

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEVREYE ETKİ EDEN KİMYASAL TOKSİK
BİLEŞİKLERİN MOLEKÜLER MODELLEME
İLE İNCELENMESİ

ŞENAY DURAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

GEBZE
2008

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEVREYE ETKİ EDEN KİMYASAL BİLEŞİKLERİN
MOLEKÜLLER MODELLEME İLE İNCELENMESİ

Şenay DURAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Güleda ENGİN

GEBZE
2008



**GEBZE YÜKSEK
TEKNOLOJİ
ENSTİTÜSÜ**

**MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
JÜRİ ONAY FORMU**

JÜRİ

ÜYE (BAŞKAN) : Doç. Dr. Bulat RAMEEV

ÜYE : Doç. Dr. Güleda ENGİN

ÜYE : Doç. Dr. Salim ÖNCEL

Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 28/02/2008 tarih ve 208/..03 sayılı kararı ile yukarıdaki öğretim elemanlarından oluşmuş jüri tarafından düzenlenen 16/05/2008 tarihli Tez Savunma Tutanağı neticesinde Yüksek Lisans / ~~Doktora~~ öğrencisi Şenay DURAN 'ın çalışması GYTE Mühendislik ve Fen Bilimleri Yönetim Kurulu/...../..... tarih ve/..../..... sayılı kararıyla Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans / Doktora tezi olarak onaylanmıştır.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

TEZİN BAŞLIĞI: Çevreye Etki Eden Kimyasal Bileşiklerin Moleküller Modelleme İle İncelenmesi

YAZAR ADI: Şenay DURAN

Günümüzde insanlar tarafından kullanılan biyolojik aktif bileşikler (Pestisit, insektisit ve diğer gruplar) ve farklı özellikleri olan stratejik maddeler gibi geniş alanlarda uygulanmaktadır. Bundan dolayı bu tür bileşiklerin sentezi, uygulanması ve insanlara zarar vermemesi büyük önem arz etmektedir. Fakat, sentez teknikleri ileride biyolojik test ve değerlendirme olanaklarından çok uzaktır. Bu gerçek, uzman kadronun, laboratuvar ekipmanlarının ve deneylerde kullanılan kobayların maliyetinin yüksek olması ile açıklanmaktadır.

Bütün bunlar bize, **Yapı- aktivite ilişkisi** (Structure-Activity Relationships-SAR) olarak bilinen bilgisayar destekli araştırmanın son derece önemli olduğunu göstermektedir. Kimyasal yapılarına bağlı fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal özellikleriyle biyolojik etkileri arasında ilişki kurmaya yönelik farklı metotlar moleküler tasarımıda çok ilgi çekmiştir. Fiziksel, kimyasal veya biyolojik özellikli moleküllerin yapılarıyla ilgili model geliştirmede çok farklı metotların kullanımı **bu tip tasarımıda** büyük bir kabul bulmuştur.

“Yapı-toksikoloji aktivitesi” ilişkisi, yapı-özellik ilişkisini incelemek için yapısal yaklaşımı dizayn eden Elektron-Topolojik Metot (ETM) kullanılarak 40 toksik bileşiğin benzen türevleri için yapılmıştır. Moleküler fragmentin aktif bileşikler için spesifik özellikler (Toksikofor özellikler) bu serilerin her biri için bulundu. Benzer yolla, “break aktivite” (yani, aktif bileşiklerde olmayan ve inaktif bileşiklerin tipik moleküler fragmentleri) ETM uygulanarak hesaplandı. Aktif bileşiklerin biri için gerekli şartlar formüleştirilerek, inceleme altındaki seri bileşiklerinin bütünü detaylı bir analizi sonuçlandırıldı. Aktif özelliklerin ilişkisi karşılaştırmalı analizi ETM uygulanarak toksikoforlar bulundu.

Anahtar Kelimeler : Moleküler Modelleme, Yapı-Aktivite İlişkisi, 3D QSAR, Electronic- Topological Method

SUMMARY

THESIS TITLE: ANALISYS OF ENVIROMENT-EFFECTIVE TOXIC
CHEMICALS BY MOLECULAR MODELLING

AUTHOR NAME: Şenay DURAN

Biologically active compounds (pesticides, insecticides and ect.) that are used by people in their everyday represent a wide spectrum of activities. So, their synthesis is of great importance for the human community. Unfortunately, the synthesis techniques are far ahead of the possibilities of their biological testing and assessment.

The use of multivariate methods in developing models that relate molecular structure to a physical, chemical, or biological property has found growing acceptance and application in *drug design*. To obtain a significant correlation, it is crucial that appropriate descriptors be employed, whether they are theoretical, empirical, or derived from readily available experimental characteristics of the structures.

The aim of the SAR study for any compounds is to find features related to an activity. Next step is to allow for a more effectual screening of new active compounds that could be used as potential candidades for future biological active molecules (i.e. to predict molecular structures that could possess the activity given beforehand).

The “structure - toxicology inhibitor activity” relationship study is performed for forty toxicity compound of Nitrobenzene derivatives by the Electronic-Topological Method (ETM) that is a structural approach designed for the structure-property relationship studies. Molecular fragments that are only specific for active compounds (‘toxikofor features’) are found for each of these series. In a similar way, "breaks of activity" (i.e. molecular fragments that are typical of inactive compounds and cannot be a part of an active compound) are calculated by applying the ETM. Requirements necessary for a compound to be active are formulated; they are the result of a detailed analysis of all compounds under study. A comparative study of the activity features found relative to toxikofor are also performed.

Key words : Molecular Modelling, Structure-Activity Relationship, 3D QSAR, Electronic-Topological Method

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tezi hazırlama imkanını bana veren ve bütün aşamalarında yardım ve desteğini benden esirgemeyen sayın Prof. Dr. Anatoly DİMOGLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerinden dolayı sayın Doç. Dr. Güleda ENGİN hocama teşekkürlerimi sunarım. Özel ilgi ve yardımlarından dolayı çok değerli hayat arkadaşım İlhan DURAN' a ve tez boyunca ilgimi eksik ettiğim çocuklarım M.Fatih ve Eflin Naz'a, her anlamda yardımcı ve destekçim olan aile fertlerime nihayetsiz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
1.1. AMAÇ VE KAPSAM	1
1.2. HESAPLAMALI KİMYAYANIN ÖNEMİ	3
2. ÇEVRE BİLİMLERDE KULLANILAN MOLEKÜLER	
MODELLEME METODLARI	7
2.1. Ab İNİTİO METODLARI	7
2.2. Yarı deneysel metodları.	10
2.2.3 Diferansiyel Çakışmayı Tamamen İhmal Etme (Version 2)	18
2.2.4 CNDO/S Metodu	19
2.2.5. Diferansiyel Çakışmanın Bir Kısımının İhmali (Intermediate Neglecting of Differential Overlapping-INDO)	19
2.2.5. Diatomik Diferansiyel Çakışmayı İhmal Etme (Neglect Diatomic Differential Overlapping-Nddo)	21
2.3. QSAR METODLARINA KISA BİR BAKIŞ	21
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. BİLEŞİKLERİN ELEKTRONİK VE GEOMETRİK PARAMETRELERİ	26
3.1.1. t20 aktif molekülün Gaussian programı için giriş (input) dosyası	26
3.1.2. T3 molekülün çıkış (output) dosyası.	28
3.2. MMX programı ile Konformasyon Analiz İşlemi	33
3.2.1. t1 molekülün CNDO metodun giriş dosyası	40
3.2.2. T1 molekülün CNDO metodun çıkış dosyası	43

3.3. Elektron Topolojik Metot (ET)	48
3.3.1 Elektron Topolojik Yaklaşımının Temel Fikirleri	49
3.3.2. Algoritma ve Bilgisayar Uygulamaları	53
3.4. TOKSİKOFORLARIN BULUNMASI	56
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. CNDO metodunun genel akış şeması	17
3.1. 2D Boyutlu Toksik Moleküller	35
3.2. 3D Boyutlu Toksik Moleküller	36
3.3. Üç boyutlu uygun elektron topolojik matris (TDETC)	50
3.4. QSAR problemi için elektron topolojik yaklaşımın genel şeması	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. t3 Molekülünün Üç Boyuttaki Kartezyen Koordinatları	29
3.2. Programı İle Optimize Edilmiş T1 Molekülün Moleküler Mekanik Değerleri	38
3.3. Molekülünün Üç Boyuttaki Kartezyen Koordinatları	43
3.4. Bileşik Serisi ve Onlara Bağlı Ağır Atom Sayısı ve Toksikoloji	54
3.5. Enerji Değerleri ve Dipol Momentler	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	Ampirik parametre
a_i	Regrasyon katsayısı (Eş. 2.35)
A_i	Biyolojik aktiflik (Eş. 2.36)
Å	Angstrom
B	ampirik parametre
c	biyolojik etkiyi veren minimum konsantrasyon (Eş. 2.35)
c	Sabit (Eş. 2.36)
C	ampirik parametreler
C₃	Sabit (Eş. 2.45)
C_i	Uygun esneklik katsayısı (Eş. 3.7)
C_i	Atomik orbitallerin HOMO-LUMO katsayılarını (Eş. 3.18)
C_{mi}	Orbital katsayıları(Eş.3.12)
c_{mr}	Uygun r atomlarının AO verimliliğine katılımı (Eş. 2.38)
c_{ns}	Uygun s atomlarının AO verimliliğine katılımı (Eş. 2.38)
C_{pq}[*]	Orbital katsayıları(Eş.3.13)
C_{qj}	Orbital katsayıları(Eş.3.13)
D	Hidrojen bağının ayrışma (dissosasyon) enerjisi
D_{rs}	Etkileşen atomlar arasındaki uzaklık (Eş. 2.38)
e	Ortamın geleneksel di elektrik katsayısı (Eş. 2.38)
e	Elektron yükü
E	Taft sterik parametresi (Eş. 2.35)
E_A	Elektronik enerji
E_{AB}	Bağlanma enerjisi(Eş.3.16)
E_m[*]	MO' u meşgul eden etmeyen MO enerjisi (Eş. 2.38)
E_n[*]	MO' meşgul etmeyen MO enerjisi (Eş. 2.38)

E_{rs}	Elektronik faktörün serbest enerji katkısı (Eş. 2.36)
eV	Elektron Volt
F_{km}	Fok (fokian) operatörü
H_{km}	k ve m orbitallerinin üst üste binme integrallerine eşittir (Eş. 3.17)
I	İndikatör değişkeni
I_i	İdeal kimyasal bağ uzunluklarının değerleri, K_i esneklik katsayısıdır(Eş.3.8)
I_i^0	Gerçek kimyasal bağ uzunluklarının değerleri(Eş.3.8)
j	Balaban indisi (Eş. 2.38)
K_i	Esneklik katsayısı(Eş.3.8)
L_{rs}	Desolvatasyonun serbest enerji katkısı (Eş. 2.36)
m	Atom kütlesi (Eş. 2.10)
m	Atom sayısı (Eş. 3.12)
N	moleküldeki elektronların sayısını(Eş.3.13)
n	Atom elektronlarının kendi etrafında dönmesi ile oluşan valens halleri ile ilgili bir parametre
N_A	A atomun da dikkate alınan orbital sayısını(Eş.3.15)
N_B	B atomun da dikkate alınan orbital sayısını(eş.3.15)
n_i	Bağların iki kısmındaki karbon atomlarının sayısı (Eş. 2.36)
n_j	Bağların iki kısmındaki karbon atomlarının sayısı (Eş. 2.36)
N_o	Valens açıların sayısı
P_{AA}	Atomun elektron yoğunluğu (Eş. 3.14)
P_{AA}	A atomunun yoğunluğu (Eş. 3.16)
P_{BB}	B atomunun yoğunluğu (Eş. 3.16)
P_{kk}	k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini(Eş.3.15)
P_{km}	k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini(Eş.3.15)
P_{mm}	k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini(Eş.3.15)
P_{PP}	Yoğunluk matrisi (Eş. 3.14)

$\mathbf{P}_{pq}$	Yoğunluk matrisi (Eş. 3.13)
$\mathbf{r}$	Alıcı
$\mathbf{r}$	Van der Waals radyasyonu (Eş. 3.2)
$\mathbf{r}$	Hidrojen bağının herhangi bir andaki uzunluğu (Eş.3.6)
$\mathbf{r}$	x, y, z koordinatları (Eş. 3.11)
$\mathbf{RM}$	Reaksiyon merkezlerini (Eş. 3.18)
$\mathbf{R}_{\alpha\beta}$	α ve β çekirdekleri arası uzaklığı (Eş. 3.17)
$\mathbf{r}_0$	Hidrojen bağının denge halindeki uzunluğu(Eş.3.6)
$\mathbf{pC}_{50}$	Biyolojik aktivite
$\mathbf{q}_0$	Fenil oksijenindeki elektronik yoğunluk (Eş. 2.22)
$\mathbf{q}_r$	Alıcıyla karşılıklı etkileşen atomlarının net atomik yükleri (Eş. 2.38)
$\mathbf{q}_s$	Substratla karşılıklı etkileşen atomlarının net atomik yükleri (Eş. 2.38)
$\mathbf{s}$	Substrat
$\mathbf{S}_4^E$	Süper delokalizasyon parametresi (Eş. 2.34)
$\mathbf{S}_{\alpha\beta})$,	Yük dağılım matrisi
$\mathbf{U}_{kk}^A$	Bir elektronlu integral elektronu içeren atom içindeki ve atom çekirdeği etrafındaki çekim enerjisini
$\mathbf{U}_o$	Potansiyel engelin yüksekliğini karakterize eden ampirik parametre(Eş.3.3)
$ \mathbf{V} $	$(Z_A^* - Z_B^*)/R_{AB}$ ifadesine eşittir (Eş. 3.17)
$\mathbf{V}_B^A$	B atomunun k orbitalinde bulunan elektronun çekirdek çekim integrali (Eş. 3.16)
$\mathbf{V}_{rs}$	Sterik faktörlerin serbest enerjiye katkısı (Eş. 2.36)
$\mathbf{Z}$	Çekirdek yükü
$\mathbf{Z}_A^*$	Atomlarının etkin (efektif) yükü (Eş. 3.16)
$\mathbf{Z}_B^*$	Atomlarının etkin (efektif) yükü (Eş. 3.16)
$\mathbf{Z}_\alpha$	Atomun α çekirdeğini (Eş. 3.17)
$\mathbf{Z}_\beta$	Atomun β çekirdeğini (Eş. 3.17)

χ_k	Üç boyutlu Hückel enerji parametresi
α_1	Ampirik parametre
α_1^0	Ampirik parametre
β_{km}	$\beta_A^0 + \beta_B^0$ parametrelerinin toplamına eşittir (Eş. 3.17)
β_{mn}	Rezonans integrali (Eş. 2.38)
ΔE	Enerji farkı
ϕ	İki yüzlü dönme açısı
$\rho(r)$	Yük yoğunluğu (Eş.2.35)
φ	Atomlar arası dönme
π	Substituentin hidrophobicity' nin katsayısı (Eş. 2.21)
σ	Substituentlerin elektronik (Hammett) sabiti (Eş. 2.21)
γ_{is}	Sabit (Eş. 2.45)
∇_i^2	Koordinatlara bağlı ikinci mertebeden diferansiyel operatörlerinin toplamını göstermektedir
ϵ_i	Molekülün enerjisi(Eş.3.12)
δ_{km}	Çakışma integrallerinin diferansiyeli(Eş.3.12)
δ_{is}	Sabit (Eş. 2.32)
Γ_{AA}	Bir atom içinde değişik orbitallerde yer alan iki elektronun karşılıklı etkileşme integralini (Eş. 3.15)
Γ_{AB}	A atomunun istenilen k orbitalinde bulunan elektronla B atomunun m orbitalinde bulunan elektronun karşılıklı etkileşme integrali (Eş. 3.16)
Kısaltmalar	Açıklama
A	Aktivite
Bkz.	Bakınız
CNDO/2	Complete Neglect of Differential Overlap
Eş.	Eşitlik
ET	Elektron topolojik
ETM	Elektron topolojik metot
ETMC	Uygun elektron-topolojik matris

ET-QSAR	Elektron topolojik nicel yapı-aktivite ilişkisi
ETSA	Aktiviteye sebep olan elektron-topolojik alt matris
TÖ	Toksikofor özellik
GAF	Genelleme aktivite fragmenti
HOMO	En yüksek dolu molekül orbital
L_A	Özelliği bulunduran aktif bileşiklerin sayısı
L_{DA}	Özelliği bulunduran düşük aktiviteli bileşiklerin sayısı
L_{IA}	Özelliği bulunduran inaktif bileşiklerin sayısı
LUMO	En düşük boş molekül orbital
MCDC	DC' nin bağlantı matrisi
MMX	Konformasyon analiz programı
MO	Molekül orbital
P_A	Aktif bileşiklerde özelliğin gerçekleşme olasılığı
P_{IA}	İnaktif bileşiklerde özelliğin gerçekleşme olasılığı
PM	Molekül çizim
SAR	Yapı Aktivite İlişkisi
QSAR	Nicel Yapı-Aktivite İlişkisi
TDETC	Üç boyutlu uygun elektron-topolojik matris
W	Wiberg indis
3D	Üç boyutlu uzay
HF:	Hartree Fock
DFT:	Yoğunluk fonksiyonel teori
VAO:	Valans atom orbitalleri
PPP:	Pariser-Parr-Pople metodu
INDO:	Diferansiyel Çakışmanın Bir Kısımının İhmali
TI:	Topolojik indis

1.GİRİŞ

1.1. AMAÇ VE KAPSAM

Kuantum teorisinin geliştirilmesinden hemen sonra, kuantum mekanik kanunları atom ve moleküllere uygulanmaya başlanmıştır. Prensip olarak, kuantum teorisi ile bir molekülün bütün kimyasal özellikleri hesaplanabilir. Kuantum mekanik vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürerek değişik açılardan görülebilir, geometrileri ve izomerik yapıları belirlenebilir, enerjileri tayin edilebilir, IR, UV, NMR spektrumları çizilebilir, MO diyagramları elde edilebilir. Çeşitli programlar kullanılarak moleküllerin üç boyutlu (3D) şekli oluşturulur. Moleküllerin geometrisi ve enerjisi belirlenerek (geometri optimizasyonu ile), moleküllerin bağ açıları, bağ uzunlukları, oluşum entalpileri ve dipol momentleri hesaplanır. Ayrıca moleküllerin MO diyagramları elde edilerek, HOMO ve LUMO orbitallerinin şekli belirlenir.

Kimyasal bileşiklerin biyolojik aktivitesinin belirlenmesi ve verilen aktiviteyle yeni bileşiklerin dizaynının problemi modern kimyada önemli bir konudur [1]. Bu problemi çözmek için temel yol: biyolojik olarak aktif moleküllerin kendi aralarındaki etkileşmelerinin mikro mekanizmasını ortaya çıkartmaktır. Bu işlemin pratik olarak incelenmesi fevkalade uzun ve zordur. Problemin en iyi ve kolay çözümü için aktif mekanizmanın bilinmesi gereklidir. Bunun için; deneysel verilerden yola çıkılarak, bütün aktif ve inaktif bileşikler birbiriyle karşılaştırılarak, bileşikler arasındaki benzerlik ve farklılıklar belirlenmeye çalışılır.

Kimyasal bileşiklerin yapıları ile özellikleri arasındaki ilişki uzun süreden beri incelenmektedir. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda, molekül yapısı ve biyolojik aktivitesi arasındaki ilişki özel bir önem arz etmekte ve ayrı bir dal oluşturarak hızla gelişmektedir. Böyle bir yaklaşım yaklaşık 30 yıldan beri incelenmektedir. Bu alandaki çalışmalar “yapı aktivite ilişkisi” (structure-activity relationship, SAR) [2-4] ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi” (quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır [5,6]. QSAR yaklaşımlarının tam olarak gelişmesi ve

etkin sonuçlara ulaşması, ancak bilgisayarların kullanımının yaygınlaşmasıyla mümkün olmuş ve bugün için oldukça ileri bir seviyeye ulaşmıştır.

Biyolojik aktif moleküllerin iç etkileşim mekanizmasının tam olarak açıklanması oldukça zordur. QSAR yaklaşımlarının önemli bir özelliği de, problemin en zor olan bu kısmını çözmektir. Bir molekül içerisindeki iç etkileşimler bizim için bir kara kutu içinde gerçekleşen olaylar gibidir. Moleküle aktivite kazandıran kısım nedir, bu kısımda hangi atomlar bulunmaktadır, bu atomların yükleri ve aralarındaki mesafeler ne kadardır, bu kısımdaki her bir atomun aktiviteye katkısı ne kadardır? Bu gibi sorular QSAR' ın cevaplandırmaya çalıştığı konulardan bazılarıdır.

Moleküllerin biyolojik aktivitesi ve moleküllerin etkileşimlerinin nasıl olduğu detaylı olarak bilinmese bile; bir bileşik serisi üzerinde daha önceden deneysel olarak elde edilen aktivite verilerinden yola çıkılarak, bir çok hesaplamalar sonucunda moleküllerin teorik aktiviteleri hesaplanabilir. Deneysel aktivitelerle teorik aktiviteler arasındaki yakınlık derecesi, bize açıklamaya çalıştığımız molekül veya moleküllerin yapı-aktivite ilişkisi için öngördüğümüz kısım veya kısımların doğruluk derecesini gösterir.

Biyolojik aktivitenin kesin bir tarif ve tayin metodu yoktur. Ancak bu konuda birçok deneysel metotlar mevcuttur. 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 biyoalıcı ile etkileşiminin mikro mekanizmasını belirlemektir. Bu durumun kalitatif olarak bile belirlenmesi oldukça zordur. Benzer aktivite göstermelerine rağmen, farklı konformasyon yapılarına sahip moleküllerin aktiflik mekanizmalarının açıklanmasında ve aktif kısımların çıkartılmasında, QSAR metotlarında: pek çok yardımcı bilgisayar programları, matematiksel teknikler, vektörler, matrisler, grafikler gibi bir çok işlemler kullanılmaktadır [5,6]. SAR metotlarının 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 bir molekül özelliğidir. QSAR metotlarında ise elektronik parametrelerde göz önüne alınmasına rağmen, incelenen seri bileşiklerinin benzer yapıda olması gerekmektedir.

Yukarıdaki verilerin ışığında, moleküllerin elektronik ve geometrik özelliklerinin belirlenmesiyle, belli bir konformasyona (topolojiye) sahip moleküllerin biyolojik aktivitede daha etkin bir rol oynadığı gözlenmiştir. Böylece; molekül konformasyonu birleştirilerek tarif edilen yapılar Elektron Topolojik (ET) Metot olarak bilinen yöntemle açıklanmaya çalışılmıştır [2-4,7,8]. ET metodunun hazırlanmasına QSAR metotlarının incelenmesiyle başlanmış, daha sonra bu konudaki esas algoritmalar tartışılmıştır. ET Metot (ETM), deneysel aktiviteleri belli olan bileşik serilerine uygulanabilirlikte ve biyolojik aktivitenin açıklanmasında oldukça etkili bir metottur. Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ile tam bir korelasyon elde etmek için, molekülün hangi tür özelliklerinin ve bunlardan kaç tanesinin kara kutunun girdisi olarak kullanılacağı açık değildir.

Son zamanlarda sadece benzer yapıda bileşikler serisini inceleyen veya elektronik yapının rolünü ihmal eden QSAR metotlarının eksikliklerini gidermek amacı ile Elektron-Topolojik QSAR (ET-QSAR) metodu geliştirilmiştir [9-12]. ET-QSAR metodunda; incelenen seri içerisindeki bileşikler farklı yapıda olabilmesinin yanı sıra hesaplamalar da bileşiklerin elektronik özellikleri de dikkate alınmaktadır.

1.2. HESAPLAMALI KİMYAYANIN ÖNEMİ

Teorik Kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar. Kimyasal yapıları ve tepkimeleri temel fizik kanunlarına dayanarak açıklamaya çalışır. Hesaplamalı kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar, böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa-ömürlü, kararsız araürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde, gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar.

Deneysel çalışmaları desteklemek yada deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için üç farklı seçenek vardır.

1. Moleküler mekanik yöntemleri (MM),
2. *Ab initio* yöntemi ve
3. Yarı-denel (semiampirik) yöntem.

Moleküler mekanik simülasyonları, molekülün yapı ve özelliklerini yorumlamada klasik fizik kanunlarını kullanır[13]. MM3, Hyperchem, Quanta, Sybil, Alchemy v.s. gibi moleküler mekanik metotları çoğu bilgisayar programında mevcuttur. Her biri özel kuvvet alanı ile karakterize edilen çok farklı moleküler mekanik metotları vardır. Bir kuvvet alanının aşağıdaki elemanları vardır. Bir moleküle ait atomların yerleştirilmesi ile molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiğini tanımlayan eşitliklerin bir serisi. Belirli kimyasal şartlar altında, bir elementin karakteristik özelliklerini tanımlayan bir atom tipi serisi. Atom tipleri, bir elementin çevresine bağlı olarak bir elementin farklı karakteristik özelliklerini ve davranışlarını tanımlar. Örneğin, karbonildeki *C* atomu, üç hidrojen bağlı olan *C* atomundan farklı bir şekilde değerlendirilir. Atom tipi hibritleşmeye, yüke ve ona bağlı olan diğer atom tiplerine bağlıdır.

Atom tipleri ve eşitlikleri deneysel verilere uygulayan bir veya daha fazla parametre serisi. Parametre kümeleri, bağ kuvveti ve bağ açıları gibi yapısal veri ve enerji elemanları için, atomik karakteristik özelliklerle ilgili eşitliklerde kullanılan olan kuvvet sabitlerini tanımlar. Moleküler mekanik hesaplamaları, bir moleküler sistemdeki elektronlarla açık bir şekilde ilgilenmez. Bunun yerine çekirdek arasındaki etkileşimlere dayanan hesaplamaları oluşturur. Parametre içindeki kuvvet sabitinde elektronik etkiler tamamen vardır. Bu yaklaşım, moleküler mekanik hesaplamalarını oldukça ucuz bir hesaplama yapar ve binlerce atomu içeren çok büyük sistemler için kullanılmasına izin verir. Fakat, birkaç sınırlamayı da içerir. Aşağıda yazılı olan sınırlamalar en önemlileri arasındadır.

Her bir kuvvet alanı parametrize olmuş molekülün sınırlı sayısı ile iyi sonuç verir ve kuvvet alanı ile ilgili olan bütün moleküler sistemler için çoğunlukla kullanılmaz. Elektronların ihmalinden dolayı, moleküler mekanik metotları elektronik etkilerin ön planda olduğu kimyasal problemlerle uğraşmaz. Örneğin, bağ oluşumu ve bağ kırılmasını içeren prosesleri moleküler mekanik tanımlayamaz. İnce

elektronik detaylara, bağı olan moleküler özellikler, moleküler mekanik metotlarıyla elde edilemez.

Elektronik Yapı Metotları. Elektronik yapı metotları, hesaplamalar için temel olarak klasik fizikten daha fazla kuantum mekanik kanunlarını kullanır[16]. Bir molekülün enerji ve diğer ilgili özellikleri kuantum mekaniğinde Schrödinger eşitliğini çözerek elde edilir.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Herhangi bir en küçük sistem için, Schrödinger eşitliğinin gerçek çözümü, matematiksel işlem olarak, pratik değildir. Schrödinger eşitliğinin çözümü için, elektronik yapı metotları, değişik yaklaşımlarla karakterize edilir. Elektronik yapı metotları başlıca iki gruba ayrılır.

Yarı-deneysel metotlar, Schrödinger eşitliğinde yaklaşımı basitleştirmek için, deneysel verilerden türetilen parametreler kullanılarak, karakterize edilir. Böylece, görelî olarak pahalı değildir ve çok büyük moleküllere pratik olarak uygulanabilir. Yarı-deneysel metotların birçok çeşidi vardır. AM1, PM3 ve MNDO en iyi bilinen yarı-deneysel metotlardandır. Yarı-deneysel metotlar, aşağıda belirtilenler de dahil olmak üzere, birçok modelleme için uygundur. Çok büyük sistemler için, örneğin , Hartree-Fock (HF) veya Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT Density Functional theory) metodu ile yapılan optimizasyonda bir başlangıç yapısı elde etmek için yarı-deneysel metotlar kullanılmalıdır [22].

Temel durumdaki moleküler sistemler için yarı-deneysel metotlar iyi bir şekilde parametrize edilmiştir. Genelde yarı-deneysel metotlar organik moleküller için geliştirilmiştir. Moleküler orbitaller, atomik yük, titreşim modu gibi bir molekül hakkında kalitatif bilgi elde etmek için kullanılır. Bazı durumlarda ise yarı-deneysel metotlar kalitatif veya yarı kantitatif şekilde alternatif konformasyon ve substituent etkisinden kaynaklanan enerji eğilimini yorumlamak için başarılı bir şekilde kullanılır.

Yarı-Deneysel Metotların Sınırları: Yarı-deneysel metotlar bütün komponent atomları içine alan parametrelerin geliştirildiği sistemler için kullanılabilir. Buna ilave olarak yarı deneysel metotların iyi bilinen sınırlamaları vardır. İyi bir şekilde parametrize edilmemiş moleküller için, hidrojen bağları ve geçiş yapıları hesaplamalar sırasında problem oluşturur. AM1, MNDO/3 ve PM3 gibi yarı-deneysel metotlarla hesaplamayı basitleştirmek için, deneysel verilerden çıkarılan

parametreler kullanır. İnceleme altındaki kimyasal sistemler için uygun mevcut parametrelere bağlı olarak Schrödinger eşitliğinin yaklaşık bir şekli çözülür. Farklı yarı-deneysel metotlar, büyük bir ölçüde, farklı parametre gruplarıyla karakterize edilmiştir[23].

***Ab initio* metotları.** *Ab initio* metotları moleküler orbital teorisini, atomik ve moleküler sistemlerin özelliklerini yorumlamayla ilgilidir[15]. *Ab initio* metodu, kuantum mekaniğinin temel kanunlarına dayanır ve temel eşitlikleri çözmek için yaklaşık teknikleri ve matematiksel yaklaşımın bir değişimini kullanır[15-16]. Moleküler mekanik veya yarı deneysel metotlara benzemeyen *ab initio* metotları hesaplamalarında deneysel parametre kullanılmaz. Bunun yerine *ab initio* hesaplamaları, kuantum mekanik kavramlarına ve fiziksel sabitlerin küçük bir sayı değerine bağlıdır: Işık hızı ; Elektronların ve çekirdeğin yükü ve kütlesi; Planck sabiti. *Ab initio* metotları, zor matematiksel hesaplamaların bir serisini kullanarak, Schrödinger eşitliğinin çözümünü arar. Yarı deneysel ve *ab initio* metotları hesaplama fiyatı ve sonucun hassasiyeti arasında birbirinden ayrılır. Yarı-deneysel hesaplama oldukça ucuz ve moleküler sistemin uygun kalitatif tanımlarını sağlar ve iyi parametreler kullanıldığı zaman sistemin yapısı ve enerjinin kantitatif yorumu hassas olur. Tersine, *ab initio* hesaplamaları, geniş aralıktaki sistem için yüksek kaliteli kantitatif yorumlar sağlar ve herhangi bir spesifik sistemle sınırlandırılmamıştır[27].

Yakın zamanlarda, elektronik yapı metotlarının üçüncüsü olan, DFT metodu geniş bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. DFT çoğu şekilde *ab initio* metoduna benzer. DFT hesaplamaları, HF gibi hesaplama kaynağının aynı niceliklerini gerektirir,ama en azından *ab initio* metodundan daha ucuzdur. DFT metotları çekicidir,çünkü, modelde elektron korelasyonunun etkisini içerir. Bir moleküler sistemdeki elektronlar diğerinin hareketini etkiler. HF hesaplamaları bu etkiyi ortalama bir etki olarak düşünür ve her bir elektronu göz önüne alır ve ortalama elektron yoğunluğu kabul edilir. Oysa, elektron korelasyonunu içeren metotlar, zıt spinli elektron çiftlerinin ani etkileşimlerini hesap eder. Bu yaklaşım, bazı sistemler için HF dan daha az hassas sonuç vermesine sebep olur.

2. ÇEVRE BİLİMLERDE KULLANILAN MOLEKÜLER MODELLEME METODLARI

2.1. Ab İNİTİO METODLARI

N elektronlu kararlı bir sistemin enerjisini ve dalga fonksiyonunu bulmak için $\hat{H}$ operatörünü ve bu operatöre ait özfonksiyonları (ψ) ve özdeğerleri (E) hesaplamak gerekir. Bu problemi çözmek için en uygun yaklaşımlardan birisi varyasyon Ritz metodudur.

$$E = \min(H\tilde{\psi}, \tilde{\psi})$$

$\tilde{\psi}$ fonksiyonları normalize edilmiş fonksiyonlardır. Ritz metodunda çözümlerin başarısı başlangıç temel fonksiyonlarına bağlıdır. Başlangıçta tek elektronlu ortonormalize edilmiş fonksiyonlar $\tilde{\psi}$ alınır.

$$\psi_1(r, \sigma), \psi_2(r, \sigma), \dots, \psi_Q(r, \sigma).$$

Bu tek elektronlu fonksiyonlardan (ψ), N elektronlu fonksiyonlar oluşturulabilir.

$$\Phi_{i_1 \dots i_N}(r_1, \sigma_1, \dots, r_N, \sigma_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det(\psi_{i_1}(r_1, \sigma_1), \dots, \psi_{i_N}(r_N, \sigma_N))$$

Bu $\tilde{\psi}$ fonksiyonları başlangıç temel fonksiyonların lineer bileşimi olarak oluşturulabilir.

$$\tilde{\psi} = \sum_{i_1 < i_2 < \dots < i_N} C_{i_1 \dots i_N} \Phi_{i_1 \dots i_N}$$

Bu fonksiyonlardaki $C_{i_1 \dots i_N}$ katsayıları keyfi parametrelerdir ve ψ_i fonksiyonları varyasyon prensibinden faydalananarak bulunabilir. Pratik açıdan hesaplamalarda tek elektronlu fonksiyonların minimum bir kümesi alınabilir. Yukarıdaki denklemler çeşitli

HF varyasyonlarını içerir. HF metodunu, atomlarda uygulayabilmek için, iki tane şart vardır[29-30].

1.şart: Merkezi alan yaklaşımı: Tek elektronlu fonksiyonu (ψ_i) düşünelim.

$$\psi_{nlm\mu}(r, \sigma) = \frac{1}{r} R(nl, r) Y_{lm}(\vartheta, \varphi) \theta_{\mu}(\sigma) \quad (1.1)$$

Varyasyon prensibine göre, sadece radyal $R(nl)$ dalga fonksiyonlarını bulmak gerekecek, çünkü radyal dalga fonksiyonları r parametresine bağlıdır. Bu şart problemi çok basitleştirir ve HF denklemlerinin çözümleri her bir atoma uygulanabilir. Sabit tutulmuş $R(nl)$ ve farklı μ , ϑ parametreleri içeren (1.1) eşitliğindeki fonksiyon elektron kabuğunu oluşturur.

2.şart: Başlangıç fonksiyonu, belli bir elektron konfigürasyonu, $K = (n_1 l_1)^{N_1} (n_2 l_2)^{N_2} \dots (n_t l_t)^{N_t}$ ve ^{2S+1}L terimine göre oluşturulmuştur. Bu, tek elektronlu fonksiyonların kümesi aynı kabuklarda bulunan fonksiyonların birleştirilmesinden meydana gelir. Bu konfigürasyonu oluşturan N elektronlu fonksiyonların kümesi $\det \Phi(n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N)$ şeklinde yazılabilir. Determinantın içindeki N_1 tek elektronlu fonksiyon $n_1 l_1$ kabuğuna ait, N_2 tek elektronlu fonksiyon ise $n_2 l_2$ kabuğuna aittir v.s.

$\Phi(n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N)$ determinantlarının, $M_L = \sum m^j$ ve $M_S = \sum \mu^j$ şartlarına göre yukarıdaki son iki denklemi sağlaması gerekmektedir. Ancak bu determinantlar genel olarak L^2 ve S^2 operatörlerinin özfonksiyonları değildir. $C(LSM_L M_S)(l^1 m^1 \mu^1 \dots l^N m^N \mu^N)$ katsayıları öyle seçilir ki fonksiyonların lineer bileşimleri L^2 ve S^2 operatörlerinin özfonksiyonları olur:

$$\psi(K, LSM_L M_S) = \sum_{\substack{m^1 + \dots + m^N = M_L \\ \mu^1 + \dots + \mu^N = M_S}} C(LSM_L M_S)(l^1 m^1 \mu^1 \dots l^N m^N \mu^N) \phi(n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N) \quad (1.2)$$

Eğer ^{2S+1}L terimi tek katlı bir terimse katsayılar çok kolay bulunur. Bu durumda (1.2) denklemindeki fonksiyon $\tilde{\psi} = \psi(K, LSM_L M_S)$ şeklinde yazılabilir.

Eğer terim katlı ise başlangıç fonksiyonu $\tilde{\psi} = \sum_{\alpha} c_{\alpha} \psi(K, \sigma L S M_L M_S)$ şeklinde

yazılabilir. Burada α indeksi ekivalent terimleri ifade eder. Bundan sonra sadece tek katlı terimler incelenecektir. Birinci aşamada atomun dalga fonksiyonlarının hesaplanması için ortalama enerjinin hesaplanması gerekir.

$$E(K, LS) = \langle K, LSM_L M_S | \hat{H} | K, LSM_L M_S \rangle$$

(1.2) denklemindeki bazı fonksiyonların ihmal edilebilmesi için - Slater Köşegen

Toplam Metodu olarak bilinen çok iyi bir yöntem vardır.

$$\sum_{\substack{L \geq |M_L| \\ S \geq |M_S|}} E(K, LS) = \sum_{\substack{m^1 + \dots + m^N = M_L \\ + \\ =}} \langle n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N | \hat{H} | n^1 l^1 m^1 \mu^1 \dots n^N l^N m^N \mu^N \rangle. \quad (1.3)$$

Eşitliğin sol tarafındaki (') işareti K konfigürasyonunda bulunan L ve S parametrelerine göre, toplamın yapıldığını gösterir. (1.3) denklemi M_L ve M_S farklı değerlerine göre $E(K, LS)$ ye bağlı olarak lineer bileşimler şeklinde yazılmıştır. $E(K, LS)$ ye göre bu denklemlerin çözümü $\hat{H}$ operatörünün tek determinanlı köşegen matris elemanlarını oluşturur. Tek elemanlı köşegen matris determinantlarının çözümü oldukça basittir.

Sonuçta, HF yaklaşımına göre, radyal $R(nl, r)$ fonksiyonlar göz önüne alınarak, K konfigürasyonuna ait tek katlı terimi ^{2S+1}L olan ortalama enerjisi (1.4) eşitliği ile verilir.

$$E(K, LS) = \sum_{nl} \left\{ N_{nl} \left[T(nl) + Q(nl) + \frac{1}{2} (N_{nl} - 1) F_0(nl, nl) \right] - \sum_{k>0} \gamma_{kl}^F F_k(nl, nl) \right\} + \sum_{nl < n'l'} \left\{ N_{nl} N_{n'l'} F_0(nl, n'l') - \sum_{k>0} \gamma_{kl}^F F_k(nl, n'l') - \sum_{k \geq 0} \gamma_{kl}^G G_k(nl, n'l') \right\} \quad (1.4)$$

Burada

$$T(nl) = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} \left[\left(\frac{dR(nl)}{dr} \right)^2 + \frac{l(l+1)}{r^2} R^2(nl) \right] dr$$

$T(nl)$, nl kabuğunda bulunan elektronun kinetik enerjisidir.

$$Q(nl) = Z \int_0^{\infty} \frac{R^2(nl)}{r} dr$$

$Q(nl)$, nl kabuğundaki elektronun ve Z yüklü kütlenin etkileşim enerjisidir.

$$F_k(nl, n'l') = \int_0^\infty \int_0^\infty R^2(nl, r) \frac{r^k}{r^{k+1}} R(nl, r') R(n'l', r') dr dr',$$

$$G_k(nl, n'l') = \int_0^\infty \int_0^\infty R(nl, r) R(n'l', r') \frac{r^k}{r^{k+1}} R(nl, r') R(n'l', r') dr dr',$$

$F_k(nl, n'l')$ kulon ve $G_k(nl, n'l')$ değiş tokuş integralleri, (nl) ve $(n'l')$ kabuklarında bulunan elektronların birbirleriyle etkileşim enerjisini verir. γ katsayısı, 3 küresel fonksiyonun karışık integral bileşimine, elektron konfigürasyonuna ve terimine bağlıdır.

İkinci aşama, atomun dalga fonksiyonlarının hesaplanmasına, fonksiyonel ekstremlerin $E(K, L, S)$ bulunmasına bağlıdır ve aşağıdaki şartları sağlamalıdır.

$$\int_0^\infty R^2(nl) dr = 1 \quad (1.5)$$

$$\int_0^\infty R(nl) R(n'l') dr = 0 \quad (1.6)$$

$$R(nl, 0) = 0 \quad (1.7)$$

Bu problem ancak yaklaşım metotları ile çözülebilir. Denklemlerin sayısal çözülmesinde Ritz metodu en çok kararlı durumlara uygulanır.

2.2. Yarı deneysel metodları.

2.2.1. Diferansiyel Çakışmaları Tamamen İhmal Etme Metodu (Complete Neglect of Differential Overlap-CNDO)

Ab initio hesaplamalarının matematiksel ve teknik açıdan büyük moleküler sistemlere uygulanması zor olduğundan yarı deneysel metotlar kullanılmaktadır. Hesaplamaların kolay yapılabilmesi için aşağıda belirtilen basitleştirmeler yapılmıştır. Üç boyutlu yarı deneysel kendi içinde uyumlu alan metotlarından biri de CNDO metodudur. CNDO metodu 1965 yılında Pople, Santry ve Segal tarafından önerilmiştir.

Ab initio hesaplamalarında kullanılan integrallerin çoğu CNDO metodunda ihmal edilir ve bunun yerine basit yaklaşımlar kullanılır. CNDO metodun da kullanılan yaklaşımları inceleyecek olursak;

1. Hesaplamalarda temel olarak sadece valans atom orbitalleri alınmaktadır.
2. Fock operatörünün matris elemanlarında bazı integraller ihmal edilmektedir.
3. Kalan integrallerin yerine deneylerden alınan veriler kullanılmaktadır (Atom orbitallerinin iyonizasyon potansiyelleri, atom terimlerinin enerjileri v.s).

CNDO da kullanılan yaklaşımlar

1. Farklı atomik orbitalleri içeren bütün çakışma integralleri sıfır olarak alındığı için. $|F - ES|$ şeklindeki seküler determinantı $|F - E|$ şeklinde yazılabilir.

F : Fock matrisi

E : Enerji seviyesi

S : Çakışma matrisi

2. Farklı atom orbitallerinden meydana gelen bütün yük bulutları ihmal edildiğinden dolayı, çok merkezli iki elektron integrallerinin çoğu elimine edilir. CNDO yaklaşımında tüm integraller aynı elektronun koordinat sistemine, fonksiyon olarak bağlıdır ve farklı AO in çarpımı sıfır olarak alınır.

$$\langle \mu \nu | \lambda \sigma \rangle = \delta(\mu, \nu) \delta(\lambda, \rho) \langle \mu \nu | \lambda \sigma \rangle \quad (2.1)$$

$$\langle \mu \nu | \lambda \sigma \rangle = \int \varphi_{\mu}^1 \varphi_{\nu}^1 \left(\frac{1}{R_{12}} \right) \varphi_{\lambda}^2 \varphi_{\sigma}^2 dv_1 dv_2 \quad (2.2)$$

$$\mu = \nu \Rightarrow \delta(\mu, \nu) = 1$$

$$\mu \neq \nu \Rightarrow \delta(\mu, \nu) = 0$$

Yukarıdaki iki eşitlik, temel fonksiyonun ortonormalize temel fonksiyon olduğunu göstermektedir ve $FC = CE$ Roothaan denkleminde bu fonksiyonlar çözülebilir.

3. Bir çift atom arasındaki bütün iki merkezli iki elektron integralleri

$$\langle \mu \nu | \lambda \sigma \rangle = \gamma_{AB} \text{ şeklindedir.}$$

γ_{AB} ; A ve B atomlarının ve atomlar arasındaki (R_{AB}) mesafesinin fonksiyonudur.

Bu integraller, sadece orbitallerin atom tipine bağlıdır. Bu durumda γ_{AB} üç tip integrale bölünebilir.

$\gamma_{AB} ; \gamma_{AB}(s)$ integralleri s ve p valans orbitallerinde bulunan elektronların itme parametrelerini gösterir.

$\gamma_{AB} ; \gamma_{AB}(d)$ integralleri d valans orbitallerinde bulunan elektronların itme parametrelerini gösterir.

$\gamma_{AB} ; \gamma_{AB}(s, d)$ integralleri ise s, p ve d valans orbitallerinde bulunan elektronların itme parametrelerini gösterir.

4. Verilen bir atom çifti için bütün elektron çekirdek etkileşimleri (2.3) eşitliğindeki gibi olur.

$$\langle \mu | V_B | V \rangle = \delta(\mu, V) V_{AB} \quad (2.3)$$

5. Köşegen olmayan bir elektron veya rezonans integralleri çakışma integralleriyle orantılıdır.

$$H_{\mu\nu} = \beta_{AB} S_{\mu\nu} \quad (2.4)$$

β_{AB} sadece A ve B atomlarına bağlı bir parametredir. Genelde yarı deneysel metotlar, atom orbitallerinin lineer kombinasyonundan oluşan moleküler orbitalleri kullanır.

$$\psi_i = \sum_{\lambda=1}^n C_{\lambda i} \phi_{\lambda} \quad (2.5)$$

Atom orbitalleri Slater orbitalleri şeklinde tanımlanabilir.

$$\phi_{\mu} = N e^{-\xi r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (2.6)$$

Burada: ξ :orbital eksponenti, $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ gerçek küresel harmoniklerdir. Eksponensiyel terim, atom orbitalindeki elektron için etkin çekirdek yükünü gösterir. Herhangi bir orbitalin eksponentini hesaplamak için slater kuralı kullanılır.

Yukarıda verilen şartlarda; CNDO yaklaşımında Fock operatörünün matris elemanları (2.7) eşitliği şeklinde yazılmaktadır.

$$\left. \begin{aligned}
F_{ii}(s,s) &= U_i + \left(P_{AA}(s) - \frac{1}{2} P_{ii} \right) \gamma_{AA}(s) + P_{AA}(d) \gamma_{AA}(s,d) + \\
&+ \sum_{B \neq A} \{ P_{BB}(s) \gamma_{AB}(s) + P_{BB}(d) \gamma_{AB}(s,d) \} - \sum_{B \neq A} Z_B \gamma_{AB}(s) \quad , \\
F_{ii}(d,d) &= U_i + P_{AA}(s) \gamma_{AA}(s,d) \left(P_{AA}(d) - \frac{1}{2} P_{ii} \right) \gamma_{AA}(d) + \\
&+ \sum_{B \neq A} \{ (P_{BB}(s) - Z_B) \gamma_{AB}(s,d) + P_{BB}(d) \gamma_{AB}(d) \} \quad , \\
F_{ik}(s,s) &= \beta_{AB}^0 S_{ik} - \frac{1}{2} P_{ik} \gamma_{AB}(s) \quad , \\
F_{ik}(s,d) &= \beta_{AB}^0 S_{ik} - \frac{1}{2} P_{ik} \gamma_{AB}(s,d) \quad , \\
F_{ik}(d,d) &= \beta_{AB}^0 S_{ik} - \frac{1}{2} P_{ik} \gamma_{AB}(d)
\end{aligned} \right\} \quad (2.7)$$

Fock matrisinde P_{ik} dışında, bütün terimler bilinir. Yoğunluk matrisi P_{ik} , Fock matrisi bilinene kadar bulunamaz. Bu içinden çıkılmaz durumu çözmek için bir deneme matrisi oluşturulur ve deneme matrisi, Fock matrisini oluşturmak için kullanılır. Fock matrisi gerçek bir matris değildir. Bu prosese, yoğunluk matrisinde, belirtilen sınırlar dahilinde bir Fock matrisi elde edilinceye kadar devam edilir.

2.2.2. Valans orbitallerinin ve valans moleküler orbitallerinin temeline geçiş ve molekülün elektron yapısının analizi.

Çok atomlu moleküllerde kimyasal bağların incelenmesinde hibrit orbitallerinin temel fonksiyonuna geçmek daha uygundur. Sabitlenmiş temel atom fonksiyonlarından temel hibrit fonksiyonuna geçiş farklı yöntemlerle yapılabilmektedir. Rudenberg, çalışmalarında, maksimum ve minimum valans aktivitesine sahip olan hibrit orbitallerinin, köşegen elemanlarında bulunduğunu ve yoğunluk atom blok matrisinden oluştuğunu göstermiştir. Bu prosedürde fiziksel anlamı olmayan aynı atomda bulunan orbitaller arasındaki bağ mertebeleri ihmal edilmektedir. Bu şartlara uygun hibrit orbitallerine valans atom orbitalleri (VAO) denmektedir. CNDO yaklaşımında atomun i -VAO nun valans aktivitesi (2.8) formülüyle hesaplanmaktadır.

$$V_i = \sum_{j \neq i} P_{ij}^2 = 2P_{ii} - P_{ii}^2 \quad (2.8)$$

Burada P_{ij} ; bağa ait yoğunluk matrisinin elementi, P_{ii} ; köşegen elemanıdır ve i orbitalinin yoğunluğunu ifade etmektedir. Yoğunluk matrisinin köşegenleştirilmesi ile

maksimum yoğunluğu olan hibrit orbitalleri elde edilmektedir. i orbitalde 1 elektron varsa bu orbitalin valans aktivitesi maksimum olur ($V_i=1$). Valans aktivitesinin minimumu ($V_i=0$) durumunda iki seçenek olabilir.

1. $P_{ii} = 0$ ise i -VAO de hiçbir elektron yoktur.
2. $P_{ii} = 2$ ise orbitalde ortaklanmamış elektron çifti vardır.

(5.8) denklemindeki formül yeniden yazılabilir. (2.8) denkleminde sağ taraftaki terimin analizi bağda bulunan elektron yoğunluğunu vermektedir.

$$V_i = \sum_{j \neq i} P_{ij}^2 = \sum_{B \neq A} \sum_{j \in B} P_{ij}^2 \quad (2.9)$$

Wibergⁱⁱ A ve B atomları arasındaki bağ mertebesini, aşağıdaki formül ile ifade etmiştir.

$$W_{AB} = \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} P_{ij}^2 \quad (2.10)$$

Aynı zamanda $\sum_{i \in A} V_i = \sum_{B \neq A} W_{AB}$ olduğu kolayca gösterilebilir. $V(A)$ (atomun valans aktivitesi) A atomunun diğer atomlarla yapmış olduğu bağların toplamını göstermektedir. CNDO hesaplamalarında genellikle aşağıda verilen atom orbitalleri kullanılmaktadır.

$$R_{NL}(r)Y_{LM}(\theta, \varphi) \quad (2.11)$$

$R_{NL}(r)$ orbitalin radyal kısmı ve $Y_{LM}(\theta, \varphi)$ küresel harmoniklerdir. Çakışma integrallerinin hesaplanmasında genellikle (2.12) eşitliğindeki AO in radyal kısmı kullanılmaktadır.

$$R_{NL}(r) = \sum_{i=1}^Q \left(\frac{(2\alpha_i)^{N_i+1/2}}{\sqrt{(2N_i)!}} r^{N_i-1} e^{-\alpha_i r} \right) C_i \quad (2.12)$$

Elektron elektron itme parametreleri (2.13) formülüyle hesaplanmaktadır.

$$\gamma_{AB} = \frac{0.5(\gamma_{AA} + \gamma_{BB})}{\sqrt{1 + Z^2}} \quad (2.13)$$

Burada

$$Z = \frac{0,5(\gamma_{AA} + \gamma_{BB})R_{AB}}{27,2098} \quad (2.14)$$

İki merkezli çakışma integralleri, normalize slater tipi orbitaller kullanılarak (2.15) eşitliğinde verilen formül ile hesaplanmaktadır.

$$\int F_N^*(Z, r_A) Y_L^{M^*}(\theta_A, \varphi_A) F_{N1}(Z1, r_B) Y_{L1}^M(\theta_B, \varphi_B) dV \quad (2.15)$$

$$\text{Burada } F_N(Z, r) = \sqrt{\frac{(2Z)^{2N+1}}{(2N)!}} r^{N-1} e^{-Zr} \text{ dir.}$$

Daha önce ele alındığı gibi CNDO metodunda Roothaan denklemlerinin çözümüne, (2.16) denkleminin köşegenleştirilmesi ile başlanır.

$$FC=CE \quad (2.16)$$

(5.16) denklemin çözümü iki basamakta yapılır.

1. 0 yaklaşımında P_0 yoğunluk matrisi olarak alınmaktadır.
2. (5.17) şeklinde sıralama yapılmaktadır.

$$P_0, \bar{P}_1, \bar{P}_2, \dots, \bar{P}_k, \dots \quad (2.17)$$

Burada $\bar{P}_k$; k. adıma kadar ortalaması alınmış yoğunluk matrisidir ve bu matris aşağıdaki denklemlerin çözülmesi ile bulunmaktadır.

a) (2.18) denkleminin çözümü aranacak olursa;

$$F_{k-1} C_{k-1} = C_{k-1} E_{k-1} \quad (2.18)$$

Burada $F_{k-1} - P_{k-1}$ yoğunluk matrisi üzerinde düzenlenmiş Fockian'dır (bak 2.7 formüllerine).

b) C_{k-1} matrisinin sütunları, F_{k-1} Fockian'ın özdeğerlerine göre sıralanmaktadır.

c) P_k matrisi (2.19) formülü şeklinde verilmektedir.

$$(P_k)_{\mu\nu} = \sum_{i=1}^{OCC} (C_{k-1})_{\mu i} (C_{k-1})_{\nu i} \quad (2.19)$$

OCC: sistemin dolu olan orbitallerini göstermektedir.

d) (2.20) şeklinde matris elde edilir.

$$\bar{P}_k = \omega P_k + (1 - \omega) \bar{P}_{k-1} \quad (2.20)$$

$$\omega = k/(1+k) \quad k > 0$$

m adımda epsilon hassasiyetle (2.21) şartlarına uyulduğunda (2.16) denklemi çözülmüş olur.

$$\sum_{\mu \nu} \left\{ (P_m)_{\mu \nu} - (P_{m-1})_{\mu \nu} \right\}^2 \langle EPS \quad (2.21)$$

CNDO metodu; elektron etkileşimini göz önüne almayan Hückel Teorisi, düzlemsel sistemler için sınırlı olan ve açısal etkiyi göstermeyen Omega tekniği ve Pariser-Parr-Pople (PPP) metodu gibi daha önce bilinen metotlardan faydalanarak geliştirilmiş bir metottur. CNDO metodunun genel akış şeması şekil (2.1) de verilmiştir.

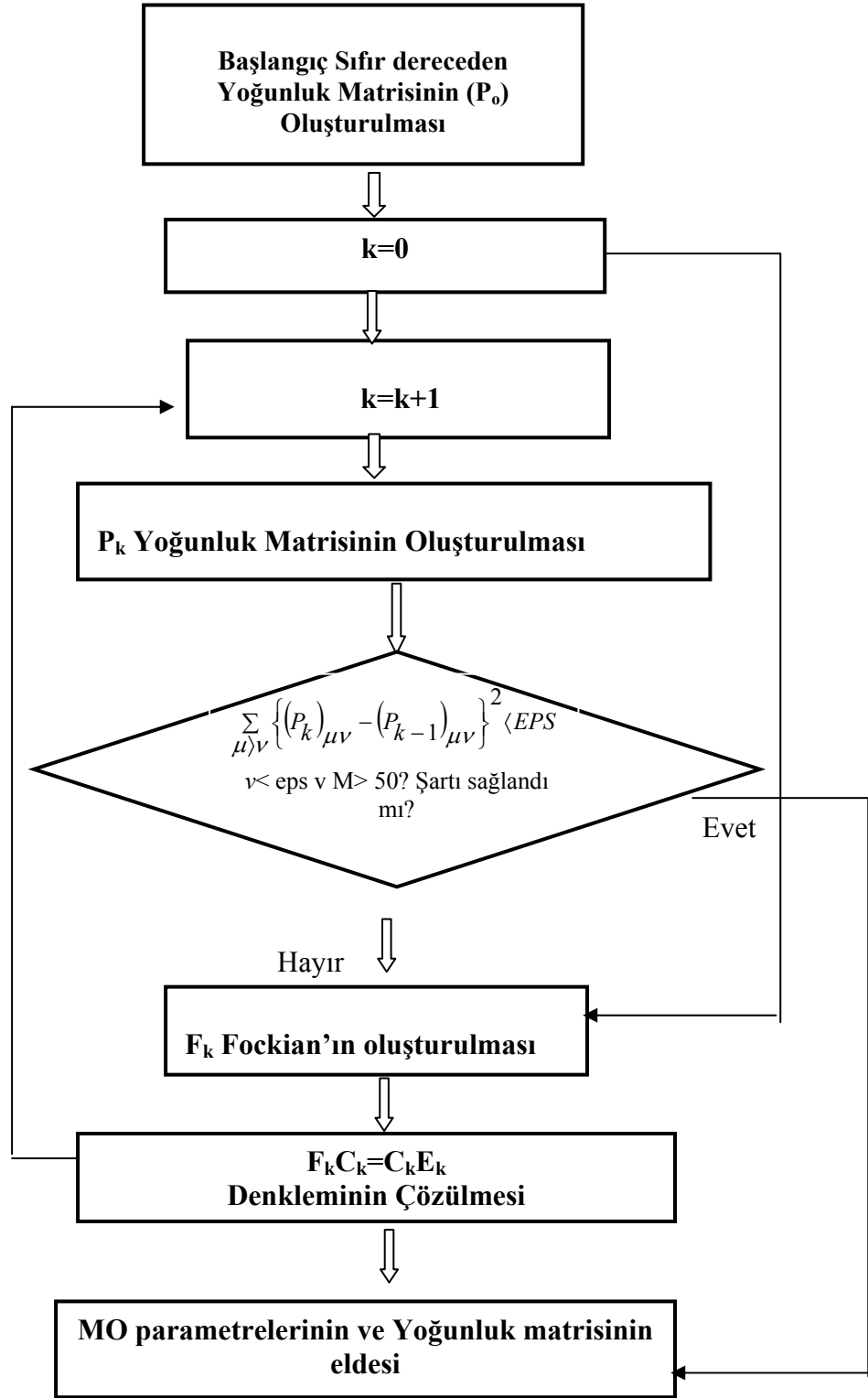
CNDO metodunun yapabildikleri şöyle sıralanabili:

- Farklı atomlara uygulanması;
- İyonizasyon durumları;
- Üç boyutlu geometri;
- Yüklerin lokal fazlalığı ve eksikliği;

Değişik teknik güçlüklerle karşılaşmaktadır. Örneğin:

$$E_{elek} = \frac{1}{2} \sum_{\lambda \sigma} P_{\lambda \rho} (H_{\lambda \sigma} + F_{\lambda \sigma}) \text{ eşitliğinden hesaplanan enerji kendi içinde uyumlu}$$

olmasına rağmen, Fock matrisin iki iterasyon arasındaki fark azalana kadar devam edeceğinin bir garantisi yoktur. Stabil bir çözüm için ilk metottan şu ana kadar bütün kendi içinde uyumlu alan metotları için birbirine uyumda başarısızlık tespit edilmiştir.



Şekil 2.1. CNDO metodunun genel akış şeması

2.2.3 Diferansiyel Çakışmayı Tamamen İhmal Etme (Version 2)

CNDO metodundaki eksiklikler anlaşıldığından dolayı ikinci versiyonu geliştirilmiştir. Birkaç angström ayrı olan iki nötral atom hala birbirini çeker. Bu elektron-çekirdek ve elektron-elektron etkileşmelerinin bir sonucudur. Bunu düzeltmek için elektron-çekirdek etkileşmesi

$$V_{AB} = Z_B \gamma_{AB} \quad (2.22)$$

şekline indirgenir. CNDO ve CNDO/2 de çekirdek-çekirdek etkileşimi

$$E_{AB} = \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.23)$$

Oysa elektron-elektron etkileşimi V_{AB} iki elektron çekirdek etkileşimi V_{AB} dir. İki atom arasındaki toplam etkileşim aşağıdaki şekilde olur.

$$E_{H_1 H_2} = \frac{1}{R_{12}} - V_{AB} \quad (2.24)$$

$V_{AB} ; \frac{1}{R_{12}}$ den daha küçük olduğu için bütün mesafelerde iki hidrojen atomu birbirini itecektir. Bu durum uygun olmamasına rağmen diğer avantajlarından dolayı bu değişim kabul edilmiştir. CNDO metodun da tanımlanan ikinci yol bir elektron için merkez integrali $U_{\mu\mu}$ nin (5.25) eşitliğinde belirtilen formül ile iyonizasyon potansiyelinden faydalanarak bulunmasıdır.

$$U_{\mu\mu} = -I_\mu - (Z_A - 1) \gamma_{AA} \quad (2.25)$$

(2.25) eşitliğindeki $U_{\mu\mu}$; atom orbitalinden 1 elektron uzaklaştırmak için gerekli olan enerjiyi gösterir. CNDO da kullanılmayan başka bir alternatif elektron ilgisinden yani (2.26) eşitliğinden $U_{\mu\mu}$ nin elde edilmesidir.

$$U_{\mu\mu} = I_\mu - Z_A \gamma_{AA} \quad (2.26)$$

2.2.4 CNDO/S Metodu

Parametrize edilmiş CNDO/2 metodu, elektron spektrumlarını deneysel verilere göre daha kötü sonuçlar vermektedir. Deneysel sonuçlarla CNDO/2 metodu arasında 1.5-2 eV kadar farklılık vardır. Bu da CNDO/2 metodu ile elektron spektrumunun yorumunun uygun olmayacağını göstermektedir. Bu eksiklik $\beta_{\mu\nu}$ rezonans integrallerinin parametrizasyonundan kaynaklanmaktadır. Elektron spektrumlarını incelemek için Del Bene ve Djafe CNDO metoduna yönelik spektroskopik parametreler geliştirmişlerdir. Del Bene ve Djafe'nin geliştirdiği bu metoda CNDO/S metodu denir[17]. CNDO/S şemasında rezonans integralleri $\beta_{\mu\nu}^{\sigma}$, ve $\beta_{\mu\nu}^{\pi}$ olmak üzere iki gruba bölünür ve σ ile π atom orbitalleri sırasıyla σ ve π bağlarına aittir.

$$\beta_{\mu\nu}^{\sigma} = \frac{1}{2}(\beta_A^0 + \beta_B^0)S_{\mu\nu} \qquad \beta_{\mu\nu}^{\pi} = \frac{1}{2}K(\beta_A^0 + \beta_B^0)S_{\mu\nu};$$

K parametresi, $\beta_{\mu\nu}^{\sigma}$ parametresini, $\beta_{\mu\nu}^{\pi}$ parametresine küçülten bir sabittir. Tek merkezli Coulomb itme integralleri Pariser-Parr formülü ile verilmektedir.

$$\gamma_A = I_{\mu} - A_{\mu}$$

2.2.5. Diferansiyel Çakışmanın Bir Kısımının İhmali (Intermediate Neglecting of Differential Overlapping-INDO)

Diferansiyel çakışma tamamen ihmal edildiğinde, radikaller için spin durumlarında farklılıklar örneğin NH in $^3\Sigma^-$ ve $^1\Delta$ durumu gösterilemez. Bu durum INDO metodu ile düzeltilmiştir. INDO metodu 1967 yılında Pople, Beveridge ve Dobas tarafından önerilmiştir. INDO metodu, CNDO nun bir gelişmişidir. Burada aynı atomdaki AO arasındaki farklı çakışmalar, bir merkez elektron itme integrallerinde ihmal edilir. Fakat hala iki merkez elektron itme integralleride ihmal edilir. Böylece CNDO ya mukayese ile birkaç tane iki elektron integralleri ihmal edilir. Yoksa iki metotta aynı olur. INDO metodu, CNDO sonuçlarına göre özellikle spin dağılımının önemli olduğu durumlarda (örneğin elektron spin rezonans spektrumunun hesaplanmasında) daha gelişmiştir.

INDO da, CNDO da tek merkezli iki elektronun eşit olduğu sınırlamalar kaldırıldı. Bütün INDO metotlarının, ağır atomlar için beş tane iki elektron bir merkez integrali

vardır. INDO metodunda tek merkezli değiş tokuş integralleri $\prec \mu\nu | \mu\nu \succ$ hesaplamaya katılmaktadır.

Bunlar

$$\begin{aligned}
G_{ss} &= \langle ss | ss \rangle \\
G_{sp} &= \langle ss | pp \rangle \\
G_{pp} &= \langle pp | pp \rangle \\
G_{p^2} &= \langle ss' | p' p \rangle \quad p \neq p' \\
H_{sp} &= \langle sp | sp \rangle
\end{aligned} \tag{2.29}$$

INDO metodunda köşegen Fock operatörünün matris elemanları aşağıda verilmiştir.

$$\begin{aligned}
F_{\mu\mu} &= U_{\mu\mu} + \quad (\text{Bir elektron için terim}) \\
&+ \sum_{\lambda}^A P_{\lambda\lambda} \langle \mu\mu | \lambda\lambda \rangle - P_{\lambda\lambda}^* (\langle \mu\lambda | \mu\lambda \rangle) + \sum_{B \neq A} (P_{BB} - Z_B) Y_{AB} \\
&(\text{İki elektron için terim})
\end{aligned} \tag{2.30}$$

Köşegen olmayan iki merkezli Fock matris elemanı CNDO/2 deki gibidir. INDO metodunda rezonans integrali, katkısı olan iki atom orbitali için ortalama β teriminin bir fonksiyonudur.

$$F_{\mu\nu} = \frac{1}{2} (\beta_{\mu} + \beta_{\nu}) S_{\mu\nu} - P_{\mu\nu}^{\alpha} (\langle \mu\mu | \nu\nu \rangle) \tag{2.31}$$

INDO metodunun avantajları açık elektronlu ($S \neq 0$) moleküler sistemlerin elektron yapılarını hesaplamasıdır. Elektronik spektrumu yorumlamak için CNDO ve INDO metotlarının parametrizasyonunun versiyonlarına CNDO/S ve INDO/S denir. Kapalı kabuk molekülünün temel durumu tek bir determinant dalga fonksiyonu ile gösterilmesine rağmen, bu metotlar etkileşimlerden dolayı bazı konfigürasyonlar içerir. Tipik olarak uyarılmış durumun hassas gösterimi için CI gereklidir.

2.2.5. Diatomik Diferansiyel Çakışmayı İhmal Etme (Neglect Diatomic Differential Overlapping-Nddo)

Daha önceki metotların hiçbiri eşleşmemiş elektronlar (lone pairs) arasındaki itmeyi (örneğin hidrazin ve hidrojen peroksit) göstermez. Ancak diatomik diferansiyel çakışmadan oluşan etkileşimler hariç bütün etkileşimler NDDO metodunda düşünülmüştür. NDDO metodu 1965 yılında Pople, Santry ve Segal tarafından önerilmiştir. NDDO metodu, farklı atomların sadece AO merkezleri arasında diferansiyel çakışmanın ihmal edildiği INDO metodunun gelişmiş versiyonudur.

NDDO da Fock operatörünün matris köşegen elemanları:

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} \quad (\text{Bir elektron için terim})$$
$$+ \sum_v^A P_{vv} \left[\langle \mu\mu | vv \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu v | \mu v \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda}^B \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\mu | \lambda\sigma \rangle \quad (\text{İki elektron için terim}) \quad (2.32)$$

Aynı atomda köşegen olmayan terimler:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} \quad (\text{Bir elektron için terim})$$
$$+ \frac{1}{2} P_{\mu\mu} [3 \langle \mu\nu | \mu\nu \rangle - \langle \mu\mu | \nu\nu \rangle] + \sum_B \sum_{\lambda}^B \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle \quad (\text{İki elektron için terim}) \quad (2.33)$$

İki merkezli Fock operatörünün matris elemanına iki elektronun katkısı daha da komplikedir.

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} - \frac{1}{2} \sum_{\lambda}^A \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle \quad (2.34)$$

NDDO metodunda bir atomdaki orbital çiftlerinde meydana gelen yük bulutlarını içeren bütün iki elektronlu iki merkez integralleri düşünülmüştür. Bu nedenle Fock matrisi daha komplikedir. Fakat aynı zamanda eşleşmemiş etkileşimler de düşünülmüştür ve bu durum sistemde hidrojeni olmayan ağır atomların her bir çifti için iki elektronlu iki merkez integrallerinin sayısını 100 faktör daha artırmıştır

2.3. QSAR METODLARINA KISA BİR BAKIŞ

Biyolojik aktif bileşiklerin tahmininde ve planlanmasında QSAR' ın önemi gün geçtikçe daha iyi fark edilmeye başlandı [5,6]. QSAR' ı belirlemek için birbirinden

farklı birçok metot vardır. Bunların bütünü molekülün kimyasal yapısı ve bunların biyolojik aktiflikleri arasındaki direkt korelasyon olan bir kavrama dayanır. Bilinen aktiflik ile bileşiklerin verilen bir serisinden QSAR' ı içeren yeni bileşenler elde edilebilir.

Bazı metotlar analiz serisinin aktif (veya inaktif) bütün bileşikler için ortak ve biyolojik aktiflik için tahmin kurallarını formülleştirerek yapıyla ilgili özelliklerini elde etmeyi amaç edinir. Aynı zamanda, çok parametrelili regresyonel analiz vasıtasıyla sistemin fizikokimya (ve diğer) parametreleri ile ilgili ve biyolojik aktifliğin seviyesi arasındaki deney ile ilgili fonksiyon ilişkisini bulmaya da çalışır. Bir nitel ve nicel yaklaşımın kombinasyonu yeterli görülür.

Mantiki yapı ile ilgili yaklaşımda, araştırmacının niyet ettiği modele süreç dahil edilirdi. Bu, bilgisayarlar ile araştırmacının işlerinde bazı karşılıklı aktif işler sunularak yapıldı. Finlandiyalılar ve yardımcıları verisimiler (gerçeğe benzer) mantıklı düşüncesi olarak adlandırılan (J. C. Mell stili) bir bilgisayar versiyonu ortaya koydular. Verisimiler sonuç çıkarmasının amacı, inceleme altındaki serilerdeki farklı moleküllerin yapı ile ilgili grafiklerindeki benzer ve ayırt edici özellikleri açığa vurmaktır. Benzer ve ayırt edici özellikler moleküllerin özelliklerine bağlıdır.

Biyolojik aktiflik ve fizikokimya ile ilgili parametreler arasındaki çoğu nicel ilişki, benzer yapıdaki bileşiklerin serisi ile ilişkilidir. Bu arada aynı aktiflikte olup, oldukça farklı sınıftaki moleküller (görünenden) tarafından ortaya konabilir. Fakat, QSAR metodu hatta bu sınırlı görüşte kullanılışlığını ispatlamıştır.

Geniş olarak, etkili konsantrasyon, karşılıklı aktif noktalara etkinin taşınma hızı ve karşılıklı etkinin yeteneğine bağlı olarak, bir seri içinde ilişkili olan bileşiklerin biyolojik aktif olduğunu farz eden Hansch metodu kullanılmaktaydı. Genel olarak Hansch eşitliği:

$$\text{Log}(1/c) = a_0 + a_1\pi - a_2\pi^2 + a_3\sigma + a_4E_s \quad (2.35)$$

Burada; c biyolojik etkiyi veren minimum konsantrasyon, π substituentin hidrophobicity (suya karşı) katsayısı, σ ise substituentlerin elektronik (Hammett) sabiti, E_s Taft sterik parametresi ve a_i regresyon katsayısıdır. Pratikte, Hansch eşitliği genellikle basitleştirilir. Parametrelerden bazıları deneysel olarak düşünülür. Diğerleri ise kuantum kimyasal tahminleri içerir.

Eğer, bir kimse biyolojik aktifliği (A_i) farz ederse, substrat (s) ve alıcının (r) kompleks oluşumunun serbest enerjisi tarafından tanımlanır. O zaman, verilen bileşiklerin serisi için eşitlik (2.36) geçerlidir.

$$A_i = \sum_r \sum_s (E_{rs} + L_{rs} + V_{rs})_i + c \quad (2.36)$$

Burada; E_{rs} , L_{rs} ve V_{rs} sırasıyla elektronik, desolvatasyon ve sterik faktörlerin serbest enerji katkısı, c ise bir sabittir. L_{rs} ve V_{rs} yapısı benzer bileşiklerde yapı ile ilgili olduğu için, yaklaşık olarak sabit düşünülebilir. Bu durumda Eş. 2.36;

$$A_i = \sum_r \sum_s E_{rs} + c \quad (2.37)$$

şeklinde olur. Elektronik karşılıklı etki faktörü Perturbasyon teorisi göz önüne alınarak kullanılmasıyla tahmin edilebilir. Klapman-Hudson ilişkisi takip edilerek;

$$E_{rs} = -\frac{q_r q_s e^2}{\epsilon D_{rs}} + \frac{\sum_m \sum_n 2c_{mr}^2 c_{ns}^2 \beta_{mn}^2}{(E_m^* - E_n^*)} \quad (2.38)$$

eşitliğini bulabiliriz. Burada; birinci terim, elektronik karşılıklı etki eşitliği (q_r ve q_s , sırasıyla alıcı r ve substratın karşılıklı etkileşen atomlarının net atomik yükleri, D_{rs} etkileşen atomlar arasındaki uzaklık ve e ortamın geleneksel di elektrik katsayısıdır). İkinci terim, kovalent katkısı temsil eder E_m^* ve E_n^* sırasıyla MO' u meşgul eden ve etmeyen MO enerjisi, c_{mr} ve c_{ns} uygun r ve s atomlarının AO verimliliğine katılımı, β_{mn} rezonans integralidir.

Eğer, $E_m^* - E_n^*$ MO enerji farkı yeterince büyük ve / veya β_{mn} (c_{ms} ve c_{ns} uygun sıfır olmayan katsayı için) küçüktür. Eş. 2.38' deki ikinci terim küçük olduğundan dolayı, ilk terim E_{rs} değerini belirler. Eş. 2.38 basitleştirilerek;

$$E_{rs} = -\frac{q_r q_s e^2}{\epsilon D_{rs}} + 2\gamma (\sum_m c_{mr}^2) (\sum_n c_{ns}^2) \quad (2.39)$$

şeklinde elde edilir. Burada; $\gamma = \overline{\beta_{mn}} / (E_m^* - E_n^*)$ bir küçük ağırlık ortalama değeridir.

Karşı (ters) durumda, orbitallerinin en azından bir çifti için $E_m^* \cong E_n^*$ olduğu zaman, orbital karşılıklı etkisi baskın olur (orbitallerin karşılıklı etki kontrolü) ve bir kimse dejenere orbitallerin karşılıklı etkisi üstün olduğu zaman yaklaşık olarak,

$$E_{rs} = 2c_m c_{ns} \beta_{mn} \quad (2.40)$$

bulabilir. Verilen bir alıcı ile ilişkili bileşiklerin bir serisinin karşılıklı etkisi göz önünde tutulursa, elektronik parametreler q_r ve c_{mr} aynı kalır. Biz ($\gamma \rightarrow 0$) birbirini etkileyen yükün kontrolü için elde edebiliriz.

$$A_i = \sum_s \alpha_{is} q_s^i + C_1 \quad (2.41)$$

Karşılıklı etkiler kontroldeyken orbital için,

$$A_i = \sum_s \beta_{is} c_s^i + C_2 \quad (2.42)$$

Burada; α_{is} , β_{is} , c_1 ve C_2 sabittir.

Diğer elektronik parametreler de yararlı olabilir. Özellikle Fukui' nun süper delokalizasyon tanımı kullanılarak,

$$S_s(E) = 2 \sum_k^{occ} c_{ks}^2 / x_k \quad (2.43)$$

eşitliği elde edilir. Burada; χ_k üç boyutlu bir Hückel enerji parametresidir. Bir kimse kolaylıkla Eş. 2.38' i Eş. 2.44' e dönüştürebilir.

$$E_{rs} = -\frac{q_r q_s e^2}{\epsilon D_{rs}} + 0,5 q_r S_s(E) \beta_{mn} \quad (2.44)$$

Burada; β_{mn} rezonans entegralinin ana değeridir. Eş. 2.24' ü Eş. 2.37' de yerine koyabiliriz. Bu durumda;

$$A_i = \sum_s [\gamma_{is} q_s^i + \delta_{is}(E)] + C_3 \quad (2.45)$$

Burada; γ_{is} , δ_{is} ve C_3 sabittir. Eş. 2.41, 2.42 ve 2.45' te benzer bileşiklerin yapılarının bir serisi içinde onların aktifliklerinin farkı, farklı elektronik yapı parametreleri yüzünden olduğu aşık bir şekilde görülmektedir. Örneğin, atomik yükler q_s , MO verimliliği c_s ve süper delokalizasyon $S_s(E)$ gibi. QSAR metodu, her şeyden önce yoğun problemleri çözmek için kullanılırdı. Diğer metotlar (CNDO/2, MINDO, MNDO vb.)' in yanı sıra Hückel metodunun genişlemesinde işe yaradı. QSAR eşitliğinde, elektronik parametreleri hesaplamak için CNDO/2 metodundan faydalanır. Özellikle feniltiazanların (phenyltriazanes) bir serisi için, atomik yükler (q_s) kullanılarak ve LUMO (the Lowest Unoccupied MO, en düşük boş MO)' nın enerjisi elektronik parametreler olarak, anti-sarcoma aktifliğini elde etmek için regrasyon eşitliğinde iki parametre takip edildi.

Genelde, farklı formlardaki molekül haritalarından kimyada geniş olarak yararlanılır. Bu grafiklerle sunulan moleküller yüzünden, matematiksel harita teorisinin nesneleri olarak hizmet edebilir. Grafik teorisine dayanan metotlardan biri ve şu anda QSAR problemlerinde geniş olarak kullanılmakta olup, Topolojik İndis (TI) olarak adlandırılan metottur.

Problemin belli bir grubu için harita yaklaşımının kullanışsızlığı, çoğunlukla alkanlar ve belli konjuge hidrokarbonlar için uygundur. Fakat, harita yaklaşımı birçok diğer komplike QSAR problemlerinin çözümünün genel metodu olarak kabul edilemez. Genelde, bu metodun eksik yanı, gerçekte çoğu molekül haritaları ve TI' nın bir fiziksel anlama sahip olmaması ve bunların gerçek molekül özelliklerini direkt olarak karşılamamasıdır.

Son zamanlar da büyük moleküller dahil, moleküllerin yapısının üç boyutlu hale getirilmesine müsaade eden bilgisayar grafikleri hızla gelişmiştir. Bu durum, genelde molekül işlemlerinin daha iyi anlaşılması için önemlidir ve molekül modellemenin bir farklı gelişmesi için regrasyon analizi ile kombinasyonu kullanılabilir. Bu tanımlama merkezleri vasıtasıyla moleküllerin tanımlanmasını iletir ve yapısal bilginin istatistiki analizinin göz önüne getirilmesini mümkün kılar. QSAR metoduna modern bilgisayar programlarının sunulması vasıtasıyla, bazı uzmanlar araştırma ve yeni kimyasalların dizaynları için sistemler meydana getirdiler.

3. MATERYAL VE METOT

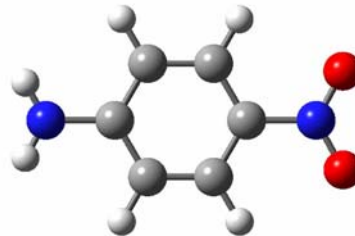
Çalışmamızda, GAUSSIAN 98W programı ile moleküllerin 3D boyutlu şekilleri çizildi. Input file oluşturuldu ve output file bulundu. Örnek olarak t20 molekülün input file ve t3 molekülünün output file-dosyası aşağıdaki gibidir. Output file ile moleküllerin geometrik ve elektronik yapısı incelendi. Ayrıca ET metoduyla da moleküllerin yapı-aktivite ilişkisi incelendi. Belirlenen bileşik serisinin, Elektron topolojik (ET) metotla yapı-aktivite ilişkisi incelenirken yapılan bilgisayar işlemleri aşağıdaki sırayla gerçekleştirilmiştir.

- 1- Konformasyon analizi (MMX),
- 2- Kuantum kimyasal hesaplamalarla elektronik yapı tayini (CNDO),
- 3- Uygun elektron-topolojik matrislerinin (ETMC) oluşturulması,
- 4- Aktiviteye sebep olan elektron-topolojik alt matrisinin (ETSA) belirlenmesi [54].

3.1. BİLEŞİKLERİN ELEKTRONİK VE GEOMETRİK PARAMETRELERİ

3.1.1. t20 aktif molekülün Gaussian programı için giriş (input) dosyası

```
%mem=6MW  
%nproc=1  
%chk=t20.chk  
# ram1 guess=mix  
geom=connectivity
```



0 1

B- bağlar
A- Açılar
D- Dihedral Açılar

```

1  2  1.5   6  2.0   7  1.0
2  3  2.0   8  1.0
3  4  1.0  11  1.0
4  5  2.0   9  1.0
5  6  1.0  10  1.0
6 14  1.0
7
8
9
10
11 12  2.0  13  1.0
12
13
14 15  1.0  16  1.0
15
16

```

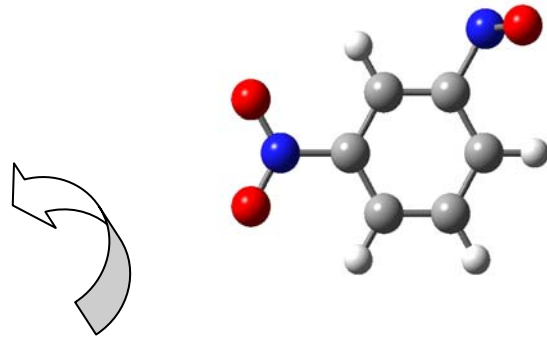
3.1.2. T3 molekülün çıkış (output) dosyası.

Kuantum kimyasal hesaplamalarından çıkan dosyanın yapısı ve şekli aşağıdagibidir.

```

*****
Gaussian 98: x86-Win32-G98RevA.9 19-Apr-2000 14-Jan-2008
*****
%mem=6MW
%nproc=1
Will use up to 1 processors via shared memory.
%chk=t3.chk
Default route: MaxDisk=2000MB
-----
# ram1 geom=connectivity
-----
1/30=1,38=1,57=2/1; 2/17=6,18=5,40=1/2; 3/5=2,11=1,12=1,25=1,30=1/1;
4/5=3,7=1,11=1,20=5,24=1,35=1/1,2; 6/7=2,8=2,9=2,10=2/1; 99/5=1,9=1/99;
-----
Title Card Required
-----
Symbolic Z-matrix:
Charge = 0 Multiplicity = 1
C
C      1  B1
C      2  B2      1  A1
C      3  B3      2  A2      1  D1      0
C      4  B4      3  A3      2  D2      0
C      1  B5      2  A4      3  D3      0
H      1  B6      2  A5      3  D4      0
H      2  B7      1  A6      6  D5      0
H      3  B8      2  A7      1  D6      0
H      4  B9      3  A8      2  D7      0
N      6  B10     1  A9      2  D8      0
O     11  B11     6  A10     1  D9      0
O     11  B12     6  A11     1  D10     0
N      5  B13     4  A12     3  D11     0
O     14  B14     5  A13     4  D12     0
O     14  B15     5  A14     4  D13     0
Variables:
B1      1.4014
B2      1.4014
B3      1.4014
B4      1.4014
B5      1.4014
B6      1.07
B7      1.07
B8      1.07

```



YAPI PARAMETRELERİ
(Z Matrisi).
B- bağlar
A- Açılar
D- Dihedral Açılar

B9	1.07
B10	1.47
B11	1.2376
B12	.2376
B13	1.47
B14	1.2376
B15	1.2376
A1	120.
A2	120.
A3	120.
A4	120.
A5	120.
A6	120.
A7	120.
A8	120.
A9	120.
A10	120.
A11	120.
A12	120.
A13	120.
A14	120.
D1	0.
D2	0.
D3	0.
D4	-180.
D5	-180.
D6	180.
D7	-180.
D8	180.
D9	180.
D10	0.
D11	-180.
D12	0.
D13	180.

Moleküler mekanik model ile bileşiklerin kartezyen koordinatlarının belirlenmesi.

Çizelge 3.1. t3 molekülünün üç boyuttaki kartezyen koordinatları.

Z-MATRIX (ANGSTROMS AND DEGREES)								
CD	Cent	Atom	N1	Length/X	N2	Alpha/Y	N3	Beta/Z J

1	1	C						
2	2	C	1	1.401400(1)				
3	3	C	2	1.401400(2)	1	120.000(16)		
4	4	C	3	1.401400(3)	2	120.000(17)	1	0.000(30) 0
5	5	C	4	1.401400(4)	3	120.000(18)	2	0.000(31) 0
6	6	C	1	1.401400(5)	2	120.000(19)	3	0.000(32) 0
7	7	H	1	1.070000(6)	2	120.000(20)	3	-180.000(33) 0
8	8	H	2	1.070000(7)	1	120.000(21)	6	-180.000(34) 0
9	9	H	3	1.070000(8)	2	120.000(22)	1	180.000(35) 0
10	10	H	4	1.070000(9)	3	120.000(23)	2	-180.000(36) 0
11	11	N	6	1.470000(10)	1	120.000(24)	2	180.000(37) 0
12	12	O	11	1.237600(11)	6	120.000(25)	1	180.000(38) 0
13	13	O	11	1.237600(12)	6	120.000(26)	1	0.000(39) 0
14	14	N	5	1.470000(13)	4	120.000(27)	3	-180.000(40) 0
15	15	O	14	1.237600(14)	5	120.000(28)	4	0.000(41) 0
16	16	O	14	1.237600(15)	5	120.000(29)	4	180.000(42) 0

Z-Matrix orientation:

Center Atomic Atomic Coordinates (Angstroms)
Number Number Type X Y Z

1	6	0	0.000000	0.000000	0.000000
2	6	0	0.000000	0.000000	1.401400
3	6	0	1.213648	0.000000	2.102100
4	6	0	2.427296	0.000000	1.401400
5	6	0	2.427296	0.000000	0.000000
6	6	0	1.213648	0.000000	-0.700700
7	1	0	-0.926647	0.000000	-0.535000
8	1	0	-0.926647	0.000000	1.936400
9	1	0	1.213648	0.000000	3.172100
10	1	0	3.353943	0.000000	1.936400
11	7	0	1.213648	0.000000	-2.170700
12	8	0	2.285441	0.000000	-2.789500
13	8	0	0.141855	0.000000	-2.789500
14	7	0	3.700353	0.000000	-0.735000
15	8	0	4.772146	0.000000	-0.116200
16	8	0	3.700353	0.000000	-1.972600



KARTEZIAN
KOORDINATLAR

Distance matrix (angstroms):

	1	2	3	4	5
1 C	0.000000				
2 C	1.401400	0.000000			
3 C	2.427296	1.401400	0.000000		
4 C	2.802800	2.427296	1.401400	0.000000	
5 C	2.427296	2.802800	2.427296	1.401400	0.000000
6 C	1.401400	2.427296	2.802800	2.427296	1.401400
7 H	1.070000	2.146700	3.396345	3.872800	3.396345
8 H	2.146700	1.070000	2.146700	3.396345	3.872800
9 H	3.396345	2.146700	1.070000	2.146700	3.396345
10 H	3.872800	3.396345	2.146700	1.070000	2.146700
11 N	2.486942	3.772644	4.272800	3.772644	2.486942
12 O	3.606182	4.773561	5.007643	4.193300	2.793105
13 O	2.793105	4.193300	5.007643	4.773561	3.606182
14 N	3.772644	4.272800	3.772644	2.486942	1.470000
15 O	4.773561	5.007643	4.193300	2.793105	2.347728
16 O	4.193300	5.007643	4.773561	3.606182	2.347728
	6	7	8	9	10
6 C	0.000000				
7 H	2.146700	0.000000			
8 H	3.396345	2.471400	0.000000		
9 H	3.872800	4.280590	2.471400	0.000000	
10 H	3.396345	4.942800	4.280590	2.471400	0.000000
11 N	1.470000	2.693767	4.631321	5.342800	4.631321
12 O	2.347728	3.924319	5.714161	6.057179	4.845186
13 O	2.347728	2.494888	4.845186	6.057179	5.714161
14 N	2.486942	4.631321	5.342800	4.631321	2.693767
15 O	3.606182	5.714161	6.057179	4.845186	2.494888
16 O	2.793105	4.845186	6.057179	5.714161	3.924319
	11	12	13	14	15
11 N	0.000000				
12 O	1.237600	0.000000			
13 O	1.237600	2.143586	0.000000		
14 N	2.871400	2.494584	4.109000	0.000000	
15 O	4.109000	3.651060	5.346600	1.237600	0.000000
16 O	2.494584	1.633800	3.651060	1.237600	2.143586
	16				
16 O	0.000000				

Interatomic angles:

C1-C2-C3=120.	C2-C3-C4=120.	C3-C4-C5=120.
C2-C1-C6=120.	C2-C1-H7=120.	C6-C1-H7=120.
C1-C2-H8=120.	C3-C2-H8=120.	C2-C3-H9=120.
C4-C3-H9=120.	C3-C4-H10=120.	C5-C4-H10=120.
C1-C6-N11=120.	C6-N11-O12=120.	C6-N11-O13=120.

O12-N11-O13=120. C4-C5-N14=120. C5-N14-O15=120.
 C5-N14-O16=120. O15-N14-O16=120.
 Stoichiometry C6H4N2O4
 Framework group C2V[SGV(C6H4N2O4)]
 Deg. of freedom 15
 Full point group C2V NOp 4
 Largest Abelian subgroup C2V NOp 4
 Largest concise Abelian subgroup C2 NOp 2
 Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.000000	1.401400	1.479727
2	6	0	0.000000	0.700700	2.693375
3	6	0	0.000000	-0.700700	2.693375
4	6	0	0.000000	-1.401400	1.479727
5	6	0	0.000000	-0.700700	0.266079
6	6	0	0.000000	0.700700	0.266079
7	1	0	0.000000	2.471400	1.479727
8	1	0	0.000000	1.235700	3.620022
9	1	0	0.000000	-1.235700	3.620022
10	1	0	0.000000	-2.471400	1.479727
11	7	0	0.000000	1.435700	-1.006978
12	8	0	0.000000	0.816900	-2.078771
13	8	0	0.000000	2.673300	-1.006978
14	7	0	0.000000	-1.435700	-1.006978
15	8	0	0.000000	-2.673300	-1.006978
16	8	0	0.000000	-0.816900	-2.078771

Rotational constants (GHZ): 1.2833999 1.1042999 0.5935664
 Isotopes: C-12,C-12,C-12,C-12,C-12,H-1,H-1,H-1,H-1,N-14,O-16,O-16,N-14,O-16,O-16
 Standard basis: VSTO-3G (5D, 7F)
 There are 20 symmetry adapted basis functions of A1 symmetry.
 There are 6 symmetry adapted basis functions of A2 symmetry.
 There are 6 symmetry adapted basis functions of B1 symmetry.
 There are 20 symmetry adapted basis functions of B2 symmetry.
 Crude estimate of integral set expansion from redundant integrals=1.000.
 Integral buffers will be 262144 words long.
 Raffienetti 1 integral format.
 Two-electron integral symmetry is turned on.
 52 basis functions 156 primitive gaussians
 31 alpha electrons 31 beta electrons
 nuclear repulsion energy 360.7735862901 Hartrees.
 Simple Huckel Guess.
 Initial guess orbital symmetries:
 Occupied (A1) (B2) (A1) (A1) (B2) (A1) (B2) (A1) (A1) (B2) (B1) (A1) (A2) (A1) (B2) (B2) (B1)
 (A1)(B2) (A1) (B2) (B1) (A1) (A2) (A1) (B1) (A2) (B2)(A2)
 Virtual (B2) (B1) (B1) (A2) (A2) (A1) (B2) (B2) (A1) (B2)(A1) (B2) (A1) (B2) (A1) (B2) (B2) (A1) (B2)
 (A1)(B2)
 RHF-AM1 calculation of energy.
 MO and density RWFs will be updated.
 Closed-shell calculation: 31 occupied levels. NNHCO= 0.

 Population analysis using the SCF density.

 Orbital Symmetries:
 Occupied (A1) (B2) (A1) (A1) (B2) (A1) (B2) (B2) (A1) (A1) (B2) (A1) (A1) (B2) (B1) (B2) (A2) (A1) (A1)
 (B2) (B1) (B2) (A1) (A1) (A1) (B1) (B2) (B1) (A2) (A2)(B2)
 Virtual (A2) (B1) (B1) (A1) (A2) (B2) (A2) (B2) (A1) (B2)(A1) (B2) (A1) (B2) (A1) (B2) (B2) (A1) (B2) (A1)
 (B2)
 The electronic state is 1-A1.
 Alpha occ. eigenvalues -- -1.58275 -1.54388 -1.48232 -1.37196 -1.34712
 Alpha occ. eigenvalues -- -1.24297 -1.22946 -1.05080 -1.00980 -0.90486
 Alpha occ. eigenvalues -- -0.85903 -0.80866 -0.73513 -0.72486 -0.68701
 Alpha occ. eigenvalues -- -0.68382 -0.65051 -0.64881 -0.62639 -0.60678
 Alpha occ. eigenvalues -- -0.54818 -0.53672 -0.52875 -0.50877 -0.45289

Molekuler orbitallerin
Enerjileri

Alpha occ. eigenvalues -- -0.45036 -0.44606 -0.42500 -0.42144 -0.41263
Alpha occ. eigenvalues -- -0.35252
Alpha virt. eigenvalues -- -0.07776 -0.05630 -0.01034 -0.01015 0.00207
Alpha virt. eigenvalues -- 0.00801 0.04689 0.08152 0.09002 0.10028
Alpha virt. eigenvalues -- 0.10242 0.10519 0.12883 0.13061 0.13824
Alpha virt. eigenvalues -- 0.14481 0.15485 0.17094 0.20879 0.23390
Alpha virt. eigenvalues -- 0.25431

Condensed to atoms (all electrons):

	1	2	3	4	5	6
1 C	2.991636	0.458077	-0.040919	-0.006475	-0.045454	0.457157
2 C	0.458077	3.036003	0.455842	-0.040919	-0.007570	-0.039379
3 C	-0.040919	0.455842	3.036003	0.458077	-0.039379	-0.007570
4 C	-0.006475	-0.040919	0.458077	2.991636	0.457157	-0.045454
5 C	-0.045454	-0.007570	-0.039379	0.457157	3.052730	0.441869
6 C	0.457157	-0.039379	-0.007570	-0.045454	0.441869	3.052730
7 H	0.374317	-0.036114	0.002118	-0.000063	0.001864	-0.037290
8 H	-0.037290	0.378578	-0.038023	0.002220	-0.000077	0.002205
9 H	0.002220	-0.038023	0.378578	-0.037876	0.002205	-0.000077
10 H	-0.000063	0.002118	-0.036114	0.374317	-0.037290	0.001864
11 N	-0.016180	0.000477	-0.000010	0.000420	-0.016625	0.273444
12 O	0.000306	-0.000007	0.000000	-0.000007	0.000515	-0.021583
13 O	-0.000195	-0.000006	0.000000	-0.000007	0.000342	-0.021674
14 N	0.000420	-0.000010	0.000477	-0.016180	0.273444	-0.016625
15 O	-0.000007	0.000000	-0.000006	-0.000195	-0.021674	0.000342
16 O	-0.000007	0.000000	-0.000007	0.000306	-0.021583	0.000515
	7	8	9	10	11	12
1 C	0.374317	-0.037876	0.002220	-0.000063	-0.016180	0.000306
2 C	-0.036114	0.378578	-0.038023	0.002118	0.000477	-0.000007
3 C	0.002118	-0.038023	0.378578	-0.036114	-0.000010	0.000000
4 C	-0.000063	0.002220	-0.037876	0.374317	0.000420	-0.000007
5 C	0.001864	-0.000077	0.002205	-0.037290	-0.016625	0.000515
6 C	-0.037290	0.002205	-0.000077	0.001864	0.273444	-0.021583
7 H	0.435444	-0.002511	-0.000094	0.000012	-0.001050	0.000009
8 H	-0.002511	0.464789	-0.002403	-0.000094	-0.000020	0.000001
9 H	-0.000094	-0.002403	0.464789	-0.002511	0.000002	0.000000
10 H	0.000012	-0.000094	-0.002511	0.435444	-0.000021	0.000001
11 N	-0.001050	-0.000020	0.000002	-0.000021	3.734404	0.283961
12 O	0.000009	0.000001	0.000000	0.000001	0.283961	6.009338
13 O	0.000475	0.000001	0.000000	0.000001	0.289651	-0.011325
14 N	-0.000021	0.000002	-0.000020	-0.001050	-0.000820	0.002660
15 O	0.000001	0.000000	0.000001	0.000475	0.000003	-0.000014
16 O	0.000001	0.000000	0.000001	0.000009	0.002660	-0.017634
	13	14	15	16		
1 C	-0.000195	0.000420	-0.000007	-0.000007		
2 C	-0.000006	-0.000010	0.000000	0.000000		
3 C	0.000000	0.000477	-0.000006	-0.000007		
4 C	-0.000007	-0.016180	-0.000195	0.000306		
5 C	0.000342	0.273444	-0.021674	-0.021583		
6 C	-0.021674	-0.016625	0.000342	0.000515		
7 H	0.000475	-0.000021	0.000001	0.000001		
8 H	0.000001	0.000002	0.000000	0.000000		
9 H	0.000000	-0.000020	0.000001	0.000001		
10 H	0.000001	-0.001050	0.000475	0.000009		
11 N	0.289651	-0.000820	0.000003	0.002660		
12 O	-0.011325	0.002660	-0.000014	-0.017634		
13 O	6.095843	0.000003	0.000000	-0.000014		
14 N	0.000003	3.734404	0.289651	0.283961		
15 O	0.000000	0.289651	6.095843	-0.011325		
16 O	-0.000014	0.283961	-0.011325	6.009338		

Molekuler orbitallerin
katsayıları - Cij



Total atomic charges:

1
1 C -0.136958
2 C -0.169066
3 C -0.169066
4 C -0.136958
5 C -0.040474
6 C -0.040474
7 H 0.262903
8 H 0.233209
9 H 0.233209
10 H 0.262903
11 N 0.449704
12 O -0.246221
13 O -0.353096
14 N 0.449704
15 O -0.353096
16 O -0.246221

Sum of Mulliken charges= 0.00000

Atomic charges with hydrogens summed into heavy atoms:

1 C 0.125945
2 C 0.064143
3 C 0.064143
4 C 0.125945
5 C -0.040474
6 C -0.040474
7 H 0.000000
8 H 0.000000
9 H 0.000000
10 H 0.000000
11 N 0.449704
12 O -0.246221
13 O -0.353096
14 N 0.449704
15 O -0.353096
16 O -0.246221

Sum of Mulliken charges= 0.00000

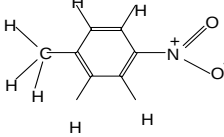
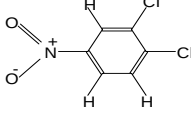
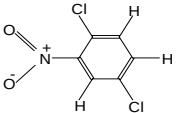
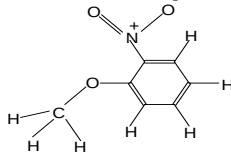
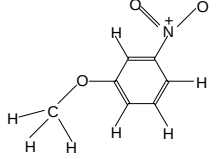
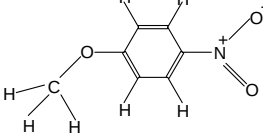
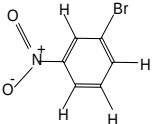
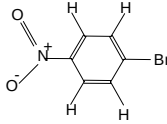
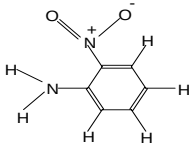
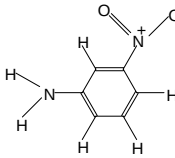
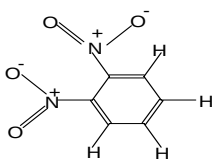
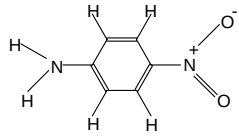
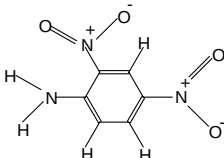
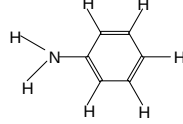
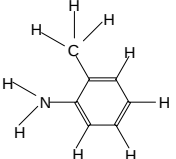
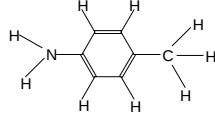
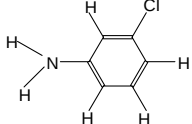
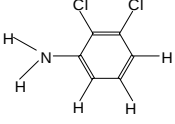
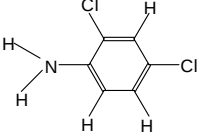
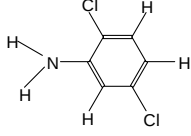
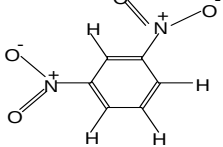
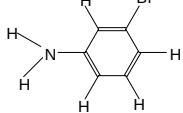
Atom yükler - Qij

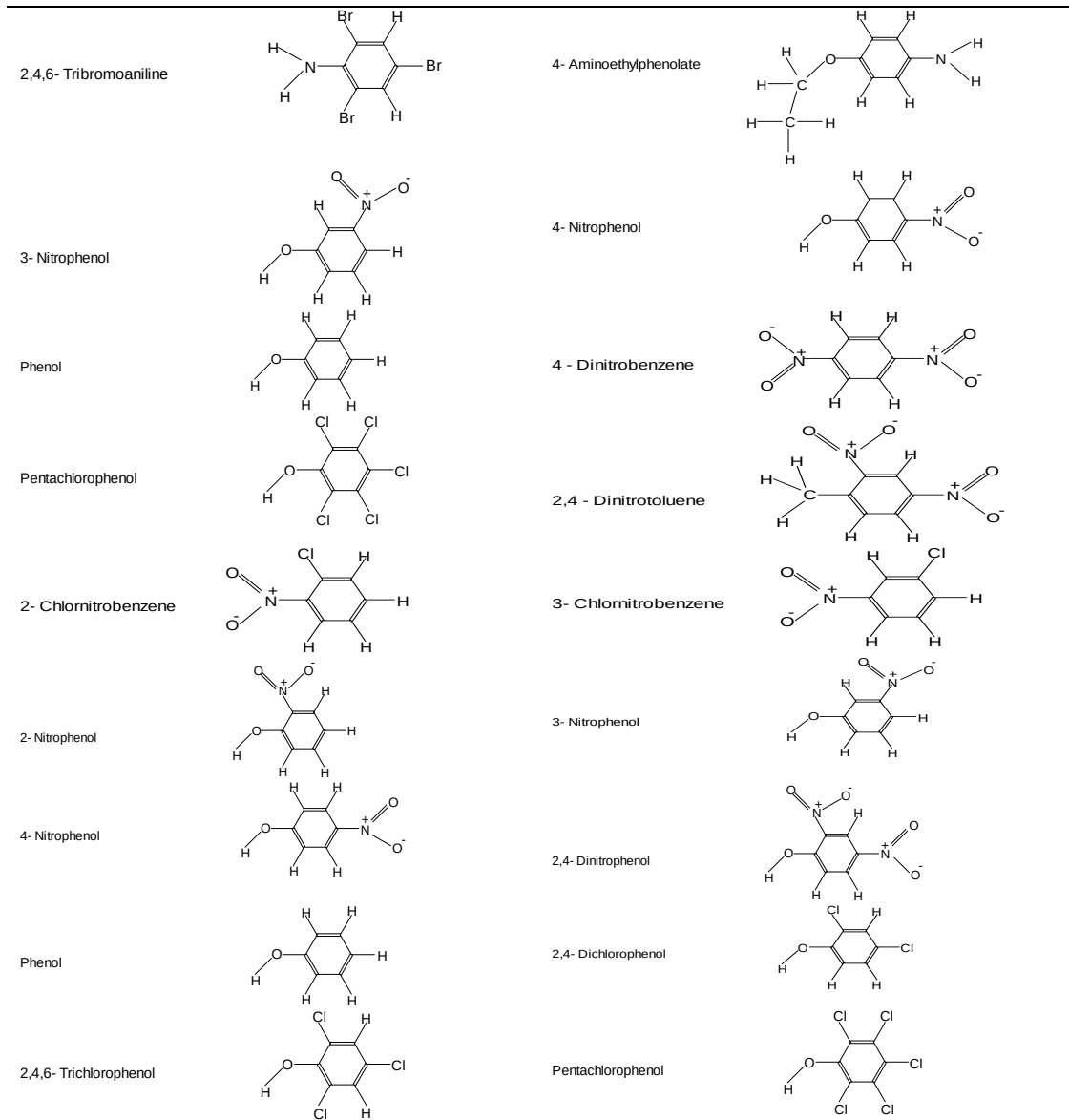
3.2. MMX programı ile Konformasyon Analiz İşlemi

Bu çalışmada, toplam 40 bileşiğin PM modelleri çizildi (Bkz. Çizelge 2.1). Bu bileşik sayısı isteğe göre alınmasına karşılık, sayının çok az olması da istenmez. Şekil 3.1' de ve Çizelge 2.1' de belirtilen moleküllerin iskelet türleri görülmektedir.

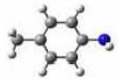
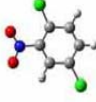
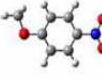
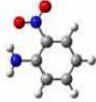
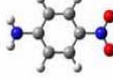
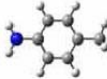
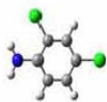
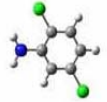
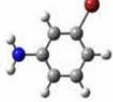
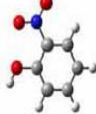
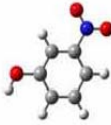
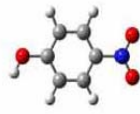
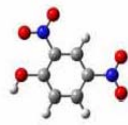
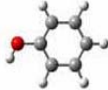
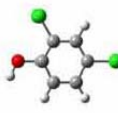
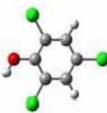
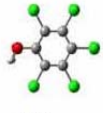
Konformasyon analizi ile moleküle dahil atomlar arasındaki karşılıklı etkiler göz önüne alınarak, mümkün olan geometrik yapılar ve bunlara karşılık gelen enerjileri hesaplanabilmektedir. Molekülün konformasyon enerjisi: mekanik model esas alındığında, mümkün olan etkileşme enerjilerinin (Van der Waals, dönme, elektrostatik, hidrojen bağı, valens bağı, valens açısı gerilme enerjileri) toplamıdır . PM modeli çizilen 40 bileşiğin optimizasyonu aşağıda anlatıldığı şekilde yapıldı.

TOKSİK MOLEKÜLLER

4 - Nitrotoluene		3,4-Dichloronitrobenzene	
2,5-Dichloronitrobenzene		2- Nitroanisole	
3- Nitroanisole		4- Nitroanisole	
3- Bromonitrobenzene		4- Bromonitrobenzene	
2- Nitroaniline		3- Nitroaniline	
2 - Dinitrobenzene		4- Nitroaniline	
2,4- Dinitroaniline		Aniline	
2- Methylaniline		4- Methylaniline	
3- Chloroaniline		2,3-Dichloroaniline	
2,4-Dichloroaniline		2,5-Dichloroaniline	
3 - Dinitrobenzene		3- Bromoaniline	



Şekil.3.1 2D Boyutlu Toksik Moleküller

 t1	 t2	 t3	 t4	 t5
 t6	 t7	 t8	 t9	 t10
 t11	 t12	 t13	 t14	 t15
 t16	 t17	 t18	 t19	 t20
 t21	 t22	 t23	 t24	 t25
 t26	 t27	 t28	 t29	 t30
 t31	 t32	 t33	 t34	 t35
 t36	 t37	 t38	 t39	 t40

Şekil 3.2. 3D Boyutlu Toksik Moleküller

Optimizasyon işleminde molekülün:

a) Van der Waals etkileşim enerjisi, Lennard-Jones Eş.3.1 ya da Buckingham Eş. 3.2 olarak bilinen potansiyelle belirlenir.

$$U_w = (-A/r^6) + (B/r^{12}) \quad (3.1)$$

$$U_w = (-A/r^6) + (Be^{-Cr}) \quad (3.2)$$

Burada A,B,C ampirik parametreler ve r Van der Waals radyasyonudur. Her iki ifade de birinci terim çekmeyi, ikinci terim ise itmeyi karakterize etmektedir.

b) Dönme enerjisi;

$$U_d = \frac{U_0}{2} (1 \pm n \cos \phi) \quad (3.3)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada U_0 potansiyel engelin yüksekliğini karakterize eden ampirik parametre, ϕ iki yüzlü dönme açısı, n ise atom elektronlarının kendi etrafında dönmesi ile oluşan valens halleri ile ilgili bir parametre, + işaretleri ise başlangıç konformasyonunun seçilmesi ile ilgilidir.

d) Hidrojen bağının enerjisi: Morse potansiyeli olarak bilinen;

$$U_{hb} = D[1 - \exp(-c\Delta r)]^2 - D \quad (3.5)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada, D hidrojen bağının ayrışma (dissosasyon) enerjisi,

$$\Delta r = r - r_0 \quad (3.6)$$

olup r_0 hidrojen bağının denge halindeki uzunluğu, r herhangi bir andaki uzunluğu (uzanımı), c ise ampirik bir parametredir.

Bir çok organik ve biyolojik makro moleküler bileşiklerde molekül içi hidrojen bağları mevcuttur. Bu bağların enerjileri de molekülün toplam enerjisini (konformasyon enerjisini) etkilemektedir.

e) Valens açısı enerjisi;

$$U_{ac1} = \sum_{i=1}^{N_0} C_{ii} (\alpha_i - \alpha_i^0)^2 \quad (3.7)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada C_i uygun esneklik katsayısı, N_0 valens açılarının sayısı α_i ve α_i^0 , ler ampirik parametrelerdir.

f) Valens bağı enerjisi;

$$U_{vb} = \sum K_i (I_i - I_i^0)^2 \quad (3.8)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada I_i^0 ve I_i kimyasal bağ uzunluklarının ideal ve gerçek değerleri, K_i esneklik katsayısıdır. Molekülde titreşim hareketinin olmaması halinde valens açılarının ve valens bağ uzunluklarının sabit kaldığı söylenir. Bu enerjilerin toplamı, molekülün konformasyon enerjisini verir [55].

$$U = U_w + U_d + U_{el} + U_{hb} + U_{tit}(U_{va} + U_{vb}) \quad (3.9)$$

Optimizasyon işlemi (MMX) Pentium-PC bilgisayarda çalıştırıldı. 40 bileşik için optimizasyon işlemi ile konformasyon enerjileri hesaplanarak her bir bileşiğin en kararlı yapısı (konformasyonel yapıları) belirlendi.

Çizelge 3.2. programı ile optimize edilmiş t1 molekülün moleküler mekanik değerleri çıkış dosyası

t1.mmx															
										17 0 0 0 0	10.atom sayısı				
FFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFF										0	000				
Atomların bağlanması															
2	0	1.5		1	9	0	0	0	0	4	0	1	1	0	
1	2	3	4	5	6	1	7	0	0	0	0	0	0	0	
4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	9	3	10	5	11	6	12	7	13	7	14	7	15	8	
8	17														
Atom koordinatları(x,y,z) ve Atom Tipleri															
5.29108	6.26651	5.13341	2	0	6.36256	5.45772	5.09317	2	301						
6.22128	4.12264	5.08517	2	0	5.00671	3.53523	5.11684	2	501						
3.93824	4.35892	5.15706	2	0	4.07660	5.69412	5.16515	2	101						
5.42819	7.76866	5.14287	1	0	4.89287	2.21722	5.10816	41	1601						
7.37649	5.89348	5.06623	5	0	7.14611	3.51973	5.05135	5	0						
2.90851	3.95974	5.18481	5	0	3.17755	6.33425	5.19851	5	0						
6.48978	8.10326	5.10341	5	0	4.97802	8.19164	6.06988	5	0						
4.90570	8.21032	4.26374	5	0	5.90749	1.47964	5.07038	7	0						
3.85493	1.51352	5.13336	42	0											

Bu veride kullanılan metodun ve optimize edilen molekülün adı ilk satırda görülmektedir. Kimyasal olarak bağlı veya kimyasal olarak bağlı olmayan atomlar ve her bir atomun kartezyen koordinatları bu veriden elde edilebilir. PM değerleri bize, atomların birbirleriyle olan ilişkilerini, kartezyen koordinatlarını ve atomların tipleri hakkında bilgi vermektedir.

Çizilen bileşiklerin kartezyen koordinatları (uzay koordinatları) hesap edildi. Ve CNDO programı için data file oluşturmak için kullanıldı.

3.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları (CNDO/2 METODU)

Moleküllerin detaylı yapısı kuantum mekaniksel metotla incelenebilir. Dolayısıyla molekül için, Schrödinger eşitliğinin çözülmesi gerekir. Fakat Schrödinger eşitliği, yalnız hidrojen atomu ve ona benzer iyonlar için hassas çözülebilmektedir. İki den fazla elektrona sahip atomların veya kuantum mekaniksel sistemlerin çözümü için Schrödinger eşitliğinin hassas çözümü mümkün değildir. Bunun için simülasyon metotları kullanılmaktadır. Örneğin; N elektronlu atom için Hamilton operatörü,

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - Ze^2 \sum_{i=1}^N \frac{1}{r_i} + e^2 \sum_{i>j}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.10)$$

şeklinde verilmektedir. Burada Z çekirdek yükü, e elektron yükü, m atom kütlesi, ∇_i^2 ise koordinatlara bağlı olup, ikinci mertebeden diferansiyel operatörlerinin toplamını göstermektedir (atomun tam hareketi dikkate alınmamıştır). Eş. 2.10' da ki birinci terim elektronların kinetik, ikinci ve üçüncü terimler ise elektronların atom çekirdeği ve birbirleri arasındaki karşılıklı etki enerjisinin operatörleridir. Deney verilerini dış alan etkilemediğinde, hafif atomlar için relativistik etkilerin dikkate alınmayabileceğini gösterilmiştir. Bu sebepten izole olmuş atomlar için relativistik olmayan Schrödinger eşitliği genel halde,

$$H\Psi = E\Psi$$

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - Ze^2 \sum_{i=1}^N \frac{1}{r_i} + e^2 \sum_{i>j}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \right) \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N)$$

$$= E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N) \quad (3.11)$$

şeklinde yazılabilir. Burada: r x, y, z koordinatlarını, N moleküldeki elektronların sayısını, σ_N ise çekirdeklerin sayısını göstermektedir. Atomun hal fonksiyonu $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N)$ elektronların $3N$ sayıda uzay ve N sayıda spin koordinatları ile ilgilidir. Atomun yapısı tüm karşılıklı etkilere bağlıdır. Her bir elektronun durumu ise, çekirdeğin yanı sıra $N-1$ elektronun durumuna da bağlıdır. Eş. 3.11' in çözülmesi, atomun E enerjisinin ve Ψ hal fonksiyonunun bulunmasına, bunların bilinmesi ise atomu karakterize eden tüm parametrelerin bilinmesine imkan vermektedir .

Çizelge 3.1'deki bileşiklerin optimize edilmiş yapıları belirlendikten sonra, CNDO/2 metodu kullanılarak her bir bileşiğin; HOMO-LUMO enerjileri, atomlar arası yoğunlukları ve atom yükleri, elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları, elektronik enerjiler, bağlanma enerjisi ve bileşiğin toplam enerjisi gibi elektronik yapı parametreleri aşağıda gösterilen eşitliklerden hesap edilmiştir.

CNDO/2 metodu ile elektronik yapı parametreleri hesap edilirken, atomlardaki bütün valens elektronları dikkate alınmaktadır.

3.2.1. t1 molekülün CNDO metodun giriş dosyası

t1.mmx
0.010000
CNDO RRRD 111111
17 0 1 1
1 6 5.291080 6.266510 5.133410
2 6 6.362560 5.457720 5.093170
3 6 6.221280 4.122640 5.085170
4 6 5.006710 3.535230 5.116840
5 6 3.938240 4.358920 5.157060
6 6 4.076600 5.694120 5.165150
7 6 5.428190 7.768660 5.142870
8 7 4.892870 2.217220 5.108160
9 1 7.376490 5.893480 5.066230
10 1 7.146110 3.519730 5.051350
11 1 2.908510 3.959740 5.184810

12	1	3.177550	6.334250	5.198510
13	1	6.489780	8.103260	5.103410
14	1	4.978020	8.191640	6.069880
15	1	4.905700	8.210320	4.263740
16	8	5.907490	1.479640	5.070380
17	8	3.854930	1.513520	5.133360
04000000				
000000000000000000				
01.000000001.000				

a) Bileşiğin enerji ve katsayıları;

$$\sum_{m=1}^M (F_{km} - \epsilon_i \delta_{km}) C_{mi} = 0 \quad (3.12)$$

şeklindeki Hartri-Fok-Rutan eşitliği ile hesaplanmaktadır. Burada, ϵ_i molekülün enerjisi, δ_{km} çakışma integrallerinin diferansiyeli, C_{mi} orbital katsayıları, F_{km} - Fok (fokian) operatörü, m ise bileşiğe ait atom sayısını ifade etmektedir.

b) Atomlar arası elektron yoğunlukları ve atom yükleri;

$$P_{pq} = \sum_{j=1}^N C_{pq}^* C_{qj} \quad (3.13)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada, P_{pq} yoğunluk matrisi, C_{pq}^* ve C_{qj} orbital katsayılarıdır.

c) Elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları;

$$P_{AA} = \sum_{p=1}^M P_{pp} \quad (3.14)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada, P_{AA} atomun elektron yoğunluğunu, P_{pp} yoğunluk matrisini göstermektedir.

d) Elektronik enerjiler;

$$E_A = 2 \sum_{k=1}^{N_A} P_{kk} U_{kk}^A + \sum_{k=1}^{N_A} \sum_{m=1}^{N_B} (2P_{kk} P_{mm} - P_{km}^2) \Gamma_{AA} \quad (3.15)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada, E_A elektronik enerjii, N_A ve N_B A ve B atomların da dikkate alınan orbitallerin sayısını, P_{kk} , P_{mm} ve P_{km} k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini, U_{kk}^A bir elektronlu integral elektronu içeren atom içindeki ve atom çekirdeği etrafındaki çekim enerjisini, Γ_{AA} ise bir atom içinde değişik orbitallerde yer alan iki elektronun karşılıklı etkileşme integralini gösterir.

e) Bağlanma enerjisi;

$$E_{AB} = \sum_{k=1}^{N_A} \sum_{m=1}^{N_B} (4P_{km} \beta_{km} - 2P_{km}^2 \Gamma_{AB}) + \frac{Z_A^* Z_B^*}{R_{AB}} - 2P_{AA} V_B^A + 4P_{AA} P_{BB} \Gamma_{AB}^A \quad (3.16)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Burada, E_{AB} bağlanma enerjisi, Z_A^* ve Z_B^* atomlarının etkin (efektif) yükü, V_B^A B atomunun k orbitalinde bulunan elektronun çekirdek çekim integrali, P_{AA} ve P_{BB} A ve B atomlarının yoğunlukları, Γ_{AB} A atomunun istenilen k orbitalinde bulunan elektronla B atomunun m orbitalinde bulunan elektronun karşılıklı etkileşme integrali ($\Gamma_{km} = \Gamma_{AB}$)'dir.

f) Molekülün toplam enerjisi;

$$E_T = \sum_{\alpha} \sum_{\beta} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{k=1}^m \sum_{k=1}^m P_{km} (2H_{km} + \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m (2\langle km|V|pq\rangle - \langle kq|V|pm\rangle))$$

$$= \sum_{A=1}^k E_A + \sum_{A \rangle B}^k E_{AB} \quad (3.17)$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Bu eşitlikte, Z_{α} ve Z_{β} atomun α ve β çekirdeğini, E_A elektronik enerjii, E_{AB} bağlanma enerjisini, $R_{\alpha\beta}$ α ve β çekirdekleri arası uzaklığı, P_{km} ise k ve m orbitallerinin yoğunluk matrisini ifade etmektedir. $|V|$ ise $(Z_A^* Z_B^*)/R_{AB}$ ifadesine eşittir. H_{km} k ve m orbitallerinin üst üste binme integrallerine eşit bir değer olup ($H_{km} = S_{km} \beta_{km}$)' dir. β_{km} ise $\beta_A^0 + \beta_B^0$ parametrelerinin toplamına eşittir. β_A^0 ve β_B^0 parametreleri A ve B atomlarının türüne bağlıdır.

g) Molekülün reaksiyon merkezleri;

$$RM = \sum_{i=1}^N C_i \quad (3.18)$$

eşitliği ile bulunmuştur. Burada, RM reaksiyon merkezlerini, C_i atomik orbitallerin HOMO-LUMO katsayılarını ifade etmektedir.

3.2.2. T1 molekülün CNDO metodun çıkış dosyası

Kuantum kimyasal CNDO metoduyla hesaplamalarından çıkan dosyanın yapısı ve şekli aşağıdaki gibidir.

```

t1.mmx
CNDO          RR D
IWRIT1= 1    IWRIT2= 1    IWRIT3= 1    IWRIT4= 1    IWRIT5= 1    IWRIT6= 1

          17    ATOMS      CHARGE=    0      MULTIPLICITY=    1      ITE=    1

.010000

```

Çizelge 3.3. Molekülünün Üç Boyuttaki Kartezyen Koordinatları

CARTESIAN COORDINATES				
ATOM	AT.NUM.	X	Y	Z
1	6	5.291080	6.266510	5.133410
2	6	6.362560	5.457720	5.093170
3	6	6.221280	4.122640	5.085170
4	6	5.006710	3.535230	5.116840
5	6	3.938240	4.358920	5.157060
6	6	4.076600	5.694120	5.165150
7	6	5.428190	7.768660	5.142870
8	7	4.892870	2.217220	5.108160
9	1	7.376490	5.893480	5.066230
10	1	7.146110	3.519730	5.051350
11	1	2.908510	3.959740	5.184810
12	1	3.177550	6.334250	5.198510
13	1	6.489780	8.103260	5.103410
14	1	4.978020	8.191640	6.069880
15	1	4.905700	8.210320	4.263740
16	8	5.907490	1.479640	5.070380
17	8	3.854930	1.513520	5.133360
MGR= 4 NTB= 0 NDCARB= 0 IEXCITE= 0				
P ORBITAL COEFFICIENT			1.00000	D ORBITAL COEFFICIENT 1.00000
ELECTRONIC ENERGY			-362.0107000000	
ELECTRONIC ENERGY			-362.1724000000	
ELECTRONIC ENERGY			-362.2167000000	

ELECTRONIC ENERGY -362.2339000000

ELECTRONIC ENERGY -362.2408000000
ENERGY SATISFIED

TOTAL ENERGY = -103.5666000000 A.U.

BINDING ENERGY= -8.6997720000 A.U.

ELECTRONIC CHARGES

1	C	3.900026
2	C	3.983584
3	C	3.969528
4	C	4.006100
5	C	3.974700
6	C	3.983639
7	C	4.018504
8	N	4.612921
9	H	1.004803
10	H	.978422
11	H	.983887
12	H	1.005834
13	H	.998397
14	H	.985630
15	H	.985946
16	O	6.304368
17	O	6.303704

POPULATIONS ON ATOMIC ORBITALS

.957	1.036	.994	.913
.989	.972	1.007	1.016
.999	.972	1.035	.963
.961	1.074	.876	1.095
.999	.970	1.037	.968
.988	.984	.995	1.017
1.029	.980	1.025	.984
1.262	1.193	1.160	.998
1.005	.978	.984	1.006
.998	.986	.986	1.815
1.348	1.623	1.519	1.816
1.318	1.640	1.531	

DIPOLE MOMENTS

COMPONENTS	X	Y	Z
DENSITIES	.391163	5.516934	.041127
S.P	-.047603	.968342	.011065
P.D	.000000	.000000	.000000
TOTAL	.343559	6.485276	.052191

DIPOLE MOMENT= 6.494579 DEBYES

CHARGES ON ATOMS

.0999742	.0164161	.0304718	-.0060997	.0253003
.0163605	-.0185037	.3870788	-.0048028	.0215778
.0161130	-.0058337	.0016029	.0143696	.0140539
-.3043680	-.3037038			

VALENT ACTIVITIES OF ORBITALS

.9978928	.9986356	.9996665	.9923620
.9980022	.9974056	.9988831	.9997451
.9973603	.9965828	.9986379	.9986208
.9947286	.9942397	.9806339	.9909325
.9976661	.9967560	.9985925	.9989846
.9980902	.9981104	.9982837	.9997227
.9981579	.9995323	.9984530	.9997388
.9308992	.9625719	.9741566	.9999562
.9999767	.9995354	.9997389	.9999661
.9999970	.9997935	.9998023	.1503787
.5304012	.3160971	.7304243	.1482698
.5475076	.3007492	.7177688	

VALENT ACTIVITIES OF ATOMS

3.9885570	3.9940360	3.9912020	3.9605350
3.9919990	3.9942070	3.9958820	3.8675840
.9999767	.9995354	.9997389	.9999661
.9999970	.9997935	.9998023	1.7273010
1.7142950			

ELECTRONIC DENSITY RESIDUE ON ATOM

-.0885310	-.0104520	-.0216737	.0455651
-.0172992	-.0105674	.0226216	.7453375
.0048261	-.0211132	-.0158519	.0058676
-.0016000	-.0141631	-.0138562	4.5770660
4.5894080			

WIERBERG S INDEXIES

1.3948360(1 _ 2)	.0056031(1 _ 3)	.1036302(1 _ 4)
.0053428(1 _ 5)	1.3902660(1 _ 6)	
1.0330880(1 _ 7)	.0015524(1 _ 8)	.0014417(1 _ 9)
.0126706(1 _ 10)	.0127571(1 _ 11)	
.0014012(1 _ 12)	.0008167(1 _ 13)	.0016719(1 _ 14)
.0016477(1 _ 15)	.0114484(1 _ 16)	
.0103823(1 _ 17)		
1.4786830(2 _ 3)	.0050437(2 _ 4)	.1017400(2 _ 5)
.0068731(2 _ 6)	.0016482(2 _ 7)	
.0105369(2 _ 8)	.9515339(2 _ 9)	.0004116(2 _ 10)
.0009679(2 _ 11)	.0129654(2 _ 12)	
.0040518(2 _ 13)	.0116366(2 _ 14)	.0115935(2 _ 15)
.0003465(2 _ 16)	.0011682(2 _ 17)	
1.3770210(3 _ 4)	.0077037(3 _ 5)	.1025638(3 _ 6)
.0101179(3 _ 7)	.0023372(3 _ 8)	
.0007079(3 _ 9)	.9502473(3 _ 10)	.0115113(3 _ 11)
.0006775(3 _ 12)	.0001609(3 _ 13)	
.0003794(3 _ 14)	.0003807(3 _ 15)	.0194238(3 _ 16)
.0236832(3 _ 17)		
1.3742800(4 _ 5)	.0052911(4 _ 6)	.0008838(4 _ 7)
1.0252160(4 _ 8)	.0126837(4 _ 9)	
.0019829(4 _ 10)	.0020332(4 _ 11)	.0126759(4 _ 12)
.0000263(4 _ 13)	.0048177(4 _ 14)	
.0047062(4 _ 15)	.0132471(4 _ 16)	.0169950(4 _ 17)

```

1.4832460( 5 _ 6) .0103752( 5 _ 7) .0023062( 5 _ 8)
.0006741( 5 _ 9) .0113283( 5 _ 10)
.9503218( 5 _ 11) .0007513( 5 _ 12) .0004870( 5 _ 13)
.0002995( 5 _ 14) .0002977( 5 _ 15)
.0256358( 5 _ 16) .0172093( 5 _ 17)
.0020820( 6 _ 7) .0105597( 6 _ 8) .0128084( 6 _ 9)
.0009865( 6 _ 10) .0004523( 6 _ 11)
.9513363( 6 _ 12) .0092359( 6 _ 13) .0085466( 6 _ 14)
.0084154( 6 _ 15) .0011058( 6 _ 16)
.0004381( 6 _ 17)
.0004339( 7 _ 8) .0063381( 7 _ 9) .0008094( 7 _ 10)
.0007617( 7 _ 11) .0063605( 7 _ 12)
.9827356( 7 _ 13) .9698638( 7 _ 14) .9701860( 7 _ 15)
.0001000( 7 _ 16) .0000975( 7 _ 17)
.0007643( 8 _ 9) .0068751( 8 _ 10) .0066754( 8 _ 11)
.0008489( 8 _ 12) .0000011( 8 _ 13)
.0001230( 8 _ 14) .0001201( 8 _ 15) 1.4054520( 8 _ 16)
1.3937820( 8 _ 17)
.0102459( 9 _ 10) .0004568( 9 _ 11) .0015262( 9 _ 12)
.0002629( 9 _ 13) .0000388( 9 _ 14)
.0000401( 9 _ 15) .0000591( 9 _ 16) .0003948( 9 _ 17)
.0021078( 10 _ 11) .0004398( 10 _ 12) .0001267( 10 _ 13)
.0001088( 10 _ 14) .0001140( 10 _ 15)
.0007119( 10 _ 16) .0003687( 10 _ 17)
.0103488( 11 _ 12) .0003350( 11 _ 13) .0000174( 11 _ 14)
.0000196( 11 _ 15) .0002521( 11 _ 16)
.0007205( 11 _ 17)
.0001361( 12 _ 13) .0000337( 12 _ 14) .0000356( 12 _ 15)
.0003867( 12 _ 16) .0000423( 12 _ 17)
.0007998( 13 _ 14) .0008201( 13 _ 15) .0000005( 13 _ 16)
.0000005( 13 _ 17)
.0001246( 14 _ 15) .0006960( 14 _ 16) .0006359( 14 _ 17)
.0006798( 15 _ 16) .0006211( 15 _ 17)
.2477563( 16 _ 17)

```

EIGNVALES HOMO AND LUMO-(ev)

```

-12.4714 .4597

```

```

1 1 C S .00000 .00006
2 1 C PX -.00060 .01090
3 1 C PY .00016 -.00321
4 1 C PZ -.01929 .35673

5 2 C S .00000 -.00002
6 2 C PX -.00001 -.00249
7 2 C PY .00001 .00073
8 2 C PZ -.00063 -.08125

9 3 C S .00000 .00002
10 3 C PX .00057 -.00956
11 3 C PY -.00018 .00292
12 3 C PZ .01873 -.31308

13 4 C S .00000 -.00001
14 4 C PX .00061 .00865
15 4 C PY -.00018 -.00262
16 4 C PZ .01974 .28321

17 5 C S .00000 .00002
18 5 C PX .00017 -.00950
19 5 C PY -.00006 .00290
20 5 C PZ .00578 -.31104

21 6 C S .00000 -.00002
22 6 C PX -.00058 -.00239
23 6 C PY .00019 .00070

```

24	6	C	PZ	-.01928	-.07841
25	7	C	S	.00000	-.00001
26	7	C	PX	.00022	.00070
27	7	C	PY	-.00005	-.00023
28	7	C	PZ	.00675	.02275
29	8	N	S	.00000	.00001
30	8	N	PX	-.00029	.01477
31	8	N	PY	.00008	-.00445
32	8	N	PZ	-.00936	.48361
33	9	H	S	.00001	-.00005
34	10	H	S	.00000	.00000
35	11	H	S	.00001	.00000
36	12	H	S	.00001	-.00005
37	13	H	S	-.00008	.00109
38	14	H	S	.00790	-.09983
39	15	H	S	-.00781	.09869
40	16	O	S	.00000	.00000
41	16	O	PX	-.02186	-.01251
42	16	O	PY	.00660	.00377
43	16	O	PZ	-.71593	-.40988
44	17	O	S	.00000	.00000
45	17	O	PX	.02125	-.01229
46	17	O	PY	-.00641	.00370
47	17	O	PZ	.69617	-.40239

REACTION CENTERS OF MOLECULE

1	C	.000373
2	C	.000000
3	C	.000351
4	C	.000390
5	C	.000033
6	C	.000372
7	C	.000046
8	N	.000088
9	H	.000000
10	H	.000000
11	H	.000000
12	H	.000000
13	H	.000000
14	H	.000062
15	H	.000061
16	O	.513081
17	O	.485142
1	C	.127386
2	C	.006608
3	C	.098121
4	C	.080292
5	C	.096847
6	C	.006155
7	C	.000518
8	N	.234113
9	H	.000000
10	H	.000000

11	H	.000000
12	H	.000000
13	H	.000001
14	H	.009966
15	H	.009740
16	O	.168175
17	O	.162079

3.3. Elektron Topolojik Metot (ET)

Kimyasal bileşiklerin biyolojik aktifliklerinin tahmini ve verilen aktivite ile yeni bileşiklerin dizaynının problemi, modern kimyanın en önemli problemlerinden biridir [1]. Bu problemi çözmek için temel yol, biyoalıcı ile aktif moleküllerin karşılıklı etkileşimlerinin mikro mekanizmasının belirlenmesidir.

Probleme deneysel bir yaklaşım olarak, yapıyla ilişkili olarak inaktif bileşikler ile bütün aktif bileşiklerin karşılaştırılması ve bunlar arasındaki benzerlik ve farklılıkların açığa vurulması amaçlanır. Bununla, aktiviteden sorumlu moleküllerin ana özelliklerinin belirlenebilmesine çalışılır. Böyle bir çok yaklaşım, yaklaşık son otuz yıldır araştırılmaktadır ve bu alandaki çalışmalar genellikle SAR veya QSAR başlığı altında basılmaktadır [5,6]. QSAR yönteminin tam gelişmesine, bilgisayarların yaygın olarak kullanılmaya başlandığı zaman ulaşılmıştır.

Problemin en zor bölümü, QSAR metodunun en önemli özelliği olan biyoalıcı ile molekülün karşılıklı etkileşiminin mekanizmasının bilinmesidir. Bu durum, daha sonraki bir çok durumda olduğu gibi şu ana kadar bilinmemektedir ve detayların göz önüne alınmasının ötesinde bir kara kutu olarak kalmıştır. Yalnızca bu kara kutudan çıkan sonuçlar analiz edilerek detaylar ile kıyaslanabilmektedir. Bu süreç, biyolojik etkinin sonuçlarını deneysel olarak içerir. Biyolojik aktivitenin özenli tanımı ve tanımlanması net değildir. Fakat bu konuda bazı geleneksel deneysel metotlar vardır. Aynı zamanda bu durum QSAR için biyolojik aktifliği sağlayan ve göz önüne alınan serilerdeki bütün bileşikler için, aynı metot tarafından iyi tanımlanmasını ve karar verilmesini ima eder.

Ama, kara kutu için girdiler çok daha fazla belli değildir. Hakikaten moleküllerin biyolojik aktifliklerinin korelasyonlarını yeterli yapmak için öncelikli olarak ne tür ve molekülün hangi özelliğinin kaç tanesinin kara kutuya sunulmak zorunda olduğu açık değildir. Çoğu QSAR yaklaşımında molekülünün yapı

elementlerinin vektörleri, molekül çizgileri ve topolojik belirteçleri gibi özellikleri mevcut bilgisayarlar kullanılarak kolaylıkla tanımlanabilir. Molekölü tanımlayan bu metot, biyolojik aktifliklerinin tanımlanmasında bilgilendirici olarak genellikle yeterli değildir. Moleküllerin biyolojik aktifliklerinin en belirgin özelliğinin yerini tutmak için moleküllerin yeterli tanımlanması QSAR metodunun ana problemidir.

Biz burada QSAR problemlerindeki ET metodunu kısaca inceleyeceğiz. Bu metodun ana fikri, aynı seviyedeki elektronik ve topolojik özellikleri sunarak bir çok doğal yolla molekülleri tanımlamaktır. Kimyasalların karşılıklı etkileşmesi, onların elektronik doğasında olduğu için, elektronik özellikler hakkındaki vurgu en azından onun ilk aşamasıdır. ET metodunda moleküller $n(n+1)/2$ element içeren m tane kare düzgün bir ET matrisin kurulmasıyla tanımlanır. Burada; n moleküldeki atomların sayısını gösterir. $m \cdot n(n+1)/2$ sayısı ile molekülün bu tanımı herhangi bir önceki tanımından çok daha zengindir. Tanımın ana avantajından başka, elektronik yapı ve konformasyonel (biçimsel) hesaplamalara dayanması tanımın yeni özelliğidir.

ET metodunun bu sunuluşunda, var olan QSAR metodunun üzerinde kısaca durularak, ana fikir ve algoritmalar tartışılacaktır. ET metodu bilgisayar ile araştırmacıların karşılıklı etkileşen sisteminde bir paket programda çalışmasıyla gerçekleştirilir.

3.3.1 Elektron Topolojik Yaklaşımının Temel Fikirleri

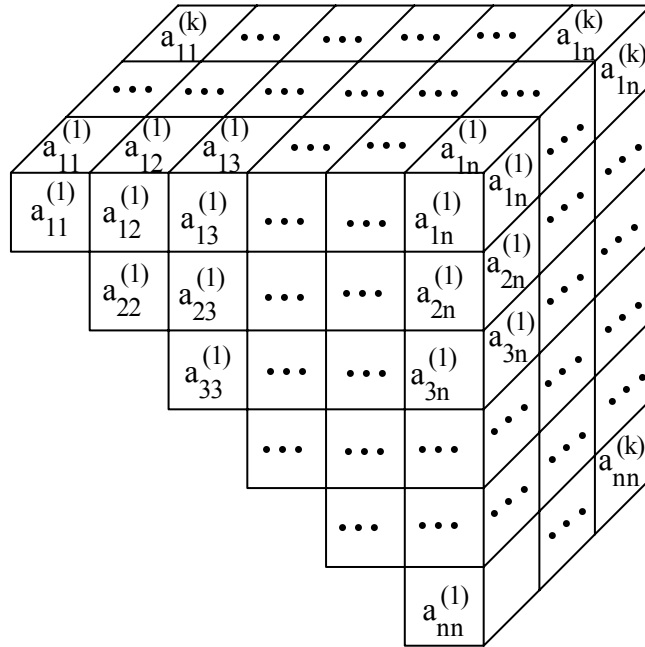
QSAR metodunun ana kusuru, biyolojik aktifliğin belirlenmesinde molekül özelliklerinin zayıf tanımlanmasıdır. QSAR metodunda özellikle uzaysal yapı ve yukarıdaki metotlardaki (örneğin, DC metodunda) atomik kombinasyonlar yeterince verilmesine karşın, elektronik özellikler oldukça fakirce sunulur veya hatta tamamen ihmal edilirdi. Çünkü elektronik yapı, biyoalıcı ile karşılıklı etkileşen moleküllerin en önemli özelliğidir.

İnceleme altındaki elektron topolojik QSAR metodunun amacı, moleküllerin yapısı veya benzer yapılar ile bileşiklerin tek bir seri gibi düşünülerek, elektronik yapının rolünü kısmen veya tamamen ihmal eden, önceki QSAR metodunun eksik yanlarının üstesinden gelmeyi amaçlamasıdır.

Bilinen biyoaktif veya inaktif, N moleküllü bir seri verilsin. Bu molekül serisinin konformasyon ve elektronik yapısına, ET metodu takip edilerek karar verilebilir. Her molekül için uygun elektron topolojik matris (ET matrix of congruity, ETMC) olarak

adlandırılan veya daha özentili versiyonları olan ETMC' nin bir seti (üç boyutlu - the three dimensional ETMC, TDETMTC) oluşturulur (Bkz. Şekil 2.2).

Bu setteki her ETMC köşegen elementlerin yönü ile sistematik ($a_{ij}^{(k)} = a_{ji}^{(k)}$) olan bir kare matristir. Bundan dolayı, ETMC' nin yalnızca üsteki yarısı gösterilir ve tüm bağımsız elementlerin sayısı $n(n+1)/2$ ' dir. Burada; n moleküldeki atomların sayısına eşittir. TDETMTC' deki ETMC' nin m sayısı elektronik yapı parametresinin seçimine bağlıdır. Köşegen elementler için ($a_{ii}^{(k)}$), $i = 1, 2, \dots, n$; $k = 1, 2, \dots, m$ ' dir ve atomik parametreler, moleküldeki köşegen elementlerin elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yükler, valens aktiflikleri, polarlanabilirlik, HOMO (LUMO) enerjileri vb.' lerinden seçilir. Köşegen olmayan elementler ($a_{ij}^{(k)}$) iki türdür:



Şekil 3.3. Üç boyutlu uygun elektron topolojik matris (TDETMTC)

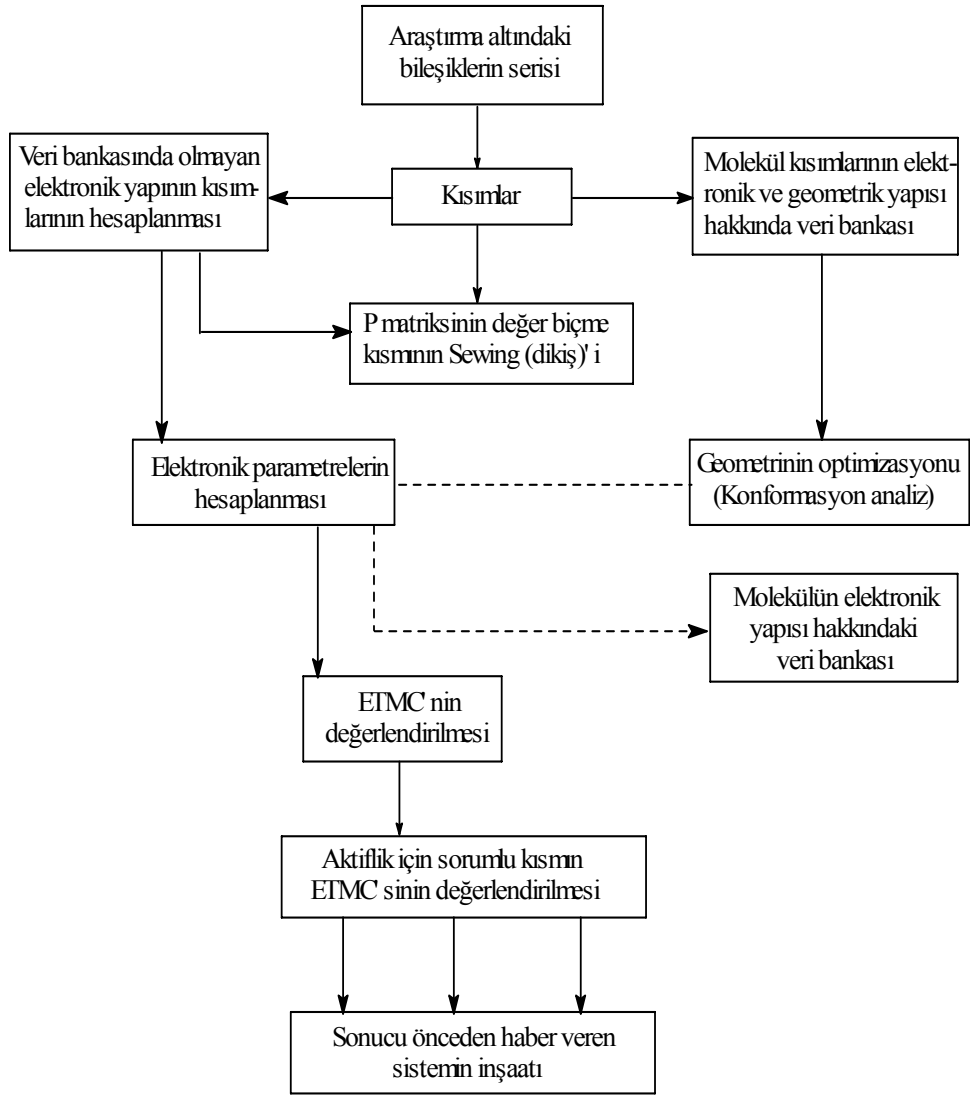
Eğer iki komşu atom i ve j olarak adlandırılırsa, kimyasal bağ o zaman $a_{ij}^{(k)}$ i-j bağının elektronik parametrelerinden biri olabilir. Örneğin, bağ düzeni, **Wiberg indeksi**, bağ enerjisi (toplam, kovalent, iyonik) ve polarlanabilirlik gibi. Eğer köşegen olmayan atomlar i ve j olarak adlandırılırsa, o zaman $a_{ij}^{(k)} = R_{ji}^k$ i ve j ' nin **atomik mesafeleridir**.

Bu yolla her matris elektronik (a_n) ve geometrik (R_n) özelliklerinin her ikisini içerir. Her bir ETMC, molekülün pek çok özelliğini ifade eden, yoğunlaştırılmış bir grafik gibidir. Buna göre m boyutlu $n \times n$ matrisinde, m mertebeleri, yük, polarize edilebilirlik, HOMO-LUMO orbital katsayılarına karşılık, bağ mertebesi, bağ enerjisi, Wiberg's indeks v.s. bulunduran matris boyutudur. Örneğin, $m=1$ için Yük-bağ enerjisi olabildiği gibi, $m=2$ Yük-Wiberg indeks, $m=3$ için polarize-Wiberg indeks olabilir. Bunun gibi pek çok kombinasyonlar elde edilir. Ancak bunların içinden önemli olan bir tane m değeri seçilir. Böylece üç boyutlu matris, $n \times n$ şeklinde iki boyuta indirgenir. Buradaki n moleküldeki atomların sayısına eşittir.

Arta kalan kararlaştırılmış molekülün verilen bir konformasyon için geometrik parametreye karşın, elektroniklerden biri atomik ve bağ parametrelerin farklı kombinasyonları ile farklı bir şekilde seçilebilir. Örneğin, bir kimse bağ polarlanabilirliği ile atomik yükleri, veya bağ enerjisiyle atomik polarlanabilmeyi bağ karakteri olarak; atomik yükleri, bağ düzeni ile atomik karakteristiklerin kombinasyonu olarak vb. alabilir. Bu kombinasyonlardan her biri için belli ETMC üretilir. m sayısı bizim seçimimize bağlı olarak değişen bir ihtimal parametresidir. Her bir elektronik yapı parametresinin seçiminde biz, aktif ve inaktif bileşiklerin verilen N moleküllü serisi için N tane ETMC'ye sahibiz.

Bundan sonraki önemli adım, mevcut bütün aktif bileşikler ve inaktiflerden biri hariç gerekli doğruluk içinde matris elementlerinin grubunu bulmak için, inaktiflerden biri ile bütün aktif bileşiklerin ETMC' sinin matris elementlerin kıyaslanmasıdır. Bu yolla, matris elementlerinin grubu, atomik ve bağ elektronik karakteristikleri temsil eden köşegen ve köşegen olmayan elementler dahil, karşılıklı atomik mesafeleri temsil eden aktivitenin ET alt matris (ET submatrix of activity, ETSA) biçimleri açıklanır. ETSA, göz önünde tutulan aktiflik için sorumlu olan molekülün yapısal ve elektronik (elektron-topolojik) kısımlarının yerini tutar. $m>1$ durumunda, ETSA' nın belirlenmesinin bu işlemi, seçilen parametrenin m yolları bir çok kez tekrarlanmak zorundadır. Bu yolla m ETSA, ya uyuşmayla ya da birbirinden farkından elde edilebilir. Farklar, muhtemelen nicel değerlerde veya elektronik yapının parametrelerinin müsaade edilen değerlerinin limitlerinde ve ETSA' nın karşılıklı atomlarının mesafesinde olabilir. Diğer bir deyişle, ETSA' nın bazıları diğerlerinden çok daha fazla bilgi verecek ve inaktiflerin birinden aktif moleküllerin ayrılması daha iyi netice verecektir. O zaman

en çok bilgi verici ETSA' da ki uygun elektronik parametreler, screening yapıları ve yeni bileşiklerin dizaynı için parametreler olarak kullanılabilecektir.



Şekil 3.4. QSAR problemi için elektronik topolojik yaklaşımın genel hesaplama şeması

Eğer, aktiflik nicel olarak biliniyorsa, verilen serinin bütün bileşikleri, aktifliğe göre gruplara bölünebilir (belli bir aralıktaki büyüklük içinde) ve ETSA her grup için bulunabilir. Daha sonra ETSA parametrelerinin (matris elementleri) karşılaştırılması, aktiflikteki artış veya aktiflik hakkında ETSA parametrelerine bağlı olan fonksiyonlar bu değişiklik ile açıklanır. ETSA' nın belirlenmesi ET metodunun esas amacıdır. Metodun genel şeması Şekil 3.4 te gösterilmiştir. Bilinen ETSA ile bir kimse kolaylıkla metodu sonuçlandırabilir. Metodun sonuçlanması için aşağıdakilerin yapılması lazımdır:

- Yeni aktif bileşiklerin molekül dizaynı,
- Aktivlik yönü ile yeni moleküllerin deneysel olmayan bilgisayar görüntülerinin elde edilmesi,

Uygun biyo alıcının mümkün olan özelliklerinin tahmini. Levha-çerçeve modülleri küçük ölçekli uygulamalar için geliştirilmiştir, ancak alternatifleriyle karşılaştırıldığında pahalıdır. Her bir plaka için gerekli olan contalardan meydana gelen sızıntılar ciddi bir problemdir. Günümüzde sadece ED ve PV uygulamalarında ve sınırlı sayıda RO ve UF sistemlerinde kullanılmaktadır.

3.3.2. Algoritma ve Bilgisayar Uygulamaları

İnceleme altındaki bileşiklerin serisi için, ET metodunun takip edilecek aşamaları aşağıda sıralanmıştır:

- Konformasyonel analiz,
- Elektronik yapının belirlenmesi,
- Atomik ve bağ elektronik parametrelerinin (atomik yükler, bağ düzenleri, polarlanabilirlik, HOMO (LUMO) enerjileri, vb.) hesaplanması,
- ETMC' nin oluşturulması,
- ETSA' ya karar vermek için ETMC' nin işlemleri,
- Dizayn ve screening sistemin oluşumu.

Bu safhada, en fazla iş yoğunluğu ve bilgisayar zaman tüketimlerinden biri, elektronik yapı hesaplaması ve ETSA' nın ETMC' sine karar verme işlemleridir. Elektronik yapı hesaplamasını kısaltmak için, veri bankası yöntemi önerilir. İncelenen serideki bileşiklerin (çoğunlukla organik) bir çoğunun benzer veya aynı kısımlara sahip olması sebebiyle, bu durumun QSAR uygulamalarında ortaya çıktığı her zaman, elektronik yapı hesaplamalarını tekrarlamak gerekli değildir. Önceki incelemelerdeki kısımları içeren elektronik parametrelerden yararlanmak faydalı olur. Compositional (tertip) metodu olarak adlandırılan bu hesaplama biçiminin temelinde teorik temeller esas alınır. Bu metotta molekülün kısımlarını hesaplamak için bazı genel fikirler kullanılır. Bu metodun ana fikri; molekülü kısımlarına bölmek ve her kısmın elektronik yapısını ayrı ayrı hesaplamak için, aynı kısımları içeren kısımların elektronik parametreleri diğerine transfer edilmek suretiyle yapılır.

Bileşik serisi ve onlara bağlı ağır atom sayısı ve toksikolojiyi gösteren parametreler aşağıdaki Tablo 3.4 gösterilmiştir

Çizelge 3.4. Bileşik Serisi ve Onlara Bağlı Ağır Atom Sayısı ve Toksikoloji

	Ağır atom sayısı	Log (1/EC ₅₀)		Ağır atom sayısı	Log (1/EC ₅₀)
t1	17	-3.74	t21	18	-4,68
t2	16	-5.04	t22	14	+2,56
t3	16	-4.85	t23	17	+2,34
t4	16	-4,95	t24	17	+3,19
t5	19	-4,52	t25	14	+2,89
t6	19	-4,06	t26	14	+2,79
t7	14	-3,94	t27	14	-3,98
t8	14	-3,95	t28	14	-3,74
t9	14	-4,01	t29	14	-3,82
t10	14	+3,26	t30	14	+2,80
t11	14	-4,52	t31	14	-4,37
t12	14	-4,31	t32	21	+3,10
t13	18	+3,44	t33	15	+3,51
t14	18	-3,71	t34	15	-3,75
t15	18	+3,65	t35	15	+3,57
t16	14	-4,32	t36	17	-4,16
t17	14	-3,88	t37	13	+2,46
t18	16	+3,33	t38	13	+3,62
t19	16	+3,48	t39	13	-3,81
t20	16	+3,40	t40	13	-4,63

İnceleme altına alınan bileşik serisinde toplam 40 bileşik aktivitesi 3.65 ten büyük olan 23 tanesi aktif, bu değerden küçük olan 17 tanesi inaktif kabul edilerek iki gruba ayrılmıştır. ET metodu ile serideki bütün bileşiklerin ETMC'leri oluşturulmuştur.

Her bir bileşiğin yapı ve elektronik parametrelerini hesaplamak için Moleküler Mekanik programlarından MMX ve yarı deneysel kuantum kimyasal programlarından AM1 programı kullanılmıştır. Bu hesaplamalarla alınan sonuçlarla Elektron Topolojik uygunluk matrisi (ETMC) oluşturuldu.

Her bir 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.

3.4. TOKSİKOFORLARIN BULUNMASI

Organik molekülün farklı kısımlarının elektronik yapısı hakkında veriler, yeni kısımlar hakkındaki veriler ile mütemediyen güncelleştirilerek veri bankasında depolanır. Bu durum elektronik yapının hesaplanması için, büyük ölçüde daha düşük bilgisayar zamanı alır. Bu yolla, başlangıç ETMC' nin matris elementleri (en aktif bileşiklerden biri için) bilgisayar ile karşılıklı aktif bir sistem çalışarak bütün diğer ETMC' ler ile kıyaslanarak, aktif ve inaktif bileşiklere bölünen alt matris açıklanır. Bu algoritma, uygun molekül haritalarının kesişmesinin araştırılmasına dayanan geleneksel metotların herhangi birinden çok daha verimlidir.

Benzen türevleri olan 40 tane toksik bileşik türevlerinin yapı-antitümör aktivite ilişkisini ETM kullanarak incelemiştir. Bu bileşikler; 23 bileşik aktif, ve 17 bileşik inaktif olarak sınıflandırılmıştır. İnceleme sonunda aktif bileşikler için geçerli olan özelliğin bulunma olasılığı (P_A) 0,94 olarak bulunmuştur. Bu aktif özellik 34 aktif bileşikten 31' inde ($L_A = 31$) ve 24 inaktif bileşikten 1' inde ($L_{IA} = 1$) ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu çalışmada pC_{50} (biyolojik aktivite), E^{HOMO} ve E^{LUMO} arasındaki enerji farkıyla (ΔE), N_3 atomunun yükü (Q^N) bağımsız parametre olarak alınmak suretiyle regresyon analizi yapılmıştır. Sonuç olarak:

Benzen türevleri için Elektron Topolojik Metot (ETM) kullanıldı [2-4,7,8]. Burada, N-benzilpridin türevlerinin ligand-alıcı etkileşimi için sorumlu olan moleküllerin fragmentler ETM tarafından oluşturulan bütün aktif özellikler 0,94-0,95 limitlerine uzanan P_A olasılığı tarafından tanımlanır. Metodun önceden tahmin gücünü belirten gerçek yeterliliktir. Çeşitli aktivitelerin detaylı bir açıklamasını sağlayan break aktivite (aktiviteyi bozan) ile aktif özellikler karşılaştırılması serinin bütününde araştırıldı.

Ortaya çıkan aktif özellikler 3D-QSAR programları tarafından daha fazla çalıştırılarak N-benzilpridin türevlerinin serisindeki bileşikleri sıraya koymak için de kullanıldı.

Seçim için aşağıdaki yargılara varıldı:

- a- ETM, yapı aktivite ilişkisi (SAR, [2-4]) araştırmalarında hemen hemen 30 farklı dalda seriye uygulanarak, benzer çalışmaların bir kaçında yüksek tahmin yeteneğini zaten göstermişti.
- b- ETM Metodunda, molekül yapısının başlangıç düzenlenmesine ihtiyacı yoktur ve metodun uygulandığı bileşiklerin büyüklüğünün ve yapısının farklı olmasının bir önemi yoktur (başka bir deyişle, analiz edilecek moleküllerin ortak bir iskelet yapısına sahip olması zorunlu değıldir).
- c- Yeni aktif bileşiklerin sentezi için basit kurallar sağlanarak ETM tarafından fragmentler seçilir.

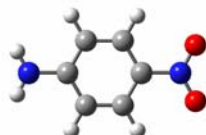
CNDO/2 hesaplamalarıyla çıkış dosyasında; enerjileri ve bunlara ait dalga fonksiyonları, tüm integralleri, Coulomb rezonans yoğunluk matrisi, atom yükleri, orbitallerin elektron dağılımları, Wiberg indisleri, elektronik bağ mertebesi ve HOMO-LUMO orbitallerinden oluşan reaksiyon merkezleri hesaplanmıştır. CNDO/2 hesaplamalarıyla çıkış dosyasında; enerjileri ve bunlara ait dalga fonksiyonları, tüm integralleri, Coulomb rezonans yoğunluk matrisi, atom yükleri, orbitallerin elektron dağılımları, Wiberg indisleri, elektronik bağ mertebesi ve HOMO-LUMO orbitallerden oluşan reaksiyon merkezleri hesaplanmıştır.

Bütün bu veriler, büyük bir veri tabanı oluşturuyorlar. Bu veriler bir sonraki elektron topolojik matrisi oluşturmak için kullanılmaktadır. Aşağıda t20(aktif)ve t13(inaktif) bileşiklerin köşegen matrisleri bulunmuştur. Elektronik yükler, ET matrisinde köşegen elementlerini oluşturur. Bağ uzunlukları ve bağ mertebeleri ise matrisin köşegen olmayan elemanlarını oluşturur.

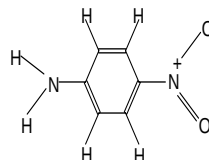
Aşağıda t20 (active) bileşiğı için: 15.fragmente 11 atom girdiğı ve bunlardan 5 aktif ve 0 inaktif atom olduğı görölmektedir. Toksikofor özelliğın bulunma olasılığı $P_{alfa}=0.80$ bulunmuştur. Ayrıca atomlar arasındaki diagonal açılar belirtilmektedir. t20 bileşiğının

25. fragmentteki toksikofor özellik olasılığı 0.85 tir ve bu fragmente giren 10 atomdan 6 sı active 0 inactive bulunmuştur.

CONTROL COMPAUND: t20.mmx (active)
 ad= 0.0500 an= 0.1000in %
 -sd: alfa=0.3000 Palfa=0.8000



4- Nitroaniline



15
 s=11
 5 0
 alfa= 0.4396 Palfa= 0.8571

in contr diagonal:

2	3	4	5	6	7	8	9	14	15	16
-0.0420	0.0530	-0.0310	0.0550	-0.0420	-0.2440	0.1160	0.1170	0.0140	0.0180	0.0010
1.4980										
2.3620	1.3630									
2.6610	2.2910	1.3630								
2.3050	2.6620	2.3620	1.4980							
2.3480	3.5780	4.1090	3.5790	2.3510						
2.5590	3.8940	4.6740	4.3540	3.2190	0.9680					
3.2180	4.3540	4.6770	3.8990	2.5640	0.9680	1.6480				
2.0780	0.9500	2.1490	3.3180	3.7640	4.4260	4.5610	5.2790			
3.7630	3.3180	2.1490	0.9500	2.0760	4.4260	5.2770	4.5640	4.2730		
3.3110	3.7660	3.3560	2.1220	0.9510	2.5950	3.5530	2.3800	4.8690	2.3730	

IN MOLECs:

t18.mmx- 1.00 t20.mmx- 1.00 t22.mmx- 1.00 t23.mmx- 1.00 t24.mmx- 1.00

25
 s=10
 6 0
 alfa= 0.4886 Palfa= 0.8750

in contr: diagonal

3	4	5	6	7	8	9	14	15	16
0.0530	-0.0310	0.0550	-0.0420	-0.2440	0.1160	0.1170	0.0140	0.0180	0.0010
1.3630									
2.2910	1.3630								
2.6620	2.3620	1.4980							
3.5780	4.1090	3.5790	2.3510						
3.8940	4.6740	4.3540	3.2190	0.9680					
4.3540	4.6770	3.8990	2.5640	0.9680	1.6480				
0.9500	2.1490	3.3180	3.7640	4.4260	4.5610	5.2790			
3.3180	2.1490	0.9500	2.0760	4.4260	5.2770	4.5640	4.2730		
3.7660	3.3560	2.1220	0.9510	2.5950	3.5530	2.3800	4.8690	2.3730	

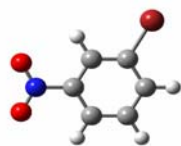
IN MOLECs:

t18.mmx- 1.00 t20.mmx- 1.00 t22.mmx- 1.00 t23.mmx- 1.00 t24.mmx- 1.00 t25.mmx- 1.00

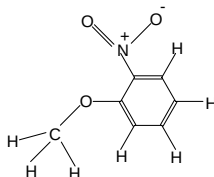
CONTROL COMPAUND: t13.mmx (inactive)

ad= 0.0700 an= 0.1500in %

-sd: alfa=0.3000 Palfa=0.8000



2- Nitroanisole



7

s=12

7 0

alfa= 0.5357 Palfa= 0.8889

in contr diagonal:

1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	13
0.206	-0.055	0.041	0.013	0.087	-0.036	-0.200	0.144	0.022	0.000	-0.006	0.008

1.3380

2.3280 1.3740

2.7130 2.3550 1.4760

2.3540 2.7110 2.3110 1.4190

1.4130 2.3230 2.6470 2.3100 1.4550

1.0260 2.3520 3.5770 4.0740 3.6000 2.3640

2.4780 3.6900 4.8050 5.0440 4.2490 2.9090 1.0060

3.3460 2.1470 0.9500 2.0810 3.2900 3.7510 4.4940 5.7970

3.8180 3.3550 2.1270 0.9500 2.1200 3.3170 5.1790 6.1260 2.3940

3.3530 3.8160 3.3180 2.1200 0.9490 2.1260 4.4900 4.9000 4.1970 2.4480

2.1320 3.3340 3.7490 3.2930 2.0870 0.9480 2.6300 2.5920 4.8520 4.2010 2.4040

IN MOLECs:

t13.mmx-1.00 t18.mmx-1.00 t22.mmx-1.00 t23.mmx-1.00 t24.mmx-1.00 t33.mmx-1.00 t37.mmx-1.00

29

s=10

10 0

alfa= 0.6716 Palfa= 0.9167

in contr diagonal:

1	2	3	4	6	7	8	10	11	13
0.2060	-0.0550	0.0410	0.0130	-0.0360	-0.2000	0.1440	0.0220	0.0000	0.0080

1.3380

2.3280 1.3740

2.7130 2.3550 1.4760

1.4130 2.3230 2.6470 2.3100

1.0260 2.3520 3.5770 4.0740 2.3640

2.4780 3.6900 4.8050 5.0440 2.9090 1.0060

3.3460 2.1470 0.9500 2.0810 3.7510 4.4940 5.7970

3.8180 3.3550 2.1270 0.9500 3.3170 5.1790 6.1260 2.3940

2.1320 3.3340 3.7490 3.2930 0.9480 2.6300 2.5920 4.8520 4.2010

IN MOLECs:

t13.mmx- 1.00 t18.mmx- 1.00 t19.mmx- 1.00 t22.mmx- 1.00 t23.mmx- 1.00
t24.mmx- 1.00 t26.mmx- 1.00 t30.mmx- 1.00 t33.mmx- 1.00 t37.mmx- 1.0

Reading from file tox1d.frg

Output to file tox1d.tbl

Number of good fragments is 39

Template compound = t20.mmx

1. Reading fragments:

Fragment 1	-----	no_atom=11	-----	no_compound = 5 ;			
Fragment 2	-----	no_atom=11	-----	no_compound = 4 ;			
Fragment 3	-----	no_atom=11	-----	no_compound = 4 ;			
Fragment 4	-----	no_atom=11	-----	no_compound = 5 ;			
Fragment 5	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 4 ;			
Fragment 6	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 4 ;			
Fragment 7	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 6 ;			
Fragment 8	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 5 ;			
Fragment 9	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 6 ;			
Fragment 10	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 6 ;			
Fragment 11	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 5 ;			
Fragment 12	-----	no_atom=10	-----	no_compound = 6 ;			
Fragment 13	-----	no_atom=9	-----	no_compound = 4 ;			
Fragment 14	-----	no_atom=9	-----	no_compound = 10 ;			
Fragment 15	-----	no_atom=9	-----	no_compound = 10 ;			
Fragment 16	-----	no_atom=8	-----	no_compound = 10 ;			
Fragment 17	-----	no_atom=8	-----	no_compound = 10 ;			
Fragment 18	-----	no_atom=8	-----	no_compound = 10 ;			
Fragment 19	-----	no_atom=8	-----	no_compound = 10 ;			
Fragment 20	-----	no_atom=7	-----	no_compound = 7 ;			
Fragment 21	-----	no_atom=6	-----	no_compound = 8 ;			
Fragment 22	-----	no_atom=6	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 23	-----	no_atom=6	-----	no_compound = 8 ;			
Fragment 24	-----	no_atom=6	-----	no_compound = 15 ;			
Fragment 25	-----	no_atom=6	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 26	-----	no_atom=6	-----	no_compound = 15 ;			
Fragment 27	-----	no_atom=5	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 28	-----	no_atom=5	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 29	-----	no_atom=5	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 30	-----	no_atom=5	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 31	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 14 ;			
Fragment 32	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 33	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 15 ;			
Fragment 34	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 15 ;			
Fragment 35	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 14 ;			
Fragment 36	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 11 ;			
Fragment 37	-----	no_atom=4	-----	no_compound = 15 ;			
Fragment 38	-----	no_atom=3	-----	no_compound = 19 ;			
Fragment 19 ;		39	-----	no_atom=3	-----	no_compound	=

2. Statistical processing:

a) Atom occurrences in the fragments:

atom 1: 6		atom 2: 23		atom 3: 15		atom 4: 28
atom 5: 16		atom 6: 22		atom 7: 30		atom 8: 25
atom 9: 24		atom 13: 22		atom 14: 23		atom 15: 24
atom 16: 22						

b) Compound occurrences in the fragments:

t18.mmx-1.00: 29		t20.mmx-1.00: 39		t22.mmx-1.00: 33
t23.mmx-1.00: 31		t24.mmx-1.00: 33		t19.mmx-1.00: 25
t26.mmx-1.00: 25		t30.mmx-1.00: 25		t25.mmx-1.00: 13
t33.mmx-1.00: 7		t35.mmx-1.00: 24		t37.mmx-1.00: 24

t13.mmx-1.00: 11 | t15.mmx-1.00: 11 | t32.mmx-1.00: 12
t27.mmx-0.00: 4 | t29.mmx-0.00: 5 | t14.mmx-0.00: 8
t34.mmx-0.00: 8 | t21.mmx-0.00: 5 | t28.mmx-0.00: t38.mmx-1.00: 2 |

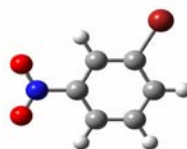
The total number of compounds possessing the fragments is 22

Tox 1B. fragman oluşturdük.(t13) için

$\Delta_1=0.05$ $\Delta_2=0.10$ Cont. Compound

725 için: 2 6 18 atomları
2 6 18

-0.055		
2.32	-0.036	
2.32	4.64	-0.305



Tox1c.frg (t13).

Amacımız bileşiklerin elektronik yapısının yapı-biyolojik aktivitesini bulmak.Aktif-inaktif elektron yapısı bulunarak bu bileşikler birbirinden ayırt edildi.Aktif olan bir grubu referans seçtik.t13 aktif (+ grup) bileşiğinin matris benzerliklerine baktık.

40 tane toksik bileşiğimiz 2 gruba ayrıldı. Ve bir fragman belirleyerek aktif ve inaktif bileşiklerimizi tesbit ettik.

Bileşiklerimizden konsantrasyonu yüksek olanlar toksik değil ve belirlediğimiz parametre 1.0, konsantrasyonu düşük olanlar toksik ve belirlediğimiz parametre 0.

(qi+delta1) civarında bütün elementler aynı değerlendirildi.

(0.1+0.05) 0.05-0.13 bütün atomlar aynı sayıldı. Atom yükü ve mesafe sağlandığı zaman matrix aynı gruba giriyor ve bütün matrisler karşılaştırılıyor.

Molekülün bir parçası aktif grubunda ya da inaktif grubunda olabilir.Bu nedenle Palfa değerine bakmak gerekir.

TOX1 13 aynı atom ve 2 inaktif

T20 içinde analiz yapıldı.Tox1D.frag t20 bileşiğine ait.

		atomlar	alfa	Palfa
38	10/0	3-7,9,14,15,16	0.67	0.92

T20 de 10 molekül var.Tox in2A da gösteriliyor.

+ <3.65 <- veya 1.0 <3.65 <0.0 aralığında aktif ve inaktif bileşikleri belirliyoruz.

t10, t13 ve t20 için HOMO ve LUMO değerleri bulundu. Sınır orbitalleri, elektron analizi için çok önemlidir. Çünkü bunlardan biri donör diğeri akseptör özelliği taşımaktadır. Reaksiyon merkezleri HOMO-LUMO orbitallerinden hesaplanmaktadır. HOMO orbitallerinde, HOMO orbitallerinin reaksiyon merkezleri t10 molekülünde;O8,O9,C4,N7 atomları üzerinde oluşmuştur. Bu atomlar üzerinde en büyük reaksiyon dağılımı olmaktadır. İnaktif t13 molekülünde HOMO orbitallerinin reaksiyon merkezleri: O17,O18 atomları üzerindedir. LUMO orbitallerinde farklılıklar yoktur. Aktif olan t20 molekülünde LUMO reaksiyon merkezleri N10, O11,O12,C1,C3,C5 atomları üzerindedir.

		Atomlar	alfa	Palfa
29	10/0	1,8,10,11,13	0.67	0.92
1170	11/0	2,8,10,11,13	0.72	0.92
2114	13/1	2,8,10,11	0.75	0.88

t10

HOMO	O8, 09
LUMO	C4 , N7, O8,O9

t13

HOMO	O17, 018
LUMO	, N9, O17,O18,C1,C2,C3,C5

t20

HOMO	N7,C6,O11,C4,C2
LUMO	N10, O11,O12,C1,C3,C5

Aşağıdaki Çizelgedeki bileşiklerin GAUSSIAN da bulunmuş enerji değerleri ve dipol momentleri gösterilmektedir.

Çizelge 3.5 Enerji Değerleri ve Dipolmomentler

	E _{HOMO}	E _{LUMO}	DİPOL MOMENT	ENERJİ DEĞİŞİMİ	Activity Aktif -log
t ₁	-0.34	0.02	6 . 49	0.36	-3.74
t ₂	-0.35	0.02	8 . 68	0.38	-5.04
t ₃	-0.36	-0.01	4 . 92	0.36	-4.85
t ₄	-0.38	-0.05	. 003	0.32	-4.95
t ₅	-0.38	-0.05	5 . 78	0.33	-4.52
t ₆	-0.37	-0.04	3 . 48	0.33	-4.06
t ₇	-0.38	-0.04	7 . 09	0.34	-3.94
t ₈	-0.38	-0.05	4 . 97	0.33	-3.95
t ₉	-0.39	-0.05	3 . 47	0.43	-4.01
t ₁₀	-0.34	-0.03	6 . 02	0.30	3.26
t ₁₁	-0.34	-0.04	2 . 96	0.34	-4.52
t ₁₂	-0.42	-0.08	5 . 42	0.27	-4.31
t ₁₃	-0.35	-0.03	7 . 63	0.32	3.44
t ₁₄	-0.41	-0.13	6 . 64	0.29	-3.71
t ₁₅	-0.31	0.02	5 . 96	0.33	3.65
t ₁₆	-0.34	0.02	5 . 18	0.36	-4.32
t ₁₇	-0.31	0.02	3 . 54	0.33	-3.88
t ₁₈	-0.32	0.00	6 . 02	0.33	3.33
t ₁₉	-0.32	0.00	6 . 34	0.33	3.48
t ₂₀	-0.33	0.00	7 . 57	0.32	3.40
t ₂₁	-0.32	0.00	7 . 03	0.32	-4.68
t ₂₂	-0.33	0.00	1 . 21	0.32	2.56
t ₂₃	-0.42	-0.12	1 . 13	0.30	2.34
t ₂₄	-0.32	0.01	1 . 19	0.33	3.19
t ₂₅	-0.33	-0.02	2 . 54	0.32	2.89
t ₂₆	-0.30	0.02	3 . 60	0.32	2.79
t ₂₇	-0.37	-0.04	4 . 84	0.33	-3.98
t ₂₈	-0.37	-0.04	3 . 67	0.33	-3.74
t ₂₉	0.38	-0.04	1 . 34	-0.42	-3.82

t ₃₀	-0.40	-0.07	3.75	0.34	2.80
t ₃₁	-0.34	0.01	1.32	0.35	-4.37
t ₃₂	-0.35	-0.01	2.13	0.34	3.10
t ₃₃	-0.36	-0.02	6.09	0.33	3.51
t ₃₄	-0.37	-0.04	6.91	0.32	-3.75
t ₃₅	-0.38	-0.03	5.85	0.35	3.57
t ₃₆	-0.40	-0.06	6.93	0.34	-4.16
t ₃₇	-0.34	0.01	1.66	0.35	2.46
t ₃₈	-0.35	-0.01	4.10	0.34	3.62
t ₃₉	-0.36	-0.02	1.65	0.34	-3.81
t ₄₀	-0.36	-0.04	2.56	0.32	-4.63

Toksikofor özellik serideki bütün aktif bileşiklerdeki ETM' de denenerek özelliği taşıyıp taşımadıkları kontrol edildi. Bu özellik 23 aktif bileşikte ($L_A=23$) ve İnaktif bileşiklerde bu özelliğe rastlanmamıştır ($L_{IA}=0$). Bu yolla, aktif bileşiklerin setinde toksikofor özelliğin bulunma olasılığı 0,95 olarak hesaplanmıştır.

Her bir bileşiğin yapı ve elektronik parametrelerini hesaplamak için Moleküler Mekanik programlarından MMX ve yarı deneysel kuantum kimyasal programlarından AM1 programı kullanılmıştır. Bu hesaplamalarla alınan sonuçlarla Elektron Topolojik uygunluk matrisi (ETMC) oluşturuldu.

Her bir 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.

SONUÇLAR

- 1- 40 bileşik için Moleküler mekanik ve konformasyon analizi yapılarak atomların üç boyutlu uzaydaki uygun şekilleri bulunmuştur.
- 2- İncelenen serilerdeki bütün bileşikler için kuantum mekaniksel hesaplamalar yapılmıştır. Her bir molekül için özfonksiyonlar ve özdeğerler bulunmuştur. Bu değerlere dayanarak elektron yoğunluğunun dağılımını incelenmiştir.
- 3- Konformasyon ve kuantum kimyasal hesaplamaların verileri elektron topolojik (ET) matrislerin oluşturulmasında kullanılmıştır. Bu matrisler, aktif ve inaktif özelliklerin bulunmasını sağlamıştır.
- 4- Her bir bileşik serisinde aktif ve inaktif özellikleri kullanarak progros sistemi oluşturulmuştur. Bu progros sistemler yeni bileşiklerin tasarımında ve screening çalışmalarında yardımcı olmaktadır

KAYNAKLAR

- [1].Fujita, T., et al, 1984, The role of QSAR in Drug Design, Eds, **Academic Press**, London.
- [2].Terlets kaya, A.I., Dimoglo, A.S., Chumakov, Yu.M., and Shvets, N.M., 1999, Computer-aided investigation of the structure-activity relationships of benzodiazepine derivatives at diazepam-sensitive receptors, **TEOCHEM**, 463, 99-103.
- [3].Dobrova, B.N., Dimoglo, A.S., and Chumakov Yu.M., 2000, Study of the relationships between chemical structure and antimicrobial activity in a series of hydrazine-based coordination compounds, **Arz. Forshung/Drug Research**, 50(II), 747-751.
- [4].Shvets, N.M., and Dimoglo, A.S., 1998, Structure-odor relationships: Results of an applied electron-topological approach, **Nahrung**, 42, 364-370.
- [5].Cardozo, M.G., Iimura, Y., Sugimoto, H., Yamanishi, Y., and Hopfinger, A.J., 1992, QSAR analyses of the substituted indanone and benzylpiperidine rings of a series of indanone-benzylpiperidine inhibitors of acetylcholinesterase, **J Med. Chem.**, 35, 584-589.
- [6].Dimoglo, A.S., 1985, Compositional Approach to Electronic Structure Description of Chemical Compounds, Oriented Computer Analysis of Structure-activity Relation, **Chem. Pharm. Zh.** (Russ.), 19, 438.
- [7].Shvets, N. M., 1993, Applied program system for the prognosis of biological activity of Chemical compounds: development and use, **Computer Journal of Moldova** (Kishinev), 1:101-110.
- [8].Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu, Bersuker, J.B., et al., 1988, Structural and electronic origin of meet odour of organic compounds. **Die Nahrung**, 32, 461-473.

- [9]. Dimoglo, A.S., Beda, A.A., Shevets, N.M., Gorbachov, M.Y., Kheifits, L.A. and Aulchenko, I.S., 1995, Investigation of the Relationship Between Sandalwood Oder and Chemical Structure: Electron topological approach, **New J.Chem.**, 19, 149-154.
- [10]. Bersuker, I.B. and Dimoglo, A.S., 1991, The Electron-topological Approach to the QSAR Problem, **Reviews in Computational Chemistry II**, Chap. 10, 423-461.
- [11]. Dimoglo, A.S., Beda, A.A., Shvets, N.M., Gorbachov, M.Y., Kheifits, L.A. and Aulchenko, I. S., 1995, Investigation of the Relationship Between Sandalwood Odor and Chemical Structure: Electron-topological Approach, **New J. Chem.**, 19: 149-154.
- [12]. Bersuker, I., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M., Yu M., Vlad, P. F. and Pesaro, M., 1991, Origin of Mask –fragrance Activity: Electron –topological Approach, **Nouv. J. Chem.**, 15 (4), 38, 371.
- [13]. Dykstra, C. E. Introduction to Quantum Chemistry, Prentice Hall, 1994.
- [14]. Karaman, Y., 2000, Demans, **Gecit Yayınevi** , Sayfa: 57-84, Kayseri.
- [15]. Reminly- a New Drug for Alzheimer’ s Burkert, U. and N.L. Allinger, Molecular Mechanics (ACS Monograph No. 177), American Chemical Society, 1982.
- [16]. P. A. M. Dirac. Proc. Roy. Soc., A123, 714 (1929).
- [17]. Pauling, L., and E. B. Wilson, Jr., Introduction to Quantum Mechanics, McGraw-Hill, 1935; Dover, 1985
- [17]. Knopman, D., Schneider, L., Davis, K. and et al, 1996, Long-term Tacrine (Cognex) Treatment: Effects on Nursing Home Placement and Mortality, **Neurology**, 47: 166-17

- [18]. Soreq, H. and Seidman, S., 2000, Anti-sense Approach to Anticholinesterase Therapeutics, **Isr. Med. Assoc. J.**, 2: 81-85, July.
- [19]. Calais, Jean-Louis, Quantum Chemistry Workbook: Basic Concepts and Procedures in the Theory of Electronic Structure of Matter Edition, John Wiley and Sons, 1994
- [20]. Yarkony, D. R. ed., Modern Electronic Structure Theory, World Scientific, 1995.
- [21]. Murrell, J. N_ and A. J. Harget, Semi-empirical Self- Consistent- Field Molecular Orbital Theories of Molecules, Wiley-Interscience, 1971.
- [22]. Parr, R. G., and W. Yang, Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, 1989.
- [23]. Segal, G. A., ed., Semi-empirical Methods of Electronic Structure Calculation, Parts A and B, Plenum, 1977
- [24]. Hehre, W. J., L. Radom, P. v. R. Schleyer, and J. A. Pople. *Ab Initio* Molecular Orbital Theory, Edition 1st, Publisher John Wiley, 1986.
- [25]. R. G. Parr. The Quantum Theory of Molecular Electronic Structure. N. Y., Benjamin, 1964.
- [26]. Carsky, P, and M. Urban, *Ab Initio* Calculations, Springer-Verlag, 1980.
- [27]. Hehre, Warren J., Leo Radom, Paul v.R.Schleyer, and John A. Pople, *Ab Initio* Molecular Orbital Theory, John Wiley, 1986.
- [28]. McWeeny R. Gaussian Approximations to Wave Functions. Nature, 1950, vol.166, N 4209, p.21-22.
- [29]. J. C. Slater. Phys. Rev., 35, 210 (1930).

- [30]. V. Fock. Z. Phys., 61, 126 (1930); 62, 795 (1930).
- [31]. Kimball G.E., Neumark G.F. Use of Gaussian Wave Functions in Molecular Calculations. J. Chem. Phys., 1957, vol.26, N 5, p.1285-1287
- [32]. Slater. J. C. Quantum Theory of Molecules and Solids, vol. 1, Electronic Structure of Molecules, McGraw-Hill, 1963.
- [33]. D. R. Hartree, W. Hartree, B. Swirles. Phil. Trans. Roy. Soc., A238, 229 (1939)
- [34]. Bothe, McWeeny R. X-ray Scattering by Aggregates of Bonded Atoms: III The Bond Scattering Factor: Simple Methods of Approximation in the General Case. Acta Cryst., 1953, vol.6, pt 7, p.631-637.
- [35]. Dimoglo, A.S., 1985, The Compositional Method of Description of the Electronic Structure of Organic Molecules Oriented to Computer Analysis of SAR, **Chim, Pharm.**, 2h, Russian.
- [36]. Goca, N.ve Şahin, Y., 1993, Molekülün Yapısı , 2.cild. **Atatürk Üniversitesi Fen Fak. Fizik Böl.**, Erzurum.
- [37]. Dewar, M.J.S. and Thiel, W.S., 1977, **Am. Chemistry Society.** 99, 4899.
- [38]. Dimoglo, A.S., Vlad, P.F., Shvets, N.M., Coltsa, M.N., Güzel, Y., Saraçoğlu, M., Sarıpınar, E. and Patat, Ş., 1995, Electronic-topological Investigations of the Relationship Between Chemical Structure and Ambergris Odor, **New J. Chem.**, 19,1217-1226,1995.
- [39]. Dimoglo, A.S., Chumakov, Yu. M., Dobrova, B.N. and Saraçoğlu, M., 1997, Electron-topological of the Structure-Antitumor Activity Relationship of Thiosemicarbazone Derivatives, **Arzneim Forsch/Drug Res.**, 47 (I), 4, 415-419.

- [40]. Saraçoğlu, M., 1995, Nükleosit türevlerine ait anti-AİDS aktivitelerinin konformasyon ve quantum kimya incelemesi: elektron topolojik (ET) yaklaşımı, Yüksek Lisans Tezi, **Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Kayseri.
- [41]. Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Y., Lesnik, T.I., Saraçoğlu, M., Güzel, Y. and Yıldırım, I., 1997, Investigation of the Relationship Between Chemical Structure and Anti-HIV-1 Activity in a Class of nucleoside Analogues: Electron Topological Approach, **Current Medicinal Chemistry**, 4, 23-34.
- [42]. Sarıpınar, E., Güzel, Y., Patat, Ş., Yıldırım, İ., Akçamur, Y. and Dimoglo, A.S., 1996, Electron-Topological Investigation of the Structure-Antitubercular Activity Relationship of Thiosemicarbazone Derivatives, **Arzneim Forsch/Drug Res.**, 46 (II), 8, 824-828.
- [43]. Güzel, Y., 1996, Investigation of the Relationship Between the Inhibitory Activity of Glycolic Acid Oxidase (GAO) and Its Chemical Structure: Electron-Topological Approach, **J. of Molecular Structure (Theocem)**, 366, 131-137.
- [44]. Güzel, Y., Sarıpınar, E. and Yıldırım, I., 1997, Electron-Topological (ET) Investigation of Structure-antagonist Activity of a series of dibenzo[a,d] cycloalkenimines, **J. of Molecular Structure (Theocem)**, 418, 83-97.
- [45]. Dimoglo, A.S., Vlad, P.F., Shvets, N.M. and Coltsa, M.N., 2001, Structure-ambergris Odour Relationship Investigation in a Mixed Series of Decalin and non-decalin Compounds: the Electronic-topological Approach, **New J. of Chemistry**, 25,

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında İstanbul'da doğan Şenay DURAN, İlk, orta ve lise öğrenimini Gebze de tamamladı. 2000 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nden mezun oldu. Şu anda Özel Gebze Hisar İ.Ö.O da Fen Bilgisi Öğretmenliği yapmakta.

2005 yılında G.Y.T.E Çevre Müh. Anabilim dalında yüksek lisansa başladı ve halen tez aşamasında devam etmekte.