

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

**MONOAMİN OKSİDAZ ENZİMİNİN OKSAZOLİDİNON VE
BENZERİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER İLE
İNAKTİVASYONUNUN KİMYASAL OLARAK
MODELLENMESİ**

Ümüt BOZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Safiye ERDEM**

İSTANBUL 2006

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

**MONOAMİN OKSİDAZ ENZİMİNİN OKSAZOLİDİNON VE
BENZERİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER İLE
İNAKTİVASYONUNUN KİMYASAL OLARAK
MODELLENMESİ**

Ümüt BOZ
(Kimya Öğretmeni)
(141102620030476)

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Safiye ERDEM**

İSTANBUL 2006

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince her türlü yardımını ve ilgisini esirgemeyen ve herşeye rağmen beni destekleyen, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Safiye S. ERDEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na (BAPKO) bu tez çalışmasının projesine verdiği destekten dolayı şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarımda bana çok yardımcı olan arkadaşım Mehmet Ali AKYÜZ'e ve diğer arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Ayrıca çalışmam süresince maddi ve manevi desteklerinden dolayı sevgili annem Cemile BOZ'a ve babam Gazi BOZ'a çok teşekkür ediyorum.

Haziran-2006

Ümüt BOZ

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
YENİLİK BEYANI	VIII
SEMBOL LİSTESİ	IX
KISALTMALAR	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
TABLO LİSTESİ	XIII
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER	7
II.1. ENZİMLER	7
II.2.1. Enzimler ve Koenzimler.....	7
II.2.2. Enzim İnhibisyonu.....	10
II.2.2.1 Geri Dönüşümsüz (İrreversibl) Enzim İnhibisyonu..	10
I.2.2.2 Geri Dönüşümlü Enzim İnhibisyonu	11
a-) Kompetitif inhibisyon.....	11
b-) Unkompetitif inhibisyon.....	11
c-) Nonkompetitif inhibisyon.....	11

II.2. MONOAMİN OKSİDAZ	12
II.2.1 Mao'nun Amin Oksitleme Mekanizması	16
II.2.2 Tek Elektron Transferli Mekanizma	17
II.2.3 Mao'nun İnaktivasyonu.....	19
BÖLÜM III. YÖNTEM	22
III.1. KUANTUM MEKANİĞİ.....	22
III.1.1.Hartree-Fock“Self-ConsistentField” Metodu(HF-SCF)	23
III.1.1.1. RHF.....	26
III.1.1.2. UHF.....	26
III.1.2. Geçiş Konumlarının Bulunması ve Tanınması.....	27
III.1.3. Frekans Hesaplamaları.....	28
III.2. AB INITIO MOLEKÜLER ORBİTAL TEORİSİ.....	30
III.2.1. Temel Kümeler.....	30
III.2.2. Elektron Korelasyonu / Konfigürasyon Etkileşimi (CI)	31
III.3. YOĞUNLUK FONKSİYONELİ TEORİSİ, DFT.....	32
III.3.1. Hibrit Fonksiyoneller.....	34
III.3.2 DFT Yönteminin Avantajı.....	34
III.4. REAKSİYON TERMODİNAMİĞİ.....	35
III.4.1 Reaksiyonların Entalpi ve Serbest Enerjileri	35
III.4.2. Sıfır noktası enerjileri ve termal enerji.....	35
III.4.3. Aktivasyon Enerjisi	36
III.5.ÇALIŞMADA İZLENEN YÖNTEM.....	37
BÖLÜM IV. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	40
IV. 1.1 HF/6-31G* Yönteminden Elde Edilen Sonuçlar.....	44
IV.1.2 B3LYP/3-21G*. Yönteminden Elde Edilen Sonuçlar.....	60
IV.1.3. B3LYP/6-31G*. Yönteminden Elde Edilen Sonuçlar....	61
BÖLÜM V. GENEL DEĞERLENDİRME.....	62
KAYNAKLAR	65
EKLER	68
ÖZGEÇMİŞ	69

ÖZET

MONOAMİN OKSİDAZ ENZİMİNİN OKSAZOLİDİNON VE BENZERİ HETEROSİKLIK BİLEŞİKLER İLE İNAKTİVASYONUNUN KİMYASAL OLARAK MODELLENMESİ

Monoamin oksidaz enzimi biyolojik aminlerin oksitlenmesinden sorumludur. Bu enzimi inhibe eden bileşikler depresyon ve Parkinson tedavilerinde kullanılmaktadır. Ancak mevcut ilaçların birçok yan etkileri bulunduğundan, çok daha spesifik yeni MAO inhibitörlerine hala ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer yandan, MAO inhibisyon mekanizmasını aydınlatmak amacı ile birçok çalışma yapılmasına rağmen, konu hala açıklığa kavuşmamıştır.

Proje kapsamında R. B. Silverman tarafından önerilen inaktivasyon mekanizması kuvantum kimya hesaplamaları ile modellenerek test edilmiştir. Bu hipoteze göre, inaktivasyona neden olan, enzimin sistein ucuna kovalent bağlanan bir araürünün oluşmasıdır. Araürün yeterince kararlı ise enzimi uzun süre inhibe edebilir. Kararlılığın, aminin α karbonuna yakın heteroatomların elektron çekebilme etkisinden kaynaklandığı önerilmiştir. Bir süre sonra, araürünün β -eliminasyon ile parçalanması sonucu enzim tekrar aktif haline geri dönebildiğinden, aktivasyon enerjisi arttıkça enzimin inhibe olma süresi uzamaktadır.

Bu çalışmada, önerilen kovalent araürünleri temsil etmek üzere sekiz heterosiklik metiltiyoamin türevi seçilmiştir. Bunların β -eliminasyonlarının aktivasyon enerjileri ab initio ve DFT yöntemleri ile hesaplanmıştır. α karbona daha yakın kuvvetli elektron-çekici atomlara sahip araürün modellerinin daha yüksek aktivasyon enerjilerine sahip oldukları, yani daha kararlı oldukları görüldü. Hesaplanan aktivasyon enerjileri, literatürdeki enzim inaktivasyon ölçümlerine göre önerilen, araürünlerin relatif kararlılıkları ile iyi bir uyum göstermiştir.

Bu hesaplama sonuçları önerilen inaktivasyon mekanizmasını desteklemektedir. Ayrıca, enzime bağlanabilen moleküllere, mantıklı bir şekilde elektron-çekici bölümler takarak, yeni ve seçici inaktivatörlerin tasarlanabileceğini işaret etmektedir.

Haziran 2006

Ümüt BOZ

ABSTRACT

CHEMICAL MODELLING OF THE INHIBITION OF MONOAMINE OXIDASE ENZYME BY OXAZOLIDINONE AND SIMILAR HETEROCYCLIC COMPOUNDS

The enzyme monoamine oxidase is responsible from the oxidation of biological amines. The compounds that inhibit this enzyme are used for the treatment of depression and Parkinson's disease. However, the available drugs have various side effects. Therefore, very specific new MAO inhibitors are still needed. On the other hand, although considerable amount of work has been done to enlighten the inactivation mechanism of MAO, the subject is still not completely understood.

In this project, inactivation mechanism proposed by R. B. Silverman was modeled and tested by quantum chemical calculations. According to his hypothesis, inactivation results from the formation of a covalent adduct to a cysteine residue in the enzyme. If the adduct is stable enough the enzyme is inhibited for a long time. The stability was proposed to arise from the electron-withdrawing effect of the heteroatoms near the α carbon of the amine. After a while, enzyme can turn to its active form as a result of adduct breakdown by β -elimination. Therefore, as the activation energy of this elimination increases inhibition lasts longer time.

In this study, eight heterocyclic methylthioamine derivatives were selected to represent the proposed covalent adducts. Activation energies related to their β -elimination reactions were calculated using ab initio and DFT methods. The adduct models having stronger electron-withdrawing atoms nearer to α carbon exhibited larger activation energies, indicating more stable adducts. Calculated activation energies were in good agreement with the relative stabilities of the adducts proposed by enzyme inactivation measurements in the literature.

These computational results support the proposed inactivation mechanism. They also indicate that it is possible to rationally design new and selective inactivators, simply by incorporation of electron-withdrawing moieties to the molecules capable of binding to the enzyme.

Haziran 2006

Ümüt BOZ

YENİLİK BEYANI

MAO ENZİMİNİN OKSAZOLİDİNON VE BENZERİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER İLE İNHİBİSYONUNUN KİMYASAL MODELLENMESİ

Literatürde MAO inhibisyonu ile ilgili oldukça fazla çalışma bulunmasına rağmen inhibisyon mekanizması hala tartışılan bir konudur. MAO'ın inhibe edilme derecesi, inhibisyon sırasında oluşan enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılıkları ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde şu ana kadar yapılan çalışmalarda enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılıkları, enzim geri-aktivasyon hızları karşılaştırılarak dolaylı yollarla ve varsayımlara dayanarak tartışılmıştır. Doğrudan bunları ölçebilecek bir yöntem kullanılmamıştır. Bu çalışmada ise, enzimin tekrar aktive olmasını sağlayan, enzim-substrat ara ürünlerinin parçalanma tepkimeleri modellenerek aktivasyon enerjileri hesaplanmıştır. Böylece söz konusu ara ürünlerin kararlılıkları ilk defa doğrudan ölçülebilmektedir. Deneysel verilerden dolaylı yollarla tahmin edilen kararlılık sıralaması ile doğrudan hesaplanan aktivasyon enerjileri karşılaştırılmıştır. Elde edilen uyumlu sonuçlar R. B. Silverman tarafından önerilen inhibisyon mekanizmasını desteklemektedir.

Haziran 2006

Doç.Dr.Safiye ERDEM

Ümüt BOZ

SEMBOL LİSTESİ

R	: Alkil grubu
E_{el}	: Elektronik enerji
E_o	: Elektronik enerji ile sıfır noktası enerjisi toplamı
E	: E _o ve termal enerjilerin toplamı
E_v	: Titreşim enerjisi
E_r	: Dönme enerjisi
E_t	: Öteleme enerjisi
H	: Entalpi
G	: Gibbs serbest enerji
T	: Sıcaklık (Kelvin)
ΔE_e^o	: 0° K'de ürünler ve reaktantlar arasındaki enerji farkı
ΔG	: Gibbs enerji değişimi
ΔH	: Entalpi değişimi
E_a	: Aktifleşme enerjisi
H	: Hamilton operatörü
E	: Enerji
Ψ	: Dalga fonksiyonu
C_i	: Katsayılar
φ_μ	: Atomik orbitaller
E₀	: En düşük enerji
ψ₀	: Temel durum moleküler dalga fonksiyonu
E^T	: Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerji
E^V	: Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerji
E^J	: Elektron-elektron itmesi

E^X : Diğer elektron-elektron etkileşimlerini kapsar. Değişim-korelasyonu olarak adlandırılır.

E^X : Değişim fonksiyoneli

KISALTMALAR

IRC	: Intrinsic Reaction Coordinate
LCAO	: Linear Combination of Atomic Orbitals
RHF	: Kısıtlanmış Hartree-Fock
UHF	: Kısıtlanmamış Hartree-Fock
SCF	: Self-Consistent Field
STO	: Slater Tipi Orbitaller
MO	: Moleküler Orbital
AO	: Atomik Orbital
DFT	: Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
B3LYP	: Becke'nin Lee-Young-Parr ile üç parametrelili fonksiyoneli
TS	: Geçiş Konumu
E_g	: Gaz Fazındaki Enerji
E_s	: Sulu Fazdaki Enerji
G	: Gibbs serbest Enerjisi
S	: Entropi

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil I.1. MAO'nun aminleri farklı yollarla iminlere dönüştürme mekanizması	2
Şekil I.2. Çalışma konusu olan heterosiklik bileşikler.....	3
Şekil I.3. Araürünün parçalanma reaksiyonu (R= oksazolidinon, laktam, laktonv.s.)	4
Şekil I.4 Üzerinde çalışılacak heterosiklik bileşikler.....	6
Şekil II.1 MAO'nun seçici substrat ve inhibitörleri	13
Şekil II.2 Monoamin oksidaz'ın aktif bölgesindeki FAD	13
Şekil II.3 Flavin içeren MAO B'nin detaylı yapısı.....	14
Şekil III.4. Mao Enziminin Etkilediği nörotransmitterler	15
Şekil II.5 İnsan MAO B'sinin monomerik üç boyutlu yapısı	15
Şekil II.6 MAO enziminin, biyolojik aminleri oksidatif deaminasyon ile imine dönüştürme mekanizması	16
Şekil II.7. İnsan MAO B'sinin üç boyutlu yapısı	18
Şekil III.1. Elektron korelasyonu ve temel küme ilişkisi	32
Şekil III.2. $A_2 + B_2 \rightleftharpoons A_2B_2 \rightleftharpoons 2AB$ hayali tepkimesi	36
Şekil III.3. $A_2 + B_2 \rightleftharpoons A_2B_2 \rightleftharpoons 2AB$ hayali tepkimesine ilişkin potansiyel enerji diyagramı	37
Şekil III.4. Model bileşik	38
Şekil.IV.1. Model moleküllerin geçiş konumundaki duruşları	42
Şekil.IV.2. Potansiyel inhibitörlerin model moleküllerine ait geçiş konumlarının 3-boyutlu görüntüleri	43

TABLO LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo IV.1 Tepkimelerin giren konumlarına ait PM3 yönteminden elde edilen enerjiler	45
Tablo IV.2 Tepkimelerin geçiş konumlarına ait PM3 yönteminden elde edilen enerjiler	46
Tablo IV.3. PM3 yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktan enerjisi),(kkal/mol).....	47
Tablo IV.4 Tepkimelerin giren konumlarına ait HF/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler	48
Tablo IV.5 Tepkimelerin geçiş konumlarına ait HF/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler	49
Tablo IV.6 HF/6-31G* yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi), kkal/mol	50
Tablo IV.7 Tepkimelerin giren konumlarına ait HF/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler.	51
Tablo IV.8. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait HF/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler	52
Tablo IV.9. HF/6-31G* yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi), kkal/mol.....	53
Tablo IV.10. Tepkimelerin giren konumlarına ait B3LYP/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler	54
Tablo IV.11. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait B3LYP/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler.	55
Tablo IV 12. B3LYP/3-21G* yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi), kkal/mol	56
Tablo IV.13 Tepkimelerin geçiş konumlarına ait B3LYP/6-31G* Yönteminden elde edilen enerjiler	57
Tablo IV.14 Tepkimelerin giren konumlarına ait B3LYP/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler.....	58

Tablo IV.15 B3LYP/6-31G*yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi), (kkal/mol.).....	59
--	-----------

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Monoamin oksidaz (MAO) flavin koenzim bulunduran ve birçok biyolojik aminin degradasyonundan sorumlu bir enzimdir. MAO-A ve MAO-B olarak iki şekilde bulunur. Parkinson hastalığı esnasında metabolizmada var olan dopamin miktarında azalma olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Parkinson hastalığının tedavisi için dopamin parçalanmasından sorumlu MAO-B enzimini inaktive eden bileşikler ilaç olarak kullanılmaktadır. Depresyon esnasında ise beyindeki serotonin miktarının azaldığı bulunmuştur. Bu azalmanın engellenmesi için metabolizmadaki görevi serotoninin parçalanması olan MAO-A enzimi inaktive edilir. Bu nedenle MAO-A inaktivatörleri antidepresif etki göstermekte ve depresyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

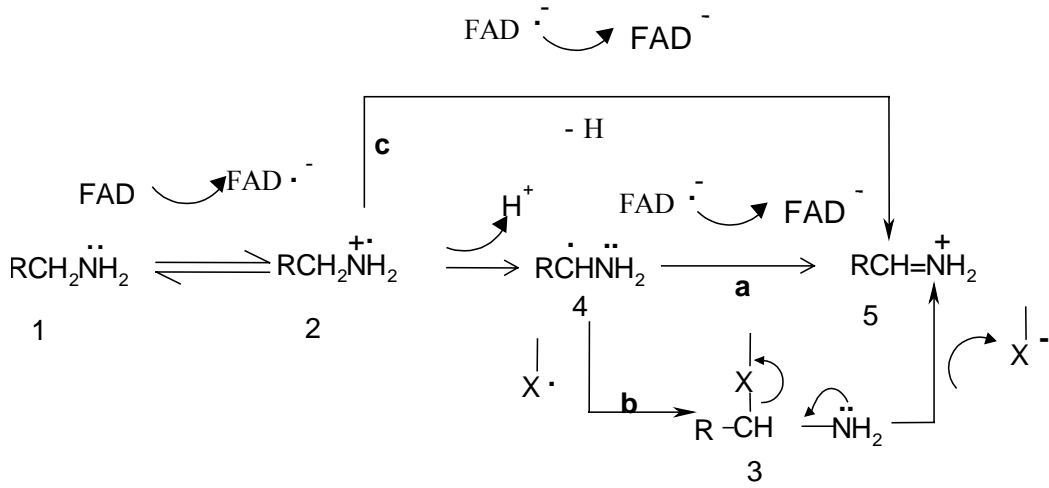
Monoamin oksidaz enziminin aminleri oksitleme mekanizmasını açıklayabilmek için yıllardır çaba sarf edilmektedir. Bu çalışmalara dayanılarak birçok öneri ortaya atılmıştır[1,2,3,4]. Ancak, önerilerin her biri için çeşitli destekleyici kanıtlar olmasına rağmen karşıt bulgular da bulunmaktadır. Bu önerilere göre, monoamin oksidazın aminleri oksitleme reaksiyonu enzimin aktif bölgesinde olan flavin (FAD) ile substrat arasındaki tepkimeden kaynaklanmaktadır. Genel olarak dört farklı mekanizma önerilmiştir.

- Hidrür mekanizması
- Karbanyon mekanizması

-Polar nükleofilik mekanizma

-Radikal mekanizma veya Tek elektron transfer (SET) mekanizması

Bu mekanizmalara ait birçok çalışma yapılmasına rağmen hangisinin doğru olduğu konusu halen tartışılmaktadır. Son olarak bizim grubumuz tarafından yayınlanan teorik modelleme çalışması polar nükleofilik mekanizmayı destekleyen sonuçlar vermiştir[5]. En çok tartışılan mekanizma ise Silverman tarafından ortaya atılan radikal mekanizmadır[1,2,3,4,6,7]. Bu mekanizma kapsamında Şekil I.1 de gösterildiği gibi a, b ve c olmak üzere üç farklı yol önerilmektedir.



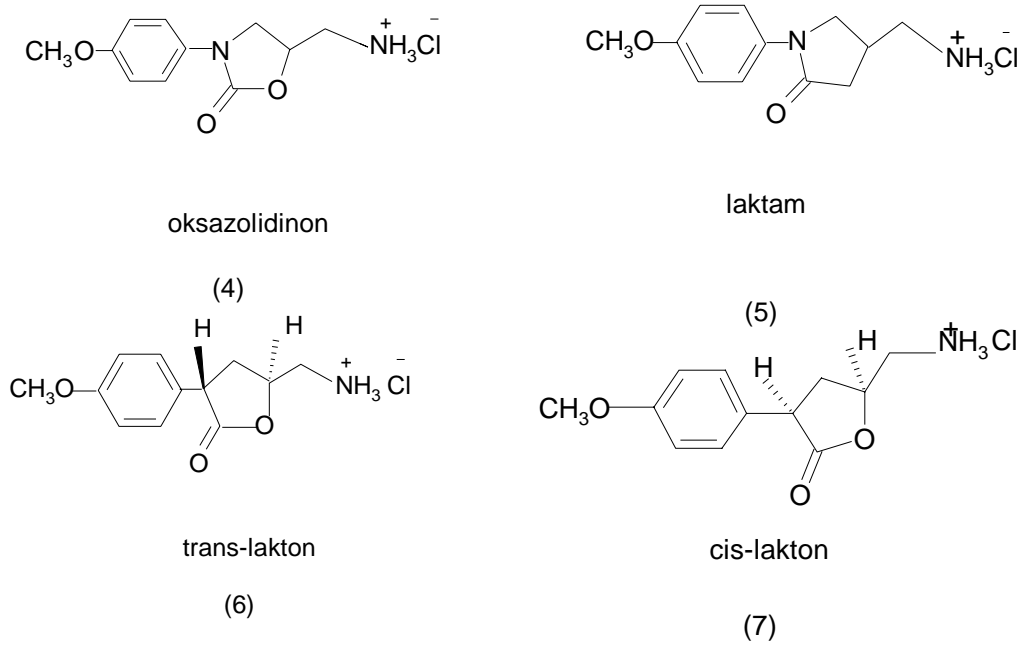
Şekil I.1 MAO'nun aminleri farklı yollarla iminlere dönüştürme mekanizması

Bu çalışmada dikkate alınan b yoludur. Buna göre, önce substrat (1)'in amino grubunun bir elektronu flavin kofaktörüne transfer olarak amin katyon radikali (2) oluşturur. Ardından deprotonasyon gerçekleşir. Oluşan karbon radikali bir enzim radikali ile birleşerek kovalent bir ara ürün (3) verir. Bu ara ürün ise β-eliminasyon ile parçalanarak iminyum iyonuna dönüşür.

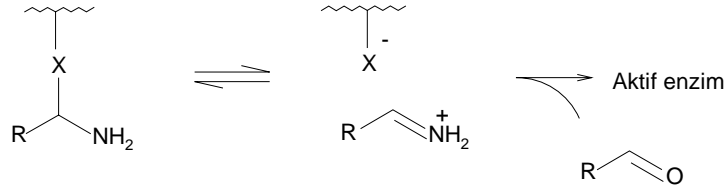
Silverman ilk önerisinde c yolunda sözü edilen aktif radikal ucun (X•) mekanizma sırasında oluşabilecek bir FAD radikali veya aktif bölgedeki sistein ucu olabileceğini savunur. Daha sonraları bazı bileşiklerle yaptığı model organik tepkimelerde bu radikalin sistein olduğu sonucuna varır[1,7]. Uzun süren çabalardan sonra, son birkaç yıl içinde önce MAO B ardından MAO A'nın kristal yapıları elde edilmiştir[8,9]. Bu

yapılar incelendiğinde, monoamin oksidaz enziminin aktif bölgesinde FAD'ye yakın sistein uçlarının bulunmadığı ortaya çıkmıştır. Buna karşılık Silverman önerisini revise ederek, enzimin aktif kısmında olmasa bile bir sistein ucu aracılığıyla enzimin inaktive edilebileceği belirtmiştir[10,11]. Silverman'a göre, mekanizma esnasında aktif bölgede oluşabilecek ve yeterince yaşama şansı olan bir ara ürün, aktif bölge dışına yol alarak sisteine bağlanabilir. İnaktivasyona sebep olabilecek aktif aminoasit ucunu araştırmak amacıyla çeşitli mutasyon çalışmaları da yapılmıştır[10,11]. Bu durumda X'in kükürt olması gerekmektedir.

Silverman ve grubu tarafından Şekil I.2 de gösterilen oksazolidinon, laktam ve lakton yapıları içeren MAO-B inaktivatörleri sentezlenmiştir[12,13,14,15,16,17]. MAO-B enzimi, bu heterosiklik inaktivatörler ile inhibe edilerek, enzimin tekrar aktivasyonunu kazanma (reaktivasyon) hızı dializ ile takip edilmiştir[12,13,14,15,16,17]. Kinetik bulgular, giriş bölümünde özetlenen b mekanizmasına paralel olarak Şekil I.3 'te gösterilen eliminasyonun gerçekleştiği varsayılarak açıklanmıştır.



Şekil I.2 Çalışma konusu olan heterosiklik bileşikler



(8)

Şekil I.3 Araürünün parçalanma reaksiyonu (R= oksazolidinon, laktam, lakton v.s.)

R grubunda elektron çeken gruplar bulunduran amin bileşiklerinin enzimin reaktivasyon hızını yavaşlattıkları ve daha iyi inaktivatör oldukları tespit edilmiştir[12,13,14,15,16,17,18,19]. Bu veriye dayanılarak, elektron çeken grupların ara ürünün (8) kararlılığını artırmış olabileceği ve bu nedenle de Şekil I.3 teki eliminasyonun hızının azalmış olduğu düşünülmektedir.

İçerisinde oksazolidinon halkası içeren bir kısım bileşiklerin MAO inhibitörü olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni, Silverman'a göre, oksazolidinon halkasındaki heteroatomların elektron çekme etkisinin ara ürünün sp^3 hibridizasyonunu stabilize etmesidir. Bu etki, aynı zamanda, enzim-inhibitör bağının kırılması sonucunda oluşacak olan iminyum iyonundaki sp^2 hibritleşmesini ise kararsız kılar[13]. Aynı şekilde etki gösterebileceği düşünüldüğünden lakton ve laktam (pirolidinon) türevleri sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin de zamana bağlı MAO inaktivatörü olduğu görülmüştür. Kinetik veriler incelendiğinde hızlı geri dönüşümlü inhibisyon fazında oksazolidinon en iyi, yavaş geri dönüşümsüz inaktivasyon fazında ise en kötü inaktivatör olduğu görülmüştür. Hızlı geri dönüşümlü fazda bir enzim ara ürünü oluştuğu, yavaş geri dönüşümsüz fazda ise oluşan bu ara ürünün yeniden düzenlenerek daha kararlı ürüne dönüştüğü sanılmaktadır[6]. İnhibisyon süresini karşılaştırmak amacıyla hızlı geri dönüşümlü fazda, enzim ara ürününün kararlılığı incelendiğinde şu sıralama ortaya çıkmıştır[6].

Okzazolidinon> trans lakton>cis lakton>laktam (pirolidinon)

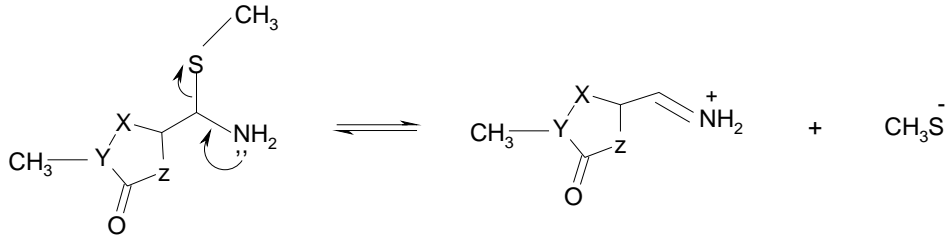
Bu sıralamaya göre amino grubunun α karbonuna yakın heteroatomların elektron çekici indüktif etkisinin artmasıyla enzim ara ürününün kararlılığının arttığı görülmektedir. Çalışma kapsamında gerçekleştirilen hesapsal çalışma Silverman'ın bu çalışması referans alınarak yapılmıştır. Şekil.I.2 deki bileşiklerden başka daha birçok inaktivatör

için de aynı mekanizma düşünülmektedir. Ancak bu varsayımların doğru olup olmadığını kanıtlayabilecek yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bilindiği gibi, reaksiyon ara ürünleri kararsız yapılar olmalarından dolayı izole edilmeleri ve laboratuvar koşullarında çalışmaları oldukça zordur. Diğer yandan, kuantum kimya hesaplamaları ile reaktif araürünler ve tepkime mekanizmaları modellenenilmekte ve aydınlatıcı bilgiler elde edilebilmektedir[20].

Çalışmanın amacı Şekil I.3 te gösterilen eliminasyon mekanizmasını teorik olarak modellemektir. Farklı yapılarda süstitüentler kullanılarak her bir tepkimenin aktivasyon enerjileri hesaplanacaktır. Böylece süstitüentin yapısının tepkime hızına etkisi araştırılacak ve yapı-aktivite ilişkisi incelenecektir. Model tepkimelerde (Şekil I.4) enzimin sistein bölümü basitleştirilerek $-SCH_3$ grubu ile temsil edilmiştir. Ayrıca, Silverman tarafından incelenen bileşiklerde mevcut olan fenil grupları yerine metil grubu kullanılarak yapılar küçültülmüştür. Kuantum kimya hesaplamalarının hassas yöntemler kullanılarak yapılabilmesi için seçilen moleküllerin mümkün olduğunca küçük olmaları gerekmektedir.

Model bileşiklerde X, Y ve Z yerine sırasıyla ve amacımıza uygun bir şekilde C, N, O atomları yerleştirilmiştir. Bu atomların elektron çekme özellikleri $O > N > C$ sıralamasına göre azalmaktadır. Amacımız literatürde önerilen olası indüktif etkiyi, hem heteroatomun cinsini hem de α karbonundan uzaklığını göz önüne alarak araştırmaktır.

Bu çalışma sayesinde ön bölümlerde özetlenen hipotezlerin doğruluk dereceleri anlaşılacaktır. Ayrıca MAO-B inaktivasyon mekanizması ile ilgili önemli ipuçları elde edilmesi beklenmektedir. Böylece daha etkili ilaçların tasarlanmasına da olanak sağlanacaktır.



9	X=CH ₂	Y=CH ₂	Z=CH ₂
10	X=O	Y=CH ₂	Z=CH ₂
11	X=CH ₂	Y=CH ₂	Z=O
12	X=O	Y=CH ₂	Z=O
13	X=CH ₂	Y=N	Z=CH ₂
14	X=CH ₂	Y=N	Z=O
15	X=O	Y=N	Z=O

Şekil I.4 Üzerinde çalışılacak heterosiklik bileşikler

Bu işlemler önce yarı deneysel PM3 yöntemi ile yapılacak ve buradan elde edilen yapılar sırasıyla HF/3-21G*, HF/6-31G* ve DFT(B3LYP/3-21G*,6-31G*) yöntemleri kullanılarak tekrarlanacaktır. Bu işlemin amacı deneysel ölçümlerden elde edilen kararlılık sıralamasına paralel sonuç verebilen uygun bir yöntem tespit etmektir. Daha sonra elimizde referans olabilecek benzeri yapılar bu yöntem ile aynı şekilde modellenecektir. Sonuçlar karşılaştırılarak elektron çekme özelliği olan heteroatomlar'ın inaktivasyonda rol oynayıp oynamadıkları incelenecektir.

Bu çalışmamızın sonuçları monoamin oksidaz enziminin inaktivasyon mekanizmasının aydınlatılması için varolan teorilere önemli bir referans teşkil edecektir.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1. ENZİM

II.1.1. Enzimler ve Koenzimler

Enzimler canlılarda gerçekleşen biyolojik reaksiyonları gerçekleştiren biyolojik aktiviteye sahip protein yapısındaki moleküllerdir. Çok yüksek katalizleme gücüne sahip olduklarından dolayı metabolizmaya katılan molekülleri etkinleştirir. Her enzim vücutta gerçekleşen reaksiyonlarda belli bir kimyasal bağa dolayısıyla belli bir substrat'a özgüdür. Yani enzimler etkilediği kimyasal bağa sahip olan bir yapıyı aktive ederek reaksiyonun gerçekleşmesini sağlarlar. Enzimlerin kimyasal yapıları incelendiğinde bazı enzimlerin sadece protein yapıda bulunduğu, bununla birlikte birçoğunun aktif olabilmek için proteinin yanı sıra koenzim ya da kofaktör denilen yapılarının da olduğu gözlemlenmiştir. Enzimler, proteinlerden yapılmışlardır ve doğal olarak yalnız canlılar tarafından sentezlenirler. Hücre içerisinde meydana gelen binlerce tepkimenin hızını ve özgüllüğünü düzenlerler. Çok defa hücre dışında da etkinliklerini korurlar. Solunumun, büyümenin, kas kasılmasının, sinirdeki iletimin, fotosentezin, azot bağlanması, deaminasyonun, sindirim vs.nin temelini oluştururlar.

Canlı hücrelerde tepkimeler kural olarak 0-50°C; çoğunlukla da 20-42°C

arasında meydana gelir. Bu sıcaklıkta tepkimelerin oluşması biyokatalizör denen enzim ya da fermentlerle olur. Bu, aktivasyon enerjisinin düşürülmesi ile olur. İzole edilen enzimlerin tümü protein yapısındadır ya da protein kısmı bulundurlar. Etki ettiği maddenin sonuna "Ase = Az" eki getirilerek ya da katalizlediği tepkimenin çeşidine göre adlandırılırlar. Örneğin, kitine etki eden kitinaz enzimi, yükseltgenme basamaklarını katalizleyenler ise oksidaz enzimleridir. Çok defa renksizdirler, bazen sarı, yeşil, mavi, kahverengi ya da kırmızı olabilirler. Suda ya da sulandırılmış tuz çözeltisinde çözülebilirler. Fakat mitokondrilerde bulunan enzimler lipoproteinler ile bağlandığından (bir fosfolipit-protein kompleksi) suda çözünmez. Enzimlerin etkinlikleri akıllara durgunluk verecek derecededir; örneğin, sığır karaciğerinden elde edilen ve bir molekül demir içeren katalaz enzimi, bir dakikada, 0 C°'de 5.000.000 hidrojen peroksit (H₂O₂ molekülünü H₂O ve 1 / 2 O₂'ye parçalayabilir. Enzimin etki ettiği bileşiğe "Substrat" denir; bu durumda hidrojen peroksit katalazın substratıdır. Enzimin saniyede etki ettiği substrat molekül sayısına Enzimin Etkinlik Değeri = Turnover Sayısı denir. Bu 0 C°'de katalaz enzimi için 5.000.000 dür. Bazı enzimler tepkimelerde yan ürün olarak vücutta H₂O₂ meydana getirdiğinden ve bu da vücut için zehirli olduğundan, katalaz enzimi onları sürekli parçalayarak hücreleri korur. Bir molekül katalaz enziminin parçaladığı H₂O₂'i demir atomu yalnız başına ancak 300 senede parçalayabilir. Ya da mol başına aktivasyon enerjisi için 18.000 kalori vermek gerekir. Kolloyidal platin bu aktivasyon enerjisini 11.700 kal./mol.'a, katalaz enzimi de 5500 kal./mol.'a düşürür. Bazı enzimler çok özgüldür; yalnız bir substrata etki eder. Örneğin, üreaz yalnız üreye etki ederek onu amonyak ve CO₂'de parçalar. Halbuki bazıları çeşitli substratlara etki eder; dolayısıyla daha az özgüldürler, örneğin peroksidaz başta hidrojen peroksit olmak üzere birçok bileşiğe etki eder. Bazı enzimler yalnız bazı bağlar için özgüldür, örneğin pankreastan salgılanan lipaz, yağlardaki ester bağlarına etki eder.

Kuramsal olarak enzimli tepkimeler dönüşlüdür; enzim, tepkimenin yönünü değil dengenin oranını saptar. Tipik örnek, lipazın yağı parçalaması; fakat aynı zamanda gliserin ile yağ asitlerini birleştirmesidir. Ortamda sadece yağ asidi ya da sadece gliserin ile yağ asitlerinin birleşimi varsa denge ona göre, Yağ -----> gliserin + 3 yağ asidi şeklinde olur. Denge noktası, yani tepkimenin hangi yöne gideceği termodinamik

yasalarına göre belirlenir. Çünkü denge bir tarafa doğru giderken enerji verir, ters yöne giderken enerji alır. Enerjiye gereksinim gösteren tepkimelerin, enerji meydana getiren tepkimelerle aynı zamanda meydana gelmesi gerekir ya da enerji herhangi bir şekilde önceden depo edilmelidir. Canlı bünyesinde enerji depo etme, fosfor esterleri şeklinde olur. Yaşamsal işlevlerin yürütülmesinde ATP (adenozin trifosfat) en önemlilerindendir; bu bileşik batarya gibi görev yapar. Enzimler hücrede bir takım halinde çalışır; birinin son ürünü kendisinden sonraki enzimin substratını yapar, örneğin, amilaz enzimi nişastayı iki zincirli maltoza, maltaz enzimi ise maltozu tek zincirli glikoza çevirir. Bir seri enzim aracılığıyla (11 kadar), glikoz da laktik aside çevrilir vs.

Tüm enzim proteinleri genler tarafından şifrelenir. Dolayısıyla amino asit dizilimi kendine özgüdür. Bazı enzimler (pepsin ve üreaz gibi) yalnız proteinden oluşmuştur. Fakat diğer çoğunluğu iki farklı kısımdan meydana gelmiştir. Bunlar:

a) Protein Kısmı (enzimin Apoenzim kısmı): Bu kısım enzimin hangi maddeye etki edeceğini saptar.

b) Koenzîm Kısmı: Organik ya da inorganik, çok defa fosfattan meydana gelmiş, protein kısmına göre çok daha küçük moleküllü bir kısımdır. Enzimde işlev gören ve esas iş yapan kısım bu kısımdır. Koenzim kısmı genellikle protein kısmından ayrılabilir ve analizlerinde birçok vitamini bünyesinde bulundurduğu (thiamin, niacin, riboflavin vs.) görülmüştür. Bazen enzimin iş görebilmesi için bir metal iyonuna gereksinim vardır. Yani koenzim kısmı metal iyonu ise (Ca^{+2} , K^+ , Mg^{+2} , Zn^{+2}) buna "Kofaktör" denir. Enzimin etkinlik göstermesi için gereksinme duyduğu organik moleküllere "K o e n z i m" denir. Bazı durumlarda koenzim kısmı apoenzim kısmına kuvvetlice (kovalent) bağlanmıştır; bu sıkı bağlanan kısma "Prostetik Grup"; prostetik grupla apoenzim kısmının her ikisine birden de "Holoenzim" denir. Her enzimin bilimsel literatürde rakamlardan oluşan bir kodu vardır. Bu kod sistemi 4 rakamdan oluşur. İlk rakam sınıfını, 2. rakam alt sınıfını, 3.rakam grubunu, 4. rakam ise kendine özgü sıra numarasını simgeler. Örneğin monoamin oksidaz enziminin kodu EC 1.4.3.4 tür.

Bir enzimin substratını belirleyen enzimin protein kısmı yani apoenzim kısmıdır. Substrat olacak maddenin enzimin aktif bölgesindeki duruşu Alman kimyacı Fisher

tarafından açıklanan anahtar kilit uyumuna uygun olmalıdır. Enzimin aktif bölgesindeki bağ yapabilecek amino asit uçlarıyla substrat bir enzim substrat aktif kompleksi oluşturur ve enzimin koenzim kısmı substrat ile kimyasal tepkimeye girer. Bunun gerçekleşmesi için substrat olacak yapı enzimin içerisine girebilmeli ve aktif bölgeyle bir arada durabilmelidir. Her enzim belli bir kimyasal bağa dolayısıyla belli bir substrat grubuna özgüdür. Enzimler bir reaksiyonu hızlandıran biyolojik katalizörlerdir dolayısıyla reaksiyondan aynen çıkarlar. Bir enzim bir reaksiyonun metabolizma koşullarında gerçekleşmesini sağlar yani normal koşullarda 100 °C de gerçekleşen bir reaksiyon metabolizmada enzim tarafından 36.5 °C de gerçekleştirilebilir. Enzimlerin çalışma hızı bulunduğu ortamdaki sıcaklık, pH, substrat derişimi ve su ve diğer kimyasal maddelerin miktarı gibi değişkenlerden önemli miktarda etkilenir. Her enzim bunların optimum değerlerinde maksimum bir çalışma hızı gösterir.

II.1.2. ENZİM İNHİBİSYONU

Bir enzimin aktifliğini arttıran maddelere aktivatör, tamamen veya kısmen azaltan maddelere inaktivatör veya inhibitör denir. Enzim inhibisyonu günümüzde birçok ilacın hastalıklara etkisinin sebebidir. Örneğin daha öncede belirttiğimiz gibi monoamin oksidaz enzimini inaktive eden yapılar Parkinson ve depresyon (son araştırmalara göre Alzheimer) gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Elbette enzimi inaktive etmesi için kullanılan inhibitörlerin diğer enzimatik reaksiyonlara herhangi bir etkisi olmaması ve önemli bir yan ürün vermemeleri son derece önemlidir. Enzim inhibisyonunu geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak ikiye ayırılır.

II.1.2.1 GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ (İRREVERSİBL) ENZİM İNHİBİSYONU

Bu tip inhibisyonda inhibitör enzimin fonksiyonel grubu ile kararlı bir kompleks yaparak enzimin substratlarla etkileşimini keser. Enzim ile inhibitörün oluşturduğu bağ kovalenttir ve kolay bir biçimde parçalanmazlar. Buna örnek olarak ağır metal zehirlenmeleriyle siyanür zehirlenmeleri verilebilir. Siyanür zehirlenmelerinde siyanür metabolizmada oksijen taşıyan hemoglobinin ile kararlı bir bağ yaparak enzimin oksijen taşımamasını engelleyerek boğulmaya sebep olur.

Geri dönüşümsüz inhibisyonda az dozda inaktivatör yeterlidir. Bunun sebebi enzimin inaktive olması için bir inhibitörle karşılaşmasının yeterli olmasıdır.

II.1.2.2 GERİ DÖNÜŞÜMLÜ İNHİBİSYON

Bu tip inhibisyon kompetitif, unkompetitif ve nonkompetitif olmak üzere 3 e ayrılır.

a-) Kompetitif inhibisyon

Bu tip inhibisyonda inhibitörün kimyasal yapısı substratın yapısına benzer ve substrat ile rekabet halindedir. İnhibisyonun miktarını belirleyen inhibitörün substrata benzerliğidir. Ortamdaki substratın miktarı fazla ise inhibisyon tersinir yani geri dönüşümlüdür.

b-) Unkompetitif inhibisyon

Bu inhibisyonda inhibitör serbest enzime değil de enzim-substrat kompleksine bağlanır. Kompetitif inhibisyonda sadece K_m , nonkompetitif inhibisyonda ise yalnızca V_{max} değişmektedir. Unkompetitif inhibisyonda ise hem V_{max} hem de K_m değişmektedir.

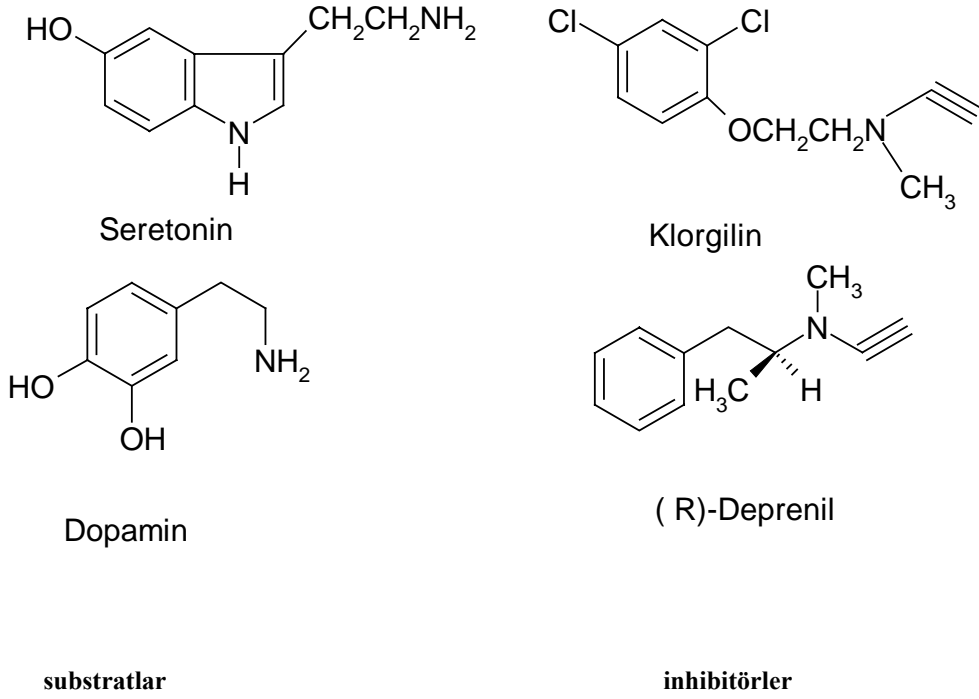
c-) Nonkompetitif İnhibisyon

Nonkompetitif inhibisyonda, inhibitörün yapısı substrata benzemez. Bu tip inhibisyonda inhibitör enzimin aktif yerinin dışında bir yerde bağlanarak enzimi inhibe eder. Bundan dolayı substratın enzime bağlanmasını etkilemez, ama substratın enzime bağlanmasıyla oluşan enzim-substrat kompleksinin ürün ve enzime ayrışmasını önler.

Bu tür inhibisyonda enzimin substratla reaksiyona girme hızında bir azalma meydana gelmektedir. Halbuki kompetitif inhibisyonda sadece reaksiyona giren enzim moleküllerinin sayısı azalmaktadır. Böylece maksimum hız azalır fakat Km değişmez.

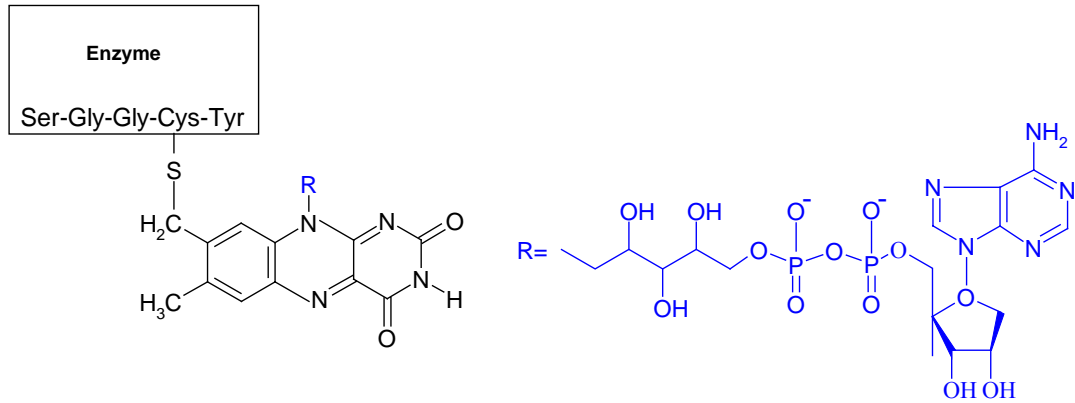
II.2. MONOAMİN OKSİDAZ

Mitokondrial monoamin oksidaz (EC 1.4.3.4; MAO) dopamin, norepinefrin epinefrin ve serotonin gibi çeşitli amino nörotransmitterlerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen enzimlerden biridir ve bu bileşiklerin hücre içi konsantrasyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar[1,2]. Bu aminler metabolizmada canlılık, sıcaklık düzeni, yeme davranışları, saldırganlık, cinsellik, uyku ve hipofizin düzenlenmesi gibi temel işlevlere etki ederler. Yapılan tıbbi çalışmalar esnasında bu aminlerden dopaminin Parkinson hastalarında, serotoninin de depresyon hastalarında önemli oranda azaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenden dolayı MAO enzimini inaktive eden bileşikler antidepressif ve antiparkinson gibi farmakolojik özelliklere sahiptirler. 1968'de MAO'nun iki farklı izomerinin var olduğu bulunmuş ve bu izomerlere MAO-A ve MAO-B isimleri verilmiştir. Bu iki izomerden MAO-A seçici olarak epinefrin ve serotoninin oksitler ve inhibitörü klorgilindir. MAO-B'nin ise seçici substratı dopamin, inhibitörü (R)-deprenilidir. MAO'nun A ve B biçimleri homodimerdir ve sırasıyla 59,700 ve 58,800 moleküler ağırlığa sahiptirler. Her iki izo-enzim de farklı genlerden türemesine rağmen % 70 oranında sıralamaları benzerdir. Her iki izomer de memeli hücrelerinde ve mitokondri dış zarında bulunurlar. [19]



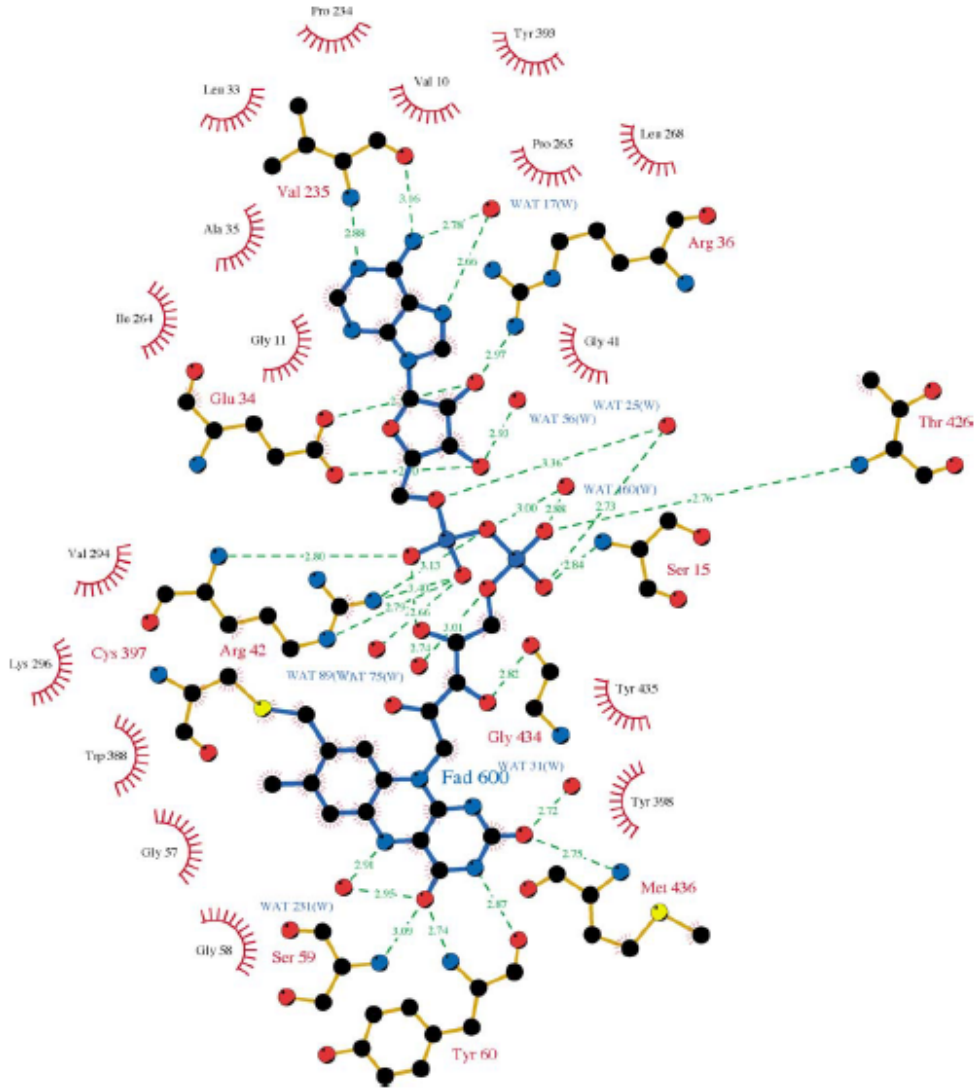
Şekil II.1 MAO'nun seçici substrat ve inhibitörleri

MAO'nun aktif bölgesinde kofaktör olarak FAD (Flavin Adenin Dinükleotid) vardır.



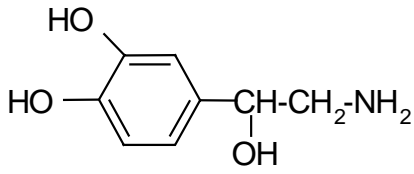
Şekil II.2 Monoamin oksidaz'ın aktif bölgesindeki FAD

Monoamin oksidaz yapısı incelendiğinde aktif kısmın 8- α pozisyonuna FAD'ın kovalent olarak bağlı olduğu görülmüştür[19]. Silverman ve grubu tarafından enzimin inaktivasyonu için önerilen mekanizmanın temelinde enzimde aktif bir sistein ucu bulunduğu görüşü vardır.



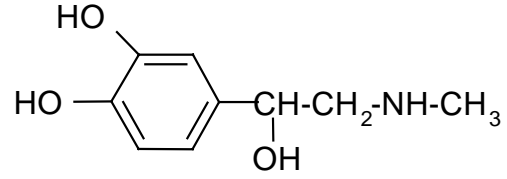
Şekil II.3 Flavin içeren MAO B'nin detaylı yapısı; C=siyah, N=mavi, O=kırmızı, S=sarı.

İnsanda MAO-A serotonin ve noradrenalinin, MAO-B ise dopamin ve feniletilaminin yıkımını gerçekleştirir. İlkinin inhibitörü klorjilin, ikincisinin inhibitörü deprenildir. İnsan beyindeki MAO'nun %80'i MAO-B'dir. Trombositlerde bu oran %98'dir. MAO-A ise karaciğer ve barsak çeperinde yerleşmiştir. Tiramin ve feniletilaminin karaciğerde yıkımından sorumludur. Depresyonda nörotransmitter aminlerin konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Bu aminler Serotonin, dopamin, norepinefrin (noradrenalin) ve epinefrin (adrenalin)dir.



Norepinefrin

MAO-A nörotransmitteri

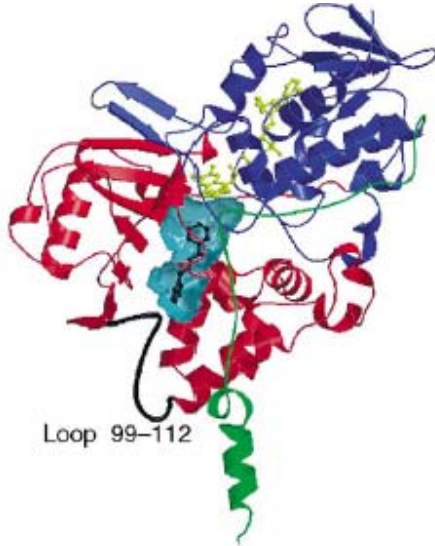


Epinefrin

MAO-B nörotransmitteri

Şekil II.4 Mao Enziminin Etkilediği nörotransmitterler

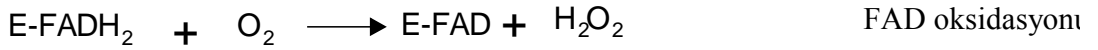
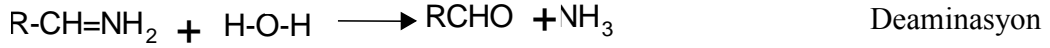
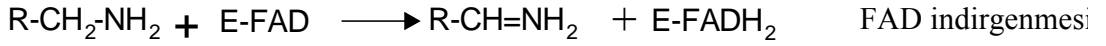
Parkinson ve Depresyon hastalarındaki MAO enziminin substratı olan aminlerin azalması MAO'nun inhibisyona uğraması ile giderilmektedir. Bu nedenle depresyon tedavisinde MAO-A inhibitörleri ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Norepinefrin ve serotonin'in parçalanmasında etkili olan MAO-A enzimini inaktive eden bileşikler antidepresan, MAO-B inhibitörleri ise antiparkinson olarak kullanılmaktadırlar.



Şekil II.5 İnsan MAO B'sinin monomerik üç boyutlu yapısı[21]

II.2.1 MAO'NUN AMİN OKSİTLEME MEKANİZMASI

MAO nörotransmitter aminleri oksidatif deaminasyonla iminlere dönüştürür. Oluşan bu iminler daha sonra hidroliz olup aldehitleri oluştururlar. Bu olayı aşağıdaki şu şekilde gösterebiliriz



Şekil II.6 MAO enziminin, biyolojik aminleri oksidatif deaminasyon ile imine dönüştürme mekanizması

Enzimatik reaksiyonda oluşan imin su vasıtasıyla aldehite, indirgenmiş FAD ise moleküler oksijenle yükseltgenerek katalizörlerde olduğu gibi, reaksiyona girmeden önceki haline gelir. Bu esnada H₂O₂ de oluşur. Bu hidrojen peroksit özel koşullarda beyinde hidrosil radikaline dönüşerek lokal hücre ölümlerine sebebiyet vermektedir. Parkinson hastalığına bu olayın sebebiyet verdiği görüşü de mevcuttur.

Biyolojik aminlerin oksidasyonu için üç ana mekanizma önerilmiştir;

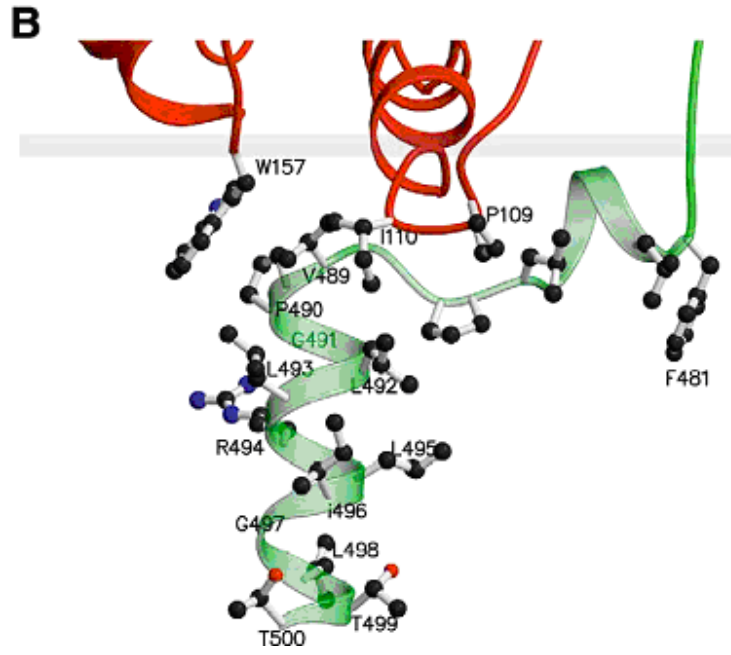
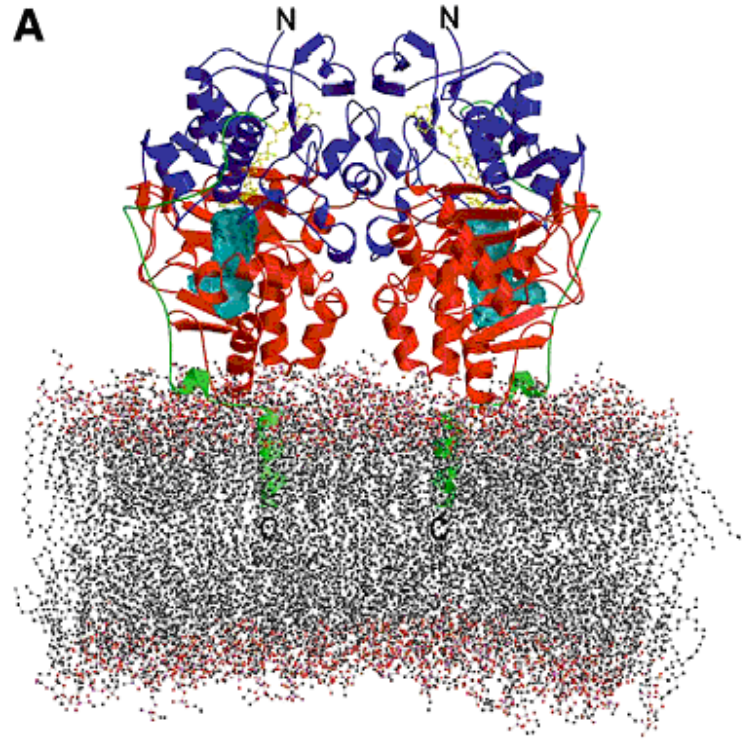
1. Tek elektron transferli mekanizma (SET mekanizması)
2. Hidrojen atomu transferli mekanizma (HAT mekanizması)
3. Nükleofilik (polar) mekanizma

Bu çalışmada SET mekanizması önerisi üzerinden enzim inaktivasyonu modellenecektir. Bu nedenle, yalnızca SET mekanizması üzerinde durulacaktır.

II.2.2 TEK ELEKTRON TRANSFERLİ MEKANİZMA

(SET MEKANİZMASI)

Şekil.I.1 gösterilen mekanizmada, substrat olan monoaminin azot atomundaki eşleşmemiş elektron çiftinden bir elektron flavine transfer olarak radikal amin katyonu ve flavin semikinon (FADH.) oluşur. Öneriye göre aminlerin α -karbon oksidasyonu tek elektron transferi ile başlar. Sonrasında iki yol izlenebilir. Bunlardan ilki amin katyonunun bir elektron vererek iminyuma dönüşümüdür. Diğer yolda ise radikal amin katyonunu “a yolunu” izleyerek α -karbonundan proton verip α -amino radikale dönüşür. Bu aşamada iki yol izleyebilir; a yolunun devamında, ikinci elektronu semi kinona transfer edip iminyum iyonuna dönüşebilir veya “b yoluna” göre enzimindeki bir başka radikalle, ($X\bullet$) radikal birleşme yaparak X ile kovalent bağlı bileşiğine (3) dönüşebilir. Araürün (3) de β -eliminasyonu ile iminyum iyonuna dönüşür. Silverman ilk önerisinde b yolunda sözü edilen aktif radikal ucun ($X\bullet$) mekanizma sırasında oluşabilecek bir FAD radikali veya aktif bölgede bir sistein ucu olabileceğini savunur. Daha sonra bazı bileşiklerle yaptığı model organik tepkimeleri yorumlayarak bu radikalın sistein olduğu sonucuna varır[21]. Yapılan son çalışmalara göre Monoamin oksidaz enziminin her iki izomerinde de sistein uçlarının, enzimin aktif bölgesinde olmadığı ortaya çıkmıştır. Buna karşılık olarak Silverman ve grubu tarafından enzimin aktif kısmında olmazsa bile bir sistein ucu aracılığıyla enzimin inaktive edilebileceği açıklaması yapılmıştır. Silverman’a göre, mekanizma esnasında aktif bölgede oluşabilecek ve yeterince yaşama şansı olan bir araürün, aktif bölgenin dışına doğru yol alarak sisteine bağlanabilir.



Şekil II.7. İnsan MAO B'sinin üç boyutlu yapısı

II.2.3 MAO'NUN İNAKTİVASYONU

Silverman ve grubu tarafından önerilen SET mekanizması incelendiğinde substrat aminden FAD aracılığıyla oluşan radikal amin katyonu bir H⁺ vererek amino radikale dönüşür. Bu esnada izlediği yollardan biri bir radikal ile kovalent bağlı bir ara ürün vermesidir. Silverman ve grubuna göre oluşan bu ara üründeki kovalent bağ daha sonra iminyum ve serbest enzim vermek üzere kırılır. Bu dönüşümün hızını belirleyen oluşan ara ürünün kararlılığıdır. Enzim inaktivatörleri substratı taklit ederek enzim üzerindeki bir radikal ile substrata benzer bir ara ürün oluşturur. Ancak inaktivatörlerin oluşturduğu bu kovalent bağ substratların olduğundan daha kuvvetlidir. Bu sebeple iminyum iyonlarına dönüşümü çok daha fazla zaman alır. Bu zaman aralığında enzim inaktive edilmiş olur. Yani bir inaktivatörün inaktivasyon süresi oluşturduğu ara ürünün kararlılığıyla doğru orantılıdır. Örneğin rasalgine MAO-B ile kararlı ara ürün vererek enzimin çalışmasını durdurabilir. Okzozalidinon ise oluşturduğu ara ürün kararlılığı rasalgine göre daha az olması sebebiyle sadece belli bir süre inaktive eder. Bu tip inaktivatörlere zamana bağlı inaktivatör denir. Özetle rasalgine geri dönüşsüz, okzozalidinon geri dönüşlü inaktivatördür.

MAO'nun inaktivasyonu için okzozalidinonlar, laktamlar, laktonlar tespit edilmiştir. Silverman ve grubuna göre bunların enzimi inaktive etmelerinde enzim ile oluşturdukları kovalent bağın bu bileşiklerde bulunan hetero atomların indüktif etkisiyle kararlı olmasındandır. Ancak kullanılan bileşik sekonder veya tersiyer ise oluşan ara ürün kararlılığı bağın tekrar kırılmasına izin vermediğinden bu bileşiklerin inaktivatör olarak kullanımı söz konusu olamaz. Çünkü amaç enzimi belli bir süre inaktive etmektir. Bu inaktivasyon çalışmalarının birinde Silverman ve grubu şeklindeki 5-(amino)-3-(4-metoksifenil)-2-okzozalidinon, cis ve trans-5-(amino)-3-(4-metoksifenil) dihidrofuran-2(3H)-on ve 4-(amino)-1-(4-metoksifenil)-2-pirolidinon bileşiklerinin MAO inaktivasyonunu zamana bağlı ölçmüşlerdir. [23]

Seçilen bu bileşikler MAO yu zamana bağlı inaktive etmişlerdir. Bu bileşikler daha öncede belirttiğimiz gibi enzimdeki serbest uçlara bağlanarak enzimi inaktive etmişlerdir. Bu bileşikler ile inaktive edilen enzimin aktifliğini yeniden kazanma süresi ölçülmüş ve bu bileşiklerdeki Heteroatomların inaktivasyona etkileri irdelenmiştir. Sonuç olarak inaktive etme süreleri arasında Okzazolidinon > Lakton > Pirolidinon bağıntısı olduğu görülmüştür. Yani okzazolidinon en uzun süre pirolidinon ise en kısa süre inaktive etmiştir. Bu sıralamanın ana sebebi okzazolidinonda iki heteroatom olmasıdır bu nedenle daha fazla bir indüktif etki sağlayarak kovalent bağın daha kuvvetli olmasını sağlamıştır. Diğer 2 bileşiğe bakılırsa, lakton halkasındaki oksijen atomunun, enzimin bağlı olduğu kısımdan iki atom, pirolidinon halkasındaki azot atomunun ise enzimin bağlı olduğu yerden üç atom uzaklıkta olduğu görülür.

Yukarıda bahsedilen heterosiklik bileşiklerdeki elektron çekici grupların enzim ara ürününün kararlılığına etkisini gözleyebilmek için Silverman ve grubu tarafından çeşitli asetaller sentezlenmiştir. Enzim ara ürününün ayrışma reaksiyonu, asetalin hidrolizi model alınarak incelenmiştir. Elektron çekici etkinin artmasıyla ara ürünün kararlılığının arttığı ve bu nedenle de hidrolizin daha yavaş gerçekleştiği görülmüştür. Zayıf elektron çekici grup içeren bileşikler aldehite, kuvvetli elektron çekici grup içeren bileşikler ise hidrata hidroliz olmaktadır

Silverman ve grubunun yaptığı bu çalışma başka bir yayında şöyle anlatılmıştır: İçerisinde okzazolidinon halkası içeren bir kısım bileşiklerin MAO inhibitörü olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni okzazolidinon halkasındaki heteroatomların elektron çekme etkisinin ara ürünün sp^3 hibridizasyonunu stabilize etmesidir. Aynı şekilde etki gösterebileceği düşünüldüğünden lakton ve laktam (pirolidinon) türevleri sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin de zamana bağlı MAO inaktivatörü olduğu görülmüştür. Yani sözü edilen bu üç bileşik de enzimolojik sonuçlar vermiştir. Kinetik veriler incelendiğinde hızlı geri dönüşümlü inhibisyon fazında okzazolidinon en iyi, yavaş geri dönüşümsüz inaktivasyon fazında ise en kötü inaktivatör olduğu görülmüştür. Hızlı geri dönüşümlü fazda bir enzim ara ürünü oluştuğu, yavaş geri dönüşümsüz fazda ise oluşan bu ara ürünün yeniden düzenlenerek daha kararlı ürüne dönüştüğü sanılmaktadır. İnhibisyon süresini karşılaştırmak amacıyla hızlı geri dönüşümlü fazda, enzim ara ürününün kararlılığı incelendiğinde şu sıralama ortaya

çıkmiştir. Okzazolidinon> Trans lakton>cis lakton>laktam (pirolidinon) Bu sıralamaya göre elektron çekici etkinin artmasıyla enzim ara ürününün kararlılığının arttığı görülmektedir. Bizim yaptığımız hesapsal çalışma Silverman'ın bu çalışması referans alınarak yapılmıştır.

BÖLÜM III

YÖNTEM

III.1. KUANTUM MEKANİĞİ

Kuantum mekaniğinin temel prensipleri şunlardır.

1. Enerji küçük ayırık birimler halinde salınır
2. Parçacık dalga ikiliği vardır
3. Maddeye eşlik eden bir dalga mevcuttur.

Ervin Schrödinger, Broglie'nin maddeye eşlik eden dalga ve dalga davranışı esas alarak fiziksel problemleri matematiksel olarak ifade etmiştir. Schrödinger'in zamana bağımlı diferansiyel denklemi 1926'da doğdu. Bu denklem öyle yazılmıştır ki, maddesel cismin hareketini tanımlayan fonksiyon bir dalganın bütün özelliklerini taşır.

$$H\Psi=E\Psi$$

H= Hamilton operatörü

E= Enerji

Ψ = Dalga fonksiyonu

(III.1)

Schrödinger'in dalga denklemi ve kuramın yardımcı postulatları, bir atomik sistemin koordinatları ve zamanı üzerinde bazı fonksiyonlarının belirlenmesini sağlar. Bu fonksiyonlara Schrödinger dalga fonksiyonları ya da olasılık genlik fonksiyonları denir. Verilen bir dalga fonksiyonunun mutlak değerinin karesi, incelenen sistemin koordinatlarının olasılık dağılım fonksiyonu olarak yorumlanır. Dalga denklemi ikinci mertebeden bir diferansiyel denklem olup klasik kuramdaki dalga denkleminin biraz benzemektedir. Schrödinger (Nobel, 1933) denklemi, dalga fonksiyonu ya da olasılık genliği dışında, sistemin kararlı hallerindeki enerjisinin hesaplanmasını sağlar. Bu kuramda kuantum sayıları, gelişigüzel postulatlar önermeden, dalga denkleminin yetkin çözümleri için gerekli tam sayılar halinde otomatik olarak ortaya çıkar. Hamilton operatörü moleküldeki parçacıkların kinetik enerjisini ve bütün parçacıkların birbirleri arasındaki elektrostatik etkileşimleri simgeler. Aynı zamanda kinetik enerji ve potansiyel enerji operatörünün toplamına eşittir.

Schrödinger denkleminin çözümünden atom ve molekül yapısı ile ilgili bilgiler bulunur. Schrödinger denklemi sadece hidrojen atomu için tam olarak çözülebilmiştir. Bu çözümlerin sonucunda s, p, d, f gibi atomik orbitaller elde edilir. Schrödinger denklemi daha fazla sayıda parçacık içeren yapılarda tam olarak çözümlenmesi ise neredeyse imkânsızdır. Bu nedenle bazı terimler göz ardı edilerek çözümü daha basit olan denklemler elde edilmesi yoluna gidilmiştir. Schrödinger denklemini daha basit ve pratik hale getiren üç önemli yaklaşım vardır. Bunları kullanan yöntemlere "Hartree-Fock" modelleri denir.

III.1.1 Hartree-Fock "Self-Consistent Field" Metodu (HF-SCF)

Kuantum mekaniği prensiplerine dayanan hesapsal yöntemler HF-SCF metodunu kullanarak Schrödinger denklemini çözerler ve moleküllerin enerjilerini bulurlar. Bu denklemin çözümü çok zor olduğundan daha önce bahsettiğimiz bazı yaklaşımlar uygulanır.

$$H\psi = E\psi \quad (III.2)$$

Moleküler Hamilton genellikle aşağıdaki parçalardan oluşur.

$$H = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2}_{1.\text{terim}} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2}_{2.\text{terim}} + \underbrace{\sum_a \sum_{b>a} \frac{Z_a Z_b e^2}{r_{ab}}}_{3.\text{terim}} -$$

$$\underbrace{\sum_a \sum_i \frac{Z_a e^2}{r_{ia}}}_{4.\text{terim}} + \underbrace{\sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}}}_{5.\text{terim}}$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{Laplace operatörü}) \quad (\text{III.3})$$

a,b çekirdekler Z_a, Z_b çekirdek yükleri

$$i,j \text{ elektronlar} \quad \hbar = \frac{h}{2\pi}$$

1.terim: Çekirdeklerin kinetik enerjileri.

2.terim: Elektronların kinetik enerjileri.

3.terim: Çekirdekler arası itme enerjisi.

4.terim: Elektronlar ve çekirdeklerin çekimlerinin potansiyel enerjisi.

5.terim: Elektronlar arası itmenin potansiyel enerjisi.

Born-Oppenheimer yaklaşımı ile çekirdeğin hareketinden kaynaklanan enerji terimleri elimine edilip elektronik Hamilton operatörü şu şekilde yazılabilir.

$$H_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_a \sum_i \frac{Z_a e^2}{r_{ia}} + \sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (\text{III.4})$$

Schrödinger denklemini çözerken karşılaşılan en büyük zorluk elektron-elektron etkileşimlerine ait terimin çözülmesidir. Bununla birlikte HF-SCF yöntemleri bu terimi çözebilmektedir.

Hartree-Fock yaklaşımlarını kullanarak elektronların hareketleri ayrıştırılır ve çok elektronlu dalga fonksiyonu tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının toplamları halinde yazılır. Elektron-elektron itmesi bir orbitaldeki bir elektronun, moleküldeki diğer bütün elektronların oluşturacağı ortalama potansiyel tarafından itilmesi olarak hesaplanır.

Bu hesaplamalar için “Self-Consistent Field” (SCF) metodu denilen döngüsel işlemler gerçekleştirilir. Bu işlemler, orbitalleri her döngüde geliştirerek, sonunda enerji sabit bir minimum değere ulaşana kadar devam eder. Ulaşılan bu son duruma kendi içinde tutarlı anlamına gelen ‘Self-Consistent Field’ denir.

Enerjinin minimize edilmesi “varyasyon metodu” kullanılarak bulunur.

$$E_0 = \frac{\int \psi_0^* H \psi_0 d\tau}{\int \psi_0^* \psi_0 d\tau} \quad (III.5)$$

E_0 = En düşük enerji

ψ_0 = Temel durum moleküler dalga fonksiyonu

Varyasyon metodu şu mantığa dayanır: Denklem III.6 da ψ_0 yerine herhangi bir başka moleküler dalga fonksiyonu koyarak enerji hesaplanırsa,

$$E_\psi = \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi} \quad (III.6)$$

elde edilen enerji, E_0 ‘dan (yani molekülün temel durumdaki enerjisinden) mutlaka daha büyük olacaktır. Varyasyon prensibi işte bu $E_\psi \geq E_0$ ilişkisine dayanır. Birçok dalga fonksiyonu tek tek yukarıdaki eşitliğe konarak karşılığındaki enerji bulunur. Denenen ψ , ψ_0 ’ a ne kadar yakın ise elde edilen E_ψ de E_0 ‘ye o kadar yakındır.

Örneğin Na atomu için yukarıdaki işlem şöyle gerçekleşir:

Na: 1s² 2s² 2p⁶ 3s¹

3s orbitalindeki bir elektronu düşünelim. Bu elektronun Schrödinger denklemi yazılıp, varyasyon yöntemiyle enerjisi bulunur. Bulunan bu enerji başlangıçtaki tahmin edilen enerjiden farklı olacaktır. İşlem başka bir orbital ile tekrarlanır; mesela 2p. Schrödinger denklemi tekrar yazılır ama bu sefer denklemdeki elektron-elektron itişmesi terimi, geliştirilmiş 3s orbitalleri kullanılarak ayarlanır. Enerji tekrar hesaplanır ve 2p orbitalinin de geliştirilmiş şekli elde edilir. İşlem 2s ve 1s orbitalleri için de yapılır. Döngü bu şekilde devam eder, ta ki artık elde edilen enerji ve orbitaller bir önceki döngüdekinden farksız hale gelene kadar. Böylece her elektronun diğer bütün elektronların oluşturduğu statik alanda en iyi şekilde tarifi yapılır. Bu tarif tekrar geriye elektronların alanına konularak sıradaki diğer bir elektronun en iyi tarifi yapılır ve işlem kendi içinde tutarlılığa ulaşana kadar devam eder(Yani enerji bir önceki döngünün enerjisiyle aynı olana kadar)

İki çeşit HF-SCF yöntemi vardır.

Kısıtlanmış Hartree-Fock (RHF)

Kısıtlanmamış Hartree-Fock (UHF)

III.1.1.1. RHF

En basit HF-SCF yöntemidir. Moleküldeki bütün elektronların çiftleşmiş olduğunu varsayar. Oluşturulan MO'lar ya iki elektronla doludur veya boştur. Elektronların hepsi çiftleşmiş olduğundan elektron spinlerini hesaba katmadan işlemleri yapar. Böyle moleküllere "kapalı yörünge" sistemler denir. Yani oluşturulan dalga fonksiyonları kapalı yörüngeli sistemler içindir. Bu nedenle RHF yöntemi radikaller için uygulanamaz. Ancak yine de en yaygın kullanılan yöntemdir çünkü çift sayıda elektron bulunduran bütün moleküllerin tariflerini yeterince yapabilir.

III.1.1.2. UHF

Açık-yörünge sistemlerin hesaplanmaları için alternatif bir yöntemdir. Bu yöntemde her MO α ve β diye ikiye ayrılır; α elektronun bir yöndeki spinini, β ise ters yöndeki spinini temsil eder. Örneğin bir radikalın α elektronlarının sayısı β

elektronlarının sayısından bir fazla olacaktır. İki ayrı çiftleşmemiş elektronu bulunan bir sistemde ise α elektronları β elektronlarından iki fazla olacaktır.

UHF yöntemi RHF yönteminden daha esnektir, çünkü α ve β orbitallerinin tıpatıp aynı olmaları zorunluluğunu ortadan kaldırır. α ve β orbitalleri birbirlerine çok benzer ama tamamen aynı olmaları şart değildir. Bu hem bir avantaj hem de dezavantaj getirir. Avantajı spin polarizasyonuna izin vermesidir. Yani çiftleşmemiş elektron, çiftleşmiş olan elektronları da etkileyebilir. Böylece gerçeğe daha yakın bir hesaplama yapılmış olunur. Diğer taraftan bu esneklik sayesinde RHF teorisi kullanılarak elde edilecek elektronik enerjiden daha düşük bir enerji bulunacağından açık yörünge ve kapalı yörünge sistemlerin enerjilerini direkt olarak karşılaştırmak mümkün değildir.

III.1.2. Geçiş Konumlarının Bulunması ve Tanınması

Reaksiyon mekanizmaları hesapsal yöntemlerle çalışılırken en ciddi problem geçiş konumu yapılarının optimizasyonu ve doğru olarak karakterize edilmesidir. Hesapsal yöntemlerle başlangıç geçiş konumu oluşturmak için üç yöntem vardır.

1. Çalışılan sisteme benzeyen ve daha önceden yapılan hesaplamalarla tespit edilen geçiş konumları üzerinden düzeltme yapılarak veya düşük seviye yöntemlerle elde edilen geçiş konumları ile başlayıp daha iyi yöntemler kullanarak geçiş konumları elde edilebilir.
2. Reaktant ve ürün geometrilerinin ortalamasını bularak geçiş konumu elde edilebilir “linear synchronous transit method” Bu yöntem ünimoleküler reaksiyonların başlangıç geçiş konumlarını bulmada oldukça faydalıdır. Bimoleküler reaksiyonlarda ise reaktantları ve ürünleri zayıf kompleks halinde düşünüp başlangıç geçiş konumları elde edilebilir.
3. Kimyasal bir önseziyle başlangıç geçiş konumu oluşturulabilir. Tepkime sırasında kırılan ve oluşan bağlara tahmini ara değerler verilerek geçiş konumu optimizasyonları denenir.

Frekans hesaplamaları termodinamik büyüklüklerin yanında reaksiyon koordinatındaki durağan noktalarının karakterize edilmesinde kullanılır. Geometri ve

geçiş konumu optimizasyonu, potansiyel enerji yüzeyinde, sistemin üzerindeki kuvvetlerin sıfır olduğu bir yapıyı verir. Elde edilen son yapı potansiyel enerji yüzeyinde bir minimum noktaya karşılık gelebilir. Bununla birlikte bu yapı enerji yüzeyinde başka koordinatlara göre minimum olabilen veya diğer başka koordinatlara göre maksimum olabilen semer noktası olabilir. Sadece bir yönde maksimum olan ve diğer bütün ortogonal yönlerde minimum olan birinci derece semer noktaları iki minimum noktayı birleştiren geçiş konumu yapısıdır.

Frekans hesaplarındaki output dosyasında geçiş konumlarının karakterizasyonu için iki farklı bilgi vardır.

1. Sanal frekansların sayısı.
2. Sanal frekansa karşılık gelen normal mod.

Sanal frekanslar frekans output dosyalarındaki negatif sayılardır. Tanıma göre, n tane sanal frekansı olan bir yapı n tane semer noktasında sahiptir. Bu yüzden, bir geçiş konumu yapısı yalnızca bir sanal frekansa sahip olmalıdır.

Sadece bir sanal frekansın bulunması ilgilendiğiniz geçiş konumunu bulduğunuz anlamına gelmemektedir. Semer noktaları potansiyel enerji yüzeyinde iki minimum noktayı birleştirir. Fakat bu iki nokta ilgilenilen reaksiyonun reaktantları ve ürünleri olmayabilir. Tek sanal frekansa sahip olan bir yapı bulunduğu zaman, bağlarda meydana gelen gerilmelerin çalışılan reaksiyonun ürünlerine yada girenlerine karşılık gelip gelmediği incelenmelidir. Gerilmeler frekans animasyonu yapabilen bir programda incelenip gözlenen gerilme hareketlerinin istenen yönlerde olup olmadıkları gözlenebilir.

III.1.3.Frekans Hesaplamaları

Frekans hesaplamaları termodinamik büyüklüklerin yanında reaksiyon koordinatındaki durağan noktalarının karakterize edilmesinde kullanılır. Geometri ve geçiş konumu optimizasyonu, potansiyel enerji yüzeyinde, sistemin üzerindeki kuvvetlerin sıfır olduğu bir yapıyı verir. Elde edilen son yapı potansiyel enerji yüzeyinde bir minimum noktaya karşılık gelebilir. Bununla birlikte bu yapı enerji yüzeyinde başka koordinatlara göre minimum olabilen veya diğer başka koordinatlara

göre maksimum olabilen semer noktası olabilir. Sadece bir yönde maksimum olan ve diğer bütün ortogonal yönlerde minimum olan birinci derece semer noktaları iki minimum noktayı birleştiren geçiş konumu yapısıdır.

Frekans hesaplarındaki output dosyasında geçiş konumlarının karakterizasyonu için iki farklı bilgi vardır.

3. Sanal frekansların sayısı.

4. Sanal frekansa karşılık gelen normal mod.

Sanal frekanslar frekans output dosyalarındaki negatif sayılardır. Tanıma göre, n tane sanal frekansı olan bir yapı n tane semer noktasında sahiptir. Bu yüzden, bir geçiş konumu yapısı yalnızca bir sanal frekansa sahip olmalıdır.

Sadece bir sanal frekansın bulunması ilgilendiğiniz geçiş konumunu bulduğunuz anlamına gelmemektedir. Semer noktaları potansiyel enerji yüzeyinde iki minimum noktayı birleştirir. Fakat bu iki nokta ilgilenilen reaksiyonun reaktantları ve ürünleri olmayabilir. Tek sanal frekansa sahip olan bir yapı bulunduğu zaman, bağlarda meydana gelen gerilmelerin çalışılan reaksiyonun ürünlerine ya da girenlerine karşılık gelip gelmediği incelenmelidir. Gerilmeler frekans animasyonu yapabilen bir programda incelenip gözlenen gerilme hareketlerinin istenen yönlerde olup olmadıkları gözlenebilir. Bir yapının istenen bir geçiş konumu olup olmadığını anlamanın daha iyi bir yolu ise IRC(Intrinsic Reaction Coordinate) hesaplaması yapmaktır[26]. IRC hesaplamaları geçiş konumundan başlayıp her iki yönde reaksiyon koordinatı üzerindeki yapıların enerjilerini hesaplamaktadır ki bunlar o reaksiyonun reaktant ve ürünleridir. Bu yolla elde edilen yapılar kesin olarak iki minimum noktayı birleştirir. Elde edilen yapılardan, bulunan geçiş konumunun ilgilenilen geçiş konumu olup olmadığı anlaşılır. Bir reaksiyonda reaksiyon koordinatı, reaktantları ve ürünleri geçiş konumu ile birleştirir. Potansiyel enerji yüzeyindeki iki minimum noktayı birden fazla reaksiyon koordinatı birleştirebilir. Bu da birden fazla geçiş konumu olabileceğini gösterir. IRC hesaplamalarında bulunan reaksiyon koordinatı reaktantları ve ürünleri birleştiren en düşük enerjili yol olarak kabul edilir. IRC hesabıyla geçiş konumu teyit edildikten sonra sıfır noktası titreşim enerjileri de dahil edilerek reaksiyonun aktivasyon enerjisi hesaplanabilir.

III.2. AB INITIO MOLEKÜLER ORBİTAL TEORİSİ

Ab initio hesapları yapabilen bilgisayar programları HF-SCF teorisini kullanarak Schrödinger denklemini çözerler. Ab initio kelimesi moleküler orbital teorisi prensiplerinin direkt olarak uygulaması anlamına gelir ancak başlangıçta tartışığımız gibi bu tam doğru değildir. Çünkü bazı yaklaşımlar kullanılarak işlemler basitleştirilmiştir. Yine de diğer moleküler orbital yöntemlerine nazaran Moleküler Orbital Teorisi prensiplerinin hemen hemen tamamen uygulandığı, en hassas hesapların yapılabildiği en güvenilir yöntemdir[24]. Ancak, bu hesapların yapılabilmesi için çok fazla bilgisayar zamanı gerekmektedir. Çok büyük moleküllere uygulamak mümkün değildir. Moleküldeki atom sayısı (elektron sayısı) arttıkça hesaplar zorlaşmaktadır. Bu teori de kendi içinde seviyelere ayrılmıştır. Seviye arttıkça hesaplamalar daha hassas yapılır ve daha güvenilir hale gelir. Büyük moleküller sadece düşük seviyeli yöntemlerle çalışılabilir. Orta ve küçük boyutlu moleküller için ise yüksek seviyeli ab initio yöntemleri ile daha doğru sonuçlar bulunabilmektedir. Bilgisayar teknolojisindeki hızlı ilerlemeye paralel olarak bu yöntemde gün geçtikçe daha kolay uygulanabilir hale gelmektedir.

III.2.1. Temel Kümeler

1951 yılında Roothan HF orbitallerinin, bilinen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğini belirtti. Örneğin Li için HF 1s ve 2s orbitalleri şöyle yazılabilir.

$$f = \sum_i a_i \cdot x_i \quad g = \sum_i b_i \cdot x_i$$

a_i ve b_i katsayılarıdır ve iteratif SCF işlemleri ile bulunur. X_i fonksiyon kümeleridir ve genellikle Gaussian veya Slater tipi fonksiyonlar kullanılır. Bu fonksiyon kümelerine temel fonksiyonlar “basis functions” veya temel kümeler “basis sets” denir.

Molekül hesaplamalarında bu AO (Atomik orbital) temel kümeleri optimize edilmelidirler. Bu ise elektronik enerjinin varyasyon yöntemine göre minimize edilmesi

ile sağlanır. MO'ler bu AO'lerin yani temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından elde edilir.

Basit HF modelinde, her atom üzerindeki basis fonksiyonları mümkün olan en az sayıda, ama var olan bütün elektronları bulundurabilecek ve küresel simetriyi de sağlayabilecek kadardır. Yani MO'lerin esnekliği minimum seviyededir. Eğer daha büyük basis setler kullanılırsa varyasyonla enerji minimizasyonu esnasındaki bulunacak uygun katsayıların sayısı artacağından MO'ler daha iyi tarif edilebilecektir. Böylece temel kümeler genişleterek moleküle daha çok esneklik kazandırılabilir ve gerçeğe daha yakın sonuçlar elde edilebilir.

Aşağıdaki sıralamaya göre en basitinden en esneğine doğru 4 seviye temel küme vardır:

“Minimal Basis Set” (STO-nG) : STO-3G, STO-4G gibi.

“Split-Valence Basis Set” : 4-21G, 6-31G gibi.

“Polarization Basis Set” : 3-21G*, 6-31G*, 6-31G** gibi.

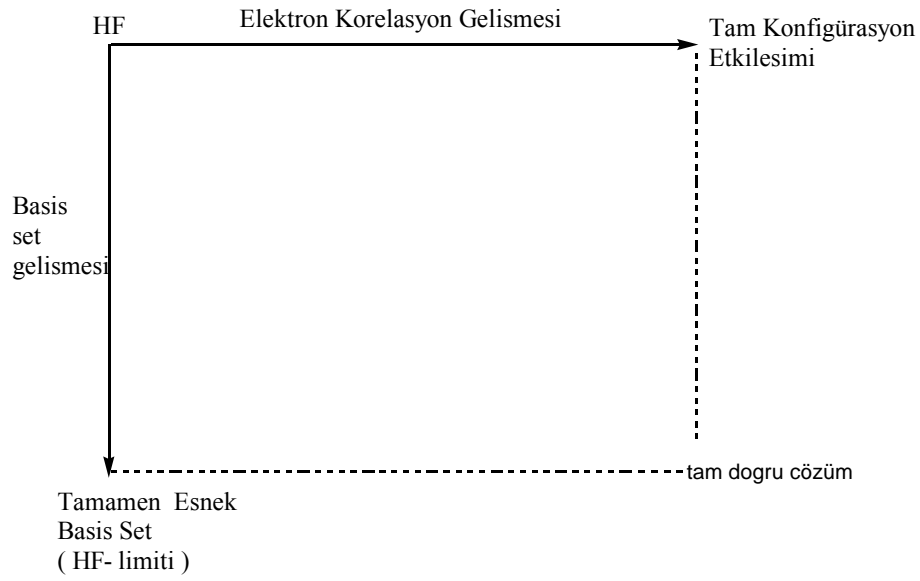
Difüzyon Fonksiyonları: 6-31+G*, 6-31+G** gibi.

Bu çalışmamızda 3-21G* ve 6-31G* temel kümeleri kullanılmıştır. Bunlardan 6-31G* iç yörünge orbitallerini 6 Gaussian fonksiyonu ile tanımlar. Valans orbitallerini iç ve dış olarak iki bölgeye ayırır. İç bölge için 3, dış bölge için ise 1 Gaussian fonksiyonu kullanır. Bu nedenle 3-21G*'dan daha esnek ve daha iyi bir temel kümedir. Ayrıca, her iki temel küme polarizasyon fonksiyonları da dahil edilmiştir. Ancak difüzyon fonksiyonları kullanılamamıştır, çünkü bunlar hesaplamaların süresini çok fazla arttırmaktadır. Mevcut imkanlarımız buna yetmemiştir.

III.2.2. Elektron Korelasyonu / Konfigürasyon Etkileşimi (CI) [24]

HF teorisinin en önemli eksiği elektronlar arasındaki etkileşimi tam olarak yansıtamamasıdır. Tek elektron konfigürasyonuna dayalı olduğundan her bir elektron belli bir orbitale tayin edilmiştir. Ne kadar büyük ve esnek temel küme kullanılırsa kullanılsın Schrödinger denklemini tam olarak molekülün gerçek durumunu ifade edemez. Bu eksikliği gidermek için Hartree-Fock teorisinin de ötesine geçebilecek dalga fonksiyonları üretmek gerekir. Elektronun mümkün olan bütün konfigürasyonlarına ait dalga fonksiyonları bu ifadeye katılabilirse buna “full configuration interaction” tam

konfigürasyon etkileşimi denir. Elektron korelasyonunu hesaba katmadan en mükemmel temel küme kullanılarak varılabilecek en iyi noktaya HF-limiti denir. Schrödinger denklemini tam olarak çözebilmek için elektron korelasyonu da HF-limitine eklenmelidir. Hem HF hem CI en gelişmiş dalga fonksiyonları ile dahil edildiklerinde Schrödinger denklemi tam olarak çözülebilmüş demektir. Ancak bunu yapabilmek çok zaman alıcı bir işlem olduğundan yalnızca küçük moleküllerde uygulanabilir.



Şekil III.1 Elektron korelasyonu ve temel küme ilişkisi

III.3. YOĞUNLUK FONKSİYONELİ TEORİSİ, DFT

Ab Initio yönteminde kullanılan enerji ifadesini hesaplamaları zorlaştırmayacak şekilde biraz değiştirerek HF yönteminin eksikliklerini gidermeye çalışır. Toplam elektron yoğunluğunu (ρ) simgeleyen iki yeni fonksiyon kullanılır. Bu fonksiyonlara "density functionals" yoğunluk fonksiyonelleri denir. DFT yönteminde yoğunluk fonksiyonelleri ab initio yöntemindeki temel fonksiyonlara benzerler. Gerçek yoğunlukları tam olarak bilinen basit model sistemlerinin yoğunluğunu elde edebilecek şekilde uygun parametreler kullanılarak türetilirler. Programlarda birçok standart

fonksiyonel hazır olarak bulunur. Bunların BLYP, B3LYP gibi kısaltılmış isimleri vardır.

Birçok molekül için DFT metodunun HF hesaplamalarını büyük ölçüde hassaslaştırdığı gözlenmiştir. Ab initio yöntemine nazaran daha az bilgisayar zamanı kullandığından ve daha büyük moleküllere de uygulanabildiğinden son yıllarda çok popüler olmuştur.

Günümüzde DFT metotları elektronik enerjiyi birkaç terimin toplamı olarak tanımlarlar.

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC}$$

E^T = Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerjiye ait terim

E^V = Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerjiyi tanımlayan terimleri içerir.

E^J = Elektron-elektron itmesine ait terim

E^{XC} = Geriye kalan diğer elektron-elektron etkileşimlerini kapsar. Kısaca değişim-korelasyon terimi olarak adlandırılır.

E^{XC} terimi genellikle “değişim” ve “korelasyon” olarak iki kısma ayrılır.

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho)$$

Bu denklemdeki her terim yine birer fonksiyoneldir. $E^X(\rho)$ değişim fonksiyoneli, $E^C(\rho)$ ise korelasyon fonksiyonelidir. Bu fonksiyonellerin iki çeşidi vardır.

Lokal fonksiyoneller: Bunlar yalnızca elektron yoğunluğuna, ρ , bağlıdır.

Gradient-düzeltilmiş fonksiyoneller: Bunlar hem ρ , hem de onun gradientine, $\nabla\rho$, bağımlıdır. Non-lokal fonksiyoneller olarak da adlandırılırlar.

Yukarıdaki gibi, bir değişim fonksiyoneli korelasyon fonksiyoneli ile çiftleştiren yaklaşımlar saf DFT yöntemleridir. Örneğin, çok yaygın bilinen BLYP fonksiyoneli, Becke'nin gradient-düzeltilmiş değişim fonksiyoneli, Lee, Yang ve Parr'ın gradient-düzeltilmiş korelasyon fonksiyoneli ile çiftleştirmiştir.

III.3.1. Hibrit Fonksiyoneller

Son yıllarda Becke, Hartree-Fock ve DFT değişim terimlerinin karışımından yeni bir değişim terimi formüle edilmiştir.

$$E_{\text{Hibrit}}^{\text{XC}} = C_{\text{HF}} E_{\text{HF}}^{\text{X}} + C_{\text{DFT}} E_{\text{DFT}}^{\text{X}}$$

Bunlara hibrit fonksiyonelleri denilmektedir. Hibrit fonksiyonelleri, değişim fonksiyonellerini HF, lokal ve gradient-düzeltilmiş değişim terimlerinin lineer kombinasyonları olarak tanımlarlar. Bu yolla elde edilen değişim fonksiyoneli daha sonra lokal ve/veya gradient-düzeltilmiş korelasyon fonksiyoneli ile birleştirilir. Hibrit fonksiyonellerinden en iyi sonuçlar veren ve yaygın olarak kullanılan Becke'nin üç parametrelili formülasyonlarıdır ki, kısaca B3LYP[26] ve B3PW91 olarak bilinirler. Becke tarzı hibrit fonksiyonellerin saf DFT yöntemlerine göre üstün oldukları ve daha hassas sonuçlar verdikleri görülmüştür.

III.3.2 DFT Yönteminin Avantajı

Son yıllarda yaygınlaşmış olan DFT yöntemleri birçok yönden ab initio yöntemlerine benzerler. En ucuz ab initio yöntemi olan HF teorisi ile hemen hemen aynı miktarda bilgisayar zamanı gerektirirler. DFT yöntemini çekici kılan en önemli özelliği, hesaplamalarına elektron korelasyonunu dahil etmiş olmasıdır. Elektron korelasyonu, bir moleküler sistemde, elektronların birbirlerinin hareketinden etkilenerek birbirlerinden uzak durma eğiliminde olmaları gerçeğidir. Ab initio yöntemleri ile bu olayı hesaplamak çok zor olduğundan, HF teorisi bu etkiyi yalnızca bir averaj etkileşim olarak hesaplayabilir. Yani her elektron averaj bir elektron yoğunluğunu görür ve onunla etkileşir. Elektron korelasyonunu daha hassas hesaba katabilen MP2, MP4 gibi HF ötesi yöntemler ise, ters spinlere sahip her farklı elektron çiftinin anlık etkileşimlerini hesaplayabilirler. Böylece daha doğru ve hassas sonuçlar elde edilebilir. Ancak bu tarz hesaplamalar bilgisayar kaynakları ve zamanı açısından çok masraflıdır. DFT yöntemleri ise HF yöntemleri ile hemen hemen aynı sürede ve elektron korelasyonunu da hesaba katan sonuçlar verdiği için geleneksel ab initio yöntemlerinden daha üstündür.

III.4. REAKSIYON TERMODİNAMIĞI

III.4.1 Reaksiyonların Entalpi ve Serbest Enerjileri

Reaksiyonların entalpileri kısaca ürünlerin oluşum ısılarının toplamından reaksiyona girenlerin oluşum ısıları toplamının çıkarılmasıyla elde edilir. Hesapsal yöntemlerle reaksiyona giren molekülerin, geçiş konumlarının ve ürünlerin enerjileri hesaplanabilir.

III.4.2. Sıfır noktası enerjileri ve termal enerji

Spartan dosyalarında belirtilen enerji biçimlerinden birisi sıfır noktası enerjisi denilen enerji biçimidir. Sıfır noktası enerjisi (ZPE) en sade tanımla mutlak sıcaklığın sıfır derece Kelvin olduğunda moleküldeki titreşimlerden kaynaklanan molekülün elektronik enerjisidir.

Termodinamik hesaplamalarına bakıldığında zaman, toplam elektronik enerjiye sıfır noktası enerjisi eklendiği görülür. Ayrıca molekülün belli sıcaklık ve basınçtaki moleküler öteleme, rotasyon ve titreşim etkilerini de içeren termokimya hesaplamaları da yapılabilmektedir. Buradan elde edilen termal enerji düzeltmeleri de toplam enerjiye eklenir. Bunun yanında, termal enerji otomatik olarak sıfır noktası enerjisini de içermektedir. Ayrıca, frekans hesaplamalarının sonucunda bu değerlerle beraber entalpi ve Gibbs serbest enerjileri de elde edilmektedir. Bunlar arasındaki ilişkiler aşağıda verilmektedir.

$$E_o = E_{el} + ZPE \quad (E_{el}: \text{Elektronik enerji})$$

$$E = E_o + E_v + E_r + E_t \quad ("ZPE" : \text{sıfır noktası enerjisi})$$

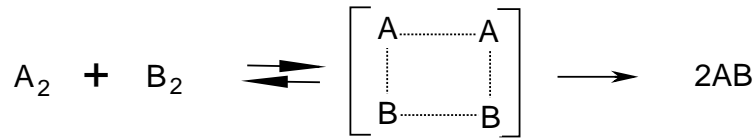
$$G = H - TS$$

Termodinamik verilerin hepsi Hartree (atomik birim) birimindedir

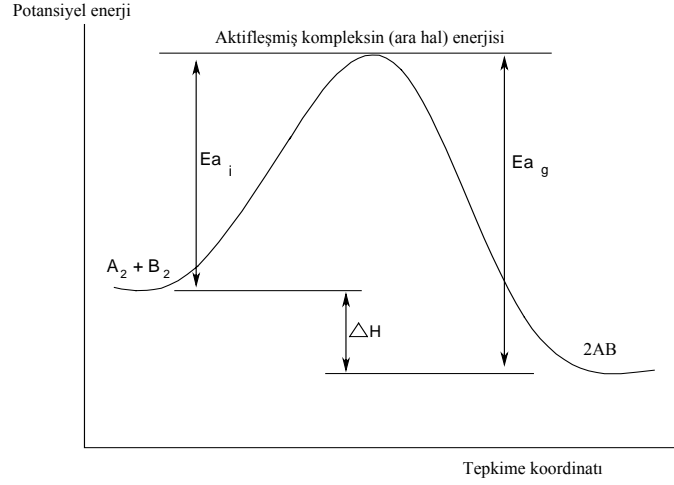
III.4.3. Aktivasyon Enerjisi

Aktifleşme enerjisi , bir sistemde belli bir kimyasal tepkimenin gerçekleşmesi için gereken en az enerji miktarına denir. Tepkimenin gerçekleşmesi için, moleküllerin birbirine yaklaşırken civarlarındaki elektron bulutlarının birbirini itmesinden kaynaklanan itme kuvvetini yenmeleri zorunludur. Aksi takdirde, moleküller reaksiyon gerçekleştirmek için yeterince yaklaşamazlar. Moleküllerin bu itmeyi yenecek konuma gelmesi için gereken enerji engeli o reaksiyonun aktivasyon enerjisidir. Arrhenius'a göre (1897) her molekül çarpışınca reaksiyon veremez; ancak *aktifleşme enerjisi* denilen bir minimum enerjiye veya fazlasına sahip olan moleküller çarpışınca reaksiyon verebilir. Moleküller termik hareketleri dolayısıyla kendi aralarında gelişi güzel çarpışınca, bazı moleküllerin enerjisi ortalama enerjinin birkaç katı kadar yükselebilir. Enerjisi böylece artmış olan moleküle “aktifleşmiş molekül” sahip olduğu enerjiye ise aktifleşme enerjisi denir. Aktifleşme enerjisi her reaksiyon için farklıdır.

Bir reaksiyonda sıcaklık 10 °C arttığında reaksiyon hızının 2 ila 3 katı arttığı denel olarak gösterilmiştir. Halbuki 10 °C'lik artış için gaz moleküllerinin kinetik enerjisi %3 kadar artar. Görüldüğü gibi moleküllerin ortalama enerjisi çok az arttığı halde reaksiyon hızı büyük bir artış göstermektedir. Demek ki reaksiyon hızına asıl etki eden, moleküllerin ortalama enerjisi değil, aktifleşme enerjisidir. Aktifleşme enerjisine sahip olan iki molekül çarpışılırsa bir “kompleks” veya “ara hal”, yani geçiş konumu oluştururlar; bu ara hal reaktantlar ile ürünler arasında bir haldir. (Şekil III.2)



Şekil III.2. $A_2 + B_2 \rightleftharpoons A_2B_2 \rightleftharpoons 2AB$ hayali tepkimesi



Şekil III.3. $A_2 + B_2 \rightleftharpoons A_2B_2 \rightleftharpoons 2AB$ hayali tepkimesine ilişkin potansiyel enerji diyagramı

Şekil II.3’de gösterildiği gibi tepkimeye giren maddelerin potansiyel enerjisi ile aktifleşmiş kompleksin potansiyel enerjisi arasındaki farka *aktifleşme enerjisi* denir. Aktifleşme enerjisi (E_a) tepkimeye giren maddeler ile ürünler arasında bir potansiyel enerji engelidir. Tepkimeye giren moleküllerin enerjisi, ürün moleküllerin enerjisinden daha büyük olsa bile, sistem daha düşük bir enerji haline gelmeden önce, bir potansiyel enerji tepesine tırmanmak zorundadır. Aynı durum bir molekülün atomlarının, bağları etrafında dönerken de meydana gelir. Kararlı iki minimum birbirine çevrilirken bir geçiş konumundan geçmekte ve aradaki enerji bariyerini aşmak zorundadır. Aktifleşme enerjisini düşürerek reaksiyonu kolaylaştıran iki önemli etken söz konusudur:

Reaksiyona giren maddelerin enerjilerinin artması

Geçiş konumu yapısının enerjisinin azalması(karalılığının artması)

III.5.ÇALIŞMADA İZLENEN YÖNTEM

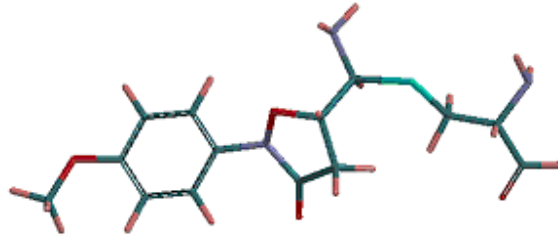
Bu araştırmada sırası ile PM3, HF/6-31G*, B3LYP/3-21G* ve B3LYP/6-31G* yöntemleri kullanılarak planlanan tepkimeler modellenmiştir. Paket program olarak, geçiş konumlarını grafik kullanıcı arabirim ile daha kolay oluşturmayı sağlayan Spartan

04[27] programı kullanılmıştır. Şekil I.4 teki her bir tepkime için reaktantların ve geçiş konumlarının yapıları optimize edilerek yapıların enerjileri ve tepkimenin aktivasyon enerjisi hesaplanmıştır.

Deneylein gerçekleştirildiği ortamı daha gerçekçi bir yaklaşımla modelleyebilmek için hesaplamalara çözücü etkisi de katılmıştır. Bu amaçla, Cramer ve Truhlar[28] tarafından geliştirilen yarı deneysel SM5.4 yöntemi kullanılmıştır. Sulu ortamda hesaplanan çözünme enerjileri gaz fazı enerjilerine eklenerek tablolarda verilmiştir.

Deneysel verileri bulunan 11, 13, 14 numaralı bileşikler için sırasıyla aşağıdaki hesaplamalar yapılmıştır:

1. Önce reaktantın PM3 yöntemi ile konformasyon taraması yapılmıştır. Enzim ortamındaki etkileşimleri daha iyi dikkate alabilmek amacı ile metoksifenil grubu ve sistein ucunun azot ve karbonil uzantısı da yapılaraya dahil edilmiştir. Şekil III.4. te örneğ olarak oksazalidinon'un konformasyon taraması için kullanılan model molekül verilmektedir. Esnek bağlar etrafında 3 kere döndürme yapılaraya bütün stagger konformasyonları oluşturulmuştur. Elde edilen yapılar arasından, eliminasyon tepkimesinin gerçekleşmesine izin verebilecek antiperiplanar konumda bulunan, en düşük sulu faz enerjisine sahip konformasyon seçilmiştir.



Şekil III.4. Model bileşik (Kırmızı=O, mavi=N, açık yeşil=S, sarı=H, koyu yeşil=C)

2. Seçilen reaktant konformasyonunu kullanılarak tahmini bir geçiş konumu oluşturuldu. Eliminasyon esnasında hibritleşmesi sp^3 ten sp^2 ye değişen karbona ait C-N bağ uzunluğu 1.35 ile 1.40 Å arasında, C-S bağ uzunluğu ise 2.5 ile 3.0 Å arasında değerler denenerek tahmini geçiş konumları elde edilmiştir. Bağ uzunlukları önce bu değerlerde sabit tutularak yapı optimize edilmiş, daha sonra

bütün geometrik parametreler serbest bırakılarak tam optimizasyon yapılmıştır. Bu şekilde, geçiş konumu önce PM3 ile optimize edildi. Optimize edilen geçiş konumuna frekans ve termodinamik hesaplamalar uygulanmıştır. Tek bir sanal titreşim frekansı ve bu frekansa ait hareketin animasyonla incelenmesi sonucunda geçiş konumu tanımlanmıştır.

3. Şekil III.4.te örneği verilen model bileşikler için, PM3 yönteminden elde edilen geçiş konumu yalnızca ab initio ve DFT hesaplamaları için başlangıç tahmini olarak kullanılmıştır. Bu nedenle, fazla atomlar silinerek yapı küçültülmüş ve Şekil I.4 teki model yapıların tahmini geçiş konumları oluşturulmuştur. Bu yapılara sırasıyla HF/3-21G*, HF/6-31G*, B3LYP/3-21G* ve B3LYP/6-31G* ile geçiş konumu optimizasyonu uygulanmıştır. Tek bir sanal titreşim frekansı ve bu frekansa ait hareketin animasyonla incelenmesi sonucunda geçiş konumu tanımlanmıştır.
4. Her farklı hesaplama yöntemi için, tanımlanan geçiş konumu ile aynı veya benzer konformasyonda bulunan reaktant yapısı oluşturularak tam optimizasyon yapılmıştır. Elde edilen yapının, potansiyel enerji yüzeyinde bir minimuma karşılık geldiğinden emin olmak için frekans hesapları yapılmıştır. Elde edilen titreşim frekansların hepsinin pozitif değer çıkması ile yapı tanımlanmıştır.

Deneysel verileri bulunmayan 9, 10, 12, 15 numaralı bileşikler için de ikinci adımdan itibaren aynı işlemler yapılmıştır. Birinci adımdaki konformasyon taraması ise doğrudan Şekil.I.4'teki basitleştirilmiş model moleküllerle yapılmıştır.

BÖLÜM IV

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Şekil.I.4’de gösterilen parçalanma tepkimelerinde giren maddeler ve geçiş konumlarının yapıları optimize edilerek enerjileri hesaplanmıştır. Örnek olarak B3LYP/6-31G* yönteminden elde edilen geçiş konumlarının 3-boyutlu görüntüleri Şekil IV.1 ve Şekil IV.2’de gösterilmektedir. Eliminasyon sırasında C-S σ bağı kırılmakta ve C-N π bağı oluşmaktadır. Bu uzunluklar ve geçiş konuma ait sanal frekans değerleri ekler bölümünde verilmiştir. Tanımlanan geçiş konumları genellikle ürün kompleksindeki iyon çiftine benzeyen yapılardır. Animasyonla izlenen sanal titreşim hareketleri büyük miktarda C-S bağındaki uzunluk değişimini, birkaç yapıda ise buna eşlik eden bir dönme hareketini göstermektedir.

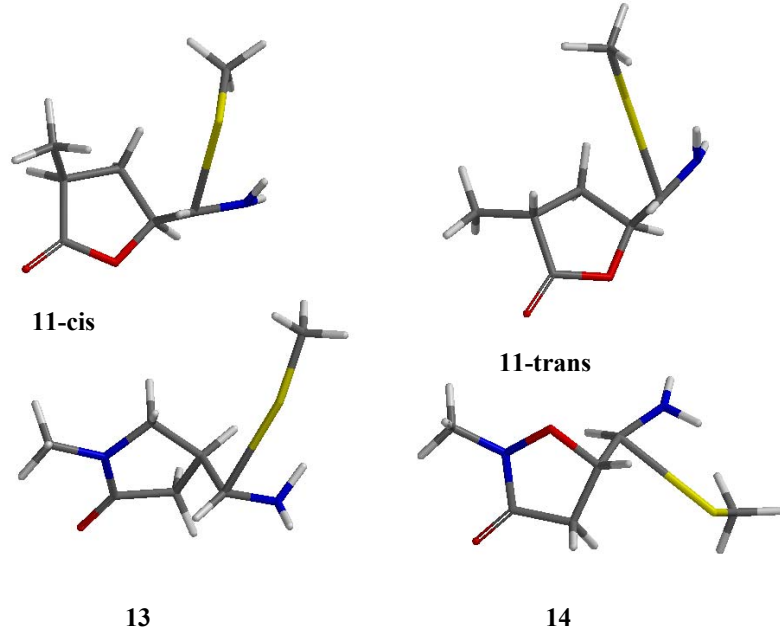
Geçiş konumu ve girenlere ait enerjiler, Tablo IV.1, Tablo IV.2, Tablo IV.4, Tablo IV.5, Tablo IV.7, Tablo IV.8, Tablo IV.10, Tablo IV. 11, Tablo IV. 13, Tablo IV.14’de Spartan çıktı dosyasındaki birimlerle ve ayrıca kkal/mol ile gösterilmektedir. Enerjiler farklı türlerde verilmiştir. Bunlar gaz fazındaki toplam elektronik enerji E_g , sulu ortamdaki toplam elektronik enerji E_s , Gibbs serbest enerjisi G, entalpi H, ve elektronik, entalpi ve entropik katkıları içine alan E+G cinsinden enerjilerdir. Beklenildiği gibi, bütün yapılar sulu ortamda daha düşük enerjiye sahiptir. Suyun solvasyon etkisi bu polar yapıları daha kararlı kılmaktadır. Geçiş konumu yapıları ise girenlere göre yaklaşık 20 kkal/mol daha fazla kararlılık kazanmaktadır. Çünkü geçiş konumları ürünlere benzemektedir ve büyük ölçüde pozitif ve negatif yükler oluşmuştur. Termodinamik büyüklükler incelendiğinde, geçiş konumlarının entropi

değerlerinin reaktantlara göre arttığı görülür. Çünkü, eliminasyon sırasında tek bir molekül iki farklı yapıya bölünmektedir. Buna paralel olarak Gibbs serbest enerjiler azalmaktadır.

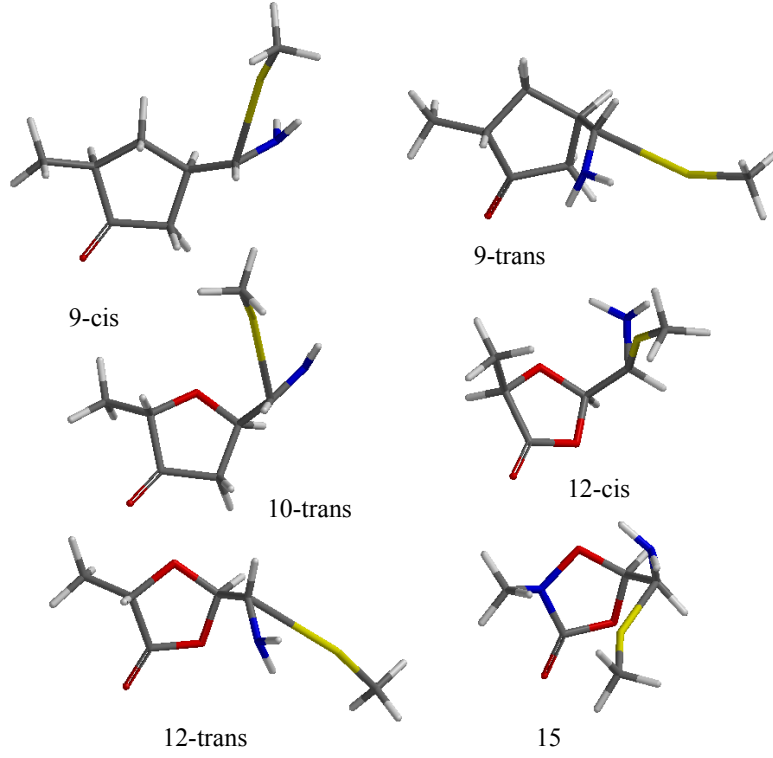
Her tepkimeye ait aktivasyon enerjileri geçiş konumu enerjisinden giren maddenin enerjisi çıkarılarak hesaplanmış ve çeşitli enerji türlerine göre Tablo IV.3, Tablo IV.6, Tablo IV. 9, Tablo IV.12 ve Tablo IV. 15 de verilmiştir. ΔE_g ve ΔE_s değerleri karşılaştırıldığında, yukarıda anlatılan solvasyon etkisinden dolayı aktivasyon enerjilerinde büyük azalmalar görülmektedir. Buna ek olarak, entropi etkisi de aktivasyon enerjisini azaltmaktadır. Böylece, $\Delta E_s + \Delta G$ değerleri tablolardaki en düşük aktivasyon engellerini göstermektedir.

Silverman'a göre, enzim inaktivasyonunun sebebi ara ürünün kararlılığıdır. Bir başka deyişle araürünün parçalanma süresinin uzun olmasıdır. Önerilen bu hipotezin geçerli olması durumunda, parçalanma tepkimesinin aktivasyon enerjisi ile hızı arasında ters orantılı, parçalanma süresi arasında ise doğru orantılı bir ilişkili olmalıdır. Araürünün parçalanma süresi ve kararlılığı arttıkça aktivasyon enerjisinin de artması beklenmektedir. Hesaplanan ve tablolarda verilen aktivasyon enerjileri bu ilişkiye dayanarak değerlendirilmiştir. Silverman tarafından dolaylı yollarla tespit edilen Şekil I.2 deki inaktivatörlerin araürünlerinin ayrışma süreleri veya kararlılık sıralaması 14>11-trans>11-cis>13 şeklindedir.

Hesaplamalar farklı seviyelerde yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Tablolarda sırasıyla PM3, HF/3-21G*, HF/6-31G*, B3LYP/3-21G*, B3LYP/6-31G* sonuçları verilmiştir. Bunu yapmaktaki amacımız, deneysel bulgulara göre önerilen kararlılık sıralamasını verebilen yöntemi tespit edebilmektir. Daha sonra, deneysel sonuçları bulunmayan benzer yapılar (9, 10, 12, 15) için aynı hesaplamalar yapıp karşılaştırılmıştır. Ayrıca kullanılan yöntemlerin tutarlı sonuçlar verip vermediği de incelenmiştir. Tartışma bölümlerinde yalnızca HF/6-31G*, B3LYP/3-21G* ve B3LYP/6-31G* yöntemlerinin sonuçları incelenmiştir.



Şekil IV.1. Silvermann üzerinde çalışmış olduğu inhibitörlere ait model moleküllerin geçiş konumlarının 3-boyutlu görüntüleri
(Kırmızı=O, mavi=N, açık sarı=S, beyaz=H, gri=C)



Şekil IV.2.Potansiyel inhibitörlerin model moleküllerine ait geçiş konumlarının 3-boyutlu görüntüleri (Kırmızı=O, mavi=N, açık sarı=S, beyaz=H, gri=C)

IV. 1. HF/6-31G* YÖNTEMİNDEN ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Tablo IV.7 ve Tablo IV.8 de tepkimeye giren yapıların ve geçiş konumlarının enerjileri verilmiştir. Tablolarda değeri verilmeyen yapıların geçiş konumları frekans hesaplamalarındaki problemlerden dolayı karakterize edilememiştir.

Karakterizasyonu gerçekleştirilen yapılar için Tablo IV.9 daki aktivasyon enerjileri sıralamaları ΔE_g ve $\Delta E_g + \Delta G$ 'ye göre 12-trans>15>12-cis>11-cis>14>13>9cis>10-trans, ΔE_s ve $\Delta E_s + \Delta G$ 'ye göre ise 15>12-trans≈12-cis>14>11-cis>13>9-cis≈10 şeklindedir. Malesef 11-trans molekülüne enerji minimizasyonu sonlanamamıştır. Diğer üç molekül (14, 11-cis, 13) ile deneysel ölçümlere göre önerilen sıralama (14>11-trans>11-cis>13) karşılaştırıldığında, gaz fazı hesaplamalarının sonuçları beklentilerimize uymamasına rağmen, sulu ortamdaki enerjiler (ΔE_s) ve termodinamik katkıları içeren enerjiler ($\Delta E_s + \Delta G$) deneysel bulgularla paralellik göstermektedir. Ayrıca, Şekil I.4'teki X, Y, Z atomlarının indüktif etkileri göz önüne alındığında, 15, 12, 10 ve 9 numaralı araürün modelleri de beklenen kararlılık sıralamasını yaklaşık olarak vermiştir. Amino grubunun α karbonuna yakın üç elektron çekici atom (O, O, N) bulunduran 15 en kararlı, iki elektron çekici atoma sahip 12 (O, O) ikinci derecede kararlı, tek bir elektron çekici atoma sahip 10 ve öyle bir atomu olmayan 9 ise en kararsız araürünleri oluşturmaktadır. Bu sonuçlar da Silverman tarafından sözü edilen, ancak ispatlanamamış inaktivasyon hipotezine hemen hemen uymaktadır.

Tablo IV.1 Tepkimelerin giren konumlarına ait PM3 yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

	E_g kkal/mol	E_s kkal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S	ZPE kJ/mol	E+G kJ/mol	Es+G
11-cis	-120.470	-137.808		943.4575	672.0491	882.4813		
			(177.7718)	(225.7075)	(160.7773)	(211.120)	57.302	39.964
11-trans	-119.497	-138.933	743.8966	944.1163	671.5401	883.2079		
			(177.9657)	(225.8651)	(160.6555)	(211.294)	58.469	39.033
13-cis	-78.876	-96.020	772.5621	975.0638	679.1943	913.3230		
			(184.8235)	(233.269)	(162.4867)	(218.498)	105.948	91.804
13'	-77.830	-93.834	767.5312	973.8376	691.9550	911.8728		
			(183.6199)	(232.9755)	(165.5395)	(218.151)	105.790	89.786
14	-69.924	-86.393	702.3890	909.1850	693.5973	846.8876		
			(168.0356)	(217.5084)	(165.9324)	(202.605)	98.112	81.643
9-cis	-52.954	-59.536	474.8945	616.4117	474.6509	580.2757		
			(113.6111)	(147.4669)	(113.5528)	(138.822)	60.657	54.075
9-trans	-54.154	-6.979	-	-	-	-	-	
10-cis	-78.537	-86.862	413.9071	551.8010	462.4983	516.7054		
			(99.0208)	(132.0098)	(110.6455)	(123.614)	20.484	12.159
10-trans	-	-	-	-	-	-	-	
12-cis	-116.919	-125.279	350.5125	487.1860	458.4050	452.5783		
			(83.8547)	(116.5517)	(109.6663)	(108.272)	33.064	101.424
12-trans	-	-	-	-	-	-	-	
15	-	-	-	-	-	-	-	

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.2. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait PM3 yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g kcal/mol	ΔE _s kcal/mol	ΔG	Entalpi	Entropi	ZPE	E+G kcal/mol	ΔE _s +G
11-cis	-75.303	-111.602	738.0354 (176.5635)	940.9222 (225.101)	680.4858 (162.7956)	879.8737 (210.496)	101.261	64.962
11-trans	-77.999	-114.362	733.7806 (175.5456)	937.2676 (224.2267)	682.4990 (163.2773)	876.2485 (209.629)	97.547	61.184
13-cis	-30.836	-70.924	759.3650 (181.6663)	970.5985 (232.2006)	708.4806 (169.493)	907.3925 (217.080)	150.830	110.747
13'	-37.433	-70.138	763.5618 (182.6703)	968.2909 (231.6485)	686.6646 (164.2738)	906.4664 (216.858)	145.237	112.532
14	-20.605	-61.540	692.9953 (165.7883)	905.2392 (216.5644)	711.8696 (170.3037)	842.3363 (201.516)	145.883	104.248
9-cis	-9.890	-29.706	467.2059 (111.7717)	612.4045 (146.5083)	486.9985 (116.5068)	576.3479 (137.882)	101.827	82.011
9-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
10-cis	-42.306	-63.082	408.8947 (97.8217)	543.9307 (130.127)	452.9131 (108.3524)	510.0664 (122.026)	55.516	34.740
10-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
12-cis	-108.296	-117.498	343.8124 (82.251)	480.5879 (114.973)	458.7473 (109.748)	445.9065 (106.676)	-26.045	35.247
12-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi,H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.3. PM3 yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi). kkal/mol

Molekül	ΔE_g	ΔE_s	ΔG	Entalpi	Entropi	ZPE	$\Delta E + \Delta G$ kkal/mol	$\Delta E_s + \Delta G$
11-cis	45.167	26.206	-5.051	0.6065	2.018	0.724	40.116	21.155
11-trans	41.498	24.571	-10.166	1.6384	2.602	1.418	31.332	14.405
13	48.04	25.096	-13.197	1.0684	7.006	2.032	34.843	11.899
13'	40.397	23.696	-3.969	1.327	1.266	1.293	39.701	19.727
14	49.319	24.853	-9.394	0.944	4.371	1.089	39.925	17.141
9-cis	43.064	29.83	-7.689	0.9584	2.954	0.940	35.375	22.141
9-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
10-cis	36.231	23.780	-5.012	1.8828	2.293	1.588	31.219	18.768
10-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
12-cis	8.623	7.781	-6.700	1.5787	0.082	1.596	1.923	1.081
12-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	--	-

^a E_g = Gaz fazında elektronik enerji. E_s =Sulu fazdaki elektronik enerji. G =Gibbs Serbest enerjisi. H =entalpi. S =entropi. ZPE =sıfır noktası enerjisi

Tablo IV.4 . Tepkimelerin giren konumlarına ait HF/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g a.u	E _s kcal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ⁻³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G kcal/mol	E _s +G kcal/mol
11-cis	-869.850828 (-545831.395)	(-545837.879)	467.5728 (111.860)	600.7021 (143.709)	446.5179 (106.822)	567.9513 (135.783)	(-545719.535)	(-545726.019)
11-trans	-869.847861 (-545829.533)	(-545837.868)	466.2955 (111.554)	599.6009 (143.455)	447.1088 (109.964)	566.5953 (135.549)	(-545717.979)	(-545726.314)
13	-850.128346 (-533455.537)	(-533463.827)	499.9148 (111.597)	635.6301 (152.065)	455.1914 (108.897)	601.3990 (143.875)	(-533335.940)	(-533344.230)
13'	-850.121420 (-533451.191)	(-533459.818)	500.1937 (119.664)	635.8652 (152.121)	455.0447 (108.682)	601.6110 (143.926)	(-533331.527)	(-533340.154)
14	-885.684570 (-555767.068)	(-555775.669)	428.4961 (102.511)	564.2499 (134.988)	455.3206 (108.928)	530.2716 (126.859)	(-555664.557)	(-555673.158)
9-cis	-834.210801 (-523467.278)	(-523473.149)	528.6328 (126.467)	665.3287 (159.170)	458.4804 (109.684)	630.7654 (150.901)	(-523340.811)	(-523346.682)
9-trans	-834.2049368 (-523423.598)	-523430.042	530.0935 (126.817)	666.8982 (159.545)	458.8452 (109.772)	632.5929 (151.338)	(-523296.781)	(-523303.225)
10-cis	-869.825675 (-545815.611)	(-545823.057)	462.7669 (110.710)	597.7291 (142.997)	452.6654 (108.293)	564.0766 (134.947)	(-545704.901)	(-545712.347)
10-trans	-869.8212743 (-545812.850)	(-545820.363)	464.6750 (111.166)	598.2894 (143.131)	448.1449 (107.212)	564.9797 (135.163)	(-545701.684)	(-545709.197)
12-cis	-905.470387 (-568182.668)	(-568189.282)	399.9140 (95.67321)	531.0913 (127.0553)	439.709 (105.1935)	498.6902 (119.3039)	(-568086.995)	(-568093.609)
12-trans	-905.4704233 (-568182.691)	-568189.242	400.9826 (95.929)	532.0187 (127.277)	439.4972 (105.143)	499.7744 (119.563)	(-568086.762)	(-568093.313)
15	-921.320038 (-578128.324)	(-578136.639)	-	-	-	-	-	-

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.5. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait HF/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g a.u	E _s kcal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ⁻³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G kcal/mol	E _s +G kcal/mol
11-cis	-869.7662271 (-545778.310)	(-545815.036)	455.9688 (109.083)	595.7552 (142.434)	468.8459 (112.464)	561.6334 (134.362)	(- 545669.227)	(-545705.953)
11-trans	-869.7740376 (-545783.210)	(-545817.267)	457.7028 (109.498)	596.1868 (142.628)	464.4778 (111.119)	562.3226 (134.527)	(-545673.712)	(-545707.769)
13	-850.0552324 (-533409.660)	(-533444.059)	493.9372 (118.167)	634.0515 (151.687)	469.9457 (112.427)	599.2806 (143.369)	(-533291.493)	(-533325.892)
13'	-850.0552449 (-533409.670)	(-533444.057)	493.8363 (118.143)	634.0291 (151.682)	470.2089 (112.490)	599.2570 (143.363)	(-533291.527)	(-533325.914)
14	-885.6008365 (-555714.520)	(-555748.556)	422.8856 (101.169)	560.9069 (134.188)	462.9260 (110.748)	526.3565 (125.923)	(-555613.331)	(-555647.387)
9-cis	-	-	-	-	-	-	-	-
9-trans	-834.1357700 (-523420.1969)	(-523454.731)	517.7931 (123.874)	663.6458 (158.767)	489.1924 (117.031)	628.7155 (150.410)	(-523296.322)	(-523330.857)
10-cis	-869.7554270 (-545771.530)	(-545804.952)	455.9725 (109.084)	592.3059 (141.700)	457.2646 (109.393)	560.2688 (134.036)	(-545662.446)	(-545695.868)
10-trans	-869.7481208 (-545766.945)	(-545802.271)	454.3363 (108.699)	594.3846 (142.197)	469.7244 (112.374)	559.7085 (133.902)	(-545658.246)	(-545693.572)
12-cis	-905.3816983 (-568127.015)	(-568158.576)	390.8610 (93.507)	526.2533 (125.898)	454.1083 (108.638)	493.6143 (118.090)	(-568033.508)	(-568065.069)
12-trans	-905.3700843 (-568119.728)	(-568155.649)	383.9191 (91.845)	525.7633 (125.781)	475.7477 (113.812)	491.4511 (117.572)	(-568027.883)	(-568063.804)
15	-	-	-	-	-	-	-	-

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.6. HF/3-21G* yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri ^a (geçiş konumu-reaktant enerjisi). kkal/mol

Molekül	ΔE_g	ΔE_s	ΔG	ΔH	$\Delta S \times 10^{-3}$ kkal/mol K	ΔZPE	$\Delta E_g + \Delta G$	$\Delta E_s + \Delta G$
11-cis	53.087	22.843	-2.777	-1.275	5.642	1.421	50.244	20.066
11-trans	46.324	20.601	-2.056	-0.827	1.155	1.022	44.268	18.545
13	45.878	19.767	-1.430	-0.378	3.53	0.506	44.948	18.337
13'	41.525	15.761	-1.521	-0.439	3.562	0.563	40.004	14.240
14	52.543	27.139	-1.342	-0.800	1.820	0.936	51.201	25.797
9-cis	-	-	-	-	-	-	-	-
9-trans	43.401	24.689	-2.943	-0.778	7.259	0.491	40.454	21.746
10-cis	44.080	18.104	-1.626	-1.297	1.100	0.911	42.454	16.478
10-trans	45.773	18.092	-2.467	-0.934	5.162	1.045	43.306	15.625
12-cis	55.653	30.706	-2.166	-1.157	3.445	1.214	24.947	28.540
12-trans	62.963	33.593	-4.084	-1.496	8.669	1.7319	58.879	29.509
15	-	-	-	-	-	-	-	-

^a ΔE_g = Gaz fazında elektronik enerji, ΔE_s =Sulu fazdaki elektronik enerji, ΔG =Gibbs Serbest enerjisi, ΔH =entalpi, ΔS =entropi, ΔZPE =sıfır noktası enerjisi

Tablo IV.7. Tepkimelerin giren konumlarına ait HF/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g au	E _s kkal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ⁻³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G kkal/mol	E _s +G kkal/mol
11-cis	-874.3460651 (-548652.153)	(-548658.457)	470.3882 (112.533)	603.5666 (144.393)	446.6826 (106.861)	570.6760 (136.525)	(-548539.620)	(-548545.924)
11-trans	-874.3405405 548648.689	(-548656.765)	470.0785 112.459	603.3806 144.350	447.0975 106.961	570.5372 136.492	(-548536.230)	(-548544.306)
13	-854.5102925 (-536205.208)	(-536213.363)	503.1947 (120.381)	639.2624 (153.005)	456.3733 (109.180)	605.12218 (144.766)	(-536084.827)	(-536092.982)
13'	-854.5037383 (-536201.095)	(-536209.618)	503.9677 (120.566)	639.8078 (153.064)	455.6100 (108.997)	601.6110 (143.926)	(-536080.529)	(-536089.052)
14	-890.2642963 (-558640.845)	(-558649.200)	434.6298 (103.978)	568.8874 (136.097)	450.3024 (107.728)	535.6183 (128.138)	(-558536.867)	(-558545.222)
9-cis	-838.5014672 (-526159.607)	(-526165.387)	531.7239 (127.207)	668.1571 (159.846)	457.5991 (109.473)	633.8837 (151.647)	(-526032.400)	(-526038.180)
9-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
10-cis	-873.4659235 (-548099.867)	(-548107.267)	422.2442 (101.015)	561.7904 (134.399)	468.0404 (111.971)	526.0252 (125.843)	(-547998.852)	(-548006.252)
10 trans	-874.3124589 538641.068	(-538648.369)	468.3436 (112.044)	602.1325 (144.051)	448.7302 (107.351)	569.006 (136.126)	(-538529.024)	(-538536.325)
12-cis	-910.1661542 (-571129.261)	(-571135.625)	403.7335 (96.587)	536.4210 (128.330)	445.0359 (106.468)	504.0442 (120.585)	(-571032.674)	(-571039.038)
12 trans	-910.1656994 (-571128.976)	(-571135.026)	404.9911 (96.888)	536.9500 (128.457)	442.5921 (105.883)	504.7737 (120.759)	(-571032.088)	(-570935.200)
15	-926.1060455 (-581131.543)	(-581139.428)	371.3487 (88.939)	503.2705 (120.399)	442.4679 (105.854)	471.1047 (112.704)	(-581042.604)	(-581050.489)

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.8. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait HF/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g	au	E _s	G	H	Sx10 ⁻³	ZPE	E _g +G	E _s +G
			kkal/mol	kJ/mol	kJ/mol	kJ/mol K	kJ/mol	kkal/mol	kkal/mol
11-cis	-874.2604909 (-548598.458)		(-548637.312)	456.8890 (109.304)	597.8423 (143.024)	472.7596 (113.101)	563.5265 (134.815)	(-548489.154)	(-548528.008)
11-trans	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-854.4354928 (-536158.2715)		(-536193.630)	492.4192 (118.804)	635.9670 (151.145)	481.4618 (115.182)	600.4801 (143.656)	(-536039.467)	(-536074.826)
13'	-854.4355011 (-536158.276)		(-536193.506)	493.4940 (118.061)	635.9661 (152.145)	477.8541 (114.319)	600.5944 (143.683)	(-536040.215)	(-536075.445)
14	-890.1810912 (-558588.635)		(-558624.173)	424.5726 (101.573)	564.0337 (134.936)	467.7548 (111.903)	529.4268 (126.657)	(-558464.353)	(-558522.600)
9-cis	-838.4301386 (-526114.911)		(-526150.126)	519.4983 (124.282)	664.8501 (159.055)	487.5123 (116.630)	629.4249 (150.580)	(-525990.629)	(-526025.844)
9-trans	-838.4250965 (-526111.745)		(-526146.843)	525.0848 (125.618)	662.1346 (158.405)	459.6674 (109.968)	629.4135 (150.577)	(-525986.127)	(-526021.225)
10-cis	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10-trans	-874.2450341 (-548558.759)		(-548623.210)	455.7372 (109.028)	597.1640 (142.862)	474.3478 (113.480)	562.9281 (134.672)	(-548449.731)	(-548514.182)
12-cis	-910.0785506 (-571074.291)		(-571106.526)	392.6649 (93.939)	530.7003 (126.962)	462.9730 (110.759)	497.7490 (119.079)	(-570980.352)	(-571012.587)
12-trans	-910.0700528 571068.958		-571105.124	391.7406 (93.717)	528.1949 (126.362)	457.6701 (109.490)	496.1697 (118.701)	(-570881.524)	(-571011.407)
15	-926.0122532 (-581072.688)		(-581104.419)	359.5752 (86.023)	495.9520 (116.649)	457.4100 (109.428)	463.1671 (110.806)	(-580986.665)	(-581018.396)

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.9. HF/6-31G* yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi). kkal/mol

Molekül	ΔE_g	ΔE_s	ΔG	ΔH	$\Delta S \times 10^{-3}$ kkal/mol K	ΔZPE	$\Delta E_g + \Delta G$	$\Delta E_s + \Delta G$
11-cis	53.697	21.147	-3.225	-1.369	6.240	1.710	50.472	17.917
11-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
13	46.936	19.734	-2.578	-0.788	6.002	1.110	44.358	17.228
13'	42.818	15.981	-2.506	-0.919	5.322	0.243	40.313	13.475
14	52.211	25.028	-2.406	-1.161	4.175	1.481	49.805	22.621
9-cis	44.758	15.323	-2.925	-0.791	7.157	1.067	41.833	12.398
9-trans	-	-	-	-	-	-	-	-
10-cis	-	-	-	-	-	-	-	-
10-trans	42.309	15.159	-3.016	-1.189	6.129	1.454	39.293	12.143
12-cis	54.971	29.604	-2.648	-1.369	4.291	1.506	52.323	26.956
12 trans	60.018	29.902	-3.170	-2.095	3.607	2.058	56.848	26.732
15	58.854	35.008	-2.817	-1.751	3.574	1.898	56.037	32.115

^a ΔE_g = Gaz fazında elektronik enerji, ΔE_s =Sulu fazdaki elektronik enerji, ΔG =Gibbs Serbest enerjisi, ΔH =entalpi, ΔS =entropi, ΔZPE =sıfır noktası enerjisi

Tablo IV.10. Tepkimelerin giren konumlarına ait B3LYP/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler. ^{a,b}

Molekül	E _g au	E _s kcal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ⁻³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G kJ/mol	E _s +G kJ/mol
11-cis	-873.4937114 (548117.301)	-548124.820	431.8855 (103.322)	565.5461 (135.298)	448.2998 (107.249)	531.8113 (127.228)	(-548013.979)	(-548021.498)
11-trans	-873.4897678 (548114.824)	-548124.454	426.7879 (102.102)	564.0195 (134.933)	460.2768 (110.114)	529.2097 (126.605)	(-548012.722)	(-548022.352)
13	-853.7350157 (535718.723)	-535727.740	458.7876 (109.758)	598.6773 (143.224)	469.1924 (112.247)	562.6809 (134.613)	(-535608.965)	(-535617.982)
13'	-853.7300065 (535715.534)	-535725.215	460.2959 (110.119)	598.3925 (143.156)	463.1782 (110.808)	598.3925 (143.156)	(-535605.415)	(-535615.096)
14	-889.3794765 (55808.624)	-558093.421	392.0961 (93.803)	530.0735 (126.812)	462.7788 (110.713)	494.7092 (118.351)	(-557991.821)	(-557999.618)
9-cis	-837.7745702 (525703.540)	-525710.237	484.7218 (115.962)	626.6296 (115.962)	475.9612 (113.866)	589.7570 (141.090)	(-525587.578)	(-525594.275)
9-trans	-837.770028 (-525700.693)	-525708.096	487.5223 (116.632)	628.01935 (150.244)	471.8136 (112.874)	591.8938 (141.601)	(-525584.061)	(-525591.464)
10-cis	-873.4659235 (548099.862)	-548107.262	422.2442 (101.015)	561.7904 (134.400)	468.0404 (111.971)	526.0252 (125.843)	(-547998.847)	(-548006.247)
10 trans	-873.4626113 (-548097.789)	-548106.166	425.9669 (101.906)	562.5356 (134.578)	458.0439 (109.580)	527.5379 (126.205)	(-547995.883)	548004.260
12-cis	-	-	-	-	-	-	-	-
12 trans	-909.1877489 570515.312	-570522.793	364.7996 (82.966)	498.9289 (119.361)	449.8720 (107.625)	464.9094 (111.222)	(-570432.346)	(-570439.827)
15	-909.1873859 (570515.084)	-570524.149	326.1614 (78.029)	464.8738 (111.238)	465.2437 (111.302)	430.1463 (102.906)	(-570437.055)	(-570446.120)

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.11. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait B3LYP/3-21G* yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g	au	E _s kkal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G	E _s +G
11-cis	-873.4239463 (-548073.524)		-548107.234	416.1065 (99.547)	555.7972 (133.009)	468.5097 (112.0236)	520.5400 (124.531)	(-548063.977)	(-548097.687)
11-trans	-873.4318307 (-548078.470)		-548104.000	413.7698 (98.988)	554.7357 (132.712)	472.8017 (113.1045)	519.5723 (124.300)	(-548069.482)	(-548095.012)
13	-853.6762323 (-535681.832)		-535710.069	450.9926 (107.893)	591.9072 (141.595)	472.6299 (113.069)	556.2352 (133.071)	(-535573.939)	(-535602.176)
13'	-853.6762284 (-535681.835)		-535710.049	451.0783 (107.913)	591.8694 (141.605)	472.2157 (112.970)	556.2214 (133.067)	(-535573.922)	(-535602.136)
14	-889.3103095 (-558042.216)		-558071.348	382.437 (91.492)	521.7167 (124.813)	467.1462 (111.758)	485.9940 (116.267)	(-557950.724)	(-557979.858)
9-cis	-837.7175579 (-525667.765)		-525696.288	528.7645 (126.499)	668.2215 (159.862)	467.741 (111.900)	635.2040 (151.963)	(-525541.266)	(-525569.789)
9 trans	-837.71495 (-525666.131)		-525694.411	474.5900 (113.538)	619.9940 (148.324)	487.6874 (116.671)	583.912 (138.692)	(-525552.593)	(-525580.876)
10-cis	-		-	-	-	-	-	-	-
10-trans	-873.411410 548065.659		-548089.507	407.3946 (97.463)	551.1948 (131.865)	482.3083 (115.385)	515.4602 (123.316)	(-547968.196)	(-547992.044)
12-cis	-909.1214097 (-570473.686)		-570498.739	353.7338 (84.625)	485.5883 (116.169)	442.2425 (105.800)	453.7563 (108.554)	(-570389.061)	(-570414.114)
12-trans	-909.1099365 570466.485		-570496.150	344.3286 (82.375)	484.7860 (115.978)	471.0973 (112.703)	451.0373 (107.903)	(-570384.110)	(-570413.775)
15	-925.0160375 (-580044.756)		-580068.831	314.7944 (75.310)	453.4614 (108.484)	465.0914 (111.266)	418.8497 (114.557)	(-579969.446)	(-579993.521)

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.12. B3LYP/3-21G* yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri (geçiş konumu-reaktant enerjisi). kkal/mol.

Molekül	ΔE_g	ΔE_s	ΔG	ΔH	$\Delta S \times 10^{-3}$ kkal/molK	ΔZPE	$E_g + \Delta G$	$E_s + \Delta G$
11-cis	43.778	17.587	-3.775	-2.333	4.834	2.696	40.003	13.812
11-trans	36.356	20.455	-3.114	-2.221	2.996	2.306	33.242	17.341
13	36.887	17.857	-1.848	-1.620	0.822	1.542	35.039	15.992
13'	33.746	15.213	-2.205	-1.560	2.162	10.089	31.541	13.008
14	43.403	22.068	-2.311	-1.999	1.045	2.084	41.092	19.757
9-cis	35.775	13.649	-10.535	-9.950	1.967	10.872	25.240	3.113
9 trans	34.561	13.681	-3.093	-1.920	3.797	2.909	31.468	10.588
10-trans	32.129	15.567	-4.443	-2.713	5.805	2.889	27.686	11.124
12-trans	48.827	26.643	-4.897	-3.383	-5.078	3.319	43.930	21.746
15	42.611	27.601	-2.719	2.730	0.036	2.703	38.431	24.881

^a ΔE_g = Gaz fazında elektronik enerji, ΔE_s =Sulu fazdaki elektronik enerji, ΔG =Gibbs Serbest enerjisi, ΔH =entalpi, ΔS =entropi, ΔZPE =sıfır noktası enerjisi

Tablo IV.13. Tepkimelerin geçiş konumlarına ait B3LYP/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler. ^{a,b}

Molekül	E _g a.u	E _s kcal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ⁻³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G kcal/mol	E _s +G kcal/mol
11-cis	-877.8977248 (-550880.822)	(-550913.718)	413.6603 (98.962)	555.5246 (132.901)	475.8152 (113.831)	519.7896 (123.633)	(-550782.860)	(-550814.756)
11-trans	-877.9060954 (-516355.886)	(-550912.100)	413.9074 (99.020)	555.1189 (132.804)	473.6258 (113.308)	519.8714 (124.371)	(-516355.886)	(-550912.001)
13	-858.0397164 (-538419.922)	(-538448.465)	447.8646 (107.145)	591.7511 (141.567)	482.5977 (115.454)	555.4536 (132.884)	(-538419.922)	(-538341.320)
13'	-858.0397158 (-538419.921)	(-538448.462)	447.7765 (107.123)	591.7478 (141.565)	482.8821 (115.522)	555.4355 (132.879)	(-538419.921)	(-538341.339)
14	-893.8743050 (-560906.126)	(-560935.058)	379.6487 (90.825)	521.9072 (124.858)	477.1373 (114.148)	485.7096 (116.198)	(-560815.301)	(-560844.233)
9-cis	-841.9879039 (-528347.410)	(-528375.528)	475.7538 (113.817)	616.0902 (147.390)	470.6906 (112.605)	581.5815 (139.134)	(-528347.410)	(-528261.711)
9-trans	-841.9836749 (528344.756)	(-528373.400)	477.4230 (114.216)	616.2385 (147.425)	465.5894 (111.385)	582.1505 (139.270)	(-528230.540)	(-528259.184)
10-cis	-	-	-	-	-	-	-	-
10-trans	-877.8833325 (-550871.791)	(-550896.639)	408.6099 (97.753)	551.8770 (132.028)	480.5200 (114.957)	516.1430 (123.479)	(-550774.038)	(-550798.886)
12-cis	-913.8007852 (-573409.976)	(-573435.458)	351.2533 (84.032)	490.4590 (117.335)	466.8984 (111.691)	456.1378 (109.124)	(-573409.976)	(-573351.426)
12-trans	-913.7928267 (-573404.998)	(-573433.023)	347.7701 (83.199)	489.5746 (117.123)	475.6145 (113.783)	454.4955 (108.731)	(-573321.799)	(-573349.824)
15	-929.7875270 (-583441.673)	(-583466.304)	318.2304 (76.132)	457.1636 (109.369)	465.9842 (1.115)	422.8315 (101.156)	(-583441.6739)	(-583390.172)

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV.14.Tepkimelerin giren konumlarına ait B3LYP/6-31G* yönteminden elde edilen enerjiler.^{a,b}

Molekül	E _g au	E _s kcal/mol	G kJ/mol	H kJ/mol	S x10 ⁻³ kJ/mol K	ZPE kJ/mol	E _g +G kcal/mol	E _s +G kcal/mol
11-cis	-877.9684169 (-550925.18160)	(-550932.345)	426.7899 (102.103)	565.6123 (135.314)	465.6128 (111.390)	530.7397 (126.971)	(-550823.079)	(-550830.241)
11-trans	-877.9667508 (-550924.13613)	(-550933.314)	428.9023 (102.608)	565.0275 (135..174)	456.5661 (109.226)	530.5423 (126.924)	(-550821.528)	(-550830.706)
13	-858.1024102 (-538459.26240)	(-538468.176)	460.0231 (110.053)	599.2128 (143.352)	466.8446 (111.685)	563.4316 (134.792)	(-538349.209)	(-538358.123)
13'	-858.0971909 (-538455.98729)	(-538465.234)	458.5435 (109.699)	599.4318 (143.405)	472.5420 (113.048)	563.5025 (134.809)	(-538346.288)	(-538355.535)
14	-893.9464957 (-560951.42605)	(-560959.108)	393.5348 (94.147)	531.6804 (127.196)	463.3426 (110.848)	496.3391 (1118.741)	(-560834.989)	(-560864.961)
9-cis	-842.0471285 (-528384.57313)	(-528391.074)	486.7058 (116.437)	626.7313 (149.936)	469.6479 (112.356)	590.5944 (4141.291)	(-528268.136)	(-528815.185)
9-trans	-842.0418321 (528381.24964)	(-528388.303)	488.4541 (116.855)	628.3471 (150.3223)	469.2034 (112.2496)	592.4962 (141.746)	(-528264.395)	(-528271.448)
10-cis	-877.9431370 (-550909.31847)	(-550916.628)	424.0306 (101.443)	562.4494 (134.557)	464.2591 (111.066)	527.0121 (126.079)	(-550807.875)	(-550807.885)
10-trans	-877.9391034 (-550906.78738)	(-550914.983)	424.7090 (101.605)	563.1105 (134.715)	464.2009 (111.053)	527.9473 (126.303)	(-550805.182)	(-550813.378)
12-cis	-913.8706302 (-573453.82046)	(-573460.967)	366.9657 (87.791)	501.4128 (119.955)	450.9378 (107.880)	467.6026 (111.867)	(-573366.029)	(-573373.176)
12-trans	-913.8705926 (-573453.79685)	(-573460.831)	366.4403 (87.665)	501.6061 (120.001)	453.3484 (108.457)	467.6264 (111.873)	(-573366.132)	(-573373.166)
15	-929.8600783 (-583487.19913)	(-583495.717)	332.9000 (79.641)	468.9552 (112.190)	456.3313 (109.170)	434.8685 (104.036)	(-583407.588)	(-583416.076)

^a E_g= Gaz fazında elektronik enerji, E_s=Sulu fazdaki elektronik enerji, G=Gibbs Serbest enerjisi, H=entalpi, S=entropi, ZPE=sıfır noktası enerjisi

^b Parantez içinde verilen değerler kkal/mol cinsindedir.

Tablo IV. 15. B3LYP/6-31G*yönteminden elde edilen aktivasyon enerjileri ^a (geçiş konumu-reaktant enerjisi). kkal/mol.

Molekül	ΔE_g	ΔE_s	ΔG	ΔH	$\Delta S \times 10^{-3}$ kkal/molK	ΔZPE	$\Delta E_g + \Delta G$	$\Delta E_s + \Delta G$
11-cis	44.359	18.627	-3.141	-2.413	2.441	-2.620	41.218	15.486
11-trans	39.106	22.126	-4.283	-2.370	4.081	-2.552	34.823	18.538
13	39.340	19.511	-2.909	-1.785	3.769	-1.909	36.431	16.602
13'	36.065	16.771	-2.573	-1.786	2.474	-1.930	33.492	14.195
14	45.300	24.050	-3.322	-2.338	3.300	-2.543	41.978	20.728
9-cis	37.163	15.548	-2.620	-2.546	1.539	-2.156	34.543	12.928
9-trans	36.493	14.902	-2.639	-2.897	0.864	-2.476	33.855	12.264
10-trans	37.520	20.870	-3.851	-2.687	3.904	-2.824	33.669	17.019
12-cis	43.827	25.513	-3.759	-2.621	3.818	-2.743	40.068	21.754
12 trans	48.798	27.808	4.467	-2.878	5.326	-3.142	44.331	23.341
15	45.525	29.515	-3.509	-2.821	2.309	-2.880	42.016	26.006

^a ΔE_g = Gaz fazında elektronik enerji, ΔE_s =Sulu fazdaki elektronik enerji, ΔG =Gibbs Serbest enerjisi, ΔH =entalpi, ΔS =entropi, ΔZPE =sıfır noktası enerjisi

IV. 2. B3LYP/3-21G* YÖNTEMİNDEN ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Tablo IV.10 ve IV.11 de tepkimeye giren yapıların ve geçiş konumlarının enerjileri verilmiştir. Tablolarda değeri verilmeyen yapılar frekans hesaplamalarındaki problemlerden dolayı karakterize edilememiştir.

Karakterizasyonu gerçekleştirilen yapılar için Tablo IV.12 deki aktivasyon enerjileri sıralamaları ΔE_g 'ye göre 12-trans>11-cis≈14>15>13>11-trans>9-trans>10-trans, ΔE_s 'e göre 15>12-trans>14>11-trans>11-cis≈13>10-trans>9-trans ve $\Delta E_s + \Delta G$ 'ye göre ise 15>12-trans>11-trans>13>11-cis>10-trans>9 şeklinde. Maalesef, 14 numaralı bileşiğin geçiş konumunun termodinamik hesaplamaları sırasında program sürekli hata vermiştir ve bu değerler elde edilememiştir. Deneysel ölçümlere göre önerilen 14>11-trans>11-cis>13 sıralaması dikkate alındığında, yine gaz fazı (ΔE_g) hesaplamalarından elde edilen sıralama beklentilerimize uymamaktadır. Sulu ortamdaki enerjiler ise 13 numaralı bileşik hariç, deneysel bulgularla paralellik göstermektedir. Bu bileşiğin başka bir kararlı konformasyonu ile (tablolarda 13' olarak verilmiştir) aynı hesaplamalar yapıldığında 14>11-trans>11-cis>13 sıralaması tam olarak elde edilmiştir. O halde seçilen ve kullanılan konformasyon da araürün kararlılığında önemlidir.

Elimizde deneysel verileri bulunmayan 15, 12, 10 ve 9 numaralı araürünlerin kararlılık sıralamasındaki yerleri, literatürde önerilen indüktif etki ile tamamen örtüşmektedir. 15 Numaralı araürün hesaplanan bütün moleküller arasında en fazla sayıda elektron çeken atom bulundurmaktadır. Bu nedenle de en kararlı araürün olarak bulunmuştur. 9 Numaralı araüründe ise halkada hiçbir hetero atom yoktur ve en kararsız araürün olma özelliği göstermiştir.

IV. 3. B3LYP/6-31G* YÖNTEMİNDEN ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Tablo IV.13 ve Tablo IV.14 de tepkimeye giren yapıların ve geçiş konumlarının enerjileri verilmiştir. Tablo IV.15 daki aktivasyon enerjileri sıralamaları B3LYP/3-21G* sonuçlarına benzemektedir. ΔE_g 'ye göre 12-trans>15>14>11-cis>12-cis>13>11-trans>10-trans>9, ΔE_s 'e ve $\Delta E_s + \Delta G$ 'ye göre 15>12-trans>12-cis>14>11-trans>10-trans>13>11-cis>9 şeklindedir. Deneysel ölçümlere göre önerilen 14>11-trans>11-cis>13 sıralaması dikkate alındığında yine gaz fazı (ΔE_g) hesaplamalarından elde edilen sıralama beklentilerimize uymamasına rağmen, sulu ortamdaki enerjiler (ΔE_s) ve termodinamik katkıları içeren enerjiler, 13 numara hariç, deneysel bulgularla paralellik göstermektedir. Bu bileşiğin bir başka kararlı konformasyonu (13') ile aynı hesaplamalar yapıldığında 14>11-trans>11-cis>13' sıralaması tam olarak elde edilmiştir. Buradan şu sonuç çıkarılabilir: Enzimi inhibe etme özelliğine sahip bir araürün oluşması durumunda, bu ara ürünün konformasyonu da inaktivasyon için önemli olabilir.

Model moleküllerdeki X, Y, Z yerine kullanılan O, N ve C atomlarının indüktif etkileri göz önüne alındığında modellenen bütün ara ürünler, HF/6-31G* ve B3LYP/3-21G* sonuçlarında da olduğu gibi, beklenen kararlılık sıralamasını 15>12>14>11-trans>10-trans>11-cis>13'>9 vermiştir.

12 Numaralı yapı 15 ile 14'ün arasında yer almıştır. 14'ten daha kararlı olmasının sebebi içerdiği her iki hetero atomun da (X, Z=O) kuvvetli elektron çekme özelliğine sahip olmalarıdır. 14 numarada ise Y=N ve Z=O dir ve azotun elektonegativitesi oksijenden daha azdır. Aynı zamanda 12 numaradaki her iki oksijen de α karbonunun yakındır. Halbuki 14 numaralı araüründe azot α karbonuna daha uzaktır. 10 ve 11 numaralı araürünlerin her ikisinde de α karbonundan eşit uzaklıkta oksijen atomu bulunmaktadır. Bu nedenle aktivasyon enerjileri yakın değerdedir.

BÖLÜM V.

GENEL DEĞERLENDİRME

Uygulanan farklı yöntemler arasında en hassas hesaplamalar yapabilen B3LYP/6-31G* yöntemidir. Hibrit bir yoğunluk fonksiyoneli teorisi olduğundan ab initio hesaplamaları yapmakla birlikte elektron korelasyonunu da dahil etmektedir. Bu nedenle, son yıllarda literatürde çeşitli organik tepkimelerin modellenmesinde yaygın olarak kullanılmakta ve güvenilir bir yöntem olarak kabul görmektedir. Kullanılan yöntemlerin hepsi deneysel olarak bilinen sıralamaya benzer sonuçlar vermiştir. Elimizde karşılaştırma olanağımızın olmadığı 9, 10, 12, 15 numaralı yapılar için de yöntemlerin sonuçları birbirleri ile ve literatürde önerilen indüktif etki ile tamamen örtüşmektedir. B3LYP/6-31G* hesaplamalarının güvenilirliği göz önüne alındığında, kullanılan diğer iki yöntemin (HF/6-31G* ve B3LYP/3-21G*) de böyle bir modellemeyi iyi başardıkları söylenebilir.

Bu çalışmada sulu ortamda yapılan hesaplamalar deneysel ölçümlerden elde edilen bulguları doğrulamaktadır. Çalışılan model araürünlerin eliminasyona uğrama süreleri Silverman tarafından önerildiği gibi 14>11-trans>11-cis>13 sırasına göre azalmaktadır. Yani, 14 numaralı araürünün öncüsü olan oksazolidinon bileşiği enzimi daha uzun süre inaktive etmekte, 13 numaralı laktam ise daha kısa süreli inaktive etmektedir. Uygulanan daha düşük seviyeli diğer iki yöntemle de aynı paralelde sonuçlar elde edilmiştir. Farklı hesaplama yöntemleri kullanılmasına rağmen kalitatif

olarak birbirleri ile tutarlı sonuçların çıkması, elde edilen bulguların yönteme bağlı olmadığını göstermektedir. Bu durum yapılan çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır. Uygulanan yöntemlerin hepsinde, gaz fazı hesaplamaları deneysel verilerle uyum göstermezken, sulu ortamın etkisi hesaplamalara dahil edildiğinde beklenen sıralamalar elde edilmiştir. Enzim aktivasyonunun geri dönüşümünü izlemek üzere yapılan diyaliz deneyleri sulu ortamda yapıldığından, bu sonuç hiç de şaşırtıcı değildir. Ayrıca, bu ve benzeri hesaplamalı çalışmalarda, çözücü etkisinin de hesaplamalara katılması gerektiğini göstermektedir.

Deneysel verileri mevcut bileşikler için modellemelerden elde edilen bulguların uyumlu olması üç önemli sonuca işaret etmektedir.

1. Yapılan modellemede enzim SCH₃ grubu ile temsil edilecek şekilde basitleştirilmiş olmasına rağmen uyumlu sonuçların elde edilmesi, kullanılan yapıların bu tepkimeyi modellemek için yeterli olduklarını göstermektedir. Nitekim, MAO inaktivasyonu ile ilgili daha önceki çalışmalarımızda da böyle bir basitleştirme beklenen sonuçları vermiştir[29].

2. Bazı araürünler için, araürün kararlılığında konformasyonel etkiler rol oynayabilir. Örneğin 13 numaralı yapı (laktam) için en kararlı konformasyon kullanılarak yapılan hesaplamalar beklenen sonucu vermediği halde, bir diğeri ile vermiştir. Belki de, enzimin protein zincirindeki elektronegatif atomlar veya bunlara bağlı hidrojenler, böyle bir araürün konformasyonunun kararlılığını artırıcı etkileşimler yapabilir.

3. Elde edilen sonuçlar, Silverman tarafından dolaylı yollarla yapılan ölçümlerin mantık süzgecinden geçirilmesi sonrasında ortaya atılan inaktivasyon mekanizmasını desteklemektedir. Laboratuvar deneyleri yaparak moleküllerin nasıl hareket ettiğini ve bu tepkimelerin nasıl gerçekleştiğini açık seçik görmek ve izlemek günümüzde hala olanak dışıdır. Ancak gerçekleşen tepkimenin sonucu görülebilir, yani ürünü izole edilebilir. Birçok kinetik ölçümler, izotop etiketlemeleri vs. ile tepkime mekanizması tahmin edilebilir fakat emin olmak çok zordur. Bu proje kapsamında yaptığımız benzer modelleme çalışmalarında ise reaktant, geçiş konumu ve ürünlerin yapıları üzerinden, tepkimeyi bilgisayar monitöründe açık seçik görmek ve tespit etmek mümkündür. Böyle bir modelleme sonucu elde edilen bulguların, mekanizmayı bilmeksizin elde edilen

deney sonuçları ile uyumlu olması tahmin edilen mekanizma için önemli ve doğrudan bir kanıt sağlar.

4. Kullanılan yöntemler deneysel bulguları mevcut bileşikler ile uyumlu sonuçlar verdiği göre, elimizde verileri olmayan benzer bileşikler için de uygulanabilirler. Nitekim modellenen araürünlerden 9, 10, 12, 15 numaralı yapılara ait deneysel veri yoktur. Ancak bunlar diğerlerine benzeyen ve aynı zamanda heteroatom etkisini izlemeye elverişli yapılardır. Bu nedenle modellenmiş ve incelenmişlerdir.

Çalışılan yapıların hepsi bir arada karşılaştırıldığında, elektron çekme özelliğine sahip heteroatomların inaktivasyonda etkileri olup olmadığını anlamak mümkündür. Bir atomun elektronegatifliği arttıkça σ bağları üzerinden elektron çekme özelliği de artar. Şekil I.4'teki model yapıların halkasında C, N ve O kullanılmıştır. Bu atomların elektron çekme yetenekleri O>N>C sırasına göre azalmaktadır. Ayrıca, indüktif etkilerde mesafe de önemlidir. Model hetero halkalarda, X ve Z α karbonuna daha yakın olduklarından, bu konumlardaki O ve N atomlarının indüktif etkisi Y konumundakilere nazaran daha fazladır. Bu açıklamalara göre, eğer bütün yapıların hesaplamaları problemsiz sonlandırılabilse idi, beklenen kararlılık sıralaması şudur: 15>12>14>10>11>13>9 Elde edilen sonuçlar beklenen bu sıralamaya paraleldir ve Silverman tarafından önerilen inaktivasyon mekanizmasını destekleyici yeni ve doğrudan kanıtlar sunmaktadır.

Bu sonuçları göz önüne alarak, geri dönüşümlü MAO inhibitörü olabilecek potansiyel amin bileşikleri tasarlanırken, α karbonun ikinci veya üçüncü konumuna, elektronegativiteleri oksijen ve azota benzeyen atomların yerleştirilmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Silverman R.B., "Electron Transfer Chemistry of Monoamine Oxidase" in *Advances in Electron Transfer Chemistry*, 2, *JAI Press Inc.* Greenwich, CT, (1992). 177-213
- [2] Miller J.R.; Edmondson D. E, "Structure-activity relationships in the oxidation of para-substituted benzylamine analogues by recombinant human liver monoamine oxidase A" *Biochemistry*, 38, (1999), 13670-83
- [3] Scrutton, N. S. "Chemical aspects of amine oxidation by flavoprotein enzymes", *Nat. Prod. Rep.*, 21, (2004), 722–730
- [4] D. E. Edmondson, A. Mattevi, C. Binda, M. Li, F. Hubalek, "Structure and Mechanism of Monoamine Oxidase" *Current Medicinal Chemistry*, 11,15, (2004), 1983-1993.
- [5] Erdem S.S., Karahan Ö., Yıldız İ., Yelekçi K., "A computational study on the amine-oxidation mechanism of monoamine oxidase:Insight into the polar nucleophilic mechanism.", *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4, (2006), 646-658
- [6] Silverman R.B., Ding C.Z., Gates K.S., "Design and Mechanism of MAO Inactivators from an organic Chemical Perspective" in *Perspectives in Medicinal Chemistry* edited by B.Testa, E. Kyburz, W.Fuhrer, R. Giger, *Verlag Helvetica Chimica Acta: Basel*,(1993). 73-86
- [7] Silverman, R. B. "Radical Ideas About Monoamine Oxidase." *Acc. Chem. Res.* 28, (1995), 335-342.
- [8] Binda C., Hubalek F., Li M., Edmondson D. E., A. Mattevi, "Crystal structure of human monoamine oxidase B, a drug target enzyme monotonically inserted into the mitochondrial outer membrane.", *FEBS Letters*, (2004),1.
- [9] Ma J., Yoshimura M., Yamashita E., Nakagawa A., Ito A., Tsukihara T.,

- “Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors.” *J. Mol. Biol.*, 338, (2004), 103-114.
- [10] X, Lu; Rodriguez, M.; Ji, H.; Silverman, R. B.; Vintem, A. P. B.; Ramsay, R. R. "Irreversible Inactivation of Mitochondrial Monoamine Oxidases" in *Flavins and Flavoproteins*, ed. S. Chapman, R. Perham, N. Scrutton, Rudolf Weber, *Agency for Scientific Publications*, Berlin, (2002), 817-830
- [11] Vintém, A. P. B.; Price, N. T.; Silverman, R. B.; Ramsay, R. R. "Mutation of Surface Cysteine 374 to Alanine in Monoamine Oxidase A Alters Substrate Turnover and Inactivation by Cyclopropylamines." *Bioorg. Med. Chem.* 13, (2005), 3487-3495.
- [12] Ding, C.Z.; Silverman, R.B. 4-(Aminomethyl)-1-Aryl-2-pyrrolidinones, a New Class of Monoamine Oxidase B Inactivators." *J. Enz. Inhib.* 6, (1992), 223-231.
- [13] Silverman, R. B.; Ding, C.Z. "A Chemical Model for the Mechanism of Inactivation of Monoamine Oxidase by Heterocyclic Compounds. Electronic Effects on Acetal Hydrolysis" *J. Am. Chem. Soc.* 115, (1993), 4571-4576.
- [14] Ding, C. Z.; Silverman, R. B. "Transformation of Heterocyclic Reversible Monoamine Oxidase-B Inactivators into Irreversible Inactivators by *N*-Methylation." *J. Med. Chem.* 36, (1993), 3606-3610.
- [15] Ding, Z.; Silverman, R.B. "5-(Aminomethyl)-3-aryldihydrofuran-2(3*H*)-ones, a New Class of Monoamine Oxidase-B Inactivators." *J. Med. Chem.* 35, (1992), 885-889.
- [16] Lu, X.; Silverman, R. B. "Monoamine Oxidase B-Catalyzed Reactions of *cis*- and *trans*-5-Aminomethyl-3-(4-methoxyphenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-ones. Evidence for a Reversible Redox Reaction." *J. Am. Chem. Soc.* 120, (1998), 10583-10587.
- [17] Ding, C. Z.; Silverman, R. B. "Selective Inactivation of Monoamine Oxidase B by Aminoethyl 3-Chlorobenzyl Ether." *BioMed. Chem. Lett.* 3, (1993), 2077-2078
- [18] Yelekçi, K.; Silverman, R. B. "Effect of the Locus of the Oxygen Atom in Amino Ethers on the Inactivation of Monoamine Oxidase B." *J. Enzyme Inhibition*, 13, (1998), 31-39.
- [19] Ding, C.Z.; Lu, X.; Nishimura, K.; Silverman, R.B. "Transformation of Monoamine Oxidase-B Primary Amine Substrates into Time-Dependent

- Inhibitors. Tertiary Amine Homologues of Primary Amine Substrates." *J. Med. Chem.*, 36, (1993), 1711-1715.
- [20] Hehre, W. J.; Yu, J.; Klunzinger, P. E.; Lou, L. "A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations" *Wavefunction*, US, (1998), 77.
- [21] Binda C., Hubalek F., Li M., Edmondson D. E., Mattevi A. , " Insight into the mode of inhibition of human mitochondrial monoamine oxidase B from High-resolution crystal structures" *PNAS*, 17, (2003), 9750-9755
- [22] Binda, C. ; Newton-Vinson, Paige ; Hubalek, F. ;Li, M. ; Edmondson, D. E.; Mattevi, A. "Structure of Human Monoamine Oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders" *Nature Structural Biology* , 9, (2002), 22-26.
- [23] Lu ,X.; Silverman, R.B. "Monoamine oxidase B-catalyzed Reactions of cis- and trans-5-aminomethyl-3-(4-Methoxyphenyl)dihydrofuran-2(3H)-ones. Evidence for a reversible Redox Reaction" *J.Am.Chem.Soc.*, 120, 41,(1998), 10583-10587.
- [24] Hehre, W.J.; Radom , L.; Schleyer , P. R; Pople , J. A. "Ab initio molecular orbital theory", *Wiley-interscience Publication, New york*, (1985), 1
- [25] Stewart, J. J. P." in *Reviews in Computational Chemistry*", vol.1, ed. K. B. Lipkowitz, B. Boyd, *VCH*, New York, (1996), p. 45.
- [26] D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange" *J. Chem. Phys.*, 98, (1993), 5648-5652.
- [27] PC Spartan 04, Wavefunction Inc. 401 Von Karman Ave., #370, Irvine, CA 92715, USA, (1999)
- [28] Chambers, C.C.; Hawkins, G. D. Cramer,C.J.and Truhlar, D.G. "A Model for Aqueous Solvation Based on Class IV Atomic Charges and First-Solvation-Shell Effects" *J. Chem. Phys.*, 100, (1996), 16385.
- [29] Erdem, S. S. ; Yelekci, K. "Computer modeling of oxygen containing heptylamines as monoamine oxidase inactivators" *J. Mol. Struc.(Theochem)*, 572, (2001), 97-106.

EKLER

Tablo A. Geçiş konumu (GK) ve reaktantlara ait B3LYP/6-31G* yönteminden elde edilen önemli uzunluklar (Å) ve geçiş konumlarının sanal frekans değerleri

	C-S		C-N		Sanal frekans
	reaktant	GK	reaktant	GK	GK
11-cis	1.852	3.006	1.541	1.308	i 251
11-trans	1.855	2.951	1.451	1.305	i 80
13	1.890	2.934	1.444	1.312	i 141
14	1.845	3.040	1.455	1.311	i 339
9-cis	1.887	2.931	1.446	1.308	i 73, i97 ^a
9-trans	1.894	2.879	1.444	1.335	i80.51
10-cis	1.871	-	1.449	-	-
10-trans	1.887	2.732	1.445	1.299	i95
12-cis	1.873	2.935	1.442	1.302	i 86
12-trans	1.874	2.732	1.443	1.307	i193
15	1.868	2.947	1.445	1.303	i 94

^aDönme hareketine ait titreşim frekansı

ÖZ GEÇMİŞ

ŞAHSİ BİLGİLER

Adı- Soyadı : :Ümüt BOZ
Doğum tarihi : 09/12/1979- istanbul
Ev Adresi : Uğur Mumcu Mah. Karanfil Sk. Suser Sitesi B
Blok no :19/15 Kartal/İstanbul
Tel : 0 533 522 74 98
: 0216 475 18 52
E-mail : umutboz@gmail.com

EĞİTİM DURUMU

ilk okul : Seniha Çobanoğlu İlkokulu
Ortaokul : Adana Cumhuriyet Ortaokulu
Lise : Adana Atatürk Lisesi
Lisans : M. Ü. Kimya öğretmenliği bölümü

İŞ TECRÜBESİ

- İntaş lisesi (Staj-2002)
- Değişim Dersaneleri (2003-2004)
- Yenibosna Lisesi (2005-2006)