

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İMİDAZOLİDİNDİOKSİM PLATİN(II) KOMPLEKSLERİNİN
ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN HESAPSAL KİMYA
YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

ÖMER FARUK EMİRİK
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2023

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İMİDAZOLİDİNDİOKSİM PLATİN(II)
KOMPLEKSLERİNİN ANTİKANSER
AKTİVİTELERİNİN HESAPSAL KİMYA
YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

ÖMER FARUK EMİRİK
DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ BURCU DEDEOĞLU
II. TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

GEBZE
2023

T.R.
GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

**INVESTIGATION OF THE ANTI-CANCER
ACTIVITIES OF IMIDAZOLIDEDIOXIME
PLATINUM(II) COMPLEXES USING
COMPUTATIONAL CHEMISTRY
METHODS**

ÖMER FARUK EMİRİK
**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

THESIS SUPERVISOR
ASSIS. PROF.BURCU DEDEOĞLU
II. THESIS SUPERVISOR
PROF. DR. AYŞE GÜL GÜREK

GEBZE

2023

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 13.07.2023 tarih ve 2023/39 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 31.07.2023 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Ömer Faruk Emirik'in tez çalışması Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : DR. ÖĞR. ÜYESİ BURCU DEDEOĞLU

ÜYE : PROF. DR. VEFA AHSEN

ÜYE : PROF. DR. DEVRİM ATILLA

ÜYE : PROF. DR. ALİMET SEMA ÖZEN

ÜYE : DR. ÖĞR. ÜYESİ SESİL ÇINAR

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

Son yıllardaki Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlık verilerine bakıldığında 2020 yılında kanserden kaynaklanan ölüm sayısı yaklaşık olarak 9.9 milyon olarak tahmin edilmektedir. Bu, dünya genelindeki tüm ölümlerin yaklaşık olarak %17.3'üne denk gelmektedir. Pek çok uzman görüşüne göre gelecekte etkisini ve ölüm oranını daha da arttıracaktır.

Cisplatin, kanser tedavisinde sıkça kullanılan platin bazlı bir kemoterapik ajandır. Cisplatin, kanser hücrelerinin büyümesini durdurarak veya öldürerek etki gösterir. Cisplatin, kanser hücrelerinin DNA'sına bağlanarak hücre bölünmesini engeller ve hücre ölümüne neden olur. Ancak, cisplatin aynı zamanda sağlıklı hücrelere de etki edebilir ve bazı yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, cisplatinin daha etkin ve faydalı türevlerini tasarlayıp hastaların güvenle kullanımına sunmak için pek çok bilimsel araştırma yapılmaktadır.

Bu çalışma da farklı özellikte yan gruplar içeren imidazolidin dion dioksim bileşiklerinin literatürde bulunmayan yeni türevleri ile platin kompleksleri tasarlanmıştır. Bu türevlerinin platin komplekslerinin DNA'ya bağlanmasının enerji profilleri hesapsal yöntemlerle modellenmiş ve profil üzerindeki yapılar termodinamik ve kinetik açılarından birbirleriyle mukayese edilmiştir. Komplekslerin geometri optimizasyonları ve geçiş durumları için; DFT (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi) /B3LYP metodu ve 6-31+G(d,p) temel seti kullanılmıştır. Optimize edilen her bir kompleksin etki mekanizması içindeki durumları termal Gibbs enerjileri kullanılarak birbirleri ile ve cisplatin molekülü ile karşılaştırılmıştır. Kıyaslama sonuçlarında cisplatinden daha iyi performans gösteren türevler tasarlandığı teorik olarak ortaya konulmuş ve olası sentez çalışmaları için zemin hazırlamıştır.

Anahtar kelimeler: Kanser, hesapsal kimya, DFT, cisplatin, İmidazolidin dion dioksim, platin kompleksi,

SUMMARY

According to the World Health Organization (WHO) health data in recent years, the estimated number of deaths due to cancer in 2020 is approximately 9.9 million, which corresponds to approximately 17.3% of all deaths worldwide. This rate is increasing day by day.

Cisplatin is a platinum-based chemotherapeutic agent commonly used in cancer treatment. Cisplatin binds to the DNA of cancer cells, preventing cell division and leading to cell death. However, cisplatin can also affect healthy cells and cause certain side effects. Therefore, numerous scientific research studies are being conducted to design more effective and beneficial derivatives of cisplatin for safe use in patients.

In this study, platin complexes with newly derived imidazolidine dioxime compounds containing different side groups, which are not found in the literature, have been designed. The energy profiles of the DNA binding of these derivatives to platin complexes have been modeled using computational methods, and the structures on the profile have been compared thermodynamically and kinetically. For the geometry optimization and transition states of the complexes, the DFT (Density Functional Theory)/B3LYP method and the 6-31+G(d,p) basis set have been used. The states within the mechanism of action of each optimized complex have been compared with each other and with the cisplatin molecule using thermal Gibbs energies. The comparative results have theoretically demonstrated the design of derivatives that show better performance than cisplatin, laying the groundwork for possible synthesis studies.

Keywords: Cancer, computational chemistry, DFT, cisplatin, imidazolidine dioxime, platin complex.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, çalışmam süresince hiçbir fedakârlığı esirgemeyen, devam etmem ve pes etmemem için gerekli motivasyonu ve fırsatları bana sunan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocalarım Prof. Dr. Ayşe Gül GÜREK'e ve Dr. Öğr. Üyesi Burcu DEDEOĞLU'na.

118Z279 numaralı TÜBİTAK Araştırma Projesinin bir parçası olan bu tezde maddi ve akademik olarak desteğini aldığım TÜBİTAK'a, başta proje yürütücüsü Prof. Dr. Vefa AHSEN'e olmak üzere bu çalışmada emeği ve desteği bulunan tüm proje çalışanlarına,

Hayatım boyunca her zaman desteğini gördüğüm abim Mustafa EMİRİK'e, zor anlarımda yanımda olan eşim Şeyma'ya ve kızım Ahsen Duru'ya, kendisi okuma yazma bilmediği halde iki akademisyen yetiştiren sevgili annem Rabia Emirik'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER TABLOSU	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Cisplatin ve İmidazolidin Dion Türevleri	1
1.1.1. Cisplatinin Türevlerinin Yapısı ve Genel Özellikleri	3
1.1.2. Cisplatin Türevi Kemoterapötik Ajanların Etki Mekanizması	6
1.2. Hesapsal Kimyada Kullanılan Yöntemler	9
1.2.1. Moleküler Mekanik Yöntemler (MM)	10
1.2.2. Kuantum Mekaniksel Yöntemler (QM)	11
1.2.3. Yarı Deneysel Yöntemler (Semi-Empirical)	13
1.2.4. Ab-initio Yöntemler	14
1.2.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)	15
1.3. Hesapsal Kimya Uygulamaları	18
1.3.1. Molekül Geometrisi Tahmini	18
1.3.2. Hesaplamalarda Çözücü Ortam Etkisi	21
1.3.3. Geçiş Hal Yapısı Hesaplaması	24
1.4. Çalışmanın Literatürdeki Yeri	25
2. ÇALIŞMANIN AMACI	27
3. METOT	31
4. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE ÇIKTILARI	33
4.1. Komplekslerin Geometrik Optimizasyonu	33
4.2. Reaktivite Hesaplamaları	33
4.3. Reaksiyon Koordinatlarının Oluşturulması	35
4.3.1. Hidroliz Basamağı	35
4.3.2. Guanine Bağlanma Basamağı	41

5. SONUÇ VE TARTIŞMA	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler ve</u>	<u>Açıklamalar</u>
<u>Kısaltmalar</u>	
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
OXA	: oksaliptein-cis-diamin diklorür
CisPt	: Cisplatin
KML	: Kronik miyeloid lösemi
AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
MM	: Moleküler mekanik
DFT	: Density functional theory (Yoğunluk fonksiyonel teorisi)
QM	: Kuantum mekaniği
PES	: Potansiyel enerji yüzeyi
HF	: Hartree-Fock yaklaşımı
LDA	: Yerel yoğunluk yaklaşımı
LSDA	: Yerel spin yoğunluk yaklaşımı
X α	: X alpha
HFS	: Hartree-Fock Slater
VWN	: Vosko, Wilks, and Nusair
BLYP	: Becke correlation functional with Lee, Yang, Parr exchange
B3LYP	: Becke 3 term with Lee, Yang, Parr exchange
PW91	: Perdew and Wang 1991
G96	: Gill 1996
P86	: Perdew 1986
B96	: Becke 1996
B3P86	: Becke exchange, Perdew correlation
B3PW91	: Becke exchange, Perdew and Wang correlation
SCRF	: The Self-Consistent Reaction Field
PCM	: Polarize edilmiş sürekli ortam modeli
SMD	: Sürekli çözgen modeli

NBO	: Natural bound orbital
NCI	: National Cancer Institue
SDD	: Stuttgart/Dresden etkili çekirdek potansiyeli
IRC	: Internal Reaction Coordinate
NPA	: Natural population analysis (doğal popölasyon analizi)
PRC	Ön reaktif kompleksler (pre-reactive complex)
INT	Ara ürünler (intermediates)
TS	Geçiş durumu (transition state)
PRO	Ürünler (products)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1: Cisplatin yapısı ve bağlanma şekli.	2
1.2: İmidazolidin molekülünün kimyasal yapısı.	3
1.3: Cisplatin türevi kemoterapik ajanların kimyasal yapısı.	5
1.4: Cisplatin aktivasyon süreci, bir veya iki klorürünün su molekülleri ile değiştirilmesiyle gerçekleşir.	7
1.5: Monofonksiyonel ve bifonksiyonel yapıda cisplatin-DNA bağlanma türleri ve oluşma olasılıkları.	8
1.6: Hesapsal kimyada kullanılan metotlar.	10
1.7: Potansiyel enerji yüzeyi örneği.	20
2.1: Oksim ligandların kimyasal yapıları (L1, L2) ve Pt(II) kompleksleri.	27
2.2: Pt(II) komplekslerinin hidroliz ve DNA bağlanma aşamaları.	30
4.1: CisPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	37
4.2: L1aPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	37
4.3: L1bPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	38
4.4: L1cPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	38
4.5: L2bPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	39
4.8: CisPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonu enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	42
4.9: L1aPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	43
4.10: L1bPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	44
4.11: L1cPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).	45

- 4.12: L2bPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol). 46
- 4.13: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA'ya bağlanma basamaklarında geçiş hal yapılarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol). 47
- 4.14: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA'ya bağlanma basamaklarında ara ve nihai ürünlerin serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol). 47

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
1.1: DFT metodunda kullanılan fonksiyoneller.	18
4.1: Ligandın Pt atomunun ve N atomlarının doğal yükleri, komplekslerin (yukarıda) ve tamamen hidrolize edilmiş biçimlerinin (aşağıda) kimyasal potansiyeli (μ), kimyasal sertliği (η) ve elektrofiliklik indeksi (ω).	34
4.2: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin hidroliz basamaklarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).	39
4.3: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA'ya bağlanma basamaklarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).	46

1. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı verilerine bakıldığında, dünya genelinde 19 milyon 292 bin 789 kişiye kanser teşhisi konulmuş ve bu hastalardan 9 milyon 958 bin 133'ü hayatını kaybetmiştir. Kanser vakalarının yaklaşık %11,7'si meme kanseri olarak teşhis edilmiş ve dünya genelinde tespit edilen en yaygın kanser türü konumunda bulunmaktadır. Tedavi olarak etkin şekilde kullanılan kemoterapik ajanlar içinde en yaygın kullanıma sahip olanlar cisplatin türevleridir. Bu çalışmada da yeni cisplatin türevlerinin etki mekanizması hesapsal kimya yöntemleri ile incelenmiş ve sentez öncesi biyolojik etkinliği hakkında fikir vermesi sağlanmıştır.

Hesapsal kimya; Kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlayan, kimyasal olayları fiziksel ve kimyasal denklemlerle açıklamaya çalışan teorik kimyanın elde ettiği matematiksel yöntemleri kullanarak kararlı veya kararsız moleküllerin, reaksiyon ara ürünlerinin, moleküller arası etkileşimlerin ve hatta var olmayan moleküllerin bile birçok özelliğinin aydınlatılabildiği bir bilim dalıdır.

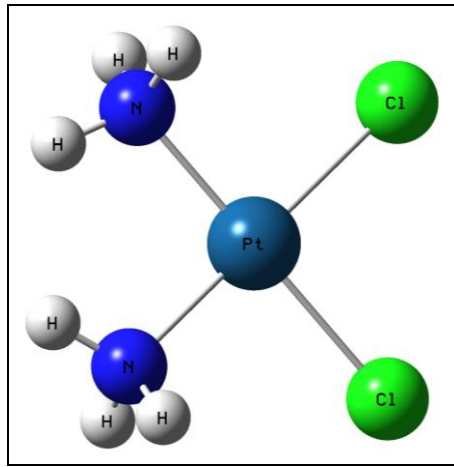
Hesaplama kimya, birkaç farklı şekilde kullanılır. Özellikle önemli bir kullanım şekli, bir moleküler sistemi laboratuvarda sentezlemeden önce modellemektir. Hesaplama modeller genellikle amaçlanan kullanıma uygun olmayan olası bileşiklerin %90'ını elemek için yeterli olurlar. Tek bir bileşiği sentezlemek bile aylarca süren deneysel çalışmalara ve pek çok toksik kimyasalın kullanımına neden olmaktadır. Bu sebeple deneysel çalışma öncesi yol gösterici olması zaman, emek ve hammadde israfını da önlemektedir [1].

Bu çalışma kapsamında uzun yıllardır kemoterapik bir ajan olarak kullanılan İmidazolidin dion ligandının cisplatin türevleri tasarlanmış ve hesapsal kimya metotları kullanarak antitümör etkileri incelenmiştir. Kullanılan kimyasal yapılar ve bunlara uygulanan hesapsal kimya metotları ile ilgili genel bilgiler aşağıdaki gibi özetlenmiştir;

1.1. Cisplatin ve İmidazolidin Dion Türevleri

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum(II)), iki amin ve iki klorid ligandının bir Pt (II) iyonu ile koordine kovalent bağ yapması sonucu oluşan, kare düzlem geometriye sahip, inorganik bir bileşiktir (Şekil 1.1). Kimyasal formülü

$PtCl_2(NH_3)_2$ 'dir.[2] Cisplatin, ilk defa 1845 yılında Michele Peyrone tarafından keşfedilmiştir. 1965 yılına biyofizikçi Dr. Barnett Rosenberg, cisplatinin hücre bölünmesini engelleyen bir özelliğe sahip olduğunu keşfetmesi ile biyolojik etkinliği ortaya çıkmıştır. Cisplatin, çeşitli pek çok tümör çeşidinin tedavisinde sıklıkla tercih edilen ilaçlardan biridir. Bu çalışma, cisplatinin Escherichia coli'nin büyümesini engellediğini ve bakteriyi uzun filamentöz yapıya dönüştürdüğünü göstermiştir. Rosenberg ve arkadaşlarının 1969 yılında yaptıkları devam niteliğindeki çalışmalarda, cisplatinin deneysel hayvan tümörlerinde antitümör aktivitesini keşfedilmişti [3].

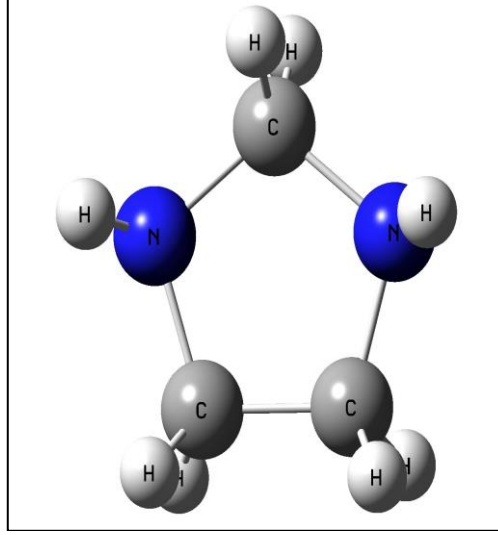


Şekil 1.1: Cisplatin yapısı ve bağlanma şekli.

1972 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü, cisplatini klinik denemelere dahil etmiştir. Bu tarihten itibaren pek çok kanser türünün tedavisinde etkin şekilde kullanılan bir kemoterapik ajan olmuştur [4]. Cisplatin moleküllerini kanser tedavisinde bu kadar cazip yapan özelliği, bazı kanser türleri için çok etkin olmasıdır. Örneğin testis kanserinin erken teşhisinde cis-platin tedavisi yaklaşık %90'lık başarı göstermektedir. Başka kanser türlerine yönelik etkinin artması için son zamanlarda cisplatin üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda farklı ligandların Pt(II) kompleksleri incelenerek DNA (Deoksiribo nükleik asit) bağlanma özelliğini arttırmaya yönelik çalışmalar gözlenmiştir [5].

İmidazolidin dionlar, imidazol halkasının bir diketopiperazin halkasıyla birleştiği heterosiklik bileşiklerdir. Kimyasal formülü $C_8H_7N_2O_2$ olan bu bileşikler, farmakolojik etkileri nedeniyle çeşitli alanlarda büyük ilgi uyandırmaktadır (Şekil 1.2). İmidazolidin dionların temel kimyasal yapısı, imidazol halkasının bir

diketopiperazin halkasıyla kondenzasyonunu içerir. İmidazollerle ilgili ilk çalışmalar, 1840'lı yıllarda 2,3,5-trifenilimidazoller hakkında yayınlanmıştır. 1858 yılına gelindiğinde Debus, glisal ve amonyak arasındaki reaksiyona açıklık getirmiş ve imidazollerin sentezine öncülük etmiştir. Molekül ilk önceleri "glikoksalin" ve "iminazol" olarak adlandırılmışsa da şu anda evrensel olarak imidazol adı ile bilinmektedir [6].



Şekil 1.2: İmidazolidin molekülünün kimyasal yapısı.

Yapıdaki çeşitli yan zincirler, molekülün farmakolojik etkilerini ve hedef seçiciliğini değiştirebilir. İmidazolidin dion bileşikleri, kanser tedavisindeki potansiyel kullanımları nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Bu bileşiklerin antitümör etkileri, kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını inhibe ederek gerçekleşir. Ayrıca, İmidazolidin dionların bazı türleri, kanser hücrelerinde apoptozis adı verilen programlanmış hücre ölümünü uyarabilir [7].

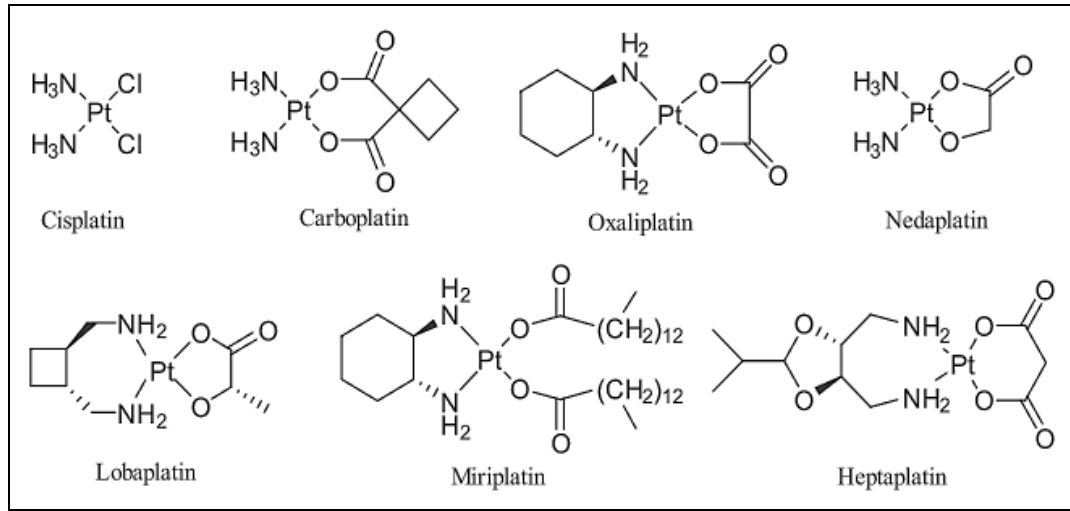
1.1.1. Cisplatinin Türevlerinin Yapısı ve Genel Özellikleri

Platin ilaçları, eşsiz ve önemli bir antitümör ajan sınıfını temsil eder. Dr. Barnett Rosenberg'in cisplatinin antitümör özelliklerinin keşfi sonrasında çeşitli tümör hücrelerinde etkinliğini test eden klinik deneyler gerçekleştirilmiştir. Ancak, cisplatinin çeşitli yan etkilere sebep olduğu ve zamanla ilaca dirençli tümör hücrelerinin ortaya çıkması gibi olumsuz özelliklerinin genel etkinliğini sınırladığı hemen fark edildi. Bu nedenle, cisplatin tedavisinin zararlı yönlerini aşabilen ancak

benzer antitümör aktivitesini veya daha iyisini ortaya koyabilen yüksek performansa sahip yeni platin türevlerinin arayışı başladı [8].

Cisplatin üzerine yapılan ilk çalışmaları hem hastalar hem de doktorlar için klinik açıdan pek çok olumsuz duruma sebep oldu. İlk insan dokusu uygulamaları, daha önce görülmemiş derecede toksisite gösterdi. Şiddetli bulantı ve kusma ile böbrek yetmezliği şeklinde kendini gösteren nefrotoksisite nedeniyle çalışmaların durdurulması düşünülmüştür [9]. Cvitkovic ve meslektaşlarının öncelikle hayvan modellerinde ardından klinik bir denemede agresif diürezin ciddi renal hasarı önleyebileceğini göstermesi, ilacın üzerinde çalışmaya değer olduğunu ispatlamıştır [10]

Toksik etkisi daha az olan bir cisplatin türevi arayışı, İngiltere'deki Kanser Araştırma Enstitüsü'nde sürdürüldü ve bunun sonucunda karboplatin (Şekil 1.3) [11] geliştirildi. Nefrotoksisite için farelerde yapılan bir tarama sonucunda, klorür ayrılma grupları için daha stabil ligandların yerine geçmesinin renal etkileri gerçekten azalttığı ve antitümör etkinliğin korunduğu bulundu [12]. Karboplatin ayrılma grubunun siklobütandikarboksilat ligandı olduğu bir bileşik olarak kemik iliği tümörü baskılamasının baskın toksisite olarak ortaya çıktığı bulundu [13]. Bu, cisplatine yaygın veya şiddetli olmayan bir kemik iliği baskılanması durumundan farklıydı. Ayrıca, karboplatinin sıkı bir hidrasyon rejimiyle ön işlem gerektirmediği tespit edildi. Karboplatinin benzer metabolizmalarda ve aynı dozlarda cisplatin'e göre daha az bulantı, kusma ve nörotoksositeye neden olduğu gözlemlendi. Faz III çalışmaları, yumurtalık kanserinin tedavisinde karboplatin ve cisplatinin eşdeğer etkide olduğunu gösterdi, ancak, baş, boyun ve testis kanserlerinde cisplatinin karboplatine nazaran daha etkili olduğu görülmüştür [14].



Şekil 1.3: Cisplatin türevi kemoterapik ajanların kimyasal yapısı.

Onaylanmış başka bir analog, prelinik çalışmalarda kolorektal tümörlere karşı güçlü anti-kanser aktivitesi sergileyen ve bu kanser türü için etkili bir tedavi seçeneği olarak daha fazla etki gösteren oksaliptin-cis-diamin diklorürdür (OXA). Son kullanım için de onaylanabilecek olan ve şu anda klinik çalışmaları devam etmekte olan birkaç bileşik vardır.

Daha sonraki dönemde nedaplatin olarak bilinen, Diamin[hidroksiasetato(2-)-O,O]platin(II), ortaya atılmıştır. Karboplatinden daha etkili, cisplatin ile eşdeğer etkide antikanser özelliğe sahiptir. Bununla birlikte, suda çözünürlüğü cisplatin'e göre 10 kat daha fazladır ve bu sebeple nefrotoksik ve gastrointestinal toksik etkileri nispeten daha azdır. Nedaplatin, 1995 yılında, Japon sağlık otoriteleri tarafından, akciğer kanseri, yemek borusu kanseri, baş ve boyun kanserlerinin tedavisi için onaylanmıştır. Nedaplatin ile farklı kanser türleri için kombinasyon tedavileriyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak nedaplatin, cisplatin ile çapraz dirençli olabilir ve trombositopeniye neden olabileceği öngörülmektedir [15].

Heptaplatin, cisplatine dirençli kanser hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli kanser hücre dizilerine karşı antikanser aktiviteye sahip yeni bir platin türevidir. İlk defa 1995 yılında Dae-Kee Kim ve arkadaşları tarafından deneysel çalışmaları yapılmış [16] ve 1999 yılında Kore'de mide kanserinin tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Heptaplatin, cisplatin'e göre hem daha fazla antitümör aktivitesi göstermiş hem de daha düşük toksik etkiye sahiptir. Heptaplatin bir diğer özelliği de nedaplatin gibi suda çözünürlüğünün iyi olmasıdır. Heptaplatin ile farklı kombinasyon tedavileri için yapılan klinik çalışmalar halen devam etmektedir [17].

Lobaplatin, ASTA Medica (Degussa) tarafından kanser tedavisi için geliştirilmiştir. DNA alkilleyici aktiviteye sahip bir platin kompleksi olarak tasarlanmıştır. Lobaplatin, ilk olarak 1995 yılında ABD, AB, Güney Afrika ve Avustralya'da ikinci faz deneylerini geçmiştir. Ancak 1998 yılında küçük hücre akciğer kanseri, kronik miyeloid lösemi ve meme kanseri tedavisi için Çin'de onaylanmıştır [18]. Lobaplatin, apoptoz, onkojenez ve hücre çoğalmasıyla ilişkili olan c-myc geninin ekspresyonunu etkilemektedir. Lobaplatin, böbrek, nöro ve ototoksisiteyi azaltabilir, ancak anemi, lökopeni, bulantı ve kusma gibi yan etkiler gösterebilmektedir [15, 19].

Tüm bu ajanlar, antitümör aktiviteleri açısından ümit verici sonuçlar göstermektedir. Bazı türleri farklı ülkelerde onaylı ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak daha az yan etkiye sahip ve daha fazla antitümör özelliklere sahip yeni türler için araştırma yapılmaya devam edilmesi gerekmektedir.

1.1.2. Cisplatin Türevi Kemoterapötik Ajanların Etki Mekanizması

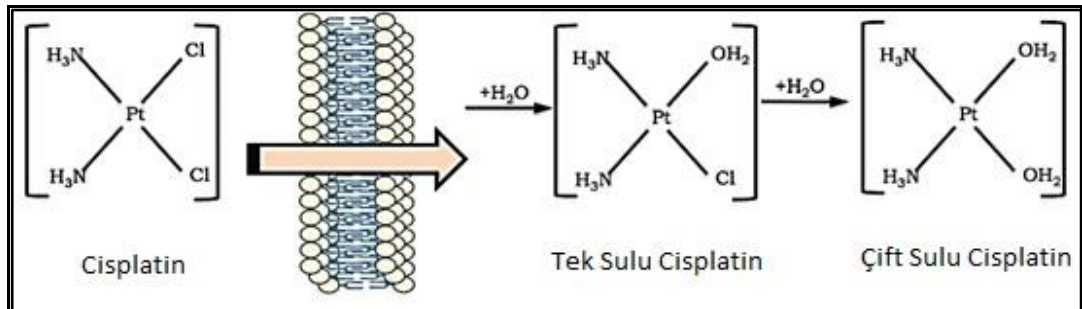
Cisplatinin antikanser aktivitesi çoklu mekanizmalarla gerçekleşir ancak en kabul edilebilir mekanizması DNA ile pürin bazları arasında etkileşime girerek DNA hasarı oluşturması ve ardından apoptoza yol açan çeşitli sinyal iletim yollarını aktive etmesidir. Ancak yan etkiler ve ilaç direnci cisplatinin uygulanmasını ve etkinliğini sınırlayan iki temel sorundur. Kanser hücreleri içindeki ilaç birikiminin azalması, glutatyon ve metalotioneinlerle reaksiyona girerek ilacın inaktivasyonu ve DNA hasarlarının daha hızlı onarılması cisplatin direncinden sorumludur. Cisplatin yan etkilerini ve direncini azaltmak için kombinasyon tedavileri kullanılmakta ve kanserleri yenmede daha etkili olduğu kanıtlanmıştır.[20]

Oksidatif stres, cisplatinin sitotoksitesinde yaygın olarak görülen bir mekanizmadır. Cisplatin, oksidatif stresi tetikleyerek hidroksil radikalleri, süperoksit gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturur. Bu ROS'lar, cisplatinin konsantrasyonu ve maruz kalma süresine bağlı olarak farklılık gösterebilir [21]. Reaktif oksijen türlerini, lipid yapıların peroksidasyonuna, sülfhidril gruplarının tükenmesine, çeşitli nörolojik haberleşme yollarının değişmesine ve Ca^{2+} homeostazının bozulmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu etkiler, DNA bozunmasına ve sonuç olarak hücre apoptozuna kadar giden bir dizi biyokimyasal reaksiyonu tetikleyici etken

olabilir [22]. Cisplatinin bu etkileri ortaya koyma basamakları aşağıda açıklanmaktadır.

Cisplatin türevi ilaçların uygulanma şekli tuzlu bir çözelti olarak intravenöz enjeksiyon şeklinde yapılmakta ve kanda bu formda dolaşmaktadır [23]. Kan plazmasındaki klorür iyonu konsantrasyonu hücre sitoplazmasına göre yüksektir ve cisplatin nötr bir formda vücut içinde taşınabilir. Plazma zarı boyunca pasif difüzyon ile cisplatin molekülü hücreye kadar taşınır. Son yıllarda, yapılan çalışmalarda, hücre zarında eksprese edilen birkaç proteinin ilaç alımına dahil olduğunu ortaya atmıştır [24]. Modern çalışmalar, bakır taşıyıcı protein CTR1'in de cisplatinin hücreye girişinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır [25].

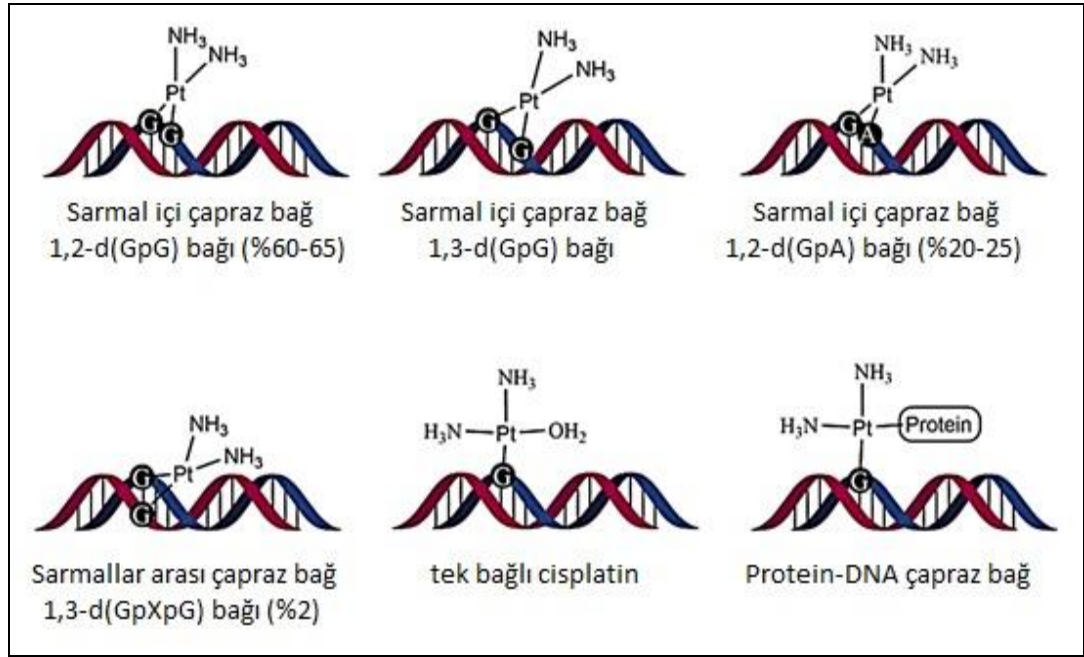
Hücreye giriş yaptıktan sonra cisplatin molekülü, sitoplazmada klorür konsantrasyonunun nispeten düşük olması (yaklaşık olarak 4-20 mM) ve klorürün güçlü elektrofilik özellikleri sebebiyle, bir klorür ligandının su ligandıyla süstütie olarak cisplatinin tek sulu (monoaqua) formuna dönüşür (Şekil 1.4) [26]. İkinci basamakta da diğer klorür iyonu ayrılarak bir su molekülü daha bağlanır ve iki sulu (diaqua) formu oluşur. Bu form, proteinlerin sülfhidril grupları ve pürin bazlarının azot atomları gibi birçok nükleofil ile reaksiyona girebilir [27]. Çünkü su, klorüre göre daha kolay ayrılan bir gruptur [28]. İn vitro çalışmalar incelendiğinde ise tek sulu platinin, iki sulu platinine göre DNA ile daha iyi bağ kurduğu ve daha reaktif olduğu görülmüştür [29].



Şekil 1.4: Cisplatin aktivasyon süreci, bir veya iki klorürünün su molekülleri ile değiştirilmesiyle gerçekleşir.

Sitoplazmada hidratize olan ve ardından çekirdeğe giren tek sulu veya iki sulu cisplatin, DNA pürin bazları ile reaksiyona girmeye meyillidir [30]. Cisplatinin DNA'nın pürin bazlarına olası bağlanma biçimleri Şekil 1.5'te [19] verilmiştir. İn vitro çalışmalar cisplatinin, adenin sitozin ve timin bazlarına göre, guaninin imidazol halkasındaki N7 konumu ile aktif olarak bağ yaptığı ve bu bölgeyi daha çok tercih

ettiğini göstermiştir. Baik ve meslektaşları Pt'nin amin üzerindeki hidrojeni ile guaninin C6 konumundaki okso grubu arasında güçlü bir hidrojen bağının, Pt-guanin bağının Pt-adenin bağına göre stabilize etmede önemli bir rol oynadığını kanıtlamışlardır [31]. DNA'nın dört bazının farklı bölgeleri ile cisplatin arasındaki bağlanma verimliliği için yapılan hesapsal çalışma [19], farklı Pt(II) bağlanma biçimleri arasındaki enerji sıralamasını $G(N7) > C(N3) > C(O2) > G(O6) > A(N3) \approx A(N1) > A(N7) > G(N3) > T(O4) > T(O2)$ şeklinde vermiştir.



Şekil 1.5: Monofonksiyonel ve bifonksiyonel yapıda cisplatin-DNA bağlanma türleri ve oluşma olasılıkları.

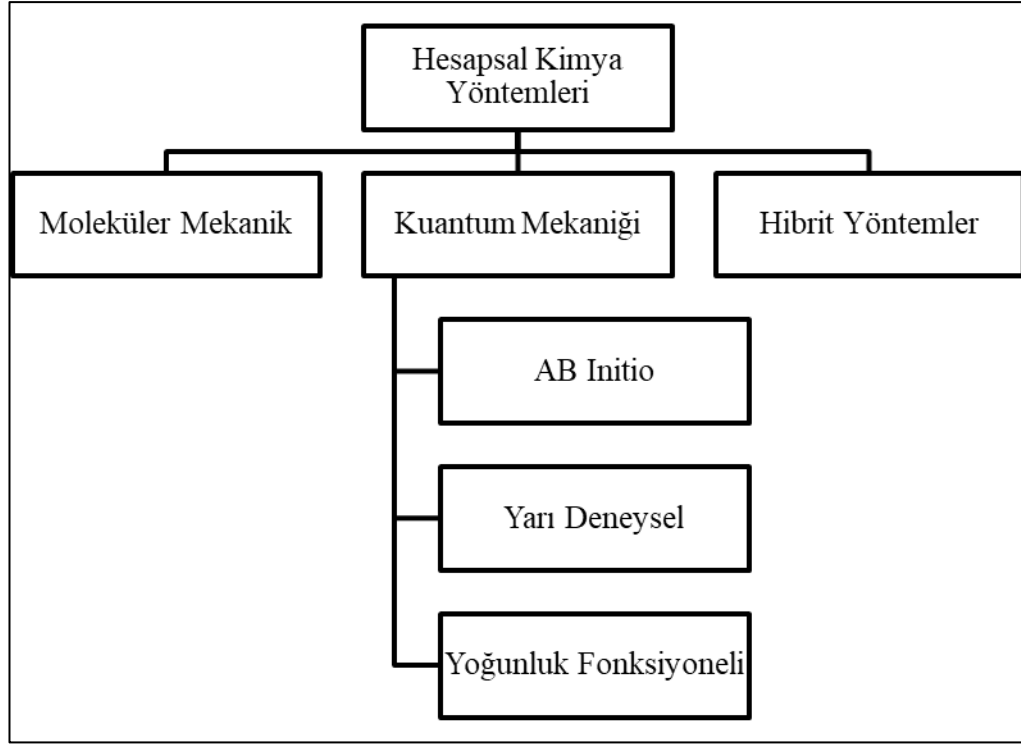
Cisplatin ve DNA bazları arasında, tek bağlı, sarmal içi çapraz bağlar ve sarmallar arası çapraz bağlar gibi farklı tipte bağlanmalar oluşabilir. Monofonksiyonel DNA bağlanmaları, ilk adımda sadece bir klorür ligandının su molekülüyle değiştirilmesiyle oluşur. Ancak bifonksiyonel bağlanma formları monofonksiyonel DNA bağlarının başka bir DNA bazıyla (adenin veya guanin) reaksiyona girerek veya ikinci klorür ligandının yerini alarak ve ardından halka kapanması ile oluşur [32]. Çapraz bağların %90-95'i sarmal içi bağlanma şeklindedir. Bunların bağlanma tipi ihtimalleri şu şekildedir; %60-65'i 1,2-d(GpG) şeklinde, %20-25'i 1,2-d(GpA) şeklinde, ~%2, 1,3-d(GpXpG) şeklindedir [33]. Şekil 1.5'te bu bağlama tipleri şematik olarak gösterilmiştir.

1.2. Hesapsal Kimyada Kullanılan Yöntemler

Hesapsal kimya, kimyasal olayların matematiksel yöntemler kullanılarak incelendiği bir kimya dalıdır. Bu yöntemler, atomların ve moleküllerin birbirleri ile arasındaki her türlü etkileşimi açıklamak için matematiksel denklemlerin hesaplandığı bilgisayar programları kullanır. Hesapsal kimya, moleküler yapıların özelliklerini ve tepkimelerini anlamalarına yardımcı olur ve aynı zamanda yeni moleküllerin tasarımı ve sentez öncesi çalışmaları için de sıklıkla kullanılır [34].

Bu disiplinde çalışmalar ilk olarak 1960'larda yapılmıştır ve moleküllerin özelliklerini ve tepkimelerini hesaplamak için temel yöntemleri geliştirmiştir. Günümüzde, hesapsal kimya, moleküler modelleme, moleküler dinamik simülasyonları, yoğunlaşma hali fiziği ve kuantum kimyası gibi birçok alt dalı içermektedir [35].

Hesapsal kimyada üç ana metot bulunur bunlardan birincisi atomları yüklü kürecikler olarak düşünen ve klasik fizik kurallarını uygulayan moleküler mekanik, bir diğeri kuantum kavramına göre atom ve molekülleri tanımlamaya çalışan kuantum mekaniğidir. Son metot ise kuantum mekaniğinin ve moleküler dinamiğin karışımı olan hibrit yöntemlerdir. Hibrit yöntemler hesaplanacak molekülün boyutlarına göre hassas ve kaba metotlar kullanılan bölgeler mevcuttur. Kuantum mekaniği ise ab-initio yöntemler, yarı deneysel yöntemler ve yoğunluk fonksiyonel teorisi olarak üçe ayrılır.



Şekil 1.6: Hesapsal kimyada kullanılan metotlar.

1.2.1. Moleküler Mekanik Yöntemler (MM)

Moleküler mekanik yöntemlerde atomlar yüklü veya yüksüz kürecikler olarak düşünülürler, atomların birbirleri ile olan bağları ise klasik fizik yasaları ve basit matematiksel eşitliklerle açıklanmıştır. Moleküler mekanik enerji ifadesi, bir bileşiğin enerjisini açıklamak için basit matematiksel denklemler kullanır. Dalga fonksiyonu hesaplaması veya toplam elektron yoğunluğu hesaplaması yapılmaz. Bu denklemin sabitleri ya spektroskopik verilerden alınır ya da ab initio hesaplamalardan elde edilir. Bu sabitlerle ilişkili denklem setine bir kuvvet alanı (force field) denir. Verilen bir yapının enerjisi genel olarak aşağıdaki eşitlikle hesaplanır.

$$\begin{aligned}
 E = & \sum_{2 \text{ Atom}} \text{Bağ Gerilmesi} + \sum_{3 \text{ Atom}} \text{Bağ eğimesi} + \sum_{4 \text{ Atom}} \text{Dihedral Değişme} \\
 & + \sum_{\text{Bağımsız 2 Atom}} \text{Van Der Waals Etk.} + \sum_{\text{Bağımsız 2 Atom}} \text{Coulomb Kuvvetleri}
 \end{aligned}
 \quad (1.1)$$

Moleküler mekanik yöntemin temel varsayımı, parametrelerin transfer edilebilirliğidir. Yani, belirli bir moleküler hareketle ilişkili enerji miktarı, örneğin karbon-karbon çift bağının gerilmesi, her molekülde aynı değere sahip olacaktır. Bu, basit bir hesaplama tekniği daha çok protein, enzim ve polimer gibi büyük yapıları moleküllerin hızlı bir şekilde temel özelliklerinin hesaplanması için kullanılır [36].

1.2.2. Kuantum Mekaniksel Yöntemler (QM)

Kuantum mekaniği (QM), klasik fizik kurallarının işlemediği atom ve atom altı yapılarda parçacıkların hem dalga hem de tanecik özelliklerini aynı anda ele alan matematiksel ifadelerdir. QM, bireysel bir atomun veya molekülün herhangi bir özelliğini tam olarak öngörebilir. Ancak QM denklemleri yalnızca tek bir elektronlu sistemler için tam olarak çözülebilmektedir. Birden fazla elektronlu sistemler için çözümü imkansızla yakın şekilde zor olduğu için hesaplamada kolaylık sağlayan yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Bu yaklaşımlar ile makul seviyede bir hata payı ile hesaplamalar tamamlanabilmektedir.

Atom ve atom altı parçacıkların hareketlerini QM yöntemlerle açıklamak için Schrödinger ve Heisenberg tarafından geliştirilen iki eşdeğer hesaplama bulunmaktadır. Bunlardan Schrödinger denklemi şu şekildedir;

$$H\Psi = E\Psi \quad (1.2)$$

Burada H, Hamiltonyen operatörünü, E ise sistemin toplam enerjisini temsil eder. Hamiltonyen, parçacığın toplam enerjisini veren bir operatördür. Ψ ise taneciğin dalga hareketinin matematiksel bir fonksiyonudur. Bir sistem için bu denklemin tam çözümü elde edildiğinde, o sisteme ait toplam enerji değeri hesaplanmış olmaktadır.

Psi (Ψ) dalga fonksiyonu, elektronların ve çekirdeklerin matematiksel bir fonksiyonudur. Adından da anlaşılacağı gibi, bu bir elektronun dalga olarak açıklanmasıdır. Bu, elektron davranışının olasılıksal bir açıklamasıdır. Bu şekilde, elektronların belirli konumlarda bulunma olasılığını açıklayabiliriz, ancak elektronların tam olarak nerede olduğunu tahmin edemeyiz. Dalga fonksiyonu aynı zamanda olasılık yoğunluğu olarak da adlandırılır, çünkü olasılıkları veren dalga

fonksiyonunun karesidir. Bu, bir dalga fonksiyonunun kesin ve doğru anlamıdır. Schrödinger denkleminin fiziksel olarak anlamlı bir çözümünü elde etmek için dalga fonksiyonu sürekli, tek değerli, normalleştirilebilir ve elektron yer değiştirmesiyle anti simetrik olmalıdır.

Hamilton, uygulandığı sistemdeki kinetik Ψ ve potansiyel enerji ifadelerini içeren ve sistemin toplam enerjisini hesaplamamıza olanak sağlayan bir operatördür. Genel olarak, bir Hamilton operatörü şu şekildedir;

$$H = - \sum_i^{tanecik} \frac{\nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i < j}^{tanecik} \sum \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1.3)$$

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (1.4)$$

- ∇_i^2 : i taneciğini temsil eden Laplace operatörü
- m_i : i taneciğinin kütlesi
- q_i ve q_j : i ve j taneciklerinin yükleri
- r_{ij} : i ve j tanecikleri arasındaki mesafe

Hamilton operatörünün ilk terimi taneciğin kinetik enerjisini, ikinci terim ise tanecikler arasındaki itme veya çekmeyi ifade eden Coulomb kuvvetlerini verir. Bu operatöre Ψ dalga fonksiyonun eklenmesiyle zamandan bağımsız göreceli olmayan Schrödinger denklemi elde edilir [36].

Şu anda kullanımda olan yazılımların neredeyse hiçbiri çok elektronlu sistemlerde Schrödinger denkleminin tam çözümünün olmadığı Hamilton operatörünü tam haliyle kullanamazlar. Bunun yerine bazı yaklaşımlar ve ihmallar yapılarak basitleştirilmiş bir operatör kullanırlar. Born-Oppenheimer yaklaşımı bu yaklaşımlardan en çok bilineni ve etkin şekilde kullanılanıdır. Bu yaklaşımda çekirdek ve elektron hareketleri ayrılır. Çekirdek hareketlerinin elektron hareketlerine göre çok az olduğunu ve ihmal edilmesi durumunda hesaplamaların daha kolay yapıp sonucu çok etkilemeyeceğini fikrine dayanır.

$$H = - \sum_i^{\text{elektron}} \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^{\text{çekirdek}} \sum_j^{\text{elektron}} \frac{Z_i}{r_{ij}} + \sum_{i < j}^{\text{elektron}} \sum \frac{1}{r_{ij}} \quad (1.5)$$

Burada ilk terim elektronun kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdek-elektron arasındaki çekimi, üçüncü terim ise elektron-elektron arasındaki itmeleri kuvvetlerini göstermektedir. Çekirdeğin kinetik enerjisi ise elektrona göre çok az olduğu için Born-Oppenheimer yaklaşımında ihmal edilmiştir. Sonuç olarak, moleküllerdeki dinamik süreçlerin hesaplamaları iki aşamada gerçekleştirilir: elektronik problem ve çekirdek dinamikleri. İlk olarak, atom çekirdeklerinin sabit pozisyonları için elektronik problem çözülür. Ardından, yakın çakışan elektronik durumlar durumunda belirlenmiş bir elektronik potansiyel yüzeyinde veya yüzeylerinde çekirdek dinamikleri hesaplanır. Bu yaklaşımın önemli bir sonucu, potansiyel enerji yüzeyi (PES) kavramıdır. Moleküler fizik ve kimyanın temelini oluşturan bir kavramdır. Nükleer ve elektronik serbestlik derecelerinin ayrılması, moleküllerin özelliklerinin teorik açıdan basitleştirilmesini ve anlaşılmasını kolaylaştırır. Moleküler özellikler genellikle temel durumun PES'ine dayanarak basit ve sezgisel bir şekilde yorumlanabilir. Dahili dönme engelleri, dissosiyasyon, moleküler dinamikler, moleküler saçılma, diğer elektronik durumlar arasındaki geçişler ve kızılötesi ve mikrodalga spektroskopisi gibi olaylar ve süreçler, PES kavramına dayalı basit yorumlamalara sahiptir. [37].

1.2.3. Yarı Deneysel Yöntemler (Semi-Empirical)

Yarı deneysel yöntemlerde moleküller Hamilton operatörünün basitleştirilmiş bir yaklaşımını kullanılır. Bunun yanında ab-initio ile yapılan hesaplamalardan ve deneysel verilerden faydalanılarak elde edilen sonuçlar düzeltilir. Bu metotta değerlik elektronları haricindeki elektronlar ya hesaplamadan tamamen çıkarılır ya da basit bir temel set uygulanarak hesaplanır. Bazı integral hesapları tamamen çıkarılarak bunların yerine deneysel verilerden elde edilen düzeltme parametreleri konulur.

Yarı deneysel metotta kullanılan ilk ve en basit yaklaşım Hückel metodudur. Hückel metodu veya Hückel moleküler orbital teorisi, Erich Hückel tarafından 1930 yılında önerilen, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonu

olarak hesaplamak için kullanılan basit bir yöntemdir. Benzen, etilen, bütadien ve piridin gibi π bağlarını oluşturan elektronların delokalize olduğu moleküllerde bu elektronların moleküler orbitallerini tahmin eder [38].

Roald Hoffmann tarafından σ -elektronları da içerecek şekilde genişletilmiş Hückel yöntemi (EHM) olarak adlandırılan bu genişletilmiş yöntem, genel olarak organik moleküller için belirli bir derecede nicel doğruluk sağlar ve Woodward-Hoffmann kurallarının hesaplamalı bir şekilde desteklenmesine yardımcı olmuştur. İlk yaklaşımdan Hoffmann'ın genişletme çalışmasını ayırt etmek için Hückel yöntemi aynı zamanda basit Hückel yöntemi (BHY) olarak da bilinir. Hückel'in kavramları, organik kimyanın temel bir köşe taşı olmasına rağmen, yıllarca hak etmediği şekilde tanınmamıştı [39].

Basitliğine rağmen, Hückel yöntemi orijinal formunda birçok yaygın molekül için nitel olarak doğru ve kimyasal açıdan faydalı tahminler yapar ve bu nedenle güçlü ve yaygın olarak öğretilen bir eğitim aracıdır. Birçok giriş niteliğindeki kuantum kimyası ve fiziksel organik kimya ders kitabında açıklanmaktadır ve organik kimyacılar özellikle π -bağlanmasının çok yaklaşık bir anlayışını elde etmek için Hückel teorisini kullanmaktadırlar. Ab-initio metotlarına göre daha hızlı sonuçlar elde edilebilmesine rağmen, yarı deneysel metotlarla elde edilen verilerde istikrar ve kesinlik daha azdır [40].

1.2.4. Ab-initio Yöntemler

Ab-initio başlangıçtan itibaren anlamına gelen Latince kökenli bir kelimedir. Bu yöntemde deneysel verilere veya kuvvet alanlarına yer verilmez, matematiksel yaklaşımlar kullanılarak verilen bir sistem için Schrödinger denklemi çözülmeye çalışılır. Hartree-Fock (HF) en yaygın ab initio hesaplama türü olarak bilinir ve temel yaklaşım merkezi alan yaklaşımıdır [41]. Bu yaklaşım, Coulomb etkileşimi terimiyle entegre edilerek elektron-elektron itme kuvvetini hesaba katar. Bu, itme etkisini ortalama olarak hesaplar, ancak itme etkileşimini doğrudan vermez. Bu bir değişkenlik hesaplamasıdır, yani hesaplanan yaklaşık enerjiler her zaman tam veya kesin enerjiden daha büyük veya ona eşittir. Enerjiler Hartree biriminde hesaplanır (1 Hartree = 27.2116 eV). Merkezi alan yaklaşımı nedeniyle, HF hesaplamalarından elde edilen enerjiler her zaman tam enerjiden daha büyük olur ve temel set

iyileştirildikçe Hartree-Fock sınırı olarak adlandırılan bir sınırlama değerine yaklaşırlar.

Bu yöntemin avantajlarından biri, çok elektronlu Schrödinger denklemini daha basit tek elektronlu denklemlere bölerek çözümlemesidir. Her bir elektronlu denklem, bir elektron dalga fonksiyonu olan bir yörünge ve orbital enerji adı verilen bir enerji üretmek için çözülür. Yörünge, diğer tüm elektronların etkisi altında bir elektronun davranışını tanımlar.

HF hesaplamalarında kullanılan bir diğer yaklaşım, dalga fonksiyonunun matematiksel bir fonksiyonla tanımlanması gerekliliğinden kaynaklanır, ancak sadece birkaç tek elektronlu sistem için tam olarak bilinir. En sık kullanılan fonksiyonlar, Gaussian tipi yörüngelerin lineer kombinasyonlarıdır ve genellikle GTO olarak kısaltılır. Bu yaklaşımda, moleküler orbitaller atomik orbitallerin lineer kombinasyonu olarak ifade edilir. Bu nedenle, hesaplamalarda atomik orbitalleri tanımlayan temel set adı verilen fonksiyonlar kullanılır. Bu yaklaşımın sonucu olarak, çoğu HF hesaplaması, Hartree-Fock sınırından daha büyük bir hesaplanmış enerji verir [36].

Hartree-Fock yöntemi, elektron korelasyonunu dahil ederek ikinci (MP2), üçüncü (MP3), dördüncü (MP4) derecelere yükseltilir. Derece yükseldikçe elde edilen sonuçlar daha doğru olur, ancak hesaplamalar daha yavaş hale gelir.

1.2.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory - DFT), elektronik yapının hesaplanmasında kullanılan bir teorik yaklaşımdır. Elektronik yapının belirlenmesi, bir sistemin elektron yoğunluklarından ve elektronik enerjilerinden oluşan temel özelliklerinin hesaplanmasıyla gerçekleştirilir. Bu metodun hesaplamalarda aynı orandaki kesinlik ve doğruluğu diğer metotlara göre daha kısa sürede yapması sıkça kullanılmasının sebeplerinden biridir.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT), bir molekülün enerjisinin dalga fonksiyonu kullanarak elektronların hareketlerini tanımlamak yerine elektron yoğunluğunu terimleri kullanarak uzun işlemlerden kaçınır. Hohenberg-Kohn tarafından ortaya konan bir teoreme ilk defa ortaya atılmıştır [42]. Orijinal teorem sadece bir molekülün temel durum elektronik enerjisini bulmaya yöneliktir.

Hohenberg–Kohn teorisinin pratik bir uygulaması olarak, Kohn ve Sham tarafından Hartree-Fock yöntemine benzer bir yapıda formüle edilen kendi içinde tutarlı alan (Self-Consistent Field - SCF) yöntemi geliştirilmiştir [43].

Bu formülasyonda, elektron yoğunluğu, matematiksel olarak HF yörüngelerine benzer yapıya sahip baz fonksiyonların lineer bir kombinasyonu olarak ifade edilir. Bu fonksiyonlardan oluşan bir belirleyici, Kohn-Sham yörüngeleri olarak adlandırılır. Enerjinin hesaplanmasında bu yörüngelerin belirleyicisinden elde edilen elektron yoğunluğu kullanılmaktadır. Kohn-Sham yörüngelerinin yorumlanması konusunda bazı tartışmalar mevcuttur. Kesin olan şey, matematiksel olarak ne HF yörüngeleri ne de ilgili hesaplamalardan elde edilen doğal yörüngelerle tam olarak eşdeğer olmadıklarıdır. Bununla birlikte, Kohn-Sham yörüngeleri diğer yörüngelerin davranışını da tarif eder. DFT yörünge özdeğerleri, HF yörünge enerjileriyle aynı derecede iyi bir şekilde fotoelektron spektroskopisi deneylerinden elde edilen enerjilerle eşleşmez [43].

Kohn-Sham yöntemi, sadece elektron yoğunluğuna değil, aynı zamanda sıkı bir değişim-ilişki (exchange-correlation) fonksiyonuna dayanan kurumsal bir kuantum teorisidir. Bu nedenle, Kohn-Sham yöntemi ve bundan türetilmiş teorilerinin güvenilirliğini değerlendirmek için değişim-ilişki fonksiyonunu dikkate almak gerekmektedir. Şimdiye kadar geliştirilen değişim-ilişki fonksiyonlarını ve özelliklerini şu şekildedir;

- **Lokal Yoğunluk Yaklaşımı (Local Density Approximation-LDA):** DFT uygulamalarında yapılan en basit yaklaşım, yerel yoğunluk yaklaşımı (Local Density Approximation-LDA) olarak bilinen ve sadece elektron yoğunluğuna dayanan yaklaşımdır. LDA, yoğunluk fonksiyonelinin her bir noktasında yerel elektron yoğunluğunu dikkate alarak elektron etkileşim enerjisini hesaplar. Bu yaklaşım, yoğunluk fonksiyonelinin tam formunu bilmediğimiz durumlarda kullanılır. Yüksek spin sistemleri için ise bu yaklaşım, yerel spin yoğunluk yaklaşımı (LSDA) olarak adlandırılır. LDA hesaplamaları bant yapısı hesaplamaları için yaygın olarak kullanılmıştır. Moleküler hesaplamalar için hem niteliksel hem de niceliksel hatalarla karşılaşılır. Bu hatalar genellikle bağların gerçektekinden çok kısa ve çok güçlü olarak hesaplanması şeklindedir. LDA'nın molekül geometrilerini tahminde kötü, ancak bağlanma enerjileri hesaplamalarında iyi sonuçlar verdiği bilinmektedir [36].

- **Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı (Generalized Gradient**

Approximation-GGA): GGA, LDA'nın yanı sıra elektron yoğunluğunun gradyanını da dikkate alır. Bu yaklaşım, elektron yoğunluğunun yerel gradyanlarını kullanarak daha doğru enerji hesaplamaları yapmaya olanak tanır.

- **Meta-GGA:** Meta-GGA, GGA'nın ötesine geçerek elektron yoğunluğunun hem gradyanını hem de Laplacian'ını dikkate alır. Bu yaklaşım, daha hassas enerji hesaplamaları yapmak için kullanılır.

- **Hibrid Fonksiyoneller:** Hibrid fonksiyoneller, yoğunluk fonksiyoneliinde LDA, GGA veya meta-GGA'ya ek olarak bir oranlı (exchange) terimi içeren yaklaşımlardır. Bu terim, genellikle Hartree-Fock yöntemiyle hesaplanan oranlı etkileşim enerjisi ile ilişkilidir. Hibrid fonksiyoneller, yarı-lokal ve yarı-kesinlikli bir yaklaşımı temsil eder ve daha doğru enerji hesaplamalarına olanak tanır.

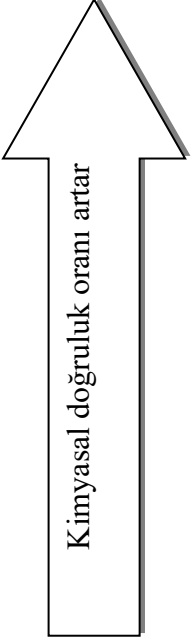
- **Yarı deneysel Fonksiyoneller:** Yarı-ampirik fonksiyoneller, ihtiyaç duyulan kadar çok sayıda yarı-ampirik parametre kullanarak doğru özellikleri çoğaltmayı amaçlar. Bu fonksiyonellerin konsepti, moleküler mekaniğin kuvvet alanlarına dayanabilir. Bu tür kuvvet alanlarının çoğu durumda geliştirilmesi, yüksek doğruluklu moleküler yapılar üretmek için potansiyeller oluşturmaya odaklanır. Benzer şekilde, yarı-ampirik fonksiyoneller da yüksek doğruluklu özellikler sağlamak için geliştirilmiştir. Ancak, yarı-ampirik fonksiyonellerin geliştirilmesi için belirli yönergeler vardır. Yani, bu fonksiyoneller yalnızca boyutsuz parametreler kullanılarak temsil edilir ve fonksiyonel formlar, geleneksel yarı-ampirik fonksiyonellerin genişlemeleri veya modifikasyonlarıdır.

Değişim-ilişki fonksiyonu, Kohn-Sham denklemde yaklaşılacak tek kısımdır. Bu nedenle, Kohn-Sham yönteminin güvenilirliği, bu fonksiyonun geçerliliğine bağlıdır. Farklı fiziksel modellere dayanarak bugüne kadar çeşitli değişim-ilişki fonksiyonları geliştirilmiştir [44] Yaygın kullanılan bazı fonksiyoneller Tablo 1.1'de listelenmiştir [45].

Son yıllarda popülerliği hızla artan ve büyük organik moleküllerin hesaplanmasında yaygın olarak kullanılan BLYP ve B3LYP (Becke 3 term with Lee, Yang, Parr) fonksiyonelleri diğerlerine nazaran daha ön plan çıkmaktadır [46, 47]. B-

LYP yöntemi, Becke değişim fonksiyonu (B) ve Lee, Yang ve Parr korelasyon fonksiyonu (LYP) ile birleştirilmiş bir kombinasyon kullanırken, hibrit B3-LYP prosedürü Becke'nin üç-parametrelili değişim fonksiyonu (B3) ile LYP korelasyon fonksiyonunu birleştirir. B ve B3 değişim fonksiyonları diğer korelasyon fonksiyonları ile P86 ve PW91 gibi titreşim frekanslarını hesaplamak için kullanılabilir, ancak bu fonksiyonlar daha az ilgi görmüştür. B3LYP hibrit GGA fonksiyoneli, bugün moleküler hesaplamalarda oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bunun nedeni, B3LYP sonuçlarının geniş bir bileşik yelpazesinde, özellikle organik moleküllerde elde edilen yüksek doğruluktur. Bu nedenle, bu popüler B3LYP yönteminin göreceli performansına özel bir önem verilmiştir [45].

Tablo 1.1: DFT metodunda kullanılan fonksiyoneller.

 Kimyasal doğruluk oranı artar	Fonksiyonel Tipi	Fonksiyonel İsimleri
	Yarı Deneysel	HCTH, B97-1, B97-D, M06-L ve BMK
	Çift Hibrit	B2PLYP, B2GP-PLYP ve DSD-PBEP86
	Hibrit Meta GGA	B1B95, BB1K, and PBE1KCIS
	Hibrit GGA	B3LYP, B3P86, B3PW91, BH&LYP, BH&HLYP, PBE1PBE ve mPW1K
	Meta GGA	BB95, MPW1K, TPSS ve VSXC
	GGA	LYP, BP86, BPW91, G96LYP, HCTC, HCTH93, OLYP, PBE ve PBEPBE
	LDA	SPWL (Slater Perdew-Wang local)

1.3. Hesapsal Kimya Uygulamaları

1.3.1. Molekül Geometrisi Tahmini

Bir hesaplamalı kimya programının temel işlevlerinden biri, bir molekülün geometrisini hesaplamaktır. İlk olarak, molekülün geometrisi tanımlanır. Program, enerjileri ve enerji gradyanlarını hesaplayarak en düşük enerjiye sahip geometriyi tahmin eder.

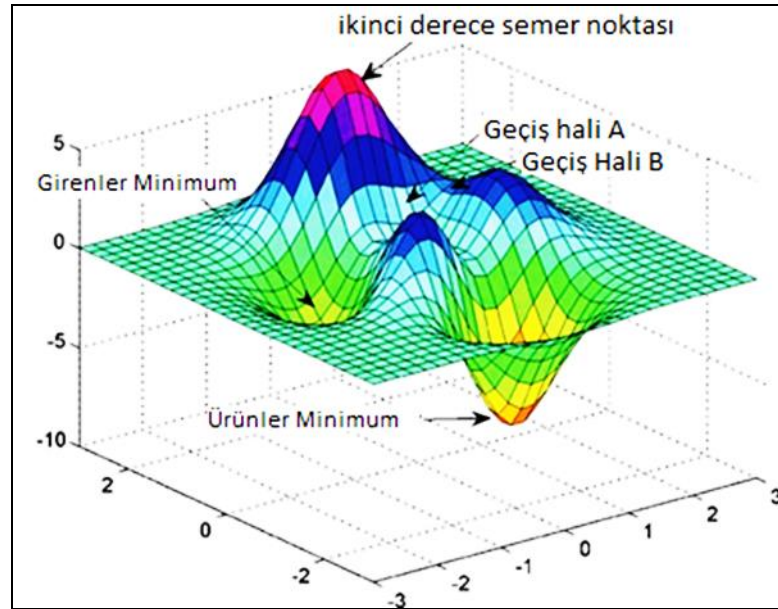
Molekölün geometrisini tanımlamanın bir yolu, bağ uzunlukları, açılar ve konformasyonel açılardan oluşan bir liste olan Z-matrisini kullanmaktır. Z-matrisi, bir molekülün geometrisini el ile belirlemek için uygun bir yöntemdir. Başka bir yöntem ise, her bir atom için kartezyen koordinat kullanmaktır. Grafik arayüz programları genellikle kartezyen koordinatlar kullanarak moleküldeki atomları konumlandırır.

Bazı programlar, kullanıcının üç boyutlu iskeleti çizmesine ve ardından otomatik olarak hidrojenleri eklemesine izin verir. Bu, organik moleküller için iyi çalışır. Diğer programlar ise inorganik moleküller için en uygun elementlerin ve hibridizasyonların bir listesinden başlayarak molekülü üç boyutlu olarak oluşturur. Birçok program, yaygın olarak kullanılan bir grup kütüphanesi içeren belirli bir projede ihtiyaç duyulan fonksiyonel grupları içerir. Ayrıca, bazı programlarda proteinler, nükleotidler veya karbonhidratlar gibi belirli molekül sınıfları için özel yapılandırma modları bulunabilir.

Ab initio ve yarı deneysel programlar, molekülün geometrisini Z-matrisindeki parametreleri optimize ederek değiştirir. Bu yaklaşım genellikle geometriyi değiştirmenin etkili bir yoludur, çünkü bu parametreler, moleküler hareketlere karşılık gelen titreşim modlarına benzer şekilde belirlenir. Minimum enerjiye karşılık gelen koordinat setini bulmak için birçok farklı optimizasyon algoritması mevcuttur. Bu algoritmalar, bir fonksiyonun minimumunu veya maksimumunu bulmak için eşit derecede etkilidir. Genel olarak, daha hızlı ve yaklaşık yöntemler ile daha doğru ve hesaplama açısından yoğun yöntemler arasında bir denge vardır. Ayrıca hem hızlı hem de doğru olan, ancak sınırlı molekül sınıflarına uygulanabilen yöntemler de bulunmaktadır. En iyi doğruluk sonuçlarını mümkün olan en kısa sürede elde etmek için genellikle iki geometri optimizasyonu yapmak avantajlı olabilir. İlk optimizasyon, moleküler mekanik veya yarı-empirik gibi daha hızlı bir teorik seviyede gerçekleştirilmelidir. Daha düşük teorik seviyede, doğru geometriye yakın bir başlangıç geometrisi elde edildikten sonra, bu geometri kullanılarak yüksek hassasiyetteki başka bir metotla ikinci defa optimize edilir [36].

Geometrik optimizasyon hesaplaması, bir molekülü oluşturan atomların birbirlerine göre konumsal olasılıklarının enerjilerini hesaplayarak ve karşılaştırarak bir potansiyel enerji yüzeyi oluşturmayı amaçlar. Potansiyel enerji yüzeyi, moleküler sistemin enerjisinin yapısındaki küçük değişikliklere bağlı olarak nasıl değiştiğini belirtir ve bu şekilde moleküler yapıyı ve elde edilen enerjiyi matematiksel bir

ilişkiyle birleştirir. Örneğin, Şekil 1.7’de [48] çift atomlu bir molekül için potansiyel enerji yüzeyi, x-ekseninde atomlar arası mesafeyi ve y-ekseninde o bağ uzaklığındaki enerjiyi gösteren iki boyutlu bir grafik şeklinde temsil edilebilir. Bu durumda, potansiyel enerji yüzeyi bir eğri şeklinde olacaktır. Daha büyük sistemler için yüzey, molekül içindeki serbestlik derecesi kadar boyut içerir. Potansiyel enerji yüzeyi şekli, molekül içindeki serbestlik derecelerinden sadece ikisini dikkate alır ve bu dereceler tarafından tanımlanan düzlem üzerindeki enerjiyi çizerek bir yüzey oluşturur. Her nokta, belirli bir moleküler yapıyı temsil eder ve yüzeydeki yükseklik, o yapıya karşılık gelen enerji seviyesini gösterir. Örnekte verilen yüzey, üç minimum içerir. İlk minimum, herhangi bir yönde hareketin daha yüksek bir enerjiye yol açtığı bir vadideki noktadır. Bu minimumlardan ikisi yerel minimumlara karşılık gelir, yani potansiyel yüzeyin belirli bir bölgesinde en düşük enerjiye sahip noktalar ve biri global minimumdur, yani potansiyel yüzeydeki herhangi bir noktada en düşük enerjiye sahip noktadır. Farklı minimumlar, incelenen molekülün farklı konformasyonları veya yapısal izomerleri ile ilişkilidir. Örnekte ayrıca iki maksimum ve bir semer noktasını (sonuncusu geçiş durumu yapısına karşılık gelir) göstermektedir.



Şekil 1.7: Potansiyel enerji yüzeyi örneği.

Minimum ve semer noktalarında enerjinin birinci türevinden türetilen gradyan sıfırdır. Gradyan, kuvvetlerin negatıfidir, bu nedenle bu noktalarda kuvvetler de sıfırdır. Potansiyel enerji yüzeyinde kuvvetlerin sıfır olduğu bir nokta, sabit bir nokta

olarak adlandırılır. Geometri optimizasyonları, genellikle başladıkları geometriye en yakın sabit noktayı bulur. Başarılı bir optimizasyon, bir sabit nokta bulurken, her zaman amaçlanan sabit noktayı bulmayabilir. Geometri optimizasyonlarında, sonuçların niteliğiyle ilgili çeşitli olasılıklar vardır. Bulunan minimum yapısı global minimum olabilir veya yerel bir minimum olabilir. Geometrik optimizasyonda amaç, global minimumu bulmaktır. Ancak, kimyasal hesaplamalarda en sık karşılaşılan zorluk budur. Çünkü hesaplamayı yapan kişinin hayal gücü ve önsezisi, bir molekülün sahip olabileceği tüm olası konformasyonları gözlemleyemeyebilir ve bu durumda global minimum farkına varmadan atlanabilir. [49].

1.3.2. Hesaplamalarda Çözücü Ortam Etkisi

Solvasyon (çözünme) süreci, çözücü ve çözülmüş moleküller arasındaki etkileşimlerle ilişkilidir ve bu etkileşimler enerji, kararlılık ve moleküler yönelim (dağılım) üzerinde değişikliklere neden olur. Dolayısıyla, solvasyonla birlikte titreşim frekansı, spektrum ve diğer enerjiye bağlı özellikler de değişir. Ayrıca, kararlılıkta meydana gelen değişiklikler, optimizasyon kriterlerini de etkileyebilir. [50].

Çözünen moleküllerin çözücü tarafından dağıtılmasıyla oluşan bölgeye çözücü boşluğu denir. Bu dağılım süreci sırasında çözücü moleküllerin itilmesi için gereken enerjiye çukurlaşma enerjisi denir. Bu enerji, çözücü-çözünen etkileşimiyle termodinamik olarak dengelemektedir. Çözücü ve çözünen arasındaki etkileşim aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$E = \frac{q_i \cdot q_j}{\kappa \cdot r_{ij}} \quad (1.6)$$

- κ dielektrik sabiti,
- $q_i \cdot q_j$ ise r_{ij} ile ayrılan yüklerdir.

Çözücü moleküller, maksimum etkileşimi sağlamak için yeniden yönlendirilir ve bu, yapısal değişikliklere neden olur. Çözücü enerji modellemesi, çözücü-çözücü bağlarının ayrılması ve çözücü-çözünen bağların oluşması göz önünde

bulundurularak gerçekleştirilir ve bu, lineer çözücü enerji ilişkisi (LSER) olarak adlandırılır. Solvasyon modellemesi genellikle iki şekilde sınıflandırılır.

İlk olarak, Grup Ekleme Yöntemi kullanılır. Bu yöntemde, her bir grubun veya atomun çözünmeye olan katkısı belirlenir (QSPR). Daha sonra, uyumlaştırma teknikleri kullanılarak molekülün toplam çözücü etkisi belirlenir.

İkinci olarak, Süreklilik Yöntemi kullanılır. Bu yöntemde, çözücü bir dielektrik sabiti olan sürekli bir ortam olarak kabul edilir. Çözücünün etkisi, çözünen molekülün içinde bulunduğu sürekli ortamın özellikleriyle hesaplanır. Bu yöntem, elektrostatik etkileşimleri ve polarizlenme kabiliyetini dikkate alarak çözünmeyi modellemek için kullanılır.

Bu iki yöntem, çözücü moleküllerin çözünen molekül üzerindeki etkilerini anlamak ve çözünme süreçlerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardır [48].

Çözücü modellemesinden sonra hesaplama için metod seçilmesi gerekir. Ab initio hesaplamalar için Öz-Tutarlı Alan (The Self-Consistent Reaction Field) hesaplaması (SCRF) en çok tercih edilen metottur. Bu yöntem, sulu olmayan bir ortamda sistemleri modellemektedir. Çözücü boşluğunun şeklindeki farklılık ve çözünenin dipol, çok kutuplu vb. şeklindeki açıklamasındaki farklılık temelinde farklı hesaplamalar kurulabilir. Aşağıda bazı tipleri belirtilmiştir.

- **Onsager Modeli (SCRF=Dipol)**

Onsager Modelinde, çözünen molekül, çözücü alanında bir sabit küresel boşluğu işgal eden bir sistem olarak kabul edilir. Çözünen molekülündeki bir dipol, çözücü ortamında bir dipol oluşturur (indüklenmiş dipol). Çözünen ve çözücü, çözünen dipollerinin ve çözücüde indüklenen dipollerin etkileşimi ile stabilize edilir. Bu modelde, dipol momentleri sıfır olan sistemler çözünmez olarak kabul edilir.

- **Tomasi Polarize Edilmiş Sürekli Ortam Modeli (SCRF=PCM)**

Tomasi Polarize Edilmiş Sürekli Ortam Modeli (PCM), birleşik atom küresi olarak kabul edilen bir boşluğa sahiptir. Çözücü ortamın polarizasyon etkisi, sayısal entegrasyon yoluyla hesaplanır. Boşluk, bir dizi birleşik atomun oluşturduğu bir yapı olarak modellenir ve çözünen molekül bu yapıda yer alır.

- **İzodansite Yüzey Modeli (SCRF=IPCM)**

İzodansite Yüzey Modeli (IPCM) yönteminde, çözünen molekülün çözücü ortamında yer aldığı bir izodansite yüzeyi kabul edilir. Bu model, tekrarlı bir prosedür kullanılarak hesaplanır. İzodansite yüzeyi, çözünen moleküllerin maksimum etkileşimi sağlamak için reaktif şeklini yansıtan doğal bir yapıya sahiptir. Bu modelde, çözünen molekül ve çözücü arasındaki etkileşim izodansite yüzeyindeki geometrik özelliklere dayanır ve önceden tanımlanmış bir şekil gibi basit bir yapı değildir [48].

- **Sürekli Kutupsal Çözgen Modeli (CPCM)**

CPCM, molekülü çözgenin sürekli bir ortam olarak ele aldığı bir çözgen modelidir. Bu modelde, çözgenin dielektrik özellikleri ve çözgen-solut etkileşimleri dikkate alınır. Model, çözgenin polarizasyonunu ve çözgenin etkisi altında çözünen molekülünün elektron dağılımını hesaplamak için kullanılır. CPCM'in temel fikri, çözgenin etkisini çözünmüş bir çözelti olarak değil, çözgenin çözünmemiş bir ortamı olarak ele almak ve çözünen molekülünü bir sürekli dielektrik ortamında yerleştirmektir. Böylece, çözgen ortamının moleküler sistem üzerindeki etkisini anlamak ve çeşitli özelliklerini hesaplamak için kullanılabilir.

CPCM modeli, çözgen ortamında enerji, yapı, reaksiyon mekanizmaları ve spektroskopik özellikler gibi çeşitli moleküler özelliklerin tahmininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, iyonik çözeltiler gibi kompleks sistemlerin de hesaplanmasında kullanılabilir [51].

- **Sürekli Çözgen Modeli (SMD)**

SMD (Sürekli Çözgen Modeli), çözücü ortamıyla etkileşim halinde olan çözünen molekülün özelliklerini hesaplamak için kullanılan bir modeldir. "D" terimi, tam çözücü elektron yoğunluğunun kullanıldığını ifade eder ve kısmi atomik yükleri kullanmadığını belirtir. "Sürekli" terimi ise çözücünün doğrudan temsil edilmediği, ancak çözücü-çözünen sınırında yüzey gerilimi olan bir dielektrik ortamı olarak kabul edildiğini ifade eder.

SMD, "evrensel" bir çözelti modeli olarak kabul edilir, yani çözünenin herhangi bir yüklü veya yüksüz durumunu herhangi bir çözücü veya sıvı ortamında

hesaplamak için kullanılabilir. Model, çözünme serbest enerjisini hesaplamak için iki ana bileşene ayırır.

İlk bileşen, elektrostatik etkilerden kaynaklanan toplu bir katkıdır ve homojen olmayan Poisson denklemi çözülerek elde edilir. Bu hesaplama, polarizlenebilir sürekli modeli (IEF-PCM) adı verilen bir integral denklem formalizmi kullanılarak gerçekleştirilir. Elektrostatik hesaplamalar için, çekirdek merkezli kürelerin birleşimiyle tanımlanan boşluklar kullanılır.

İkinci bileşen, çözücü moleküllerle çözünen moleküller arasındaki kısa mesafeli etkileşimlerden kaynaklanan bir çukur-dispersiyon-çözücü yapı terimini içerir. Bu katkı, çözünen molekülün bireysel atomlarının çözücüyle etkileşime girebilecek yüzey alanlarına (atomik yüzey gerilimi olarak adlandırılan geometriye bağlı orantı sabitleriyle belirlenen) bağlı terimlerin toplamıdır [52].

1.3.3. Geçiş Hal Yapısı Hesaplaması

Potansiyel enerji yüzeylerinde iki önemli nokta vardır: çukurlar ve tepeler. Çukurlara minimumlar da denir, çünkü bu noktalarda enerji minimum değerindedir. Minimum noktasından hangi yönde uzaklaşırsa uzaklaşılsın enerji yükselmeye başlar. Minimum noktalarında molekülün bütün titreşimlerinin frekansları (+) işaretlidir. Tepe noktalarına ise semer noktası (saddle point) veya geçiş konumu (transition state) denir. Geçiş konumunda yalnızca bir yön hariç diğer bütün yönlerde uzaklaşıldığında enerji artar. Yani enerji bir yön hariç diğer bütün yönlerde minimum değerdedir. Enerjinin artarak gittiği tek yön incelenen reaksiyon koordinatındaki yöndür. Bu nedenle sadece bir çeşit titreşim enerjiyi düşürür ve yalnızca tek bir titreşim (-) frekans verir. Bu (-) frekansa sanal (imaginary frequency) denir ve bu hareket reaksiyonumuzu gösteren hareket olmalıdır. Bu iki önemli noktaya, (minimum ve geçiş konumu) ikisine birden durgun noktalar (stationary points) denir. Bunların haricindeki noktalar birden fazla sanal frekans gösterirler ve anlamlı geometriler değildir. PES herhangi bir yerine karşılık gelirler. Geometri optimizasyonu yaptırıldığında program yalnızca minimum noktalarını bulabilir. Geçiş konumunu tespit edebilmek için özel anahtar kelimeler kullanmak gerekir. Elde edilen geometrilere mutlaka frekans hesabı yaptırılarak yapının karakteri tespit edilmelidir [49].

Geçiş hal yapısının tahmininde sıkça kullanılan metotlardan bir de içsel reaksiyon koordinatını (Intrinsic Reaction Coordinate-IRC) hesaplamalarıdır. Bu hesaplama türü, içsel reaksiyon koordinatını entegre ederek bir reaksiyon yolunun takip edilmesini istemektedir. İlk geçiş halini tahmin edilen geometrisidir ve bu noktadan bir veya her iki yönde reaksiyon ilerletilerek takip edilebilir. Hesaplama her iki yönde de toplam enerjide bir düşüş gözleniyorsa tahmin edilen geçiş hal yapısının doğru olduğunu gösterir.

1.4. Çalışmanın Literatürdeki Yeri

Bu tez çalışmasının ana bileşeni olan cisplatin türevleri konusunda geçmişte pek çok teorik çalışma yapılmış ve günümüzde de benzer çalışmalar hesapsal kimyada ortaya atılan yeni yaklaşımlar ve gelişen bilgisayar teknolojisi paralelinde devam etmektedir. Aşağıdaki yakın dönemde cisplatin türevleri üzerinde yapılan benzer çalışmaların özetleri yer almaktadır. Bu çalışmada da aşağıdaki çalışmalar dikkate alınarak hesaplama metotları belirlenmiştir. Daha doğru sonuçlara ulaşabilmek için geçmiş tecrübeler dikkate alınmıştır.

Johan Raber'in 2005 yılında yayımlanan "Theoretical Study of Cisplatin Binding to DNA: The Importance of Initial Complex Stabilization" isimli çalışmasında hidrolize olmuş CisPt molekülünün Adenin ve Guanin ile verdiği reaksiyonların mekanizmalarını modellemiş ve çıkan sonuçları deneysel veriler ile karşılaştırarak CisPt-2G intrastrand yapısının DNA üzerine bağlanmak için en uygun yol olduğunu ortaya koymuştur. Hesaplamalarını gaz fazında Pt için B3LYP/LanL2DZ ve diğer atomlar için B3LYP/6-31+G(d) temel setlerini kullanarak optimizasyonlar yapmıştır. Optimize olmuş yapılar üzerinden enerji iyileştirmesi yapmak için ise Pt için aynı parametreleri diğer atomlar için ise B3LYP/6-311+G(2d,2p) temel setini kullanmıştır.

Nino Russo'nun 2008 yılında yayımlanan "The Degradation Pathways in Chloride Medium of the Third Generation Anticancer Drug Oxaliplatin" adlı çalışmasında, üçüncü nesil kemoterapik ilaç olarak kullanılan oksaliplatinin DFT kullanarak klorür ortamında bozunma reaksiyonları teorik olarak araştırılmıştır. Çalışma sonucunda bu ilacın klorür içermeyen solüsyonlarda verilmesi gerektiği ve

DNA ile reaksiyona giren aktif bileşikler oluşturmak için gerekli olan klorür bağlanması üzerine ana biyobozunma ürünleri belirlenmiştir. Hesaplamalarını gaz fazında, nötral ve asidik ortamda ayrı ayrı yapmıştır. Pt için SDD ve diğer atomlar için B3LYP/6-31+G(d) temel setlerini kullanarak optimizasyonlar yapmıştır. Optimize olmuş yapılar üzerinden enerji iyileştirmesi yapmak için ise Pt için aynı parametreleri diğer atomlar için ise B3LYP/6-311+G(2df,2pd) temel setini kullanmıştır.

Andrea Melchior'un 2010 yılında yaptığı "Comparative study of the hydrolysis of a third- and a first-generation platinum anticancer complexes." adlı çalışmada, cisPt ve pictoplatinin hidroliz reaksiyonlarının aktivasyon enerjilerini DFT yöntemi ile teorik olarak incelemiş ve deneysel veriler ile karşılaştırmıştır. Pictoplatinin cisplatine oranla daha yavaş hidroliz olduğu ortaya konulmuştur. Hesaplamalarını su çözücüsü ortamda PCM metodu kullanarak yapmıştır. Pt için SDD ve diğer atomlar için mPW1PW91/6-31+G(d) temel setlerini kullanarak optimizasyonlar yapmıştır. Optimize olmuş yapılar üzerinden enerji iyileştirmesi yapmak için ise Pt için aynı parametreleri diğer atomlar için ise 6-311++G(3df,2pd) temel setini kullanmıştır.

Nino Russo'nun 2011 yılında yayımladığı "Which One among the Pt-Containing Anticancer Drugs More Easily Forms Monoadducts with G and A DNA Bases? A Comparative Study among Oxaliplatin, Nedaplatin, and Carboplatin." İsimli makalesinde 3. Nesil kemoterapik cisPt komplekslerinin DNA'ya guanin ve adenin üzerinden bağlanmasını teorik olarak modellemiş ve aralarında karşılaştırma yapmıştır. Karşılaştırma yapılırken adenin ve guaninin tek bağlı yapısı kullanılmıştır. Sonuç olarak guanine adenine göre daha çok tercih edildiği ve karboplatinin daha iyi aktivite ortaya koyduğu gözlemlenmiştir. Hesaplamalar su fazında CPCM metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Geometrik optimizasyon için DFT metodu B3LYP-6-31+G(d) temel seti kullanılmıştır. Pt için ise SDD fonksiyonu tercih edilmiştir. Daha sonra 6-31++G(2df,2pd) temel seti kullanılarak tek nokta enerjileri hesaplanıp NBO (natural bound orbital) analizi yapılmıştır.

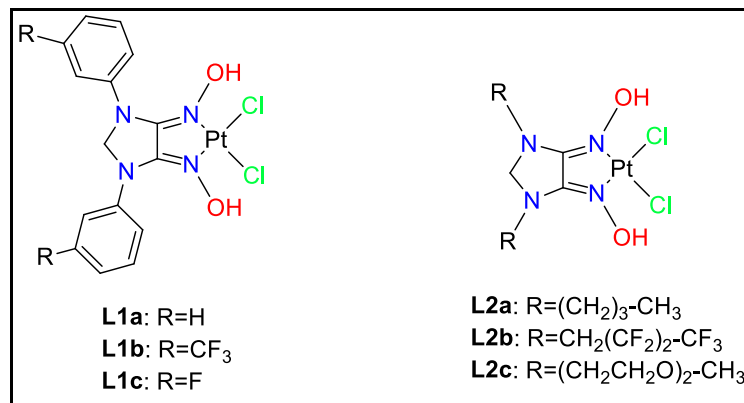
Bir sonraki bölümde detaylarının açıklanacağı bu tez çalışmasında, geçmişte ligandlarının sentezi yapılan, ancak Pt(II) kompleksleri oluşturulup antitümör aktivitesi incelenmemiş bu kimyasal yapıların hesapsal kimya metotları kullanarak olası antitümör etkinliklerinin incelenmesi ve sentez çalışmalarında yol gösterici olması, bu tez çalışmasının literatürde devam niteliğinde bir çalışma olarak yer almasını sağlamıştır.

2. ÇALIŞMANIN AMACI

1985 yılında Özer Bekaroğlu danışmanlığında Vefa Ahsen tarafından hazırlanan doktora tezi kapsamında, antitümör özellikler taşıdığı bilinen vic-dioksimler ve İmidazolidin türevleri kullanılarak yeni nesil platin kompleksleri sentezlenmiş ve Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry dergisinde yayınlanmıştır [53]. Bu yayından kısa süre sonra sentezlenen maddeler National Cancer Institute (NCI) tarafından iki defa talep edilmiş, bu ligandın türevlerinin kansere karşı aktivitelerinin hesapsal bir çalışmada incelenmesi gündeme gelmiştir.

Yapılan bu çalışmada uzun zaman önce National Cancer Institute (NCI) tarafından talep edilip değerlendirme sonuçları paylaşılmamış bu ligandlarla etkinliği ve geçerliliği kanıtlanmış ve birçok çalışmaya konu olmuş cisplatin kompleksleri oluşturup hesapsal kimya metotları ile değerlendirmek ve halihazırda ilaç olarak kullanılan cis-diamminedichloroplatinum(II) ile kıyaslamak ana gaye olmuştur.

Tez çalışması kapsamında iki tür ligand seçilmiştir. Bunlar, aromatik ve alifatik aminlerin formaldehit ile verdikleri schiff bazı türevlerinden çıkılarak dion türevleri ve bu dionun dioksim türevleridir (L1, L2) (Şekil 2.1). Bu ligandların platin (II) ile kare düzlem yapıda koordine kovalent bağ oluşturması sağlanarak cisplatin benzeri kompleksler oluşturulmuştur.



Şekil 2.1: Oksim ligandların kimyasal yapıları (L1, L2) ve Pt(II) kompleksleri.

Bu komplekslerden L1aPt, L1bPt, L1cPt ve L2bPt'nin hesaplamaları bu tez çalışması kapsamında yapılmıştır. Benzer işlemler cis-diamminedichloroplatinum(II) için de yapılmış ve çıkan sonuçlar birbirleri ile kıyaslanarak, cisplatin seviyesinde

veya daha iyi seviyede bir aktivite gösteren bir Platin(II) kompleksi önerilmeye çalışılmıştır. Tez çalışmasında kullanılan ligandların imidazolidin halkasına bağlı bir oksim türevleri olması durumunda, Platinin DNA'ya bağlanma kapasitesinin artacağı öngörülmüştür.

Oksim türevli moleküller, DNA ile güçlü etkileşimler gösterir ve bu etkileşimlerde hidrojen bağları önemli bir rol oynar. Azot ve oksijen atomları üzerinde yüksek bir polariteye sahiptirler, bu nedenle H-bağı kurma konusunda etkilidirler. Üstün fizikokimyasal özelliklere sahip olmaları nedeniyle birçok aktif farmasötik bileşende kullanılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir [54]. Özellikle platin (II) oksim kompleksleri, DNA bağlanma eğilimleri nedeniyle ilaç tasarımlarında sıklıkla tercih edilmektedir [55].

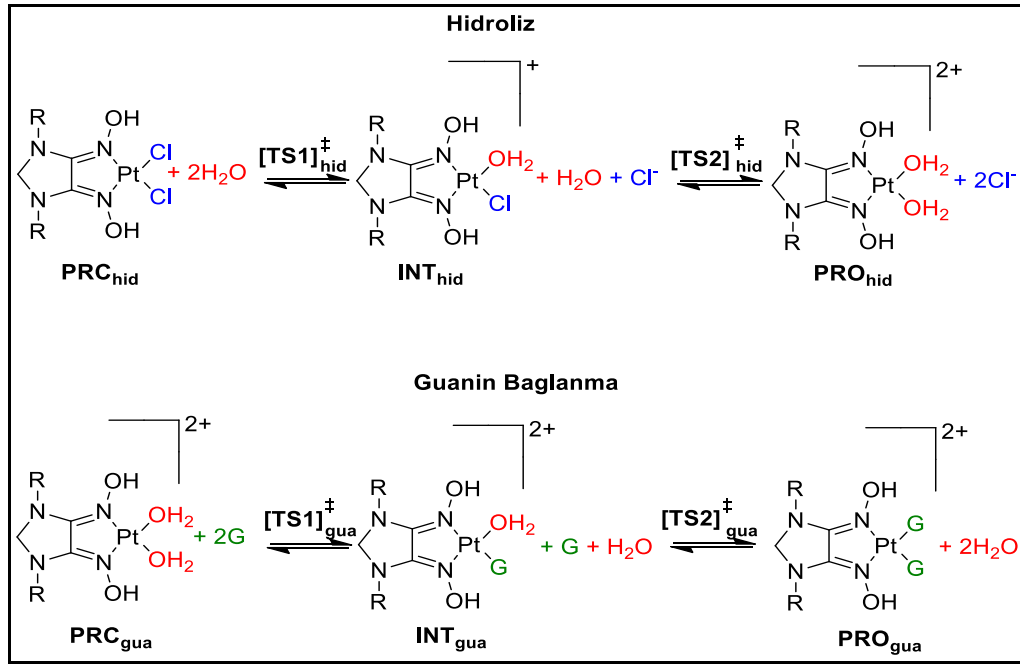
İmidazolidin türevleri, birçok yapı olasılığına sahip geniş moleküllerdir. Bu moleküller DNA stabilitesi sağlar ve hücre döngüsü ilerlemesini düzenler. Yapısal olarak, bir heterosiklik çekirdek, doğrudan bir DNA etkileşimini ve dolayısıyla DNA replikasyon sürecinin kontrolünü destekler. Bu nedenle antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antienflamatuar aktiviteler gibi çeşitli biyolojik özelliklere sahip türevler geliştirilmiştir. Özellikle kemoterapötik bir ajan olarak değerlendirilen imidazolidin halkası, çalışmalarda sıklıkla kullanılmış [56–58] ve Nilutamid gibi türevleri birçok prostat kanseri hastası için ticarileştirilmiş ve etkili bir tedavi olarak uygulanmıştır [54]. Bu nedenle üstün biyolojik aktivitelere sahip olan imidazolin molekülünün dioksim türevleri oluşturulmuş ve olası antitümör aktiviteleri teorik olarak araştırılmıştır.

İmidazolidin dioksim halkasına sübstütie grup olarak, aromatik ve alifatik yapılı florlu gruplara yer verilmiştir. Bunun nedeni şu anda ticari olan kanser ilaçlarında (Nilutamide, gemcitabine, bicalutamide) [59] flor ve triflorokarbon sübstütientlerinin bulunmakta olduğu ve bunların florsuz türevlerine göre daha başarılı olmalarıdır [55, 60]. Flor içeren bileşiklerin iyi biyolojik aktivitelere sahip olduğu birçok farklı ilaç etken maddesinde gözlemlenmiştir. Bu komplekslerin olağanüstü elektronik özellikleri, hidrojen bağı ile stabilize edilmiş düzlemsel yapılarından ve flor ile sübstütie edilmiş İmidazolidin dioksim ligandının metabolik faaliyetlerdeki etkinliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [61]. Bu sebeple çalışmamızda CF₃ ve F içeren aromatik ve alifatik karbon zincirleri ile sübstütie edilmiş İmidazolidin dioksim ligandlarının platin (II) kompleksleri incelenmiştir.

Seçilen tüm komplekslerin etki mekanizmaları sırasında uğradıkları her bir değişim incelenerek DNA'ya bağlanmaya kader giden yol modellenmiş ve hesaplamaları yapılmıştır.

Diğer pek çok kemoterapötik ilaç gibi cisplatin de DNA ile etkileşime girerek replikasyon ve transkripsiyon gibi yaşamsal hücre faaliyetlerini inhibe eder. Klor konsantrasyonunun düşük olduğu hücre içerisinde cisplatin üzerindeki klorlarının su molekülleri ile yer değiştirerek aktif hale geldiği ve bu sayede DNA'ya daha iyi bağlandığı bilinmektedir. Cisplatinin klor ligandının su ile yer değiştirme reaksiyonunun mekanizması ve DNA'ya bağlanma mekanizması pek çok kuantum kimyasal çalışmaya konu olmuştur [24, 26, 31]. Cisplatinin sulu kompleksinin sitoplazmadan çekirdek içine geçtiğinde de DNA bazlarından Guanin ve Adenin'in N7 atomundan bağlanmayı yüksek öncelikte tercih ettiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [22, 31]. Cisplatin'e benzerlik gösteren aday ilaç molekülleri için de benzer mekanizma çalışmaları gerçekleştirilmiş, enerji profilleri elde edilip ana madde cisplatin ile karşılaştırılmıştır.

L1 ve L2 ligandlarının tüm Platin(II) kompleksleri ve cisplatinin sitoplazmada hidrolizi, ardından da DNA'ya guanin üzerinden bağlanma aşamaları tek tek modellenmiştir (şekil 2.2). n reaktif kompleksler (PRC, pre-reactive complex), ara rnler (INT, intermediates), geçiş durumu (TS, transition state) yapıları ve rnler (PRO, products), reaksiyon türüne (hid: hidroliz veya gua: guanin bağlanması) ve incelenen platin komplekse (1a, 1b, 1c ve 2b) bağlı olarak adlandırılmıştır. Örneğin, PRC^{1a}_{hid} L1aPt için hidroliz reaksiyonunun n reaktif kompleksi iken, PRO^{2a}_{gua} L2aPt için guanin bağlanma reaksiyonunun ürününü temsil eder.



Şekil 2.2: Pt(II) komplekslerinin hidroliz ve DNA bağlanma aşamaları.

Tüm yapıların geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) kullanılarak yapılmıştır. Cisplatin türevlerinin hidrolizi gerçekte de sitoplazma içinde olduğu için hesaplamalar su fazında yapılmıştır. DNA'ya guanin üzerinden bağlanma aşaması ise çekirdekte gerçekleştiği için kompleks +2 yüklü olarak hesaplanmış ve klor iyonları ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Bu yüzden mekanizma hidroliz ve guanin bağlanması olarak iki ayrı kademede değerlendirilmiştir.

Özetle, florlu ve florsuz sübstütientleri bulunan imidazolidin dion türevlerinin platin (II) kompleksleri tasarlanmıştır. Ardından hidroliz ve DNA'ya bağlanma aşamalarının enerji profilleri hesapsal yöntemlerle modellenmiş ve profil üzerindeki yapılar termodinamik ve kinetik açılarından birbirleriyle mukayese edilmiştir. Bunun yanı sıra şu anda ticari olarak kullanılan cisplatin ile de kıyaslanmıştır. Böylece hangi türevin daha iyi aktivite gösterdiği kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

Dünyada hızla yayılan ve ölümcül birçok türü bulunan kansere karşı yeni ve daha etkili bir ilaç olması muhtemel olan ajanlar, günümüz bilim dünyasının insanlığa en faydalı çalışmaları arasında yer almaktadır. Bu çalışmada da etkinliğinin mevcut ilaçlara göre daha fazla olacağına inandığımız bu kompleksleri hesapsal kimya metotları kullanarak değerlendirip olası sentez çalışmaları için yol gösterici bir çalışma olması planlandı.

3. METOT

Komplekslerinin ana iskeletleri oluşturulduktan sonra moleküler mekanik yöntemlerden MP3 ile ön geometrik optimizasyonları yapılmıştır. Ardından geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) B3LYP metodu kullanılarak Gaussian 16, Revision C.01[®] [35] programında yapılmıştır. Geometri optimizasyonları sırasında Grimme'nin dağılım düzeltmesi (D3) [62] hesaplamalara dahil edilmiştir. Platin için Stuttgart/Dresden etkili çekirdek potansiyeli (SDD) kullanılmış, diğer atomlar ise 6-31+G(d,p) baz setiyle hesaplanmıştır. Hidroliz reaksiyonu gerçekte de sitoplazma içinde olduğu için hesaplamalar su fazında yapılmıştır ve hesaplama yöntemi olarak SMD/Water modeli [52] seçilmiştir. Pek çok çalışmada bu yöntemler güvenilir sonuçlar ortaya koymuştur[31, 63, 64]. Guanin bağlanma reaksiyonları ise DNA yakınlarında gerçekleştiği için kompleks +2 yüklü olarak hesaplanmış ve Cl⁻ atomları ortamdaki uzaklaştırılmıştır.

Optimizasyon işlemlerinden sonra moleküllerde Pt(II)'ye bağlı olan Cl atomları birer birer ayrılarak yerlerine su molekülleri eklenip yeniden aynı parametrelerle geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları yapılmıştır. İki su molekülü içeren kompleks içinde su molekülleri ayrılarak Guaninin N7 atomu üzerinden Pt(II)'e bağlanılmıştır. Her bir Cl-H₂O ve H₂O-G(N7) süstitüsyon reaksiyonu için geçiş hal (TS) durumları hesaplanmıştır. Sonuçların kendi aralarında uyumlu olabilmesi için tüm süreç boyunca aynı metotlar kullanılmıştır. Geçiş hali yapılarının doğruluğu hesaplama sırasında elde edilen sanal frekanslar (Imaginary Frequency) üzerinden değerlendirilmiştir. Hesaplanan frekanslar incelenerek süstitüsyon reaksiyonunu temsil edip etmediği kontrol edilmektedir. Bunun yanı sıra içsel reaksiyon koordinatı (Internal Reaction Coordinate - IRC) hesaplamaları yapılarak reaksiyon mekanizması incelenmiştir.

Moleküler yapı görselleştirmeleri CYLview [65] kullanılarak oluşturulmuştur. Serbest enerjiler, 298.15 K ve 1 atm'de, sulu çözelti ortamında, B3LYP/6-31+G(d,p) düzeyinde yapılan hesaplamalardan elde edilen termal serbest enerji düzeltmeleri yapılmıştır.

Yapılan çalışmaların doğruluğunu teyit etmek için teze konu olan moleküllerinin daha hassas hesaplamaları yapılarak enerji doğrulama çalışmaları

yapılmıştır. Moleküllerin hesaplamaları için kullanılan DFT metodu B3LYP/6-31G+(d,p) temel seti için en uygun üst seviye yöntem olarak B3LYP/6-311++g(2df,2pd) temel seti belirlenerek tüm optimize olmuş yapılar için tek nokta enerji hesaplamaları yapıp sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Atomik yükler, aynı teori seviyesinde NPA (Natural Population Analysis) yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır [66]. Tüm sistemler için kimyasal potansiyel (μ), kimyasal sertlik (η) ve elektrofiliklik indeksi (ω) gibi reaktivite göstergeleri, aşağıdaki denklemler kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\mu = -\left(\frac{IP+EA}{2}\right) = -\left(\frac{E_{HOMO}+E_{LUMO}}{2}\right) \quad (3.1)$$

$$\eta = \frac{IP-EA}{2} = \frac{E_{LUMO}-E_{HOMO}}{2} \quad (3.2)$$

Burada, IP ve EA, sırasıyla iyonlaşma potansiyeli ve elektron ilgisi olarak ifade edilir. Koopmans teoremine [67] göre, bu parametreler HOMO ve LUMO enerjilerinin negatifleri olarak ifade edilir: Burada, E_{LUMO} en düşük dolu moleküler orbital ve E_{HOMO} en yüksek dolu moleküler orbitallerin enerjileridir. HOMO ve LUMO, optimize edilmiş molekül geometrilerinden elde edilmiştir. Global elektrofiliklik indeksi (ω), kimyasal potansiyel ve sertlik terimleriyle şu şekilde ifade edilebilir [68]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{\eta} \quad (3.3)$$

4. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE ÇIKTILARI

4.1. Komplekslerin Geometrik Optimizasyonu

Tüm Platin (II) komplekslerinin hidroliz ve guanin bağlanma aşamaları tek tek modellenip geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) B3LYP metodu 6-31G+(d,p) temel seti kullanılarak yapılmıştır. Platin bulunduran komplekslerin hesaplanmasına ise SDD fonksiyonu kullanılmıştır. Cl^- - H_2O yer değiştirme reaksiyonu gerçekte de sitoplazma içinde olduğu için hesaplamalar su fazında yapılmıştır ve hesaplama yöntemi olarak SMD / Water modeli seçilmiştir. H_2O -Guanin yer değiştirme reaksiyonları ise DNA yakınlarında gerçekleştiği için kompleks +2 yüklü olarak hesaplanmış ve Cl^- atomları ortamdaki uzaklaştırılmıştır.

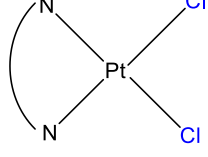
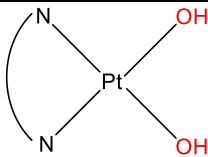
4.2. Reaktivite Hesaplamaları

NPA yük analizi (Tablo 4.1), nötr ve tam hidrolize olan komplekslerin Pt atomunun pozitif yüke sahip olduğunu göstermektedir ve bu pozitif yük, tüm komplekslerde cisplatin ile kıyaslandığında daha yüksektir. Pt atomundaki bu daha yüksek pozitif yük, nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu için metal merkezini daha iyi bir elektrofilik site haline getirecektir. Beklendiği gibi, L1bPt ve L2bPt'deki flor substitüentler, elektron çeken özellikleri nedeniyle, L1aPt'nin flor içermeyen türevlerine kıyasla platin atomunda daha büyük bir pozitif yüke neden olur. Cisplatinin alifatik N atomları büyük bir negatif yüke sahiptir; ancak komplekslerin aromatik N atomları ligand içindeki güçlü π -elektron stabilizasyonu nedeniyle çok daha düşük yüke sahiptir. Nötr ve hidrolize olmuş komplekslerdeki kararsız ligandların Cl ve O atomları tüm kompleksler arasında değişmezken, hidrolize olan komplekslerde beklenildiği gibi, O atomu önemli ölçüde daha negatiftir.

Kimyasal potansiyel (μ), bir verilen molekül içindeki bir atomun elektronları çekme yeteneğini ve dolayısıyla bir elektrofil olarak işlev görebilme kabiliyetini yansıtır. Kimyasal sertlik (η), bir molekülün küçük kimyasal reaksiyonlarda kararlılığı hakkında bilgi sağlar. Elektrofilite indeksi (ω), bir moleküler sistemin bir

nükleofile karşı elektrofilik gücünü ölçer. Bir molekülün elektrofilik gücü ne kadar yüksekse, bir elektrofil olarak reaktivitesi de o kadar yüksektir.

Tablo 4.1: Ligandın Pt atomunun ve N atomlarının doğal yükleri, komplekslerin (yukarıda) ve tamamen hidrolize edilmiş biçimlerinin (aşağıda) kimyasal potansiyeli (μ), kimyasal sertliği (η) ve elektrofiliklik indeksi (ω).

						
	q(Pt)	q(N)	q(Cl)	μ	η	ω
L1aPt	0.254	-0.170	-0.460	-4.14	2.06	4.17
L1bPt	0.258	-0.164	-0.457	-4.22	2.08	4.28
L2bPt	0.257	-0.163	-0.455	-4.27	2.13	4.29
CisPt	0.235	-1.027	-0.501	-4.03	2.45	3.31
						
	q(Pt)	q(N)	q(O)	μ	η	ω
L1aPt	0.689	-0.178	-0.918	-4.42	2.16	4.52
L1bPt	0.696	-0.173	-0.917	-4.53	2.17	4.72
L2bPt	0.699	-0.173	-0.915	-4.70	2.24	4.93
CisPt	0.667	-1.016	-0.920	-4.50	2.59	3.91

Hesaplanan komplekslerin kimyasal potansiyeli cisplatin ile benzerdir; ancak cisplatinin sertliği (ve tam hidroliz olmuş hali) komplekslere göre önemli ölçüde daha yüksektir. Ana fark, elektrofilisite indeksi için hesaplanır, burada elektrofilisite cisplatinden daha düşüktür. Florin substitüsyonları ile elektrofilisite artar, burada en yüksek elektrofilisite L2bPt için hesaplanırken en düşük L1aPt için hesaplanmıştır. Önerilen komplekslerin metal merkezinin artan elektrofilisitesi, imidazolidin dion dioksim ligandının katılmasıyla ilişkilendirilebilir ve bu, komplekslerin hidroliz ve DNA bağlanma reaksiyonları için güçlü reaktivliğini gösterir.

4.3. Reaksiyon Koordinatlarının Oluşturulması

Optimizasyon işlemlerinden sonra moleküllerde Pt(II)'ye bağlı olan Cl⁻ iyonları birer birer ayrılarak yerlerine su molekülleri eklenip yeniden aynı parametrelerle geometrik optimizasyon ve frekans hesaplamaları yapılmıştır. İki su molekülü içeren kompleks içinde su molekülleri ayrılarak Guaninin N7 atomu üzerinden Pt(II)'e bağlanılmıştır. Her bir Cl-H₂O ve H₂O-G(N7) süstitüsyon reaksiyonu için geçiş hal (TS) durumları hesaplanmıştır. Sonuçların kendi içinde uyumlu olabilmesi için tüm süreç boyunca aynı metotlar kullanılmıştır. Geçiş hali yapılarının doğruluğu hesaplama sırasında elde edilen sanal frekanslar (Imaginary Frequency) üzerinden değerlendirilmiştir. GausView program üzerinden hesaplanan frekanslar incelenerek süstitüsyon reaksiyonunu temsil edip etmediği kontrol edilmektedir. Bunun yanı sıra içsel reaksiyon koordinatı (Internal Reaction Coordinate - IRC) hesaplamaları yapılarak geçiş hal yapılarının ileri ve geri yönlü hareketleri incelenmiştir. Mekanizmaya uygun şekilde gerçekleşmeyen süstitüsyonlar hatalı sayılmış, bağ açıları ve uzunlukları yeniden düzenlenerek tekrar hesaplanmıştır.

Reaksiyon koordinatları oluşturulurken sitoplazma içinde gerçekleşen hidroliz ve çekirdek içinde gerçekleşen DNA bağlanması ayrı ayrı gösterilmiştir. Sitoplazmada hesaplama sırasında Cl⁻ iyonların varlığı sebebiyle toplam yük 0 alınırken çekirdek içinde platinden gelen +2 yük dikkate alınmıştır. Hidroliz ve guanin bağlanma basamaklarında başlangıç durumunun enerjisi temel alınarak reaksiyonun devamındaki durumların enerjileri bağl olarak enerji artışları veya azalışları gösterilmiştir.

4.3.1. Hidroliz Basamağı

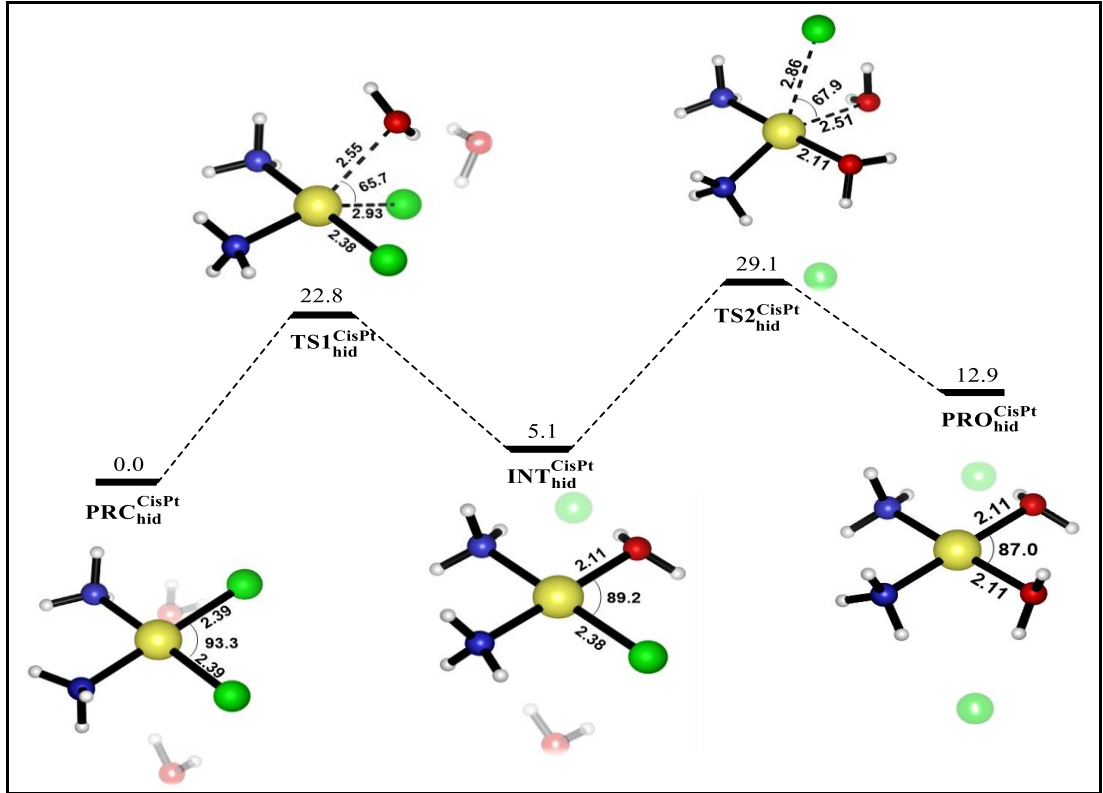
Platin (II) komplekslerinin DNA'ya bağlanmadan önce gerçekleşen ilk tepkimesi, Cl⁻ konsantrasyonunun düşük olduğu hücre içerisinde, cisplatin üzerindeki klorlarının su molekülleri ile yer değiştirmesidir. Bu hidroliz tepkimesi iki aşamalı bir SN2 yer değiştirme mekanizması üzerinden yürür. Her bir adımında bir klor ve bir su molekülü yer değiştirmektedir. Kare düzlemli kompleksler için bu reaksiyonlar, iyonik ligandı serbest bırakmak için metal merkezine saldıran iki

ardışık nükleofil ile reaktan arasındaki bir çarpışma yoluyla ilerler. Böyle bir süreçte, giren molekülün, ayrılan grubun ve metal kompleksinin zayıf bir şekilde bağlı olduğu bir geçiş durumu oluşmaktadır. Dolayısıyla platin komplekslerinin hidroliz tepkime profilleri bu mekanizma üzerinden modellenmiş ve elde edilen hidroliz tepkimesi profilleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Cisplatinin hidrolizi daha önceden çalışılmış olsa da yeni tasarlanan moleküller ile tutarlı bir karşılaştırma yapabilmek için aynı yöntemlerle tekrar hesaplanmıştır.

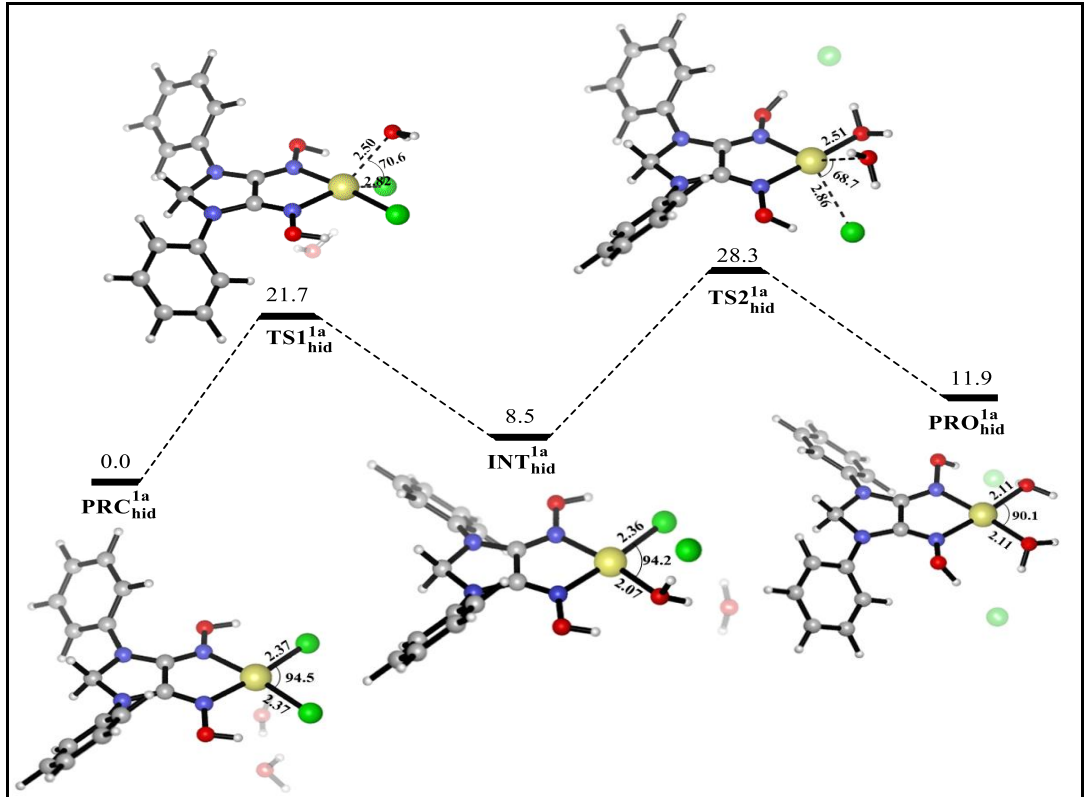
Cisplatin hidroliz tepkimesi profillerinde belirtildiği şeklide platin üzerinde iki klor ligandının bulunduğu buna eşlik eden ve zayıf etkileşimler ile moleküle yaklaşmış olan 2 su molekülünün bulunduğu yapı başlangıç yapısı olarak modellenmiştir. Hidroliz tepkimesinin ilk adımının geçiş konumunda ($TS1_{hid}$), yaklaşan su molekülü ile yapının kare düzlemde üçgen bipiramidal yapıya geçtiği görülmektedir. Sonrasında ise klor ile suyun yer değiştirmiş olduğu ara ürün oluşmaktadır. Bu ara ürün yine kare düzlemseldir ve ayrılan klor ve yeni eklenecek olan su zayıf etkileşimlerde bulunmaktadır.

$TS2_{hid}$ ’de ise yapıya ikinci bir su molekülü bağlanmış ve kare düzlem olan yapı tekrar üçgen bipiramidal hale geçmiştir. Yapıya ikinci bir su molekülü eklenmesinden sonra kompleks tekrar kare düzlem hale geçmiştir. Buraya kadar gelinecek yer kompleksin hücre içine girdiği ve sitoplazmada hidrolize uğradığı yapılardır. Tepkime profili üzerindeki yapılara ait serbest enerji değerleri kcal/mol cinsinden başlangıç yapısına sıfır noktası kabul edilerek bağl olarak verilmiştir.

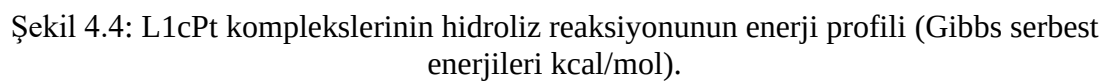
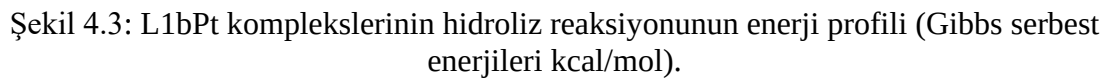
Cisplatin ve diğer platin kompleksleri hidroliz tepkimelerinin birinci ve ikinci adımlarının enerji profilleri Şekil 4.1’den Şekil 4.5’e kadar ayrı ayrı verilmiştir. Cisplatin için ilk adım 22.8 kcal/mol’lük bir enerji gerektirirken, ikinci adım 29.1 kcal/mol enerji gerektirmektedir ve ikinci adım nispeten daha yüksek bir enerji bariyerine sahip olduğu için cisplatinin hidrolizi için hız belirleyici adımdır. Bu sonuçlar literatürde bilinen değerler ile de uyumludur [69].

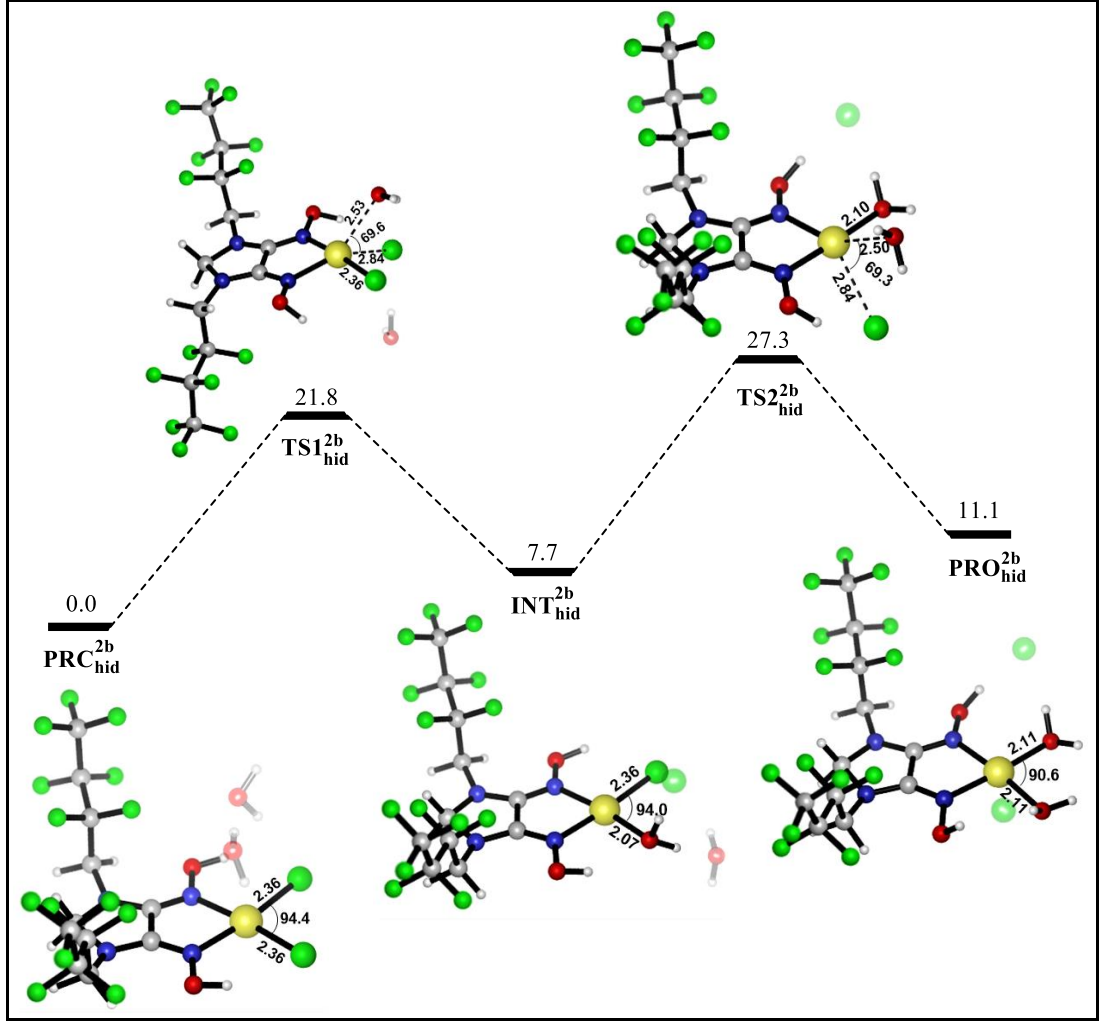


Şekil 4.1: CisPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).



Şekil 4.2: L1aPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).



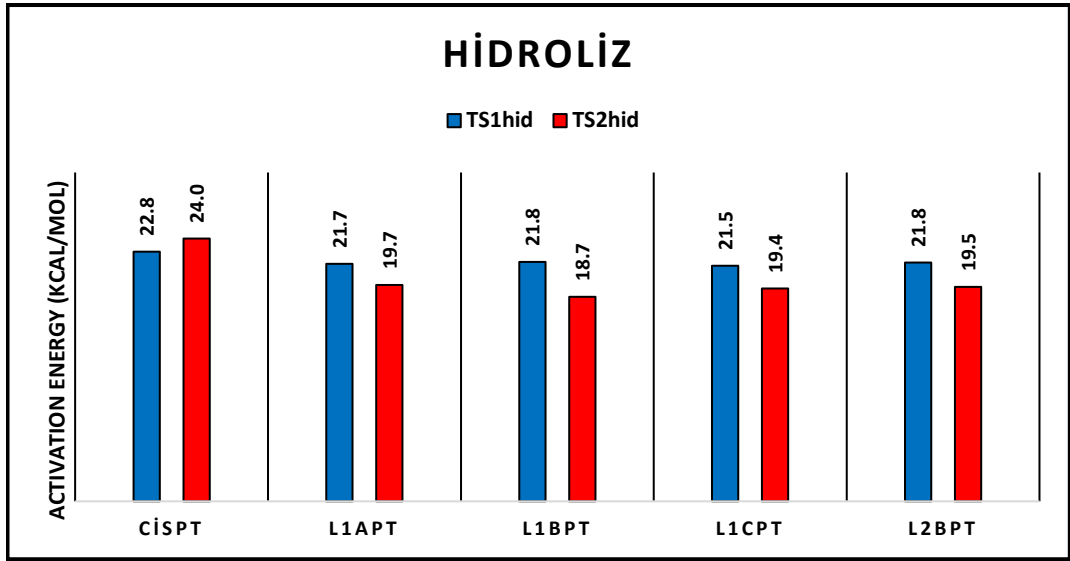


Şekil 4.5: L2bPt komplekslerinin hidroliz reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).

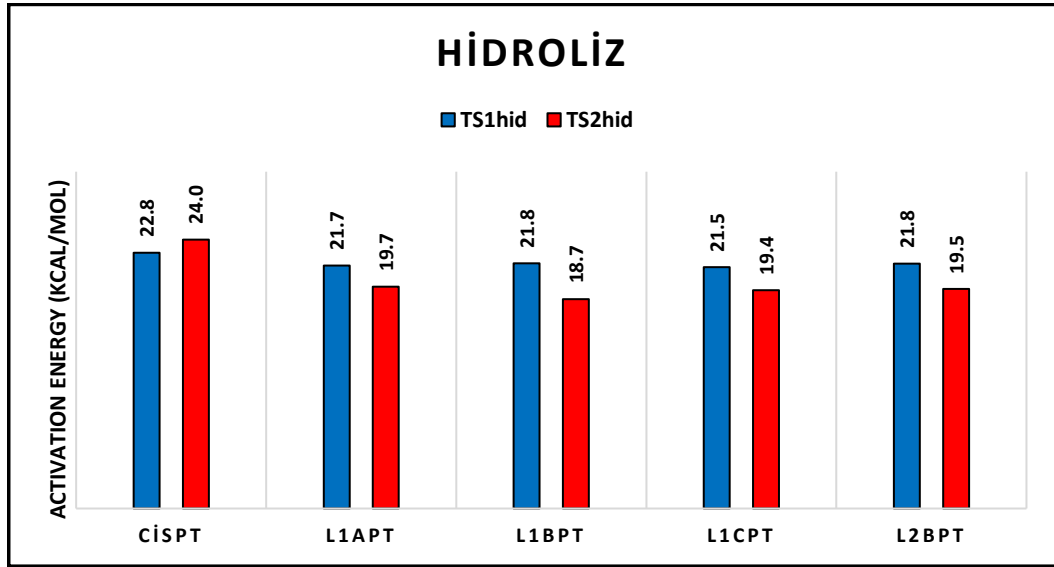
Tablo 4.2: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin hidroliz basamaklarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).

	TS1 _{hid}	TS2 _{hid}	INT _{hid}	PRO _{hid}
CisPt	22.8	24.0	5.1	12.9
L1aPt	21.7	19.7	8.5	11.9
L1bPt	21.8	18.7	8.9	11.1
L1cPt	21.5	19.4	8.3	12.4
L2bPt	21.8	19.5	7.7	11.1

L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin hidroliz aşamasındaki tüm basamaklarının göreceli serbest enerjileri hesaplanmış ve Tablo 4.2’de sunulmuştur. Hidroliz basamağının geçiş hal yapıları, ara ve nihai ürünleri de karşılaştırmalı olarak Grafik 4.1 ve Grafik 4.2 de verilmiştir.



Şekil 4.6: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin Hidroliz aşamasındaki geçiş hal yapılarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).



Şekil 4.7: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin Hidroliz aşamasında ara ve nihai ürünlerin serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).

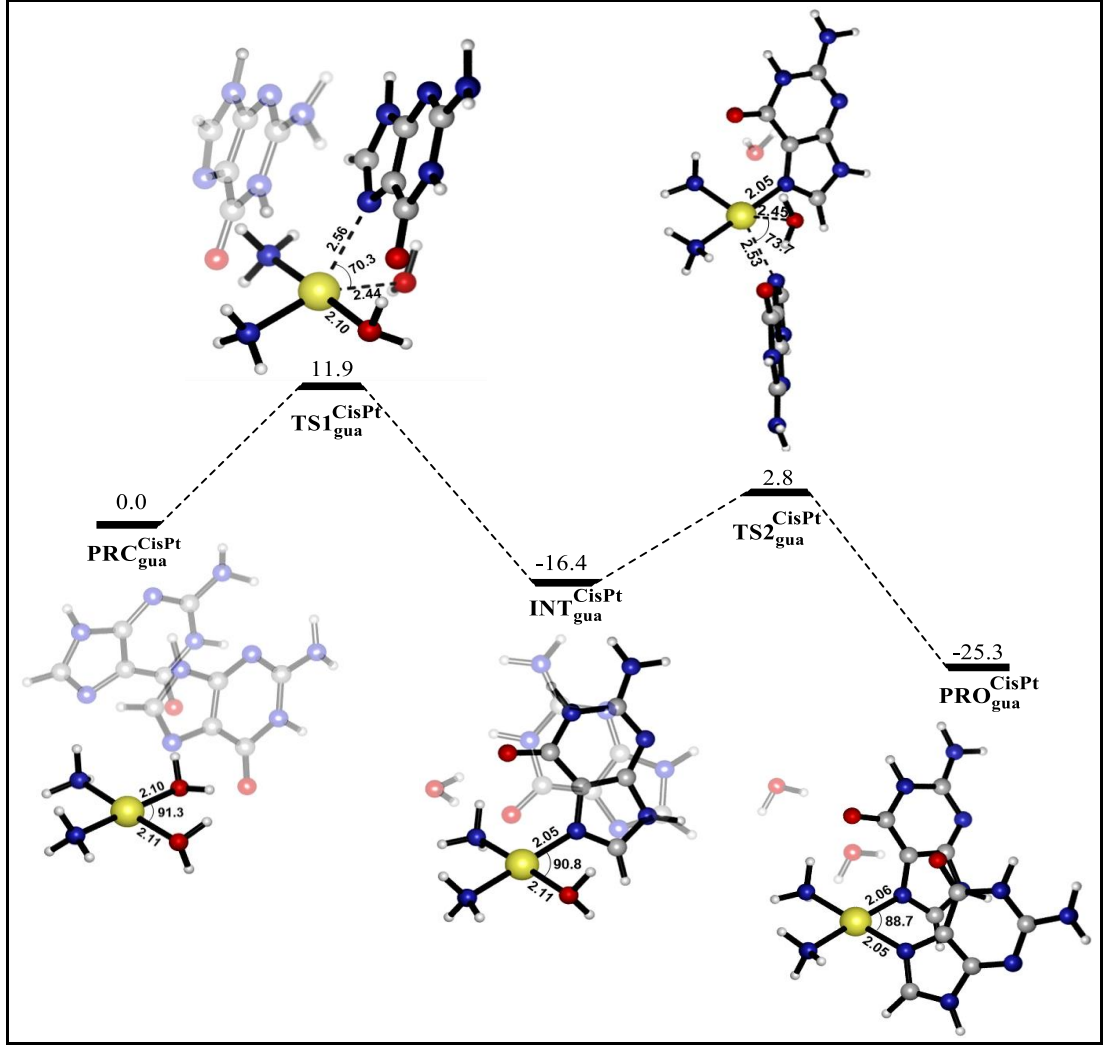
Sonuçlar yorumlandığında komplekslerin hidrolizi genellikle cisplatin'e kıyasla biraz daha düşük bir enerji bariyeri gerektirdiği görülmüştür. İlk hidroliz adımının geçiş durumu enerjisi cisplatin için 22.8 kcal/mol olarak hesaplanmıştır; ancak, bu değer kompleksler için biraz daha düşüktür (21.5-21.8 kcal/mol). İkinci hidroliz adımını gerçekleştirmek için aşılması gereken bariyer cisplatinden (24.0 kcal/mol) çok daha düşüktür ve 15.4-16.5 kcal/mol aralığındadır, bu da komplekslerin

sitoplazmada hidrolize uğrayarak aktif bir yapıya geçmesinin cisplatinden daha kolay olabileceğini düşündürmektedir. Hidroliz reaksiyonu, cisplatin dahil tüm kompleksler için oldukça endergoniktir. Hidroliz reaksiyonunun serbest enerjisi cisplatin için +12.9 kcal/mol iken, incelenen platin komplekslerinin değerleri cisplatinden daha düşük olan 11.1-12.4 kcal/mol aralığındadır.

4.3.2. Guanine Bağlanma Basamağı

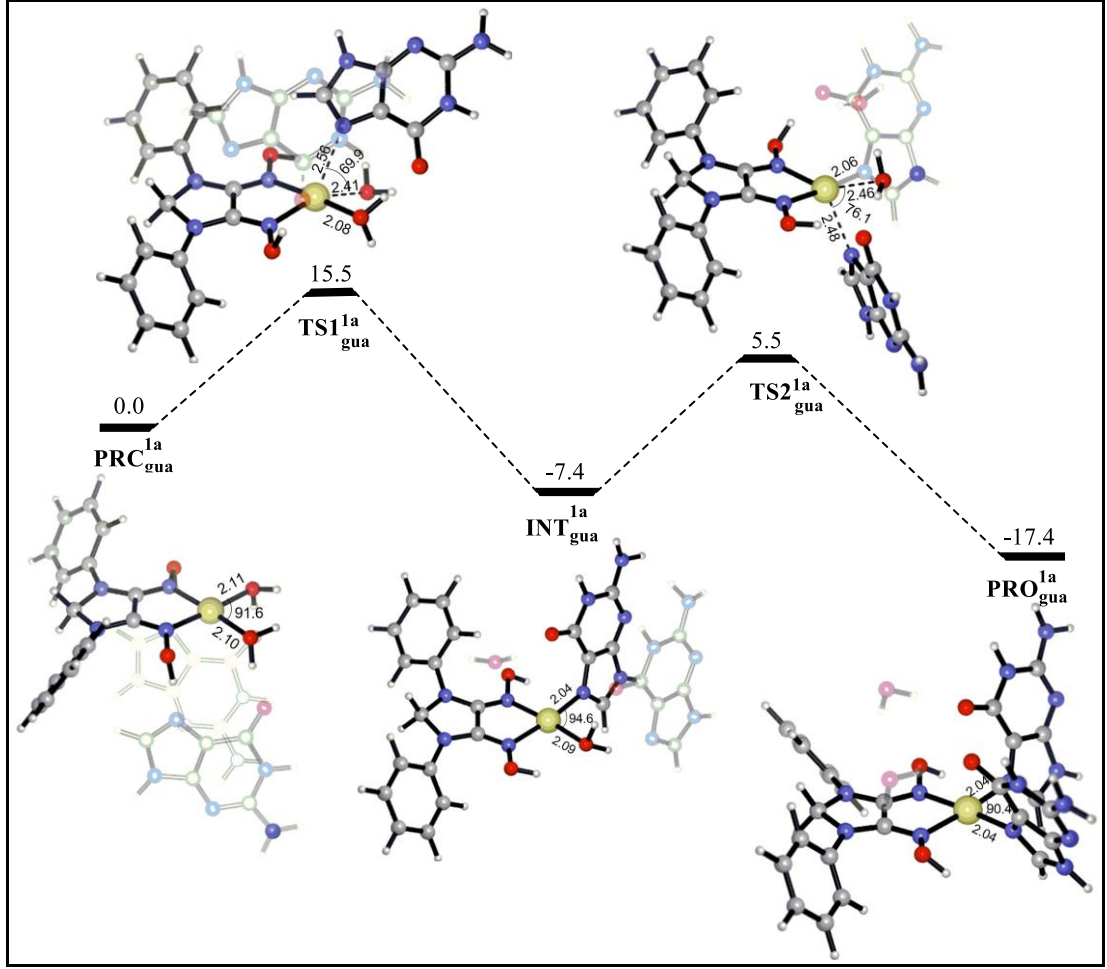
Cisplatinin hidroliz ürünü olan +2 yüklü iki sulu kompleksi DNA tarafından elektrostatik olarak çekilir ve pürin bazlarına bağlanarak DNA'da hasara sebep olur. Pt üzerinden yapılan bağlanma Guaninlerin N7 azotu üzerinden yapılmıştır. Kompleks DNA'ya bağlanırken 2 guanine içeren intastrand crosslink tipi bağlanma biçiminde modellenmiştir. Daha önceki çalışmalara bakıldığında bu bağlanma tipinin %60-65 civarında baskın bir orana sahip olduğu görülmektedir [19]. Yapılan çalışma yeni tip cisplatin türevlerinin tıpta yaygın şekilde antikanser ilacı olarak kullanılan cisPt ile karşılaştırması olduğu için, en yaygın bağlanma tipi üzerinden hesaplamalar yapılmıştır.

Öncelikle hidroliz ürünü olan iki sulu platin kompleksi iki guanine molekülü eşliğinde modellenmiştir. İki sulu kompleks (PRC_{gua}) kare düzlem yapıya sahiptir ve iki guanine bu kompleks ile etkileşim halindedir. Daha sonra ilk guanine N7 atomundan platine doğru yaklaşırken, ayrılacak olan su molekülü ve platin arasındaki bağ uzamıştır. Kare düzlem yapı, üçgen bipiramidal hale geçmiştir. Bu şekilde $TS1_{gua}$ dediğimiz geçiş hali oluşmuştur. $TS1_{gua}$ 'dan hemen sonra görülen ara üründe (INT_{gua}) ise guanine-platin bağı oluşmuş ve su molekülü platinden ayrılmıştır. İkinci bir guaninin yaklaşmasıyla $TS2_{gua}$ yapısı elde edilmiş, yine kare düzlemsel yapıdan üçgen bipiramidal yapıya geçiş gözlemlenmiştir. İkinci suyun tamamen ayrılmasıyla, iki guanine içeren kare düzlem platin kompleksi (PRO_{gua}) elde edilmiştir. Oluşan ve kırılan kritik bağlara ait mesafeler ve ilgili açılar enerji profilleri üzerinde belirtilmiştir. Tepkime profili üzerindeki yapılara ait serbest enerji değerleri kcal/mol cinsinden başlangıç yapısına sıfır noktası kabul edilerek bağıl olarak verilmiştir.

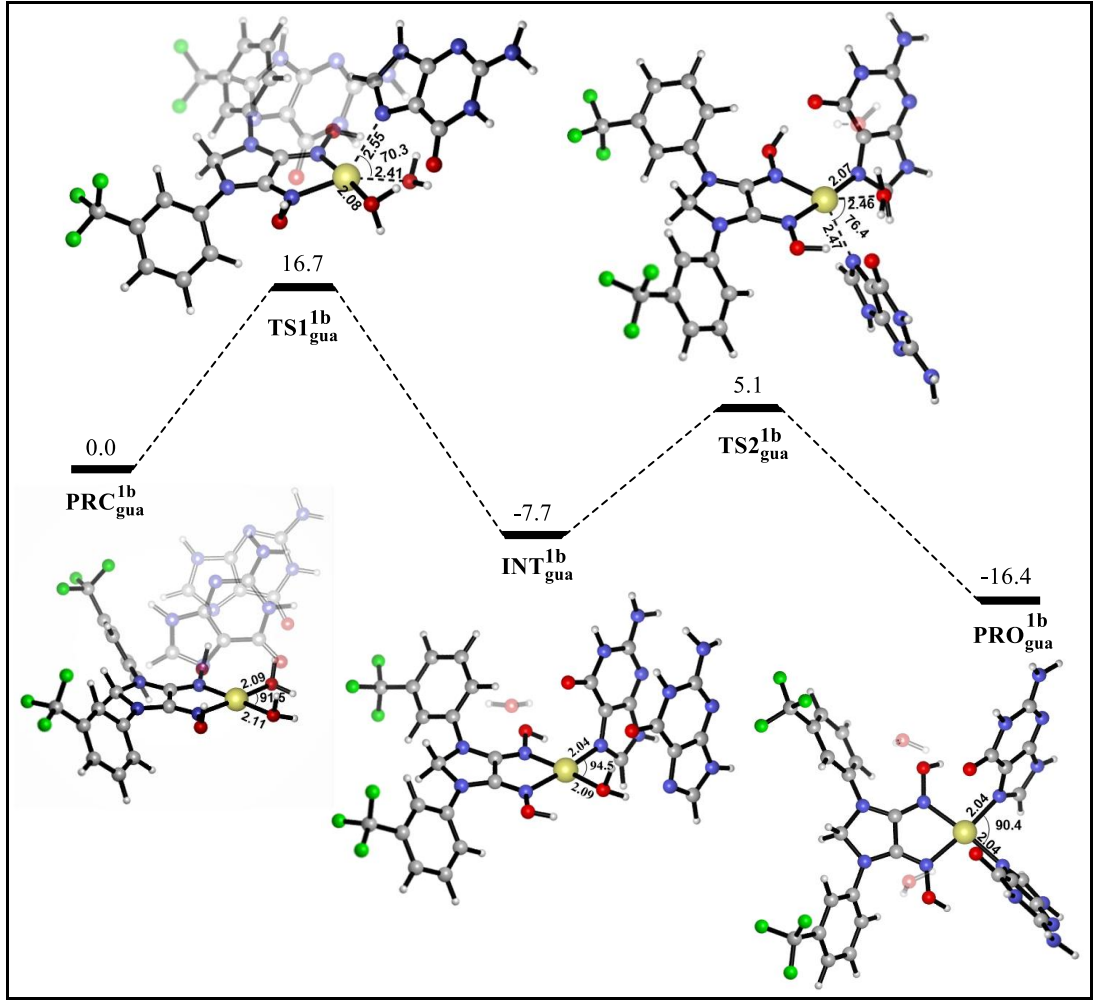


Şekil 4.8: CisPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonu enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).

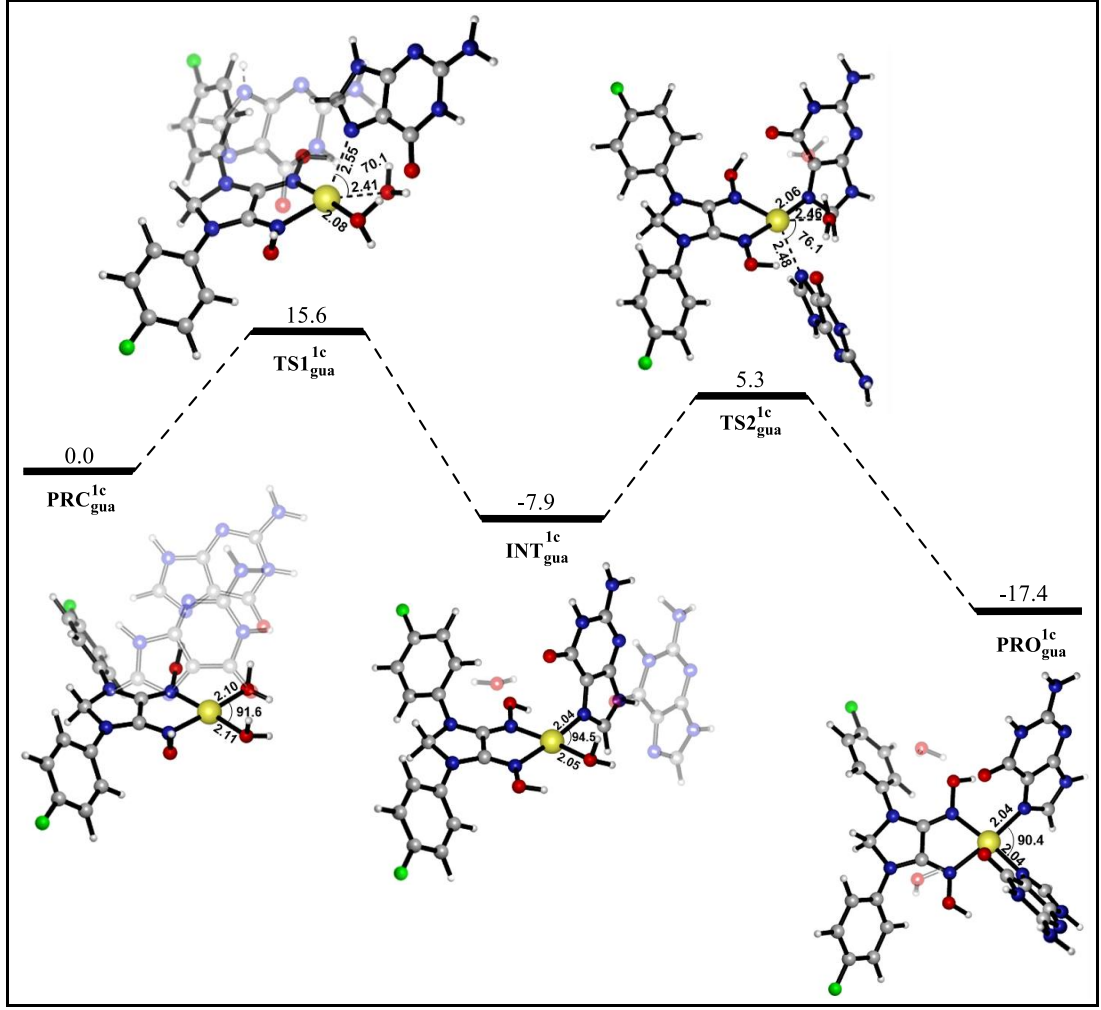
Cisplatinin DNA üzerindeki guanine bağlanma tepkime profili ise Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Diğer Pt(II) komplekslerinin (L1aPt, L1bPt, L1cPt ve L2bPt) guanine bağlanma modelleri ve elde edilen tepkime profilleri de sırasıyla Şekil 4.7-10'da sunulmuştur. Cisplatin için ilk guanine bağlanma bariyeri 11.9 kcal/mol iken, ikinci adım hız belirleyici adımdır ve 19.2 kcal/mol enerji gerektirmektedir. Ancak ara ürünün düşük enerjili ve kararlı yapısı TS2_{gua} enerji bariyerini aşağıya çekmekte ve başlangıç enerji seviyesine göre +2.8 kcal/mol civarında bir bariyere dönüşmektedir.



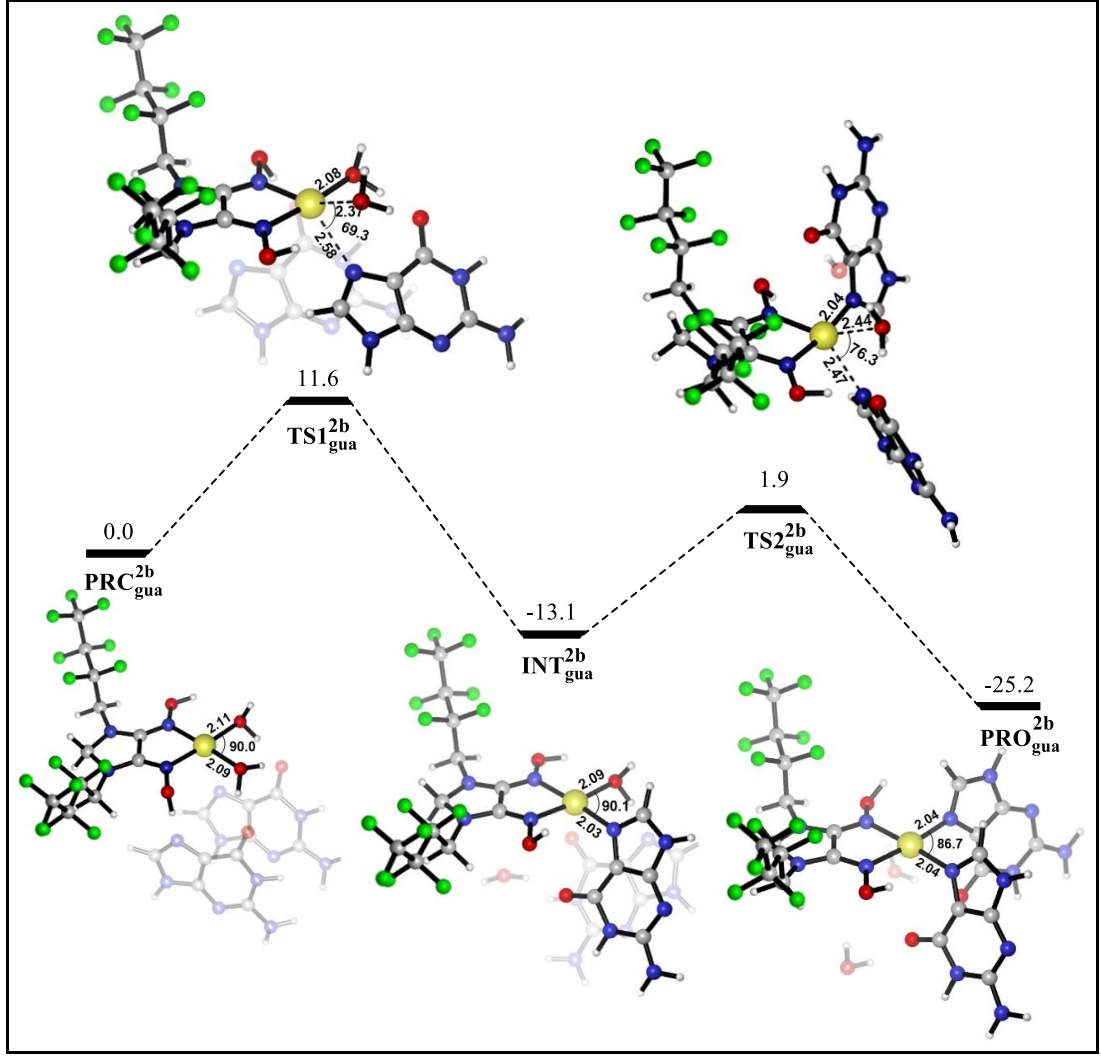
Şekil 4.9: L1aPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).



Şekil 4.10: L1bPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).



Şekil 4.11: L1cPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).



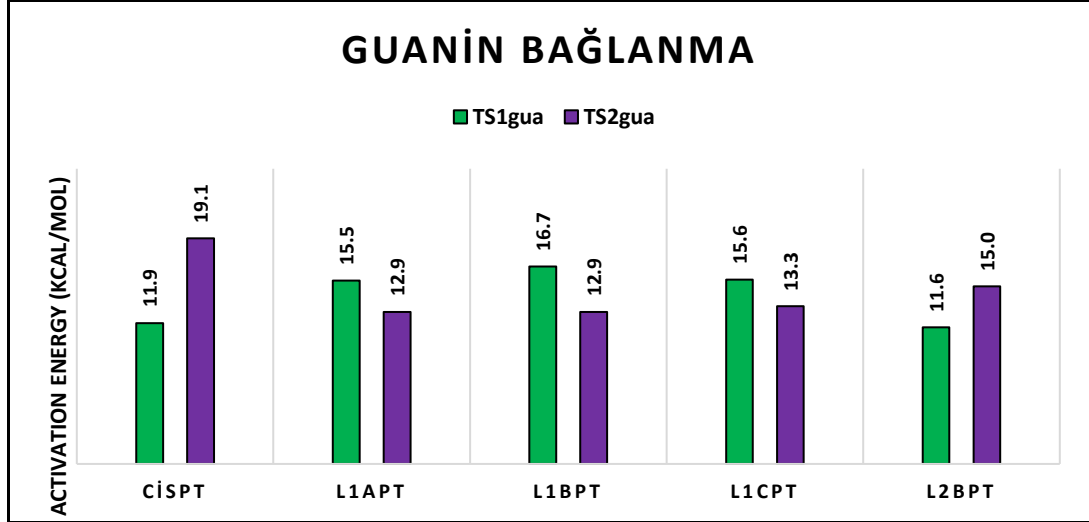
Şekil 4.12: L2bPt komplekslerinin DNA'ya guaninler üzerinden bağlanma reaksiyonunun enerji profili (Gibbs serbest enerjileri kcal/mol).

Tablo 4.3: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA'ya bağlanma basamaklarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).

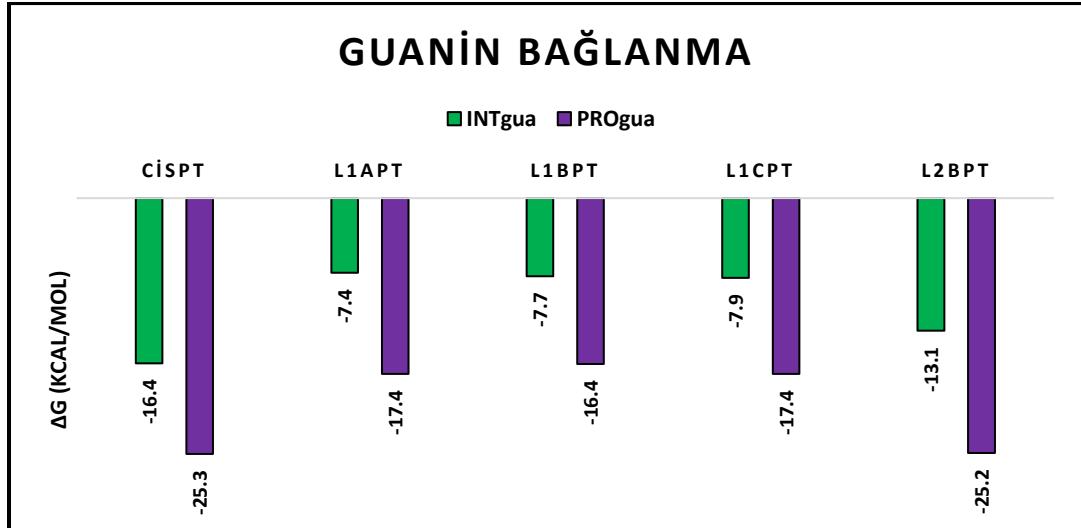
	TS1 _{gua}	INT _{gua}	TS2 _{gua}	PRO _{gua}
CisPt	11.9	-16.4	19.1	-25.3
L1aPt	15.5	-7.4	12.9	-17.4
L1bPt	16.7	-7.7	12.9	-16.4
L1cPt	15.6	-7.9	13.3	-17.4
L2bPt	11.6	-13.1	15.0	-25.2

L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA bağlanması aşamasındaki ara ürünlerin ve geçiş durumlarının göreceli serbest enerjileri

hesaplanmış ve Tablo 4.3'te sunulmuştur. Geçiş hal yapıları, ara ve nihai ürün karşılaştırmaları da ayrıca Grafik 4.3 ve Grafik 4.4'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 4.13: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA'ya bağlanma basamaklarında geçiş hal yapılarının serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).



Şekil 4.14: L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt ve CisPt komplekslerinin DNA'ya bağlanma basamaklarında ara ve nihai ürünlerin serbest enerji karşılaştırmaları (kcal/mol).

Sonuçlara bakıldığında aromatik substitüenlere sahip olan L1aPt, L1bPt, L1cPt kompleksleri için Guanin bağlanma reaksiyonunun belirleyici adımı ilk adımdır ve sırasıyla 15.5, 16.7 ve 15.6 kcal/mol enerji bariyeri gerektirirken, alifatik substitüenlere sahip olan L2bPt kompleksi bu adım için 11.6 kcal/mol enerji gerektirir. İkinci substitüsyonun gerçekleşmesi için aşılması gereken engeller

sırasıyla L1aPt, L1bPt, L1cPt kompleksleri için 12.9, 12.8 ve 13.2 kcal/mol, L2bPt kompleksi için ise 15.0 kcal/mol 'dür. Alifatik substitüenlere sahip olan L2bPt kompleksi için ikinci adım belirleyici adımdır. Cisplatinin Guanin bağlanması L2bPt'ye benzer, ikinci adım belirleyici adım olup birinci adım ve ikinci adım sırasıyla 11.9 ve 19.2 kcal/mol enerji gerektirir. Bu sonuçlar, L1aPt, L1bPt, L1cPt, L2bPt komplekslerinin cisplatine kıyasla DNA'ya daha iyi bağlanacağını göstermektedir, ancak cisplatinin nihai ürünü komplekslere göre daha kararlı bir yapıda olacaktır. Bununla birlikte, Guanin bağlanma reaksiyonu tüm kompleksler için son derece ekzergoniktir. Aromatik yan gruplardan ziyade alifatik ve elektron çekici grupların varlığı nihai yapının daha kararlı olmasını sağladığı gözlemlenmiştir. Bu aşamada cisplatin molekülüne en yakın değerlere sahip olan kompleksimizin de L2bPt olduğu görülmektedir.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, alifatik karbon zincirleri veya aromatik yapılar ile sübstütie edilmiş İmidazolidin dioksim ligandlarına sahip platin (II) komplekslerinin ve flor analoglarının sitotoksik aktivitesi, kuantum mekanik hesaplamalar kullanılarak ticari olarak halen kullanımda olan cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma işlemi sitoplazmadaki hidroliz reaksiyonu ve çekirdek yakınındaki DNA bağlanma reaksiyonu olarak iki şekilde incelenmiştir. Daha kolay hidrolize olan DNA ya daha kolay bağlanıp, daha düşük enerjili bir yapı oluşturarak kararlı bir formda kalan komplekslerin cisplatinden daha etkin olabileceği düşünülmektedir.

Ortaya çıkan verilerin ışığında cisplatin üzerine elektron çekici yan gruplar eklendiğinde, platinin sitoplazma içindeki hidrolizi için daha az enerji gerektiği gözlenmiştir. Hatta bu yan grupların hidrofobik özellikteki flor atomu içermesi diğer moleküllere göre daha düşük enerji gereksinimi sağladığı ve daha kolay hidrolize uğrayıp DNA'ya bağlanma aşamasına hızlı bir şekilde geçebildiğini ortaya koymuştur.

Cisplatin ile diğer kompleksleri karşılaştırdığımızda, yan gruplarda elektron çekici grupların varlığı mekanizmanın ilk basamağı olan hidrolizi kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Mekanizmanın ikinci basamağı olan DNA'ya bağlanma aşamasına bakıldığında ise aromatik yan gruplardan ziyade alifatik ve elektron çekici grupların varlığı nihai yapının daha kararlı olmasını sağladığı gözlemlenmiştir. CisPt molekülüne en yakın değerlere sahip olan kompleksimizin de L2bPt olduğu görülmüştür. Hidroliz reaksiyonu için hesaplanan bariyer yükseklikleri, incelenen tüm kompleksler için benzerdir, ancak cisplatinin enerji bariyerinden biraz daha düşüktür. Guanin bağlanma reaksiyonunun iki adımda gerçekleşmesi durumunda, adım belirleyici olan adım kompleksler arasında farklılık gösterse de hesaplanan enerji bariyerleri cisplatinin enerji bariyerinden önemli ölçüde daha düşüktür, bu da önerilen komplekslerin daha iyi bir aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, önerilen komplekslerin sentezlenmesi ve in-vitro sitotoksik aktivitelerinin değerlendirilmesi için deneysel çalışmalara ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Cramer C.J., (1959), "LE DROIT International médical envisagé du point de vue de la médecine militaire." Wiley Online Library.
- [2] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T., (1965), "Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode [17]." *Nature*. 205, 698–699.
- [3] Bozok Çetintaş V., Eroğlu Z., (2013), "Sisplatin direncinde etkili mekanizmalar." *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 20, 72–79.
- [4] Prestayko A.W., Crooke S.T., Carter S.K., (1980), "Cisplatin, current status and new developments." Academic Press.
- [5] Yang X.L., Wang A.H.J., (1999), "Structural studies of atom-specific anticancer drugs acting on DNA." *Pharmacol Ther*. 83, 181–215.
- [6] Revuelta J., Machetti F., Cicchi S., (2011), Five-Membered Heterocycles: 1, 3-Azoles. In: *Modern Heterocyclic Chemistry*. pp. 809–923.
- [7] Ali D., Alarifi S., Chidambaram S.K., Radhakrishnan S.K., Akbar I., (2020), "Antimicrobial activity of novel 5-benzylidene-3-(3-phenylallylideneamino)imidazolidine-2,4-dione derivatives causing clinical pathogens: Synthesis and molecular docking studies." *Journal of Infection and Public Health*. 13, 1951–1960.
- [8] O'Dwyer P.J., Stevenson J.P., Johnson S.W., (2006), Clinical Status of Cisplatin, Carboplatin, and Other Platinum-Based Antitumor Drugs. In: *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. pp. 29–69.
- [9] Loehrer P.J., Einhorn L.H., (1984), "Cisplatin." *Ann Intern Med*. 100, 704–713.
- [10] Hayes D.M., Cvitkovic E., Golbey R.B., Scheiner E., Helson L., Krakoff I.H., (1977), "High dose Cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis." *Cancer*. 39, 1372–1381.
- [11] Cai L., Yu C., Ba L., Liu Q., Qian Y., Yang B., Gao C., (2018), "Anticancer platinum-based complexes with non-classical structures." *Appl Organomet Chem*. 32,.

- [12] Harrap K.R., (1995), "Initiatives with Platinum- and Quinazoline-based Antitumor Molecules—Fourteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture." *Cancer Res.* 55, 2761–2768.
- [13] Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A., O'Reilly S., Burnell M., Boxall F.E., Siddik Z.H., Judson I.R., Gore M.E., Wiltshaw E., (1989), "Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function." *Journal of Clinical Oncology.* 7, 1748–1756.
- [14] Alberts D.S., Green S., Hannigan E. V., O'Toole R., Stock-Novack D., Anderson P., Surwit E.A., Malvly V.K., Nahhas W.A., Jolies C.J., (1992), "Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in Stages III and IV ovarian cancer." *Journal of Clinical Oncology.* 10, 706–717.
- [15] Kuwahara A., Yamamori M., Nishiguchi K., Okuno T., Chayahara N., Miki I., Tamura T., Inokuma T., Takemoto Y., Nakamura T., Kataoka K., Sakaeda T., (2009), "Replacement of cisplatin with nedaplatin in a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma." *Int J Med Sci.* 6, 305–311.
- [16] Kim D.K., Kim H.T., Cho Y.B., Tai J.H., Ahn J.S., Kim T.S., Kim K.H., Hong W.S., (1995), "Antitumor activity of cis-malonato[(4 R,5 R)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II), a new platinum analogue, as an anticancer agent." *Cancer Chemother Pharmacol.* 35, 441–445.
- [17] Boulikas T., Pantos A., Bellis E., Christofis P., (2007), "Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms." *Cancer Ther.* 5, 537–583.
- [18] McKeage M.J., (2001), "Lobaplatin: a new antitumour platinum drug." *Expert Opin Investig Drugs.* 10, 119–128.
- [19] Ghosh S., (2019), "Cisplatin: The first metal based anticancer drug." *Bioorg Chem.* 88, 102925.
- [20] Tsvetkova D., Ivanova S., (2022), Application of Approved Cisplatin Derivatives in Combination Therapy against Different Cancer Diseases.
- [21] Brozovic A., Ambriović-Ristov A., Osmak M., (2010), "The relationship between cisplatin-Induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin." *Crit Rev Toxicol.* 40, 347–359.

- [22] Florea A.M., Büsselberg D., (2011), “Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects.” *Cancers* (Basel). 3, 1351–1371.
- [23] Web 1, (2023),
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=a440f077-46f6-4688-a209-65bce38d1c92> (Erişim Tarihi: 01.06.2023).
- [24] Petrović M, Todorović D, (2016), “Biochemical and molecular mechanisms of action chemical structure of cisplatin mechanisms of action of cisplatin.” *Medicine and Biology*. 18, 12–18.
- [25] Ishida S., Lee J., Thiele D.J., Herskowitz I., (2002), “Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals.” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99, 14298–14302.
- [26] Rocha C.R.R., Silva M.M., Quinet A., Cabral-Neto J.B., Menck C.F.M., (2018), “DNA repair pathways and cisplatin resistance: An intimate relationship.” *Clinics*. 73, e478s–e478s.
- [27] Ho G.Y., Woodward N., Coward J.I.G., (2016), “Cisplatin versus carboplatin: Comparative review of therapeutic management in solid malignancies.” *Crit Rev Oncol Hematol*. 102, 37–46.
- [28] Fuertes M.A., Castilla J., Alonso C., Pérez J.M., (2002), “Novel concepts in the development of platinum antitumor drugs.” *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2, 539–551.
- [29] Davies M.S., Berners-Price S.J., Hambley T.W., (2000), “Slowing of cisplatin aquation in the presence of DNA but not in the presence of phosphate: Improved understanding of sequence selectivity and the roles of mono-aquated and diaquated species in the binding of cisplatin to DNA.” *Inorg Chem*. 39, 5603–5613.
- [30] Connors T.A., Jones M., Ross W.C.J., Braddock P.D., Khokhar A.R., Tobe M.L., (1972), “New platinum complexes with anti-tumour activity.” *Chem Biol Interact*. 5, 415–424.
- [31] Baik M.H., Friesner R.A., Lippard S.J., (2003), “Theoretical Study of Cisplatin Binding to Purine Bases: Why Does Cisplatin Prefer Guanine over Adenine?” *J Am Chem Soc*. 125, 14082–14092.
- [32] Alderden R.A., Hall M.D., Hambley T.W., (2006), “The discovery and development of cisplatin.” *J Chem Educ*. 83, 728–734.

- [33] Fichtinger-Schepman A.M.J., Lohman P.H.M., van der Veer J.L., den Hartog J.H.J., Reedijk J., (1985), "Adducts of the Antitumor Drug cis-Diamminedichloroplatinum(II) with DNA: Formation, Identification, and Quantitation." *Biochemistry*. 24, 707–713.
- [34] Grimme S., (2011), "Density functional theory with London dispersion corrections." *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 1, 211–228.
- [35] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V., (2016), Gaussian 16, Revision C.01.
- [36] Young D.C., (2001), "A practical guide for applying techniques to real-world problems." A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
- [37] Kozłowski P.M., Adamowicz L., (1993), "Equivalent Quantum Approach to Nuclei and Electrons in Molecules." *Chem Rev*. 93, 2007–2022.
- [38] Coulson C.A., O'Leary B., Mallion R.B., (1978), "Huckel Theory for Organic Chemists." Academic Press.
- [39] Woodward R.B., Hoffmann R., (1965), "Stereochemistry of Electrocyclic Reactions." *J Am Chem Soc*. 87, 395–397.
- [40] Morris P.J.T., (1992), "The technology—science interaction: Walter Reppe and cyclooctatetraene chemistry." *The British Journal for the History of Science*. 25, 145–167.
- [41] Marx D., Hutter J., (2010), Setting the stage: why ab initio molecular dynamics? . In: Marx, D. and Hutter, J. (eds.) *Ab Initio Molecular Dynamics*. pp. 1–8. Cambridge University Press, Cambridge.
- [42] Hohenberg P., Kohn W., (1964), "Density functional theory (DFT)." *Phys. Rev*. 136, B864.
- [43] Kohn W., Sham L.J., (1965), "Self-consistent equations including exchange and correlation effects." *Physical Review*. 140, A1133--A1138.
- [44] Tsuneda T., (2014), "Density Functional Theory in Quantum Chemistry." Springer Tokyo.
- [45] Palafox M.A., (2018), "DFT computations on vibrational spectra: Scaling procedures to improve the wavenumbers." *Density Functional Theory: Advances in Applications*. 3, 147–191.

- [46] Becke A.D., (1993), "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange." *J Chem Phys.* 98, 5648–5652.
- [47] Lee C., Yang W., Parr R.G., (1988), "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Phys Rev B.* 37, 785–789.
- [48] Ramachandran K.I., Deepa G., Namboori K., (2008), "Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications."
- [49] Erdem S., (2006), "Hesapsal Organik Kimya Ders Notları Fen bilimleri enstitüsü marmara üniversitesi/İstanbul." Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Programı.
- [50] Orville-Thomas W.J., (1996), "Atoms in Molecules — a Quantum Theory." Clarendon Press.
- [51] Scalmani G., Frisch M.J., (2010), "Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism." *Journal of Chemical Physics.* 132, 114110.
- [52] Marenich A. V., Cramer C.J., Truhlar D.G., (2009), "Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions." *Journal of Physical Chemistry B.* 113, 6378–6396.
- [53] Bekaroglu O., (1985), "Synthesis Of 1, 3-Diphenyl-4, 5-3Is(Hydroxyimino)ImidaZolidine And Its Complexes With Nickel(Ii), Cobalt(Ii), Copper(Ii), Palladium(Ii), And Uranyl(Vi)." *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry.* 15, 61–73.
- [54] Schepetkin I.A., Plotnikov M.B., Khlebnikov A.I., Plotnikova T.M., Quinn M.T., (2021), Oximes: Novel therapeutics with anticancer and anti-inflammatory potential.
- [55] Kaya Y., Icsel C., Yilmaz V.T., Buyukgungor O., (2014), "Palladium(II) and platinum(II) complexes of a new imineoxime ligand - Structural, spectroscopic and DFT/time-dependent (TD) DFT studies." *J Organomet Chem.* 752, 83–90.
- [56] Sarmah P., Deka R.C., (2008), "Solvent effect on the reactivity of cis-platinum (II) complexes: A density functional approach." *Int J Quantum Chem.* 108, 1400–1409.

- [57] Lucas M.F.A., Pavelka M., Alberto M.E., Russo N., (2009), "Neutral and acidic hydrolysis reactions of the third generation anticancer drug oxaliplatin." *Journal of Physical Chemistry B*. 113, 831–838.
- [58] Alberto M.E., Lucas M.F., Pavelka M., Russo N., (2008), "The degradation pathways in chloride medium of the third generation anticancer drug oxaliplatin." *Journal of Physical Chemistry B*. 112, 10765–10768.
- [59] Bednarczyk-Cwynar B., Zaprutko L., (2015), "Recent advances in synthesis and biological activity of triterpenic acylated oximes." *Phytochemistry Reviews*. 14, 203–231.
- [60] Sayin K., Karakaş D., (2018), "Computational investigations of trans-platinum(II) oxime complexes used as anticancer drug." *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 188, 537–546.
- [61] Pavelka M., Lucas M.F.A., Russo N., (2007), "On the hydrolysis mechanism of the second-generation anticancer drug carboplatin." *Chemistry - A European Journal*. 13, 10108–10116.
- [62] Grimme S., (2006), "Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation." *Journal of Chemical Physics*. 124, 34108.
- [63] Kumar Tarai S., Mandal S., Bhaduri R., Pan A., Venkata Pera Reddy B., Misra K., Ch. Moi S., (2022), "Theoretical hydrolysis mechanism of anticancer Pt(II) and Pd(II) dichloro complexes with N, N bidentate chelator in aqueous medium and their molecular docking." *Chem Phys*. 553, 111390.
- [64] Kumar A., Gatto G., Delogu F., Pilia L., (2020), "DFT study of [Pt(Cl)2L] complex (L = rubeanic acid) and its derived compounds with DNA purine bases." *Chem Phys*. 530, 110646.
- [65] Legault C.Y., (2009), CYLview, <https://www.cylview.org/>.
- [66] Reed A.E., Weinstock R.B., Weinhold F., (1985), "Natural population analysis." *J Chem Phys*. 83, 735–746.
- [67] Koopmans T., (1934), "Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms." *Physica*. 1, 104–113.
- [68] Parr R.G., Szentpály L. V., Liu S., (1999), "Electrophilicity index." *J Am Chem Soc*. 121, 1922–1924.

- [69] Raber J., Zhu C., Eriksson L.A., (2004), "Activation of anti-cancer drug cisplatin - Is the activated complex fully aquated?" *Mol Phys.* 102, 2537–2544.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimimi Tavas ilçesinin çeşitli okullarında tamamladım. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne girmeye hak kazandım. 2008 yılında bu bölümden mezun olarak aynı yıl K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya bölümünde yüksek lisansa başladım. Burada bir yıl İngilizce hazırlık eğitimi aldıktan sonra 2009 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Müh. ve Fen Bilimleri Enstitüsü Fizikokimya Bilim dalında yüksek lisansa başladım. 2011 yılında yüksek lisansı bitirip aynı enstitü ve bölümde doktora eğitimime başladım.

EKLER

Ek A: Tez Çalışması Kapsamında Yapılan Yayınlar

Emirik, Ö.F., Şanlı, C., Ahsen, V., Gürek, A.G., Dedeoglu, B., (2023), “Theoretical investigation of the hydrolysis and DNA binding of platinum (II) complexes of imidazolidine dioximes.”, Mol. Phys., e2236244.