi). Örnek olarak baca temizleyicilerinde görülen deri kanserini verebiliriz. Şekil.1'de bir farenin deri altı dokusuna enjekte edilen kalsiyum kromatın hastalıklı dev hücreler (sarkom hücreleri) meydana getirdiği görülmektedir.



Şekil 2.1. Kalsiyum kromat enjekte edilen bir farenin deri altı dokusu.

Fiziksel etkenler arasında her çeşit iyonlaştırıcı ışını (güneş, röntgen, gama gibi ışınlar), kanserin gelişmesine yol açması bakımından tehlikeli sayabiliriz. Ancak elektron mikroskopları altında görülebilecek kadar ufak canlı varlıklar olan virüsler ve virüs benzeri maddelerin kansere yol açabildiği yönünde bazı kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin farelerde anne sütünden geçen bir faktörün başka farelerde de kansere yol açabildiği görülmüş ve göğüs kanseri hücreleri civciv embriyosunun bulunduğu yumurta sarısında büyümek mümkün olmuştur. Kalıtımın da kanserin gelişmesinde rolü olduğu, hücre kromozomlarının anormallikler gösterdiği bilinmektedir. Fakat bu değişikliğin kanserin nedenimi, sonucumu olduğu henüz çözülememiştir.

### 2.1.1 Tümörler

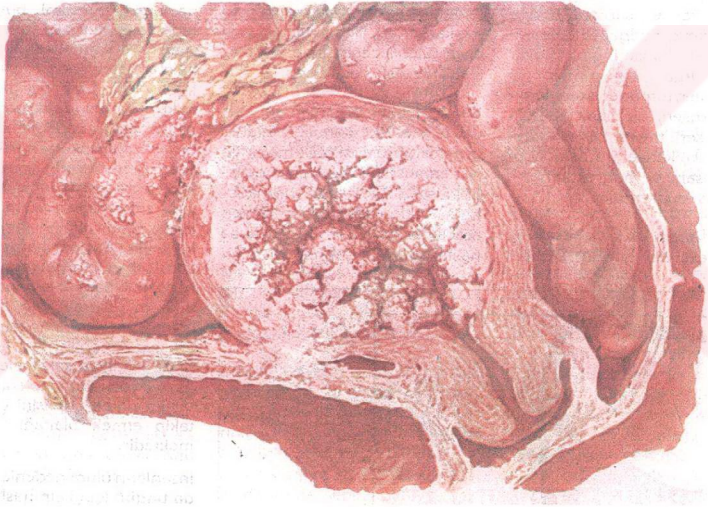
Kanserin kendine özgü doğasını anlayabilmek için, doktorların özellikle patolojistlerin kanserli dokuları diğer dokulardan nasıl ayırt ettiklerini bilmeleri gerekir. Belirli bir fonksiyonu gerçekleştirmek için bir araya gelmiş ve belirli bir konuda uzmanlaşmış hücrelere doku adı verilir. Örneğin; kas dokuları, kas fonksiyonlarını yerine getirebilmekte uzmanlaşmıştır. Vücudumuzdaki dokular düzenli olarak değişirler. Bazı hücreler ölüyor, yeni hücreler onların yerine geçmek için üretilirler. Vücudumuzdaki birçok hücre düzenli olarak üretilir. Normalde bir hücre mitoz bölünmeyle yeni iki hücreyi oluşturur. Fakat bazen vücudumuzdaki hücrelerin yeniden üretim mekanizması bozulur ve kontrol dışına çıkar. Bu şekilde hızlı büyüme ve çoğalma göstererek vücutta birikim oluşturan hücrelere tümör yada ur adı verilir. Her ur kötü huylu (habis) veya kanser değildir. Örneğin fibrom denilen bağ dokusu tümörleri iyi huylu tümörlerdir ve bu tümörler yayılma ve metastaz göstermezler.

### 2.1.2 Kanser çeşitleri ve teşhis yolları

Habis (kötü huylu) ırlar, çıktıkları dokulara göre, kanser, sarkom, karyonepitelyoma, Hodking, habis lenfoma gibi isimler alırlar. Organlarda en çok görülen tümörler sırasıyla akciğer kanseri, bağırsak ve rektum kanseri, meme kanseri, uterus (rahim) kanseri, prostat kanseri mesane ve böbrek kanseri, lenfoma ve lösemidir. Hastalık bazen ufak bir yara veya şişlik şeklinde görülürken, bazen de fonksiyonel bir bozukluk şeklinde yani ağrı, kanama veya akıntı şeklinde de başlayabilir. Deri ve meme kanserleri, ilk belirtileri kolay görülebildiği için erken teşhisi kolaydır. Kadın genital organlarının, mide, bağırsak, gibi iç organların endoskopik metot ile gözlenebilmesi için bazı araçlar kullanılır ve bu araçlar sayesinde gerekirse şüpheli veya hastalıklı görülen yerlerden parça alınabilir. Akciğerlerde ve genital organlarda meydana gelen tümöral büyümeler, radyolojik metot ile yani röntgen ışınları ile filmi alınarak görünür hale getirilebilir.



Şekil.2.2. Akciğer kanserinin röntgen filminde görünüşü ve kanserli akciğer dokusunun kesiti.



Şekil 2.3. Uterus endometriyumundan kaynaklanan ilerlemiş kanser hücreleri.

Şekil 2.3'te hastalık, mesane ve bağırsaklara yayılmış durumdadır. Hastalıklı dokudan ufak bir parça alınarak mikroskopta kanser hücrelerini gözleme işlemine biyopsi denir. Bazen de organ veya dokunun salgısını ve hücrelerini mikroskopta incelenmesi yani smear metodu erken teşhiste kullanılır. Smear metodu; akciğer kanseri için balgamda, mide kanseri için mide suyunda ve kadınlarda görülen kollar (rahim ağzı) kanseri için vajinal akıntıda kullanılır. Kan kanserlerinde kanın ve

şekilli elemanlarının (alyuvarlar, akyuvarlar gibi) mikroskopik incelenmesi, hastalığın erken teşhisini ve seyrini takip etmek için olanak sağlamaktadır.

### **2.1.3 Kanser tedavisi**

Kanser tedavisi temelinde, diğer hastalıkların tedavisinden farklılıklar gösterir. Diğer hastalıkların çoğunda organizmalar tedaviye kendiliğinden başlar ve tedavi yöntemleri hastalığın kendiliğinden iyileşebilmesi için gerekli şartları hazırlamak ve kolaylaştırmaya yönelik belirlenir. Oysa kanserde, vücudun savunma mekanizmaları çaresizdir ve vücut savunması kanserli hücrelerin gelişmesini önleyemediği gibi, sağlam organların aleyhine olarak kanseri beslemek zorunda bile kalabilir. Kanseri başarılı şekilde tedavi edebilmek için, sağlıklı hücrelere ve dokulara mümkün olduğunca az zarar verilerek, kanser hücrelerini yok etmeye yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Her ne kadar kanserden korunma tedaviye göre daha fazla tercih edilse de koruyucu önlemlerin alınması pek etkin olmamaktadır. Çünkü çeşitli kimyasal ve çevresel etmenler kansere neden olabilmektedirler. Bu nedenle kanser ortaya çıktığında tedaviye başvurmalıyız. Kanser tedavisinde dört ana şekil vardır:

1. Ameliyat
2. Radyoterapi
3. Bağışıklık tedavisi (imminoterapi)
4. Kemoterapidir.

Kanser tedavisinde ameliyat hala en yaygın tedavi yöntemi olup, en yüksek iyileştirme oranına bu yöntemle ulaşılmaktadır. Erken teşhis edilmiş ve başladığı organdan başka yere yayılmamış, metastaz yapmamış kanser vakalarında, bu organın alınması hayati fonksiyonların devamı için bir engel teşkil etmiyorsa, kanserli hücrelerin ameliyatı olumlu bir tedavi yöntemidir.

Deri, dudak, rahim kanserleri gibi bazı kanser türlerinde, radyoterapi metodu kullanılarak ışın tedavisi uygulanabilir ve bazen ameliyattan daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Bazı durumlarda ameliyat ve ışın tedavisi birlikte kullanılır. Hastalık vücuda tamamen yayıldığında ameliyat kullanılmaz ve radyoterapi sadece kanserli

hücrelere değil normal hücrelere de zarar verir. Bu nedenle böylesine bir durumda kanserin yayılmasına yönelik tek tedavi kemoterapidir. Her ne kadar immünoterapi bağışıklığa verilen cevabın manipülasyonu cesaret verici bir gelecek vaat ediyorsa da halen emekleme safhasındadır.

Bugün kemoterapi, değişik kanser türlerinde tedavi oranlarının yükselmesini sağlamaktadır ve hem normal hem de kanserli hücreler üzerindeki ilaç etkisini anlama konusunda günden güne gelişme sağlanmaktadır.( Zubrod 1974, Holland 1973, Sartorelli et al 1974) Kanser tedavisinin bu türünde sürekli bir gelişme görülmektedir. Yakın gelecekte tedavi şekilleri, cerrahi yardımcı terapi, radyasyon ve kemoterapi birleştirilerek daha iyi cevap ve cevap oranları sağlayacağı mutlak görülmektedir.

Kanser tedavisinde kullanılan bir başka temel yöntemde kemoterapidir. Bu yöntemde kanserin kimyasal bazı maddelerle yani ilaçla tedavisi söz konusudur. Birçok kanser ilaçları, tesirlerini kanser hücrelerinin gelişme ve bölünme fazlarında gösterirler. Bu ilaçların hastalıklı hücreleri arayıp bulması, imha etmesi, ancak aynı anda çevresindeki sağlam hücrelere zarar vermemesi hedeflenir. Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı ve aşırı büyüme eğilimi gösterdikleri için metabolizmaları ve besin ihtiyaçları da farklı olmaktadır. Bu sebeple kanser hücrelerini açlığa mahkum edecek yada onları zehirleyecek ilaçların bulunabilmesi yoluna gidilmiştir. Kanser hücrelerinin gelişmesini önleyen kemoterapik ajanlar arasında alkilleyici ajanlar (azot mustard), Endoksan, antimetabolitler (Methotreksat, Merkapurin, fluorourasil), alkaloidler (Kolşisin, Vinblastin), antibiyotikler (Daktinomicin, Bleomicin), steroid hormonlar (androjenler,östrojenler) ve diğer ajanlar (Asparagine, Prokarbazin v.b.) sayılabilir. Tümör bilimi (onkoloji) ile uğraşan uzmanlar (onkologlar) bütün tedavi metotlarını kanserin tipine ve seyrine göre çeşitli kombinasyonlar şeklinde tatbik ederek hastaların iyileşmelerini sağlamaktadırlar.

#### **2.1.4 Antikanser ilaçlarının dizaynı ve sınıflandırılması**

Her hastalık için güvenilir iyi ilaçların bulunmasının rahatlık ve başarısı bizim ilaçların tasarımını nasıl daha iyi verimlileştirebileceğimizi düşündürür. Seçilen bir



hedefe karşı spesifik aktiviteli bir etkenin rasyonel olarak tanımlanması için bu hedefin kesin olarak tanımlanmış olması gerekir. Bu tanımlamada benzer hedeflerin yada diğer aynı tip hedeflerin varlığında seçicilik gösterebilmektedir. Kanser hakkında yeni hedeflerin araştırılmasında kullanılabilen kanser hücrelerinin özellikleri üstüne bilgi azdır. Yine de yararlı kanser ilaçları üretilmekle birlikte bu üretim genelde ampirik temel üzerine kurulmaktadır. Anti kanser ilaçlarının kanserli hücreleri seçerek öldürmelerine yönelik mekanizma net olarak anlaşılammış olmakla birlikte kanıtlar şunu göstermektedir ki bu ilaçlar nükleik asitlerin işlevine müdahale edebilmekte veya bu müdahale mitotik prosesin kendisiyle olmaktadır. Kantitatif yapı-aktivite ilişkisine (QSAR) yönelik çalışmalardaki ilerlemeler , ilaç tasarımındaki verimlilik ufkunu ve ilaç etkilerinin mekanizmasının anlaşılmasını genişletti. Bu yüzden beklenen şuydu ki anti kanser ilaçları üzerine yapılan QSAR çalışmaların eleştirel olarak ele alınmaları daha iyi etmenlerinin tasarımının verimleştirilmesi konusunda daha büyük bir beklenti içine girilmesine ve bunların eylem biçimlerinin anlaşılmasına büyük katkı sağladı. Birkaç enzim sisteminin inhibisyon mekanizmalarını açıklamakta ve lokal anestezi çalışmalarının biçimini ve merkezi sinir sisteminde rol oynayan ilaçların çeşidini açıklayarak QSAR çalışmalarının açıklanmalarındaki katkılarını kanıtlamışlardır.( Gupta 1983, 1987, et al 1989, 1991)

Anti kanser ilaçları farklı kategorilerdeki ilaçları içerir ve farklı etki şekilleri gösterirler. Bu nedenle genellikle anti kanser ilaçları etki şekilleri baz alınarak sınıflandırılıp aşağıdaki kategorilere ayrılırlar.

#### **2.1.4.1 Spesifik etkileri olmayan kimyasal reaktif ilaçlar**

Kimyasalların bir bölümü anti kanser etkilerini hücre bölünmesine engel olan nükleik asitler sayesinde gösterirler. Bu söz konusu hücre bölünmesine engel olan maddeleri nükleofilik merkezlerle kovalent olarak birleşir ve böylece vivo da mevcut herhangi nükleofilik merkeze rastgele saldırırlar. Bu merkezler; halkalı azot atomları ve nükleik asitlerin fosfat anyonları ve proteinlerin tiyolat anyonları, amino grupları gibi biyolojik önem taşıyan işlevsel grupların azot, sülfür yada oksijen atomları olabilir. Bununla birlikte kanıtlar şunu göstermektedir ki DNA. biyolojik hücre

bölünmesine engel olan maddelerin ciddi bir hedefini oluşturmaktadır. İşlevsiz bir alkalizasyon DNA'da ki zıt bağlı iki guanin molekülünü sarmal hale getirebilir. Bu DNA'nın iç sarmalındaki çapraz bağlanma daha sonraki replikasyonlarda ana işlevin zayıflamasına yol açar .( Lawley et al 1965) Hızla çoğalan hücrelerin normal hücrelerden sarmal hale gelmeye karşı daha hassas oldukları düşünülmektedir. Çünkü bunlar hasarlı DNA'yı onarmazlar, halbuki normal hücreler alkil bazlı enzimatik eksizyonla bunu gerçekleştirirler.

Önemli alkalizasyon elementleri (elemanları); azot mustardları (lenfoid dokudan gelişen malign tümörlerin tedavisinde kullanılan sitotoksikilaç), aziridinler, sülfonik asit esterleri, nitro üreler ve triazinlerdir. Bifonksiyonellik (işlevsellik); önemli anti kanser tedavisi için önceden olması zorunlu olmamasına rağmen en aktif elementler genellikle bifonksiyoneldir. DNA'daki çapraz bağ; monofonksiyonel alkalizasyondan daha çok hücreye ait toksin içermesine rağmen, alkalizasyon elementlerinin temel mekanizmasının genel bir açıklaması yoktur.(Gupta 1994)

#### **2.1.4.2 Mitoz bölünme gösteren inhibitörler**

Bazı kimyasallar; mikrotübül etkileşimler ve metafaz evresinde engellemeye yol açmak suretiyle anti kanser etkilerini gösterirler. Bu karşılıklı etkileşimler çekirdek içindeki iççiklerin çözülmesine, fagositozun bazı aşamalarında müdahaleye morfoloji ve hareketlilikte değişikliklere yol açar. Bu şekildeki kimyasallar, Vinka alkaloitler, kolsin türevleri, podofillotoksinler (yeni oluşmuş tümörlere karşı kullanılır) ve çeşitli komponentlerin bir bölümünü içerir. RNA sentezi inhibasyonu gibi bu tür bileşiklerin diğer birçok etkisine rağmen mitotik engellenimin anti kanser aktiviteleri için çok önemli olduğu kabul edilmektedir. (Gupta 1994)

#### **2.1.4.3 Hücresel solunum inhibitörleri**

Glikoz ve hücresel solunum yollarının detaylı incelemelerinden anlaşıldığına göre bazı kanser hücreleri malat ve laktat dehidrojenazlar gibi bazı enzimlerin anormal düzeyler veya aktiviteler gösterdiği bulunmuştur. Anormal hücrelerdeki bu enzimlerin seçici inhibasyonları hücresel solunumda inhibasyona yol açabilir ve

sonuçta da hücrelerin ölümü meydana gelir. Bazı bakır II şelatları ve 4-hidroksikuinolin-3-karboksilik asitlerin türevlerinin hücresel solunumun inhibasyonu üzerinde direkt etkiye sahip olduğu bulunmuştur. (Gupta 1994)

#### **2.1.4.4 Oksijensiz seçicilik ve radyasyona duyarlılığı yaratıcı etmenler**

Solid tümörlerdeki oksijensiz hücreler kanser kemoterapisinde önemli bir hedefler. (Gupta 1994) Hipoksi, normal dokulara göre solid tümörlerde daha çok görülür ve yeni anti tümör elementlerinin tasarımında geçerli çevresel bir farklılık yaratır. Hipoksi hücreler sadece oksijen yokluğunda aktivite kazanabilirler ve tümörlü dokular içinde selektif biyoaktivasyon sağlarlar. Oksijensiz seçiciliğin olduğunu gösteren bileşikler genellikle nitroaromatikler ve nitroheterosikliklerdir. (Gupta 1994)

Oksijensiz hücreler radyasyona karşı kırılgan oldukları için bu hücreler radyoterapinin klinik etkisini sınırlandırır. (Gupta 1994) İyonize edici radyasyonun etkilerine karşı kanser hücrelerine selektif bir şekilde duyarlı hale getirebilen elementleri geliştirecek girişimler kanser kemoterapisinde yeni bir yöntemi temsil edebilir. Radyasyonu hassaslaştırıcı olarak da hareket eden pek çok nitroaromatikler ve nitroheterosiklikler bulunmuştur. (Adams et al 1979, Anderson et al 1979)

#### **2.1.4.5 DNA'ya karşı bağlayıcılar**

DNA önemli bir hücre reseptörü olduğu için pek çok kimyasal anti kanser etkilerini DNA'ya karşı bağlanarak gösterirler ve bunların etkinliği bağlayıcının şiddeti ve biçimine bağlıdır. Esas olarak 3 tip bağlayıcı vardır. Bunlar;

1. Kovalent bağlayıcı,
2. Non-interkalatif groove bağlayıcı,
3. İnterkalasyon'dur.

Bunların dışında bağlayıcının ilk türü yani kovalent bağlayıcı ilaçlar bifonksiyonel olarak alkilendirilen elementler olduğunda görülür. Bağlayıcının diğer iki tipi bu kadar güçlü değildir. Fakat van der Waals kuvveti yada hidrojen bağı gibi zayıf kuvvetleri içerirler. DNA molekülündeki her bir baz çiftinde bir küçük ve bir büyük groove olmak üzere iki groove vardır.(Pulman 1989) Tipik groove bağlayıcı moleküller farklı heteroaromatik halkalardan oluşur veya amit veya diğer işlevsel gruplarla yada tekli bağlarla direkt olarak bağlanırlar.(Gupta 1994) Göreceli olarak uzun ve esnek olmaları ve bir miktar alıcı protona ve alıcı gruplarına ve pozitif olan uçlara saldırımları nedeniyle büyük groove DNA'nın kendine has özelliğinin bulunduğu düşünülmektedir. NH grupları ve N<sub>3</sub> adenin/guanin atomu ve/veya timin/sitozin O<sub>2</sub> atomu arasındaki hidrojen bağı oluşumu ile A-T veya G-C baz çiftinin büyük groove'larıyla bağlanabilirler. (Gupta 1994) İlaçların saldırıya uğramış uç gruplarının genelde DNA'nın fosfat gruplarıyla olan bileşimlerinde yer aldıkları düşünülmektedir.

DNA'ya ilaç moleküllerinin daha kuvvetli olarak bağlanması karşılıklı bağlanmaya neden olur. Karşılıklı bağlanmanın bu şekilde baz çiftlerinin iki komşu tabakası arasına bir molekül sokulur ve van der Waals kuvvetleriyle esas olarak orada tutulur. Molekülde mevcut herhangi bir yan zincir varsa DNA omurgasının fosfatıyla ilişkiye girebilir.(Pulman 1986) Karşılıklı bağlanan anti tümör ilaçları arasında antrasilinler önde gelmektedirler. Bunlar nükleik asit baz çiftleri arasında karşılıklı bağlantının sağlanması için özellikle çok uygun olan ve yüzeyi bu baz çiftlerinin yüzeyine çok çok uyum sağlayan bir düzlemsel kromofor olan antrekuinon'un türevleridirler.(Gupta 1994) Antresilin'ler çok kuvvetli ve kemoterapi açısından yararlı elemanlardır ve bazıları bugün klinik kullanım dahilindedir. Akridin serisine bağlı ilaçlar karşılıklı bağlanmadaki özellikleri ve anti kanser etkileri nedeniyle geniş çapta incelenmektedirler. Ayrıca bazı farklı komponentlerin anti kanser etkilerini karşılıklı bağlanma yoluyla sağladıkları anlaşılmıştır.

#### 2.1.4.6 Antimetabolizmalar

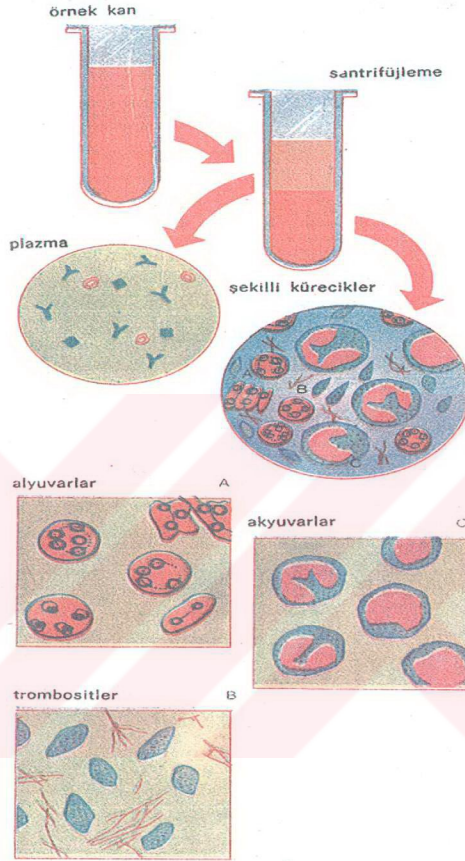
Anti metabolizmalar normal bir hücrenel metabolizmanın kullanımı yada oluşumuna müdahale eder. Müdahale, herhangi bir enzim veya enzimlerin inhibisyonunun veya fradulent yapı parçası olarak karşılıklı yardımlaşmanın proteinler veya nükleik asitler gibi makro moleküllere dönüşmesinden kaynaklanabilir. Anti metabolizmaların bir çok tipinin anti kanser etkilere sahip oldukları anlaşılmıştır. Ayrıca bir çoğunda kansere karşı etkili olduğu görülmüştür. Bunların içinden en önemli olanları nükleik asitlerin biyosentezinde ve pirin ve pirimidin içeren kofaktörlere yardımcı etmenlerin biyosentezlerinde yer alan metabolizmaların benzerlikleridir.

#### 2.2 Lösemi

Lösemi, kandaki akyuvarların kontrolsüz ve anormal çoğalması şeklinde beliren habis bir kan hastalığıdır ve vücuttaki kan üretim sistemini (lenfatik sistem ve kemik iliği) etkileyen bir kanser çeşididir. Halk arasında kan kanseri olarak da bilinir ve sebebi hala tam olarak bilinmemektedir. Lösemiye anlayabilmek için normal kan hücrelerinin ve lösemi ortaya çıktıktan sonraki kan hücrelerindeki değişikliklerin bilinmesi gerekir.

Kan, plazma adı verilen bir sıvı içerisinde üç farklı hücre içerir ve her bir hücrenin kendine özgü görevleri vardır. Plazmanın santrifüjleme yöntemi ile cisimciklerin bulunduğu kısımdan ayrılması sonucunda üç çeşit kürecik görülür. Bunlar yani kan hücreleri;

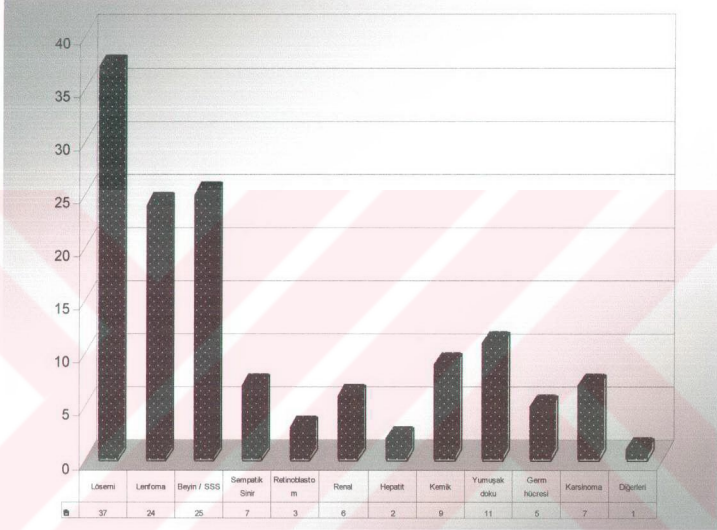
1. Beyaz Hücreler (akyuvarlar, lökositler) : Bedenin mikroplardan kaynaklanan enfeksiyonlara ve diğer hastalıklara karşı direnç kazanması için bağışıklık sistemine yardımcı olur.
2. Kırmızı Hücreler (alyuvarlar, eritrositler): Kana kırmızı rengini veren hücrelerdir. Akciğerlerden aldıkları oksijeni bedenin tüm dokularına taşırlar. Dokulardan CO<sub>2</sub>'i alarak akciğere ulaştırırlar.
3. Trombositler: Kanamın kontrol altında tutulabilmesi için gerektiğinde pıhtı oluşumunu sağlarlar.



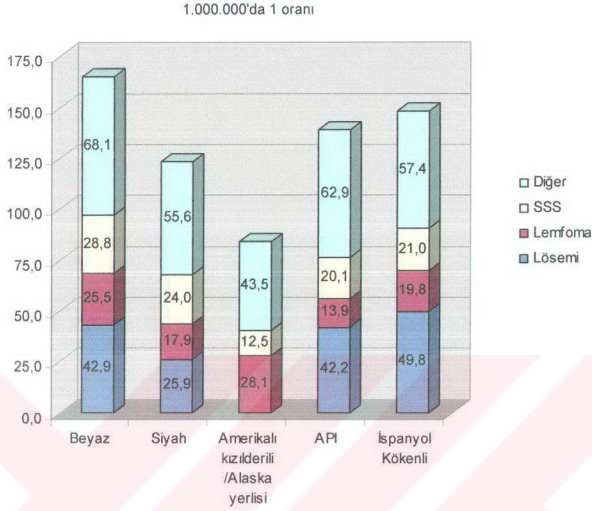
Şekil 2.4. Plazmanın santrifüjleme yöntemi ile kandaki hücrelerinin görüntüleri.

Lösemi ve Wilms tümörü, nöroblastoma, retinoblastoma ve hepatoblastoma gibi çeşitli embriyonel tümörler en sık bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülür. Ayrıca çocukluk çağındaki kanser vakalarının %35'ini lösemiler oluşturur ve lösemiler çocukluk hastalıkları arasında birinci sırada yer alır. ICCG grubunda, 20 yaş altındaki tüm ırklarda her iki cinste, SEER, 1975-1995'de çocukluk dönemi kanserlerinde yaşa göre düzenlenmiş görülme sıklık oranları Şekil 2.4'de verilmiştir

(Ries et al 1995) Şekil 2.5’de ise, çeşitli etnik gruplar arasında görülen kanser sıklıkları verilmiştir. Şekil 2.5’den görüldüğü üzere beyaz çocuklarda yıllık kanser insidansı siyahlarda görülenlerden daha fazladır. İspanyol ve Asya kökenli Amerikalılarda kanserin görülme sıklık oranı ,beyaz ve siyah çocuklarda görülen kanser sıklığının arasındadır.



Şekil 2.5. Ortalama yıllık oran/milyonda, 1970 ABD standart toplumuna göre düzenlenen çocukluk çağında en sık görülen kanser tiplerinin sıklığı.



Şekil 2.6. Ortalama yıllık oran/milyonda, 1970 ABD standart toplumuna göre düzenlenen çeşitli etnik gruplar arasındaki kanser insidansını gösterir(SEER 11).

Lösemi ve Wilms tümörü, nöroblastoma, retinoblastoma ve hepatoblastoma gibi çeşitli embriyonel tümörler bebeklik ve çocukluk dönemlerinde en sık görülen tümörlerdir. Oysa Hodking hastalığı, kemik kanserleri ve gonad malignansileri adolesanlarda daha sıktır. Yeni doğan ve bir yaşın altındaki bebeklerde kanser ender olarak gelişir. Yeni doğan bebeklerde görülen solid tümörler spesifik tip nöroblastoma, teratomlar (en sık sakrokoksigeal bölgede) retinoblastoma ve Wilms tümörüdür.

## 2.2.1 Lösemi çeşitleri

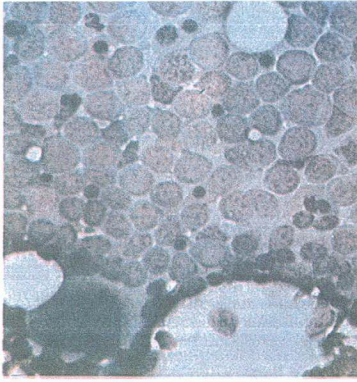
Lösemnin pek çok farklı tipi vardır. Lösemi iki özelliğe göre gruplandırılır. Birincisi; hastalığın gelişmesi ve ilerlemesindeki hız ikincisi ise lösemnin hangi kan



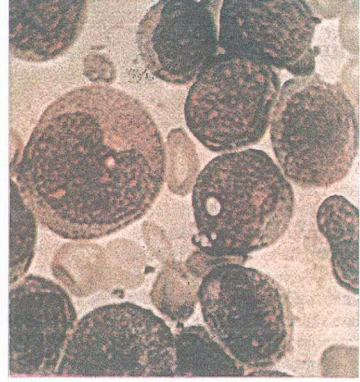
hücrelerinden ortaya çıktığıdır. Lösemilerin ortaya çıkış ve ilerleme hızına bağlı olarak, lösemi; “akut lösemi” ve “kronik lösemi” olarak mikroskoptaki görüntülerine göre alt gruplara ayrılırlar. Akut lösemide anormal hücreler genellikle olgunlaşmamış durumdadır ve sahip oldukları görevleri yerine getiremezler. Akut lösemide anormal hücre sayısındaki artış hızlıdır ve hastalık hızla ilerler. Kronik lösemide de olgunlaşmamış hücreler bulunmaktadır fakat diğerinin aksine lösemili hücrelerin çoğu olgunlaşmıştır ve normal işlevlerinin bir bölümünü yerine getirebilirler. Kronik lösemide, hücre sayısında artış ve hastalığın ilerleme hızı, akut lösemiye göre daha yavaştır. Lösemi genellikle iki farklı hücreden ortaya çıkar bunlar; “lenfoid” ve “myeloid” hücrelerdir. Lösemi bu hücrelere bağlı olarak “lenfositik lösemi” yada “myeloid lösemi” olarak adlandırılır. Sonuç olarak lösemilerin büyük bir çoğunluğu dört tipte sınıflandırılır. Bunlar; akut lenfositik lösemi (ALL), akut myeloid lösemi(AML), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve kronik myeloid lösemi (KML)’dir.

Akut lösemileri birbirinden ayırt etmek bazen güç olabilir. Lenfositik lösemilerde dalak lenfa yolları lösemik hücrelerle dolar bu bulgu miyelositik lösemilerde ön planda değildir. Lenfositik lösemilerde karaciğerde özellikle portal alanlardaki lenfatikler tutulur, oysa miyelositik lösemilerde dalak ve karaciğerin kan damarları tutulur. Değişik lösemi tipleri farklı yaş gruplarında görülür. örneğin akut lenfoblastik en sık yaşamın birinci on yılında görülür. Akut miyelositik (myeloblastik) lösemi çocukluk döneminde az görülür buna karşın, en fazla 55 yaştan sonra görülür. Kronik lenfoblastik lösemi 45-60 yaşları arasında, kronik miyelositik lösemi ise 25-45 yaşları arasında daha sık görülür.

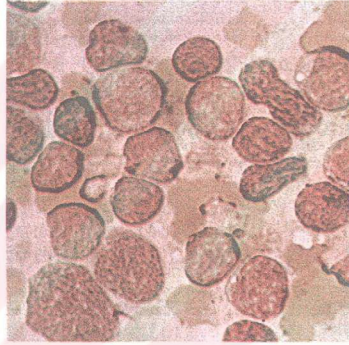
Kronik miyelositik lösemide çevresel kanda değişik olgunlaşma evrelerinde bulunan granüllü lökositlerde aşırı çoğalma izlenir. Olgun granulositlerin yanı sıra daha genç hücreler olan miyelositler ve myeloblastlar da artmıştır. Çevresel kandaki lökosit sayısı çok yüksek olup,  $mm^3$ 'de 500.000 veya daha üstüne çıkar. Lökositlerin yanı sıra trombositlerde artabilir, ancak eritrositlerin sayısı azalır. Hastalığın seyri uzundur. Ölümlerle sonlanana kadar birkaç yıl geçebilir.



a



b



c

Şekil 2.7. a: akut lösemi vakasında, kemik iliğinde ve kanda görülen akyuvarlar,  
b: akut myeloblastik lösemide kanda çoğalan hücreler,  
c: akut lenfoblastik lösemide akyuvarlar.

Kronik lenfositik lösemide çevresel lökosit sayısı kronik myeloid lösemiye oranla düşük olup, genellikle 100.000'nin altındadır. Çevresel kandaki hücrelerin %90'dan fazlasını lenfositler oluşturur. Kronik lenfositik lösemide, hastalığın ileri devrelerinde eritrositlerde azalma ve anemi izlenir, ancak bu kronik myelositik lösemiden hafiftir.

### 2.2.2 Lösemiye neden olan etkenler ve lösemi tedavisi

Özellikle kronik lenfoid lösemi gibi lösemi türlerinin bazılarının kısmen de olsa kalıtsal olabileceğine dair bulgular vardır. Belirli genetik hastalıklarda (Down sendromu gibi) da bazı lösemi tiplerinin daha sık gözlemlendiği bilinmektedir. Bununla birlikte kesin bir genetik risk henüz saptanamamıştır. Bir çeşit tavuk lösemisinin virüslerle geçtiği sonucu ortaya çıktıktan sonra insan lösemisinde de virüslerin rolü araştırılmış fakat kesin bir sonucu varılamamıştır. Radyasyonun lösemiye neden olan etkisi gerek insanlarda yapılan gözlemler (1945'te Hiroşima ve Nagazaki üzerine atılan atom bombasının etkileri) ve gerek hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Ayrıca bazı kimyasal maddelerin (benzol, ksilol, toluol)'de kemik iliği için zehirleyici olduğu söylenebilir. Çünkü bu maddelerle çalışan işçilerde yüksek oranda lösemi ve aplastik anemi görülmektedir.

Lösemi hastalığının tedavisindeki temel prensip, kemik iliğindeki ana kan hücrelerinde oluşan şifre değişikliği ile olgun olmayan blast hücrelerin çoğalmasını durdurmak ve sonrasında normal kan hücrelerinin oluşumunu sağlamaktır. Kötü huylu blast hücreler çok hızlı çoğalırlar. Bunlar olgunluk ve çoğalma zamanlarına göre çeşitli evrelere ayrılırlar. Bu evreler mitoz evresi, G evresi ve S evresidir. Tedavideki amaç birbirinden farklı etkinliği olan ilaçların bir program çerçevesinde uzun süre kullanılarak tüm safhalardaki blastların öldürülmesidir. Toplam 3-3.5 yıl süren lösemi tedavisi sonunda %85'lere varan oranda tamamen iyileşme sağlanır. Hastalığı yenmiş bireylerde lösemnin yeniden görülme olasılığı azda olsa vardır.

Çocukluk çağı lösemilerinde esas olan ilaçla tedavidir. Tedaviye cevap alınmayan vakalarda ve bazı özel durumlarda %5-10 oranında kemik iliği nakli uygulanır. Kemik iliği naklinde temel prensip, kan hücrelerinin yapımını sağlayan ana-kök hücrelerinin sağlam bireylerden (verici-donör) alınarak lösemi hastasına verilmesidir. Böylece normal kan yapımı sağlanmış olur.

## BÖLÜM 3 MATERYAL VE METODLAR

Teorik hesaplama yöntemleri, deneysel verilerin analizi ve deney öncesi moleküler bir model oluşturmak amacıyla kullanılır. Bunun yanında, deneysel verilerin yetersiz olduğu ve veri alınmadığı durumlarda, moleküler yapı analizi, moleküler enerjiler, konformasyon durumları, dipol momentleri, titreşim frekansları ve termodinamik özellikler hakkında, teorik hesaplama yöntemleriyle bilgi sahibi olunabilir. Bu bölümde, çalışmamızda kullandığımız hesaplama yöntemleri kısaca açıklanacaktır.

### Materyal

Bu çalışmada L1210 lösemi hücre kültürüne karşı fareler üzerinde inhibitör aktivitesi gösteren iki seri üzerinde çalışıldı.

Hidroksisemikarbazitin 30 Schiff bazından oluşan birinci seriye ait bileşikler, L1210 lösemi hücre kültürü fareler üzerinde denenmiş ve  $IC_{50}$  değerlerinin (alt mikromolar orta inhibitör konsantrasyonu),  $9.4 \cdot 10^{-4}$  ile  $2.7 \cdot 10^{-6}$  arasında olabileceği bulunmuştur. Bu 30 komponentten toplam 17 bileşiğin aktif ve 13 bileşiğinde inaktif özellik gösterdiği bulunmuştur. (Rubin et al 2002) bu seriye ait bileşiklerin üç boyutlu şekli, aktivite değerleri ve  $IC_{50}$  değerleri Tablo 3.1'de verilmiştir. Tablo 3.1'de verilen bileşikler aktivite sırasına göre numaralandırılarak dizilmiştir ve parantez içindeki sayılar aktivite değerlerini gösterir.

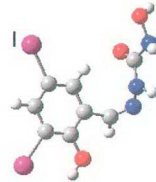
Tablo 3.1. Birinci seriye ait bileşiklerin uzaysal şekli.



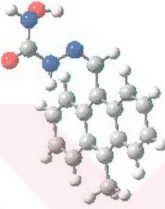
1(5.565)



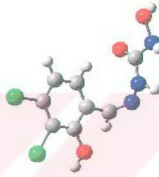
2(5.357)



3(5.328)



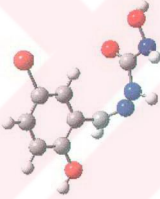
4(5.268)



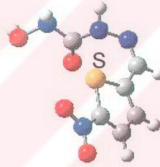
5(5.187)



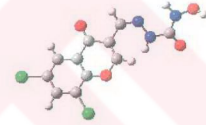
6(5.143)



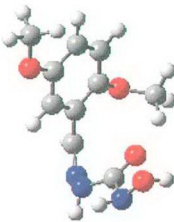
7(4.996)



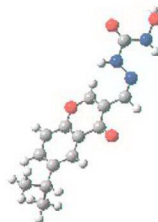
8(4.975)



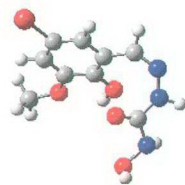
9(4.550)



10(4.521)

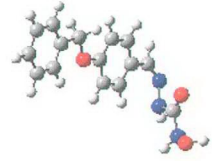
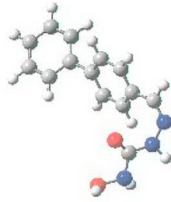
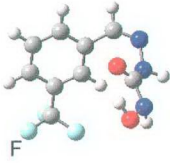


11(4.492)



12(4.424)

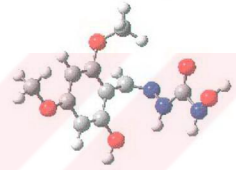
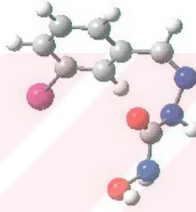
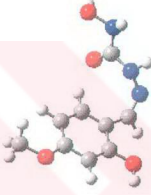
Tablo 3.1.(devamı) Birinci seriye ait bileşiklerin uzaysal şekli.



13(4.403)

14(4.370)

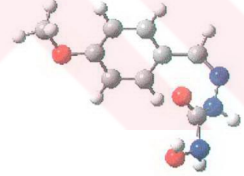
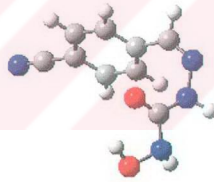
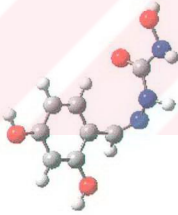
15(4.318)



16(4.220)

17(4.095)

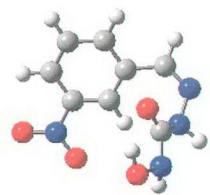
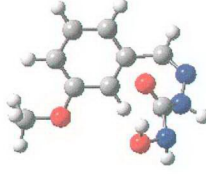
18(4.039)



19(3.883)

20(3.681)

21(3.499)



22(3.749)

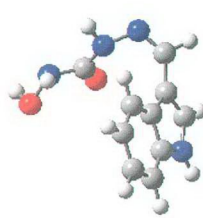
23(3.433)

24(3.399)

Tablo 3.1.(devamı) Birinci seriye ait bileşiklerin uzaysal şekli.



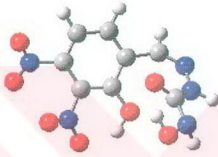
25(3.350)



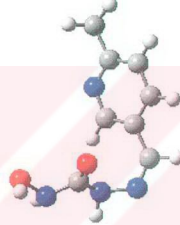
26(3.322)



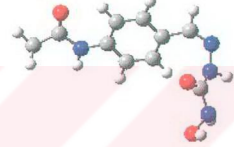
27(3.217)



28(3.086)



29(3.050)



30(3.025)

$\alpha$ -(N)-formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevlerini içeren ikinci seriye ait bileşiklerin uzaysal şekli, aktivite değerleri ve %T/C (% tedavi edilen/ kontrol edilen) değerleri Tablo 3.2'de verilmiştir. L1210 hücre kültürüne karşı fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilere göre bu seriye ait bileşiklerin, % T/C oranı 125'den büyük olanlar aktif olarak kabul edilmiştir. (Erwin et al 1974) Tablo 3.2'de verilen bileşikler aktivite sırasına göre numaralandırılarak dizilmiştir ve parantez içindeki sayılar aktivite değerlerini gösterir.

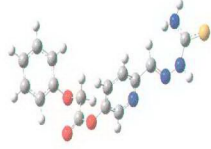
Tablo 3.2. Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görüntüleri



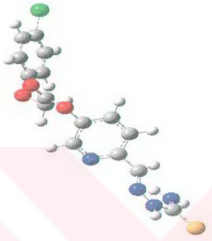
1(268)



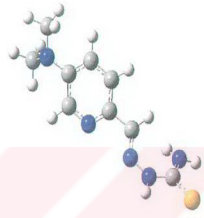
2(213)



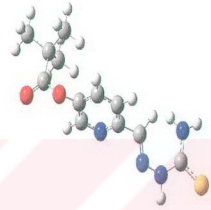
3(213)



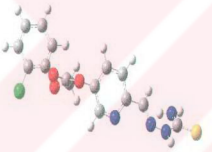
4(201)



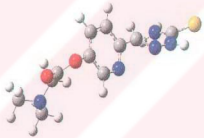
5(179)



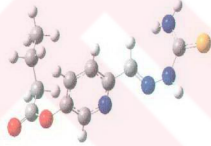
6(178)



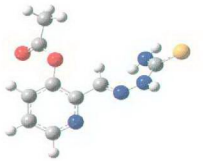
7(173)



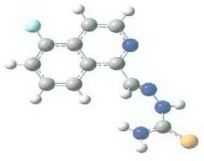
8(168)



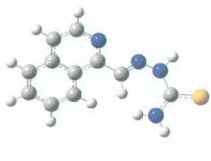
9(167)



10(164)



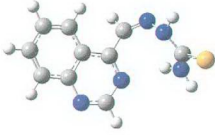
11(164)



12(163)



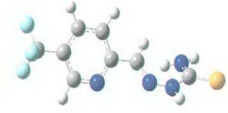
Tablo 3.2.(devamı) Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünüşleri



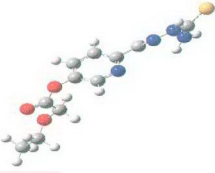
13(162)



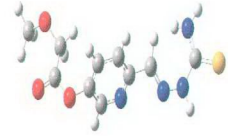
14(160)



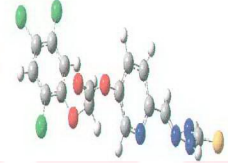
15(158)



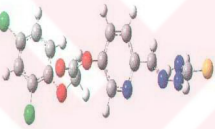
16(158)



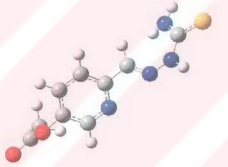
17(153)



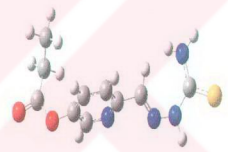
18(153)



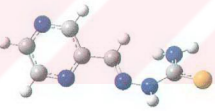
19(152)



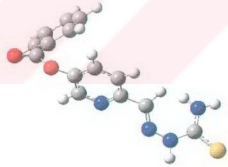
20(152)



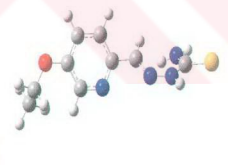
21(151)



22(151)



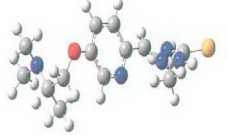
23(150)



24(149)



25(146)

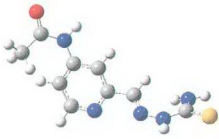


26(145)

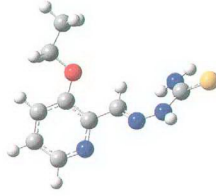


27(144)

Tablo 3.2.(devamı) Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünümleri



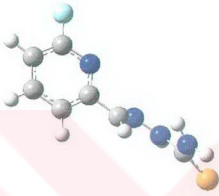
28(143)



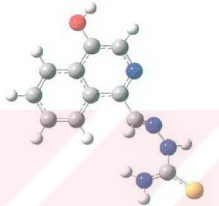
29(141)



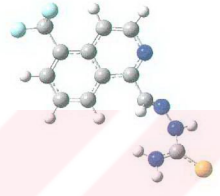
30(141)



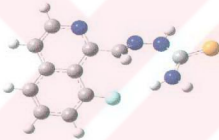
31(140)



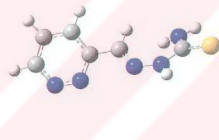
32(140)



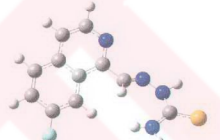
33(140)



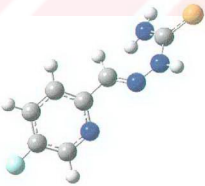
34(140)



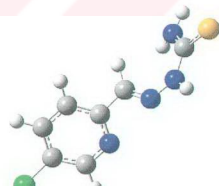
35(139)



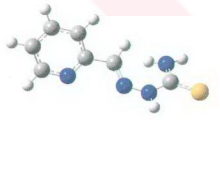
36(139)



37(139)

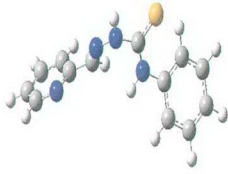


38(139)

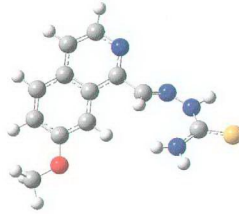


39(139)

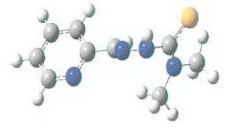
Tablo 3.2.(devamı) Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünüşleri



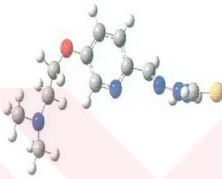
40(135)



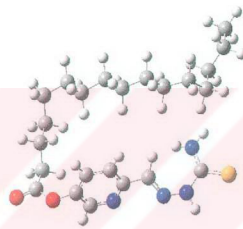
41(134)



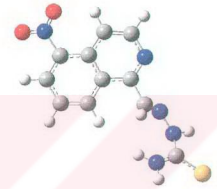
42(131)



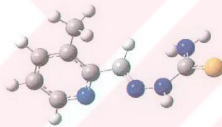
43(128)



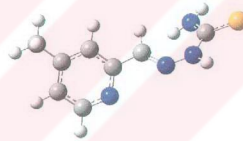
44(127)



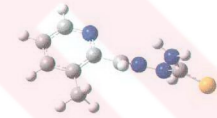
45(126)



46(125)



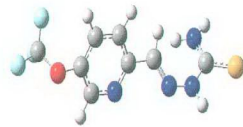
47(125)



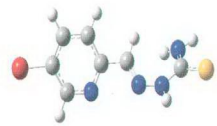
48(125)



49(124)

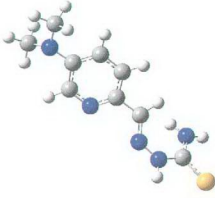


50(124)

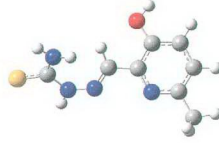


51(122)

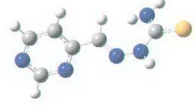
Tablo 3.2.(devamı) Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünümleri



52(122)



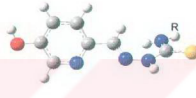
53(122)



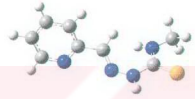
54(121)



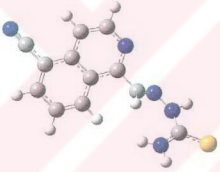
55(118)



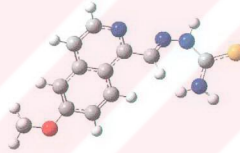
56(114) R(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)



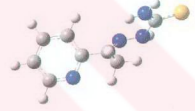
57(111)



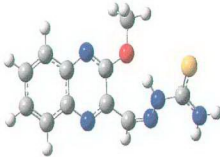
58(111)



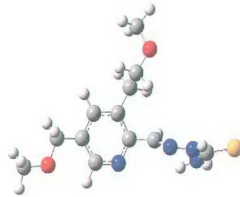
59(111)



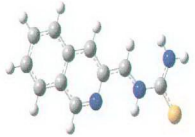
60(110)



61(109)

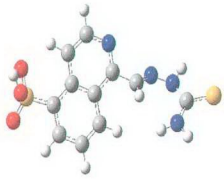


62(108)

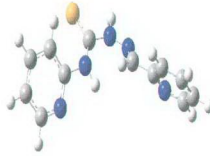


63(108)

Tablo 3.2.(devamı) Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünümleri



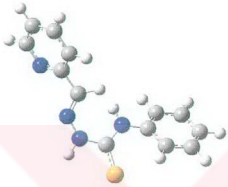
64(107)



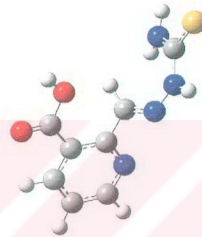
65(107)



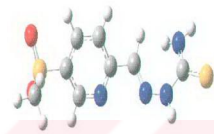
66(104)



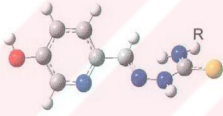
67(104)



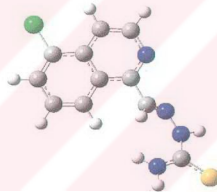
68(104)



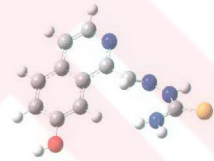
69(104)



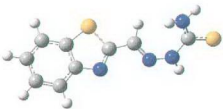
70(104) R(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)



71(104)



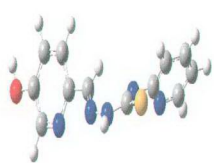
72(104)



73(103)

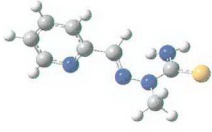


74(101)

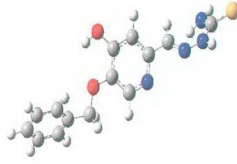


75(101)

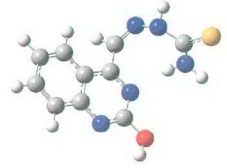
Tablo 3.2.(devamı) Seri 2'ye ait bileşiklerin uzaysal görünümleri



76(100)



77(100)



78(100)



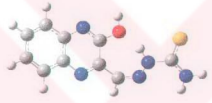
79(100)



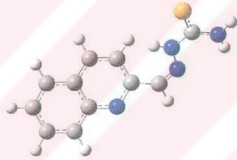
80(99)



81(99)



82(95)



83(91)

Bu çalışmada inceleme altındaki seriler için sırasıyla:

- Moleküllerin konformasyon analizi Moleküler Mekanik (MM) paket programı
- Kuantum kimyasal hesaplamalar AMI (Austin Modeli), paket programı,
- Biyolojik aktivite-molekül yapısı arasındaki ilişki elektron-topoloji programları
- Molekül modelleri Ball ve Stick model çizimi (GAUSSIAN 98W paket programı (Frisch , 1998).

Seri bileşiklerin incelenmesinde kullanılan elektron-topolojik (ET) metodun uygulanması aşağıdaki gibi yapılır:

- Konformasyon analizi.
- Kuantum kimyasal hesaplamalarla elektronik yapı tayini.

c) Elektron-topolojik metotla aktif fragmentin bulunması.

I. Bunun için uygun elektron-topolojik matrisin (ETMC) oluşturulması.

II. Elektron-topolojik aktivite alt matrisinin (ETSA) bulunması (Dimoglo 1985)

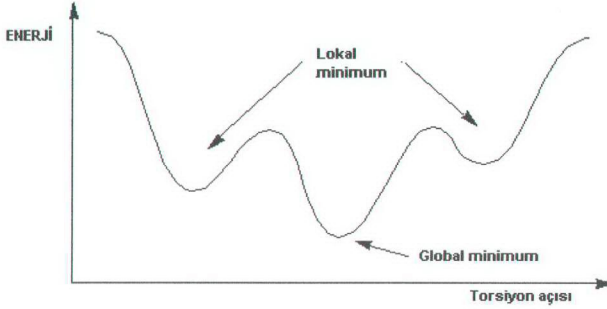
### **3.1 Biyolojik Aktif Bileşiklerin Konformasyon Analizi**

#### **3.1.1 Moleküler modelleme**

Moleküler Modelleme, bilimin en hızlı gelişen alanlarından birisidir. Moleküllerin en düşük enerji konformasyonlarını, enerjilerini bulan ve moleküler sistemlerin davranışlarını analiz eden, yapısal parametreleri hesaplayan, MOPAC, AMPAC, Hyper Chem ve GAUSSIAN gibi bilgisayar programları moleküler modelleme programları olarak adlandırılır. Moleküler modelleme, kuantum mekanik (elektronik yapı yöntemi) ve moleküler mekanik hesaplama yöntemleri kullanır. Elektronik yapı yöntemleri; yarı deneysel, ab initio ve yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) olarak üçe ayrılır. Moleküler mekanik yöntemleri ise kuvvet alanları ve parametrelere göre sınıflandırılabilir.

#### **3.1.2 Potansiyel enerji yüzeyleri**

Moleküler yapı parametreleri ve enerji arasında matematiksel bir ilişkiyle şekillenen potansiyel enerji yüzeyi, geometrinin bir fonksiyonu olarak molekülün potansiyel enerjisini verir. Molekülün geometrisi (bağ uzunluğu, bağ açısı gibi) potansiyel enerji yüzeyinde bir lokal minimuma kadar ayarlanabilir. Böyle birçok minimumlar var olabilir. Bunların en düşüğü global minimum olarak adlandırılır (Allinger and Allinger 1965).



Şekil 3.1. Torsiyon açısının fonksiyonu olarak enerjinin değişim şeması.

Geometri optimizasyonları, lokal ve global minimumları araştırır (Şekil 3.1). Minimum noktalarda enerjinin atomik koordinatlara göre birinci türevi gradyent olarak bilinir ve sıfırdır. Bu noktada kuvvetlerde sıfır, bu nokta kararlı nokta ismini alır. Tüm optimize işlemlerinde gradyentin sıfır olması istenir. İkinci türev, kuvvet sabitleri ile dolayısıyla titreşim frekansları ile ilgilidir.

## 3.2 Biyolojik Aktif Bileşiklerin Kuantum Kimyasal Hesaplamaları

### 3.2.1 Kuantum mekaniğinin tarihsel gelişimi

Kuantum mekaniğinin gelişimi, 1900 yılında Planck'ın ısıtılan katılar tarafından yayılan ışık çalışmasıyla başladı. 1801 yılında Thomas Young, ışığın iki komşu delikten geçerken kırınım ve girişim sergilediğini göstererek, ışığın dalga özelliği için inandırıcı deneysel kanıtlar sundu

1860 da James Clerk Maxwell, elektrik ve manyetizma konularının birleşimiyle oluşan, Maxwell eşitliği olarak bilinen 4 eşitlik geliştirdi ve Maxwell, geliştirdiği eşitlikle, hızlandırılmış elektrik yükünün, titreşen elektrik ve manyetik alandan oluşan elektromanyetik dalgalar şeklinde enerji yayacağını ileri sürdü. Bu dalgalar için Maxwell eşitliğiyle yorumlanan hızın, deneysel olarak ölçülen ışık hızıyla aynı olduğunu kanıtladı ve Maxwell ışığın elektromanyetik dalga olduğuna karar verdi.



1988'de Heinrich Hertz, Maxwell eşitliğinde yorumlandığı gibi bir kıvılcımda (spark) hızlandırılmış elektrik yüküyle elde edilen radyo dalgalarını keşfetti. Bu Fizikçilere ışığın gerçekten elektromanyetik dalga olduğuna inandırdı.

1800 sonlarında, sabit sıcaklıkta ısıtılmış kara cisim tarafından değişik frekanslarda yayılan ışığın şiddeti ölçüldü. Kara cisim, üzerine düşen bütün ışığı absorplayan cisme verilen isimdir ve kara cisme iyi bir örnek çok küçük delikli bir boşluktur. fizikçiler yayılan kara cisim radyasyonu için şiddete karşı frekans eğrisini yorumlamak için ışığın elektromanyetik dalga modelini ve istatistiksel mekaniğini kullandıkları zaman, bunun deneysel eğrilerin yüksek frekans kısmı ile tamamen uyuşmadığı sonucunu buldular.

1900'de Max Planck gözlenen kara cisim radyasyon eğrisi ile uygunluk içinde olan bir teori geliştirmiştir ve Planck'ın çalışması kuantum mekaniğinin başlamasına yol açmıştır. Planck sadece kara cisimdeki atomların  $h\gamma$  miktarında ışık enerjisi yayabileceğini kabul etmiştir. Burada  $\gamma$  :radyasyon frekansı ve  $h$ :orantı sabitidir.  $h = 6,6 \times 10^{-34} J.s$  değeri deneysel kara cisim eğrisi ile uyum gösteren bir eğri verdi. Planck'ın, sadece ışık enerjisinin belirli miktarının yayılabileceği (yayınım kuantlaşmıştır) hipotezi, önceki bütün fizikçilerin aksi bir hipotezdir. Ayrıca Newton mekaniğine göre, bir cismin enerjisi sürekli olarak değişebilir. Böylece fizikçiler bir atomun enerjisinin de sürekli olarak değişebileceğini beklediler. Atomun ve elektromanyetik dalganın enerjisi sürekli değişirse atom tarafından yayılan elektromanyetik radyasyon enerjisinin de sürekli değişmesi beklenir. Fakat kuantlaşmış enerji emisyonu hipotezi ancak doğru şekilde kara cisim radyasyon enerjisi için elde edilir.

Enerji kuantlaşmasının ikinci uygulaması fotoelektrik etkidir. Fotoelektrik etkide bir metale gelen ışık elektronun kopmasına sebep olur. Bir dalganın enerjisi onun şiddetiyle orantılıdır ve onun frekansı ile orantılı değildir. Böylece ışığın elektromanyetik dalga resmi yayılan foto elektronun kinetik enerjisi ışığın şiddeti artarsa artar fakat ışığın frekansının değişmesiyle değişmez. Bunun yerine yayılan

elektronun kinetik enerjisinin ışığın şiddetinden bağımsız olması, ancak ışığın frekansının artmasıyla da arttığı gözlenir.

1905'te Albert Einstein ışığın foton olarak adlandırılan parçacıklardan oluştuğu görüşüyle bu gözlemlerin açıklanabileceğini göstermiştir ve bir fotonun enerjisini aşağıdaki eşitlikle göstermiştir.

$$E_{\text{foton}} = h\gamma \quad (3.1)$$

Metaldeki bir elektron bir foton absorpladığı zaman absorplanan fotonun enerjisinin bir kısmı elektronu metalde tutan kuvveti yenmek için kullanır ve kalanı elektron metalden koptuktan sonra kinetik enerji olarak görülür. Enerjinin korunumu aşağıdaki eşitlikle verilir:

$$h\gamma = \phi + \frac{1}{2}mv^2 \quad (3.2)$$

Burada  $\phi$  : bir elektronun metalden kopması için ihtiyaç duyulan minimum enerjidir,  $\frac{1}{2}mv^2$  : yayılan elektronun maksimum kinetik enerjisidir. Işık frekansındaki artma fotonun enerjisini artırır ve böylece yayılan elektronun kinetik enerjisi artar. Sabit frekansta ışık şiddetindeki artma metale çarpan fotonun oranını artırır ve böylece elektronların emisyon oranı artar. Fakat her bir yayılan elektronun kinetik enerjisi değişmez.

Fotoelektrik etki, ışığın dalga özelliği göstermesine ilave olarak parçacık davranışı gösterdiğini açıklar. 19. asrın sonunda elektrik yüklü tüplerin ve doğal radyoaktivitenin araştırılması, atom ve moleküllerin yüklü parçacıklardan oluştuğunu göstermiştir.

1909 yılında başlayarak, Rutherford, Geiger ve Mars; ince metal levha içinden alfa parçacıkları demetini geçirerek bir seri deney yaptılar ve floresans ekran üzerine ışığın düşmesini sağlayarak parçacıkların sapmasını gözlediler. Alfa parçacıkları, doğal radyoaktif bozunmadan elde edilen pozitif yüklü helyum çekirdekleridir.

Rutherford, alfa parçacıklarının çoğunun levhadan sapmadan geçtiğini fakat birkaç tanecik miktarının büyük sapmalara uğradığını çok az miktarının geri döndüğünü gözledi. Eğer pozitif yük atom içinde yayılırsa (1904'de J.J. Thomson'un önerdiği gibi) yüksek enerjili alfa parçacığı atomdan geçerken Coulomb itme kuvvetleri azalır ve atomun merkezinde sıfır olur. Böylece Rutherford, eğer pozitif yük çok küçük olarak konsantre olursa ağır çekirdek olarak böyle büyük sapmaların olabileceği sonucunu çıkarmıştır.

Rutherford 1911'de, gezegenlerin güneş etrafında dönmesinde olduğu gibi, değişik yörüngelerde çekirdek etrafında da elektronların döndüğü bir atom modeli önermiştir. Fakat bu modelde temel bir zorluk vardır. Klasik elektromanyetik teoriye göre hızlandırılmış yüklü parçacık elektromanyetik dalga şeklinde enerji yayar ve sabit hızda çekirdek etrafında dönen bir elektron hızlandırılmıştır. Hızlanan bu vektörün yönü devamlı olarak değişir ve böylece Rutherford modelinde ki elektronlar sürekli olarak radyasyonla enerji kaybeder. Bunun için de çekirdeğe doğru spiral yapar. Bu nedenle, klasik fiziğe göre, Rutherford atomu stabil değildir ve bu atom modeli geçerliliğini kaybetmiştir.

Bu güçlüğü yenmenin mümkün yolu 1913 yılında Niels Bohr tarafından önerilmiştir. Bohr, hidrojen atomundaki elektronun enerjisinin kuantlaştığını ve elektronun sadece verilen yörüngede hareket ettiğini kabul etmiştir. Elektron Bohr yörüngesinden diğerine geçiş yaptığı zaman frekansı  $\gamma$  olan ışık fotonuna karşılık gelen enerji absorplanır veya yayınlanır.

$$E_{üst} - E_{alt} = h\gamma \quad (3.3)$$

Burada  $E_{üst}$  ve  $E_{alt}$  üst ve alt durumların enerjisidir.

Bohr hidrojen atomunun enerji seviyelerine ait bir formül türetmek için Newton mekaniğini kullanmıştır ve (1-3) formülünü kullanarak gözlenen hidrojen spektrumuna uygunluk elde etmiştir. Fakat Bohr teorisi, Helyum spektrumunu açıklamakta başarısız olduğu için moleküllerdeki kimyasal bağları açıklayamamıştır.

Bohr modelindeki temel güçlük atomlardaki elektronik hareketleri tanımlamak için klasik Newton mekaniğini kullanmaktan kaynaklanır. Ayrı frekansları gösteren atomik spektrumlarından elde edilen sonuçlar, hareket için sadece belirli enerjilerin izinli olduğunu gösterir. Elektronik enerji kuantlaşmıştır. Fakat Newton mekaniği enerjinin sürekli değişimine izin verir. Dalga hareketinde kuantlaşma olmaz. Bu sonuçlardan yararlanarak Louis de Broglie elektronların hareketinin bir dalga görünüşüne sahip olabileceğini öne sürmüştür ve kütlesi  $m$  ve hızı  $v$  olan bir elektronun dalga uzunluğunu fotonlara benzer olarak aşağıdaki şekilde tanımlamıştır.

$$\lambda = \frac{h}{mv} = \frac{h}{P} \quad (3.4)$$

Burada  $P$  : lineer momentumdur. Herhangi bir parçacığın enerjisi (fotonuda içeren) Einstein'ın özel relativite teorisine göre  $E = mc^2$  olarak ifade edilebilir. Burada  $c$  : ışık hızı,  $m$  : parçacığın relativistik kütlesidir.  $E_{foton} = h\gamma$  eşitliğini kullanarak  $mc^2 = h\gamma = \frac{hc}{\lambda}$  ve  $\lambda = \frac{h}{mc} = \frac{h}{P}$  eşitliğini  $c$  hızında hareket eden bir foton için elde ederiz. Eşitlik 1-4 bir elektron için uygun denklemdir.

1927'de Dawisson ve Germer deneysel olarak, elektronları metalden kopararak ve girişim etkilerini gözleyerek de Broglie'nin hipotezini doğrulamıştır. 1932'de aynı etkiyi helyum atomu ve hidrojen molekülüyle gözlemiş ve böylece dalga etkisinin elektronlara mahsus olmadığını ancak mikroskopik parçacıklar için hareketin genel kanunlarından çıkarıldığını doğrulamıştır.

Klasik fiziğin dalga ve parçacık kavramını kullanarak elektron davranışının hassas tanımı yapabilmesi imkansızdır. Klasik fiziğin kavramları makroskopik dünyadaki deneylerden çıkarılmıştır ve mikroskopik dünyanın uygun bir tanımını vermez. Evrim makroskopik olaylarla etkili bir şekilde uğraşmaya ve onu anlamaya izin verecek şekildedir. İnsan sinir sistemi atomik ve moleküler seviyedeki olaylarla uğraşacak şekilde gelişmemiştir. Bu nedenle böyle olayları tamamen anlamamak şaşırtıcı değildir.

17. asrın sonunda, Isaac Newton mikroskopik cisimlerin hareket kanununu ifade eden klasik mekaniği keşfetti. 20. yüzyılın başlarında fiziksel klasik mekaniğin, atomların ve moleküllerin çekirdeği ve elektronları gibi çok küçük parçacıkların davranışlarını doğru bir şekilde tanımlayamadığını anlaşılmıştır. Böyle küçük parçacıkların davranışı Kuantum mekaniği olarak adlandırılan kanunlarla tanımlanır.

Organik kimyacılar, moleküllerin görelî stabilitesini tahmin etmek, reaksiyon ara ürününün özelliklerini hesaplamak, kimyasal reaksiyonların mekanizmasını hesaplamak, bileşiklerin aromatikliğini yorumlamak ve NMR spektrumunu yorumlamak için kuantum mekaniğini kullanır. Anorganik kimyacılar ise geçiş metal kompleks iyonlarının özelliklerini açıklamak ve yorumlamak için kuantum mekaniği metotlarını kullanırlar.

### 3.2.2 Kuantum mekaniğinde kullanılan temel kavramlar ve tek elektronlu atomların incelenmesi

Kuantum mekaniğindeki temel kavramları kısaca tanımlarsak;

Postüla: Matematikteki aksiyon (sezgisel olarak yorumlanabilen fakat ispatlanamayan) kelimesinin aynısıdır.

Operatör: Bir fonksiyona etki ederek onu diğeri bir fonksiyona dönüştürür.

Lineer Operatör: Keyfi  $\Psi_1$  ve  $\Psi_2$  fonksiyonları için  $\hat{A}(c_1\Psi_1 + c_2\Psi_2) = c_1\hat{A}\Psi_1 + c_2\hat{A}\Psi_2$  eşitliği sağlanıyorsa  $\hat{A}$  operatörüne lineer operatör denir. Burada  $c_1$  ve  $c_2$  keyfi karmaşık sayılardır.

Öz değer:  $\hat{A}$  operatörü için  $\hat{A}\Psi = \lambda\Psi$  denkleminde öz değer denklemi, bu eşitliği sağlayan  $\Psi$ 'lere öz fonksiyonlar,  $\lambda$ 'lara ise öz değer denir. Öz değerler herhangi bir sayıdır. Bir fonksiyonun öz fonksiyon olabilmesi için; sürekli, sonlu ve tek değerli olması gerekir. Yani standart koşulları sağlaması gerekir.

Kuantum mekaniği postülalarına göre;

- 1) Herbir fiziksel nicelik lineer (doğrusal ) bir operatör (işlemci) ile ifade edilir. Bu operatörlerin özdeğerleri fiziksel niceliğin alabileceği mümkün değerleri gösterir.
- 2) Kuant yada kuantum sistemi hilbert uzayında bir durum vektörü veya  $\Psi(r,t)$  dalga fonksiyonu ile karakterize edilir.

Hidrojene Benzer atomlar (tek elektronlu) için Schrödinger eşitliğini kullanarak enerji ve dalga fonksiyonunu inceleyelim. Hidrojene Benzer atomlar için zamandan bağımsız Schrödinger denklemi

$$-i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \hat{H}\Psi \quad (3.5)$$

Kararlı durumlar için Schrödinger denklemi

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3.6)$$

(3.6) eşitliğiyle verilir. Küresel simetrik alandaki parçacık için Hamilton operatörü

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\Delta + U(r) \quad (3.7)$$

şeklindedir. Eşitlik (3.7) de  $\Delta$  Laplace operatörü olup (3.8) nolu eşitlikle ifade edilir.

$$\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (3.8)$$

Laplace operatörünün küresel koordinatlardaki eşiti;

$$\Delta = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{\Lambda}{r^2} \quad (3.9)$$

şeklinde iken eşitlik (3.9) teki  $\Lambda$  :

$$\Lambda = \frac{1}{\sin\theta} \frac{\partial}{\partial\theta} \left( \sin\theta \frac{\partial}{\partial\theta} \right) + \frac{1}{\sin^2\theta} \frac{\partial^2}{\partial\varphi^2} \quad (3.10)$$

eşitliğiyle verilir.  $\hat{L}^2$  operatörünün küresel koordinatlardaki eşiti ise;

$$\hat{L}^2 = \hat{L}_x^2 + \hat{L}_y^2 + \hat{L}_z^2 \quad (3.11)$$

eşitliğidir. Eşitlik (3.11) da  $\hat{L}_x$  ,  $\hat{L}_y$  ,  $\hat{L}_z$  operatörlerini küresel koordinatlardaki değerlerini yazıp gerekli düzenlemeler yapılırsa  $\hat{L}^2$  nin küresel koordinatlardaki eşiti;

$$\hat{L}^2 = -\hbar^2 \left[ \frac{1}{\sin\theta} \frac{\partial}{\partial\theta} \left( \sin\theta \frac{\partial}{\partial\theta} \right) + \frac{1}{\sin^2\theta} \frac{\partial^2}{\partial\varphi^2} \right] = -\hbar^2 \Lambda \quad (3.12)$$

eşitliğindeki gibi olur. Küresel simetrik alandaki parçacığın Hamilton operatörünün küresel koordinatlardaki eşiti ise;

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2mr^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) - \frac{\hbar^2 \Lambda}{2mr^2} + U(r) \quad (3.13)$$

yada

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2mr^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{\hat{L}^2}{2mr^2} + U(r) \quad (3.14)$$

şekillerinde verilir.

$[\hat{H}, \hat{L}_z] = \hat{H}\hat{L}_z - \hat{L}_z\hat{H} = 0$  ifadesinde görüldüğü gibi iki operatör komutatif ise, yani  $[\hat{A}, \hat{B}] = 0$  ise, bu iki operatör ortak özfonksiyonlara sahiptirler ve bu operatörlere uygun fiziksel nicelikler aynı anda kesin değerlere sahip olabilirler. İki operatörün komutatif olma özelliğinden yararlanarak ve  $[\hat{L}^2, \hat{L}_z] = 0$  ile

$[\hat{H}, \hat{L}^2] = [\hat{H}, \hat{L}_z] = 0$  olduğu için  $\hat{L}^2$ ,  $\hat{L}_z$  ve  $\hat{H}$ 'in ortak öz fonksiyonlara sahip olduğunu söyleyebiliriz.  $\hat{L}^2$  operatörü sadece  $\theta$  ile  $\varphi$  açılara bağlı olup özfonksiyonları küresel harmoniklerdir.  $\hat{L}^2$  operatörünün özdeğer denklemi :

$$\hat{L}^2 Y_{lm}(\theta, \varphi) = \hbar l(l+1) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (3.15)$$

eşitliğiyle verilir. Burada  $l = 0, 1, 2, 3, \dots, (n-1)$  değerlerini alır.  $\hat{L}^2$  operatörü ile  $\hat{H}$  operatörü ortak özfonksiyonlara sahip olduğundan (3.6) eşitliğinin çözümü :

$$\Psi(r, \theta, \varphi) = f(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (3.16)$$

eşitliğindeki gibi arar ve gerekli düzenlemeleri yaparsak zamandan bağımsız kararlı durum Schrödinger denklemini :

$$\left( -\frac{\hbar^2}{2mr^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{\hat{L}^2}{2mr^2} + U(r) \right) f(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) = E f(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (3.17)$$

şeklinde elde ederiz. Eğer parçacık küresel simetrik alanda hareket ediyorsa yani  $\theta$  ve  $\varphi$  açılara bağlı değilse  $Y_{lm}(\theta, \varphi)$ 'leri ihmal ederek gerekli düzenlemeler yapılırsa Schrödinger denklemi ;

$$-\frac{\hbar^2}{2mr^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \hbar^2 \frac{l(l+1)}{2mr^2} f + Uf = Ef \quad (3.18)$$

eşitliğindeki gibi olur. (3.18) eşitliği çeşitli yaklaşımlar ve düzenlemeler yapılarak çözümlerse hidrojene benzer atomlar için radyal dalga fonksiyonu  $R(\rho)$ ;

$$R_{nl}(\rho) = N_{nl} e^{-\alpha\rho} \rho^{l+1} L_{n+l}^{2l+1} \left( \frac{2Z}{na} r \right) \quad (3.19)$$



şeklinde olur. Burada  $L$  Laguerre polinomu,  $N_{nl}$  normalizasyon sabitidir. Hidrojene benzer atomların radyal kısmı Laguerre polinomlarıyla ifade edilir. Hidrojene benzer atomlar için kararlı durum dalga fonksiyonu :

$$\Psi(r, \theta, \varphi) = \frac{1}{r} R_{nl}(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (3.20)$$

eşitliğindeki gibidir.

$$xy'' + (1-x)y' + qy = 0 \quad ; \quad q \in N \quad (3.21)$$

denkleminde laguerre denkleminin denir ve çözümü :

$$y = L_q(x) = e^x \frac{d^q}{dx^q} (x^q e^{-x}) \quad (3.22)$$

şeklinde aranır. (3.22) eşitliğinde  $L_q(x)$ 'e laguerre polinomları denir.

Sonuç olarak;  $1s \bar{e}$  na sahip hidrojene benzer atom için ( $n=1, l=0$ ) radyal dalga fonksiyonu yani temel durum dalga fonksiyonu:

$$R_{10} = cre^{-\frac{zr}{a}} \quad (3.23)$$

eşitliğindeki gibidir. Sistemin enerjisinin minimum değere sahip olduğu duruma temel durum denir.

Eğer alan küresel simetrik değilse küresel harmonikleride göz önüne almamız gerekir. (3.12) numaralı denklem gerekli düzenlemeler yapılarak çözüldüğü zaman  $L^2$ 'nin özfonksiyonları :

$$Y_{lm}(\theta, \varphi) = C_{lm} P_l^{|m|}(\cos \theta) e^{im\varphi} \quad (3.24)$$

şeklinde olur. Burada  $P_l^{m|}$  Legendre denklemi denir .

$$F(x) = P_l(x) = \frac{1}{2^l l!} \frac{d^l}{dx^l} (x^2 - 1)^l \quad (3.25)$$

eşitliğindeki  $P_l(x)$ 'lere Legendre polinomları denir.  $P_l(x)$ 'ler  $l$ . mertebeden bir polinomdur.

$$\frac{d}{dx} \left[ (1-x^2) \frac{dF}{dx} \right] + \left( \lambda - \frac{m^2}{\sin^2 \theta} \right) F = 0 \quad (3.26)$$

eşitliğinin çözümleri ise  $m \geq 0$  için :

$$F(x) = P_l^m(x) = \frac{1}{2^l l!} (1-x^2)^{m/2} \frac{d^{l+m}}{dx^{l+m}} (x^2 - 1)^l \quad (3.27)$$

şeklindedir.  $m < 0$  için ise;

$$F(x) = P_l^m(x) = (-1)^m \frac{(l+m)!}{(l-m)!} P_l^{m|}(x) \quad (3.28)$$

şeklinde olur ve  $P_l^m(x)$ 'lere genelleşmiş legendere fonksiyonu denir. Ancak  $P_l^m(x)$ 'ler  $m$ 'in çift değerleri için polinomdur. Bunları göz önüne alarak  $\hat{L}^2$  operatörünün özfonksiyonları;

$$F(\theta, \varphi) = f(\theta) e^{im\varphi} = C_{lm} P_l^{m|} \cos \theta e^{im\varphi} = Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (3.29)$$

$Y_{lm}(\theta, \varphi)$  yani küresel harmoniklerdir.

Hidrojene benzer atomlar için kararlı durum Schrödinger denklemi  $\hat{H}\Psi = E\Psi$  şeklin olduğunu daha öncede belirtmiştik. Burada  $\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \Delta + U(r)$  ve

$\Psi(r, \theta, \varphi) = \frac{1}{r} R_{nl}(r) Y_{lm}(\theta, \varphi)$  şeklindedir. Sonuç olarak  $\hat{H}\Psi = E\Psi$  kararlı durumlar için Schrödinger denkleminde Hamiltonian ve  $\Psi$  dalga fonksiyonu ifadelerini yerine yazarsak ve düzenlersek hidrojene benzer atomlar için enerji:

$$E_n = -\frac{k^2 e^4}{2\hbar^2} \frac{z^2}{n^2} \quad (3.30)$$

şeklinde bulunur.

### 3.2.3 Çok Elektronlu atomların incelenmesi

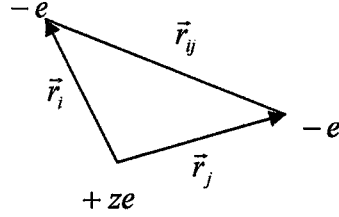
He ve Li için çok hassas dalga fonksiyonu, varyasyon fonksiyonlarındaki iç elektronik etkileşimler ihmal edilerek hesaplanmıştır. Atom numarası daha yüksek olan atomlar için iyi bir dalga fonksiyonu bulmakta en iyi yaklaşım Hartree-Fock metodunu kullanarak ilk yaklaşık dalga fonksiyonunu hesaplamaya dayanır. N elektronlu yani çok elektronlu sistemlerde atom ve moleküler orbitallerin kullanımı için Hartree-Fock yöntemi temel bir yöntemdir. N elektronlu (yani çok elektronlu) atom için Hamilton operatörü;

$$\hat{H} = \left[ \sum_{i=1}^N \left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{kze^2}{r_i} \right) + \sum_{i<j} \frac{ke^2}{r_{ij}} \right] + \Delta E_{SL} + \Delta E_{ciy} \quad (3.31)$$

eşitliğindeki gibidir. Burada ilk terim; çok elektronlu atom için kinetik enerji operatörü, ikinci terim; nötr bir atom için elektron ve  $Ze$ ; yüklü çekirdek arasındaki çekimi ifade eden potansiyel enerji terimidir. Üçüncü terim, elektronlar arasındaki itmeden kaynaklanan potansiyel enerjidir ( $i<j$  olmasının nedeni elektronlar arasındaki itmenin 2 kez hesaplanmasını engellemek içindir). Dördüncü terim spin-yörünge etkileşim enerjisi ve son terim çok ince yapı etkileşim enerjisini gösterir. Buna göre çok elektronlu sistemler için Schrödinger denklemi :

$$\left\{ \left[ \sum_{i=1}^N \left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{kze^2}{r_i} \right) + \sum_{i<j} \frac{ke^2}{r_{ij}} \right] + \Delta E_{SL} + \Delta E_{ciy} \right\} \Psi = E\Psi \quad (3.32)$$

eşitliğiyle verilir. Örneğin 2 e<sup>-</sup>lu bir sistem olan He atomunun şematik olarak gösterilişi aşağıdaki gibidir.



Şekil 3.2. He atomunun şematik olarak gösterilmesi.

$$\left\{ \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_1^2 - \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_2^2 - \frac{kZe^2}{r_1} - \frac{kZe^2}{r_2} \right] + \frac{ke^2}{r_{ij}} + \Delta E_{SL} + \Delta E_{civ} \right\} \Psi = \hat{H}\Psi \quad (3.33)$$

Hartree-Fock yönteminin gelişim aşaması 1927 yılında Hartree ile başlar. Hartree atom numarası büyük olan atomlar için kendi içinde uyumlu alan metodu olarak adlandırılan bir tür varyasyon yöntemi geliştirmiştir. Hartree yönteminde her elektronun küresel simetrik alanda hareket ettiğini kabul etmiştir. Bu alan çekirdek ile diğer elektronların alanlarının toplamından oluşur. Söz konusu elektronun küresel simetrik potansiyel enerjisi  $U(r_i)$  olduğuna göre, atomdaki N tane elektron Schrödinger denklemini N tane denkleme ayırarak her bir elektron kendine özgü bir denklemlerle ifade edilebilir.

Hartree ye göre böyle çok elektronlu bir sistemde  $i$ . elektronun potansiyel enerjisi :

$$U_i(r_i) = -\left( \frac{Ze}{r_i} \right) + \sum_{i \neq k} \int \frac{\Psi_k^* \Psi_k}{r_{ik}} e^2 d\tau \quad (3.34)$$

eşitliğindeki gibidir. Burada ilk terim elektron çekirdek etkileşmesinden kaynaklanan potansiyel enerjisi, ikinci terim ise elektronun diğer bütün elektronlarla etkileşiminden kaynaklanan potansiyel enerjisi göstermektedir.

Her elektron, diğer bütün elektronların ortalama potansiyeliyle karşı karşıyadır. i elektronun karşı karşıya olduğu k elektronundan ötürü karşılaştığı elektrostatik potansiyel enerji:

$$U_{ik}(r_{ik}) = \int \Psi_k^* \Psi_k \frac{e^2}{r_{ik}} d\tau_k \quad (3.35)$$

şeklindedir.

Varyasyon yönteminde olduğu gibi birkaç adımlık hesapla her elektron için uygun bir potansiyel enerji bulunur. Bu potansiyel enerji 'kendi içinde uyumlu alan potansiyel enerjisi' olup Schrödinger denkleminde yerine konur. Schrödinger denkleminin çözümünden dalga fonksiyonu bulunur ve bu dalga fonksiyonu tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımı olarak yazılır.

$$\Psi_N(r_1, \dots, r_n) = \Psi_1(r_1) \Psi_2(r_2) \dots \Psi_n(r_n) \quad (3.36)$$

Genel enerji ifadesi:

$$E = \frac{\int \Psi_H^* H \Psi_H d\tau}{\int \Psi_H^* \Psi_H d\tau} \quad (3.37)$$

şeklindedir. Çok elektronlu atom için enerji değerini bulacak olursak, normalizasyon kanununa göre:

$\int \Psi_H^* \Psi_H d\tau = 1$  olduğu için enerji :

$$E = \int \Psi_1(r_1) \dots \Psi_n(r_n) \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{Ze^2}{r_i} + \sum_i \sum_j \frac{e^2}{r_{ij}} \right] \Psi_1(r_1) \dots \Psi_n(r_n) d\tau_1 \dots d\tau_n \quad (3.38)$$

eşitliğindeki gibi olur. (3.38) eşitliğinde  $\sum_i$  ifadesini integralin dışına alarak

yeniden düzenleme yapılırsa:

$$E = \sum_{i=1}^n \left\{ \int \Psi_i \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{Ze^2}{r_i} \right] \Psi_i(i) d\tau_i \right\} \left\{ \Psi_1^2(1) \dots \Psi_n^2(n) + \frac{e^2}{2r} \sum_{j=1}^n \left[ \iint \Psi_i^2(i) \Psi_j^2(j) d\tau_i d\tau_j \right] \right\} \quad (3.39)$$

$$\left\{ \int \Psi_1^2(1) \dots \int \Psi_n^2(n) d\tau_1 d\tau_n \right\}$$

eşitliği elde edilir. Bu eşitlikte normalizasyon koşulu dikkate alınarak yeniden düzenleme yapılırsa:

$$E = \sum_{i=1}^n \left\{ \int \Psi_i \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{Ze^2}{r_i} \right] \Psi_i(i) d\tau_i + \frac{e^2}{2r} \sum_{j=1}^n \iint \Psi_i^2(i) \Psi_j^2(j) d\tau_i d\tau_j \right\} \quad (3.40)$$

eşitliği elde edilir. Eşitlik (3.40)'daki ilk integral Core integrali, ikinci integral ise Coulon integrali olarak yazılabilir.

$$H_i = \int \Psi_i \left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{Ze^2}{r_i} \right) \Psi_i d\tau_i \quad (3.41)$$

Eşitlik (3.41) şeklindeki integrale Core integrali ;

$$J_{ij} = \frac{e^2}{r} \iint \Psi_i^2(i) \Psi_j^2(j) d\tau_i d\tau_j \quad (3.42)$$

Eşitlik (3.42) şeklindeki integrale ise Coulon integrali denir. Core ve Coulon integrallerinden yararlanarak enerji ifadesini yeniden düzenlersek :

$$E = \sum_{i=1}^n H_i + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_j^n J_{ij} \quad (3.43)$$

eşitlik (3.43) elde edilir. Sonuç olarak Hartree enerjisi:

$$E_{Hartree} = \sum_i H_i + \sum_{i<j} J_{ij} \quad (3.44)$$

eşitlik (3.44)'deki gibidir. Hartree'nin bu yöntemi Fock tarafından geliştirilerek Hartree-Fock yöntemi olarak adlandırılmıştır.

Hartree-Fock yaklaşımı; Schrödinger denklemini en açık şekilde basitleştirerek değişkenlerine ayırmaya dayanır. Hartree-Fock yaklaşımına göre her bir elektron bağımsız olarak hareket eder. Buna göre Hartree-Fock enerjisi :

$$E_{HF} = \sum_i H_i + \frac{1}{2} \sum_{ij} (J_{ij} - K_{ij}) \quad (3.45)$$

yada

$$\epsilon_i = H_i + \sum_j (J_{ij} - K_{ij}) \quad (3.46)$$

şeklindedir. Hartree ve Hartree-Fock enerjileri mukayese edildiğinde Hartree-Fock enerjisi :

$$E_{HF} = \sum_i \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij} (J_{ij} - K_{ij}) \quad (3.47)$$

şeklindedir. Eşitlik (3.47) daha da düzenlenirse :

$$E_{HF} = \frac{1}{2} \sum_i \epsilon_i + H_i \quad (3.48)$$

eşitliği elde edilir ki buradan toplam enerjinin tek tek orbitallerin Hartree-Fock enerjilerinin toplamı olmadığı görülür. Sonuç olarak Hartree-Fock yöntemine göre N elektronlu atom için Schrödinger denklemini ilk yaklaşıklıkla çözersek :

$$\hat{H}_0 = \left[ \sum_{i=1}^N \left( -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \frac{kze^2}{r_i} \right) + \sum_{i<j} \frac{ke^2}{r_{ij}} \right] \quad (3.49)$$

elde edilir.

$\hat{H}_0 \Psi_0 = E_0 \Psi_0$  denkleminin çözümünde,  $\sum_{i<j} \frac{ke^2}{r_{ij}}$  terimini çarpanlarına ayırmak zor olduğu için çözüm Hartree Fock yöntemi uygulanarak bulunur. Bu yönteme ayrıca Bağımsız Parçacık Model’de denir. İlk yaklaşımdaki  $\hat{H}_0$  operatöründeki elektron-elektron ve elektron-çekirdek etkileşimleri yerine  $U_i(r_i)$  ’yi kullanarak :

$$\hat{H}_0 = \sum_{i=1}^N -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + U_i(r_i) \quad (3.50)$$

eşitliği şeklinde  $\hat{H}_0$  operatörünü yazarak, Schrödinger denkleminin çözümünü ararsak:

$$\left[ \sum_{i=1}^N -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + V_i(r_i) \right] \Psi_T = E_T \Psi_T \quad (3.51)$$

eşitliği elde edilir. Parçacıklar arasındaki etkileşimleri ihmal ettiğimiz için sistemin toplam dalga fonksiyonunu

$$\Psi_T = \Psi_{(1)} \Psi_{(2)} \dots \Psi_{(N)} \quad (3.52)$$

eşitliğindeki gibi her bir dalga fonksiyonunun çarpımı olarak yazabilir. Toplam enerji ise :

$$E_T = E_{(1)} + E_{(2)} + \dots + E_{(N)} \quad (3.53)$$

eşitliği şeklinde yazılabilir. Toplam enerji ve toplam dalga fonksiyonu ifadelerini çok elektronlu atom için yazılan Schrödinger denkleminde yerine konursa;



$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + U_i(r_i) \right] \Psi(\vec{r}_i) = E_{(i)} \Psi(\vec{r}) \quad ; \quad i = 1, 2, 3, \dots, N \quad (3.54)$$

eşitliği şeklinde yazarak,  $N$  tane bu şekilde denklem elde edilir. Sonuç olarak bir parçacık denklemi

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + U(r) \right] \Psi(\vec{r}) = E \Psi(\vec{r}) \quad (3.55)$$

eşitliği şeklinde yazılabilir. Burada  $U(r)$  potansiyelini biz seçeriz fakat seçtiğimiz potansiyel elektronun diğer tüm elektronlarla ve çekirdek ile etkileşimini veren bir potansiyel enerji olmalıdır.

Hartree Fock yaklaşımıyla elde edilen enerjiden daha hassas bir enerji elde etmek istersek korelasyon enerjisini kullanabiliriz. bir çok elektronun etkileşime girdiği bir sistem için gerçek dalga fonksiyonu asla tek bir determinant veya birkaç determinantın bileşimi değildir. Bununla beraber Korelasyon enerjisi

$$E_{cor}^{HF} = E - E_{HF} \quad (3.56)$$

olarak tanımlanır. Korelasyon enerjisini bulmakta kullanılan metodlar konfigürasyon etkileşimi ve body pertürbasyon tekniği denen bir çok determinantın lineer kombinasyonu şeklindedir.

### 3.3 Yarı-Deneysel Yöntemler

Bir ab initio HF-SCF hesaplamalarında gerekli zamanın en büyük bölümü integralleri çözmek ve hesaplamak için harcanır. Zamanı azaltmak için en kısa yol bu integrallerin bazılarını yaklaşık olarak çözmek veya ihmal etmektir. Yarı-deneysel yöntemler sistemin sadece valans elektronlarını veya  $\pi$  elektronlarını (özellikle karbonhidratlarda) göz önüne alarak hesaplamaları azaltmayı başarır. Bu yöntem, kapalı kabuk sistemleri için Roothaan-Hall denklemlerini kullanır. Roothaan-Hall

matris denkleminde üstte binme matrisi S birim matris I' ya eşitlenir. Böylece genel denklem  $FC=CE$  olur ve standart matris formunu alır.

Geliştirilmiş Hückel hesaplamaları dışında yarı-deneysel yöntemler, belirli diferansiyel üst üste binme terimlerin ihmal matematiksel yaklaşımını temel alır. Bu yaklaşımlar deneysel parametrelerle düzenlenir ve deneysel sonuçlara uygun ayarlanabilir parametrelerle Schrödinger denkleminde yeni bir yaklaşım kullanır. Moleküller için Schrödinger denklemini çözmek için ana zorluk iki elektron integrallerinin büyük sayısıdır ( $\sim N^4$ ).  $\phi_\mu^A$ , A atomunda merkezlenmiş atomik orbital,  $\phi_\mu^B$ , B atomunda merkezlenmiş atomik orbital olarak, temel fonksiyon  $\phi_\mu^A \cdot \phi_\mu^B$  için üst üste binme integrali

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_\mu^A(r_1) \phi_\nu^B(r_1) dr_1 \quad (3.57)$$

ile verilir. Diferansiyel üst üste binme yaklaşımı, bir çok durumda  $S_{\mu\nu} \ll 1$  olduğunu ve yukarıdaki integralin ihmal edilebilir olduğunu söyler. Birçok yarı deneysel teori sıfır diferansiyel üst üste binme (ZDO) yaklaşımını temel alır. Farklı orbitallerin çiftleri arasındaki üst üste binme  $dr_1 dr_2$  bütün hacim elemanları için sıfıra eşittir:

$$\phi_\nu^A \phi_\nu^B dr_1 dr_2 = 0 \quad (3.58)$$

İkinci temel yaklaşım iki atomik orbital  $\phi_\mu^A$  ve  $\phi_\mu^B$  farklı atomlara yerleşirse, diferansiyel üstüste binme diatomik diferansiyel üst üste binme

$$\phi_\mu^A \phi_\nu^B = \phi_\mu^A \phi_\nu^A \delta_{AB} \quad (3.59)$$

olarak ifade edilir. Eğer  $\phi_\mu^A$  ve  $\phi_\mu^B$  aynı atomlarda ise, monoatomik üst üste binme olur. ZDO yaklaşımı iki elektron itme integraline  $(\mu\nu|\lambda\sigma)$  uygulanırsa,  $\mu \neq \nu$  ve  $\lambda \neq \sigma$  için integral sıfıra eşit olur. Sıfır diferansiyel üstüste binme ve diatomik diferansiyel üst üste binme, genel denklemlerde büyük bir basitleştirme yapar. En büyük basitleştirme diferansiyel üst üste binmenin tamamen ihmal (CNDO) ile olur.

Diferansiyel üst üste binmenin kısmi olarak ihmalı INDO, CNDO'daki yanlış ifade edilmiş problemlerin bazılarını düzeltir. INDO ve MINDO/3 (değiştirilmiş INDO'nun 3. versiyonu), aynı yaklaşımın farklı ifadeleridir. INDO, özellikle tekli ve üçlü yarılmalarında iyi sonuçlar verir MINDO/3, diferansiyel üst üste binmenin değişen orta ihmalidir (Bingham et al. 1975a-d). Büyük organik moleküllerin elektronik özelliklerini hesaplamada, geometri optimizasyonunda ve toplam enerji hesaplamalarında kullanışlıdır. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir. Burada enerji ifadesi

$$E_N(A,B) = Z_A Z_B \left[ \gamma^{AB} + \left( \frac{1}{R_{AB}} - \gamma^{AB} \right) \exp(-\alpha_{AB} R_{AB}) \right] \quad (3.60)$$

ile verilir.  $Z_A$ , A atomunun nükleer yükü;  $Z_B$ , B atomunun nükleer yükü;  $\alpha_{AB}$ , A ve B atomlarının doğası ile ilgili parametrelerdir;  $\gamma^{AB}$ , iki merkezli itme integrali olup

$$\gamma^{AB} = \frac{1}{\left( R_{AB}^2 + \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{A_A} + \frac{1}{A_B} \right]^2 \right)^{1/2}} \quad (3.61)$$

ile verilir. Burada  $A_A$  ve  $A_B$  uygun bir merkezli iki elektron integrallerinin ortalamasıdır.

Diatomik Diferansiyel üst üste binmenin ihmalı (NDDO) yaklaşımı ise MNDO, AM1(Austin Model 1) ve PM3 (Parametric Method Number 3) metodlarının temelidir. MNDO geçiş metalleri dışında, periyodik tablonun 1. ve 2. satırlarında bulunan elementleri içeren organik moleküller için kullanışlıdır (Dewar et al. 1977). MINDO3'deki bazı yanlışları azaltır. SCF yöntemini kullanarak elektronik özellikler, optimize geometriler, toplam enerji ve oluşum ısılarını hesaplar. Enerji MINDO/3'den

$$E_N(A,B) = Z_A Z_B (s_A s_A | s_B s_B) \times [1 + \exp(-\alpha_A R_{AB}) + \exp(-\alpha_B R_{AB})] \quad (3.62)$$

denklemini ile farklılaşır.  $(s_A s_A | s_B s_B)$  iki merkezli itme integralleridir.

AM1, MNDO yönteminde özellikle hidrojen bağlarının yeniden oluşumu sırasında hatalı sonuçlar çıkmaktadır. Bir çok büyük molekül için yapılan MNDO hesaplamalarında, enerji değerinin beklenenden daha büyük çıkmasından dolayı Dewar ve arkadaşları (1985) AM1 yöntemini geliştirmişlerdir. Dewar ve arkadaşları MNDO hesaplamalarındaki yetersizliğin van der Waals mesafesindeki atomlar arasındaki itmelerin, olduğundan daha büyük ele almasından kaynaklandığını düşünmüştür. Periyodik tablonun birinci ve ikinci satırındaki elementleri içeren organik moleküller için uygulanan bir yöntemdir. SCF yöntemini kullanarak elektronik özellikleri, geometri optimizasyonu, toplam enerjiyi ve oluşum ısısını hesaplar. AM1 enerji ifadesi

$$E_N(A, B) = E_{MNDO} + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \times \left\{ \sum_i K_{A_i} \exp[-L_{A_i} (R_{AB} - M_{A_i})^2] + \sum_j K_{B_j} \exp[-L_{B_j} (R_{AB} - M_{B_j})^2] \right\} \quad (3.63)$$

eşitliği ile ifade edilir. Ek terimler L parametresiyle belirlenen küresel Gaussian fonksiyonlardır. Bu parametrelerin değerleri çok önemli değildir ve birçoğunda aynı değer kullanılır. Eşitlikteki M ve K parametreleri her atom için optimize olabilen parametrelerdir.

PM3, James J.P. Stewart (1989) tarafından geliştirildi. PM3, SCF yöntemini kullanarak organik moleküller ve ana grup elementleri için hesaplama yapar. AM1'den sadece parametrelerin değerlerinde farklılaşır. Bu hesaplama yöntemi moleküller üzerinde atomik yükleri belirlemesi için hesaplamalar yapar. Bu hesaplamalar bize molekülün geometrisini çok hızlı bir şekilde optimize etme imkanı tanır. Yüklerin hesaplanmasına ilaveten, molekülü tanımlayan bir çok parametrede elde edilebilir.

## **BÖLÜM 4 QSAR YÖNTEMLERİ ve ELEKTRON TOPOLOJİK (ET) METODUNUN SERİ BİLEŞİKLERE UYGULANMASI**

### **4.1 QSAR Yaklaşımlarında Kullanılan Parametreler**

Biyolojik olarak aktif olan bileşiklerin dizaynı ve tahminlerinde QSAR'ın önemi artık iyi bir şekilde bilinmektedir. QSAR'ı saptamaya yönelik oldukça çok sayıda yöntem vardır.(Hansch et al 1979) Bu yöntemlerin tümü, kimyasalların moleküler yapılarıyla biyolojik aktiviteleri arasında doğrudan bir korelasyon olduğu, verilen bilinen aktiviteye sahip olan bir bileşik setinden elde edilen QSAR'ın yeni bileşiklere yol açabileceği kavramları üzerine kurulmuşlardır. Bazı yöntemler, analiz edilmiş olan serilerin tüm aktif (veya inaktif) bileşiklerde ortak olan yapısal özellikleri elde etmeyi ve biyolojik aktivitelere yönelik tahmini kuralları formüle etmeyi hedefler. Bunun yanı sıra, çok parametrelili regresyon analizleri yoluyla biyolojik aktivite düzeyi ve sistemlerin fizikokimyasal (ve diğer) parametreleri arasındaki ampirik işlevsel ilişkileri bulmaya yönelik çabalar da vardır. Kantitatif ve kalitatif yöntemlerin uygun bir kombinasyonu ise en işe yarar olanıdır.

QSAR ile ilgili çok sayıda yöntem, örnek tanımlama teorileri (PRT) üzerine kuruludur.(Lewi, 1976) PRT kullanılarak bazı sınıflandırma kuralları geliştirilebilir ve bu sayede de çalışılmakta olan moleküller, aktif ve inaktif bileşikler şeklinde sınıflandırılabilir. PRT yöntemleri içinde en önemli olanları, molekülleri tanımlayan yöntemlerdir. Gerçekten de, aktiviteyi gösteren parametreler, yapılan molekül tanımlarına yönelik koşullar ne kadar iyi olurlarsa, örnek tanımlama ve moleküllerin

aktif ve inaktif şekilde sınıflandırılmaları da o denli iyi olur. Sonuçta, QSAR yöntemleri esas olarak, kullanılan moleküler tanımlayıcılarda farklılık gösterirler.

QSAR problemlerinde kullanılan PRT'nin bazı versiyonları, fiziksel olarak köklü elementler kullanılması yoluyla moleküllerin tanımlanmasına dayalıdır. Bunlar, yarı-yapısal analiz ve mantıki-yapısal analiz yöntemlerini kapsar.(Hodes et al 1977) Yarı yapısal analizde, ele alınmış olan aktivitenin moleküldeki belirli bazı yarı yapıların mevcudiyetine dayalı olduğu kabul edilmekte, bunların göreceli katkılarının ilgili yarı yapısallık içeren aktif bileşiklerin sayısı ile orantılı olduğu tahmin edilmektedir.

#### **4.2 Elektron-Topolojik Yaklaşımın Temel Prensipleri**

Kalitatif QSAR metotlarının eksiklikleri biyolojik aktiviteyi belirleyen moleküler özelliklerin yetersiz tanımından kaynaklanmaktadır. Özellikle metotlar üzerindeki (örneğin DC metodundaki) uzaysal yapı ve atomik bileşim tamamen yeterli verilmiş olmasına karşın, elektronik özelliklerin verilmesi oldukça yetersiz ve hatta tamamıyla göz ardı edilmiş durumdadır. Bu durum ise savunulamaz. Çünkü elektronik yapı, biyoreseptör ile karşılıklı hareket içinde bulunduğundan molekülün en önemli özelliğini oluşturmaktadır.

Öte yandan elektronik parametrelerin dahil edildiği yukarıda tartışılan kantitatif yöntemlerde ele alınan komponentler, tüm serilerde yapısal olarak benzer olmalarının gerekli olması nedeniyle fevkalade sınırlıdır. Elektron- topolojik QSAR yönteminin amacı daha önceki QSAR yöntemlerinin eksikliklerini gidermektir. Böylece (kısmen veya tamamen) moleküllerin tanımındaki elektronik yapının rolü göz ardı edilmekte veya sadece benzer yapıdaki komponent serileri ele alınmaktadır.

#### **4.3 ETM Sistemine Veri Oluşturan Programlar**

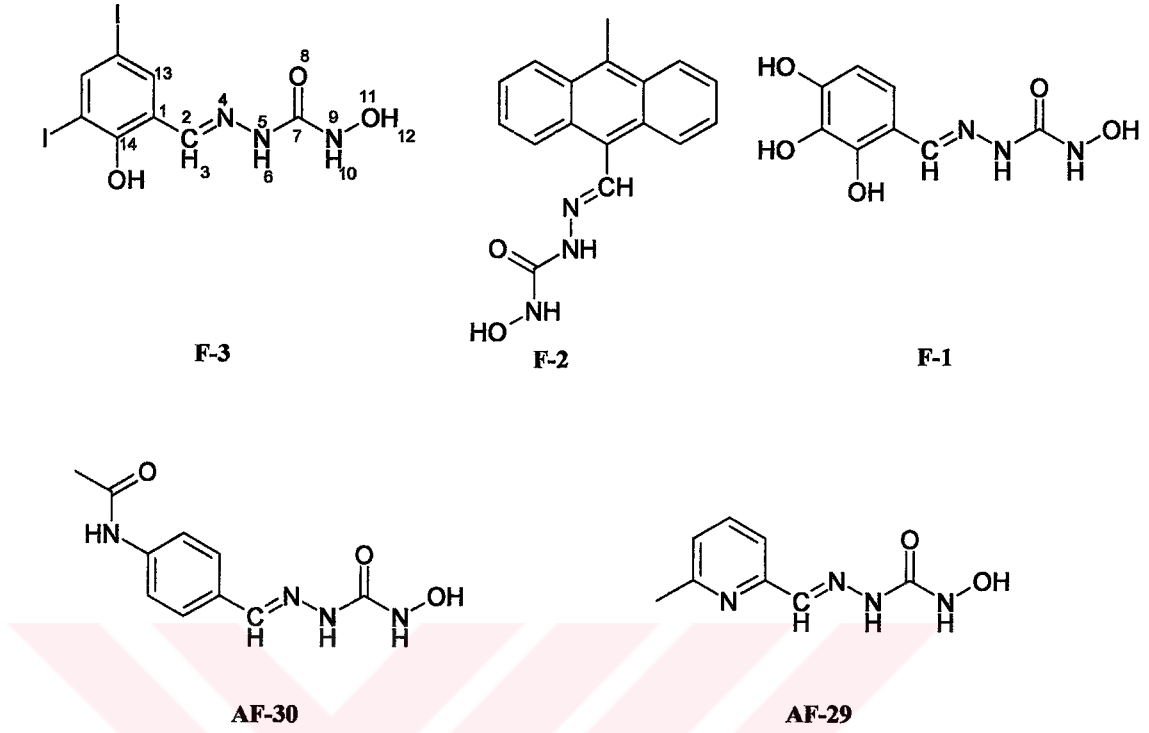
Bileşik serisinin elektron-topolojik metoduyla incelenmesinde izlenen hesap basamakları sırasıyla şunlardır;

- a) Konformasyon analizi,
- b) Elektronik yapının belirlenmesi,
- c) Elektronik parametrelerin (atomik yükler, bağ mertebesi, polarlanabilirlik ve HOMO (LUMO) enerjileri gibi) hesaplanması,
- d) ETMC matrisinin oluşturulması,
- e) Oluşturulan ETMC matrislerinden ETSA matrislerinin bulunması,
- f) Bileşiklerin taranması ve verilen biyolojik aktiflikte yeni bileşiklerin modellenmesi.

Tez kapsamında iki seri üzerinde çalışıldı. Bu seriler:

- 1) Hidroksisemikarbazitin 30 Schiff bazından oluşan birinci seri ise; 17 aktif ve 13 inaktif bileşikten oluşmaktadır.
- 2)  $\alpha - (N)$ -formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevlerinden oluşan ikinci seri; 34 aktif, 19 düşük aktiviteli ve 30 inaktif olmak üzere toplam 83 bileşikten oluşmaktadır.

Bu bölümde, Hidroksisemikarbazit'in otuz schiff bazının oluşturduğu seride bulunan her bir molekül PC modeli kullanılarak çizildi ve enerji minimizasyonu MMX programı kullanılarak yapıldı. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve üç inaktif (AF-30, AF-29) molekülün PC modeli göz önüne alınarak yapılan numaralandırmaya göre, yeniden numaralandırılarak düzenlenmiş ortak iskeleti Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Bölüm 4'de yapılan tüm işlemlerde Şekil 4.1'de ki ortak iskelette verilen numaralar kullanılmıştır.



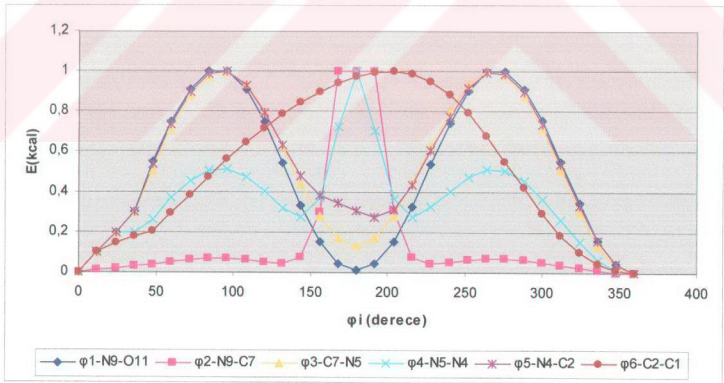
Şekil 4.1. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün iskeleti.

Molekülleri optimize ederken, molekülün yapısında herhangi bir karışıklık oluşturmamak amacıyla, labil (hızlı olarak tepkimeye giren moleküllerin kinetik yönden kararsız anlamına labil denir.) bağların etrafındaki atomların ayrı gruplarının dönmesi göz önüne alındı. Örneğin Şekil 4.1.'de gösterilen aktif ve inaktif moleküllere ait iskeletlerdeki numaralandırmaya göre, aktif referans molekülü F-3 ve inaktif referans molekülü AF-30 moleküllerinin sırasıyla Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'de; N9-O11, N9-C7, C7-N5, N5-N4, N4-C2 ve C2-C1 bağları etrafında döndürülebilmesi için uygun olan  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ ,  $\varphi_3$ ,  $\varphi_4$ ,  $\varphi_5$  ve  $\varphi_6$  dönme derecelerine bağlı dönme enerjileri verilmiştir.

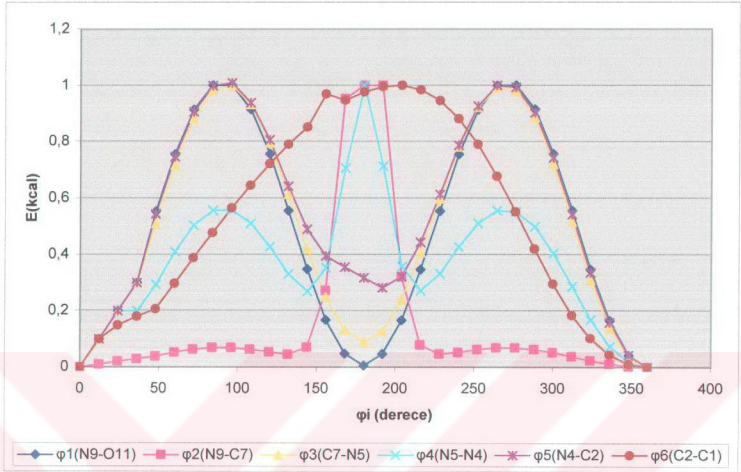
Aktif referans molekülü F-3'ün benzene bağlı hidroksisemikarbazit grubuna göre -OH grubundan dolayı asimetriktir ve  $\varphi_1$ ,  $\varphi_2$ ,  $\varphi_3$ ,  $\varphi_4$ ,  $\varphi_5$  ve  $\varphi_6$  dönme derecelerine bağlı olarak ancak yüksek dönme enerji değerlerinde molekülün döndürülmesi mümkün olabilir. İnaktif referans molekülü AF-30 ise benzene bağlı hidroksisemikarbazit



grubuna göre simetrik olduğu için aktif F-3 molekülüne göre daha düşük dönme enerji değerlerinde döndürülmesi mümkün olabilir. Şekil 4.2'yi inceleyecek olursak, yaklaşık  $180^\circ$ 'de minimuma sahip olan  $\varphi_1$  dönme enerjisinde N9-O11 bağları etrafında molekülün döndürülebilmesi, molekülün diğer bağları etrafında döndürülebilmesinden daha zordur ve en yüksek dönme enerji değeri  $\varphi_1$ 'de gerçekleşir. Sonra sırasıyla molekülün bağları etrafında döndürülebilmesi,  $\varphi_3$  ve  $\varphi_5$  dönme enerji değerlerinde zordur.  $\varphi_4$  ve  $\varphi_2$  dönme enerjilerinde molekülün döndürülebilmesi yaklaşık olarak  $150^\circ$  ile  $210^\circ$  arasında daha kolaydır ve bu bağların döndürülebilmesi daha küçük enerji değerlerinde gerçekleşebilir.  $\varphi_6$  dönme enerjisine sahip bağların döndürülebilmesi diğerlerine göre en kolay olandır. Şekil 4.3'de şekil 4.2 ile benzerlikler gösterir fakat şekil 4.3'de  $\varphi_3$ 'ün minimum eğrisi daha da keskinleşmiştir ve F-3 molekülüne göre daha yüksek dönme enerjisine gerek vardır. ayrıca şekil 4.2'de  $160^\circ$  ile  $180^\circ$  arasında  $\varphi_2$  dönme enerjisi sabit bir dönme enerjisine sahipken, şekil 4.3'de bu dönme enerjisinde artış gözlenmektedir.



Şekil.4.2. Aktif referans molekül F-3 için  $\varphi_i$  dönme açısına bağlı konformasyon enerjileri.



Şekil.4.3. İnaktif referans molekülü AF-30 için  $\phi_i$  dönme açısına bağlı konformasyon enerjileri.

Seride çalışılan bütün bileşiklerin PM modelleri çizilmiştir ve Tablo 4.1’de ise çizilen bu bileşiklerden örnek olarak alınan aktif F-3 bileşiminin moleküler mekanik (PM) değerleri görülmektedir.

Tablo 4.1. Aktif referans molekülü F-3'ün koordinatları

MMX F-3	28 0 0 0 0 10.												
FFFFFFFFTTTTTTTTFF	1 001												
5 0	1.5	0	1	14	0	0	0	0	4	0	1	1	0
1 2	3	5	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 11	12	13	14	15	10	0	0	0	0	0	0	0	0
5 6	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 4	6	9	8	16	17	18	13	19	15	20	1	21	2 22
7 23	7	24	8	25	12	26	14	27	17	28			
6.33413	5.11479	6.46168	2 201	7.14657	6.08375	6.30833	37	0					
8.55038	5.94144	6.50405	9 0	8.91087	5.08834	6.75933	23	0					
9.43039	6.95327	6.35166	3 701	8.94729	8.16318	5.99736	9	0					
10.61140	6.75846	6.53257	7 0	9.84240	9.31744	5.81719	6	0					
8.00395	8.27653	5.85918	23 0	3.99274	4.18309	6.43321	2 1101						
4.86843	5.26913	6.25581	2 0	4.33577	6.51319	5.88117	2 1301						
2.95992	6.68320	5.68618	2 0	2.09836	5.59536	5.86497	2 1501						
2.61111	4.34620	6.23639	2 0	10.73661	9.01315	5.78882	21 0						
4.47968	2.96304	6.79240	6 0	5.43539	2.80061	6.85607	28 0						
2.19098	8.55797	5.12738	14 0	1.26455	2.74352	6.47712	14 0						
6.73716	4.13315	6.75702	5 0	6.93432	6.62145	6.14810	20 0						
10.80686	6.21255	6.68993	20 0	11.00655	7.20553	6.46598	20 0						
9.76945	9.53459	5.26255	20 0	5.00072	7.38034	5.73638	5 0						
1.01427	5.72507	5.70975	5 0	4.12279	2.61790	7.13156	20 0						

Aktif referans molekülü F-3'e ait PM değerlerinde, kullanılan metodun ve optimize edilen molekülün adı ilk satırda görülmektedir. Kimyasal olarak bağlı veya kimyasal

olarak bağı olmayan atomlar ve her bir atomun kartezyen koordinatları bu veriden elde edilebilir. PM değerleri bize, atomların birbirleriyle olan ilişkileri, kartezyen koordinatları ve atomların tipleri hakkında bilgiler vermektedir.

Referans bileşiklerinden 3 aktif ve 2 inaktif molekülün bazı elektronik ve geometrik parametreleri Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4’de verilmiştir. Molekülün yapısının farklı olmasından dolayı bütün bağ parametreleri ve atomları gösterilmemiştir.

Tablo 4.2. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün bağ uzunlukları

Atomlar	F-3	F-2	F-1	AF-30	AF-29
C1-C2	1.489	1.485	1.487	1.487	1.486
C2-N4	1.275	1.273	1.274	1.274	1.275
N4-N5	1.428	1.424	1.427	1.427	1.426
N5-H6	0.962	0.961	0.962	0.962	0.962
N5-C7	1.354	1.350	1.354	1.354	1.353
C7-O8	1.210	1.211	1.210	1.210	1.210
C7-N9	1.353	1.350	1.353	1.353	1.352
N9-H10	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960
N9-O11	1.472	1.472	1.472	1.472	1.472
O11-H12	0.945	0.945	0.945	0.945	0.945

Tablo 4.3. Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün bağ açıları

Atomlar	F-3	F-2	F-1	AF-30	AF-29
C1-C2-N4	122.51	122.17	122.43	121.97	121.13
C2-N4-N5	128.30	122.76	128.16	128.52	129.11
N4-N5-H6	115.02	119.70	115.01	114.97	115.05

Tablo 4.3. (devamı) Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve iki inaktif (AF-30, AF-29) molekülün bağ açıları

N4-N5-C7	129.78	123.48	129.74	129.85	129.74
H6-N5-C7	115.20	116.82	115.25	115.17	115.22
N5-C7-O8	126.07	120.03	126.28	126.08	125.90
N5-C7-N9	114.01	117.88	113.85	113.97	114.00
O8-C7-N9	119.92	122.10	119.87	119.95	120.10
C7-N9-H10	119.76	119.63	119.77	119.77	119.78
C7-N9-O11	121.49	121.16	121.47	121.43	121.39
H10-N9-O11	118.75	119.21	118.76	118.80	118.83
N9-O11-H12	109.34	108.88	109.29	109.24	109.21

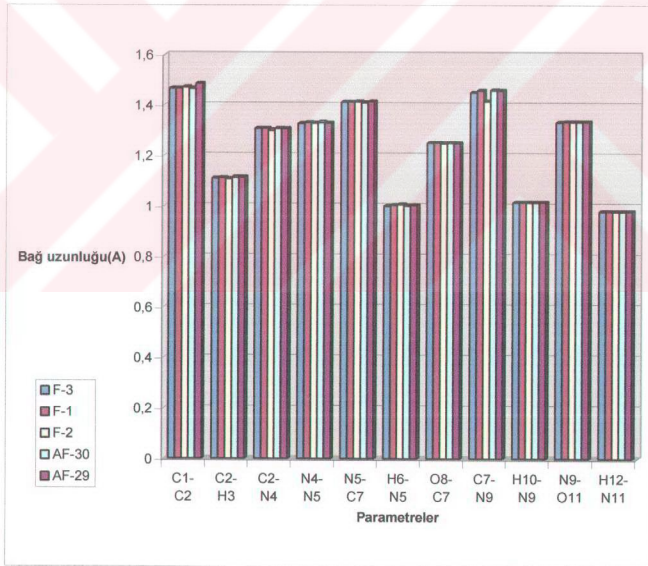
Tablo 4.4 Üç aktif (F-3, F-2, F-1) ve üç inaktif (AF-30, AF-29) molekülün torsiyon açıları

Atomlar	F-3	F-2	F-1	AF-30	AF-29
C1-C2-N4-N5	179.93	179.92	179.92	179.70	178.82
C2-N4-N5-H6	179.90	179.92	179.82	179.88	179.80
N4-N5-C7-O8	0.43	0.38	0.47	0.35	0.18
H6-N5-C7-O8	179.74	179.84	179.66	179.95	179.94
N5-C7-N9-H10	0.27	0.27	0.27	0.32	0.31
C7-N9-O11-H12	14.05	14.33	14.26	14.59	13.75
H10-N9-O11-H12	166.05	166.52	165.82	164.41	166.27
O8-C7-N9-O11	0.37	0.26	0.35	0.31	0.29
O8-C7-N9-H10	179.74	179.72	179.73	179.73	179.73

#### 4.4 Biyolojik Aktif Bileşiklerin Konformasyon Analiz Hesaplamaları

Hidroksisemikarbazitin 30 schiff bazından oluşan birinci serideki tüm bileşiklerin konformasyon analizi yapıldıktan sonra kuantum kimyasal hesaplamaları yarı deneysel metotlardan olan AM1 metodu kullanılarak yapıldı ve Ek 1’de AM1 metodu ile yapılan hesaplamaların sonuçları sadece aktif bileşiklerden olan F-3 molekülü için örnek olarak verilmiştir.

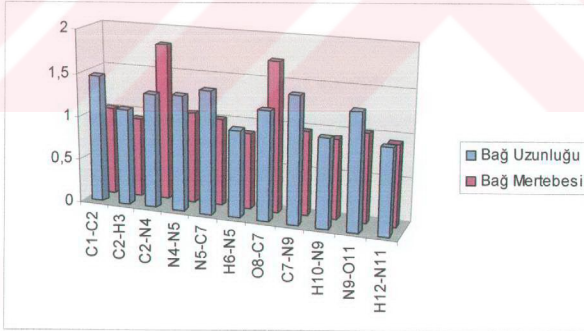
Şekil 4.4’de F-3, F-1, F-2, AF-30, AF-29 molekülleri için mukayesesi verilmiştir. Şekil 4.4’den de görüldüğü gibi bağ uzunluklarında kayda değer bir fark görülmemektedir.



Şekil 4.4. Mopac programı AM1 metoduna göre hesaplanan F-3, F-1, F-2, AF-30, AF-29 molekülleri için bağ uzunlukları.

Tablo 4.5. Mopac programı AM1 metoduna göre hesaplanan bağ mertebeleri.

Atomlar	F-3	F-1	F-2	AF-30	AF-29
C1-C2	1.012	1.015	0.968	1.012	1.012
C2-H3	0.920	0.922	0.915	0.922	0.922
C2-N4	1.811	1.811	1.852	1.813	1.813
N4-N5	1.048	1.041	1.044	1.036	1.036
N5-C7	1.012	1.017	1.002	1.021	1.021
H6-N5	0.879	0.881	0.867	0.881	0.881
O8-C7	1.723	1.719	1.734	1.722	1.722
C7-N9	0.966	0.965	0.988	0.960	0.960
H10-N9	0.917	0.917	0.908	0.919	0.919
N9-O11	1.017	1.015	1.012	1.015	1.015
H12-N11	0.925	0.926	0.927	0.926	0.925



Şekil 4.5. F-3 molekülü için C1-C2, C2-H3, C2-N4, N4-N5, N5-C7, H6-N5, O8-C7, C7-N9, H10-N9, N9-O11, H18-N11 atomları arasındaki bağ uzunlukları ile bağ mertebeleri.

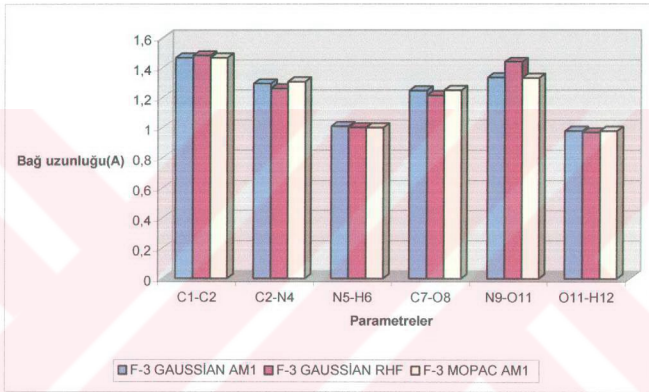
Şekil 4.5’de ise F3 molekülü için C1-C2, C2-H3, C2-N4, N4-N5, N5-C7, H6-N5, O8-C7, C7-N9, H10-N9, N9-O11, H18-N11 atomları arasındaki bağ uzunlukları ile bağ mertebelerinin mukayesesi verilmiştir. Şekilden de görüldüğü gibi bağ mertebeleri ile bağ uzunlukları arasında ters bir orantı vardır. Bağ mertebesi arttıkça bağ uzunluğunda azalma görülmektedir.

Tablo 4.6. Aktif (F-3 , F-2, F-1) bileşiklerinin GAUSSİAN ve MOPAC’daki bağ uzunlukları

ATOMLAR	F-3			F-2			F-1		
PROGRAM	GAUSSİAN		MOPAC	GAUSSİAN		MOPAC	GAUSSİAN		MOPAC
METOD	RHF	AMI	AMI	RHF	AMI	AMI	RHF	AMI	AMI
C1-C2	1.479	1.465	1.466	1.493	1.472	1.470	1.473	1.484	1.465
C2-H3	1.072	1.114	1.110	1.072	1.099	1.109	1.073	1.113	1.112
C2-N4	1.261	1.294	1.308	1.293	1.299	1.300	1.264	1.295	1.308
N4-N5	1.458	1.343	1.327	1.389	1.332	1.329	1.459	1.345	1.330
N5-H6	1.001	1.010	1.000	1.001	1.011	1.007	1.000	1.009	1.004
N5-C7	1.373	1.426	1.412	1.370	1.418	1.414	1.368	1.425	1.412
C7-O8	1.214	1.247	1.250	1.214	1.250	1.249	0.999	1.019	1.251
C7-N9	1.386	1.461	1.450	1.382	1.431	1.415	1.391	1.462	1.457
N9-H10	0.999	1.019	1.016	1.001	1.017	1.016	1.214	1.247	1.016
N9-O11	1.437	1.335	1.332	1.444	1.316	1.334	1.438	1.336	1.333
O11-H12	0.969	0.979	0.980	0.969	0.981	0.979	0.969	0.979	0.980



Tablo 4.6'da farklı programlarda yarı deneysel yöntemlerden olan AM1 metodu ile yapılan hesaplamaların sonuçları verilmiştir. Her iki programla aynı metot kullanılarak yapılan hesaplamalardan aynı sonuçlar elde edilmiştir. Gaussian programında aynı zamanda Ab initio yöntemi olan RHF/3-21G metodu ile yapılan hesaplamalarda görülmektedir. Kullanılan basis setten dolayı bağ uzunluklarında farklılıklar görülmektedir.



Şekil 4.6. Aktif F3 molekülünün C1-C2, C2-N4, N5-H6, C7-O8, N9-O11 ve O11-H12 atomları için Gaussian ve Mopac programlarındaki Bağ uzunlukları.

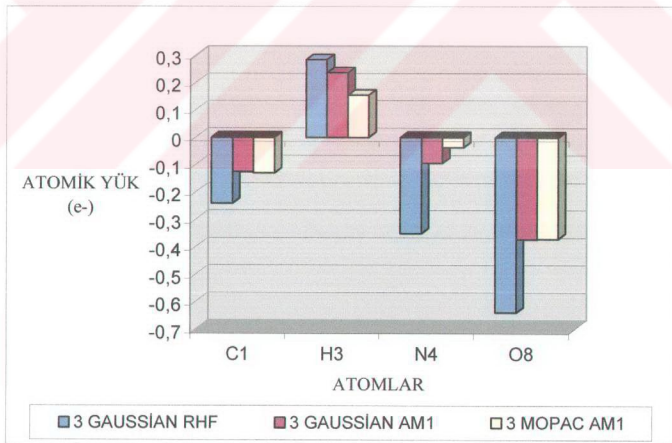
Tablo 4.7. İnaktif (AF-29 ve AF-30) bileşiklerinin GAUSSİAN ve MOPAC'daki bağ uzunlukları

ATOMLAR	AF-29			AF-30		
	GAUSSİAN		MOPAC	GAUSSİAN		MOPAC
METOD	RHF	AM1	AM1	RHF	AM1	AM1
C1-C2	1.472	1.460	1.485	1.471	1.462	1.465
C2-H3	1.076	1.114	1.114	1.076	1.114	1.114
C2-N4	1.263	1.296	1.306	1.265	1.296	1.307

Tablo 4.7. (Devam) İnaktif (AF-29 ve AF-30) bileşiklerinin GAUSSIAN ve MOPAC'daki bağ uzunlukları

N4-N5	1.443	1.350	1.329	1.447	1.351	1.331
N5-H6	1.001	1.012	1.004	1.001	1.012	1.003
N5-C7	1.393	1.434	1.413	1.390	1.433	1.410
C7-O8	1.203	1.246	1.249	1.203	1.246	1.250
C7-N9	1.393	1.460	1.458	1.395	1.461	1.459
N9-H10	1.001	1.019	1.016	1.001	1.019	1.016
N9-O11	1.438	1.335	1.333	1.439	1.336	1.334
O11-H12	0.969	0.979	0.980	0.969	0.979	0.980

Şekil 4.7'de kullanılan yöntemle atomik yükler arasındaki ilişki görülmektedir. RHF/3-21G metodu kullanıldığı zaman polarlanabilme arttığı için H3 atomunda pozitif yük yoğunluğunda artış, C1, N4 ve O8 atomlarında da negatif yük yoğunluğunda artış olmaktadır.



Şekil 4.7. Aktif 3 molekülünün Gaussian (AM1, RHF) ve Mopac(AM1) çıkış verilerinden alınan elektronik yükler .

Tablo 4.8. Mopac programı AM1 metoduna göre hesaplanan veriler.

Molekül No	Toplam Enerji (eV)	Elektronik Enerji (eV)	Dipol Momenti (Debye)	HOMO Enerji (eV)	LUMO Enerji (eV)	Çekirdek çekirdek etkileşimi (eV)
1	-3977.77108	-19075.33907	1.962	-9.42159	-0.72571	15097.56799
2	-3447.74475	-16790.13753	3.239	-9.04906	-0.73064	13342.39278
3	-3067.26197	-14917.66712	1.598	-8.96448	-0.49708	11850.40515
4	-3406.78743	-16616.06735	2.075	-9.12424	-0.71075	13209.27992
5	-3543.09015	-18545.74042	2.261	-8.88796	-0.51377	15002.65027
6	-2740.71778	-12934.76176	2.334	-9.22106	-0.50139	10194.04397
7	-3394.69079	-16508.17210	2.887	-9.24538	-0.79139	13113.48131
8	-2727.61415	-13411.45509	3.606	-9.35578	-0.90611	10683.84093
9	-3598.86770	-20345.75018	1.396	-8.85492	-0.40195	16746.88247
10	-4388.91379	-24122.55682	9.529	-9.86275	-2.03700	19733.64303
11	-3237.95058	-16132.02289	7.400	-9.61523	-1.1551	12894.07231
12	-2882.95080	-14680.41646	2.825	-8.97245	-0.29779	11797.46566
13	-2882.98815	-14621.47317	3.208	-8.69343	-0.22688	11738.48502
14	-3358.73042	-18522.09830	2.254	-8.54352	-0.27321	15163.36787
15	-3203.52702	-16673.41870	2.131	-8.67021	-0.33661	13469.89168
16	-3679.34770	-20799.68382	1.541	-8.67946	-0.26352	17120.33612
17	-3705.71306	-22072.90105	1.885	-8.74320	-0.25528	18367.18800
18	-3229.98186	-18683.90152	2.315	-8.74286	-0.53377	15453.91966
19	-3048.26376	-15075.18554	2.472	-8.76293	-0.40188	12026.92177
20	-3232.15781	-17244.49055	4.754	-8.54885	-0.31681	14012.33274
21	-3368.85107	-17071.38099	3.008	-8.79321	-0.50612	13702.52992
22	-2472.11972	-11622.63130	1.545	-9.25178	-0.55437	9150.51158
23	-2627.76043	-13078.66928	2.604	-9.19337	-0.42844	10450.90885
24	-3148.51859	-14834.05352	6.417	-9.61918	-1.65044	11685.53493
25	-2883.19987	-15410.85664	3.538	-8.25759	-0.10477	12527.65677
26	-4151.04174	-22381.46579	3.851	-9.28413	-1.03534	18230.42405
27	-3898.38811	-23895.58603	4.383	-9.05085	-0.62713	19997.19793
28	-3331.23698	-17902.90882	2.148	-8.73360	-0.33417	14571.67184
29	-3641.51348	-24679.09302	2.921	-8.28495	-1.19581	21037.57954
30	-3845.77493	-24755.08117	2.808	-8.44881	-1.40543	20909.30625

Tablo 4.8'de ise Toplam enerji (eV), Elektronik enerji (eV), Dipol momenti (Debye), HOMO-LUMO enerjileri (eV) ve çekirdek-çekirdek etkileşimleri (eV) değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9. Hesaplanan bazı moleküllerin HOMO, LUMO orbitallerinin enerjileri, dipol momentleri, elektronik enerji+ sıfır nokta enerjisi.

Molekül No	Toplam Enerji (eV)	Elektronik Enerji (eV)	Dipol Momenti (Debye)	HOMO Enerji (eV)	LUMO Enerji (eV)	Çekirde-Çekirdek Etkileşimi (eV)
1	-3977.77108	-19075.33907	1.962	-9.42159	-0.72571	15097.56799
2	-3447.74475	-16790.13753	3.239	-9.04906	-0.73064	13342.39278
3	-3067.26197	-14917.66712	1.598	-8.96448	-0.49708	11850.40515
4	-3406.78743	-16616.06735	2.075	-9.12424	-0.71075	13209.27992
5	-3543.09015	-18545.74042	2.261	-8.88796	-0.51377	15002.65027
6	-2740.71778	-12934.76176	2.334	-9.22106	-0.50139	10194.04397
7	-3394.69079	-16508.17210	2.887	-9.24538	-0.79139	13113.48131
8	-2727.61415	-13411.45509	3.606	-9.35578	-0.90611	10683.84093
9	-3598.86770	-20345.75018	1.396	-8.85492	-0.40195	16746.88247
10	-4388.91379	-24122.55682	9.529	-9.86275	-2.03700	19733.64303
11	-3237.95058	-16132.02289	7.400	-9.61523	-1.1551	12894.07231
12	-2882.95080	-14680.41646	2.825	-8.97245	-0.29779	11797.46566
13	-2882.98815	-14621.47317	3.208	-8.69343	-0.22688	11738.48502
14	-3358.73042	-18522.09830	2.254	-8.54352	-0.27321	15163.36787
15	-3203.52702	-16673.41870	2.131	-8.67021	-0.33661	13469.89168
16	-3679.34770	-20799.68382	1.541	-8.67946	-0.26352	17120.33612
17	-3705.71306	-22072.90105	1.885	-8.74320	-0.25528	18367.18800
18	-3229.98186	-18683.90152	2.315	-8.74286	-0.53377	15453.91966
19	-3048.26376	-15075.18554	2.472	-8.76293	-0.40188	12026.92177
20	-3232.15781	-17244.49055	4.754	-8.54885	-0.31681	14012.33274
21	-3368.85107	-17071.38099	3.008	-8.79321	-0.50612	13702.52992
22	-2472.11972	-11622.63130	1.545	-9.25178	-0.55437	9150.51158
23	-2627.76043	-13078.66928	2.604	-9.19337	-0.42844	10450.90885
24	-3148.51859	-14834.05352	6.417	-9.61918	-1.65044	11685.53493
25	-2883.19987	-15410.85664	3.538	-8.25759	-0.10477	12527.65677
26	-4151.04174	-22381.46579	3.851	-9.28413	-1.03534	18230.42405
27	-3898.38811	-23895.58603	4.383	-9.05085	-0.62713	19997.19793
28	-3331.23698	-17902.90882	2.148	-8.73360	-0.33417	14571.67184
29	-3641.51348	-24679.09302	2.921	-8.28495	-1.19581	21037.57954
30	-3845.77493	-24755.08117	2.808	-8.44881	-1.40543	20909.30625

Yukarıdaki hesaplamalara ilave olarak Gaussian Paket Programı kullanılarak Yarı deneysel metotlardan AMI metodu, Ab initio metodundan Hartree Fock metodu kullanılarak bazı moleküllerin kuantum kimyasal hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.9'de moleküllerin HOMO, LUMO orbitallerinin enerjileri, dipol momentleri, Elektronik enerji, çekirdek-çekirdek etkileşimi ve toplam enerjileri görülmektedir

Tablo 4.1-Tablo 4.8'deki verilere bakarak aktif ve inaktif moleküller arasında karşılaştırma yapmak oldukça güçtür. Tablo 4.1-Tablo 4.7 bize sadece elektronik parametreler konusunda bilgi vermektedir. Atomik yük, Wiberg indeksi, bağ uzunluğu v.s gibi özelliklerine bakarak bu örneklerin sayısını artırabilmemize rağmen bu türlü bilgiler prognos sistemi için yeterli bilgi vermeyebilir.

## BÖLÜM 5: L1210 LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI HİDROKSİSEMİKARBAZİTİN SCHIFF BAZLARININ YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ: ELEKTRON TOPOLOJİ YÖNTEMİ

### 5.1 Aktivite İlişkisi Araştırmalarında ETM

L1210 lösemi hücre kültürü ile fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonunda sentezlenmiş olan hidroksisemikarbazitin 30 Schiff bazının yapı iskeletleri, mümkün olan süstitüentleri ile birlikte Şekil 5.1'de verilmiştir. Bu bileşiklerin L1210 lösemi kültürüne karşı ölçülen biyolojik aktiviteleri Tablo 5.1'de verilmiştir. (Rubin et al 2002) Tablo 5.1'de  $IC_{50}$   $9.4 \times 10^{-6} M$  arasında olabileceği görülmektedir ve 30 bileşikten toplam 17'sinin L1210 hücrelerine karşı hidroksi üreden daha yüksek inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmektedir. Hidroksi üre; deri, lösemi ve yumurtalık kanseri tedavilerinde antikanser ilacı olarak kullanılır. Tablo 5.1'den de görüldüğü gibi mikromolar seviyedeki  $IC_{50}$  değerine sahip 6 komponent hidroksi üreden ( $IC_{50} = 8.2 \times 10^{-5} M$ ) 11-30 misli daha güçlüdür.

Tablo 5.1'de verilen her bir bileşiğin yapı ve elektronik parametrelerini hesaplamak için Moleküler Mekanik programlarından MMX ve yarı deneysel kuantum kimyasal programlarından AM1 programı kullanılmıştır.

Bu hesaplamalardan alınan sonuçlarla, Elektron Topolojik uygunluk matrisi (ETMC) oluşturulmuştur.

Herbir ETMC, atomlardaki etkin yükler ( $Q_{ij}$ ), kimyasal olarak bağlı atomların Wiberg indeksleri ( $W_{ij}$ ) ve kimyasal olarak bağlı olmayan atomların optimize bağ mertebelerinden ( $R_{ij}$ ) oluşur. Elektronik yükler, ET matrisinde köşegen elementlerini

oluşturur. Bağ uzunlukları ve Bağ mertebeleri ise matrisin köşegen olmayan elemanlarını oluşturur. Elektronik yüklerin birimi elektronik yük birimi ( $e^-$ ) cinsinden ve atomlar arasındaki uzaklıklar ( $\text{\AA}$ ) cinsinden verilmiştir.

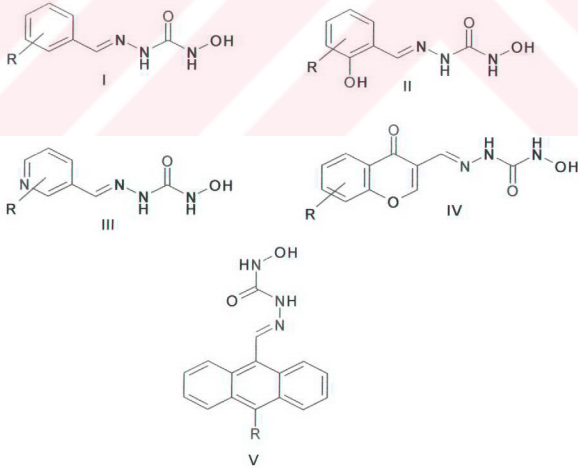
Hidrojen atomunun yükü 0 ve hidrojen atomunun komşu bağlı atomuyla oluşturduğu bağın bağ mertebesi 1 olduğu zaman, ETMC de karışıklığa neden olmaması için, H atomlarının her biri ETMC'den uzaklaştırılır.

Veri Setleri;

30 bileşik  $IC_{50}$  değerlerine göre aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrılmıştır.

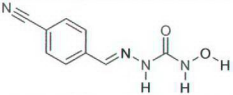
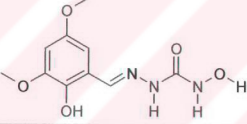
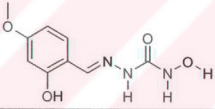
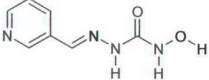
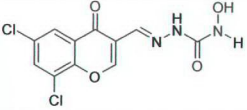
1.  $IC_{50} < 91.4 \times 10^{-6}$  olan 17 bileşik, aktif
2.  $IC_{50} > 91.4 \times 10^{-6}$  olan 13 bileşik, inaktif

olarak kabul edilmiştir.



Şekil 5.1. İncelenen Hidroksisemikarbazitin 30 schiff bazına ait bileşiklerin genel iskeleti.

Tablo 5.1. Çalışılan bileşik serisinin iskelet yapıları ve IC<sub>50</sub> değerleri.

Bileşik No	İskelet	R	IC <sub>50</sub> x10 <sup>-6</sup> M
1	II	3,4-(OH) <sub>2</sub>	2.7
2	V	CH <sub>3</sub>	4.4
3	II	3,5-(I) <sub>2</sub>	4.7
4	V	Cl	5.4
5	II	3,4-(Cl) <sub>2</sub>	6.5
6	II	3,5-(Br) <sub>2</sub>	7.2
7	II	5-Br	10.1
8			10.6
9	IV	5,7-(Cl) <sub>2</sub>	28.2
10	I	2,5-(OCH <sub>3</sub> )	30.1
11	IV	7-(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	32.2
12	II	3-(OCH <sub>3</sub> ),5-Br	37.7
13	I	3-(CF <sub>3</sub> )	39.5
14			42.7
15			48.1
16	II	4-(OCH <sub>3</sub> )	60.2
17	I	3-(I)	80.4
18	II	4,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	91.4
19	II	4-(OH)	130.8
20	I	4-(CN)	208.5
21	I	4-(OCH <sub>3</sub> )	316.7
22			178.3
23	I	3-(OCH <sub>3</sub> )	368.8
24	I	3-(NO <sub>2</sub> )	399.3
25	II	3-(N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ),5-Br	446.3
26			476.6



Tablo 5.1.(devamı) Çalışılan bileşik serisinin iskelet yapıları ve IC<sub>50</sub> değerleri

27	III	H	607.0
28	II	3,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	820.6
29	III	3-(CH <sub>3</sub> )	891.0
30	I	4-(H <sub>3</sub> CCONH)	944.1

Referans bileşiği olarak seçilen 1,2 ve 3 aktif bileşikleri ile 29 ve 30 inaktif bileşiklerinin HOMO ve LUMO orbitallerinin dalga fonksiyonları Tablo 5.2'de görülmektedir. Tablo 5.2'deki HOMO ve LUMO orbitallerinde 0,1'den büyük katsayılar alınmıştır. Tablo 5.2'den de görüldüğü gibi aktif 3 molekülüne ait HOMO orbitallerinin dalga fonksiyonu; N1, N5, C6, C7, C8, C10, C11, C12, O13, O15, I20 ve I22 atomlarının Pz orbitallerinden, LUMO orbitallerinin ise C2, N5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 ve O15 atomlarının Pz orbitallerinden oluşmaktadır.

Tablo 5.2 HOMO ve LUMO moleküler orbitallerinin dalga fonksiyonları.

Bileşik No	E(Ev)	Dalga Fonksiyonları
1	HOMO E <sub>43</sub> =-8.79321	$0.29\varphi_{PZ}^{N1} - 0.30\varphi_{PZ}^{N5} - 0.21\varphi_{PZ}^{C6} + 0.44\varphi_{PZ}^{C7} + 0.28\varphi_{PZ}^{C8} - 0.32\varphi_{PZ}^{C10}$ $- 0.42\varphi_{PZ}^{C12} + 0.22\varphi_{PZ}^{O13} - 0.22\varphi_{PZ}^{C14} + 0.31\varphi_{PZ}^{O15} - 0.12\varphi_{PZ}^{O17}$
	LUMO E <sub>44</sub> =-0.50612	$0.23\varphi_{PZ}^{C2} - 0.41\varphi_{PZ}^{N5} + 0.36\varphi_{PZ}^{C6} + 0.37\varphi_{PZ}^{C7} - 0.28\varphi_{PZ}^{C8} - 0.35\varphi_{PZ}^{C9}$ $+ 0.42\varphi_{PZ}^{C12} - 0.16\varphi_{PZ}^{C14} - 0.14\varphi_{PZ}^{O15} - 0.17\varphi_{PZ}^{O17}$
2	HOMO E <sub>55</sub> =-8.28495	$0.33\varphi_{PX}^{C7} - 0.29\varphi_{PY}^{C7} - 0.11\varphi_{PX}^{C10} - 0.23\varphi_{PX}^{C11} + 0.19\varphi_{PY}^{C11}$ $- 0.32\varphi_{PX}^{C12} + 0.27\varphi_{PY}^{C12} + 0.22\varphi_{PX}^{C13} - 0.18\varphi_{PY}^{C13} - 0.11\varphi_{PX}^{C15}$ $- 0.16\varphi_{PX}^{C16} + 0.14\varphi_{PY}^{C16} + 0.18\varphi_{PX}^{C17} - 0.15\varphi_{PY}^{C17} - 0.22\varphi_{PX}^{C18}$ $+ 0.18\varphi_{PY}^{C18} + 0.22\varphi_{PX}^{C19} - 0.19\varphi_{PY}^{C19} + 0.18\varphi_{PX}^{C20} - 0.15\varphi_{PY}^{C20}$ $- 0.16\varphi_{PX}^{C21} + 0.13\varphi_{PY}^{C21}$
	LUMO E <sub>56</sub> =-1.19581	$0.33\varphi_{PX}^{C7} - 0.29\varphi_{PY}^{C7} - 0.12\varphi_{PX}^{C8} - 0.11\varphi_{PX}^{C9} - 0.21\varphi_{PX}^{C11}$ $+ 0.17\varphi_{PY}^{C11} + 0.36\varphi_{PX}^{C12} - 0.29\varphi_{PY}^{C12} - 0.21\varphi_{PX}^{C13} + 0.18\varphi_{PY}^{C13}$ $+ 0.18\varphi_{PX}^{C16} - 0.15\varphi_{PY}^{C16} + 0.16\varphi_{PX}^{C17} - 0.14\varphi_{PY}^{C17} - 0.21\varphi_{PX}^{C18}$ $+ 0.17\varphi_{PY}^{C18} - 0.21\varphi_{PX}^{C19} + 0.18\varphi_{PY}^{C19} + 0.16\varphi_{PX}^{C20} - 0.14\varphi_{PY}^{C20}$ $+ 0.18\varphi_{PX}^{C21} - 0.15\varphi_{PY}^{C21}$

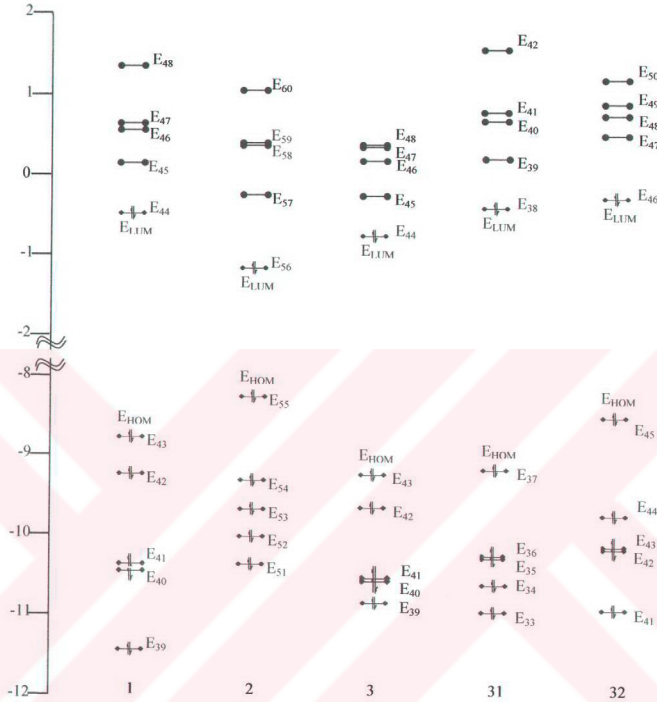
Tablo 5.2 (devamı) HOMO ve LUMO moleküler orbitallerinin dalga fonksiyonları.

3	HOMO E <sub>43</sub> =-9,24538	$-0.32\varphi_{PZ}^{N1} + 0.29\varphi_{PZ}^{N5} + 0.26\varphi_{PZ}^{C6} - 0.38\varphi_{PZ}^{C7} - 0.38\varphi_{PZ}^{C8}$ $+ 0.38\varphi_{PZ}^{C10} + 0.27\varphi_{PZ}^{C11} - 0.16\varphi_{PZ}^{C12} + 0.29\varphi_{PZ}^{O13} + 0.14\varphi_{PZ}^{O15}$ $- 0.28\varphi_{PZ}^{I20} + 0.10\varphi_{PZ}^{I22}$
	LUMO E <sub>44</sub> =-0,79139	$-0.20\varphi_{PZ}^{C2} + 0.39\varphi_{PZ}^{N5} - 0.32\varphi_{PZ}^{C6} - 0.39\varphi_{PZ}^{C7} + 0.30\varphi_{PZ}^{C8} +$ $+ 0.32\varphi_{PZ}^{C9} + 0.16\varphi_{PZ}^{C10} - 0.48\varphi_{PZ}^{C11} + 0.20\varphi_{PZ}^{C12} + 0.15\varphi_{PZ}^{O15}$
29	HOMO E <sub>37</sub> = - 9.19337	$-0.41\varphi_{PZ}^{N1} + 0.34\varphi_{PZ}^{N5} + 0.33\varphi_{PZ}^{C6} - 0.35\varphi_{PZ}^{C7} - 0.39\varphi_{PZ}^{C8}$ $+ 0.29\varphi_{PZ}^{C10} + 0,40\varphi_{PZ}^{C11} + 0.17\varphi_{PZ}^{O15}$
	LUMO E <sub>38</sub> =-0.42844	$-0.20\varphi_{PZ}^{C2} + 0.39\varphi_{PZ}^{N5} - 0.33\varphi_{PZ}^{C6} - 0.44\varphi_{PZ}^{C7} + 0.33\varphi_{PZ}^{C8}$ $+ 0.23\varphi_{PZ}^{N9} + 0.21\varphi_{PZ}^{C10} - 0.45\varphi_{PZ}^{C11} + 0.18\varphi_{PZ}^{C13} + 0.16\varphi_{PZ}^{O15}$
30	HOMO E <sub>45</sub> =-8.54885	$-0.30\varphi_{PZ}^{N1} + 0.31\varphi_{PZ}^{N5} + 0.22\varphi_{PZ}^{C6} - 0.43\varphi_{PZ}^{C7} - 0.22\varphi_{PZ}^{C8}$ $- 0.20\varphi_{PZ}^{C9} + 0.27\varphi_{PZ}^{C10} + 0.38\varphi_{PZ}^{C11} + 0.27\varphi_{PZ}^{C12} - 0.36\varphi_{PZ}^{N13}$ $+ 0.13\varphi_{PZ}^{O17} + 0.17\varphi_{PZ}^{O26}$
	LUMO E <sub>46</sub> =-0.31681	$-0.20\varphi_{PZ}^{C2} + 0.37\varphi_{PZ}^{N5} - 0.33\varphi_{PZ}^{C6} - 0.39\varphi_{PZ}^{C7} + 0.25\varphi_{PZ}^{C8}$ $+ 0.32\varphi_{PZ}^{C9} + 0.15\varphi_{PZ}^{C10} - 0.45\varphi_{PZ}^{C11} + 0.20\varphi_{PZ}^{C12} + 0.21\varphi_{PZ}^{C14}$ $+ 0.16\varphi_{PZ}^{O17} - 0.16\varphi_{PZ}^{O26}$

Çalışılan iskelet serisine ait moleküllerinde HOMO ve LUMO orbitallerinin dalga fonksiyonları 3 molekülünde olduğu gibidir.

Tablo 5.3'de HOMO, LUMO orbitallerinin ve bu orbitallere yakın 4 orbitalin enerjisi verilmiştir. 3 molekülünün HOMO orbitalinin enerjisi -9.24 eV ve LUMO orbitalinin enerjisi -0.79 eV'dur. Tablo 5.3'den de görüldüğü gibi, 3 molekülünün HOMO orbitalini 43. moleküler orbitali, LUMO orbitalini ise 44. moleküler orbitali oluşturmaktadır. 39, 40, 41 ve 42 moleküler orbitalleri HOMO orbitallerine yakın 4 orbitali, 45, 46, 47 ve 48 moleküler orbitalleri ise LUMO orbitaline yakın 4 orbitali göstermektedir.

Tablo 5.3. 1, 2, 3, 31 ve 32 bileşiklerinin sınır moleküler orbitallerinin enerjisi



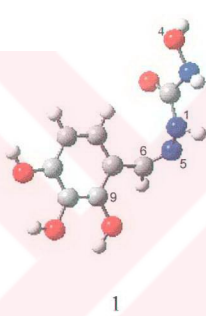
## 5.2 Aktif Farmakoforların ET Metodu İle İncelenmesi

Aktif bileşiklerden 1, 2 ve 3 molekülleri referans bileşiği olarak seçilmiştir ve seçilen bu referans bileşikleri ile diğer bileşikler arasında mukayese yapılarak aktiviteye neden olan farmakofor özellikler bulunmuştur.

Aktif özellik farmakofor F1 aktif bileşiklerinden olan 1 molekülü referans bileşiği kabul edilerek bulunmuştur. Farmakofor F1'e uygun ETSC 5 atomdan oluşmaktadır.

Bunlar hidroksisemikarbazit grubuna bağlı N1, O4, N5, C6 ve C9 atomlarından oluşmaktadır (Şekil 5.2).

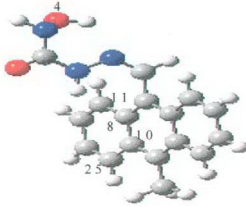
Şekil 5.2'den de görüldüğü gibi farmakafor özellik 11 aktif ve 1 inaktif bileşikte bulunmuştur. N1, O4, N5, C6 atomlarında sırasıyla  $-0.30 e^-$ ,  $-0.24 e^-$ ,  $-0.05 e^-$  ve  $-0.10 e^-$  olmak üzere negatif yük yoğunluğu bulunmaktadır. C9 atomunda ise pozitif yük yoğunluğu bulunmaktadır. N1, N5 ve N5, C6 atomları birbirine komşu atomlar oldukları için, sırasıyla bağ mertebeleri  $1.00 e^-$  ve  $1.80 e^-$ 'dir. N1 ve C6 atomları komşu olmadığından dolayı bağ uzunluğu  $2.30 \text{ \AA}$ 'dır.



N1	O4	N5	C6	C9
-0.30	3.58	1.00	2.30	4.80
	-0.24	4.80	5.20	7.40
$\Delta_1 = \mp 0.07$		-0.05	1.80	3.70
$\Delta_2 = \mp 0.26$			-0.10	2.50
$Pa = 0.86$				0.05
$n1/n3 = 11/1$				

Şekil 5.2. Referans bileşiği 1 için aktif özellik F1.

Farmakafor F2, aktif bileşiklerden 2 molekülü referans bileşiği seçilerek hesaplanmıştır. Şekil 5.3'den de görüldüğü gibi farmakafor özellik 9 aktif ve 1 inaktif bileşikte bulunmuştur. Farmakafor özelliğe neden olan atomlar hidroksisemikarbazit grubuna ait O4 atomu ile antresen grubuna ait C8, C10, C11, C25 atomlarından oluşmaktadır. Şekil 5.3'den de anlaşılabilceği gibi farmakafor gruplar O4, C8, C10, C11 ve C25 atomlarından oluşmaktadır. Farmakofor özelliğinin bulunma olasılığı  $0.83$ 'dür.

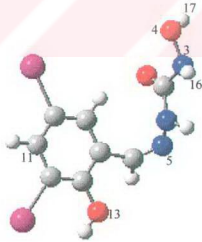


O4	C8	C10	C11	C25
-0.24	7.12	8.31	6.90	0.93
	-0.01	1.24	1.15	7.56
$\Delta_1 = \mp 0.06$		-0.04	2.47	8.66
$\Delta_2 = \mp 0.20$			-0.13	7.48
$Pa = 0.83$	$n1/n3 = 9/1$			0.24

2

Şekil 5.3. Referans bileşiği 2 için aktif özellik F2.

Farmakafor F3 referans bileşiği, 3 molekülüne göre oluşturulmuştur. Farmakafor F3, Şekil 5.4'de görüldüğü gibi N3, O4, N5, C11, O13, H16 ve H17 olmak üzere 7 atomdan oluşmaktadır ve bu atomlara ait yük yoğunlukları sırasıyla  $-0.15 e^-$ ,  $-0.24 e^-$ ,  $-0.04 e^-$ ,  $-0.02 e^-$ ,  $-0.24 e^-$ ,  $0.21 e^-$  ve  $0.25 e^-$ 'dir. N3, O4, N5, C11, O13 atomlarında negatif yük yoğunluğu varken, H16 ve H17 pozitif yük yoğunluğu vardır. F3'ün olasılık yoğunluğu 0.79 olup 10 aktif, 2 inaktif bileşikte bu özelliğe rastlanmaktadır. Aktiviteyi bozan özellikler  $\Delta_1 = \mp 0.07$  ve  $\Delta_2 = \mp 0.26$  hassasiyetinde hesaplanmıştır.



N3	O4	N5	C11	O13	H16	H17
-0.15	1.02	3.74	8.66	6.68	0.92	1.86
	-0.24	4.77	9.48	7.09	1.90	0.93
		-0.04	5.08	4.24	3.95	4.98
$\Delta_1 = \mp 0.07$			-0.02	3.64	9.00	9.45
$\Delta_2 = \mp 0.26$				-0.24	7.31	6.83
$Pa = 0.79$					0.21	2.69
$n1/n3 = 10/2$						0.25

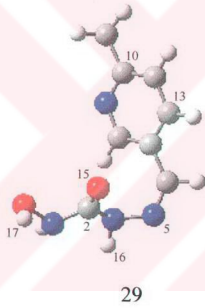
3

Şekil 5.4. Referans bileşiği 3 için aktif özellik F3.

### 5.3 İnakatif Farmakoforların (ETSC) ET Metoduyla Bulunması ve İncelenmesi

Farmakofor grupların daha iyi belirlenebilmesi için farmakofor olmayan gruplarında aynı zamanda belirlenmesi gerekir. Farmakofor olmayan yani aktiviteyi bozan grupları belirleyebilmek için, aktivitesi düşük olan gruplardan referans bileşikleri seçilerek bu referans bileşikler ile diğer bileşikler arasında mukayese yapılarak aktiviteyi bozan gruplar belirlenir.

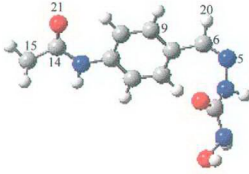
Farmakofor olmayan grupları belirleyebilmek için aktivitesi düşük olan 29 no'lu bileşik referans molekülü olarak seçilerek aktiviteyi bozan gruplar belirlenmiştir. Bu gruplar C2, N5, C10, C13, O15, H16 ve H17 atomları olmak üzere 7 atomdan oluşmaktadır (Şekil 5.5).



C2	N5	C10	C13	O15	H16	H17
0.29	2.48	6.57	6.64	1.73	2.07	2.52
	-0.05	4.74	4.27	2.93	3.95	4.96
		-0.01	2.42	6.12	8.48	8.53
$\Delta_1 = \mp 0.06$			-0.01	6.65	8.21	8.99
$\Delta_2 = \mp 0.26$				-0.36	3.14	2.44
$Pina = \mp 0.80$					0.20	2.69
$n3/n1 = 7/1$						0.25

Şekil 5.5. Karşılaştırma bileşiği 29 için inaktif özellik AF1.

Şekil 5.5'da atomik yük, bağ mertebesi ve bağ uzunluğu gibi topolojik parametreler görülmektedir. Aktiviteyi bozan gruplardan C2, H16, H17'de pozitif yük yoğunluğu vardır ve N5, C10, C13, O15'de negatif yük yoğunluğu vardır. C2 ve O15 atomları komşu atomu gösterdiğinden dolayı bağ mertebesi 1.73 e'dür. Antifarmakofor AF1 özelliğine, 7 inaktif ve 1 aktif bileşikte rastlanmıştır. Bulunma olasılığı da yaklaşık olarak 0.80'dir.



N5	C6	C9	C14	C15	H20	O21
-0.06	1.81	3.67	7.60	8.94	6.81	7.67
	-0.09	2.46	6.66	8.08	6.17	6.59
		-0.08	4.42	5.91	4.47	4.18
			0.31	0.94	2.05	1.78
				-0.25	2.55	2.40
					0.23	3.18
						-0.34

$$\Delta_1 = \mp 0.07$$

$$\Delta_2 = \mp 0.26$$

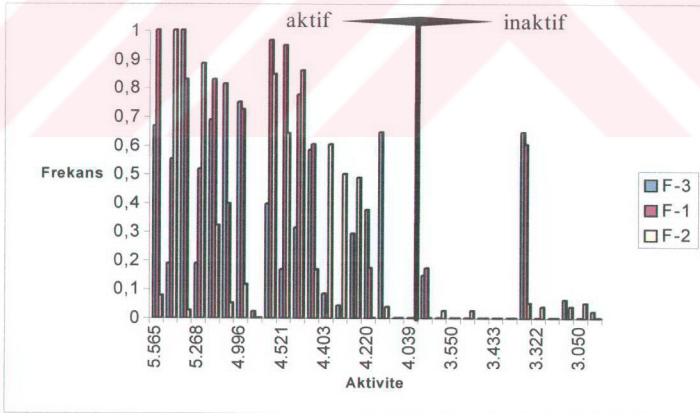
$$Pina = 0.80$$

$$n3/n1 = 7/1$$

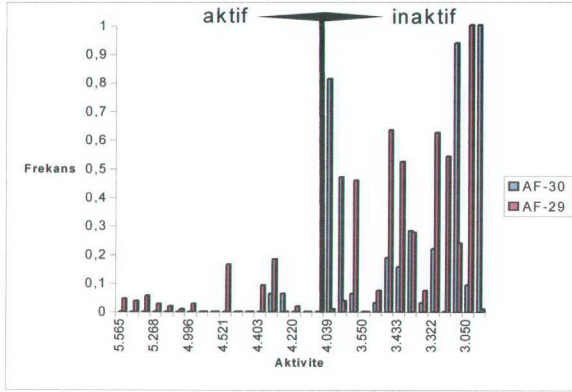
30

Şekil 5.6. Karşılaştırma bileşiği 30 için inaktif özellik AF2.

Antifarmakofor AF2, referans bileşiği 30'dan hesaplanmıştır. Bu özelliğe 7 inaktif ve 1 aktif bileşikte rastlanmıştır. Bulunma olasılığı da yaklaşık olarak 0.80'dir. Aktiviteyi bozan gruplar O5, N6, H9, C14, C15, H20 ve O21 atomları olup, C14 ve H20 pozitif yük yoğunluğuna sahipken diğer atomlar negatif yük yoğunluğuna sahiptir. Aktiviteyi bozan özellikler  $\Delta_1 = \mp 0.07$  ve  $\Delta_2 = \mp 0.26$  hassasiyetinde hesaplanmıştır.



Şekil 5.7. Çalışılan seride farmakofor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri

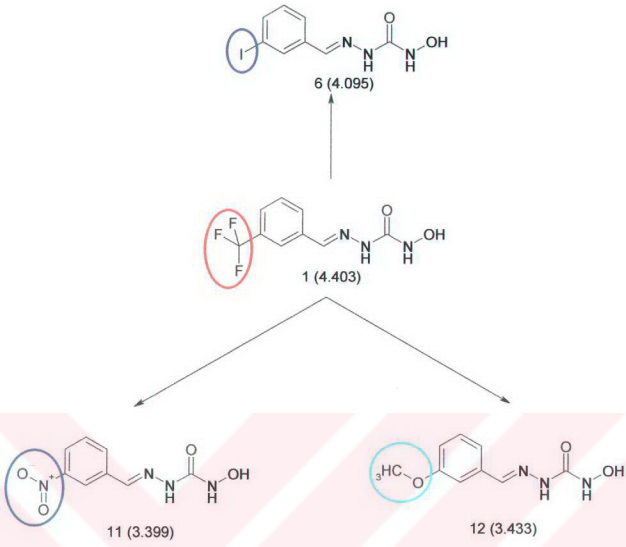


Şekil 5.8 Çalışılan seride farmakofor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri

Şekil 5.7 ve Şekil 5.8’de çalışılan bileşiklerdeki üç farmakofor ve Şekil 5.8’de 2 antifarmakofor görünümünün karakteristik sıklıkları grafik olarak verilmiştir. Her iki grafikte de x eksenine aktif ve inaktif bileşikler sınıfına giren bütün bileşiklerin oranını, y eksenine ise farmakoforların sıklık oranını gösterir. Bu da bizim bulduğumuz pragnoz sisteminin aktif ve inaktif bileşikleri net ve doğru bir şekilde ayırdığını gösterir (Şekil 5.7 ve Şekil 5.8).

Şekil 5.9 da aktifliğe ve inaktifliğe neden olan gruplar gösterilmiştir ve parantez içindeki rakamlar aktivite değerini göstermektedir. Şekilden de görüldüğü gibi C-3 pozisyonunda fenil grubuna bağlı -CF<sub>3</sub> bileşiği en aktif bileşiktir. C-3 pozisyonunda -CF<sub>3</sub> yerine I katıldığında bileşik yine aktif olurken, -NO<sub>2</sub> ve -OCH<sub>3</sub> süstitüentlerinin bağlandığında bileşik inaktif olmaktadır. 6 bileşiğinde C-3 pozisyonunda bağlı olan I süstitüenti meta konumunda fenil halkasını aktive eder. Fakat F, I’dan daha elektron salıcı olduğu için fenil halkasını meta pozisyonunda daha fazla aktive eder. Bu nedenle -CF<sub>3</sub>, I’dan daha yüksek aktivite değerine sahiptir. -OCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>’den daha elektron salıcı olduğu için fenil halkasını daha fazla aktive eder ve -NO<sub>2</sub>’den daha yüksek aktivite değerine sahiptir. Sonuç olarak fenil halkasına C-3 pozisyonunda bağlı olan -CF<sub>3</sub> ve I süstitüentleri, etkili L1210 lösemi hücre kültürü inhibitörleri olmasını sağlarken -NO<sub>2</sub> ve -OCH<sub>3</sub> süstitüentlerinin aktifliğe etkisi yoktur.





Şekil 5.9 Aktifliğe ve inaktifliğe sebep olan grupların gösterilmesi.

## BÖLÜM 6: L1210 LÖSEMİ HÜCRELERİNE KARŞI $\alpha-(N)$ -FORMİLHETEROAROMATİK TİYOSEMİKARBAZON TÜREVLERİNİN YAPI AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ: ELEKTRON TOPOLOJİ YÖNTEMİ

### 6.1 Aktivite ilişkisi Araştırmalarında ETM

Bu bölümde ele alınan seri  $\alpha-(N)$ -formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevleridir. Değerlendirme dahilinde in vitro'da insan tümörü orjinal ribonükleosit difosfat redüktaz (RDR) enzimine karşı geniş çapta  $\alpha-(N)$ -formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevlerinin inhibisyon sürekliliği gösterdiği ve L1210 lösemi hücre kültürünün in vivo da fare neoplasmasının büyümesinde inhibitör olarak kullanıldığı daha önce yapılan çalışmalarda belirlenmiştir.  $\alpha-(N)$ -formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevlerinin yapı iskeletleri ve mümkün olan süstituentleri Şekil 6.1'de verilmiştir. Tablo 6.1'de %T/C değerlerinin 268 ile 91 arasında olabileceği ve 83 bileşikten aktivitesi 140 dan büyük olan toplam 34 aktif, aktivite değeri 139-122 arasında olan 19 bileşik düşük aktiviteli ve aktivitesi 121-91 arasında olan 30 bileşimin düşük aktiviteli olduğu görülmektedir.

Tablo 6.1'de verilen her bir bileşimin yapı ve elektronik parametrelerini hesaplamak için Moleküler Mekanik programlarından MMX ve yarı deneysel kuantum kimyasal programlarından AM1 programı kullanılmıştır.

Bu hesaplamalardan alınan sonuçlarla, Elektron Topolojik uygunluk matrisi (ETMC) oluşturulmuştur.

Herbir ETMC, atomlardaki etkin yükler ( $Q_{ij}$ ), kimyasal olarak bağlı atomların Wiberg indeksleri ( $W_{ij}$ ) ve kimyasal olarak bağlı olmayan atomların optimize bağ mertebelerinden ( $R_{ij}$ ) oluşur. Elektronik yükler, ET matrisinde köşegen elementlerini oluşturur. Bağ uzunlukları ve Bağ mertebeleri ise matrisin köşegen olmayan elemanlarını oluşturur. Elektronik yüklerin birimi elektronik yük birimi ( $e$ ) cinsinden ve atomlar arasındaki uzaklıklar ( $\text{\AA}$ ) cinsinden verilmiştir.

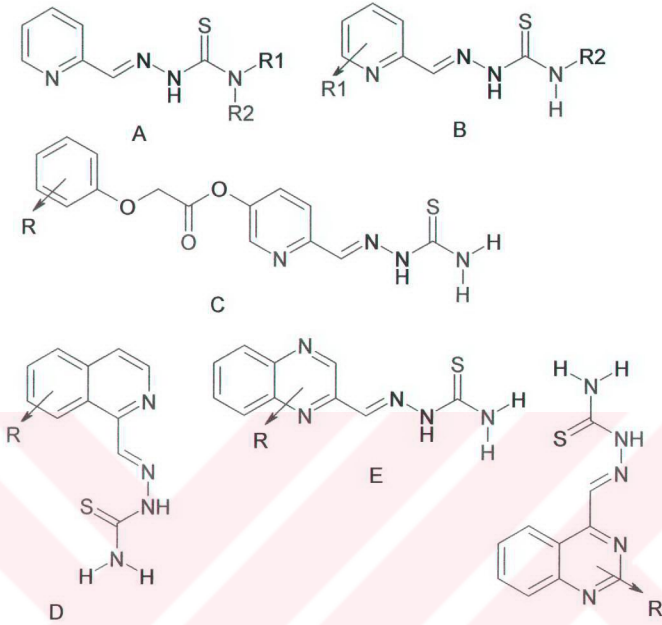
Hidrojen atomunun yükü 0 ve hidrojen atomunun komşu bağlı atomuyla oluşturduğu bağı bağ mertebesi 1 olduğu zaman, ETMC de karışıklığa neden olmaması için, H atomlarının her biri ETMC'den uzaklaştırılır. Örnek olarak moleküllerin ETMC' si Şekil 6.2'de verilmiştir.

Veri Setleri;

83 bileşiğin %T/C değerlerine göre aktif, inaktif ve düşük aktiviteli olarak üç gruba ayrılmıştır.

1.  $\%T/C \geq 140$  34 bileşik aktif
2.  $140 < \%T/C < 122$  olan 19 bileşik düşük aktiviteli
3.  $\%T/C < 121$  olan 30 bileşik inaktif

olarak kabul edilmiştir.

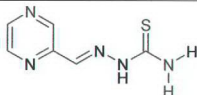
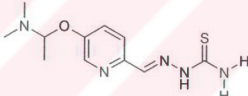
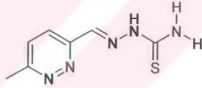
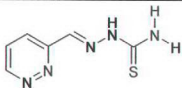


Şekil 6.1. İncelenen bileşiklerin genel iskeleti.

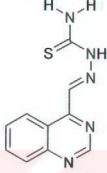
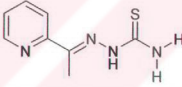
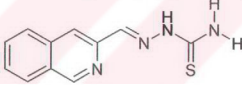
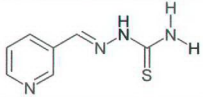
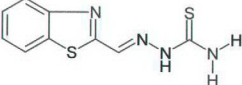
Tablo 6.1. Çalışılan bileşik serileri ve %T/C değerleri.

Bileşik No	İskelet	R1	R2	T/C
1	B	4-(OH)	H	268
2	B	4-(OCH <sub>3</sub> )	H	213
3	C	H	-	213
4	C	4-(Cl)	-	201
5	B	4-(N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	179
6	B	4-(OOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	H	178
7	C	2-(Cl)	-	173
8	B	4-(OOCCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	168
9	B	4-(OOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	H	167
10	B	6-(OOCCH <sub>3</sub> )	H	164
11	D	6-(F)	H	164

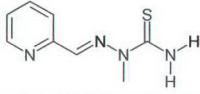
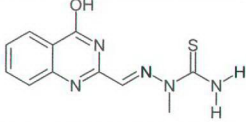
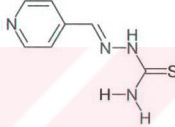
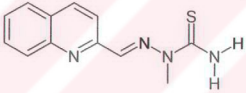
Tablo 6.1. (Devam) Çalışılan bileşik serileri ve %T/C değerleri

12	D	H	H	163
13	F	H	-	162
14	B	4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	160
15	B	4-(CF <sub>3</sub> )	H	158
16	B	4-(OOCCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	158
17	B	4-(OOCCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	H	153
18	C	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	-	153
19	C	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	152
20	B	4-(OOCCH <sub>3</sub> )	H	152
21	B	4-(OOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	151
22				151
23	B	4-(OOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	150
24	B	4-(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	149
25	B	4-(CH <sub>3</sub> )	H	146
26				145
27	B	4-(OH),6-(Cl)	H	144
28	B	4-(NHCOCH <sub>3</sub> )	H	143
29	B	6-(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	141
30				141
31	B	6-(F)	H	140
32	D	H	4-(OH)	140
33	D	6-(CF <sub>3</sub> )	H	140
34	D	9-(F)	H	140
35				139
36	D	8-(F)	H	139
37	B	4-(F)	H	139
38	B	4-(Cl)	H	139
39	A	H	H	139
40	A	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	135
41	D	8-(OCH <sub>3</sub> )	H	134
42	A	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	131
43	B	4-(OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	H	128

Tablo 6.1. (Devam) Çalışılan bileşik serileri ve %T/C değerleri

44	B	4-(OOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub> )	H	127
45	D	6-(NO <sub>2</sub> )	H	126
46	B	6-(CH <sub>3</sub> )	H	125
47	B	5-(CH <sub>3</sub> )	H	125
48	B	3-(CH <sub>3</sub> )	H	125
49	D	6-(OH)	H	124
50	B	4-(OCH <sub>3</sub> )	H	124
51	B	4-(Br)	H	122
52	B	5-(CH <sub>3</sub> ),6-(OH)	H	122
53	B	3-(CH <sub>3</sub> ),6-(OH)	H	122
54				121
55	D	6-(COOH)	H	118
56	B	4-(I)	H	114
57	A	CH <sub>3</sub>	H	111
58	D	6-(CN)	H	111
59	D	7-(OCH <sub>3</sub> )	H	111
60				110
61	E	2-(OCH <sub>3</sub> )	-	109
62	B	4,6-(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	108
63				108
64	D	6-(SO <sub>2</sub> OH)	H	107
65	A	Piridin	H	107
66				104
67	A	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	104
68	B	6-(COOH)	H	104
69	B	4-(SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	H	104
70	B	4-OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	104
71	D	6-(Cl)	H	104
72	D	8-(OH)	H	104
73				103
74	E	(H)	-	101

Tablo 6.1. (Devam) Çalışılan bileşik serileri ve %T/C değerleri

75	B	4-OH	Piridin	101
76				100
77	B	4-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 5-OH	H	100
78	F	3-(OH)	-	100
79				100
80				99
81	A	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	H	99
82	E	2-(OH)	-	95
83				91

Aktif 1, 2, 3 ve 5 molekülleri ile inaktif 72, 81 ve 83 moleküllerinin HOMO ve LUMO orbitallerinin dalga fonksiyonları Tablo 6.3'de verilmiştir. HOMO ve LUMO orbitalleri oluşturulurken 0.1'den büyük katsayılar alınmıştır. Tablo 6.3'de görüldüğü gibi 1 molekülüne ait HOMO orbitallerinin dalga fonksiyonu N1, N3, N4, C5, C6, C7, N8, C10, C11, O12 ve S16 atomlarının Pz orbitallerinden ve S16 atomunun Px ve Py orbitallerinden oluşmaktadır. LUMO orbitalleri ise N1, C2, N4, C5, C6, C7, N8, C9, C10, C11, O12 ve S16 atomlarının Pz orbitallerinden oluşmaktadır.

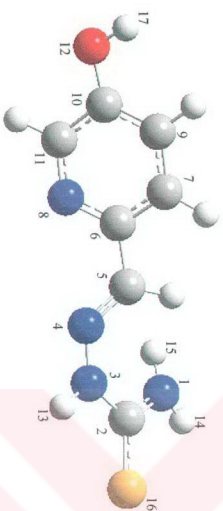
Kontrol bileşiklerinin (1, 2, 3, 5 aktif ve 72, 81, 83 inaktif bileşikleri) ETMC'si Tablo 6.2'de verilmiştir. Molekül uzaysal olarak gösterilmiştir. ETMC'de köşegen elemanlar atomlardaki etkin yükleri köşegen olmayan elemanlar ise Wiberg indeksi veya bağ uzunluğunu gösterir.

$\alpha$ -(N)-formilheteroaromatik tiyosemikarbazon türevlerine ait seriden 1, 2, 3, 5 molekülleri aktif referans molekülü olarak, 72, 81 ve 83 molekülleri ise inaktif referans molekülü olarak seçilmiştir. 1, 2, 3, 5 moleküllerinin %T/C değerleri sırasıyla 268, 213, 213, 179'dır. 72, 81 ve 83 moleküllerinin %T/C değerleri ise sırasıyla 104, 99 ve 91'dir.



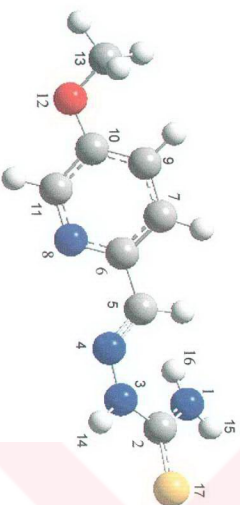
Tablo 6.2 Aktif I referans molekülünün ETMC'si

-0.362	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1.239	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
2.415	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
2.855	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17			
4.162	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17				
5.103	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17					
4.999	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17						
6.400	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17							
6.282	9	10	11	12	13	14	15	16	17								
7.396	10	11	12	13	14	15	16	17									
7.392	11	12	13	14	15	16	17										
8.628	12	13	14	15	16	17											
3.277	13	14	15	16	17												
0.894	14	15	16	17													
2.022	15	16	17														
2.084	16	17															
1.455	17																
9.299																	
2.665																	
2.589																	
8.181																	
3.295																	
2.609																	
3.855																	
6.908																	
4.874																	
5.978																	
3.872																	
4.530																	
6.242																	
4.530																	
6.086																	
4.562																	
6.242																	
4.530																	
6.681																	
4.309																	
7.284																	
3.800																	
7.284																	
8.065																	
3.175																	
5.453																	
8.065																	
3.175																	
1.906																	
2.469																	
0.928																	
10.251																	
7.821																	
10.251																	
0.928																	
8.529																	
2.606																	
8.529																	
1.711																	
2.732																	
10.224																	
8.542																	
3.546																	
8.542																	
10.758																	
-0.294																	
10.758																	
0.225																	



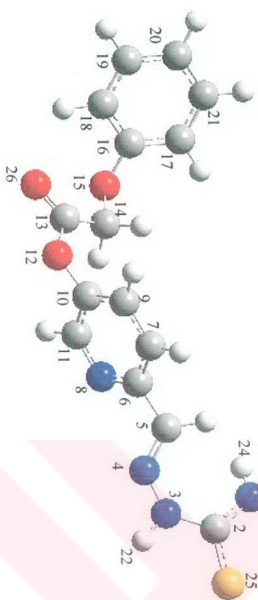
Tablo 6.2 (Devam) Akrif 2 referans molekülünün ETMC'si

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
-0.362	1.239	2.415	2.852	4.160	5.103	4.998	6.401	6.284	7.399	7.395	8.622	9.771	3.278	0.894	0.898	2.623
0.189	1.069	2.420	3.610	4.846	5.125	6.010	6.500	7.426	7.160	8.737	9.749	2.041	2.021	2.084	1.454	1.454
-0.281	1.044	2.293	3.657	4.220	4.710	5.609	6.357	5.926	7.710	8.612	0.856	3.842	2.607	3.855	2.590	2.590
-0.061	1.812	2.426	2.889	3.619	4.278	5.059	4.740	6.401	7.350	2.057	6.390	2.553	5.149	3.869	4.873	4.873
-0.098	0.996	2.524	2.418	3.785	4.237	3.650	5.612	4.237	3.650	5.612	4.237	3.650	5.612	4.237	3.650	5.612
-0.024	1.348	1.374	2.418	2.418	2.759	2.319	4.133	4.956	4.028	6.087	4.562	6.242	6.242	6.242	6.242	6.242
-0.110	2.430	1.438	2.740	2.751	3.638	4.783	4.850	5.915	4.238	6.679	7.392	5.909	7.284	7.284	7.284	7.284
-0.103	2.814	2.420	1.473	3.697	4.155	4.858	7.392	5.909	7.284	7.392	5.909	7.284	7.392	5.909	7.284	7.392
-0.134	1.362	2.421	2.363	3.652	6.210	7.161	5.455	8.065	8.324	6.645	8.914	8.914	8.914	8.914	8.914	8.914
0.041	1.297	1.049	2.374	6.786	8.369	6.784	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515
-0.133	2.478	2.819	6.156	8.369	6.784	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515	8.515
-0.197	0.969	8.159	9.515	7.813	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252	10.252
-0.080	8.932	10.698	9.018	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194	11.194
0.257	4.056	3.649	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608	2.608
0.258	1.712	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730	2.730
0.239	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546
-0.296	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546	3.546



Tablo 6.2 (Devam) aktif 3 referans molekülünün ETMCS'i

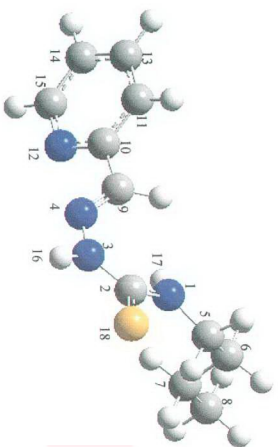
-0.382	1.239	2.418	2.833	3.160	3.499	4.090	4.627	5.020	5.364	5.652	5.892	6.082	6.224	7.352	8.622	9.412	10.952	11.264	12.484	12.964	13.927	14.539	14.977	14.228	3.279	0.894	0.898	2.623	9.722		
0.187	0.016	0.129	0.242	0.355	0.468	0.581	0.694	0.807	0.920	1.033	1.146	1.259	1.372	1.485	1.598	1.711	1.824	1.937	2.050	2.163	2.276	2.389	2.502	2.615	2.728	2.841	2.954	3.067	3.180	3.293	
-0.280	-1.059	2.294	3.457	4.219	4.708	5.611	6.344	5.922	7.709	6.644	10.310	11.621	12.088	12.668	13.869	14.219	11.621	10.332	10.483	11.258	12.549	12.966	12.189	2.056	3.443	2.606	3.893	7.236	0.898	1.460	9.625
-0.097	1.810	2.422	2.890	3.615	4.284	5.015	5.047	4.740	6.401	7.367	8.788	9.026	10.332	10.483	11.258	12.549	12.966	12.189	2.056	3.443	2.606	3.893	7.236	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	
-0.105	0.996	2.526	2.414	3.787	4.224	3.448	5.608	6.450	7.882	8.185	9.497	10.000	10.461	11.774	12.184	11.386	2.456	5.150	3.867	4.873	6.228	0.898	4.554	6.241	4.878	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	
0.007	-0.132	2.434	1.423	2.402	2.402	2.760	3.647	4.738	5.948	6.310	6.022	8.452	8.950	10.307	10.750	9.979	4.031	6.082	4.554	6.241	4.878	0.898	4.554	6.241	4.878	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	
-0.119	2.817	2.409	1.479	3.689	4.306	5.788	6.022	7.395	7.347	8.974	9.703	10.151	9.339	4.853	7.387	5.901	7.281	4.003	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	
-0.106	1.387	2.430	2.315	3.550	4.695	5.069	6.307	7.006	7.094	8.380	8.915	8.301	6.213	7.155	6.449	8.064	3.919	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	
0.016	1.026	0.980	2.892	2.701	4.061	5.388	6.122	6.260	7.582	8.120	7.479	6.775	8.306	6.657	8.899	2.695	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	
-0.199	-0.203	0.990	2.390	2.766	4.069	4.309	4.879	6.212	6.787	8.231	8.157	9.214	7.813	10.243	2.950	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	
-0.199	-0.203	0.990	2.390	2.766	4.069	4.309	4.879	6.212	6.787	8.231	8.157	9.214	7.813	10.243	2.950	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	
0.314	0.905	2.354	3.645	4.696	4.282	5.671	6.391	5.982	9.005	10.624	8.933	11.214	1.644	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	
-0.015	0.975	2.317	3.643	2.793	4.188	5.006	4.786	10.437	11.846	10.139	12.892	2.457	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	
-0.197	0.072	1.348	1.376	2.410	2.752	2.652	10.050	11.444	10.451	12.892	2.457	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	
-0.148	2.443	2.805	2.421	1.440	12.459	14.809	12.153	14.563	5.658	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	
-0.201	-0.094	1.450	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	
-0.150	0.258	4.058	3.648	2.606	8.710	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	
-0.098	13.814	15.048	13.400	15.879	6.934	0.258	4.058	3.648	2.606	8.710	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	9.625	0.898	1.460	
-0.239	0.239	-0.288	11.012	-0.311																											





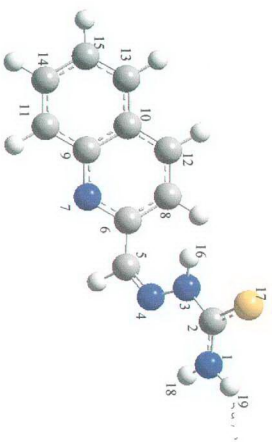
Tablo 6.2 (Devam) inaktif 81 referans molekulunun ETMC'si

-0.296	1.221	2.418	2.852	0.936	2.505	3.087	4.503	4.101	5.000	6.396	6.289	7.392	7.381	3.277	0.890	2.657
0.177	1.057	2.427	2.456	3.443	4.242	5.531	3.615	4.854	5.138	6.013	6.517	7.431	7.159	2.041	2.067	1.457
-0.278	1.052	3.747	4.591	5.113	6.354	2.293	3.658	4.223	4.708	5.618	6.357	5.921	0.856	2.620	2.574	
-0.057	4.286	5.023	5.159	6.391	1.810	2.428	2.894	3.618	4.288	5.059	4.735	2.053	2.558	3.842		
-0.046	0.970	2.531	3.862	5.593	6.505	6.286	7.817	7.507	8.685	8.765	4.494	2.079	3.061			
-0.186	0.987	2.494	6.296	7.098	6.763	8.417	7.902	9.124	9.296	5.360	2.801	3.999				
-0.162	0.999	6.349	6.852	6.244	8.187	7.203	8.502	8.883	6.017	2.861	5.185					
-0.211	7.510	7.936	7.278	9.224	8.121	9.405	9.849	7.214	4.290	6.333						
-0.109	0.994	2.524	2.416	3.793	4.238	3.646	2.550	3.821	4.850							
0.016	1.369	1.370	2.424	2.758	2.311	4.026	4.519	6.226								
-0.148	2.427	1.412	2.400	2.732	4.849	4.208	6.678									
-0.133	2.821	2.427	1.466	4.853	5.863	7.257										
-0.098	1.439	2.406	6.216	5.434	8.069											
-0.172	1.356	6.783	6.607	8.900												
-0.067	6.150	6.732	8.488													
0.255	3.606	2.571														
0.239	3.559															
-0.289																



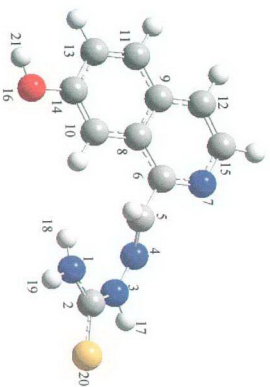
Tablo 6.2. (devam) inaktif 83 referans molekülünün ETMC'si

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
-0.361	1.241	2.415	2.854	4.161	5.107	6.378	4.977	7.405	7.398	8.754	6.247	8.694	9.828	9.806	3.278	2.622	0.898	0.894
0.187	1.061	2.422	3.613	4.852	5.992	5.112	7.179	7.426	8.426	6.466	8.807	9.613	9.788	2.043	1.459	2.084	2.021	
-0.281	1.051	2.293	3.660	4.692	4.212	5.946	6.363	7.126	5.583	7.773	8.360	8.650	0.856	2.590	2.664	3.295		
-0.052	1.813	2.431	3.597	2.884	4.757	5.063	6.022	4.254	6.466	7.192	7.389	2.055	3.854	2.608	3.844			
-0.112	0.988	2.399	2.531	3.672	4.252	4.834	3.775	5.669	6.071	6.429	2.554	4.874	3.870	5.151				
0.040	1.558	1.191	2.331	2.769	3.648	2.415	4.186	4.768	4.991	4.032	6.247	5.883	7.369					
-0.128	2.435	1.246	2.452	2.837	2.823	3.735	3.687	4.203	4.844	7.267	5.883	7.369						
-0.155	2.776	2.418	4.211	1.609	3.727	5.031	4.840	4.847	6.667	4.213	5.892							
0.007	1.286	1.189	2.445	2.466	2.437	2.828	6.181	8.535	6.789	8.379								
-0.107	2.456	1.216	1.217	2.804	2.423	6.799	8.917	6.628	8.309									
-0.098	3.747	2.811	1.604	2.425	7.225	9.694	8.181	9.737										
-0.086	2.486	4.225	3.733	6.191	8.034	5.410	7.116											
-0.113	2.417	1.596	8.217	10.317	7.886	9.588												
-0.122	1.241	8.525	10.944	9.176	10.794													
-0.122	8.971	11.232	9.051	10.731														
0.258																		
-0.288																		
0.239																		
0.258																		



Tablo 6.2 (devam) inaktif 72 referans molekülünün ETMC'si

-0.366	1.229	2.415	2.858	4.163	5.173	6.405	5.230	6.608	4.349	7.636	7.154	7.439	5.142	6.549	4.967	3.278	0.894	0.900	2.621	4.061	
0.186	1.069	2.424	3.608	4.891	5.962	5.324	6.751	4.777	7.575	7.538	7.191	5.4825	7.162	5.924	2.040	2.023	2.084	1.463	5.096		
-0.282	1.043	2.288	3.683	4.639	4.379	5.790	4.462	2.935	5.172	5.439	4.776	4.250	5.369	4.870	2.057	3.849	2.612	3.857	4.346		
-0.060	1.812	2.467	3.589	3.047	4.462	2.935	5.172	5.439	4.776	4.250	5.369	4.870	2.057	3.849	2.612	3.857	4.346				
-0.101	0.992	2.357	2.596	3.856	3.108	4.255	5.067	3.630	4.486	5.330	5.405	2.545	5.152	3.876	4.867	5.083					
0.036	1.517	1.179	2.451	2.536	2.777	3.768	2.329	3.782	4.289	4.960	4.029	6.159	4.646	6.271	4.909						
-0.132	2.439	2.815	3.756	2.415	4.241	1.317	4.869	5.084	6.139	4.742	7.397	5.946	7.200	6.183							
-0.018	1.302	1.226	2.451	2.476	2.775	2.430	2.849	3.713	4.973	6.153	4.480	6.863	3.854								
-0.077	2.435	1.253	1.192	2.409	2.786	2.429	4.159	6.333	7.506	5.808	6.290	4.594									
-0.198	3.729	2.807	4.191	1.522	2.448	2.426	4.992	5.178	3.466	6.393	2.444										
-0.142	2.467	1.511	4.200	3.718	5.573	6.799	8.580	6.924	9.020	5.992											
-0.098	3.719	2.404	1.624	3.617	7.428	7.958	8.481	6.930	8.497	6.615											
-0.087	5.013	4.838	6.373	6.082	8.481	6.930	8.497	6.615													
0.079	1.189	1.062	6.295	5.823	4.171	7.445	1.912														
-0.122	2.362	7.424	7.245	5.586	7.844	3.175															
-0.246	6.810	5.444	3.983	7.440	0.931																
0.259	4.055	3.648	2.606	6.170																	
0.259	1.712	2.729	4.401																		
0.231	3.543	3.091																			
-0.283	6.621																				
0.217																					



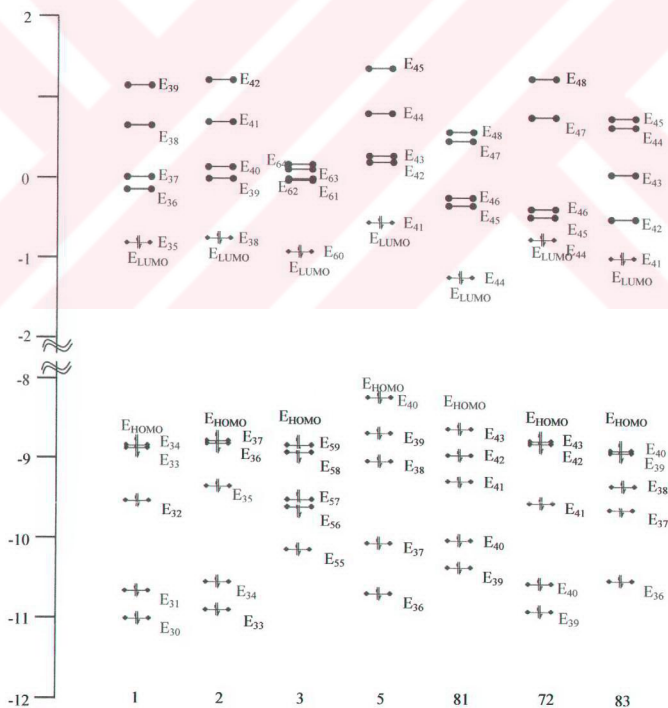
Tablo 6.3. 1, 2, 3 ve 5 aktif referans bileşikleri ile 72, 81 ve 83 inaktif referans bileşiklerinin HOMO ve LUMO orbitalerinin dalga fonksiyonları.

Bileşik No	E(Ev)	Dalga Fonksiyonları
1	HOMO E <sub>34</sub> =-8.84746	$0.14\varphi_{PZ}^{N1} + 0.39\varphi_{PZ}^{N3} - 0.20\varphi_{PZ}^{N4} - 0.28\varphi_{PZ}^{C5} + 0.21\varphi_{PZ}^{C6}$ $+ 0.17\varphi_{PZ}^{C7} + 0.11\varphi_{PZ}^{N8} - 0.21\varphi_{PZ}^{C10} - 0.16\varphi_{PZ}^{C11} + 0.15\varphi_{PZ}^{O12}$ $+ 0.36\varphi_{PX}^{S16} + 0.23\varphi_{PY}^{S16} - 0.57\varphi_{PZ}^{S16}$
	LUMO E <sub>35</sub> =-0.82316	$0.16\varphi_{PZ}^{N1} - 0.32\varphi_{PZ}^{C2} + 0.39\varphi_{PZ}^{N4} - 0.34\varphi_{PZ}^{C5} - 0.39\varphi_{PZ}^{C6} + 0.31\varphi_{PZ}^{C7}$ $+ 0.23\varphi_{PZ}^{N8} + 0.14\varphi_{PZ}^{C9} - 0.44\varphi_{PZ}^{C10} + 0.15\varphi_{PZ}^{C11} + 0.15\varphi_{PZ}^{O12} + 0.21\varphi_{PZ}^{S16}$
2	HOMO E <sub>37</sub> =-8.79793	$-0.14\varphi_{PZ}^{N1} - 0.43\varphi_{PZ}^{N3} + 0.23\varphi_{PZ}^{N4} + 0.31\varphi_{PZ}^{C5} - 0.25\varphi_{PZ}^{C6} - 0.19\varphi_{PZ}^{C7}$ $- 0.13\varphi_{PZ}^{N8} + 0.11\varphi_{PZ}^{C9} + 0.25\varphi_{PZ}^{C10} + 0.19\varphi_{PZ}^{C11} - 0.18\varphi_{PZ}^{O12} + 0.62\varphi_{PZ}^{S17}$
	LUMO E <sub>38</sub> =-0.76174	$-0.17\varphi_{PZ}^{N1} + 0.33\varphi_{PZ}^{C2} - 0.39\varphi_{PZ}^{N4} + 0.35\varphi_{PZ}^{C5} + 0.38\varphi_{PZ}^{C6} - 0.30\varphi_{PZ}^{C7}$ $- 0.24\varphi_{PZ}^{N8} - 0.14\varphi_{PZ}^{C9} + 0.43\varphi_{PZ}^{C10} - 0.14\varphi_{PZ}^{C11} + 0.14\varphi_{PZ}^{O12} - 0.22\varphi_{PZ}^{S17}$
3	HOMO E <sub>39</sub> =-8.86536	$-0.11\varphi_S^{N3} + 0.10\varphi_{PY}^{N3} + 0.12\varphi_{PZ}^{N3} + 0.78\varphi_{PX}^{S25} + 0.50\varphi_{PY}^{S25} - 0.17\varphi_{PZ}^{S25}$
	LUMO E <sub>60</sub> =-0.93541	$-0.45\varphi_{PZ}^{N1} + 0.28\varphi_{PZ}^{C2} - 0.38\varphi_{PZ}^{N4} + 0.31\varphi_{PZ}^{C5} + 0.42\varphi_{PZ}^{C6} - 0.28\varphi_{PZ}^{C7}$ $- 0.23\varphi_{PZ}^{N8} - 0.20\varphi_{PZ}^{C9} + 0.44\varphi_{PZ}^{C10} - 0.18\varphi_{PZ}^{C11} + 0.12\varphi_{PZ}^{C13} - 0.19\varphi_{PZ}^{S8}$
5	HOMO E <sub>40</sub> =-8.33650	$-0.32\varphi_{PZ}^{N3} + 0.24\varphi_{PZ}^{N4} + 0.22\varphi_{PZ}^{C5} - 0.37\varphi_{PZ}^{C6} - 0.19\varphi_{PZ}^{C7} - 0.11\varphi_{PZ}^{N8}$ $+ 0.25\varphi_{PZ}^{C9} + 0.27\varphi_{PZ}^{C10} + 0.31\varphi_{PZ}^{C11} - 0.45\varphi_{PZ}^{N12} + 0.33\varphi_{PZ}^{S18} - 0.10\varphi_S^{H24}$ $+ 0.13\varphi_S^{H27}$
	LUMO E <sub>41</sub> =-0.56095	$+ 0.18\varphi_{PZ}^{N1} - 0.36\varphi_{PZ}^{C2} + 0.39\varphi_{PZ}^{N4} - 0.36\varphi_{PZ}^{C5} - 0.35\varphi_{PZ}^{C6} + 0.30\varphi_{PZ}^{C7}$ $+ 0.23\varphi_{PZ}^{N8} + 0.13\varphi_{PZ}^{C9} - 0.42\varphi_{PZ}^{C10} + 0.12\varphi_{PZ}^{C11} + 0.17\varphi_{PZ}^{N12} + 0.23\varphi_{PZ}^{S18}$
72	HOMO E <sub>43</sub> =-8.77689	$0.35\varphi_{PZ}^{N3} - 0.22\varphi_{PZ}^{N4} - 0.24\varphi_{PZ}^{C5} + 0.3\varphi_{PZ}^{C6} + 0.14\varphi_{PZ}^{C7} + 0.17\varphi_{PZ}^{C8}$ $+ 0.14\varphi_{PZ}^{C9} - 0.31\varphi_{PZ}^{C10} - 0.31\varphi_{PZ}^{C11} + 0.23\varphi_{PZ}^{C12} - 0.29\varphi_{PZ}^{C13} - 0.27\varphi_{PZ}^{C14}$ $+ 0.18\varphi_{PZ}^{O16} - 0.42\varphi_{PZ}^{S20}$
	LUMO E <sub>44</sub> =-1.23574	$-0.17\varphi_{PZ}^{N1} + 0.35\varphi_{PZ}^{C2} - 0.40\varphi_{PZ}^{N4} + 0.34\varphi_{PZ}^{C9} + 0.40\varphi_{PZ}^{C10} - 0.28\varphi_{PZ}^{C11}$ $- 0.23\varphi_{PZ}^{N12} - 0.17\varphi_{PZ}^{C13} + 0.40\varphi_{PZ}^{C14} - 0.16\varphi_{PZ}^{C15} - 0.23\varphi_{PZ}^{S18}$
81	HOMO E <sub>43</sub> '=-8.71302	$-0.10\varphi_{PX}^{N1} + 0.11\varphi_S^{N3} - 0.11\varphi_{PY}^{N3} + 0.13\varphi_{PZ}^{N3} + 0.11\varphi_{PY}^{C5} - 0.73\varphi_{PX}^{S18}$ $- 0.53\varphi_{PY}^{S18} - 0.23\varphi_{PZ}^{S18}$
	LUMO E <sub>38</sub> '=-0.76855	$-0.10\varphi_{PZ}^{N1} + 0.20\varphi_{PZ}^{C2} - 0.32\varphi_{PZ}^{N4} + 0.24\varphi_{PZ}^{C5} + 0.42\varphi_{PZ}^{C6} - 0.30\varphi_{PZ}^{N7}$ $- 0.27\varphi_{PZ}^{C10} + 0.43\varphi_{PZ}^{C11} - 0.30\varphi_{PZ}^{C12} - 0.20\varphi_{PZ}^{C12} + 0.24\varphi_{PZ}^{C14} + 0.22\varphi_{PZ}^{C15}$ $- 0.14\varphi_{PZ}^{S20}$
83	HOMO E <sub>40</sub> '=-8.88088	$-0.12\varphi_S^{N3} + 0.10\varphi_{PY}^{N3} + 0.8\varphi_{PX}^{S24}$
	LUMO E <sub>41</sub> '=-1.01577	$0.13\varphi_{PZ}^{N1} - 0.24\varphi_{PZ}^{C2} + 0.34\varphi_{PZ}^{N4} - 0.27\varphi_{PZ}^{C5} - 0.40\varphi_{PZ}^{C6} + 0.37\varphi_{PZ}^{N7}$ $+ 0.13\varphi_{PZ}^{C9} - 0.24\varphi_{PZ}^{C10} - 0.29\varphi_{PZ}^{C11} + 0.31\varphi_{PZ}^{C15} - 0.24\varphi_{PZ}^{C13} + 0.32\varphi_{PZ}^{C15}$ $+ 0.17\varphi_{PZ}^{S24}$



Tablo 6.4'te HOMO ve LUMO orbitalerinin ve bu orbitalere yakın dört orbitalin enerjisi verilmiştir. 1 molekülünün HOMO orbitalinin enerjisi  $-8.85$  eV ve LUMO orbitalinin enerjisi  $-0.82$  eV'dur. Tablo 6.3'den görüldüğü gibi 27 bileşiğinde HOMO orbitalini 34. moleküler orbital ve LUMO orbitalini 35. moleküler orbital temsil etmektedir. 30, 31, 32 ve 33 moleküler orbitalleri HOMO orbitaline yakın 4 orbitali gösterirken 36, 37, 38 ve 39 moleküler orbitalleri ise LUMO orbitaline yakın dört orbitali göstermektedir. 1 bileşiğine benzer şekilde 2, 3, 5, 72, 81 ve 83 bileşiklerinde HOMO ve LUMO orbitalleri ile bu orbitalere yakın diğer orbitalerinin enerjileri Tablo 6.3'de gösterilmiştir.

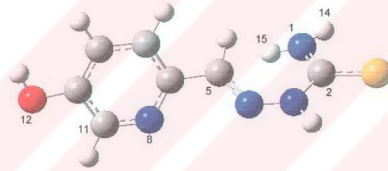
Tablo 6.4. 1, 2, 3, 5, 72, 81 ve 83 bileşiklerinin sınır moleküler orbitalerinin enerjisi.



## 6.2 Aktif Farmakoforların ET Metodu İle İncelenmesi

Aktif bileşiklerden 1, 2, 3 ve 5 molekülleri kontrol bileşiği olarak seçilmiştir. Seçilen referans bileşikleri, diğer bileşiklerle karşılaştırılarak aktiviteye neden olan farmakofor grupları bulunmuştur.

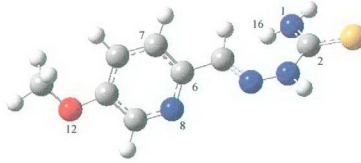
N1	C2	C5	N8	C11	O12	H14	H15
-0.36	1.24	4.16	6.40	7.39	8.62	0.89	0.90
	0.19	3.61	6.01	7.16	8.74	2.02	2.08
		-0.10	2.42	3.65	5.61	5.15	3.87
$\Delta_1 = \pm 0.08$			-0.10	1.47	3.68	7.39	5.91
$\Delta_2 = \pm 0.22$				-0.14	2.46	8.37	6.78
$n1/n3 = 23/0$					-0.24	9.52	7.82
$Pa = 0.96$						0.26	1.71
							0.24



Şekil 6.2 Kontrol bileşiği 1 için aktif özellik F1.

Aktif özellik, farmakofor F1'in aktif bileşiklerden olan 1 moleküllü referans bileşiği kabul edilerek bulunmuştur. Farmakofor özellik F1'e uygun ETSC; tiyosemikarbazon grubuna ait N1, C2, C5, H14, H15 atomları ve pirimidin grubuna ait N8, C11, O12 atomları olmak üzere toplam 8 atomdan oluşmaktadır. Şekil 6.2'de kontrol bileşiği 27 için aktif özellik F1 verilmiştir. Farmakofor özellik F1, 34 aktif bileşikten 23'ünde görülmüştür. İnaktif bileşiklerde ise farmakofor özellik F1'e rastlanmamıştır. Dolayısıyla olasılık yoğunluğu 0.96'dır. Ayrıca Şekil 6.2'den de görüldüğü üzere N1, C2, C5, N8, C11, O12, H14 ve H15 atomlarının yük yoğunlukları anılan sıraya göre; -0.36, 0.19, -0.10, -0.10, -0.14, -0.24, 0.26 ve 0.24 e'dur. Yani N1, C5, N8, C11, O12 atomları negatif yük yoğunluğuna sahipken C2, H14, H15 atomları pozitif yük yoğunluğuna sahiptir.

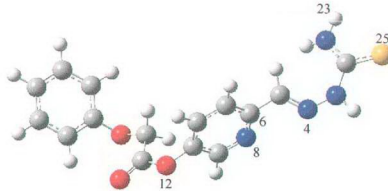
N1	C2	C6	C7	N8	O12	H16
-0.36	1.24	5.10	5.00	6.40	8.62	0.90
	0.19	4.85	5.13	6.01	8.74	2.08
$\Delta_1 = \pm 0.08$		-0.02	1.35	1.37	4.13	4.56
$\Delta_2 = \pm 0.22$			-0.11	2.43	3.64	4.24
$n1/n3 = 21/1$				-0.10	3.70	5.91
$Pa = 0.88$					-0.20	7.81
						0.24



Şekil 6.3 Kontrol bileşiği 2 için aktif özellik F2.

Aktif bileşiklerden olan 2 molekülü kontrol bileşiği seçilerek, farmakafor F2 hesaplanmıştır. Bu özelliğe aktif moleküllerden, 21'inde inaktif moleküllerden ise birinde rastlanmıştır. Aktif özellik  $\Delta_1 = \mp 0.08$  ve  $\Delta_2 = \mp 0.22$  hassasiyetle hesaplanmıştır. Şekil 6.3'den de görüldüğü gibi farmakafor grupları N1, C2, C6, C7, N8, O12 ve H16 atomlarından oluşmaktadır. N1-C2, N1-H16, C6-C7, C6-N8 atomları komşu atomlar olup bağ mertebeleri sırasıyla 1.24, 0.90, 1.35, 1.37 e'dir. Farmakafor F2 için olasılık yoğunluğu 0.88'dir.

N4	C6	N8	O12	H23	S25
-0.06	2.43	3.62	6.40	3.84	3.85
	0.01	1.36	4.13	6.08	6.24
$\Delta_1 = \mp 0.06$		-0.12	3.69	7.39	7.28
$\Delta_2 = \mp 0.20$			-0.20	9.51	10.25
$Pa = 0.92$				0.26	2.73
$n1/n3 = 23/1$					-0.29



Şekil 6.4 Kontrol bileşiği 3 için aktif özellik F3.

Farmakofor özellik F-3, 3 molekülü kontrol bileşiği alınarak bulunmuştur. Aktif bileşiklerin 21'inde bu özellikle karşılaşılmış olmasına karşın inaktif bileşiklerin sadece 1'inde farmakofor özelliğe rastlanmamıştır. Farmakofor grup olarak N4, C6, N8, O12, H23 ve S25 atomları belirlenmiştir ve bu atomlar için yük yoğunlukları Şekil 6.4'den de görüldüğü gibi sırasıyla -0.06, 0.01, -0.12, -0.20, 0.26 ve -0.29 e olarak bulunmuştur.

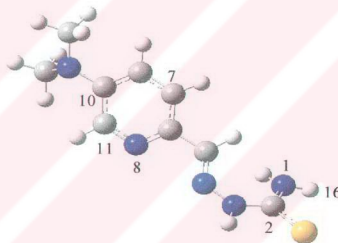
N1	C2	C7	N8	C10	C11	H16
-0.36	1.24	5.02	6.41	7.44	7.40	0.90
	0.19	5.14	6.01	7.46	7.15	2.02
		-0.09	2.42	2.43	2.74	5.94
			-0.10	2.45	1.52	7.40
				0.07	1.24	8.36
					-0.13	8.37
						0.26

$$\Delta_1 = \pm 0.07$$

$$\Delta_2 = \pm 0.20$$

$$n1/n3 = 23/1$$

$$Pa = 0.92$$



Şekil 6.5 Kontrol bileşiği 5 için aktif özellik F4.

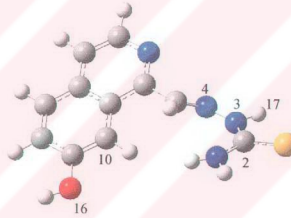
Aktif 5 molekülü kontrol bileşiği seçilerek elde edilen farmakofor özellik F4, Şekil 6.5'den de görüldüğü gibi N1, C2, C7, N8, C10, C11 ve H16 atomlarında bulunmuştur. Farmakofor özellik, aktif bileşiklerden 23'ünde inaktif bileşiklerden ise 1'inde belirlenmiştir. Olasılık yoğunluğu 0.92'dir. N1-C2, N1-H16, C10-C11 ve N8-C11 atomları komşu atomlardır ve bağ metebeleri sırasıyla 1.24, 0.90, 1.24 ve 1.52 e'dur. Aktif özellik  $\Delta_1 = \mp 0.07$  ve  $\Delta_2 = \mp 0.20$  alınarak hesaplanmıştır.

### 6.3 İnkaktif Farmakoforların ET Metodu İle İncelenmesi

Farmakofor gruplarını daha hassas belirleyebilmek için, farmakofor olmayan yani aktiviteyi bozan gruplarında belirlenmesi gerekir. Aktiviteyi bozan grupların belirlenmesi işleminde, referans bileşiklerini düşük aktiviteli gruplar arasından seçerek kontrol bileşikleriyle diğer bileşikler arasında bir kıyaslama yapılmıştır. Bu işlemlerin sonucunda da aktiviteyi bozan gruplar belirlenmiştir.

C2	N3	N4	C10	O16	H17
0.19	1.07	2.42	4.78	5.92	2.04
	-0.28	1.04	4.18	5.85	0.86
		-0.06	2.94	4.87	2.06
			-0.20	2.43	4.99
				-0.25	6.81
					0.26

$\Delta_1 = \pm 0.08$   
 $\Delta_2 = \pm 0.20$   
 $n3/n1 = 19/3$   
 $Pina = 0.83$



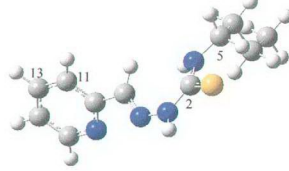
Şekil 6.6 Karşılaştırma bileşiği 72 için inkaktif özellik AF1

Farmakofor olmayan grupları belirleyebilmek için aktivitesi düşük olan 72 numaralı bileşik referans molekülü olarak seçilmiştir ve bu bileşik diğer bileşiklerle mukayese edilerek aktiviteyi bozan gruplar belirlenmiştir. 72 bileşiğinde aktiviteyi bozan gruplar C2, N3, N4, C10, O16 ve H17 atomları olmak üzere 6 atomdan oluşmaktadır (Şekil 6.6). Şekil 6.6'da atomik yük, bağ mertebesi ve bağ uzunlukları gibi elektron-topolojik parametreler görülmektedir. N3, N4, C10, O16 atomları negatif yük yoğunluğuna sahipken, C2 ve H7 atomlarının yük yoğunlukları pozitifdir. N3-N4, N3- H17, N3-C2 atomları arasındaki bağ mertebeleri sırasıyla 1.04, 0.86, 0.19 e<sup>-</sup>dur. Farmakofor olmayan AF1 özelliği inkaktif bileşiklerin 19'unda, aktif bileşiklerin ise 3'ünde görülmüştür. Bulunma olasılığı 0.83'dür.

C2	C5	C11	C13
0.18	2.46	5.14	6.52
	-0.05	6.29	7.51
		-0.15	1.41
			-0.10

$$\Delta_1 = \pm 0.08 ; \Delta_2 = \pm 0.22$$

$$n3/n1 = 13/2 ; Pina = 0.82$$



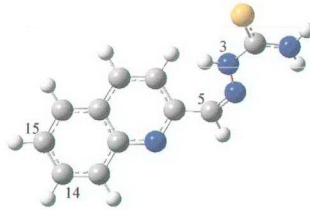
Şekil 6.7 Kontrol bileşiği 81 için, inaktif özellik AF2.

Antifarmakofor AF2, referans bileşiği 81'den hesaplanmıştır. Bu özelliğe 13 inaktif ve 2 aktif bileşikte rastlanmıştır. Bulunma olasılığı 0.82'dir.  $\Delta_1 = \mp 0.08$  ve  $\Delta_2 = \mp 0.22$  hassasiyetle antifarmakofor özellik hesaplanmıştır. Aktiviteyi bozan atomlar C2, C5, C11, C13 atomlarıdır ve bu atomlarda ki yük yoğunlukları sırasıyla 0.18, -0.05, -0.15, -0.10 e<sup>-</sup>dur. C2-C5, C2-C11, C2-C13 atomları arasındaki uzaklık ise sırasıyla 2.46 Å, 5.14 Å, 6.52 Å'dur (Şekil 6.7).

N3	C5	C14	C15
-0.28	2.29	8.36	8.65
	-0.11	6.07	6.43
		-0.12	1.24
			-0.12

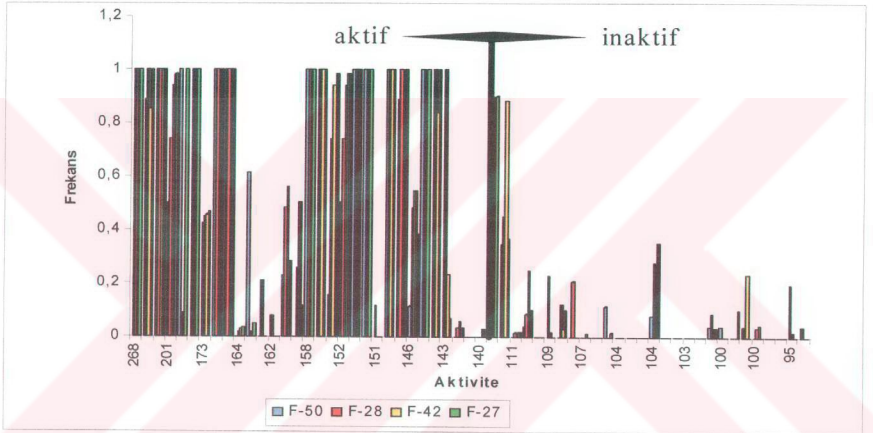
$$\Delta_1 = \pm 0.07 ; \Delta_2 = \pm 0.20$$

$$n3/n1 = 15/3 ; Pina = 0.80$$

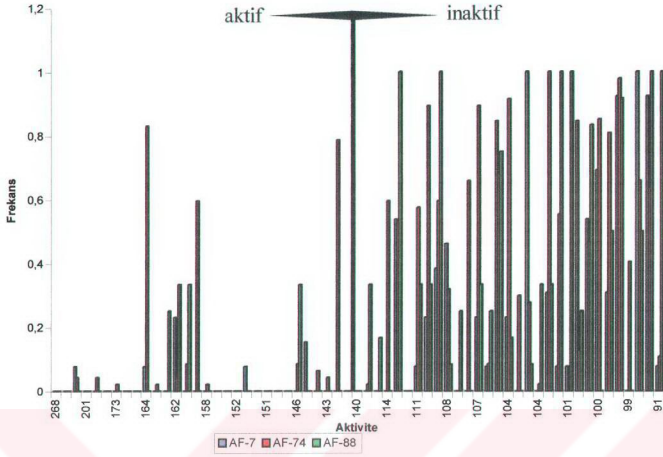


Şekil 6.8 Kontrol bileşiği 83 için inaktif özellik AF3.

Antifarmakofor olan AF3 ise 83 molekülü referans bileşiği seçilerek  $\Delta_1 = \mp 0.07$  ve  $\Delta_2 = \mp 0.20$  hassasiyetinde hesaplanmıştır. Bu özelliğe 15 inaktif ve 3 aktif bileşikte rastlanmıştır. Bulunma olasılığı 0.80'dir. Antifarmakofor özelliği olan bu ETSA, N3, C5, C14 ve C15 atomlarından oluşmaktadır. Şekil 6.9'dan da görüldüğü gibi yük yoğunlukları sırasıyla, -0.28, -0.11, -0.12 ve -0.12 e<sup>-</sup> olmak üzere bu grupta ki tüm atomlarda negatiftir (Şekil 6.8).



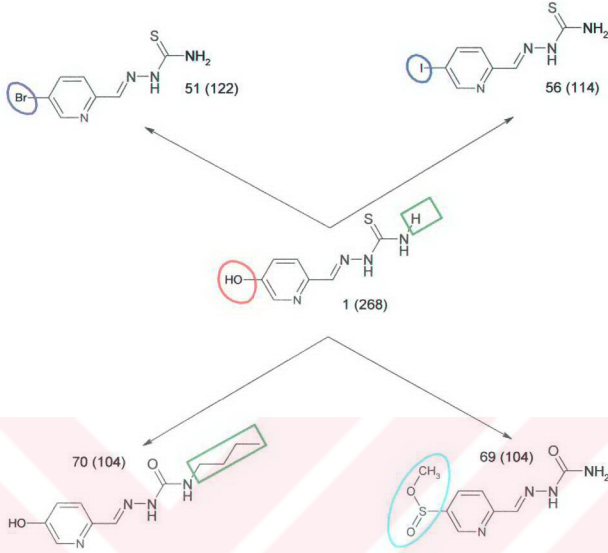
Şekil 6.9 Çalışılan seride farmakofor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri.



Şekil 6.10 Çalışılan seride antifarmakofor özellik gösteren fragmentlerin sıklık dereceleri.

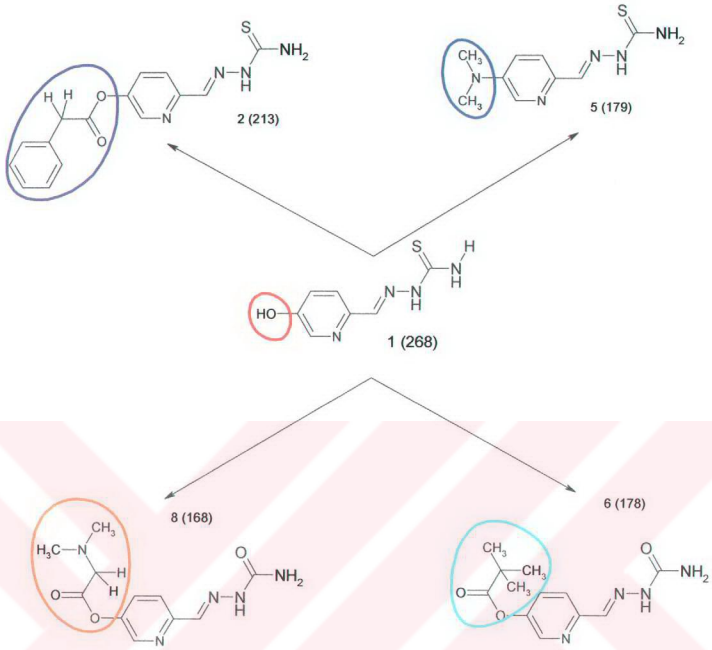
Şekil 6.9'da çalışılan bileşiklerdeki üç farmakofor ve Şekil 6.10'de ise 2 antifarmakofor görünümünün karakteristik sıklıkları grafik olarak verilmiştir. Her iki grafikte de x eksenine aktif ve inaktif bileşikler sınıfına giren bütün bileşiklerin oranını, y eksenine ise farmakoforların sıklık oranını gösterir. Bu da bizim bulduğumuz pragnos sisteminin aktif ve inaktif bileşikleri net ve doğru bir şekilde ayırdığını gösterir (Şekil 6.9 ve Şekil 6.10).





Şekil 6.11 Aktifliğe ve inaktifliğe sebep olan grupların gösterilmesi.

Şekil 6.11'de aktifliğe ve inaktifliğe neden olan gruplar gösterilmiştir ve parantez içindeki rakamlar aktivite değerini göstermektedir. Şekilden de görüldüğü gibi C-3 pozisyonunda piridin grubuna -OH süstitüentinin bağlı olduğu 1 bileşiği en aktif bileşiktir. C-3 pozisyonunda -OH yerine I yada -SOOCH<sub>3</sub> katıldığında bileşik inaktif olmaktadır. Tiyosemikarbazon grubundaki -OH yerine C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> katıldığında da yine bileşik inaktif olmaktadır. Çünkü C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> süstitüenti sterik engel oluşturmaktadır. Fenil grubuna C-3 pozisyonunda bağlı olan I ve Br süstitüentlerinden 51 bileşiğindeki Br, 56 bileşiğindeki I'a göre daha elektron salıcı grup olduğu için piridin halkasını daha fazla aktive etmektedir ve bu nedenle de 51 bileşiğinin aktivite değeri 56 bileşiğinden daha yüksek olmaktadır. 69 bileşiğindeki -SOOCH<sub>3</sub> ise elektron çekici grup olduğu için piridin halkasını deaktive etmektedir ve aktivite değeri düşmektedir.



Şekil 6.12 Aktifliğe sebep olan grupların gösterilmesi.

Şekil 6.12’de aktifliğe olan gruplar gösterilmiştir ve parantez içindeki rakamlar aktivite değerini göstermektedir. Şekilden de görüldüğü gibi aktif 1, 2, 5, 6 ve 8 aktif bileşikleri 1 bileşiği referans alınarak kıyaslanmaktadır. 2, 5, 6 ve 8 moleküllerinin piridin grubuna bağlı süstitüentleri kalabalık olduğu için sterik engel oluşturmaktadır ve bu nedenle de 1 bileşiğine göre daha düşük aktivite değerlerine sahiptirler.

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada; bileşiklerin yapısı ve L1210 inhibitörleri arasındaki ilişki üzerinde, hidroksisemikarbazitin 30 Schiff bazının oluşturduğu birinci seri ve  $\alpha - N -$  formilheteroaromatik türevlerinin 83 tanesinden oluşan ikinci seri olmak üzere toplam 113 bileşik üzerinde çalışıldı.

Yine bu çalışmada ETM yazılımının kullanılması ile farmakofor ve antifarmakofor olan karakteristik özellikler açıklandı. Birinci seride (hidroksisemikarbazitin Schiff bazları) 3 farmakofor ve 3 antifarmakofor bileşiklerinin verileri ANS analizlerinde parametre olarak kullanıldı. Bu ETM metodu ile elde edilen farmakofor ve antifarmakofor parametrelerinin QSAR modelini kurmada kullanılabileceği her iki seride de (hidroksisemikarbazitin Schiff bazları ve  $\alpha - N -$  formilheteroaromatik türevleri) gösterildi. Ayrıca 2. seride farmakofor ve antifarmakofor komformasyon analizleri yapılarak elektronik parametreler incelendi.

ETM test sonuçları bileşiklerin bilgisayar görüntüsünü ve yeni aktif moleküllerin dönüşüm dizaynını yapmanın uygun olduğunu gösterdi.

Çalışılan her iki seri için farmakofor ve antifarmakofor özellik gösteren bileşiklerdeki karakteristik sıklık oranları tespit edildi ve bulunan pragnos sisteminin aktif ve inaktif bileşikleri net ve doğru bir şekilde ayırdığı görüldü.

Bileşiklerin aktivite değerlerinden ve uzaysal yapılarından yararlanılarak yapılan değerlendirmeler sonucunda aktifliğe ve inaktifliğe neden olan gruplar araştırılarak, bu grupların molekül üzerindeki etkinlikleri belirlendi ve bulunan sonuçlar neticesinde de aktif ve inaktif bileşiklerin doğru olarak tespit edildiği görüldü.

## KAYNAKLAR

- 1) ARIENS, E.J., 1996. Progr. Droq. Res. 10, 430
- 2) ARNOLD, H., 1964. Pharm. Zig. 109, 350
- 3) ABDULNUR, S.F.; Flurry, R.L., Jr. Nature (London) 1976, 264, 369
- 4) ADAMS, G.E. ; CLARKE, E.D. ; FLOCKHART, I.R. ; JACOBS, R.S.; SEHMI, D.S. ; STRATFORD, I.J.; WARDMAN, P. ; WATTS, M.E. ; PARRICK, J.; WALLACE, R.C. ; SMITTHEN, C.E. Int. J. Radiat. Biol. 1979, 35, 13
- 5) BURGEN, A.S.V., 1970. Annu. Rev. Pharmacol. 10, 7
- 6) DİMOGLO, A. S., 1985. Compositional approach to electronic structure description of chemical compounds, oriented computer analysys of structure-activity relation, Chim. Pharm. Zh. (Russ.), 19, 438.
- 7) DİMOGLO, A. S., GORBACHOV, M. Y., BERSUKER, L B., et ali 1988. Structural and electronic origin of meet odour of organic compounds, Die Nahrung, 32, 461 -473.
- 8) DİMOGLO, A.S., 1985. Chin. Pharm, 2h Russian.
- 9) DİMOGLO, A.S., 1985. Khimiko-pharm. Zhurnal, 4, 438.
- 10) GUPTA , S.P. Chem. Rev. 1987 , 87 , 1183
- 11) GUPTA , S.P. Chem. Rev. 1991 , 91 , 1109
- 12) GUPTA , S.P. Chem. Rev. 1989 , 89 , 1765
- 13) GUPTA , S.P.; Singh , P.; bindal , M.C. Chem. Rev. 1983 , 83 , 633
- 14) GUPTA , S.P. Chem. Rev. 1994 , 94 , 1507-1551
- 15) HANSCH, C. AND A. LEO, 1979., Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley-Interscience, New York

- 16) HODES, L., G.F. HASARD, R. F. GERAN AND S. RÍCHMAN, *J. Med. Chem.*, 1977., 20(4), 469
- 17) HOLLAND , J. F. ; FREI , E. , III. *Cancer Medicine ; Lea and Febiger : Philadelphia , 1973*
- 18) KANDEMİRLİ, F., TOKAY, N., SHVETS, N.M., DİMOGLO, A.S., 2003. Electronic-Topological Study of the Structure - Activity Relationships in a Series of Steroids with Mineralocorticoid binding affinity. *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 53, 2, 133-138.
- 19) KLATT, O.; STEHLİN, J.S., JR.; MC BRİDE, C.; GRİFFİN, A.C. *Cancer Res.* 1969, 29, 286
- 20) LEVY et al 1985, *Essentials Of life and Health*, p.242-245
- 21) LEWI, P.J., 1976., In *Drug Design*, Vol. 7. E.J. Ariens, Ed., Academic Pres, New York, pp209-278, *Computer Technology In Drug Design*
- 22) LAWLEY , P.D.; BROOKES , P. *NATURE (London)* 1965 , 260 , 480
- 23) ATALAY N., KANDEMİRLİ F., SHVETS N.M., DİMOGLO A.S., Department of Chemistry, 2004., Kocaeli University., Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of New Schiff Bases of Hydroxysemicarbazide as Potential Antitumor Agents with Electron Topological Method.
- 24) ATALAY N., KANDEMİRLİ F., SARIPINAR E., DİMOGLO A.S., Department of Chemistry, 2003., Kocaeli University., The Structure-Activity Relationships of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1-Specific Reverse Transcriptase Inhibitors with ETM Method
- 25) SHIJUN REN, RUBIN WANG, KENICHI KOMATSU, PATRÍCIA BONAZ-KRAUSE, YEGOR ZYRIANOV, CHARLES E. MCKENNA ,CSABA CSÍPKE, ZOLTAN A. TOKES AND ERIC J. LIEN, 2002., *J. Med. Chem.*, 45, 410-419
- 26) SARTORELLI , A.C.; JOHNS, D.G. *Antinoplastic and Immunosuppressive Agents; Springer Verlag : Heidelberg , 1974 and 1975 ; Parts 1 and 2*
- 27) SHAPIRO, R. IN *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*: Davidson , J.N. , Cohn, W. E. , Eds. ; Academic : New York, 1968 : Vol. 8, pp73-112
- 28) PUSCHENDORF, B.; WOLF, H.; GRUNICKE, H. *Biochem. Pharmacol.* 1971, 20, 30-39
- 29) PULMAN, B. In *Advances in Drug Research*; Testa, B. Ed.; Academic: San Diego, 1989; Vol. 18, p1.
- 30) PULLMAN, B. *Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp.* 1986, 13, 95

31) ZUBROD, C. G .Life Sci. 1974 ,14 ,809



# Ek 1: Bileşiminin AM1 Metodu kullanılarak yapılan kuantum kimyasal hesaplamalar

```
*****
** 32-bit Microsoft Windows, Victor Lobanov, 1996, University of Florida **
** max number of heavy atoms = 50, max number of light atoms = 100 **
*****
```

## AM1 CALCULATION RESULTS

```
*****
* MOPAC: VERSION 6.00 CALC'D.
* VECTORS - FINAL EIGENVECTORS TO BE PRINTED
* BONDS - FINAL BOND-ORDER MATRIX TO BE PRINTED
* MMOK - APPLY MM CORRECTION TO CONH BARRIER
* T= - A TIME OF 3600.0 SECONDS REQUESTED
* DUMP=N - RESTART FILE WRITTEN EVERY 3600.0 SECONDS
* AM1 - THE AM1 HAMILTONIAN TO BE USED
*****
```

AM1 BONDS VECTORS MMOK \*\*\*\*\*050BY100

p-7

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS) NA:I	BOND ANGLE (DEGREES) NB:NA:I	TWIST ANGLE (DEGREES) NC:NB:NA:I	NA	NB	NC
1	N						
2	C	1.35425 *			1		
3	N	1.35281 *	114.01230 *			1	
4	O	1.47179 *	121.48730 *	179.62210 *	3	2	1
5	N	1.42783 *	129.78180 *	-179.56170 *	1	2	3
6	C	1.27452 *	128.29700 *	-.05935 *	5	1	2
7	C	1.48883 *	122.51430 *	179.93150 *	6	5	1
8	C	1.40670 *	120.42940 *	179.96040 *	7	6	5
9	C	1.40499 *	120.74960 *	-.13988 *	7	6	5
10	C	1.39966 *	121.11040 *	-179.83570 *	9	7	6
11	C	1.39932 *	119.54840 *	-.11014 *	10	9	7
12	C	1.40009 *	120.18150 *	.00000 *	11	10	9
13	O	1.36211 *	120.26340 *	-.13988 *	8	7	6
14	H	.96232 *	115.19680 *	.27482 *	1	2	3
15	O	1.20997 *	119.91550 *	-180.00000 *	2	3	1
16	H	.96001 *	119.75840 *	-.27554 *	3	2	1
17	H	.94506 *	109.33830 *	14.04645 *	4	3	2
18	H	1.09589 *	119.96940 *	-.03426 *	6	5	1
19	H	1.10223 *	120.06230 *	.07133 *	9	7	6
20	I	2.10217 *	120.31200 *	179.96040 *	10	9	7
21	H	1.10278 *	119.69250 *	-179.89530 *	11	10	9
22	I	2.10741 *	118.27010 *	-179.71260 *	12	11	10
23	H	.97208 *	121.35720 *	-4.37372 *	13	8	7

## CARTESIAN COORDINATES

NO.	ATOM	X	Y	Z
1	N	.0000	.0000	.0000
2	C	1.3542	.0000	.0000
3	N	1.9048	1.2357	.0000
4	O	3.3640	1.4272	.0083
5	N	-.9136	-1.0972	.0084
6	C	-.6503	-2.3442	.0169
7	C	-1.7134	-3.3865	.0265
8	C	-1.3730	-4.7514	.0349
9	C	-3.0717	-3.0273	.0295
10	C	-4.0772	-4.0008	.0420
11	C	-3.7263	-5.3554	.0493
12	C	-2.3781	-5.7332	.0442
13	O	-.0653	-5.1327	.0314
14	H	-.4097	-.8707	-.0042
15	O	2.0667	-.9780	.0000
16	H	1.3374	2.0101	-.0040
17	H	3.7881	.6096	-.2034

18 H .3916 -2.6838 .0179  
 19 H -3.3616 -1.9638 .0236  
 20 I -6.1018 -3.4350 .0475  
 21 H -4.5166 -6.1244 .0574  
 22 I -1.9180 -7.7898 .0464  
 23 H .6517 -4.4803 -.0402  
 H: (AM1): M.J.S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)  
 C: (AM1): M.J.S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)  
 N: (AM1): M.J.S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)  
 O: (AM1): M.J.S. DEWAR ET AL, J. AM. CHEM. SOC. 107 3902-3909 (1985)  
 I: (AM1): M.J.S. DEWAR AND E. G. ZOEIBISCH, THEOCHEM, 180, 1 (1988).

RHF CALCULATION, NO. OF DOUBLY OCCUPIED LEVELS = 43  
 MOLECULAR MECHANICS CORRECTION APPLIED TO PEPTIDELINKAGE

INTERATOMIC DISTANCES

		N 1	C 2	N 3	O 4	N 5	C 6
0	N 1	.000000					
	C 2	1.354247	.000000				
	N 3	2.270488	1.352811	.000000			
	O 4	3.654257	2.464990	1.471794	.000000		
	N 5	1.427834	2.519372	3.658697	4.966994	.000000	
	C 6	2.432841	3.084505	4.398303	5.508093	1.274521	.000000
	C 7	3.795417	4.569463	5.870039	6.996642	2.425059	1.488829
	C 8	4.945905	5.478564	6.825714	7.785560	3.683004	2.513337
	C 9	4.312832	5.362293	6.552791	7.826954	2.895294	2.515873
	C 10	5.712451	6.746057	7.950305	9.210691	4.294218	3.806369
	C 11	6.524374	7.382008	8.669109	9.812096	5.103362	4.304556
	C 12	6.207039	6.841237	8.179945	9.178537	4.861936	3.804101
	O 13	5.133261	5.325536	6.666322	7.402309	4.123765	2.849246
	H 14	.962321	1.967151	2.343044	3.814528	2.031521	3.224054
	O 15	2.286403	1.209970	2.219640	2.732792	2.982701	3.041249
	H 16	2.414378	2.010208	.960011	2.108838	3.837044	4.786656
	H 17	3.842262	2.517306	1.995121	.945056	5.006474	5.336109
	H 18	2.712252	2.851245	4.201479	5.073012	2.054464	1.095890
	H 19	3.893251	5.108442	6.162143	7.532131	2.596862	2.737786
	I 20	7.002391	8.209399	9.269461	10.641635	5.690688	5.559604
	H 21	7.609957	8.484023	9.767748	10.914839	6.185172	5.407335
	I 22	8.022540	8.449254	9.801780	10.623248	6.767572	5.591190
	H 23	4.527607	4.535215	5.851898	6.500595	3.727932	2.502233
1							
0		C 7	C 8	C 9	C 10	C 11	C 12
	C 7	.000000					
	C 8	1.406696	.000000				
	C 9	1.404989	2.420397	.000000			
	C 10	2.442376	2.806518	1.399663	.000000		
	C 11	2.815729	2.429610	2.418455	1.399319	.000000	
	C 12	2.439071	1.405150	2.793465	2.426571	1.400087	.000000
	O 13	2.401137	1.362113	3.670325	4.168553	3.667737	2.389518
	H 14	4.452546	5.704197	4.720371	6.097956	7.054577	6.891265
	O 15	4.482305	5.105978	5.532031	6.847410	7.261004	6.509276
	H 16	6.199388	7.284620	6.694505	8.090212	8.938340	8.588767
	H 17	6.803637	7.445429	7.767792	9.120337	9.597468	8.849640
	H 18	2.219275	2.718295	3.480330	4.658961	4.908709	4.119639
	H 19	2.177256	3.424185	1.102230	2.159098	3.411169	3.895604
	I 20	4.388714	4.908684	3.057483	2.102168	3.054703	4.375819
	H 21	3.918509	3.430473	3.417729	2.168641	1.102783	2.173992
	I 22	4.408019	3.086886	4.900296	4.361065	3.032549	2.107409
	H 23	2.606608	2.044092	3.997451	4.753875	4.465439	3.279747
0		O 13	H 14	O 15	H 16	H 17	H 18
	O 13	.000000					
	H 14	6.013468	.000000				
	O 15	4.669962	3.090348	.000000			
	H 16	7.279398	2.085768	3.075838	.000000		
	H 17	6.919493	4.210649	2.350600	2.829729	.000000	
	H 18	2.491283	3.643785	2.390785	4.788284	4.736223	.000000
	H 19	4.572433	4.092590	5.517101	6.154133	7.602144	3.821617



I	20	6.270717	7.137382	8.530152	9.219186	10.687984	6.536817
H	21	4.560469	8.111893	8.356356	10.022160	10.695053	5.994187
I	22	3.239155	8.791013	7.891753	10.326554	10.157350	5.604116
H	23	.972077	5.455392	3.777558	6.526638	5.980915	1.816164

0

-----  
H 19            I 20            H 21            I 22            H 23  
-----

H	19	.000000					
I	20	3.110265	.000000				
H	21	4.318049	3.121878	.000000			
I	22	6.002160	6.038970	3.086517	.000000		
H	23	4.737364	6.834477	5.424370	4.190837	.000000	

CYCLE: 1 TIME: 3.02 TIME LEFT: 3593.9 GRAD.: 473.520 HEAT: 44.29254  
CYCLE: 2 TIME: 2.75 TIME LEFT: 3591.2 GRAD.: 134.089 HEAT: 28.68179  
CYCLE: 3 TIME: .99 TIME LEFT: 3590.2 GRAD.: 89.258 HEAT: 24.22280  
CYCLE: 4 TIME: 1.15 TIME LEFT: 3589.0 GRAD.: 118.246 HEAT: 21.94242  
CYCLE: 5 TIME: 1.37 TIME LEFT: 3587.6 GRAD.: 110.762 HEAT: 20.92282  
CYCLE: 6 TIME: 1.10 TIME LEFT: 3586.6 GRAD.: 95.809 HEAT: 20.29497  
CYCLE: 7 TIME: 1.16 TIME LEFT: 3585.4 GRAD.: 31.257 HEAT: 17.05068  
CYCLE: 8 TIME: 1.26 TIME LEFT: 3584.1 GRAD.: 29.710 HEAT: 16.47881  
CYCLE: 9 TIME: .88 TIME LEFT: 3583.3 GRAD.: 17.773 HEAT: 16.21140  
CYCLE: 10 TIME: 1.10 TIME LEFT: 3582.1 GRAD.: 12.630 HEAT: 16.09022  
CYCLE: 11 TIME: 1.37 TIME LEFT: 3580.8 GRAD.: 9.361 HEAT: 16.06425

TEST ON GRADIENT SATISFIED

HOWEVER, A COMPONENT OF GRADIENT IS LARGER THAN 1.00

CYCLE: 12 TIME: .88 TIME LEFT: 3579.9 GRAD.: 6.105 HEAT: 16.03652

TEST ON GRADIENT SATISFIED

HOWEVER, A COMPONENT OF GRADIENT IS LARGER THAN 1.00

CYCLE: 13 TIME: 1.10 TIME LEFT: 3578.8 GRAD.: 5.092 HEAT: 16.02472

TEST ON X SATISFIED

HOWEVER, A COMPONENT OF GRADIENT IS LARGER THAN 1.00

CYCLE: 14 TIME: 2.41 TIME LEFT: 3576.4 GRAD.: 6.560 HEAT: 16.02446

HERBERTS TEST SATISFIED - GEOMETRY OPTIMIZED

-----  
AM1 BONDS VECTORS MMOK

p-7

HERBERTS TEST WAS SATISFIED IN BFGS  
SCF FIELD WAS ACHIEVED

AM1 CALCULATION VERSION 6.00

FINAL HEAT OF FORMATION = 16.02446 KCAL

TOTAL ENERGY = -3394.69079 EV

ELECTRONIC ENERGY = -16508.17210 EV

CORE-CORE REPULSION = 13113.48131 EV

GRADIENT NORM = 6.55996

IONIZATION POTENTIAL = 9.24538

NO. OF FILLED LEVELS = 43

MOLECULAR WEIGHT = 446.971

SCF CALCULATIONS = 20

COMPUTATION TIME = 24.000 SECONDS

FINAL POINT AND DERIVATIVES

PARAMETER	ATOM	TYPE	VALUE	GRADIENT
1	2 C	BOND	1.412358	-.445901 KCAL/ANGSTROM

2	3	N	BOND	1.457332	.633415	KCAL/ANGSTROM
3	3	N	ANGLE	118.471700	.038364	KCAL/RADIAN
4	4	O	BOND	1.332473	-.759181	KCAL/ANGSTROM
5	4	O	ANGLE	111.980521	.003563	KCAL/RADIAN
6	4	O	DIHEDRAL	157.253066	-.389275	KCAL/RADIAN
7	5	N	BOND	1.327691	-.078378	KCAL/ANGSTROM
8	5	N	ANGLE	129.282147	.369352	KCAL/RADIAN
9	5	N	DIHEDRAL	-191.292791	-.113813	KCAL/RADIAN
10	6	C	BOND	1.308262	-.039944	KCAL/ANGSTROM
11	6	C	ANGLE	124.777064	.147017	KCAL/RADIAN
12	6	C	DIHEDRAL	9.025547	-.217179	KCAL/RADIAN
13	7	C	BOND	1.466360	-.098423	KCAL/ANGSTROM
14	7	C	ANGLE	121.256192	.035267	KCAL/RADIAN
15	7	C	DIHEDRAL	177.748119	.064172	KCAL/RADIAN
16	8	C	BOND	1.415191	-.636666	KCAL/ANGSTROM
17	8	C	ANGLE	120.623898	-1.493756	KCAL/RADIAN
18	8	C	DIHEDRAL	179.527408	-.315656	KCAL/RADIAN
19	9	C	BOND	1.401912	1.196496	KCAL/ANGSTROM
20	9	C	ANGLE	120.901315	-2.462303	KCAL/RADIAN
21	9	C	DIHEDRAL	.067474	1.272684	KCAL/RADIAN
22	10	C	BOND	1.393326	2.528897	KCAL/ANGSTROM
23	10	C	ANGLE	121.144856	3.172311	KCAL/RADIAN
24	10	C	DIHEDRAL	-178.522041	-.174453	KCAL/RADIAN
25	11	C	BOND	1.394330	-.633162	KCAL/ANGSTROM
26	11	C	ANGLE	119.772440	1.102605	KCAL/RADIAN
27	11	C	DIHEDRAL	1.129975	-.899715	KCAL/RADIAN
28	12	C	BOND	1.391966	-1.825802	KCAL/ANGSTROM
29	12	C	ANGLE	120.638552	-.453776	KCAL/RADIAN
30	12	C	DIHEDRAL	-3.410934	-2.500574	KCAL/RADIAN
31	13	O	BOND	1.369386	-.590393	KCAL/ANGSTROM
32	13	O	ANGLE	123.897649	-.293982	KCAL/RADIAN
33	13	O	DIHEDRAL	-1.376941	-.234214	KCAL/RADIAN
34	14	H	BOND	1.004148	-.011004	KCAL/ANGSTROM
35	14	H	ANGLE	118.788234	.124995	KCAL/RADIAN
36	14	H	DIHEDRAL	3.715538	.055831	KCAL/RADIAN
37	15	O	BOND	1.250265	-.054303	KCAL/ANGSTROM
38	15	O	ANGLE	118.978610	-.191169	KCAL/RADIAN
39	15	O	DIHEDRAL	-184.682222	.003137	KCAL/RADIAN
40	16	H	BOND	1.016584	-.164506	KCAL/ANGSTROM
41	16	H	ANGLE	112.685064	.065038	KCAL/RADIAN
42	16	H	DIHEDRAL	36.181790	.511265	KCAL/RADIAN
43	17	H	BOND	.979986	.040920	KCAL/ANGSTROM
44	17	H	ANGLE	106.003228	-.037205	KCAL/RADIAN
45	17	H	DIHEDRAL	69.293894	-.015010	KCAL/RADIAN
46	18	H	BOND	1.111328	.082617	KCAL/ANGSTROM
47	18	H	ANGLE	122.713165	.023480	KCAL/RADIAN
48	18	H	DIHEDRAL	-.663020	-.045680	KCAL/RADIAN
49	19	H	BOND	1.103899	.016082	KCAL/ANGSTROM
50	19	H	ANGLE	119.569589	.025439	KCAL/RADIAN
51	19	H	DIHEDRAL	1.180968	-.001771	KCAL/RADIAN
52	20	I	BOND	2.017685	.017499	KCAL/ANGSTROM
53	20	I	ANGLE	120.191384	.014588	KCAL/RADIAN
54	20	I	DIHEDRAL	180.183945	-.005117	KCAL/RADIAN
55	21	H	BOND	1.104316	.009212	KCAL/ANGSTROM
56	21	H	ANGLE	119.846222	.072205	KCAL/RADIAN
57	21	H	DIHEDRAL	-182.084475	-.057802	KCAL/RADIAN
58	22	I	BOND	2.024056	.021149	KCAL/ANGSTROM
59	22	I	ANGLE	117.322873	-.186129	KCAL/RADIAN
60	22	I	DIHEDRAL	-177.987259	.036816	KCAL/RADIAN
61	23	H	BOND	.968162	.005551	KCAL/ANGSTROM
62	23	H	ANGLE	109.919012	-.056168	KCAL/RADIAN
63	23	H	DIHEDRAL	-14.519724	-.032680	KCAL/RADIAN

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS)		BOND ANGLE (DEGREES)		TWIST ANGLE (DEGREES)				
		NA:I	*	NB:NA:I	*	NC:NB:NA:I	NA	NB	NC	
1	N									
2	C	1.41236	*				1			
3	N	1.45733	*	118.47170	*		2	1		
4	O	1.33247	*	111.98052	*	157.25307	*	3	2	1

5	N	1.32769	*	129.28215	*	168.70721	*	1	2	3
6	C	1.30826	*	124.77706	*	9.02555	*	5	1	2
7	C	1.46636	*	121.25619	*	177.74812	*	6	5	1
8	C	1.41519	*	120.62390	*	179.52741	*	7	6	5
9	C	1.40191	*	120.90132	*	.06747	*	7	6	5
10	C	1.39333	*	121.14486	*	-178.52204	*	9	7	6
11	C	1.39433	*	119.77244	*	1.12998	*	10	9	7
12	C	1.39197	*	120.63855	*	-3.41093	*	11	10	9
13	O	1.36939	*	123.89765	*	-1.37694	*	8	7	6
14	H	1.00415	*	118.78823	*	3.71554	*	1	2	3
15	O	1.25026	*	118.97861	*	175.31778	*	2	3	1
16	H	1.01658	*	112.68506	*	36.18179	*	3	2	1
17	H	.97999	*	106.00323	*	69.29389	*	4	3	2
18	H	1.11133	*	122.71317	*	-.66302	*	6	5	1
19	H	1.10390	*	119.56959	*	1.18097	*	9	7	6
20	I	2.01768	*	120.19138	*	-179.81606	*	10	9	7
21	H	1.10432	*	119.84622	*	177.91552	*	11	10	9
22	I	2.02406	*	117.32287	*	-177.98726	*	12	11	10
23	H	.96816	*	109.91901	*	-14.51972	*	13	8	7

INTERATOMIC DISTANCES

		N 1	C 2	N 3	O 4	N 5	C 6
N	1	.000000					
C	2	1.412358	.000000				
N	3	2.465975	1.457332	.000000			
O	4	3.579281	2.313643	1.332473	.000000		
N	5	1.327691	2.476291	3.737434	4.771106	.000000	
C	6	2.335764	2.973079	4.406214	5.211204	1.308262	.000000
C	7	3.671656	4.437426	5.862238	6.673411	2.419200	1.466360
C	8	4.838461	5.339418	6.790631	7.423743	3.697574	2.503432
C	9	4.189840	5.255417	6.588014	7.556719	2.866387	2.495402
C	10	5.582602	6.628336	7.976056	8.922634	4.259181	3.778111
C	11	6.392568	7.246754	8.664431	9.477875	5.079552	4.276792
C	12	6.097243	6.709423	8.159194	8.824814	4.869269	3.795442
O	13	5.131444	5.267984	6.680261	7.090440	4.236380	2.928697
H	14	1.004148	2.090220	2.622435	3.878751	1.924886	3.152276
O	15	2.334307	1.250265	2.335055	2.624270	2.924925	2.851837
H	16	2.627800	2.073641	1.016584	1.901085	3.953864	4.824622
H	17	3.913005	2.535317	1.858993	.979986	4.981527	5.240906
H	18	2.670711	2.744943	4.184185	4.741315	2.125578	1.111328
H	19	3.771298	5.020374	6.223870	7.309133	2.545686	2.716231
I	20	6.820180	8.050469	9.273136	10.347110	5.577402	5.457429
H	21	7.478473	8.350232	9.766415	10.579649	6.160295	5.380609
I	22	7.867833	8.272294	9.715042	10.208966	6.723824	5.532956
H	23	4.468385	4.439357	5.816154	6.187681	3.747630	2.476665
		C 7	C 8	C 9	C 10	C 11	C 12
C	7	.000000					
C	8	1.415191	.000000				
C	9	1.401912	2.420702	.000000			
C	10	2.434593	2.798022	1.393326	.000000		
C	11	2.810884	2.420950	2.411409	1.394330	.000000	
C	12	2.451052	1.410321	2.796512	2.420729	1.391966	.000000
O	13	2.457562	1.369386	3.703703	4.164663	3.635813	2.354372
H	14	4.339543	5.613633	4.586330	5.955248	6.920430	6.790566
O	15	4.250608	4.846555	5.334363	6.627077	7.010794	6.255832
H	16	6.241579	7.286881	6.808250	8.198641	8.998092	8.613640
H	17	6.673928	7.294714	7.660434	8.997376	9.453725	8.704196
H	18	2.194236	2.683882	3.463436	4.627209	4.867736	4.089627
H	19	2.170562	3.424704	1.103899	2.159786	3.408192	3.900335
I	20	4.299101	4.815508	2.973206	2.017685	2.971704	4.284822
H	21	3.914985	3.421826	3.412159	2.167092	1.104316	2.161262
I	22	4.352930	3.034535	4.818828	4.263265	2.936117	2.024056
H	23	2.516116	1.927674	3.891424	4.624068	4.334952	3.167999
		O 13	H 14	O 15	H 16	H 17	H 18
O	13	.000000					
H	14	6.036408	.000000				
O	15	4.484030	3.210685	.000000			

H	16	7.308492	2.462223	3.138949	.000000		
H	17	6.832146	4.341972	2.468529	2.690061	.000000	
H	18	2.544345	3.638192	2.172847	4.770782	4.636405	.000000
H	19	4.617120	3.942293	5.357314	6.311995	7.514092	3.812461
I	20	6.181503	6.933335	8.269873	9.337760	10.520703	6.433795
H	21	4.514502	7.975677	8.104912	10.087350	10.551210	5.952762
I	22	3.146562	8.644696	7.600639	10.263558	9.974664	5.535741
H	23	.968162	5.413904	3.581563	6.501455	5.889198	1.818312

0

		H 19	I 20	H 21	I 22	H 23
H	19	.000000				
I	20	3.049737	.000000			
H	21	4.317105	3.057333	.000000		
I	22	5.922129	5.859849	2.984681	.000000	
H	23	4.642557	6.619787	5.295114	4.095892	.000000

NET ATOMIC CHARGES AND DIPOLE CONTRIBUTIONS

ATOM NO.	TYPE	CHARGE	ATOM ELECTRON DENSITY		
1	N	-.2857	5.2857		
2	C	.2905	3.7095		
3	N	-.1522	5.1522		
4	O	-.2356	6.2356		
5	N	-.0367	5.0367		
6	C	-.1023	4.1023		
7	C	-.1302	4.1302		
8	C	.1571	3.8429		
9	C	-.0149	4.0149		
10	C	-.3160	4.3160		
11	C	-.0229	4.0229		
12	C	-.3086	4.3086		
13	O	-.2351	6.2351		
14	H	.2634	.7366		
15	O	-.3704	6.3704		
16	H	.2048	.7952		
17	H	.2446	.7554		
18	H	.1539	.8461		
19	H	.1640	.8360		
20	I	.1579	6.8421		
21	H	.1602	.8398		
22	I	.1777	6.8223		
23	H	.2364	.7636		
DIPOLE	X	Y	Z	TOTAL	
POINT-CHG.	-1.988	2.028	-.518	2.887	
HYBRID	1.927	1.389	.428	2.414	
SUM	-.061	3.418	-.090	3.419	

CARTESIAN COORDINATES

NO.	ATOM	X	Y	Z
1	N	.0000	.0000	.0000
2	C	1.4124	.0000	.0000
3	N	2.1071	1.2811	.0000
4	O	3.3466	1.1763	.4778
5	N	-.8406	-1.0078	-.2012
6	C	-.4916	-2.2661	-.2806
7	C	-1.4922	-3.3236	-.4565
8	C	-1.0988	-4.6797	-.5507
9	C	-2.8569	-3.0157	-.5464
10	C	-3.8144	-4.0186	-.6830
11	C	-3.4183	-5.3553	-.7080
12	C	-2.0693	-5.6962	-.6690
13	O	.2035	-5.1015	-.5151
14	H	-.4836	.8782	-.0570
15	O	2.0818	-1.0521	-.0893
16	H	1.6285	1.9866	.5537
17	H	3.8512	.6663	-.1898
18	H	.5639	-2.6032	-.1946
19	H	-3.1815	-1.9614	-.5037
20	I	-5.7707	-3.5425	-.8155

21	H		-4.1788	-6.1526	-.7815
22	I		-1.6049	-7.6635	-.7734
23	H		.7977	-4.3487	-.6474

ATOMIC ORBITAL ELECTRON POPULATIONS

1.47649	1.01170	1.08389	1.71358	1.25300	.81664	.88202	.75778
1.63020	.96380	1.05743	1.50075	1.88512	1.10585	1.78738	1.45724
1.72139	1.19567	.98843	1.13122	1.24228	.98256	.89295	.98451
1.18338	.93074	.89522	1.12088	1.19677	.84455	.90123	.90030
1.22031	.90182	.99439	.89840	1.23841	.98912	.95475	1.13377
1.22089	.94086	.95184	.90928	1.23725	.93915	.98404	1.14820
1.86003	1.13548	1.36232	1.87724	.73664	1.91810	1.63965	1.31847
1.49414	.79523	.75539	.84611	.83599	1.96609	.96233	1.93408
1.97959	.83981	1.96604	1.94877	.92730	1.98015	.76359	

BONDING CONTRIBUTION OF EACH M.O.

1.3610	1.1792	1.1359	1.1764	.9727	1.3896	.9551	1.1329	1.0838	.8730
.9865	1.6133	1.6682	1.5742	1.6028	1.8552	1.8883	1.7966	1.8653	1.2206
1.6659	1.4331	1.4516	1.6651	1.5184	1.8715	1.7298	1.8985	1.2473	.9259
1.0012	1.0262	1.7598	1.9830	.7335	.9328	.8399	.0895	.1138	.6817
.7554	1.3374	1.4367	-2.0533	-2.0737	-1.9679	-2.0184	-2.0147	-2.1623	-2.1693
-2.0382	-2.0701	-2.0583	-2.0834	-1.9009	-1.9751	-1.9257	-1.9882	-2.0016	-1.9536
-1.9160	-1.8823	-1.9305	-1.9473	-1.8754	-1.9312	-1.8814	-1.9463	-1.8877	-1.9152
-1.8607									

BOND ORDERS AND VALENCIES

0		N 1	C 2	N 3	O 4	N 5	C 6
	N 1	3.225216					
	C 2	1.011851	3.822252				
	N 3	.040133	.966280	3.055721			
	O 4	.012068	.033513	1.016599	2.002870		
	N 5	1.048230	.039698	.019385	.003848	3.032431	
	C 6	.081971	.018123	.001784	.000471	1.811076	3.911972
	C 7	.015705	.000531	.000776	.000138	.011536	1.011873
	C 8	.004239	.000658	.000087	.000027	.024813	.008345
	C 9	.004133	.000791	.000124	.000032	.023338	.005716
	C 10	.000023	.000023	.000004	.000001	.000353	.007476
	C 11	.001909	.000390	.000045	.000014	.010210	.000127
	C 12	.000387	.000010	.000017	.000003	.000502	.006220
	O 13	.000451	.000156	.000017	.000005	.003316	.005023
	H 14	.878948	.013774	.000805	.000289	.009109	.009813
	O 15	.117328	1.723008	.091341	.007529	.004957	.018701
	H 16	.001886	.009090	.916613	.003525	.000078	.000350
	H 17	.000068	.000821	.001296	.924639	.000008	.000014
	H 18	.005740	.003528	.000407	.000165	.020692	.920155
	H 19	.000003	.000001	.000001	.000000	.000780	.000694
	I 20	.000022	.000003	.000004	.000001	.000014	.001008
	H 21	.000001	.000000	.000000	.000000	.000001	.000135
	I 22	.000097	.000001	.000004	.000001	.000229	.001166
	H 23	.000022	.000002	.000000	.000000	.000257	.001730
1							
0		C 7	C 8	C 9	C 10	C 11	C 12
	C 7	3.934117					
	C 8	1.303129	3.912991				
	C 9	1.380655	.007133	3.914364			
	C 10	.008461	.094308	1.406021	3.911370		
	C 11	.095215	.006208	.004944	1.387450	3.916450	
	C 12	.011382	1.331504	.097876	.009230	1.416814	3.899466
	O 13	.051692	1.091072	.008114	.014224	.007696	.042577
	H 14	.001666	.000283	.000038	.000007	.000014	.000055
	O 15	.000809	.000742	.000884	.000025	.000443	.000009
	H 16	.000014	.000018	.000021	.000001	.000011	.000000
	H 17	.000000	.000001	.000001	.000000	.000000	.000000
	H 18	.010690	.000472	.005853	.000688	.000006	.000004
	H 19	.006986	.007091	.939957	.007637	.007030	.000038

I	20	.010515	.003470	.017890	.957446	.017680	.010254
H	21	.000029	.007438	.006989	.007669	.941188	.007662
I	22	.009484	.019597	.003812	.010043	.017617	.952126
H	23	.002832	.002357	.000044	.000281	.001439	.012794
0							
		O 13	H 14	O 15	H 16	H 17	H 18
-----							
O	13	2.147866					
H	14	.000004	.930643				
O	15	.000129	.014871	2.000131			
H	16	.000003	.000759	.014442	.958068		
H	17	.000000	.000000	.002063	.011255	.940166	
H	18	.000213	.000174	.002830	.000001	.000000	.976318
H	19	.001055	.000002	.000002	.000000	.000000	.000043
I	20	.000686	.000002	.000009	.000000	.000000	.000316
H	21	.000693	.000000	.000000	.000000	.000000	.000003
I	22	.003836	.000022	.000001	.000000	.000000	.000002
H	23	.916904	.000007	.000008	.000000	.000000	.004336
0							
		H 19	I 20	H 21	I 22	H 23	
-----							
H	19	.973100					
I	20	.000705	1.022813				
H	21	.000810	.000656	.974340			
I	22	.000240	.002098	.000742	1.021835		
H	23	.000026	.000032	.000321	.000719	.944111	

.ARC FILE OPENED

TOTAL CPU TIME: 24.77 SECONDS

== MOPAC DONE ==

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 1997 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2002 yılında Kimyager olarak mezun oldu.

Aynı yıl Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Anorganik Kimya programına kayıt yaptırdı. Elinizdeki Yüksek Lisans tezi bu program döneminde hazırlanmıştır.