

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

**MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİSYONU İLE İLİŞKİLİ
MODEL AMİN BİLEŞİKLERİNİN KONFORMASYONEL
ANALİZİ**

Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT
(Kimyager)

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Safiye ERDEM**

İSTANBUL 2005

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

**MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİSYONU İLE İLİŞKİLİ
MODEL AMİN BİLEŞİKLERİNİN KONFORMASYONEL
ANALİZİ**

Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT
(Kimyager)
(141102620010208)

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Safiye ERDEM**

İSTANBUL 2005

ÖNSÖZ

Tez çalışmam esnasında benden yardım, destek ve hoşgörülerini esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Safiye ERDEM'e;

Bu tez çalışması ile ilgili projeye verdiği destekten dolayı Marmara Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeleri Komisyonu'na;

Her anımda yanımda olduğu ve beni desteklediği için sevgili eşime;

Hayatım boyunca maddi, manevi her konuda verdikleri destekle, beni bu güne getiren anne ve babama;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Haziran 2005

Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
YENİLİK BEYANI	IX
SEMBOL LİSTESİ	X
KISALTMALAR	XII
ŞEKİL LİSTESİ	XIII
TABLO LİSTESİ	XVI
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER.....	4
II.1. ENZİMLER VE ÖNEMİ.....	4
II.1.1. Enzimlerin Özellikleri.....	4
II.1.2. Enzimlerin Yapısı.....	5
II.1.3. Enzimlerin Çalışma Mekanizması.....	7
II.1.4. Enzimlerin Çalışmasına Etki Eden Faktörler.....	7
II.1.4.1. Sıcaklık.....	7
II.1.4.2. pH.....	8
II.1.4.3. Enzim/Substrat Derişimi.....	8
II.1.4.4. Diğer Kimyasal Maddeler ve Suyun Etkisi.....	8
II.1.5. Enzimlerin Kinetiği.....	9
II.2. ENZİM İNHİBİSYONU.....	12
II.2.1. Geri Dönüşümsüz (İrreversibl) Enzim İnhibitörleri	13

II.2.2. Geri Dönüşümlü (Reversibl) Enzim İnhibitörleri ...	13
II.2.2.1. Kompetitif İnhibisyon	13
II.2.2.2. Nonkompetitif İnhibisyon	14
II.2.2.3. Unkompetitif İnhibisyon	15
II.2.3. Mekanizmaya Dayalı Enzim İnaktivatörleri.....	15
II.3. MONOAMİN OKSİDAZ (MAO) ENZİMİ.....	16
II.4. MAO'NUN AMİN OKSİTLEME MEKANİZMASI.....	18
II.5. TEK ELEKTRON TRANSFERLİ MEKANİZMA (SET MEKANİZMASI).....	19
II.6. ENZİM-SUBSTRAT ARA ÜRÜNLERİNİN İNAKTİVASYONDAKİ ROLLERİ.....	20
II.6.1. Elektronik Faktörleri İnceleyen Çalışmalar.....	21
II.6.2. Sterik Faktörleri İnceleyen Çalışmalar.....	27
II.7. KONFORMASYONEL ETKİLER.....	30
II.7.1. Sterik Etkileşimler	30
II.7.2. Gauche Etkisi	31
II.7.3. Anomerik Etki.....	31
II.7.4. Hidrojen Bağı.....	32
II.7.5. Bağısız Etkileşim.....	33
II.7.6. Çözücü Etkisi	35
II.8. BOLTZMANN FAKTÖRÜ.....	36
 BÖLÜM III. YÖNTEM.....	38
III.1.HESAPSAL YÖNTEMLER.....	38
III.1.1. Kuantum Mekanikası.....	38
III.1.1.1. Ab initio Moleküler Orbital Teorisi.....	40
III.1.1.2. Temel Kümeler.....	40
III.2. PROGRAMLAR NASIL ÇALIŞIR?.....	42
III.3. GEÇİŞ KONUMUNUN DOĞRULANMASI.....	43
III.4. HESAPLAMALAR.....	44
 BÖLÜM IV. SONUÇLAR.....	46
IV.1. KONFORMASYONLARIN DAĞILIMI	46
IV.1.1. Konformasyonların Enerjileri.....	46
IV.1.2. Konformasyonların Bulunma Yüzdeleri.....	51
IV.1.2.1. Gaz Fazındaki Moleküllerin Bulunma Yüzdeleri.....	51
IV.1.2.2. Sulu Fazdaki Moleküllerin Bulunma Yüzdeleri.....	61
IV.2. KONFORMASYONEL ETKİLEŞİMLER.....	67
IV.2.1. Bağ Uzunlukları.....	67
IV.2.2. Elektronik Yükler.....	73
IV.2.3. Intramoleküler Etkileşimler.....	79
IV.2.3.1. Gaz Fazındaki Moleküllerin Intramoleküler Etkileşimler.....	80
IV.2.3.2. Sulu Fazdaki Moleküllerin Intramoleküler Etkileşimler.....	87

IV.3. DÖNME ENERJİ ENGELLERİ	91
IV.4. KONFORMASYONEL ENERJİ FARKLARI.....	95
BÖLÜM V. GENEL DEĞERLENDİRME.....	96
V.1. GAZ FAZ SONUÇLARI.....	97
V.1.1. Molekül I ve Türevleri	97
V.1.2. Molekül II ve Türevleri	98
V.1.3. Molekül III ve Türevleri	99
V.2. SULU FAZ SONUÇLARI.....	100
V.2.1. Molekül I ve Türevleri	100
V.2.2. Molekül II ve Türevleri	100
V.2.3. Molekül III ve Türevleri	101
KAYNAKLAR	103
EKLER.....	106
ÖZGEÇMİŞ.....	108

ÖZET

MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİSYONU İLE İLİŞKİLİ MODEL AMİN BİLEŞİKLERİNİN KONFORMASYONEL ANALİZİ

Monoamin oksidaz biyolojik aminlerin oksitlenmesinden sorumlu olan önemli bir enzimdir. Bu enzimi inhibe eden bileşikler depresyon ve parkinson hastalığı tedavilerinde ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Literatürde önerilen inhibisyon mekanizmasına göre, inhibisyona neden olan şey, aminin enzimdeki bir sistein kalıntısının kükürt atomuna kovalent bağ yaparak bir ara ürün oluşturmaktır. Bu çalışmada, söz konusu enzim-substrat ara ürünlerinin model molekülleri kuantum kimyasal yöntemler ile gaz fazında ve sulu ortamda incelenmiştir. Çalışmanın odaklandığı nokta şu hipoteze dayanmaktadır: Ara ürünün kararlılığı arttıkça aktif enzime geri dönüşü sağlayacak ayrışma tepkimesi yavaşlayacaktır ve bu nedenle inhibisyon daha uzun süre devam edecektir. Bununla beraber, ara ürünün konformasyonu da önemlidir. Aminin eşleşmemiş elektron çifti C-S bağına antiperiplanar konumda durmadığı sürece, ara ürün ayrışamaz ve enzim serbest kalmaz; bu süre boyunca enzim inaktive olur.

Enzim-substrat ara ürünlerini modellemek amacı ile üç sınıf disüstitüe- α (metiltiyoetilamin) ve disüstitüe-metiltiyometiletilamin bileşiklerinin H, F, Cl süstitüe türevlerinin konformasyonel analizi HF/6-31G* yöntemiyle Spartan Pro programı kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen bütün konformasyonlarda azotun eşleşmemiş elektronlarının C-S bağına göre kazandığı konum incelendi. “Antiperiplanar” duran ve durmayan konformasyonların katkı yüzdeleri hesaplandı. Bu konformasyonların üç boyutlu yapıları incelenerek kararlılıklarını sağlayan etkenler belirlendi. Konformasyonların kararlılıklarında anomerik etki, hidrojen bağları ve bağımsız etkileşimlerin rol oynadığı görüldü. Sonuçlar optimize edilmiş bağ uzunlukları ve atomik yükler incelenerek doğrulandı. “Antiperiplanar” durmayan konformerlerden “antiperiplanar” duranlara geçiş için gerekli dönme engeli enerjileri

hesaplandı. Sonuçlar, sübstütüentin sterik ve elektronik etkileri, ve ara ürün kararlılığına katkı yapacak molekül içi etkileşimler göz önüne alınarak analiz edildi. “Antiperiplanar” durmayan konformasyonlarda genellikle SCH₃/N tipi bağırsız etkileşimler gözlenmiştir. Bu durum, böyle etkileşimlerin ara ürün kararlılığından sorumlu olabileceğini göstermektedir. F veya Cl atomunun aminin α-C’una bağı olduğu model bileşikler α-C’a bağı olmayanlara nazaran, daha yüksek konformasyonel enerji engeli ve “antiperiplanar” durmayan konformasyona eğilim göstermişlerdir. Bu sonuç söz konusu bileşiklerin daha etkili inhibitörler olarak davranabileceklerini işaret etmektedir.

Haziran 2005

Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT

ABSTRACT

CONFORMATIONAL ANALYSIS OF MODEL AMINE COMPOUNDS RELATED WITH THE INHIBITION OF MONOAMINE OXIDASE

Monoamine oxidase is an important enzyme which is responsible for the oxidation of biological amines. The compounds which inhibit this enzyme are used as drugs in the treatment of depression and parkinson's disease. According to the proposed inhibition mechanism in the literature, inhibition results from the formation of an adduct in which the amine forms a covalent bond with the sulfur atom of a cysteine residue in the enzyme. In this study, model molecules of such enzyme-substrate adducts were investigated in gas phase and in aqueous solution using quantum chemical methods. The main focus of this work is the hypothesis that as the stability of the adduct increases, its breakdown to the active enzyme will be slower and therefore the inhibition will take longer time. However, the conformation of the adduct is also important. Unless the amine lone pair electrons adopt an antiperiplanar conformation with respect to the C-S bond, the adduct cannot release the enzyme and meanwhile the enzyme is inactivated.

In order to model enzyme-substrate adducts, conformational analysis of three different class of disubstituted- α (methylthioethylamine) and disubstituted-methylthiomethylethylamine compounds, having H, F, and Cl as substituents, were performed with HF/6-31G* method using Spartan Pro software. The orientation of the nitrogen lone pair electrons with respect to the C-S bond was examined in all the conformers generated. The percent contribution of "antiperiplanar" and "non-antiperiplanar" conformations was calculated. The factors that stabilize these conformations were determined through careful investigation of their three

dimensional structures. It was observed that anomeric effect, H-bonding and nonbonded interactions play important role in the stability of the conformations. The results were confirmed from optimized bond lengths and atomic charges. Rotational energy barriers corresponding to the conversion from the “non-antiperiplanar” to the “antiperiplanar” conformations were calculated. The results were analyzed in terms of steric and electronic effects of the substituents and some favorable intra-molecular interactions which will contribute to the stability of enzyme-substrate adducts. Generally, a special SCH₃/N type of favorable nonbonding interaction was observed in the “non-antiperiplanar” conformations, which suggests that these type of interactions may be responsible from the stability of the adducts. The model compounds in which F or Cl atom is substituted at the α -C of the amine exhibited higher conformational energy barrier and greater tendency to “non-antiperiplanar” orientation than the compounds in which both substituents are at the α -carbon. This indicates that such compounds can act as more effective inhibitors.

Haziran 2005

Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT

YENİLİK BEYANI

MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİSYONU İLE İLİŞKİLİ MODEL AMİN BİLEŞİKLERİNİN KONFORMASYONEL ANALİZİ

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. İlk olarak bu çalışma sayesinde, aminin enzimdeki sistein uzantısı ile farklı pozisyonlardan bağlanabilme olasılığı gözönüne alınarak oluşabilecek enzim-substrat arürünlerinin kararlılıkları doğrudan hesaplanmıştır. Konformasyonel değişikliklerin, sterik etkileşimlerin, elektronik etkileşimlerin ve bazı olası intramoleküler etkileşimlerin, enzim-substrat ara ürün kararlılığına etkisi güvenilir hesapsal yöntemlerle çalışılmıştır.

Haziran 2005

Doç.Dr.Safiye ERDEM

Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT

SEMBOL LİSTESİ

$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
pH	: $-\log[\text{H}^+]$
R	: Alkil grubu
X	: Sübstitüent
S	: Substrat
E	: Enzim
ES	: Enzim-substrat kompleksi
V	: Reaksiyon hızı
V_{max}	: Maksimum hız noktası
K_m	: Michaelis sabiti
I	: İnhibitör
P	: Ürün
E_0	: Başlangıçta ortama eklenen enzim derişimi
EI	: Enzim-inhibitör kompleksi
K_i	: Disiasyon sabiti
ESI	: İnhibitörün enzim-substrat kompleksine bağlanarak oluşturduğu inaktif kompleks
k_{cat}	: Kataliz hız sabiti
k_{inact}	: İnaktivasyon hız sabiti
σ_1	: Elektronik sübstitüent sabiti
r^2	: Korelasyon katsayısı
ρ	: Eğim
P	: Hidrofobiklik parametresi
E_s	: Sterik sübstitüent sabiti
k	: Hız sabiti
Z	: Çarpışma sabiti

E_a	: Aktivleşme enerjisi
$e^{-E_a/RT}$	: Boltzman faktörü
H	: Hamilton operatörü
E	: Enerji
Ψ	: Dalga fonksiyonu
E₀	: En düşük enerji
Ψ₀	: Temel durum moleküler dalga fonksiyonu
e	: Yük
r	: Uzaklık
x_i	: Fonksiyon kümesi
a_i, b_i	: SCF işlemleri ile bulunan katsayılar
ΔE	: Antiperiplanar konformasyonun enerjisi – Antiperiplanar olmayan konformasyonun enerjisi

KISALTMALAR

MAO	: Monoamin Oksidaz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
FAD	: Flavin Adenozin Dinükleotid
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
IR	: İnfrared (kızıl ötesi)
SET	: Tek (Single) Elektron Transferi
HAT	: Hidrojen Atomu Transferi
DFT	: Yoğunluk (Density) Fonksiyoneli Teorisi
MO	: Moleküler Orbital
HF	: Hartree Fock
LCAO	: Atomik Orbitallerin Lineer Kombinasyonu
SCF	: “Self-Consistent Field”
IRC	: “Intrinsic Reaction Coordinate”
STO	: Slater Tipi Orbitaller

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil I.1	Çalışılan model bileşikler, disüstitüe- α (metiltiyoetilamin) ve disüstitüe-metiltiyometiletilaminler..... 3
Şekil II.1	Enzim reaksiyonunun hızı üzerine substrat konsantrasyonunun etkisi..... 11
Şekil II.2	MAO A ve MAO B enzimlerinin aktif bölgelerindeki FAD..... 16
Şekil II.3	MAO-A nörotransmitterleri..... 17
Şekil II.4	MAO-B nörotransmitterleri..... 17
Şekil II.5	MAO enziminin, biyolojik aminleri oksidatif deaminasyon ile imine dönüştürme mekanizması..... 18
Şekil II.6	MAO'nun üç farklı set mekanizması (a-b, c, d) ile aminleri iminlere dönüştürme mekanizması..... 19
Şekil II.7	Enzim-ara ürün bileşiklerinin konformasyonlarının Newman projeksiyonları..... 20
Şekil II.8	R.B. Silverman ve grubu tarafından çalışılan enzim-ara ürün model molekülü..... 21
Şekil II.9	Kaynak 5'te kullanılan bileşikler..... 22
Şekil II.10	R.B. Silverman ve ekibinin kullandığı heterosiklik bileşikler[4]... 25
Şekil II.11	1,4-disüstitüe-1,2,3,6-tetrahidropiridin halkası[8]..... 27
Şekil II.12	Sterik faktörleri inceleyen referans 9'da adı geçen bileşikler..... 28
Şekil II.13	Sterik faktörleri inceleyen referans 10'da adı geçen bileşikler..... 29
Şekil II.14	Gauche etkisinin Newman projeksiyonu ile gösterimi..... 31
Şekil II.15	Gauche etkisinde orbital etkileşmesi..... 31

Şekil II.16	Anomerik etki ile oksijenin boş elektron çiftlerinin X süstitüentine elektron aktarımı.....	32
Şekil II.17	Anomerik etkinin rezonans yapıları ile gösterimi.....	32
Şekil II.18	1,2-Dihidroksietanda intramoleküler hidrojen bağları.....	33
Şekil II.19	İntermoleküler etkileşim enerji hesaplamaları için kullanılan dimetil eter dimeri ve ilgili bileşikler.....	34
Şekil II.20	Dimetil eter dimeri ve ilgili bileşiklerinin bağırsız etkileşim enerjilerinin C-H uzaklığına karşı çizilen grafiğı.....	35
Şekil III.1	Çalışılan model bileşiklerin yapabilecekleri iç dönme hareketleri .	45
Şekil IV.1	Kaynak 15'te kullanılan moleküller.....	54
Şekil IV.2	I-A bileşığıne üç farklı süstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	55
Şekil IV.3	I-B bileşığıne üç farklı süstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	56
Şekil IV.4	I-C bileşığıne üç farklı süstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	57
Şekil IV.5	II numaralı yapıya üç farklı süstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	59
Şekil IV.6	III numaralı yapıya üç farklı süstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	60
Şekil IV.7	Molekül I'de gaz fazından farklılık gösterei en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	65
Şekil IV.8	Molekül II'de gaz fazından farklılık gösteren en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	65
Şekil IV.9	Molekül III'te gaz fazından farklılık gösteren en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri.....	66
Şekil IV.10	Antiperiplanar duran konformerlerdeki azotun eşleşmemiş elektronları ile kükürt atomu arasındaki hiperkonjugasyon.....	79

Şekil IV.11	I-A-F ve I-A-Cl bileşiklerinin dönme enerji grafiği.....	91
Şekil IV.12	I-C-H bileşiğinin dönme enerji grafiği.....	92
Şekil IV.13	II-X bileşiğinin dönme enerji grafiği.....	92
Şekil IV.14	III-X bileşiğinin dönme enerji grafiği.....	93

TABLO LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo IV.1. Molekül I-A, I-B ve I-C'nin (X=H, F, Cl) gaz fazındaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri.....	47
Tablo IV.2 Molekül II ve III'ün (X=H, F, Cl) gaz fazındaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri.....	48
Tablo IV.3 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin (X=H, F, Cl) sulu fazındaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri.....	49
Tablo IV.4 Molekül II ve III'ün (X=H, F, Cl) sulu fazdaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri.....	50
Tablo IV.5 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin gaz fazındaki konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri..	53
Tablo IV.6 Molekül II ve III'ün gaz fazındaki konformasyonlarının Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri.....	58
Tablo IV.7 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin sulu fazdaki konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri..	63
Tablo IV.8 Sulu fazdaki konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri.....	64
Tablo IV.9 Gaz fazındaki I-A bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları.....	67
Tablo IV.10 Gaz fazındaki I-B bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları.....	68
Tablo IV.11 Gaz fazındaki I-C bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları.....	69
Tablo IV.12 Gaz fazındaki II bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları.....	70

Tablo IV.13	Gaz fazındaki III bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları.....	71
Tablo IV.14	Sulu fazdaki 2-sübstitüe-metiltiyoetilaminlerin gaz fazında bulunandan farklı olduğu tespit edilen kararlı konformerlerdeki atomlararası bağ uzunlukları.....	72
Tablo IV.15	Gaz fazındaki I-A bileşiğinin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri.....	73
Tablo IV.16	Gaz fazındaki I-B bileşiğinin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri.....	74
Tablo IV.17	Gaz fazındaki I-C bileşiğinin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri.....	75
Tablo IV.18	Gaz fazındaki II numaralı bileşiğin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri.....	76
Tablo IV.19	Gaz fazındaki III numaralı bileşiğin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri.....	77
Tablo IV.20	Sulu fazdaki 2-sübstitüe-metiltiyoetilaminlerin gaz fazında bulunandan farklı olduğu tespit edilen kararlı konformerlerdeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri.....	78
Tablo IV.21	Gaz fazındaki antiperiplanar durmayan konformerlerin antiperiplanar duruma gelmesi için aşması gereken dönme enerji engelleri.....	94
Tablo IV.22	Sulu fazdaki antiperiplanar durmayan konformerlerin antiperiplanar duruma gelmesi için aşması gereken dönme enerji engelleri.....	94
Tablo IV.23	Gaz fazındaki antiperiplanar durmayan konformerlerin antiperiplanar hale gelmesi durumundaki konformasyonel enerji farkları.....	95
Tablo IV.24	Sulu fazdaki antiperiplanar durmayan konformerlerin antiperiplanar hale gelmesi durumundaki konformasyonel enerji farkları.....	95

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

MAO enzimi, depresyonun fizyopatolojisinde önemli olduğu düşünülen üç önemli nörotransmitter yani norepinefrin (noradrenalin), serotonin (5-HT) ve dopaminin metabolizmasından sorumlu olan [1] ve bu nörotransmitterlerin oksitlenmesini katalizleyen bir enzimdir. MAO, oksitleme işlevini bir flavin koenzimi sayesinde gerçekleştirdiğinden dolayı, flavoenzimler olarak bilinen enzim ailesine aittir. Bu enzimin, substrat ve inaktivatör seçiciliğine dayanan MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izomeri vardır. Her ikisinin de substrat oksitleme mekanizmasının aynı olduğu sanılmakta, ancak oksitleme mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bu iki izomer aynı reaksiyonu, farklı amin substratlarını tercih ederek katalizlerler. MAO-A inhibitörleri, beyin norepinefrin ve/veya serotonin konsantrasyonundaki azalmadan kaynaklanan depresyon çeşitlerinin tedavisinde, MAO-B inhibitörleri ise dopamin parçalanması sonucu oluşan Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. MAO'nun mekanizmasının aydınlatılması, daha etkili antidepresan ve antiparkinson ilaçlarının dizaynına katkı sağlayacağı için önemlidir [2-3].

Enzimler farklı sübstitüent içeren kimyasal bileşikler tarafından zamana bağlı, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak inhibe edilmekte ve geri dönüşümsüz olarak inhibe ediliyorsa inaktive olmaktadır. MAO'nun inaktive edilmesi MAO'nun substratı olan aminlerin seviyesinin yükselmesine sebep olur. İnaktivasyon sırasında, inaktivatörün enzim ile kovalent bağ yaparak bir ara ürün oluşturduğu

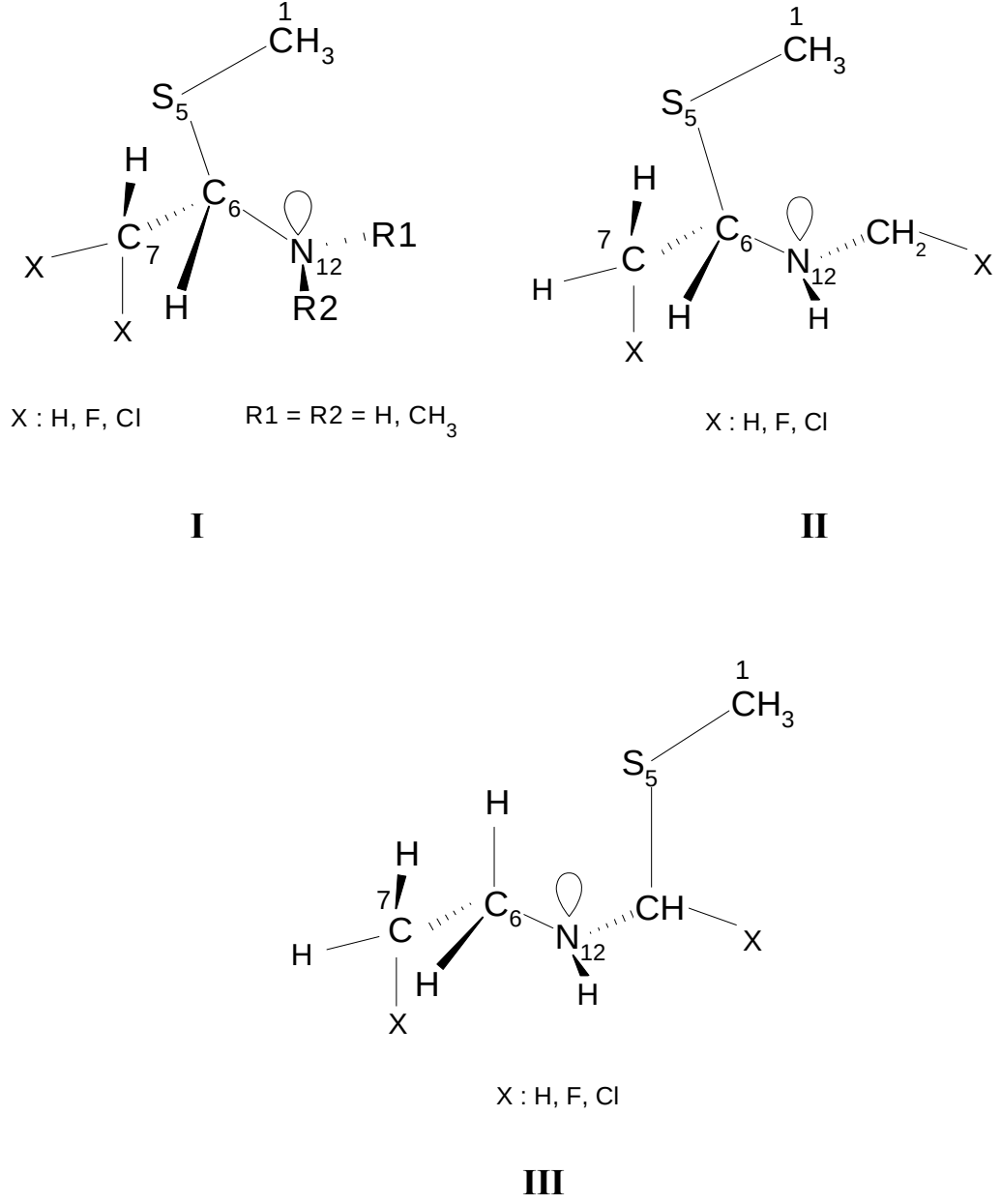
tahmin edilmektedir. Enzimin inhibe edilme süresinin bu ara ürünün kararlılığı ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda; substratların yapılarındaki elektron çeken grupların elektron çekme etkisi arttıkça inaktivasyonun arttığı söylenmektedir [4,5,6,7,8]. Bu çalışmalar bu durumu, substratların enzim ile oluşturduğu enzim-substrat ara ürününün kararlılığının, elektron çeken grup tarafından artırılmasına bağlamaktadırlar [4,2,6]. Ancak çeşitli elektron çeken süstitüentler bağlanarak oluşturulan 2-feniletilamin türevleri ile yapılan bir çalışmada elektron çekme etkisinin substratı, inaktivatör haline getirmeye yetmediği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada sterik faktörlerin inhibisyonda önemli bir faktör olmadığı vurgulanmaktadır [6]. Oysa bazı çalışmalarda sterik faktörlerin etkilerinden bahsedilmekte, amin substratların N-metillenmesinin sonuçları incelenmekte ve N-metillenmenin bir substratı inaktivatöre dönüştürdüğü gözlenmektedir [2,9,10]. Aynı zamanda N-metillenmenin geri dönüşümlü inhibitörleri geri dönüşümsüz hale getirdiğini ve geri dönüşümsüz inhibisyon istenildiği durumlarda primer aminler yerine sekonder ve tersiyer aminlerin kullanılması gerektiğini öneren çalışmalar da mevcuttur [10]. Ayrıca bazı araştırmacılar tarafından, önerilen ara ürün konformasyonunun da inhibisyona etkisi olduğu düşünülmektedir [3].

Bu çalışmanın amacı ise enzim-substrat ara ürünlerini modellemek için belirlenen Şekil I'deki disüstitüe- α (metiltiyoetilamin) ve disüstitüe-metiltiyometiletilamin türevlerinin farklı konformasyonlarını belirleyerek enerjilerini hesaplamak ve enzim-substrat ara ürününün kararlılığına etki eden faktörleri incelemek, buradan elde edilen sonuçlarla enzim inhibisyonu hakkında daha fazla fikir sahibi olabilmektir. Bu amaçla modellenen bileşiklerin farklı konformasyonlarının molekülün kararlılığına etkileri belirlenecek ve olası bazı intramoleküler etkileşimler detaylı olarak incelenecektir. Ayrıca moleküllerin Şekil IV.11-IV.14'te gösterildiği gibi kararlı konformerleri arasındaki geçişler için gerekli olan dönme enerji engelleri hesaplanacak ve bu engellerin enzim inhibisyonuna etkileri araştırılacaktır.

Literatürde MAO inhibisyonu ile ilgili oldukça fazla çalışma bulunmasına rağmen inhibisyon mekanizması hala tartışılan bir konudur. Bu çalışma sayesinde MAO enziminin inhibisyon mekanizması hakkında yeni bilgiler elde edilmesi beklenmektedir. Yapı-aktive ilişkilerinin incelenmesi daha aktif yeni ilaçların tasarlanabilmesine olanak sağlayacaktır.

Ayrıca moleküllerin elektronik yapılarının ve etkileşimlerinin incelenmesi genel olarak da pek çok bilimsel olayın anlaşılmasında yardımcı olabileceği için bilime doğrudan katkıda bulunacaktır.



Şekil I.1 Çalışılan model bileşikler, disübstitüe- α (metiltiyoetilamin) ve disübstitüemetiltiyometiletilaminler

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1. ENZİMLER VE ÖNEMİ

Enzimler, proteinlerden yapılmışlardır ve doğal olarak yalnız canlılar tarafından sentezlenirler. Hücre içerisinde meydana gelen binlerce tepkimenin hızını ve özgülüğünü düzenlerler. Çok defa hücre dışında da etkinliklerini korurlar. Solunumun, büyümenin, kas kasılmasının, sinirdeki iletimin, fotosentezin, azot bağlanmasının, 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, tepkimenin aktivasyon enerjisinin düşürülmesi sayesinde gerçekleşir[11].

II.1.1. Enzimlerin Özellikleri

İzole edilen enzimlerin tümü protein yapısındadır ya da protein kısmı bulundurulur. Etki ettiği maddenin sonuna "Ase = Az" eki getirilerek ya da katalizlediği tepkimenin çeşidine göre adlandırılırlar. Örneğin, kitine etki eden kitinaz enzimi vs. 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 molekülünü H_2O ve $1/2 O_2$ 'ye parçalayabilir. Enzimin etki ettiği bileşiğe "Substrat" denir; bu durumda hidrojen peroksit katalazın substratıdır. Bazı enzimler çok özgüldür; yalnız bir substrata etki eder. Örneğin, üreaz yalnız üreye etki ederek onu amonyak ve CO_2 'ye 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 $\rightarrow$ gliserin + 3 yağ asidi şeklinde olur. Denge noktası, yani tepkimenin hangi yöne gideceği termodinamik yasalara göre belirlenir. Çünkü denge bir tarafa doğru giderken enerji verir, tersine durumlarda enerji alır. 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 [11].

II.1.2. Enzimlerin yapısı

Tüm enzim proteinleri genler tarafından şifrelenir. Dolayısıyla amino asit dizilimi kendine özgüdür (bir gen-bir enzim kuralı). Bazı enzimler (pepsin ve üreaz gibi) yalnız proteinden oluşmuştur. Fakat diğer çoğunluğu iki farklı kısımdan meydana gelmiştir. *Apoenzim kısmı*, enzimin protein kısmıdır ve hangi maddeye etki edeceğini saptar. *Koenzîm kısmı ise* 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 görülmüştür. Ne koenzim ne de apoenzim kısmı yalnız başına etkindir.

Bazı enzimler ortama yalnız belirli iyonlar eklendiğinde etkindirler, örneğin bazı enzim zincirine ancak Mg^{++} iyonu eklenince glikozu laktik aside çevirebilir. Canlı bünyesinde bulunan eser elementler, Mn, Cu, Zn, Fe ve diğer elementler bu enzimatik işlevlerde aktivatör olarak kullanılır. Bazen enzimin iş görebilmesi için bir metal iyonuna gereksinim vardır. Yani koenzim kısmı metal iyonu ise (Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} , Zn^{++}) buna "Kofaktör" denir. Enzimin etkinlik göstermesi için gereksinme duyduğu organik moleküllere "Koenzim" 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. Enzimlerin bir kısmı sitoplazmaya serbestçe dağılmış olarak, diğer bir kısmı da hücredeki bazı yapılara sıkıca bağlanmış olarak bulunur. Dokulardaki enzimler değişik yöntemlerle saptanabilir [11].

Her enzimin 4 rakamlı bir numarası vardır, örneğin, 3.6.1.3. "ATP fosfohidrolaz" da birinci numara sınıfını, ikinci numara alt sınıfını, üçüncü numara grubunu, dördüncü numara da kendine özgü sıra numarasını verir. Buna göre enzim sınıfları şunlardır:

Oksidoredüktazlar: Redoks tepkimelerini katalizlerler. Bu enzim sınıfları Dehidrogenazlar, Oksidazlar, Redüktazlar, Transhidrogenazlar ve Hidroksilazlardır. MAO oksidoredüktazlar sınıfının oksidazlar alt sınıfına giren ve aminlerin oksidasyonunu katalizleyen bir enzimdir.

Transferaz Enzimler: Hidrojenin dışında bir atomun veya atom grubunun (metil, karboksil, glikozil, amino, fosfat grupları) bir molekülden diğerine aktarılmasını sağlarlar. Transferaz enzimlerden olan dekarboksilazlar, karboksilik asitlerden CO_2 çıkarılmasını sağlarlar.

Hidrolaz Enzimler: Bir molekül su sokmak suretiyle ya da su molekülü aracılığıyla moleküllerin yıkılmasını sağlayan enzimlerdir. Ester, peptit, asitanhidrit ve glikozidik bağlarına etki ederler. Bu enzimin sınıfları Esterazlar ve Proteazlardır.

Liyazlar: Su molekülü çıkarmadan molekülleri yıkan enzimlerdir, Örneğin C-C bağı, aldolaz ve dekarboksilazla yıkılır. Keza C-O ve C-N bağı yıkanlar da vardır.

İzomerazlar: Molekül içinde değişiklik yaparak onun uzayda dizilişini değiştiren enzimlerdir. Örneğin razemaz, epimeraz.

Ligazlar (Sentetazlar): Enerji kullanarak substrat moleküllerinin birbirine bağlanmasını; örneğin amino asitlerin ve yağ asitlerinin aktifleşmesini sağlarlar [11].

II.1.3. Enzimlerin Çalışma Mekanizması

Enzimin hangi substratla çalışılacağını saptayan kısmı apoenzim kısmıdır. Demek ki apoenzim kısmıyla substrat arasında bir ilişki vardır. Alman kimyacı Emil Fischer tarafından bunun kilit anahtar uyumu gibi olacağı savunulmuştur. Koenzim kısmı daha çok kimyasal bağa yakın olarak işlev gösterir, substrat ile kimyasal tepkimeye girer. Enzimin apoenzim kısmı bir ya da birkaç yerinden (aktif bölgelerden) substrat molekülüne yaklaşır (yani bir enzim-substrat kompleksi oluşturur) ve bu arada koenzim kısmı substrat üzerindeki bağlarla gerçek anlamda birleşmeye veya bağlanmaya giderek onu parçalar [11].

Enzimler de diğer katalizörler gibi denge halinde olmayan kimyasal sistemlere etki ederler ve kataliz ettikleri reaksiyondan değişmemiş olarak çıkarlar. Enzimin kimyasal bir reaksiyonun yönü üzerinde etkisi yoktur. Diğer bir deyişle, enzim olmasa da bu reaksiyon denge hasıl oluncaya kadar devam eder. Enzim ancak reaksiyonun hızını artırır. Enzimlerin çok ufak miktarları kataliz için yeterlidir.

Yağ asitlerinin veya şekerlerin CO₂ ve H₂O'ya yükseltgenmesi gibi invitro ancak çok yüksek sıcaklıkta meydana gelen reaksiyonlar vücut sıcaklığında (37-38 °C'de) kolayca meydana gelirler. İşte bu kolaylığı sağlayan hücrelerde bulunan enzimlerdir [12].

II.1.4. Enzimlerin Çalışmasına Etki Eden Faktörler

Enzimlerin çalışmasına etki eden faktörler şunlardır [11]:

II.1.4.1. Sıcaklık

Sıcaklık 10 °C yükseldiğinde tepkime hızı iki misli artar; yani tepkime hızının yükselmesi, sıcaklıkla doğru orantılıdır. Fakat belirli bir noktadan itibaren düşmeye başlar ve tamamen durur. Enzimin çalışabileceği sıcaklığa "Optimum Sıcaklık" denir. Yüksek sıcaklıklarda enzimler etkisizdirler (genellikle 55-60 °C'de). Bazı ılıcalarda yosunlar 80 °C'de yaşayabilirler; fakat bunun üzerindeki sıcaklıklarda

enzimleri tamamen koagüle olur ve bir daha etkili hale geçemez. Soğğun enzimin yapısını bozduğu görölmemiştir. Sıcaklık eski hale döndüğünde etkinlik yine başlar (dondurmak suretiyle besin maddelerinin saklanması, yine enzimlerin etkisiz hale geçirilmesiyle sağlanır). İnsan vücudunda, daha doğrusu sabit sıcaklıklı hayvanlardaki enzimler çoğunluk 37°C'de optimum etkindirler. Daha yüksek sıcaklıklarda (çocuklarda 42, yetişkinlerde 41 °C) enzimler etkisizleşirler; çok defa da koagüle olurlar.

II.1.4.2. pH

Enzimler pH değişimine karşı çok duyarlıdır. Genellikle çok fazla asidik ve alkali ortamda etkisizdirler. Bazı hallerde enzimler en yüksek etkinliği belirli bir pH derecesinde gösterirler. Bu pH derecesine "Optimum pH" denir. Örneğin, proteini parçalayan pepsin, midenin 2 pH'lık asidik ortamında maksimum çalışır; buna zıt olarak pankreastan salgılanan ve yine protein sindiriminde rol alan tripsin, ancak 8,5 pH'de optimum olarak çalışabilir.

II.1.4.3. Enzim/Substrat Derişimi

Eğer pH ve sıcaklık sabit tutulursa, enzim/substrat derişimi arasındaki orana bağlı olarak bir tepkime hızı görülür. Substratın ya da enzimin fazla olması bu hızı değişik şekillerde etkileyebilir. Bol substrat bulunan bir ortama eklenecek enzim, son ürünün miktarını artıracaktır.

II.1.4.4. Diğer Kimyasal Maddeler ve Suyun Etkisi

Birçok kimyasal madde enzimleri etkisiz hale getirir; örneğin, siyanür, solunumda önemli rol oynayan sitokrom oksidaz enzimini etkileyerek inhibe eder ve ölüm meydana gelebilir. Florür, glikozu laktik aside çeviren enzim kademelerine etki eder. Hatta enzimin bizzat kendisi zehir etkisi yapabilir; örneğin, 1 mg kristal tripsin, farenin damarına enjekte edilirse ölüm meydana gelir. Bazı yılan, arı ve akrep zehirleri de enzimatik etki göstererek kan hücrelerini ya da diğer dokuları tahrip ederler.

Enzimlerin büyük bir kısmı işlevlerini su içerisinde gösterdiklerinden, suyun miktarı da enzim işlevinde etken bir koşuldur. Genellikle % 15'in altında su içeren

ortamlarda, enzimler işlev göstermezler. Reçel ve pekmez yapımında bu faktör önemlidir. Sulandırılan reçelin, balın ya da pekmezin vs.'nin mayalanması ve ekşimesi bu yüzdendir. Hatta tahıl alımlarında su oranının % 15'in altında istenmesi de bu nedene dayanır.

II.1.5. Enzim Kinetiği

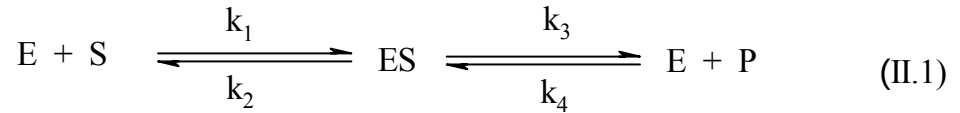
Bilindiği gibi kimyasal reaksiyonlar, reaksiyona giren molekül sayısına göre, monomoleküler, bimoleküler ve trimoleküler v.b. reaksiyonlar olmak üzere sınıflandırılırlar. Bundan başka reaksiyon hızının belirli şartlar altında reaksiyona giren maddelerin konsantrasyonundan etkilenmesine göre, kinetik bir temele dayandırılarak, sıfır dereceden, birinci dereceden, ikinci dereceden v.b. olmak üzere sınıflandırılabilirler. Herhangi bir reaksiyonun sadece birinci veya sadece ikinci dereceden olması gerekmez; bazı şartlar altında karışık dereceli reaksiyonlar da görülebilir.

Sıfır dereceden reaksiyonlar, hızları reaksiyona giren maddenin konsantrasyonuna bağlı olmayan reaksiyonlardır. Birinci dereceden reaksiyonlar, reaksiyona giren bir maddenin konsantrasyonu ile orantılı hızla ilerleyen reaksiyonlardır. Birçok katalitik reaksiyonlar birinci derecedendir. İkinci dereceden reaksiyonların hızı, reaksiyona giren iki maddenin konsantrasyonlarının çarpımı veya bir tek maddenin konsantrasyonunun karesi ile doğru orantılıdır.

Kimyasal reaksiyon kinetiğinin genel prensipleri enzimlerin kataliz ettiği reaksiyonlara da uygulanabilir. Enzimatik bir reaksiyonun hızı, enzim substratı üzerine ancak onunla birleştikten sonra etki edebildiği için şartlar sabit kalmak suretiyle, substrat konsantrasyonuna bağlıdır. Ancak enzimatik reaksiyonlarda enzimatik olmayan reaksiyonlarda rastlanmayan, *substrata doyma* görülür. Düşük substrat konsantrasyonlarında reaksiyon hızı (V) substratın konsantrasyonuyla orantılıdır. Ve bundan dolayı reaksiyon, substrata göre, birinci derecedendir. Bununla beraber substrat konsantrasyonu arttıkça reaksiyon hızı substrat konsantrasyonuyla orantılı olarak artmaz, daha az artar. Bu safhada reaksiyon derecesi karışıktır (birinci derece ile sıfır derece karışımı). Substratın konsantrasyonu daha fazla arttırılırsa hız sabitleşir ve artık hız substrat konsantrasyonuna bağlı değildir. Bu safhada enzim substratı ile doymuş halde olup reaksiyon substrata göre sıfır derecedendir. Bu şartlar altında reaksiyon hızını sınırlayan faktör enzim konsantrasyonudur. Bütün enzimler

bu doygunluk sonucunu göstermekle beraber her enzime göre doygunluk için gereken substrat konsantrasyonu farklıdır.

Enzim reaksiyonlarının kinetiğini açıklamak için genel olarak kabul edilen bir teori vardır. Buna *Michaelis-Menten teorisi* denir. Bu teoriye göre enzim (E)'in substrat (S) üzerine etkisi iki safhada olur. Birinci safhada apoenzim, substrat ile birleşir. Ve ara ürün olan “enzim-substrat kompleksi” (ES) meydana gelir. Buna *Michaelis kompleksi* adı verilir. Michaelis kompleksi oluşuktan sonra substrattaki bağ kopmak üzere aktive olur. İkinci safhada ise aktive edilmiş kompleksten enzim ve enzimatik reaksiyon ürünleri serbest hale geçer. Bu durum aşağıdaki denklemlerle gösterilebilir:



Her iki reaksiyonun da tersinir olduğu kabul edilir, k_1 , k_2 , k_3 ve k_4 ait oldukları reaksiyonların hız sabitleridir. İkinci reaksiyonun, enzim reaksiyonunun pek erken safhalarında yani çok kısa bir süre incelendiği varsayılırsa, reaksiyon ürününün konsantrasyonu pek düşük olacağından



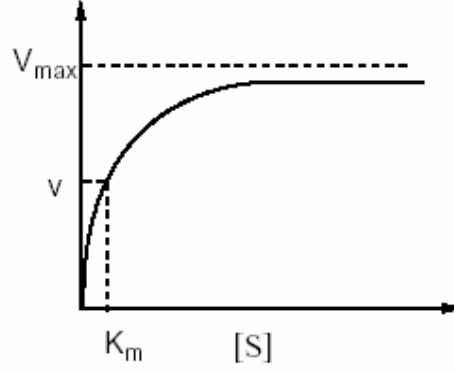
reaksiyonu ihmal edilebilir.

Enzim kinetiği için kullanılan denklemlerden aşağıda gösterilen Michaelis-Menten eşitliği türetilir.

$$V = V_{\max} [S] / K_m + [S] \quad (II.3)$$

Burada $V_{\max}$ maksimum hız; K_m ise Michaelis-Menten sabitidir. $V_{\max}$ ve K_m bilindiği takdirde, enzim reaksiyonunun hızı ile substratın molar konsantrasyonu arasındaki kantitatif bağıntıyı tanımlar.

Özel hal olarak $V = V_{\max} / 2$ olduğu zaman, K_m , enzimatik reaksiyonun hızı maksimum hızın yarısına eşit olduğu andaki substrat konsantrasyonuna eşittir (Şekil II.1). K_m değeri mol/l olarak ifade edilir ve bu değer enzim konsantrasyonuna bağlı değildir [12].



Şekil II.1 Enzim reaksiyonunun hızı üzerine substrat konsantrasyonunun etkisi

$V_{\max} / E_0$ (E_0 =başlangıçta ortama eklenen enzim derişimi) oranına *Dönüşüm Sayısı (Turnover Number)* denir. Dönüşüm sayısının birimi zamanın tersidir. Dönüşüm sayısı “aktif merkez başına ve birim zamanda ürün haline dönüşen substrat moleküllerinin sayısı” olarak tanımlanır. Başka bir tanımı da şudur: Bir enzimin dönüşüm sayısı her enzim molekölü başına dakikada katalizlenen substrat moleküllerinin sayısıdır. Bir enzimin dönüşüm sayısı 10000-5000000 arasında olabilir. Örneğin katalaz enzimi, H_2O_2 ’nin H_2O ve O_2 haline parçalanmasını katalizler ve bu olayın dönüşüm sayısı 5 milyondur. Yani 1 dakikada 5 milyon H_2O_2 molekölü katalizlenerek parçalanır [11,13].

K_m sabit bir değer olmayıp substratın yapısına, pH veya sıcaklığa göre değişir. Birden fazla substratı olan enzimlerde her substratın karakteristik bir K_m ’si vardır. Hücre içi şartlarında enzimlerin substratla doymuş olmaları gerekmez.

Michaelis kompleksinde enzimle substrat arasında, çok defa, kovalent bağlar bulunduğu saptanmıştır. Enzim-substrat kompleksinin teşekkülünde koenzimin değil apoenzimin özel gruplarının rolü vardır. Enzimler, apoenzim moleküllerindeki fonksiyonel gruplarla reaksiyon veren kimyasal maddelerle muamele edildikleri zaman etkilerini çok defa kaybederler. Apoenzimlerdeki $-SH$, $-OH$, $-NH_2$ ve imidazolil gibi bazı grupların enzimin katalitik etkisi için gerekli olduğu saptanmıştır. Örneğin p-kloromerküribenzoat, üreazın $-SH$ gruplarıyla reaksiyon verir ve enzimi

tamamen etkisiz hale getirir. Bu deney –SH gruplarının substratın enzimle birleşmesinde rolü olduğuna kuvvetli bir delildir [12].

II.2. ENZİM İNHİBİSYONU

Bir enzimin etkisini artıran maddelere bu enzimin aktivatörleri veya daha doğru bir deyişle akselatörleri denir. Bu aktivatör veya akselatörler çok defa inorganik iyonlar ve bazen de organik gruplardır. Örneğin Propepsinin H^+ iyonları tarafından aktive edilmesiyle aktif şekli olan pepsin oluşur. Enzimler de başka enzimlerin proenzimlerini veya kendi proenzimlerini aktif hale getirebilir. Örneğin pepsin propepsini pepsine, enterokinaz protripsini tripsine çevirir. Enzimin aktivitesi farklı kimyasal maddelerle (inhibitörler) inhibe edilebilir, yani aktivitesi kısmen veya tamamen durdurulabilir [12].

Enzim aktivitesinin spesifik küçük moleküller veya iyonlar tarafından inhibe edilmesi önemlidir. Çünkü bu, biyolojik sistemlerin ana kontrol mekanizması olarak çalışır. Aynı zamanda çoğu ilaçlar ve toksik ajanlar enzim inhibisyonu yoluyla çalışır. Ayrıca, inhibisyon olayı enzim mekanizmasının açıklayıcısı olabilir [14]. Vücutta görülen hastalıkların genel sebebi, metabolit eksikliği veya fazlalığından kaynaklanmaktadır. Bu şekilde oluşan hastalığı tedavi etmek ise metabolit seviyesini normal konuma getirmekle mümkün olabilir. Enzimlerin inhibisyonu ile metabolit seviyesini ayarlamak mümkündür. İnhibitörler bir enzimin etkisini azaltan maddelerdir. Yukarıda anlatılanları şu şekilde örneklendirebiliriz; Eğer bir hücrede, hedef amin için substrat eksikliği nedeniyle hastalık oluşuyorsa, bu aminin konsantrasyonunu artırmak için, amini hedefleyen enzimin başka bir madde ile inhibe edilmesi hastalığın iyileşmesine neden olur.

Enzim inhibisyonu, yeni ilaçların keşfinde önemli rol üstlenmektedir. İdeal enzim inhibitörlerinin ve enzim hedeflerinin sahip olması gereken özellikler vardır. İdeal bir enzim inhibitörü tam olarak bir hedef enzim için spesifik olmalıdır. Bu durum nadir olmasına rağmen eğer elde edilirse, yüksek seçici inhibisyon daha çok amaçlanan bir hedeftir. Bu enzim inhibitörünün yan etkilerinin de olabildiğince az olması gerekmektedir.

Enzim inhibisyonu geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olmak üzere ikiye ayrılır:

II.2.1. Geri dönüşümsüz (İrreversibl) Enzim İnhibitörleri

Geri dönüşümsüz inhibisyonda inhibitör, enzim molekülünün katilitik aktivitesi için gerekli fonksiyonel grubuna bağlanır ve fonksiyonel grubu tahrip eder. Enzim inhibitör ile kovalent bağ ile birleşmiştir ve bağlar kolaylıkla kırılamaz. Enzim-inhibitör kompleksi kalıcı olarak inaktiftir ve enzim zehirlenmiştir. Ağır metallerle zehirlenmeler geri dönüşümsüz bir inhibisyonur.

Bu tür inhibisyon Michaelis-Menten prensiplerine uymaz. Geri dönüşümsüz inhibisyon çoğu kez enzimin normal kinetik reaksiyonuna göre daha yavaş olarak başlar. İnhibisyon başlangıçta tam değildir. Ancak zamanla devamlı olarak artar. Çünkü enzim moleküllerinin kimyasal modifikasyona uğrayan kısımları devamlı olarak artmaktadır.

Geri dönüşümsüz inhibisyonda, enzim-inhibitör etkileşiminin devamını sağlamak amacıyla inhibitör madde konsantrasyonunu arttırmaya gerek yoktur. Çünkü bu bir geri dönüşümsüz reaksiyondur, bir kere hedef enzim geri dönüşümsüz inhibitör ile reaksiyon gösterdiğinde kompleks artık ayrılmaz ve böylece enzim ilave edilen inhibitörün varlığında bile inaktif kalır. Bu tip reaksiyonlarda az dozda ilaç kullanımı yapılır.

II.2.2. Geri dönüşümlü (Reversibl) Enzim İnhibitörleri

Geri dönüşümlü inhibitörlere bağlı olarak oluşan inhibisyon ise kompetitif, nonkompetitif ve unkompetitif olarak üç şekilde incelenmektedir:

II.2.2.1. Kompetitif İnhibisyon

Kompetitif inhibitörler, kimyasal yapıları bakımından substrata benzediklerinden enzimin karşısında substratla rekabet halindedirler. Yani enzimin normal substratla birleşeceğine ortamda bulunan inhibitör molekülleri ile birleşmesi sonucunda “enzim-inhibitör kompleksi” meydana gelir. Bu tip inhibisyona *kompetitif inhibisyon* denir. Belirli bir reaksiyonda inhibisyon oranı normal substrat molekülleri ile inhibitör moleküllerinin enzime olan ilgilerine ve reaksiyona giren moleküllerin konsantrasyonuna bağlıdır. Kompetitif inhibisyon tersinirdir yani ortamda yeteri kadar normal substrat bulunursa inhibisyon geri döndürülebilir.

Üç boyutlu yapısında, kompetitif inhibitörler genellikle normal substrata benzerler. Bu benzerliğin sebebi kompetitif inhibitörün enzime bağlanmadaki çabukluğudur. Kompetitif inhibisyon *Michaelis-Menten teorisi ile* kantitatif olarak incelenebilir. Kompetitif inhibitör (I) enzim ile aşağıdaki gibi EI kompleksini oluşturur.



Bu kompleksin disiasiyon reaksiyonu ve disiasiyon sabiti aşağıdaki gibidir:



$$K_I = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad (II.6)$$

II.2.2.2. Nonkompetitif İnhibisyon

Kompetitif olmayan innhibitörlerin enzimle meydana getirdiği kompleks tersinmez olup, bu inhibisyona kompetitif olmayan inhibisyon denir. Bu tip inhibisyon normal substrat konsantrasyonunun artırılmasıyla geri dönmez. Kompetitif olmayan inhibitörlerden bazıları enzimin prostetik grubuna bazıları ise apoenzim kısmına etki ederler. Prostetik gruba etki edenlere örnek olarak CO, CN⁻ ve H₂S sayılabilir. Bunlar, prostetik grubu demir-porfirin kelat kompleksi olan enzimleri inhibe ederler. Kompetitif olmayıp enzimlerin apoenzim kısmıyla birleşen inhibitörler ağır metal iyonlarıdır. Bunlar apoenzimin –SH grupları ile reaksiyon vererek birçok enzimleri inaktive ederler. Örneğin üreazın civa iyonları tarafından inhibisyonu. Nonkompetitif inhibitör aşağıdaki gösterildiği gibi hem enzime hem de enzim-substrat kompleksine bağlanabilir. İnaktif EI ve ESI kompleksleri oluşur:



II.2.2.3. Unkompetitif İnhibisyon

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 [15,16].

II.2.3. Mekanizmaya Dayalı Enzim İnaktivatörleri

Mekanizmaya dayalı enzim inaktivatörleri, enzimin ürünü ya da substratı ile yapısal benzerlik gösterirler. Bu bileşik bir kez enzime bağlandığında enzim, normal katalitik mekanizma ile reaktif bir ürüne dönüşür. İnaktivatör olan bileşik enzimle kovalent bağ oluşturarak enzimi inaktif hale getirir. Mekanizmaya dayalı inaktive ediciler genellikle, geri dönüşümsüz olarak kendini inaktif edici türe bağlanmak için bir basamağa ihtiyaç duyarlar.

Mekanizmaya dayalı inaktivatörlerin zamanla enzim aktivitesi düşer. Enzim inaktivatör ile doyuruluncaya kadar reaksiyon hızı inaktivatör konsantrasyonuna bağlıdır.

Mekanizmaya dayalı inaktivatör kullanımı enzim mekanizması çalışmaları ile ilaç dizaynında oldukça fayda sağlarlar. Mekanizmaya dayalı inaktivatörler enzimin aktif bölgesinde başka bir yapıya çevrilip substrat gibi katalitik mekanizma ile enzimi inaktif yaparlar. Dolayısıyla mekanizma hakkındaki bilgi, enzimin çalışma prensibini oldukça iyi aydınlatır.

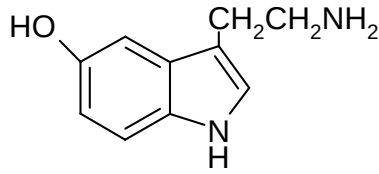
Mekanizmaya dayalı enzim inaktivatörleri reaktif olmayan bileşikler olduklarından ilaç dizaynında oldukça yaygın kullanılırlar. İdeal durumda, sadece hedef enzim, inaktivatörlerin aktifleşmiş türlere uygun dönüşümünü katalizleyecektir ve partisyon oranı sıfır olacaktır (inaktivasyon olayı başına hiç metabolit oluşmaması).

Partisyon oranı sıfırdan büyük olduğunda, ayrılan aktifleşmiş türler diğer proteinlerle reaksiyona girerek muhtemelen toksik bir ürün meydana getirirler. Partisyon oranı sıfır olduğunda ise, inaktivatörler güçlü bir ilaç adayı olabilir, çünkü yüksek enzim spesifikliğı ve düşük toksisite çok önemlidir. Mekanizma bazlı inaktivatörlerin aktivasyonunun, hedef enzimlerinin katalitik mekanizmalarına bağlı

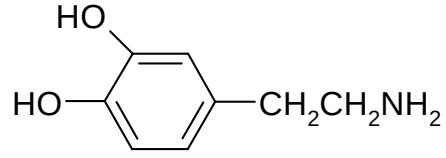
oksitleme mekanizmasının aynı olduğu düşünölmekte ancak oksitleme mekanizması tam olarak bilinmemektedir [19,20,21].

MAO dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi transmitterlerle, feniletilamin maddelerinin metabolizmasından sorumludur. MAO'nun %80'i MAO-B'dir. Trombositlerde bu oran %98'dir. MAO-A ise karaciğer ve barsak çeperinde yerleşmiştir. İskelet kası ve lenfositlerde de bu tip enzim bulunmaktadır Hayvan çalışmalarından alınan sonuçlar bu dağılıma uygunluk göstermediğinden MAO enzimi ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarını insan modeli olarak kullanmak uygun değildir. Murphy ve Wyatt'ın şizofren hastalarda azalmış MAO aktivitesini tespit etmelerinden bu yana bu sahada oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır.

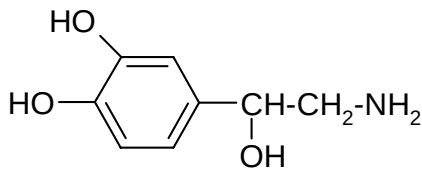
Kronik olarak depresyona girmiş kişilerde, biyolojik amin olan serotonin, norepinefrin (noradrenalin) gibi nörotransmitterlerin konsantrasyonlarının azaldığı gözlenmiştir (Şekil II.3 ve II.4).



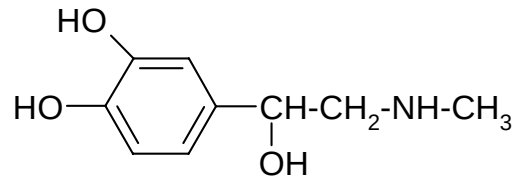
5-Hidroksitriptamin
(Serotonin)



3,4-Dihidroksi-feniletilamin
(Dopamin)



Norepinefrin



Epinefrin

Şekil II.3 MAO-A nörotransmitterleri

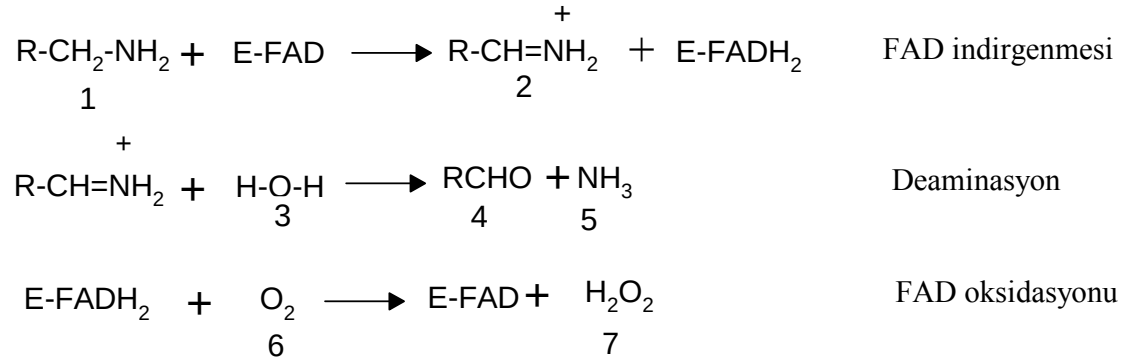
Şekil II.4 MAO-B nörotransmitterleri

MAO'nun substratı olan bu aminlerin seviyesinin yükselmesi ise MAO'nun inhibisyona uğraması ile olur. Bu nedenle depresyon tedavisinde MAO-A inhibitörleri ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Norepinefrin ve serotonin'in parçalanmasında etkili olan MAO-A enzimini inaktive eden bileşikler, antidepresyon özelliği gösterirler. Dopaminin parçalanmasında etkin rol oynayan MAO-B

inhibitörleri ise Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadırlar. MAO enzimini inhibe edebilecek yeni maddelerin tasarlanabilmeleri için bu enzimin, biyolojik aminleri oksitleme mekanizmasının aydınlatılması büyük önem taşımaktadır.

II.4. MAO’NUN AMİN OKSİTLEME MEKANİZMASI

MAO biyolojik aminleri oksidatif deaminasyonla iminlere dönüştürür. Oluşan bu iminler hidroliz olup aldehitleri oluştururlar [22]. Bu olay Şekil II.5’teki tepkimelerde gösterilmektedir.



Şekil II.5 MAO enziminin, biyolojik aminleri oksidatif deaminasyon ile imine dönüştürme mekanizması

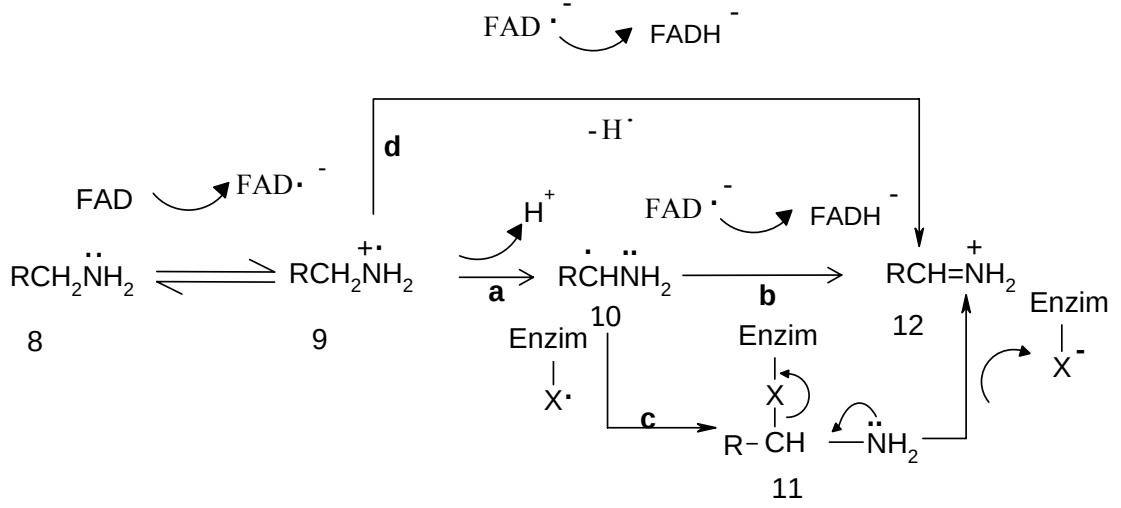
Enzimatik reaksiyonda oluşan imin su vasıtasıyla aldehite, indirgenmiş FAD ise moleküler oksijenle yükseltgenerek katalizörlerde olduğu gibi, reaksiyona girmeden önceki haline gelir. Dokularda oksijen eksikliğinde enzim aktivitesinin azaldığı gözlenebilir. Bir görüşe göre dopamin tüketiminin artması ile FAD oksidasyonu basamağında oluşan hidrojen peroksit özel koşullarda beyinde hidroksil radikale dönüşerek lokal hücre ölümüne sebebiyet vermektedir.

MAO’nun biyolojik aminleri oksidasyonu için üç ana mekanizma önerilmiştir [22,23];

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

Bu çalışmanın asıl hedefi SET mekanizması ile enzim inaktivasyonunun modellenmesidir. Bu nedenle, yalnızca SET mekanizması üzerinde durulacaktır.

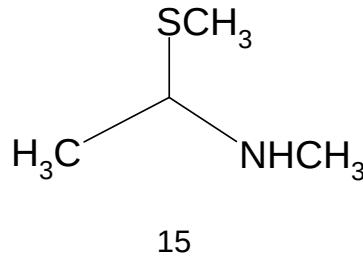
II.5. TEK ELEKTRON TRANSFERLİ MEKANİZMA (SET MEKANİZMASI)



Şekil II.6 MAO'nun üç farklı SET mekanizması (a-b, c, d) ile aminleri iminlere dönüştürme mekanizması

Şekil II.6'da gösterilen mekanizmada, Silverman önerisine göre [3] aminlerin α -karbon oksidasyonu tek elektron transferi ile başlar. Substrat olan monoaminin (8) azot atomundaki eşleşmemiş elektron çiftinden bir elektron flavine transfer olur. Radikal amin katyonu (9) ve flavin semikinon (FADH•) oluşur. Radikal amin katyonunun α -karbonundaki hidrojenin ayrılması ile "a yolunu" izleyen bileşik α -amino radikale (10) dönüşür. (10) bu aşamada iki yol izleyebilir; "b yoluna" göre, ikinci elektronu semi kinona transfer edip iminyum (12) iyonuna dönüşebilir veya "c yoluna" göre enzimin başka bir bölgesindeki bir radikalle, radikal birleşme yaparak X ile kovalent bağlı (11) bileşiğine dönüşebilir. Böyle bir ara ürün yeterince kararlı ise enzimi bir süre inaktive eder ve daha sonra β -eliminasyon ile iminyum iyonuna(12) ve serbest enzime dönüşür.

Bu konformasyon, azotun eşleşmemiş elektronları C-X bağına antiperiplanar konumda bulunduğundan, ayrılan grubun, yani aktif bölgedeki amino asit kalıntısının kolayca ayrılmasına ve böylece iminyum iyonu ve indirgenmiş enzimin oluşmasına izin verir. Sekonder ve tersiyer aminlerde ise azotun eşleşmemiş elektronları gauche etkileşimlerini (Bkz. Bölüm II.7.2) azaltmak için 14 konformasyonunu tercih edecektir. Bu konformasyon ise, X grubunun ayrılabilmesi için uygun bir konum değildir. C-N bağı dönerek antiperiplanar konuma geçmelidir. C-N bağı etrafındaki dönme enerji bariyerini tahmin edebilmek için, Silverman ve ekibi aşağıdaki 15 numaralı enzim substrat ara ürün model molekülü ile moleküler mekanik hesaplamaları yapmışlardır. Bu makalelerinde, azot üzerinde metilleme arttıkça sterik engelden dolayı dönme enerji engelinin de artacağını öngörmektedirler. Bu durum neden N-metillemenin primer amin substratlarını inhibitöre dönüştürdüğünü açıklamaktadır [15].



Şekil II.8 R.B. Silverman ve grubu tarafından çalışılan enzim-ara ürün model molekülü (15)

Literatürde, çeşitli enzimin inhibe edilme olasılığını inhibitördeki bağlı grupların elektronik ve sterik etkilerine göre inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları aşağıda verilmiştir.

II.6.1. Elektronik Faktörleri İnceleyen Çalışmalar

MAO-B'nin inaktivasyon mekanizmasını inceleyen bir çalışmada, bağlı grupların elektron çekici etkisini gözleyebilmek için, MAO-B inhibitörü olan milesamid (2-(n-pentilamino)asetamid) bileşiği ve bu bileşikteki CONH₂(karboksamid) grubunun değişik süstitüentlerle [CN(nitril), CO₂Et(karbetoksi), COOH(karboksilikasit), CH₂CN(siyanometil), CF₃(triflorometil)] yer değiştirmesi sonucu oluşan bileşikler sentezlenmiştir [5]. Bu bileşiklerin MAO-B

substratı ve inaktivatörü olup olmadığı test edilmiştir. Bu çalışma sonucu karboksilik asit grubunun bağlı olduğu bileşik substrat ve inaktivatör özelliği göstermemektedir. Triflorometil grubu bağlı olan bileşik organik çözücüler eklendiğinde tampon çözeltide çözülmediğinden test edilememiştir. Diğer bileşiklerin hepsi MAO-B'nin geri dönüşümsüz inaktivatörüdür.



X

- | | |
|---------------------|----------------------------|
| 16. CONH_2 | 19. CO_2H |
| 17. CN | 20. CH_2CN |
| 18. CO_2 | 21. CF_3 |

Şekil II.9 Kaynak 5'te kullanılan bileşikler

İnaktivatörün etkisini ölçmek için $\log k_{\text{cat}} / k_{\text{inact}}$ grafiği çizildiğinde oluşan σ_1 (süstitüent sabiti) değerleri, süstitüentün elektron çekici etkisi ile inaktivatör etkisi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yani elektron çekici etki arttıkça inaktivasyon artmaktadır [5].

MAO-B'nin iyi substratlarına elektron çekici grup eklenmesinin substratı inaktivatöre dönüştüreceği sanıldığından, bir seri flor-süstitüe benzilamin ve süstitüe 2-feniletılaminler sentezlenerek MAO-B inaktivatörü ve substratı olarak test edilmiştir [6]. Kullanılan bileşikler şunlardır:

- | | |
|------------------------------|---|
| 22. 2-florobenzilamin | 30. 2-florofenetilamin |
| 23. 3-florobenzilamin | 31. 2-klorofenetilamin |
| 24. 4-florobenzilamin | 32. 2-metilfenetilamin |
| 25. 2,4-diflorobenzilamin | 33. 2-hidroksifenetilamin |
| 26. 2,6-diflorobenzilamin | 34. 2-metoksifenetilamin |
| 27. 2,4,5-triflorobenzilamin | 35. 2,2-diflorofenetilamin |
| 28. pentaflorobenzilamin | 36. 2-metoksi-2triflorometilfenetilamin |
| 29. benzilamin | 37. fenetilamin |

Kinetik sonuçlara dayanarak bütün bu bileşiklerin hem substrat ve hem de inaktivatör olup olmadıkları incelenmiştir. Bunun sonucunda (36) no'lu bileşik dışındaki bütün benzilamin ve feniletilamin bileşiklerinin substrat özelliği gösterdiği anlaşılmaktadır. İnaktivatör özellikleri incelendiğinde ise benzilamin türevlerinin hiçbirinin inaktivatör olmadığı ancak feniletilamin türevlerinin çoğunun inaktivatör olduğu görülmüştür. Lineer serbest enerji ilişkileri incelenmiştir. Benzilamin türevlerinin substrat aktivitelerini gözleyebilmek için çizilen, süstitüent sabiti σ 'ya karşı $\ln k_{cat}$ grafiği iyi bir korelasyon vermektedir ($r^2=0.95$). Bu korelasyonun ρ değeri=-3.8'dir. Bu değer, dönüşüm sayısının aromatik halkanın elektronik karakterinden etkilendiğini göstermektedir. Yani elektron çekici etki arttıkça hız azalmaktadır. $\ln k_{cat} / K_m$ 'nin σ 'ya karşı grafiği de benzer sonuçlar vermektedir ($r^2=0.96$, $\rho =-2.0$). Log P'ye (Hidrofobiklik) karşı $\ln k_{cat} / K_m$ grafiği çizildiğinde iyi bir korelasyon vermemektedir ($r^2=0.72$). Ancak hidrofobiklik arttıkça katalitik etki azalma eğilimindedir. Yani hidrofobiklik arttıkça enzimin katalizlenme oranı azalmaktadır. Feniletilamin türevlerinin substrat aktivitelerini gözleyebilmek için log P ve σ ya karşı çizilen k_{cat} / K_m grafikleri iyi bir korelasyon vermemektedir. Feniletilamin türevlerinin inaktivasyon kinetiği sonuçları incelendiğinde ise bu bileşiklerin 5 tanesinin 1.derece inaktivatör olduğu görülmüştür. (32) ve (37) no'lu bileşikler enzimi inaktive etmemekte ve inaktivasyon çözümleri bulanık olmaktadır. (36) no'lu bileşiğin kinetik verileri ise çok kötüdür. Bunun sebebinin bu bileşiğin kiral olması ve tespit edilen 2 enantiyomerinin enzime farklı olarak ulaşması olduğu düşünülmüştür. Log P 'ye karşı çizilen $\ln k_{cat} / k_{inact}$ grafiği (34) no'lu bileşik dışında iyi korelasyon vermiştir ($r^2=0.98$). E_s (sterik süstitüent sabiti)'ye karşı çizilen $\ln k_{inact} / K_i$ grafiği de iyi korelasyon vermiştir ($r^2=0.93$).

Bütün bunların sonucunda çeşitli süstitüentlerin elektron çekici etkilerinin bir substratı inaktivatör yapmaya yetmediği anlaşılmıştır. Ancak bu etki arttıkça substratın dönüşümü artmaktadır. Bu da flavine aminden elektron transferi olduğunu söyleyen mekanizma ile tutarlı bir sonuç vermektedir. Aynı zamanda elektronik ve sterik faktörlerin substrat ve inhibitörün katılma oranına bir etkisi olmadığı ancak hidrofobik etkinin katılma oranı ile iyi bir korelasyon verdiği sonucuna varılmıştır. Bunun sebebinin, hidrofobik etkinin artmasının enzim ara ürününün kararlılığına katkıda bulunması olduğu düşünülmektedir [6].

MAO-B'yi inaktive eden bileşikler ve inaktivasyon mekanizmasını araştırmayı amaçlayan bir makalede, süstitüentin farklı konumlarda bağlı bulunduğu şu bileşikler kullanılmıştır [7]:

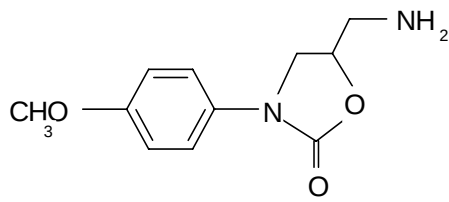
- | | |
|-----------------------------------|--|
| 38. <i>o</i> -merkaptobenzilamin | 44. <i>p</i> -klorobenzilamin |
| 39. <i>o</i> -metiltiyobenzilamin | 22. <i>o</i> -florobenzilamin(2-florobenzilamin) |
| 40. <i>p</i> -metiltiyobenzilamin | 24. <i>p</i> -florobenzilamin(4-florobenzilamin) |
| 41. <i>o</i> -hidroksibenzilamin | 45. <i>o</i> -bromobenzilamin |
| 42. <i>p</i> -hidroksibenzilamin | 46. <i>p</i> -bromobenzilamin |
| 43. <i>o</i> -klorobenzilamin | |

Tüm bileşikler için kinetik veriler incelendiğinde *o*- ve *p*-hidroksibenzilaminlerin (41, 42) inaktivatör olmadığı buna rağmen *o*-merkaptobenzilaminin (38), *o*- ve *p*- metiltiyobenzilaminlerin (39, 40) iyi inaktivatör olduğu görülmüştür. Klor bağlı bileşikler (43, 44) her iki konumda da MAO-B'nin zamana bağlı geri dönüşsüz inhibitörleridir. Oysa farklı konumlarda brom ve flor bağlı bileşikler (22, 24, 45, 46) zamana bağlı MAO-B inhibisyonu göstermemektedirler. Kinetik veriler ışığında substrat özellikleri incelendiğinde ise *o*-bromobenzilamin dışındaki tüm bileşiklerin substrat özelliği gösterdiği görülmektedir [7].

Silverman ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada heterosiklik bileşikler modellenerek MAO-B'nin inhibisyonu incelenmiştir. Bu bileşikler Şekil II.10'daki 5-(amino)-3-(4-metoksifenil)-2-okzazolidinon, *cis* ve *trans*-5-(amino)-3-(4-metoksifenil)dihidrofuran-2(3H)-on, 4-(amino)-1-(4-metoksifenil)-2-pirolidinon bileşikleridir [4].

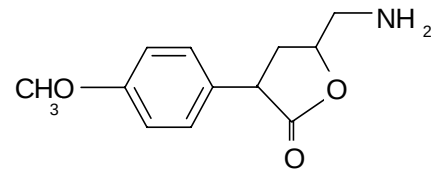
Seçilen bu üç bileşik MAO'yu zamana bağlı olarak inhibe etmektedirler. İnaktivasyonu MAO'nun aktif bağlı kısmına bağlanıp kovalent bağlı enzim ara ürünü oluşturarak sağlamaktadırlar. Heterohalkalar elektron çekici özellikleri ile enzim ara ürününün kararlılığının artmasını sağlarlar. Bu nedenle, bu bileşikler ile inhibe edilmiş enzimin aktifliğini geri kazanması için geçen süre ölçülmüş ve heterohalkaların elektron çekme özelliklerinin kararlılığa etkileri araştırılmıştır. Enzimin aktifliğini geri kazanması için geçen sürelerin sıralamasının şu şekilde olduğu görülmüştür.

Okzazolidinon > Lakton > Pirolidinon



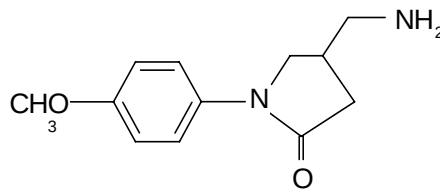
5-(amino)-3-(4-metoksifenil)-2-okzazolidinon

47



5-(amino)-3-(4-metoksifenil)dihidrofuran-2-(3H)-on

48



4-(amino)-1-(4-metoksifenil)-2-pirolidinon

49

Şekil II.10 R.B. Silverman ve ekibinin kullandığı heterosiklik bileşikler [4]

Yani bu üç bileşik içinde enzimi en fazla inhibe eden okzazolidinon, en az inhibe eden ise pirolidinondur. Dolayısıyla enzim ara ürününün kararlılığı da aynı sıralamayı göstermelidir. O halde en kararlı enzim ara ürününe sahip olan bileşik okzazolidinondur. Çünkü okzazolidinon (47) halkası iki heteroatoma sahiptir. Diğer iki bileşiğe bakılırsa, lakton halkasındaki (48) oksijen atomunun, enzimin bağlı olduğu kısımdan iki atom, pirolidinon halkasındaki (49) 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 [4].

Silverman ve grubunun yaptığı bu çalışma başka bir yayında [2] 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 (Şekil II.10) ve bu bileşiklerin de zamana bağlı MAO inaktivatörü olduğu görülmüştür. Yani sözü edilen bu üç bileşik de enzimolojik sonuçlar vermiştir. Kinetik veriler incelendiğinde okzazolidinonun hızlı geri dönüşümlü inhibisyon fazında 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 bir başka ürüne dönüştüğü sanılmaktadır. İnhibisyon süresini karşılaştırmak amacıyla hızlı geri dönüşümlü fazda, enzim ara ürününün kararlılığı incelendiğinde şu sıralama ortaya çıkmıştır.

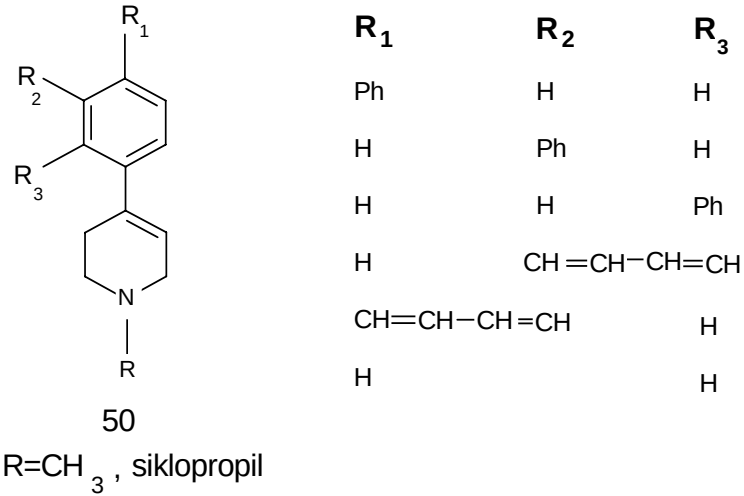
Okzazolidinon> trans lakton>cis lakton>laktam (pirolidinon)

Bu sıralamaya göre elektron çekici etkinin artmasıyla enzim ara ürününün kararlılığının arttığı görülmektedir.

Laktam halkasındaki sp^3 merkezinden 3 atom uzaklıktaki azot sübstitüentinin elektron çekici etkisiyle enzim ara ürününü stabilize etmesi ilginç bir sonuçtur. Bu etkiyi araştırmak için elektron çekici sübstitüent içeren asetaller modellenmiş ve asite hidrolizleri incelenmiştir. Bunun sonucunda elektron çekici grup içeren kararlı asetallerin asite hidrolizleri daha yavaş olmakta ve enzimin aktivasyonu azalmaktadır. Yani iyi substrat asetal türevleri çabuk hidroliz olmakta kötü substrat veya iyi inaktivatör asetal türevleri ise yavaş hidroliz olmaktadır [2].

Şekil II.11’de gösterilen [8] 1,4-disübstitüe-1,2,3,6-tetrahidropiridin türevleri de MAO-A ve MAO-B inaktivatörü ve substratı olarak incelenmiştir. N-metil türevlerinin MAO-A ve MAO-B kataliz oksidasyon hızları ile metabolit konsantrasyonları arasında çizilen grafik lineer bir doğru vermektedir. Yani N-metil türevleri substrat olarak davranmaktadır. N-kloropropil türevlerinin ise hiçbiri her iki enzim türü için de substrat özelliği göstermemektedir. Bunun nedeninin metil grubunun daha büyük bir sübstitüent olan klor ile yer değiştirmesi sonucu substrat özelliğinin kaybedilmesi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı kloropropilaminler MAO-A ve MAO-B’nin mekanizma bazlı inaktivatörleridir ve enzimi çok hızlı inaktive edebilmektedirler. Diğer bir yandan 4-aril ve 4-(ariloksi)-1-siklopropiltetrahidropiridin türevlerinin de mükemmel MAO-B substratı olduğu tespit

edilmiştir. Bu bileşiklerin substrat veya inaktivatör olarak davranmaya katkıları araştırılmaktadır. Diğer bir yandan bir seri bifenil türevi inhibitörler incelenmiştir. Substrat özelliği gösteren N-metil türevlerinin MAO enzimi seçicilikleri ile, bifenil türevi inhibitörlerin MAO enzimi seçicilikleri paralellik gösterir. Örneğin p-bifenil türevleri inaktivatör özelliği göstermezken, bifenil grubu yerine metil bulunduğu anda oluşan N-metil türevi de her iki enzim için de substrat özelliği göstermez. Aynı şekilde m-bifenil türevi MAO-B'yi tercih ederek inhibe etmekte iken, N-metil türevi de MAO-B'nin seçici substratıdır [8].



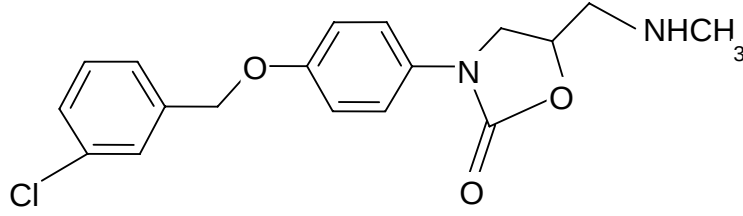
Şekil II.11 1,4-disüstitüe-1,2,3,6-tetrahidropiridin halkası [8]

II.6.2. Sterik Faktörleri İnceleyen Çalışmalar

MAO-B'nin inaktivasyon mekanizması ve inaktivasyona etki eden faktörlerin araştırılması için, Tipton ve grubu tarafından yapılan daha önceki bir çalışmada sekonder bir amin olan 3-(3-klorofenilmetoksi)-5-(metilaminometil)fenil-2-okzazolidinon (Şekil II.12) bileşiği MAO-B inaktivatörü olarak incelenmiştir [9]. Bu bileşiğin inhibisyon esnasında enzim ile oluşturduğu enzim ara ürününün kararlılığı, N-metil grubunun sterik etkisi ve heterohalkanın indüktif etkisi varlığında araştırılmıştır. Kinetik bulguların yapının, geri dönüşümsüz bir inhibitör olduğu anlaşılmıştır.

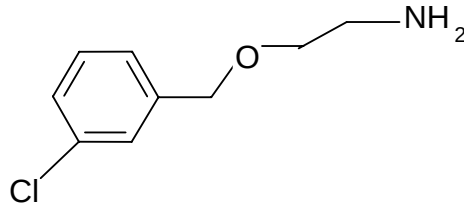
Tipton'un bulgularından esinlenen Silverman ve grubunun yaptığı bir çalışmada, yukarıda adı geçen 3-(3-klorofenilmetoksi)-5-(metilaminometil)fenil-2-okzazolidinon bileşiğindeki azota bağlı metil grubunun çıkarılmasıyla oluşacak primer bir amin çeşidinin, zamana bağlı geri dönüşümlü bir inhibitör olduğu anlaşılmıştır. MAO-

B'nin seçici inhibitörlerinin, sağlıkta önemli bir yeri olması sebebiyle Silverman'ın başka bir çalışmasında ise primer bir amin olan aminoetil 3-klorobenzil eter (52) bileşiği sentezlenmiş, MAO-B inaktivatörü olarak incelenmiş ve bu bileşiğin zaman bağlı geri dönüşümlü, yüksek seçiciliğe sahip bir bileşik olduğu görülmüştür. Yani metilleme arttıkça enzimin geri dönüşüm hızı azalmaktadır denilebilir [9].



3-(3-klorofenilmetoksi)-5-(metilaminometil)fenil-2-okzazolidinon

51

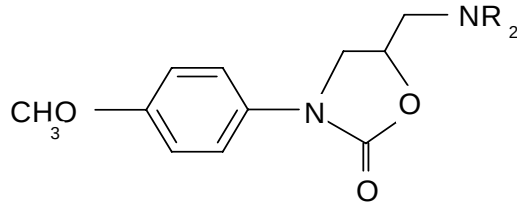


Aminoetil-3-klorobenzil eter

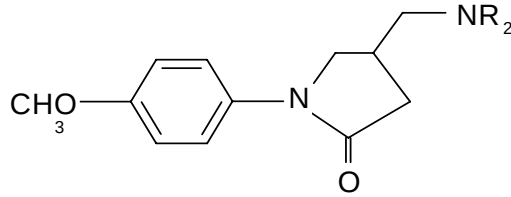
52

Şekil II.12 Sterik faktörleri inceleyen referans 9'da adı geçen bileşikler

Silverman ve arkadaşları diğer bir çalışmalarında [10] MAO-B'nin iyi substratlarını N-metilasyon ile zamana bağlı inhibitörler haline dönüştürmüşlerdir. N-metilasyonun enzim ara ürününün kararlılığına etkilerini araştırmak için, Şekil 10'da gösterilen lakton (48) ve laktam (49) bileşiklerinin metil türevleri 5-(aminometil)-3-(4-metoksifenil)dihidrofuran-2(3H)-on (53) ve 4-(aminometil)-1-(4-metoksifenil)-2-pirolidinon (54) bileşikleri (Şekil II.13) sentezlenerek test edilmiştir. Kinetik veriler incelendiğinde okzazolidinon (47), dihidrofuranon (48) ve pirolidinonun (49) sekonder ve tersiyer amin türevlerinin zamana bağlı geri dönüşümsüz inhibitör oldukları görülmüştür. Yani geri dönüşümsüz inhibisyon istendiği durumlarda, sekonder ve tersiyer aminler kullanılması gerektiği belirtilmektedir [10].



5-(aminometil)-3-(4-metoksifenil)dihidrofuran-2(3H)-on
53



4-(aminometil)-1-(4-metoksifenil)-2-pirolidinon
54

Şekil II.13 Sterik faktörleri inceleyen referans 10'da adı geçen bileşikler

Silverman ve arkadaşları yukarıda anlatılan bulgulardan yola çıkarak Şekil II.8'deki model molekül ile yaptıkları moleküler mekanik hesaplamalarından şu sonuca varırlar: Sekonder ve tersiyer aminlerin, ara ürünün kararlılığını artırmasının nedeni, azotun eşleşmemiş elektronları ile metiltiyo grubunun, antiperiplanar olmayan durumdan, antiperiplanar olan duruma geçmesi için gereken burkulma enerji bariyerinin, sterik engelden dolayı primer aminlerdekinden daha yüksek olmasıdır. Bu enerjinin miktarı 6-11 kcal/mol' dür.

Eğer burkulma enerjisi ara ürün kararlılığında önemli bir faktör ise, N-metillenme ile basit substratların inaktivatörlere dönüştürülmesi muhtemeldir. Silverman'ın araştırmasında da feniletilamin, 3-fenilpropilamin, 4-fenilbütilamin, 3-okzo-3-fenilpropilamin ve pentilamin bileşikleri MAO substratı olarak davranmıştır, oysa N,N-dimetilaminlerin hepsinin inaktivatör oldukları görülmüştür [2].

Sonuç olarak literatürde elektron çekici grupların enzimi inaktive etmekteki rolü kullanılan aminlere göre değişmektedir. Sterik engeli açıklayıcı nitelikteki dönme bariyeri ile ilgili hesaplamalar ise çok basit ve kabaca yapıldığından elde edilen bilgilerin doğrulanabilmesi için daha güvenilir yüksek seviye yöntemler ile çalışılması gerekmektedir. Açıklanan nedenlerden dolayı, bu tez çalışmasında Şekil II.6'da c yolunda oluşan 11 bileşiği Şekil I'de gösterilen üç farklı molekül

kullanılarak ab initio yöntemi ile modellenenecektir. Bu bileşiklerin kararlılığına etki eden faktörler incelenecektir. Bu faktörler:

1. Elektronik(indüktif) etkiler
2. Sterik etkiler
3. Enzim-amin ara ürünleri içerisinde oluşabilecek intramoleküler etkileşimlerdir.

Bu faktörleri Şekil I'de gösterilen model moleküllerle incelemek mümkündür. Şekilde S-CH₃ kısmı enzimin aktif bölgesindeki sistein kalıntısını, molekülün geri kalan kısmı ise enzim ile birleşerek onu geçici bir süre inhibe edebilecek inhibitörü simgelemektedir. Bu moleküllerde literatürde önerildiği gibi, amino grubunun α -C'u ile sistine bağlanabileceği farklı durumlar temsil edilmektedir. X süstitüenti için H, F, Cl atomları kullanılarak elektronik etkileşimler, R1 ve R2 grupları ile sterik etkileşimler incelenecektir. Elde edilen sonuçlardan, enzim ile ara ürün içerisinde oluşabilecek intramoleküler etkileşimlerin, enzim-ara ürün kararlılığına etkisi araştırılacaktır.

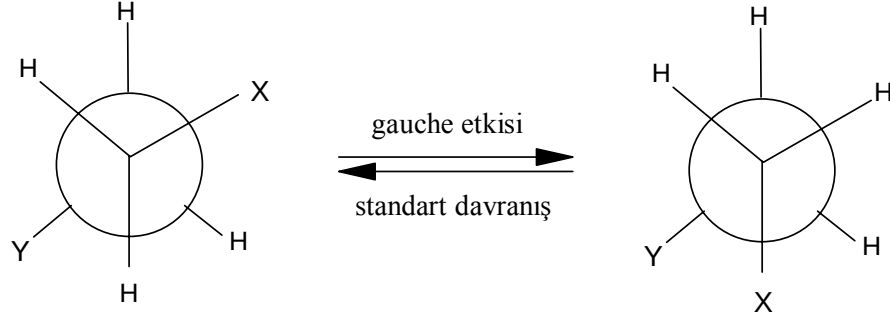
II.7. KONFORMASYONEL ETKİLER [25,26,27]

II.7.1. Sterik Etkileşimler

Konformasyonel analizin genel olarak dayandığı nokta atomların büyüklüğü ile bağlantılı olan sterik etkileşimlerdir. Sterik itmeler göz önüne alarak konformerlerin relatif kararlılıkları, reaktivlikleri, ürün stereokimyası v.b. bir çok olay tahmin edilebilir. Eklips etkileşimler bu gruba ait iyi bir örnektir. Sterik engel moleküldeki veya moleküller arasındaki kalabalık gruplardaki elektron bulutlarının bir birini itmesiyle ortaya çıkar. Molekülün kalabalık bir grubu aynı moleküldeki veya başka moleküllerdeki grupları iter ve bağdaki dönmeye direnç gösterir. Aynı zamanda buna burkulma gerginliği denir. Konformasyonel aktivasyon enerjisi etan için 3 kkal/mol'dür ki bu da oda sıcaklığında etan moleküllerinin rahatça aşabileceği ve tek bağlar etrafında dönebileceği bir bariyerdir. Bu dönmeler çok hızlı olduğu için alkenlerdekinin tersine aklanlarda konformasyonlar izole edilemez.

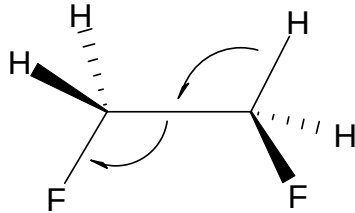
II.7.2. Gauche Etkisi

X-C-C-Y (X ve Y elektronegatif gruplar) şeklindeki sistemlerin gauche etkileşimlerinin en fazla olduğu konformasyonları tercih ettikleri gözlenmiştir.



Şekil II.14 Gauche etkisinin Newman projeksiyonu ile gösterimi

X ve Y'nin elektronegatifliği arttıkça gauche konformasyonuna eğilim de artmaktadır. Dipol momentine göre anti konumun daha kararlı olması beklenirken, gauche konformasyonunun kararlı olmasının sebebi bonding ve anti bonding orbitallerinin etkileşmesidir.

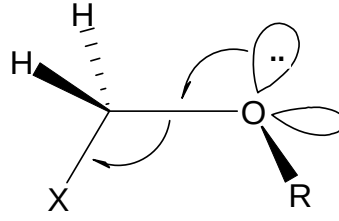


Şekil II.15 Gauche etkisinde orbital etkileşmesi

Şekil II.15'te görüldüğü gibi Gauche konformasyonunda, C-H bonding orbitalleri ile C-F antibonding orbitalleri etkileşir. Bu olayın gerçekleşmesi için F-C-C-H'in aynı düzlemde ve F ve H'in zıt yönde durmaları gerekir ki bu konuma “antiperiplanar” duruş denir.

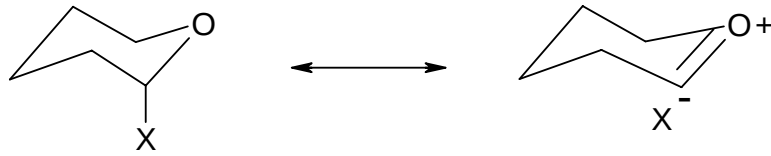
II.7.3. Anomerik Etki

R-O-C-X (X elektronegatif grup) atom sıralanışına sahip moleküllerde anomerik etki görülür.



Şekil II.16 Anomerik etki ile oksijenin bağ yapmamış elektron çiftlerinin X süstitüentine elektron aktarımı

Şekil II.16'daki oksijenin boş elektron çiftlerinden biri, oksijen, karbon ve süstitüent birbirlerine antiperiplanar durumdadır. Bu Gauche etkisinde açıklanan duruma benzer. Ancak burada C-H bağı yerine oksijen ve onun elektron çifti bulunur. Anomerik etkinin temelinde bu antiperiplanar sıralanış vardır. Anomerik etkiyi meydana getiren sebep oksijenin bağ yapmamış elektron çiftlerinden X süstitüentine doğru elektron aktarılmasıdır. Örneğin piran halkasındaki X-süstitüenti ekvatoryel pozisyonu değil aksiyel pozisyonu tercih etmektedir. Buna sebep olan anomerik etkiyi abartılı rezonans yapısı ile aşağıdaki gibi gösterebiliriz.



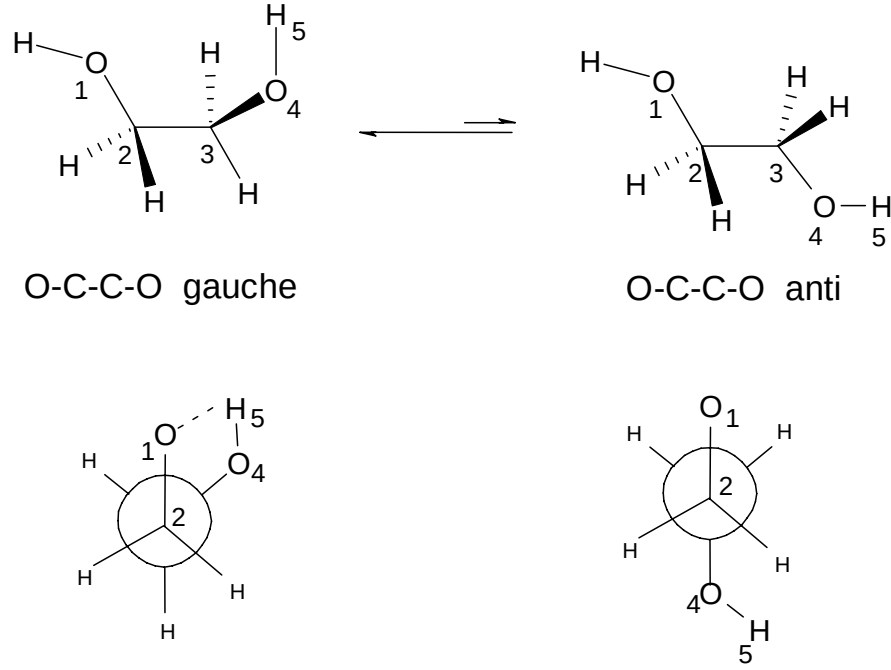
Şekil II.17 Anomerik etkinin rezonans yapıları ile gösterimi

Bu olayı destekleyen direk kanıtlar vardır. Örneğin C-O bağının kısalığı ve C-X bağının uzadığı X-ışını kristal yapı tayinlerinde gözlenmiştir.

II.7.4. Hidrojen Bağı

Konformasyon dengelerinde intramoleküler hidrojen bağı baskın olarak rol oynar. Hidrojen bağı elektronegatif bir atoma bağlı hidrojenin, yakınında bulunan diğer elektronegatif atomlar ile etkileşmesinden meydana gelir. Hidrojen bağının gerçekleşebilmesi için gerekli elektronegatiflik miktarını sağlayabilen atomlar F, O ve N dur.

1,2-dihidroksietan molekülünün konformasyonel analizi intramoleküler hidrojen bağının önemini gösteren bir örnektir:



Şekil II.18 1,2-Dihidroksietanda intramoleküler hidrojen bağları

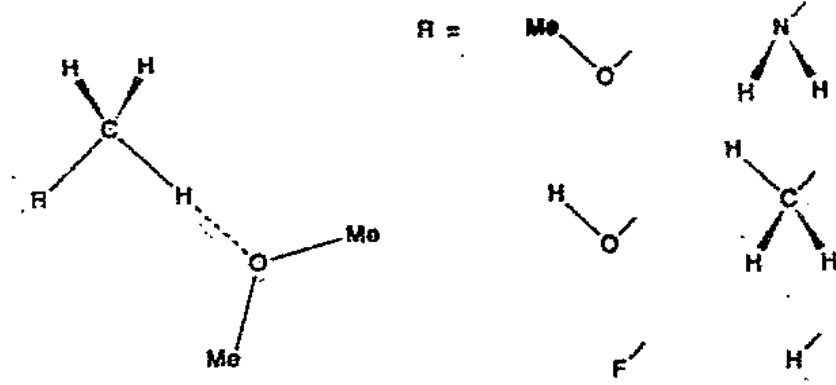
Deneyssel yöntemler (elektron difraksiyonu, mikrodalga, IR, NMR) intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bu molekülün gauche konumunda durduğunu göstermektedir [26].

II.7.5. Bağısız Etkileşimler

Yapılan araştırmalarda, yukarıda anlatılan hidrojen bağı etkileşiminin dışındaki bazı etkileşimlerin de molekülün şekline katkısı olduğu görülmüştür. Bu etkileşimler bağısız etkileşimlerdir. Bağısız etkileşim; elektronegatif bir atoma bağlı karbon üzerindeki hidrojen atomu ile elektronegatif bir atom arasındaki etkileşimdir.

Herhangi iki atom birbirine van der Waals yarıçaplarının toplamı kadar veya daha yakın mesafede duramazlar, çünkü aralarındaki girişi engellemek için birbirlerini iterler. Ancak araştırmalarda bağısız etkileşimin olduğu durumlarda atomlararası uzaklığın van der Waals yarıçaplarının toplamından daha küçük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar da bağısız etkileşimlerin ispatlanması açısından önemlidir.

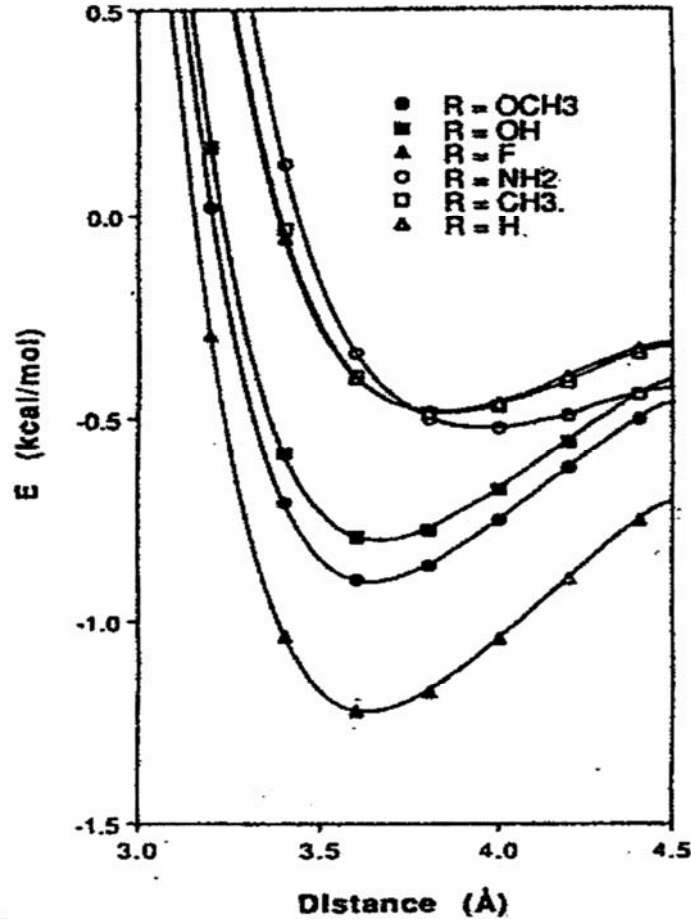
Örneğin 1,2-dimetoksietanın Ab initio Moleküler Orbital ile konformasyonel analizinin ve Moleküler Mekanik hesaplamalarının yapıldığı bir çalışmada [27] CH_3/O türü bağısız etkileşimler gözlenmiştir. Bunun için bir eter molekülünün metil grubunun trans C-H bağı diğer eter molekülünün C_2 eksenine konulmuştur (Şekil II.19).



Şekil II.19 İntermoleküler etkileşim enerji hesaplamaları için kullanılan dimetil eter dimeri ve ilgili bileşikler

Şekil II.20’de MP2/6-31G* ile hesaplanan dimetil eter dimerinin intermoleküler bağısız etkileşim enerji potansiyellerinin, eter molekülünün oksijeni ile karbon atomu arasındaki C-O uzaklığına karşı çizilen grafik görülmektedir. Ab initio moleküler orbital potansiyeli C-O bağının $3.6 \text{ \AA}$ olduğu anda -0.9 kkal/mol değeri ile bir minimuma sahip olmaktadır. Eter ile etkileşen metil grubuna farklı sübstitüentler bağlanarak, bu sübstitüentlerin etkisi gözlenmiştir. Metoksi grubu hidroksil veya flor atomu ile yer değiştirdiğinde potansiyel enerjinin çok az değiştiği görülmüştür. Bu üç sübstitüent bağlı iken molekül düşük enerji değerleri ile diğer grupların bağlı olduğu durumlardan daha kararlıdır ve C-O mesafeleri daha kısadır.

Diğer yandan metoksi grubu yerine metil grubu, amino grubu veya hidrojen atomu geldiğinde enerjinin eğiminin azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar metil grubuna elektronegatif bir sübstitüent bağlandığında bağısız etkileşimin arttığını göstermektedir.



Şekil II.20 Dimetil eter dimeri ve ilgili bileşiklerinin bağırsız etkileşim enerjilerinin C-H uzaklığına karşı çizilen grafiğı

Literatürde bulunan birtakım araştırmalarda farklı çeşit bağırsız etkileşimler incelenmiştir. Örneğın oksijen içeren heptilaminlerin MAO inaktivatörü olarak modellenmesini konu alan bir makalede [25] CH₂/O ve SCH₃/N tipi bağırsız etkileşimler gözlenmiştir. Bu etkileşimleri ispatlayabilmek için etkileşimin olduğı atomlar arası uzaklık hesaplanmış ve bu uzaklığın van der Waals yarıçaplarının toplamından daha az olduğı görülmüştür.

II.7.6. Çözücü Etkisi

Çözücü ve çözünen arasındaki etkileşimlerden kaynaklanır. Ve temelinde elektrostatik etkileşimler vardır. Genellikle dipol momentı küçük olan konformerler dielektrik sabiti düşük olan çözücüler (apolar) içinde daha kararlılırlar. Sonuç olarak konformasyonel dengenin yönü, molekülün içinde bulunduğı çözücünün çeşidine göre değışebilir. Örneğın 2-halo siklohekzanların konformasyonel dengelerinin

bulundukları ortamın polaritesine göre yön değiştirdiği hem deneysel hem de hesapsal yöntemlerle tespit edilmiştir.

II.8. BOLTZMANN FAKTÖRÜ

Arrhenius teorisine göre, sadece aktifleşmiş olan moleküller yan yana gelince reaksiyon verebilirler. O halde sabit sıcaklıkta, reaksiyon hızı, aktifleşmiş moleküllerin kesri ile orantılı olmalıdır. Reaktantların derişimi 1 mol/litre olup, sabit tutulursa, reaksiyon hızı, hız sabiti olan k ile orantılı olmalıdır. k ise aktifleşmiş çarpışmaların sayısı ile orantılı olmalıdır [13]:

$$k = Z \cdot (\text{aktifleşme enerjisine sahip moleküllerin kesri})$$

Burada Z orantı katsayısı olup birimi k nın birimidir. Maxwell-Boltzmann hız ve enerji dağılımı yasasına göre, enerjisi E_a ve daha fazla olan moleküllerin kesri

$$e^{-E_a / RT} \quad (\text{II.9})$$

gibi üstel bir terimle verilmiştir. Bu üstel terime boltzman faktörü denir. E_a çok büyük ise bu faktörün değeri sıfıra gider. E_a çok küçük veya sıfır ise bu faktörün değeri bire gider. Demek ki Boltzmann faktörünün değeri sıfır ile bir arasındadır. Bu durumda şunu yazabiliriz:

$$k = Z \cdot e^{-E_a / RT} \quad (\text{II.10})$$

Bir çok reaksiyon için Boltzmann faktörünün değeri çok küçüktür. Örneğin aktifleşme enerjisi 24 kcal/mol olan bir reaksiyon için, Boltzmann faktörünün değeri 300 °C de $4,27 \times 10^{-16}$, 400 °C de $9,33 \times 10^{-12}$ dir. Aktifleşme enerjisi 80 kJ/mol (16,6 kcal/mol) olan bir reaksiyon için 25 °C de Boltzman faktörünün değeri 10^{-14} civarındadır. Yani aktifleşmiş çarpmanın kesri 10^{-14} dir. Bunun anlamı her 10^{14} çarpmadan sadece biri aktifleşmiştir. Kimyasal reaksiyonların niçin yavaş olduğunu şimdi daha iyi anlayabiliriz. Çünkü normal bir molekül aktifleşebilmek için 10^{14}

Çarpma yapmak zorundandır. Öte yandan çarpma sabiti Z, molekül başına 10^{11} olduğundan, bir molekülün reaksiyon vermek için harcadığı zaman

$$\frac{10^{14}}{10^{11}} = 1000 \text{ saniye}$$

demektir.

Bu alışmada Boltzmann dağılımını kullanarak, konformerlerin yüzdelerinin nasıl hesaplandığı ekler kısmında verilmiştir

BÖLÜM III

YÖNTEM

III.1. HESAPSAL YÖNTEMLER

Hesapsal yöntemler iki ana gruba ayrılır:

1. KUANTUM MEKANİĞİ:Kuantum mekanik yöntemler de 3'e ayrılır.

a. Ab Initio

b. Semi-empirik

c. DFT

2. MOLEKÜLER MEKANİK

III.1.1. Kuantum Mekaniği

Kuantum mekaniğine dayalı yöntemlerde atom ve molekül yapısı ile ilgili bilgiler Schrödinger denkleminin çözümünden bulunur. Schrödinger denklemi hidrojen atomu için tam olarak çözülebilmektedir. Bu çözümlerin sonucunda s, p, d, f gibi atomik orbitaller elde edilir. Bu denklemi çok elektronlu atomlar ve moleküller için kolayca yazabiliriz. Ancak tam olarak çözümleyebilmek için bazı yaklaşımların yapılması gerekir. Aksi halde çözümü şu an imkansızdır. Çok elektronlu Schrödinger denklemini daha basit ve pratik hale getiren üç önemli yaklaşım vardır ki bunları kullanan yöntemlere “Hartree-Fock ” modelleri denir [26].

Hartree-Fock Modelleri [28] şu üç yaklaşıma göre Schrödinger denklemini çözerler:

1. Born-Oppenheimer yaklaşımı: Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilebilir.

2. LCAO yaklaşımı: Atomik orbitallerin lineer kombinasyonu metodudur.

3. Hartree-Fock Yaklaşımı: Elektronların hareketlerinin ayrıştırılmasıdır.

Elektron-elektron etkileşimlerinin Schrödinger denkleminde varlığı bu denklemin çözümünü oldukça zorlaştırır. Böyle bir denkleme analitik bir çözüm bulmak çok zordur. Fakat HF-SCF yöntemleriyle çözümlenebilmekte; $H\psi=E\psi$ denklemindeki dalga fonksiyonları ve enerjilerin değerleri bulunabilmektedir.

Hartree-Fock yaklaşımına göre elektronların hareketleri ayrıştırılarak çok elektronlu dalga fonksiyonları tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının

toplamı olarak yazılır. Elektron-elektron itmesi molekülün bir orbitalindeki elektronun, diğer bütün elektronlarının ortalama oluşturacağı itme potansiyeline göre hesaplanır.

Böyle hesaplamalar için “Self-Consistent Field” (SCF) yöntemi kullanılır. Bu yöntem orbitalleri dalgalarla geliştiren ve minimum enerjili hale getiren hesaplamalardır.

Enerjinin minimize edilmesi “varyasyon teoremi” sayesinde olur.

$$E_0 = \frac{\int \psi_0^* H \psi_0 d\tau}{\int \psi_0^* \psi_0 d\tau} \quad (\text{III.1})$$

E_0 = En düşük enerji (molekülün temel durumdaki enerjisi)

ψ_0 = Temel durum moleküler dalga fonksiyonu

Varyasyon teoremine göre denklem III.1’de ψ_0 yerine herhangi bir başka moleküler dalga fonksiyonu koyarak enerji hesaplanırsa,

$$E_\psi = \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi} \quad (\text{III.2})$$

elde edilen enerji, E_0 ‘dan mutlaka daha büyük olacaktır. Varyasyon teoremi işte bu $E_\psi \geq E_0$ ilişkisine dayanır. Dalga fonksiyonları tek tek yukarıdaki eşitliğe konarak bir enerji bulunur. Denenen ψ , ψ_0 ’ a ne kadar yakın ise elde edilen E_ψ de E_0 ‘ye o kadar yakındır [26].

III.1.1.1. Ab initio Moleküler Orbital Teorisi

Ab initio kelimesi anlamı itibariyle moleküler orbital teorisi prensiplerinin direkt olarak kullanılması anlamına gelir. Fakat yine de hesaplamaları kolay yapabilmek için bazı yaklaşımlar kullanır. Buna rağmen semi-empirik yöntemlerden daha hassas sonuçlar bulabilir. Ab initio hesaplamalarıyla güvenilir kimyasal hesaplamalar yapılabilmektedir. Ancak bu yöntemler, hesaplamaları zaman açısından çok uzun bir sürede yapmaktadır. Bu yüzden çalışılan moleküller az sayıda atom içermelidir. Semi-empirik yöntemler gibi hesaplamalarında Born-Oppenheimer

yaklaşımlarını kullanır. Ab initio hesapları yapabilen bilgisayar programları HF-SCF teorisini kullanarak Schrödinger denklemini çözerler [29].

III.1.1.2. Temel Kümeler [26,28]

Roothan 1951 yılında HF orbitallerini, bilinen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğini önerdi. Buna temel fonksiyon(basis function) ya da temel küme (basis set) denir. Li atomu için 1s ve 2s HF orbitalleri aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$f = \sum_i a_i .x_i \quad g = \sum_i b_i .x_i \quad (III.3)$$

a_i ve b_i lineer kombinasyondaki katsayılarıdır ve dögüsel SCF işlemleri ile bulunabilir. X_i temel fonksiyon kümeleridir.

Atomik HF hesaplamaları için iki çeşit fonksiyon kullanılabilir.

- 1- Slater tipi fonksiyonlar
- 2- Gaussian tipi fonksiyonlar

Basit HF modellerinde her bir atom için temel kümelerin sayıları mümkün olduğunca az ama bütün elektronları kapsayacak şekilde ayarlanmıştı. Bu fonksiyonlarda küresel simetri de korunmuştu. Bu yüzden moleküler orbitallerin esnekliği sınırlıydı. Eğer daha fazla sayıda temel küme kullanılırsa varyasyonel işlemlerdeki fonksiyonların katsayıları artmakta ve daha iyi moleküler orbital tanımlamaları elde edilmektedir. Çok büyük temel kümelerin kullanılması moleküler orbitallerin esnekliğini artırmaktadır.

4 seviye temel küme vardır:

1. “Minimal Basis Set” (STO-nG) : En basit temel küme çeşididir. Slater ve gaussian karışımıdır.

STO-nG’de

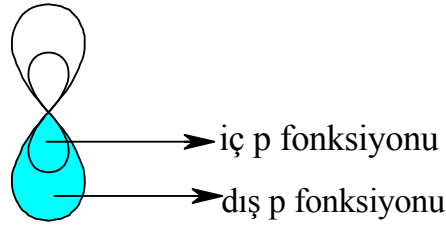
STO:Slater tipi orbitali,

n: Kaç tane gaussian fonksiyonu olduğunu,

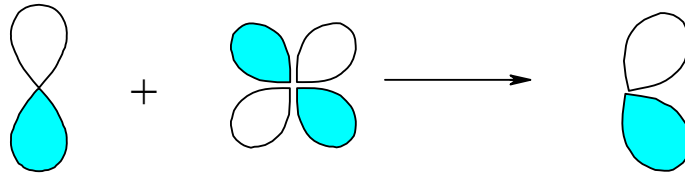
G: gaussianı sembolize eder.

En çok kullanılanı STO-3G olmuştur. Slater tipi orbitallerin her birinin üç Gaussian tipi orbitalden oluştuğunu gösterir. Buna “minimal basis set” denir. Çünkü elektronların hepsini bulundurabilecek, küresel simetriyi de sağlayabilecek minimum sayıda orbital kullanır.

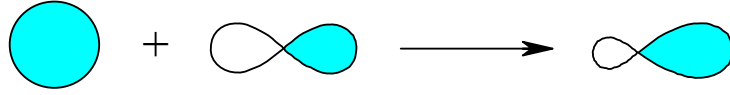
2. “Split-Valence Basis Set” (Bölünmüş valans temel kümesi) : Minimal temel küme çeşitlerinin en önemli eksiği molekülün orbitallerinin çevresel koşullara uydurabilmek için kolayca genişletebilme ve daraltabilme esnekliğinin olmayışıdır. Bu eksikliği gidermek için “Split-Valence Basis Set” tercih edilir. Bu yöntemde atomik orbitaller aşağıda gösterildiği gibi iç ve dış kısım olmak üzere ikiye bölünürler. İç kısım sıkıştırılmış, dış kısım ise daha gevşektir. Böylece moleküler orbitali oluşturan atomik orbitallerin büyüklüğü bu limitler arasında değiştirilerek moleküle esneklik kazandırılır. Bu temel kümenin de birçok seviyesi vardır. Günümüzde en yaygın kullanılan 6-31G’dir. Bu gösterim, iç yörüngenin 6 Gaussian fonksiyonundan, valans iç p fonksiyonun üç, dış p fonksiyonun ise 1 gaussian fonksiyonundan oluştuğu anlamına gelir.



3. “Polarizasyon Basis Set” : Temel kümeyi daha da geliştirmek için hidrojen hariç bütün atomlara d ve f orbitalleri eklenir ve p orbitalleri ile karıştırılır. Sonunda bir polarizasyon oluşur ve aşağıdaki gibi yeni meydana gelen orbital başka bir yöne doğru bakar.



En çok kullanılan polarizasyon temel kümesi 6-31G*’dir. 6 tane d fonksiyonundan oluşur. 6-31G**’de ise 6-31G*’e göre elde edilmiş her hidrojene p fonksiyonları eklenir. Aşağıda görüldüğü gibi bu p fonksiyonları hidrojenin s orbitali için, d fonksiyonlarının p’lere eklenmesiyle doğan esnekliğin benzerini sağlar.



Böylece moleküllerdeki distorsiyon ve polarlaşabilirlik hesaba katılabilir.

4. Difüzyon Fonksiyonları : Bunlar geniş s ve p tipi fonksiyonlardır. Boş elektron çiftleri bulunduran, özellikle anyonlar ve uyarılmış sistemlerin daha iyi tarif edilebilmesi için kullanılır. Bir temel kümeye difüzyon fonksiyonları eklenmişse aşağıdaki gibi + işareti ile gösterilir.

6-31+G: 6-31G'ye difüzyon fonksiyonu eklenmiş demektir.

Temel kümenin seviyesi arttıkça yapılan hesaplamaların hassaslığı artmaktadır.

III.2. PROGRAMLAR NASIL ÇALIŞIR? [30]

Programlar, anahtar kelimeler yardımıyla kullanılırlar. Anahtar kelimeler ve molekülün geometrisi oluşturulan input dosyasına yazılır. Programlar input dosyasında bu verileri aldıktan sonra:

1. Verilen geometriden faydalanarak x, y, z kartezyen koordinat sistemine atomları yerleştirerek atom numaraları, toplam elektron sayısı vs. bulurlar.
2. Programlar, bir küme deneme moleküler orbital üreterek başlangıç tahmini yaparak SCF hesaplarının başlangıç noktasını oluştururlar. Semi-empirik yöntemler genellikle elektronları atomik orbitallere eşit olarak bölüp MO'leri SCF işlemine bırakırlar. Ab initio programları ise gelişmiş Hückel hesapları yaparak başlangıç noktasını oluştururlar.
3. Döngüler, SCF denklemlerinin çözümleri, kendi içinde tutarlı, enerjinin minimuma ulaştığı bir değere varana kadar devam eder.
4. Geometrinin optimize olup olmadığı atomik kuvvetler hesaplanarak kontrol edilir. Optimize olmamış ise, geometrisi biraz değiştirilerek tekrar yeni geometrinin enerjisi SCF yöntemi ile hesaplanır. Bu işlem, geometri optimize edilene kadar devam eder.
5. Geometri optimizasyonu tamamlandıktan sonra, program son olarak populasyon analizi yapar, elektron ve yük yoğunluklarını hesaplar.

III.3. GEÇİŞ KONUMUNUN TESPİTİ

Bu çalışmada konformasyonları birbirine dönüştüren geçiş konumları optimize edilmiş ve konformasyonel enerji bariyerleri hesaplanmıştır. Hesapsal çalışmalarda en zor ve dikkat edilmesi gereken durumlardan biri de optimize edilmiş olunan geçiş konumunun doğruluğunun ispatlanmasıdır.

Bir geçiş konumu oluşturulduğu zaman, hem ilgili işlemlere benzediğini hem de matematiksel olarak doğru olduğunu saptamak için yapılması gereken iki test vardır [31].

1. Hessian sadece bir negatif frekans vermelidir. Aksi takdirde sonuçlar anlamsız olacaktır. Negatif frekans $400-2000\text{ cm}^{-1}$ dahilindedir; “Normal” gerçek titreşim frekansına benzer bir şekilde moleküllerin esnek rotor içermesi durumunda, metil grupları veya esnek halkalarda olduğu gibi; analizler çok küçük değerlerde ($<100\text{ cm}^{-1}$) bir veya daha fazla ek negatif frekans verebilir. Bunlar tipik olarak düşük enerji bağlarının hareketlerine benzer ve gerçek reaksiyonlarda önemsenmeyebilir. Böyle yapmadan önce bu küçük negatif frekansların neye tekabül ettiğinden emin olmak gerekir.

2. Negatif frekansa uyan koordinat, düzgünce, giren ve ürünlerin arasında olmalıdır. Bunu yapmanın en iyi yolu ise, negatif frekansa ait hareketi animasyon ile izlemektir.

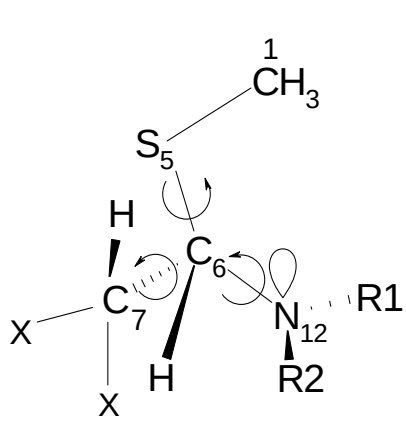
Başka bir yaklaşım ise reaksiyona ait geçiş konumunu reaktant ve ürüne kadar takip etmektir. Bunu yapmaya yönelik olanlar “Intrinsic Reaction Coordinate” kısaca IRC metotları diye adlandırılır [32].

III.4. HESAPLAMALAR

Bu çalışmada, Şekil III.1’deki moleküllere, ab initio HF/6-31G* yöntemi kullanılarak konformasyonel analiz çalışması yapılmıştır. Bu amaçla, Spartan Pro ve Spartan 04 programları [33] kullanılarak Şekil III.2’de gösterilen bağlar 120° aralıklarla döndürülmüştür. Her bileşik için elde edilen konformerlerin enerjileri listelenmiştir. Enzimin sulu ortam içinde bulunabileceği göz önüne alınarak,

konformasyonel analiz sulu çözücü içinde tekrarlanmıştır. Sulu fazdaki çözünme enerjileri SM 5.4 [34] yöntemi ile hesaplanarak 6-31G* enerjilerine eklenmiştir.

Ayrıca bileşiklerin en kararlı konformerleri tespit edilip, antiperiplanar durmayan konumdaki konformerlerin antiperiplanar hale dönüşmesi sırasındaki ara konformer olan eklips konformer geçiş konumu anahtar sözcüğü kullanılarak ab-initio HF/6-31G* yöntemi ile optimize edilmiştir. Elde edilen eklips konformasyonları, frekans hesaplamasında (-100/-200 arasında) tek bir negatif değer göstermişlerdir. Bu frekansların hareketleri canlandırıldığında incelenmesi amaçlanan bağ dönmesine karşılık geldikleri görülmüştür. Böylece geçiş konumları doğrulanmıştır.

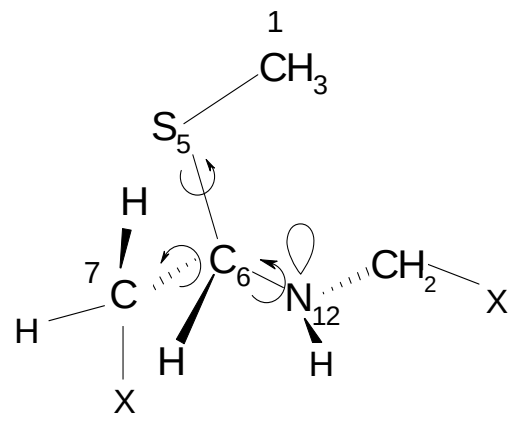


X : H, F, Cl

I-A $R_1 = R_2 = H$

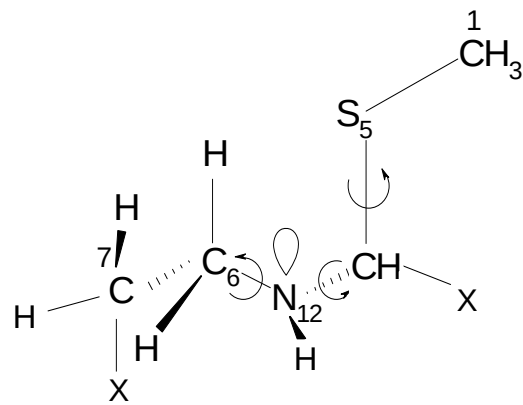
I-B $R_1 = H, R_2 = CH_3$

I-C $R_1 = R_2 = CH_3$



X : H, F, Cl

II



X : H, F, Cl

III

Şekil III.1 Çalışılan model bileşiklerin yapabilecekleri iç dönme hareketleri

BÖLÜM IV

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

IV.1. KONFORMASYONLARIN DAĞILIMI

Bu çalışmada kullanılan moleküllerin MAO'yu inhibe etme olasılıklarının incelenmesi için söz konusu üç molekülün farklı enerjili konformerleri ve bulunma yüzdelerinin hesaplamaları bu bölümde verilmiştir.

IV.1.1. KONFORMASYONLARIN ENERJİLERİ

Hesaplamalar sonucunda elde edilen kararlı konformerlerin, enerji değerleri Tablo IV.1, Tablo IV.2, Tablo IV.3, Tablo IV.4 'te gösterilmiştir.

Bu bölümdeki tablolar hazırlanırken Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan konformerlerin, bulunma yüzdesi %1 değerinden yüksek olanlar alınmıştır. Tablolarda farklı konformasyonları belirtmek amacıyla a, b, c, d vs. harfler kullanılmıştır. Harflendirmeler azalan konformer kararlılığına göre alfabetik sıralamayı izlemektedir.

Tablo IV.1 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin (X=H, F, Cl) gaz fazındaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri

Konformasyonların enerjileri(kkal/mol)							
		H		F		Cl	
		Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
I-A	a	-358178.526		-482214.266			-934042.326
	b	-358178.197			-482214.142		-934040.382
	c		-358178.115		-482214.100		-934040.026
	d		-358178.522	-482213.597		-934039.939	
	e	-358177.516			-482213.322	-934039.863	
	f		-		-482213.203	-934039.858	
	g		-		-482213.030		-934039.827
	h		-	-482212.816			-934039.732
	i		-	-482212.642			-934039.689
I-B	a		-382667.738	-506702.334		-958528.330	
	b		-382667.194	-506702.011		-958528.262	
	c	-382666.975		-506702.011		-958528.160	
	d		-382666.966	-506701.468		-958527.910	
	e	-382665.950		-506700.993		-958527.412	
	f		-		-506700.576		-958527.190
	g	-			-506700.162	-958526.638	
	h		-	-506700.070			-958526.520
	i				-506699.701	-958525.322	
I-C	a		-407156.949	-531188.467		-983014.158	
	b	-407155.860			-531188.082		-983013.230
	c	-407155.837		-531188.078			-983012.782
	d	-407155.179			-531187.678		-983012.524
	e		-407154.273	-531187.203		-983012.113	
	f		-		-531186.982	-983011.958	
	g		-		-531186.432	-983011.812	
	h			-531186.355			-983010.394
	i			-531186.006		-983010.097	

Tablo IV.2 Molekül II ve III'ün (X=H, F, Cl) gaz fazındaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri

	X	Konformasyonların enerjileri(kkal/mol)					
		H		F		Cl	
		Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
II	a		-382643.345		-506699.864		-958541.056
	b		-382642.800		-506699.424		-958540.841
	c	-382642.581			-506699.355		-958539.248
	d		-382641.573		-506698.400		-958538.893
	e	-382641.556		-506698.398			-958538.193
	f		-382640.350		-506698.393		-958538.100
	g	-382640.258			-506698.356		-958537.926
	h		-382639.294	-506698.060			-958537.877
	i	-	-		-506698.057		-958537.827
III	a		-382644.909		-506700.983		-958539.550
	b	-382644.205			-506700.302		-958539.115
	c		-382644.056		-506700.217		-958538.654
	d	-382643.679			-506699.957		-958538.199
	e		-382643.622		-506699.803		-958538.097
	f		-382643.610		-506699.640		-958537.826
	g	-382643.250			-506699.250		-958537.734
	h	-382643.247			-506699.138		-958537.613
	i	-382643.066			-506699.101		-958537.544

Tablo IV.3 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin (X=H, F, Cl) sulu fazındaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri

	X	Konformasyonların enerjileri(kkal/mol)					
		H		F		Cl	
		Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
I-A	a	-482219.269		-482219.269			-934046.771
	b	-482218.916			-482218.916	-934046.247	
	c		-482218.241	-482218.241		-934045.807	
	d		-482217.887		-482217.887		-934045.666
	e	-482217.769		-482217.769		-934045.663	
	f		-482217.711		-482217.711	-934045.514	
	g		-482217.695	-482217.695			-934045.497
	h		-482217.630	-482217.630			-934045.254
	i		-482217.226	-482217.226		-934045.172	
I-B	a	-382671.012		-506737.649		-958593.280	
	b	-382670.799		-506737.108		-958593.063	
	c	-382670.685		-506736.413		-958592.746	
	d		-3821670.099		-506736.197	-958592.552	
	e		-382669.284	-506735.928		-958592.186	
	f		-382669.163	-506735.472			-958591.017
	g		-382669.139	-506735.448		-958590.927	
	h		-382668.479		-506735.027		-958590.576
	i		-382666.954		-506734.630		-958590.400
I-C	a	-407158.536		-531224.031		-983078.477	
	b	-407158.242		-531222.928			-983077.288
	c		-407157.813		-531222.918		-983077.213
	d	-407157.651			-531222.918		-983077.194
	e		-407156.939	-531222.595			-983077.194
	f		-407156.640		-531222.322		-983077.147
	g		-407155.407	-531222.269		-983076.790	
	h		-407155.278		-531221.826		-983076.686
	i	-	-		-531221.826		-983076.507

Tablo IV.4 Molekül II ve III'ün (X=H, F, Cl) sulu fazdaki konformasyonlarının kkal/mol cinsinden enerji değerleri

	X	Konformasyonların enerjileri(kkal/mol)					
		H		F		Cl	
		Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
II	a	-382646.654			-506702.566		-958545.517
	b		-382646.518		-506702.073		-958543.616
	c	-382646.046			-506701.883		-958543.605
	d		-382645.668	-506701.857			-958543.155
	e		-382645.259	-506701.743			-958543.135
	f		-382645.083		-506701.566		-958543.096
	g	-382644.787			-506701.521	-958542.440	
	h		-382642.619		-506701.281		-958542.408
	i		-		-506701.115		-958542.193
III	a	-382648.088			-506705.026		-958544.162
	b	-382647.808			-506704.927		-958543.922
	c	-382647.453			-5067034.617		-958543.291
	d		-382647.151	-506703.971			-958542.959
	e	-382647.115		-506703.745			-958542.831
	f		-382647.005		-506702.971		-958542.820
	g		-382646.913		-506702.947		-958542.787
	h		-382646.880		-506702.670		-958542.727
	i	-382646.737			-506702.616		-958542.543

IV.1.2. KONFORMASYONLARIN BULUNMA YÜZDELERİ

Gaz fazda ve sulu fazda olmak üzere iki durumda incelenmiştir.

IV.1.2.1. Gaz Fazındaki Moleküllerin Bulunma Yüzdeleeri

Gaz fazında optimize edilen konformasyonların Boltzmann dağılım formülü ile (bkz. Ekler) hesaplanan bulunma yüzdeleeri Tablo IV.5 ve Tablo IV.6’da verilmiştir. Kullanılan her model molekülün enerjisine en çok katkıda bulunan, yani en kararlı olan, “a” konformasyonudur. Her molekülün “a” konformasyonunun üç boyutlu görüntüleri Şekil IV.2-Şekil IV.6 arasında verilmiştir.

Bölüm II.7’de anlatılan literatür bilgileri ışığında, inhibisyonun gerçekleşebilmesi için ilk koşul, ara ürünün antiperplanar durmayan konformasyonu tercih etmesidir. Bu çalışmada elde edilen bugular, öncelikle bu amaç doğrultusunda irdelenmiştir.

Tablo IV.5’te gaz fazında üç farklı süstitüent bağlanması ile incelenen I-A, I-B ve I-Cl bileşiklerinin bulunma yüzdeleeri verilmiştir. Bu tablo incelenerek genel bir yorum yapılacak olursa, bileşiklerin flor ve klor bağı türevlerinde (I-A-F, I-A-Cl, I-B-F, I-B-Cl, I-C-F, I-C-Cl) antiperiplanar durmama yüzdesinin primer amin olan I-A-F ve I-A-Cl bileşiklerinde, diğerlerine oranla daha fazla olduğu görülür. O halde bu bileşikler için sterik engelin en az olacağı I-A-F ve I-A-Cl bileşiklerinde inhibisyon şansının daha çok olacağı söylenilebilir. Ancak X=H olan türevlerde(I-A-H, I-B-H, I-C-H) bu üç yapı içinden antiperiplanar durmama oranının, yani inhibisyon şansı en fazla olabilecek yapının tersiyer amin olan I-C-H bileşiğı olacağı görölmektedir (Şekil IV.2, IV.3, IV.4).

Şekil IV.1’de gösterilen ve Tablo IV.5’te bulunma yüzdeleeri * işareti ile verilen kaynak 15’teki bileşikler ile çalışmamızda kullanılan bileşikler karşılaştırılırsa, disüstitüe (C7’ye iki süstitüent bağı) olan I-A bileşiklerindeki antiperiplanar durmama oranının, monosüstitüe yapılar olan kaynak 15’in kullandığı bileşiklere göre daha fazla olduğu görölebilir. I-B ve I-C bileşiklerinde ise kaynak 15’in kullandığı monosüstitüe bileşiklere göre antiperiplanar durma yüzdesinin yani inhibisyon oranının daha az olduğu gözlenmektedir.

Tablo IV.6’da bulunma yüzdeleeri verilen Şekil IV.5 ve IV.6’daki II ve III moleküllerinin, H, F ve Cl içeren yapılarında antiperiplanar durmayan konformer

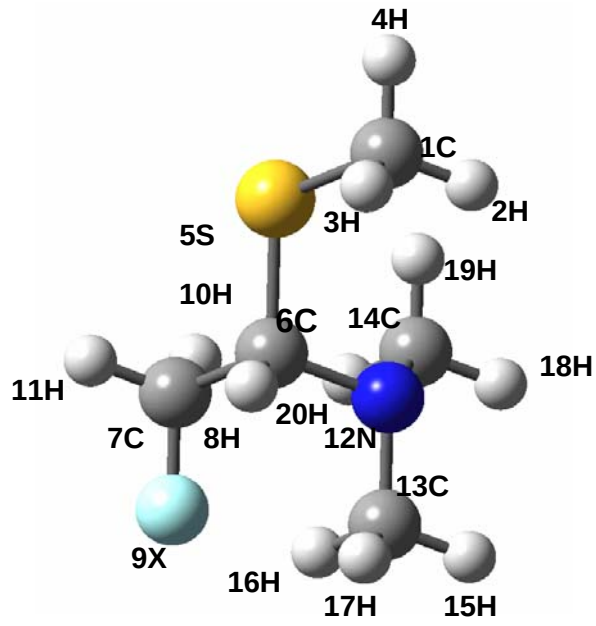
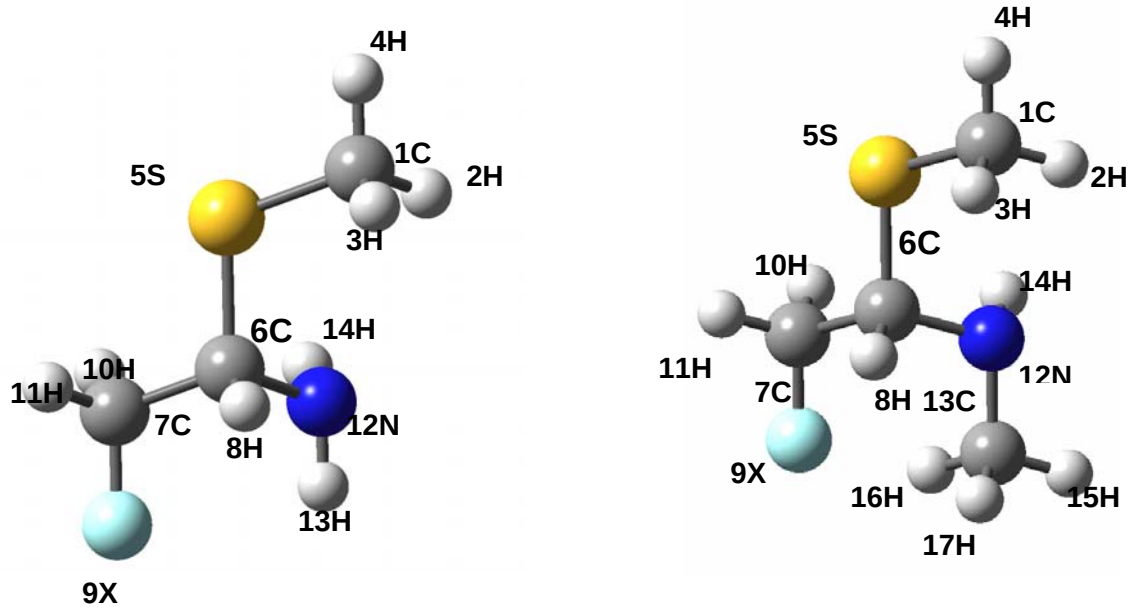
yüzdesinin her iki molekülde de çok yüksek olduğu görülür. Hatta bu değerin %70 ile %100 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu da II ve III moleküllerinin enzimi inhibe etme olasılığının I no'lu moleküle oranla daha yüksek olacağı sonucunu ortaya koyar. Yine Tablo IV.6'ya bakılırsa, her iki molekül için de F ve Cl içeren moleküllerin antiperiplanar duruma yüzdesinin %93-%100 arasında olduğu ve H içeren moleküllere oranla enzimi daha fazla inhibe edecekleri tespit edilebilir.

Nitekim literatürde geri dönüşümsüz MAO-B inaktivatörü tespit edilen ve Şekil II.9'da gösterilen bileşiklerin oluşturabilecekleri ara ürün yapıları molekül II ve III'e benzemektedir. Söz konusu inaktivatörlerde, inaktivasyon ile süstitüentin elektron çekici etkisi arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Literatürdeki bu ilişkiler bizim sonuçlarımıza uymaktadır. Çünkü F ve Cl süstitüe model moleküller neredeyse tamamen antiperiplanar olmayan konformasyonda durmaktadırlar.

Tablo IV.5 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin (X=H, F, Cl) gaz fazındaki konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri

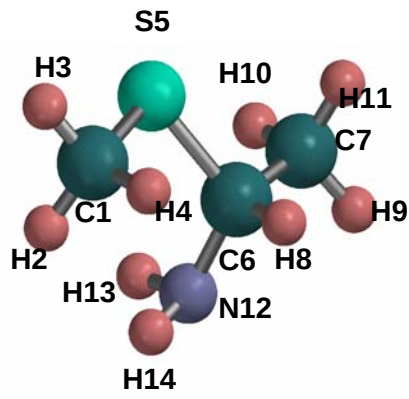
Bulunma Yüzdeleri						
X	H		F		Cl	
	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
I-A	a	39.71	27.69			85.57
	b	23.26		22.63		3.63
	c			21.14		2.03
	d		9.33		1.77	
	e	7.69		5.98	1.56	
	f			4.92	1.54	
	g			3.71		1.47
	h		2.62			1.26
	i		1.98			1.17
	Toplam	70.66	29.34	41.62	58.38	4.87
			*45.85	*54.15	*8.32	*91.68
I-B	a	31.77	33.10		27.31	
	b	27.49	31.32		24.41	
	c	14.00	19.58		20.72	
	d		8.11		13.77	
	e		3.74		6.13	
	f			1.90		4.28
	g			0.97	1.74	
	h		0.83			1.44
	i			0.45	0.20	
	Toplam	73.26	26.74	96.68	3.32	94.28
			*2.15	*97.85	*1.58	*98.42
I-C	a		37.75		67.21	
	b	12.07		20.18		14.87
	c	11.63	20.09			7.19
	d	3.99		10.48		4.72
	e		4.83		2.42	
	f			3.38	1.88	
	g			1.38	1.48	
	h		1.22			0.14
	i		0.69		0.09	
	Toplam	27.69	72.31	64.58	35.42	73.08
			*47.23	*52.77	*56.01	*43.99

*Kaynak 15'ten alınmıştır. Sözkonusu kaynakta kullanılan moleküller Şekil IV.1'dedir. Şekil IV.1'deki moleküllerde C7'ye bir tane X bağlıdır, çalışmamızda kullanılan moleküllerde ise C7'ye 2 tane X atomu bağlıdır.

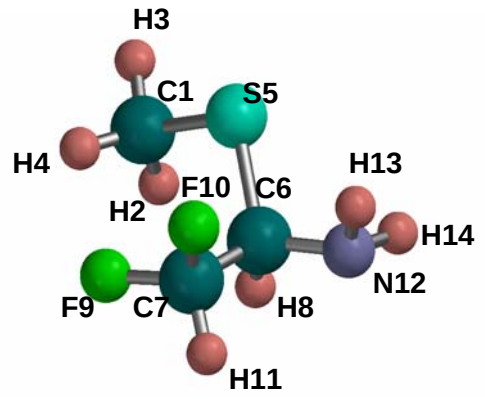


$X=F, Cl$

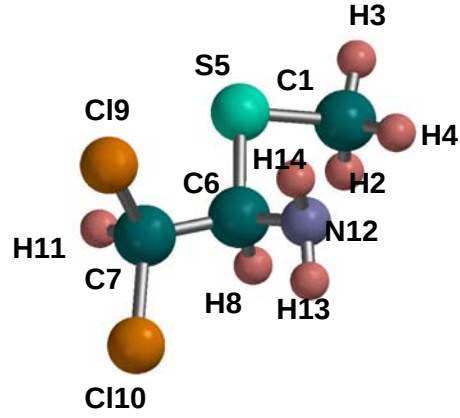
Şekil IV.1 Kaynak 15'te kullanılan moleküller



I-A-H

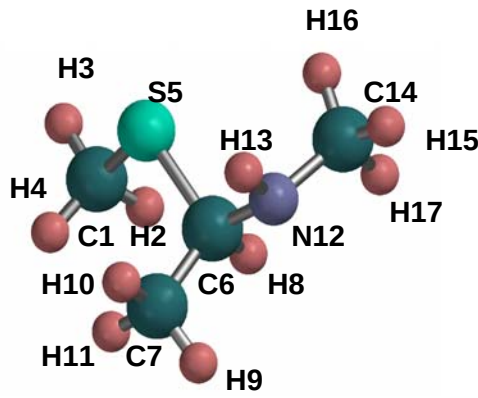


I-A-F

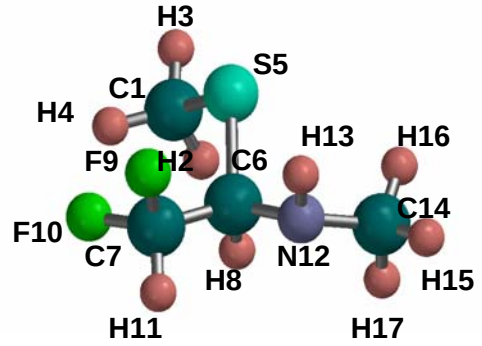


I-A-Cl

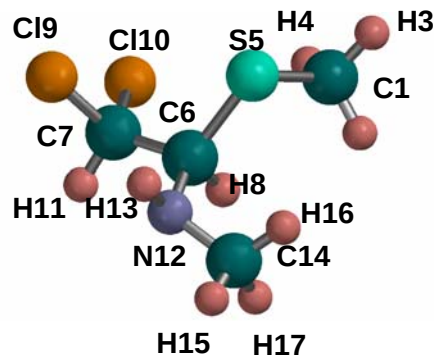
Şekil IV.2 I-A bileşiğine üç farklı sübstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri



I-B-H

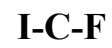
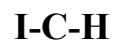


I-B-F



I-B-Cl

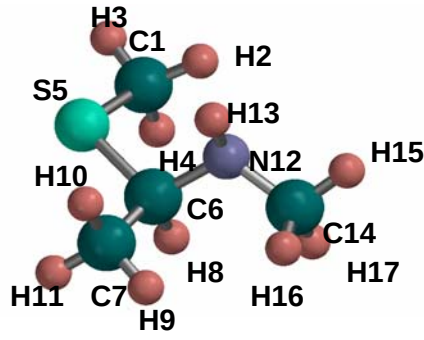
Şekil IV.3 I-B bileşiğine üç farklı süstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri



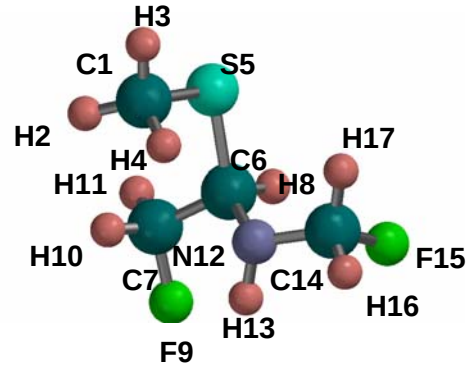
57

Tablo IV.6 Molekül II ve III'ün (X=H, F, Cl) gaz fazındaki konformasyonlarının Boltzmanndağıılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri

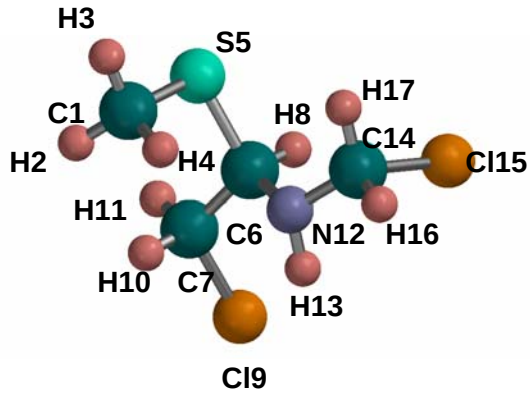
Bulunma Yüzdeleri						
X	H		F		Cl	
	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
II	a			41.76		54.87
	b			20.42		38.69
	c	15.78		18.25		2.90
	d			3.86		1.63
	e	2.99	3.85			0.52
	f			3.82		0.45
	g	0.36		3.61		0.34
	h		2.22			0.31
	i			2.21		0.29
	Toplam	19.13	80.87	6.07	93.93	0
III	a			45.02		47.05
	b	14.98		14.86		23.20
	c			12.94		10.96
	d	6.37		8.48		5.23
	e			6.60		4.43
	f			5.06		2.85
	g	3.18		2.69		2.46
	h	3.16		2.24		2.02
	i	1.99		2.11		1.80
	Toplam	29.68	70.32	0	100	0



II-H

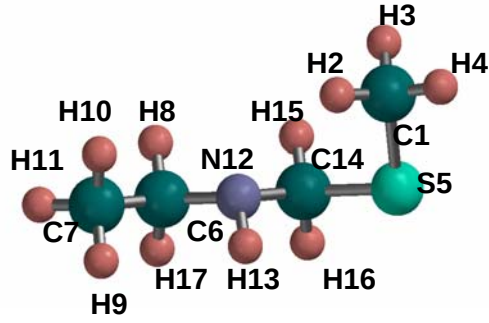


II-F

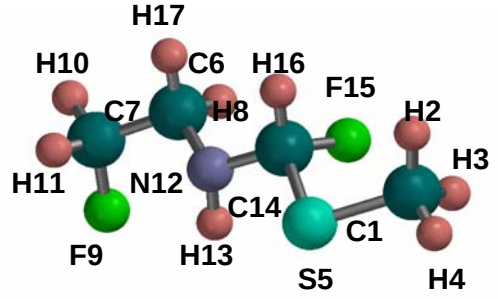


II-Cl

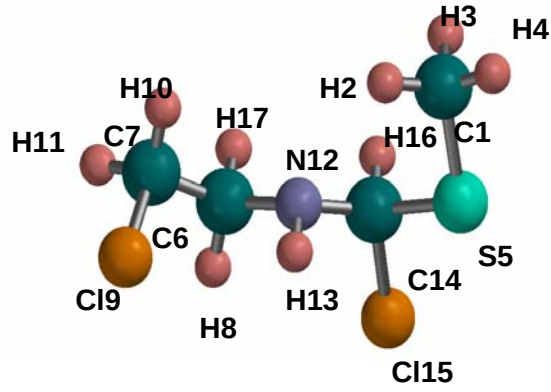
Şekil IV.5 II numaralı yapıya üç farklı sübstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri



III-H



III-F



III-Cl

Şekil IV.6. III numaralı yapıya üç farklı sübstitüent bağlanmasıyla elde edilen bileşiklerin gaz fazındaki en karalı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri

IV.1.2.2. Sulu Fazdaki Moleküllerin Bulunma Yüzdeleri

Sulu ortamın etkisi hesaplamalara dahil edilerek konformasyonel analiz tekrarlandığında, konformasyonların göreceli kararlılıkları gaz fazındaki değerlerden farklılık göstermiştir. Buna bağlı olarak, bazı moleküller için sudaki en kararlı konformasyon gaz fazındakinden farklı olabilmıştır. Bu konformasyonların üç boyutlu görüntüleri Şekil IV.7-Şekil IV.9 arasında verilmiştir. Sulu fazda optimize edilen konformasyonların Boltzmann dağılım formülü ile (Bkz. Ekler) hesaplanan bulunma yüzdeleri Tablo IV.7 ve Tablo IV.8’de verilmiştir.

Tablo IV.7’de I no’lu molekülün I-A, I-B ve I-C türevlerinin sonuçları incelendiğinde her üç bileşikte de antiperiplanar durmama oranının düşük olduğu, ancak I-A bileşiğinin antiperiplanar durmama yüzdesinin I-B ve I-C bileşiğine oranla biraz daha fazla olduğu görülmektedir. I-B ve I-C bileşiklerinde ise antiperiplanar durmama oranı %25.26-%1.77 aralığındadır. Yani I-C ve I-B’nin konformasyon tercihleri, bu bileşiklerin enzimi inhibe etme olasılığının oldukça düşük olacağını göstermektedir. I-A bileşiğinde ise Cl bağlı türevin (I-A-Cl) molekülün kararlılığına katkıda bulunan en kararlı konformerlerinin antiperiplanar durmama oranı %57.67 olmakta ve enzimi bir miktar inhibe edebileceği tahmin edilmektedir. Bunun nedeninin bu bileşiğin; Cl atomunun büyüklüğünden kaynaklanan sterik itmeler olacağı düşünülebilir.

Tablo IV.8’de II no’lu molekül incelendiğinde, II-H bileşiğinin %45.37 gibi bir oranla antiperiplanar durmamak istediği görülmektedir. Bu oran II-F bileşiği için %80.45, II-Cl bileşiği için ise %99.42’dir. Yani II no’lu bileşikte F, Cl bağlı konformerlerin enzimi inhibe etme olasılığının yüksek olacağı, II-H molekülünün ise enzimi inhibe etme şansının daha az olacağı beklenir.

Tablo IV.8’de Molekül III’te farklı sübstituent bağlı üç yapı incelenirse III-H bileşiğinin %77.30’luk antiperiplanar durma isteği ile enzimi inhibe etme özelliğine sahip olduğu düşünülmez. III-F ve III-Cl bileşiklerinin en kararlı konformerleri ise %100 antiperiplanar durmak istememektedir ve böylece enzimi inhibe etme olasılığının fazla olduğu beklenmektedir.

Sulu faz sonuçlarını gaz fazındaki moleküllerin sonuçları ile karşılaştırsak I no’lu molekül için genel olarak sulu fazda antiperiplanar durma olasılığı daha fazladır. Yani gaz fazında enzimi inhibe etme oranı daha fazladır. Her bir molekül için ayrı yorum yapmak gerekirse; I-A moleküllerinde her iki fazda da antiperiplanar

durmama oranı en fazla olan molekül I-A-Cl bileşiğidir ve antiperiplanar durmama yüzdesi her iki fazda da I-A-Cl> I-A-F>I-A-H şeklindedir. Her iki fazda da I-B ve I-C moleküllerinin antiperiplanar durmama olasılığı I-A'ya göre daha küçüktür. Ancak I-C bileşiğinde, gaz fazında I-C-H'nin antiperiplanar durmama oranı %72.31 ile yüksek sayılır. Genel olarak antiperiplanar durmama oranları sulu fazda gaz faza göre daha küçüktür.

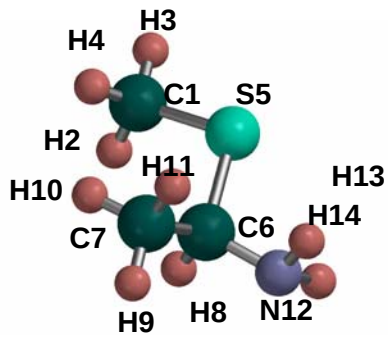
Aynı şekilde II ve III no'lu moleküllerde de antiperiplanar durmama yüzdesi sulu fazda daha azdır. Gaz fazında bu oran %70.32 ile %100 arasında değişmekte ve antiperiplanar durmama oranı bütün moleküllerde antiperiplanar durma oranından daha fazla olmaktadır. Sulu fazda ise II-H ve III-H moleküllerinin %54.63 ve %77.30 oranla antiperiplanar durmak istedikleri tespit edilmektedir. Ancak antiperiplanar durmama eğilimi her iki fazda da II bileşiği için: II-Cl>II-F>II-H, III bileşiği için ise III-Cl=III-F>III-H'dir. Görüldüğü gibi sulu ve gaz fazında antiperiplanar durmama eğilimi aynıdır ancak bu oranlar sulu fazda daha azdır. Ayrıca II ve III molekülünde de bu eğilimin aynı yönde olduğu görülmektedir.

Tablo IV.7 Molekül I-A, I-B ve I-C'nin (X=H, F, Cl) sulu fazdaki konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri

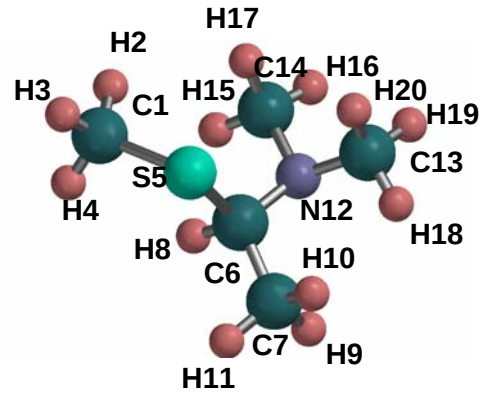
Bulunma Yüzdeleri						
	X	H	F	CI		
	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
I-A	a	36.01	45.26			41.79
	b	30.61		25.62	17.94	
	c		9.34	8.48	8.77	
	d		8.90	4.81		6.99
	e	7.56		3.94	6.99	
	f		5.12	3.58	5.48	
	g		1.51	3.52		5.30
	h		0.88	3.15		3.59
	i		0.07	1.54	3.15	
Toplam	74.18	25.82	65.99	34.01	42.33	57.67
I-B	a	36.55	39.62		37.52	
	b	26.41	18.76		26.23	
	c	22.08	18.16		15.85	
	d		8.46	9.17	11.43	
	e		2.23	4.79	6.38	
	f		1.84	2.8		0.95
	g		1.72	2.49	0.82	
	h		0.61	2.16		0.47
	i		0.10	2.05		0.35
Toplam	85.04	14.96	86.62	13.38	98.23	1.77
I-C	a	43.68	56.63		79.12	
	b	26.82	9.45			9.71
	c		13.33	9.30		9.71
	d	10.45		9.30		0.41
	e		3.24	5.53		0.32
	f		1.99	3.50		0.29
	g		0.27	3.23	0.26	
	h		0.22	1.58		0.11
	i		-	1.58		0.07
Toplam	80.95	19.05	74.74	25.26	79.38	20.62

Tablo IV.8 Molekül II ve III'ün (X=H, F, Cl) sulu fazdaki konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri

Bulunma Yüzdeleri						
X	H		F		Cl	
	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
II	a	38.51		34.02		85.47
	b		30.67	15.09		3.89
	c	14.28		11.08		3.83
	d		7.70	10.73		1.84
	e		3.95	8.82		1.78
	f		3.00	6.69		1.67
	g	1.84		6.17	0.58	
	h		0.05	4.18		0.54
	i		-	3.22		0.40
	Toplam	54.63	45.37	19.55	80.45	0.58
III	a	33.45		36.01		39.03
	b	21.21		30.61		26.42
	c	12.01		18.49		9.49
	d		7.25	6.43		5.46
	e	6.91		4.49		4.49
	f		5.78	1.26		4.41
	g		4.99	1.22		4.14
	h		4.68	0.78		3.75
	i	3.72		0.71		2.81
	Toplam	77.30	22.70	0	100	0

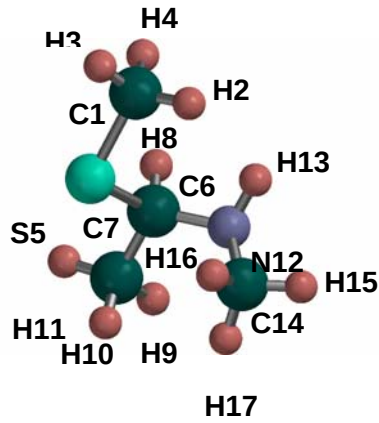


I-A-H

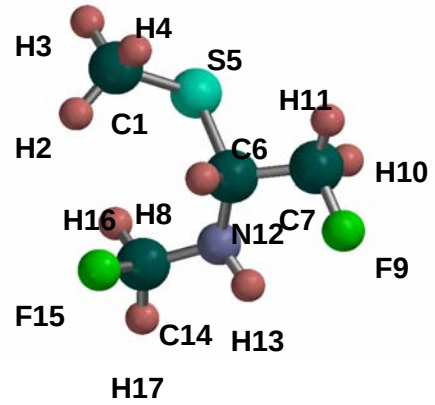


I-C-H

Şekil IV.7. Molekül I'de gaz fazından farklılık gösteren en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri

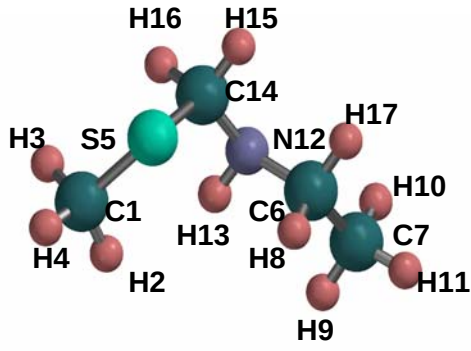


II-H

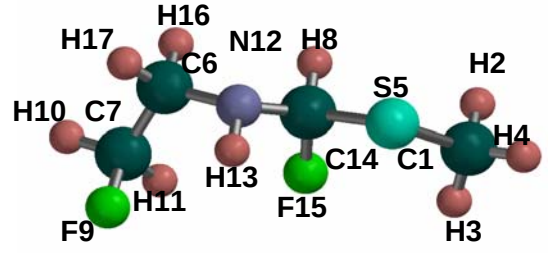


II-F

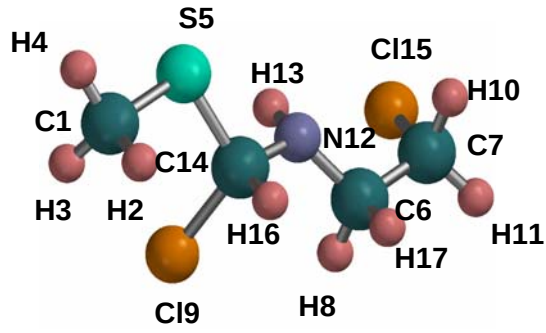
Şekil IV.8. Molekül II'de gaz fazından farklılık gösteren en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri



III-H



III-F



III-Cl

Şekil IV.9. Molekül III'de gaz fazından farklılık gösteren en kararlı konformerlerinin üç boyutlu molekül şekilleri

IV.2. KONFORMASYONEL ETKİLEŞİMLER

IV.2.1. BAĞ UZUNLUKLARI

Tablo IV.9-Tablo IV.13'te, gaz fazında molekül kararlılığına önemli derecede katkı yapan bazı konformerlerin bağ uzunlukları, Tablo IV.14'te ise sulu fazda, en kararlı konformerleri gaz fazdan farklılık gösteren konformerlerin bağ uzunlukları verilmiştir.

Tablo IV.9 Gaz fazındaki I-A bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları

	I-A-H			I-A-F				I-A-Cl
	a	b	c	a	b	c	d	a
C6-C7	1.524	1.522	1.530	1.516	1.520	1.515	1.518	1.541
C6-S5	1.844	1.846	1.822	1.834	1.818	1.820	1.833	1.825
S5-C1	1.810	1.811	1.809	1.813	1.810	1.812	1.813	1.810
N12-C6	1.441	1.441	1.451	1.439	1.442	1.444	1.439	1.434
C7-X10	1.083	1.085	1.086	1.341	1.347	1.343	1.349	1.786
C7-X9	1.083	1.085	1.086	1.343	1.343	1.349	1.335	1.777
C7-H11	1.086	1.084	1.084	1.078	1.078	1.076	1.078	1.074
N12-H13	1.002	1.002	1.003	1.002	1.002	1.000	1.001	1.002
N1-H14	1.000	1.001	1.003	1.000	1.002	1.001	1.000	1.001
C6-H8	1.083	1.083	1.084	1.083	1.084	1.089	1.083	1.083
C1-H2	1.083	1.084	1.080	1.079	1.083	1.079	1.082	1.083
C1-H3	1.082	1.083	1.083	1.083	1.080	1.083	1.079	1.080
C1-H4	1.084	1.082	1.083	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082

Tablo IV.10 Gaz fazındaki I-B bileşiminin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları

	I-B-H		I-B-F			I-B-Cl		
	a	b	a	b	c	a	b	c
C6-C7	1.524	1.525	1.517	1.518	1.519	1.535	1.535	1.535
C6-S5	1.855	1.855	1.840	1.840	1.839	1.842	1.848	1.854
S5-C1	1.811	1.811	1.813	1.813	1.813	1.813	1.813	1.812
N12-C6	1.435	1.435	1.434	1.434	1.433	1.437	1.424	1.422
C7-X10	1.085	1.086	1.343	1.343	1.336	1.778	1.778	1.783
C7-X9	1.085	1.084	1.341	1.341	1.349	1.778	1.781	1.780
C7-H11	1.084	1.083	1.078	1.078	1.078	1.074	1.074	1.073
N12-H13	1.001	1.000	1.001	1.000	1.001	1.001	0.999	0.998
N1-H14	-		-			-		
C6-H8	1.084	1.084	1.083	1.084	1.083	1.082	1.082	1.082
C1-H2	1.083	1.083	1.083	1.083	1.079	1.082	1.083	1.079
C1-H3	1.083	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082
C1-H4	1.082	1.082	1.079	1.080	1.083	1.080	1.083	1.082
N12-C14	1.450	1.448	1.451	1.450	1.450	1.451	1.450	1.449
C14-H15	1.084	1.084	1.083	1.083	1.083	1.083	1.082	1.083
C14-H16	1.088	1.088	1.087	1.087	1.087	1.088	1.088	1.088
C14-H17	1.085	1.085	1.084	1.085	1.084	1.085	1.084	1.084

Tablo IV.11 Gaz fazındaki I-C bileşiminin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları

	I-C-H		I-C-F		I-C-Cl
	a	a	b	c	a
C6-C7	1.533	1.522	1.526	1.523	1.543
C6-S5	1.830	1.846	1.831	1.850	1.857
S5-C1	1.808	1.813	1.808	1.813	1.813
N12-C6	1.451	1.439	1.438	1.434	1.433
C7-X10	1.084	1.340	1.345	1.347	1.783
C7-X9	1.085	1.346	1.342	1.339	1.779
C7-H11	1.084	1.079	1.078	1.076	1.073
N12-H13	-		-		-
N1-H14	-		-		-
C6-H8	1.082	1.082	1.082	1.082	1.080
C1-H2	1.080	1.080	1.083	1.079	1.080
C1-H3	1.083	1.083	1.080	1.083	1.083
C1-H4	1.083	1.082	1.082	1.082	1.082
N12-C14	1.448	1.451	1.451	1.449	1.448
C14-H15	1.081	1.084	1.080	1.084	1.084
C14-H16	1.084	1.083	1.084	1.083	1.083
C14-H17	1.092	1.089	1.090	1.089	1.089
N12-C13	1.447	1.455	1.451	1.451	1.450
C13-H18	1.084	1.078	1.084	1.082	1.082
C13-H19	10.84	1.089	1.090	1.090	1.090
C13-H20	1.093	1.084	1.084	1.083	1.083

Tablo IV.12 Gaz fazındaki II bileşiğinin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları

	II-H		II-F			II-Cl	
	a	b	a	b	c	a	b
C6-C7	1.532	1.526	1.518	1.524	1.517	1.524	1.523
C6-S5	1.825	1.832	1.824	1.825	1.828	1.827	1.831
S5-C1	1.809	1.811	1.814	1.808	1.812	1.813	1.812
N12-C6	1.447	1.446	1.449	1.446	1.447	1.447	1.445
C14-X15	1.084	1.811	1.378	1.383	1.380	1.837	1.842
C7-X9	1.084	1.088	1.375	1.371	1.375	1.801	1.802
C7-H10	1.084	1.082	1.079	1.079	1.080	1.076	1.077
C7-H11	1.086	1.084	1.080	1.081	1.080	1.078	1.078
N12-H13	1.001	1.001	1.001	1.000	1.001	1.001	1.000
N12-C14	1.450	1.450	1.415	1.407	1.414	1.410	1.409
C6-H8	1.084	1.091	1.085	1.085	1.085	1.085	1.085
C1-H2	1.080	1.082	1.082	1.081	1.082	1.081	1.082
C1-H3	1.083	1.083	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082
C1-H4	1.083	1.081	1.080	1.083	1.082	1.080	1.082
C14-H16	1.085	1.081	1.079	1.079	1.079	1.076	1.075
C14-H17	1.090	1.092	1.077	1.080	1.077	1.075	1.074

Tablo IV.13 Gaz fazındaki III bileşiminin kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları

	III-H		III-F		III-Cl	
	a	b	a	b	a	b
C6-C7	1.523	1.523	1.510	1.510	1.517	1.517
S5-C1	1.810	1.810	1.811	1.811	1.811	1.808
N12-C6	1.453	1.452	1.452	1.453	1.450	1.449
N12-C14	1.443	1.432	1.406	1.407	1.406	1.404
C14-X15	1.090	1.082	1.380	1.374	1.838	1.858
C7-X9	1.087	1.087	1.374	1.374	1.798	1.798
C7-H10	1.086	1.085	1.082	1.082	1.079	1.079
C7-H11	1.084	1.084	1.081	1.081	1.078	1.078
N12-H13	1.002	1.000	1.001	1.001	1.001	1.001
C6-H8	1.094	1.089	1.087	1.087	1.086	1.086
C1-H2	1.080	1.083	1.083	1.080	1.079	1.082
C1-H3	1.083	1.084	1.080	1.083	1.082	1.079
C1-H4	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082
C14-H16	1.084	1.082	1.079	1.080	1.077	1.076
C14-S5	1.811	1.838	1.806	1.812	1.811	1.804
C6-H17	1.086	1.086	1.086	1.086	1.086	1.086

Tablo IV.14 Sulu fazdaki 2-sübstitüe-metiltiyoeetilaminlerin gaz fazında bulunandan farklı olduğu tespit edilen kararlı konformerlerindeki atomlararası bağ uzunlukları (X=H, F, Cl)

	I-A-H	I-C-H		II-H	II-F	III-H	III-F	III-Cl
	a	a		a	a	a	a	a
C6-C7	1.522	1.528	C6-C7	1.526	1.518	1.523	1.523	1.517
C6-S5	1.846	1.863	C6-S5	1.852	1.826	-	-	-
S5-C1	1.811	1.813	S5-C1	1.809	1.815	1.810	1.810	1.808
N12-C6	1.441	1.441	N12-C6	1.439	1.450	1.452	1.452	1.449
C7-X10	1.085	1.084	N12-C14	1.450	1.411	1.432	1.402	1.404
C7-X9	1.085	1.085	C14-X15	1.084	1.385	1.082	1.385	1.858
C7-H11	1.084	1.083	C7-X9	1.084	1.376	1.087	1.376	1.798
N12-H13	1.002	-	C7-H10	1.083	1.081	1.084	1.083	1.078
N12-H14	1.001	-	C7-H11	1.083	1.080	1.086	1.079	1.079
C6-H8	1.083	1.082	N12-H13	0.999	1.001	1.001	1.001	1.001
C1-H2	1.084	1.081	C6-H8	1.083	1.085	1.089	1.085	1.086
C1-H3	1.083	1.082	C1-H2	1.083	1.081	1.083	1.083	1.082
C1-H4	1.082	1.083	C1-H3	1.082	1.082	1.083	1.079	1.079
N12-C14	-	1.446	C1-H4	1.083	1.081	1.082	1.082	1.082
C14-H15	-	1.084	C14-H16	1.083	1.077	1.082	1.079	1.076
C14-H16	-	1.084	C14-H17	1.088	1.079	-	-	-
C14-H17	-	1.091	C14-S5	-	-	1.839	1.807	1.804
N12-C13	-	1.449	C6-H17	-	-	1.086	1.084	1.086
C13-H18	-	1.082						
C13-H19	-	1.084						
C13-H20	-	1.090						

IV.2.2. ELEKTRONİK YÜKLER

Konformerlerin kararlılığına katkıda bulunan etkileşimlerin gözlenebilmesi için, moleküllerin gaz fazındaki kararlı konformerlerinin tüm atomlarına ait Mulliken yükleri Tablo IV.15-Tablo IV.19’de; sulu fazda, en kararlı konformerleri gaz fazından farklı olan konformerlerin tüm atomlarına ait Mulliken yükleri ise Tablo IV.20’de verilmiştir.

Tablo IV.15 Gaz fazındaki I-A bileşiğinin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri (X=H, F, Cl)

	I-A-H			I-A-F				I-A-Cl
	a	b	c	a	b	c	d	a
X9	0.190	0.186	0.162	-0.389	-0.394	-0.388	-0.393	-0.021
X10	0.170	0.170	0.171	-0.383	-0.382	-0.397	-0.374	-0.038
N12	-0.825	-0.832	-0.825	-0.853	-0.833	-0.859	-0.847	-0.829
S5	0.091	0.071	0.106	0.103	0.131	0.135	0.116	0.147
C7	-0.489	-0.472	-0.495	0.666	0.632	0.664	0.658	-0.333
C6	-0.130	-0.115	-0.133	-0.220	-0.226	-0.219	-0.238	-0.142
C1	-0.645	-0.645	-0.636	-0.647	-0.644	-0.652	-0.645	-0.644
H11	0.182	0.165	0.182	0.176	0.171	0.180	0.178	0.280
H14	0.346	0.356	0.344	0.367	0.357	0.364	0.365	0.370
H13	0.346	0.347	0.338	0.368	0.363	0.366	0.362	0.365
H8	0.194	0.192	0.193	0.208	0.210	0.195	0.222	0.227
H2	0.179	0.187	0.220	0.200	0.189	0.217	0.177	0.227
H3	0.204	0.201	0.190	0.186	0.227	0.190	0.218	0.227
H4	0.187	0.191	0.184	0.218	0.200	0.202	0.202	0.179

Tablo IV.16 Gaz fazındaki I-B bileşiminin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri (X=H, F, Cl)

	I-B-H		I-B-F			I-B-Cl		
	a	b	a	b	c	a	b	c
X9	0.169	0.185	-0.391	-0.391	-0.377	-0.027	-0.023	-0.043
X10	0.181	0.155	-0.385	-0.386	-0.395	-0.026	-0.021	-0.017
N12	-0.698	-0.687	-0.721	-0.719	-0.716	-0.697	-0.689	-0.685
S5	0.071	0.081	0.104	0.105	0.115	0.135	0.121	0.102
C7	-0.465	-0.473	0.676	0.677	0.667	0.300	0.303	0.301
C6	-0.101	-0.024	-0.209	-0.212	-0.227	-0.135	-0.118	-0.129
C1	-0.642	-0.643	-0.647	-0.648	-0.647	-0.648	-0.651	-0.648
H11	0.163	0.183	0.173	0.173	0.175	0.280	0.264	0.281
H14	-	-		-			-	
H13	0.348	0.342	0.370	0.368	0.363	0.370	0.374	0.371
H8	0.187	0.199	0.204	0.205	0.217	0.222	0.222	0.234
H2	0.186	0.191	0.184	0.185	0.217	0.187	0.195	0.216
H3	0.201	0.203	0.200	0.201	0.202	0.205	0.212	0.207
H4	0.190	0.178	0.216	0.216	0.178	0.212	0.191	0.187
C14	-0.288	-0.287	-0.289	-0.290	-0.289	-0.295	-0.293	-0.292
H15	0.169	0.167	0.177	0.177	0.175	0.180	0.180	0.180
H16	0.163	0.166	0.174	0.174	0.174	0.172	0.168	0.162
H17	0.167	0.165	0.165	0.164	0.169	0.165	0.170	0.176

Tablo IV.17 Gaz fazındaki I-C bileşiminin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri (X=H, F, Cl)

	I-C-H		I-C-F		I-C-Cl
	a	a	b	c	a
X9	0.172	-0.394	-0.389	-0.394	-0.012
X10	0.179	-0.377	-0.381	-0.378	-0.026
N12	-0.553	-0.578	-0.568	-0.559	-0.054
S5	0.108	0.114	0.136	0.092	0.109
C7	-0.507	0.678	0.646	0.677	-0.323
C6	-0.119	-0.215	-0.216	-0.211	-0.112
C1	-0.634	-0.648	-0.643	-0.645	-0.644
H11	0.184	0.171	0.171	0.159	0.271
H14	-		-		-
H13	-		-		-
H8	0.192	0.210	0.206	0.218	0.229
H2	0.211	0.201	0.200	0.200	0.204
H3	0.191	0.184	0.217	0.188	0.189
H4	0.181	0.215	0.186	0.218	0.216
C14	-0.299	-0.288	-0.298	-0.288	-0.291
H15	0.197	0.165	0.201	0.171	0.190
H16	0.167	0.175	0.163	0.175	0.178
H17	0.137	0.167	0.157	0.164	0.166
C13	-0.285	-0.319	-0.281	-0.307	-0.307
H18	0.167	0.202	0.161	0.171	0.172
H19	0.172	0.165	0.165	0.167	0.169
H20	0.132	0.173	0.169	0.182	0.183

Tablo IV.18 Gaz fazındaki II numaralı bileşğin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri (X=H, F, Cl)

	II-H		II-F			II-Cl	
	a	b	a	b	c	a	b
X9	0.172	0.159	-0.415	-0.407	-0.416	-0.102	-0.107
N12	-0.686	-0.691	-0.734	-0.718	-0.734	-0.691	-0.692
S5	0.107	0.100	0.113	0.144	0.124	0.130	0.137
C7	-0.502	-0.490	0.113	0.096	0.111	-0.397	-0.393
C6	-0.124	-0.117	-0.185	-0.185	-0.166	-0.135	-0.118
C1	-0.635	-0.641	-0.649	-0.644	-0.649	-0.650	-0.652
H10	0.183	0.188	0.185	0.194	0.169	0.247	0.232
H11	0.170	0.179	0.168	0.173	0.183	0.231	0.244
H13	0.347	0.344	0.378	0.381	0.377	0.392	0.392
C14	-0.291	-0.295	0.259	0.261	0.258	-0.194	-0.190
H8	0.189	0.175	0.225	0.197	0.213	0.239	0.228
H2	0.216	0.185	0.203	0.200	0.207	0.208	0.210
H3	0.190	0.193	0.190	0.211	0.201	0.192	0.206
H4	0.182	0.218	0.219	0.183	0.191	0.218	0.193
X15	0.175	0.167	-0.421	-0.422	-0.425	-0.162	-0.171
H16	0.166	0.194	0.168	0.175	0.170	0.231	0.233
H17	0.140	0.135	0.183	0.161	0.185	0.246	0.248

Tablo IV.19 Gaz fazındaki III numaralı bileşğin kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri (X=H, F, Cl)

	III-H		III-F		III-Cl	
	a	b	a	b	a	b
X9	0.156	0.151	-0.415	-0.415	-0.116	-0.111
N12	-0.694	-0.691	-0.743	-0.731	-0.687	-0.697
S5	0.103	0.083	0.131	0.128	0.193	0.194
C7	-0.485	-0.486	0.106	0.110	-0.384	-0.387
C6	-0.113	-0.116	-0.165	-0.169	-0.126	-0.122
C1	-0.632	-0.638	-0.650	-0.649	-0.648	-0.656
H10	0.164	0.164	0.162	0.163	0.224	0.224
H11	0.177	0.176	0.172	0.166	0.228	0.234
H13	0.347	0.341	0.383	0.382	0.394	0.396
C14	-0.277	-0.275	0.288	0.282	-0.199	-0.122
H8	0.136	0.164	0.185	0.187	0.202	0.202
H2	0.215	0.180	0.191	0.214	0.215	0.195
H3	0.185	0.187	0.217	0.189	0.190	0.225
H4	0.192	0.203	0.201	0.202	0.205	0.205
X15	0.173	0.199	-0.416	-0.411	-0.119	-0.157
H16	0.190	0.197	0.185	0.183	0.240	0.241
H17	0.163	0.161	0.170	0.169	0.182	0.184

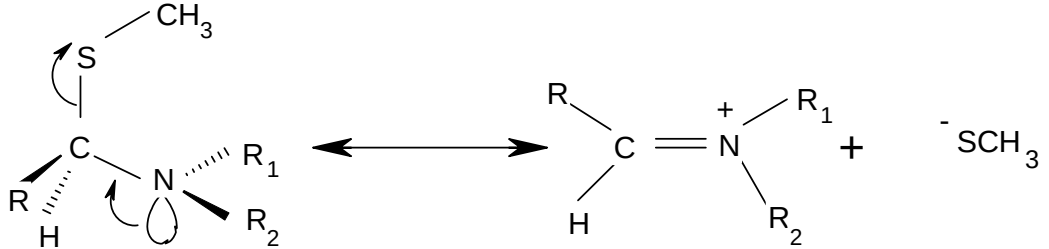
Tablo IV.20 Sulu fazdaki 2-sübstitüe-metiltiyoetilaminlerin gaz fazından farklı olduğu tespit edilen kararlı konformerlerindeki tüm atomlara ait Mulliken yükleri (X=H, F, Cl)

	I-A-H	I-C-H		II-H	II-F	III-H	III-F	III-Cl
	a	a		a	a	a	a	a
X9	0.186	0.182	X9	0.187	-0.418	0.151	-0.415	-0.111
X10	0.170	0.174	N12	-0.688	-0.722	-0.691	-0.733	-0.697
N12	-0.832	-0.540	S5	0.088	0.118	0.083	0.131	0.191
S5	0.071	0.078	C7	-0.500	0.121	-0.485	0.100	-0.387
C7	-0.472	-0.486	C6	-0.115	-0.188	-0.117	-0.175	-0.122
C6	-0.115	-0.115	C1	-0.646	-0.648	-0.638	-0.650	-0.656
C1	-0.645	-0.638	H10	0.177	0.178	0.176	0.152	0.234
H11	0.165	0.181	H11	0.183	0.176	0.164	0.179	0.224
H14	0.356	-	H13	0.346	0.375	0.341	0.384	0.396
H13	0.347	-	C14	-0.299	0.254	-0.275	0.282	-0.165
H8	0.192	0.193	H8	0.195	0.375	0.164	0.171	0.202
H2	0.187	0.190	H2	0.180	0.214	0.180	0.191	0.195
H3	0.202	0.199	H3	0.203	0.204	0.187	0.217	0.225
H4	0.191	0.184	H4	0.185	0.195	0.203	0.200	0.205
C14	-	-0.291	X15	0.166	-0.430	0.199	-0.416	-0.157
H15	-	0.162	H16	0.166	0.185	0.197	0.186	0.241
H16	-	0.172	H17	0.170	0.172	0.161	0.197	0.184
H17	-	0.151						
C13	-	-0.300						
H18	-	0.173						
H19	-	0.167						
H20	-	0.164						

IV.2.3. INTRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER

Aşağıda çalışılan bileşiklerin en kararlı konformerlerinin kararlılığına etki eden etkileşimler incelenerek her bir molekül için ayrı ayrı belirtilmiştir. Söz konusu bileşiklerin gaz fazında ve sulu fazdaki en kararlı konformerlerinin karşılaştırılması ve aralarındaki farkların sebeplerinin araştırılması için her iki fazda da etkileşimler incelenmiştir. Böylelikle bulunduğu ortamın molekülün konformasyon tercihine etkileri de gözlenebilecektir.

Bu moleküllerin antiperiplanar konumda durmayı tercih eden ve elektronegatif atom bulunduran konformerlerinde, azot atomunun eşleşmemiş elektronları ile kükürt atomu arasında anomerik bir etkinin olması beklenmektedir. Bu etkileşimden dolayı ortaya çıkan hiperkonjugasyon Şekil IV.10'da gösterilmiştir. Bu etkileşimin olup olmadığını anlamak için ise azot ve kükürt atomlarının yükleri ile bağlı bulundukları atomlar arasındaki bağ uzunlukları incelenmiştir. Azot atomunun elektron yoğunluğu azalırken, kükürt atomunun artması beklenmektedir. Buna paralel olarak C-N bağı kısalırken, C-S bağı uzamalıdır.



Şekil IV.10. Antiperiplanar duran konformerlerdeki azotun eşleşmemiş elektronları ile kükürt atomu arasındaki hiperkonjugasyon

Antiperiplanar durmayan konformerlerin hepsinde SCH₃/N tipi bağımsız etkileşimler tespit edilmiştir. Bu etkileşimin olduğu konformerlerdeki S5'e bağlı metil grubunun C1 atomunun antiperiplanar durmayan konumlarda, yüksek negatiflik değeri ile elektronegatif bir atom gibi davrandığı ve azota bağlı eşleşmemiş elektronlarla hidrojen donör-akseptör ilişkisinde bulunarak bağımsız etkileştiği görülmüştür.

Bütün konformerler için diğer etkileşimler de araştırılmıştır. Bu etkileşimlerin molekülün şekline ve kararlılığına etki ettiği düşünüldüğünden, molekül şekilleri, moleküller arası bağ uzunlukları, atomların mulliken yükleri ve her bir konformerin

bulunma yüzdesi göz önüne alınarak etkileşimler hakkında yorum yapma imkanı elde edilmiştir. Bu sebeple bağ uzunlukları için Tablo IV.9-IV.14'den, elektron yükleri için Tablo IV.15- Tablo IV.20'den, bulunma yüzdeleri için Tablo IV.5-Tablo IV.8'den, molekül şekilleri için ise Şekil IV.1-IV.9'dan yararlanılmıştır. Konformerlerin şekillerine katkıda bulunan etkileşimlerin genellikle anomerik etki, hidrojen bağı etkileşimleri ve bağısız etkileşimler olduğu gözlenmektedir.

IV.2.3.1. GAZ FAZINDAKİ INTRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER

Aşağıda, bu çalışmada kullanılan bileşiklerin gaz fazındaki en kararlı konformerlerinin kararlılığında önemli bir etken olan intramoleküler etkileşimlerden bahsedilmiştir.

I-A-H: Şekil IV.2'de şekli verilen I-A-H bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu antiperiplanar durmakta olup molekülün kararlılığına %39.71 katkıda bulunmaktadır.

Anomerik etki: Tablo IV.15'e bakılırsa antiperiplanar duran ilk iki en kararlı konformerin (a,b), S5 atomunun elektron yoğunluğunun antiperiplanar olmayan c konformerine göre daha az olduğu görülür. N12 atomunun yükünde ise belirgin bir farklılık yoktur. Tablo IV.9'daki bağ uzunlukları değerlerine bakılırsa antiperiplanar olan a ve b konformerindeki N12-C6 bağ uzunluğunun antiperiplanar olmayan c konformerine göre daha kısa, C6-S5 değerinin ise daha uzun olduğu görülmektedir. Bu da bize anomerik etkinin olduğunu gösterir.

I-A-F: Şekil IV.2'de verilen I-A-F bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu antiperiplanar durmakta olup molekülün kararlılığına %27.69 katkıda bulunmaktadır.

Bağısız etkileşim: F9-H4 atomları arasında SCH₃/F bağısız etkileşimi vardır. Bu etkileşimde altılı bir halka oluştuğu ve bu nedenle moleküle daha fazla kararlılık sağladığı tahmin edilmektedir. F9-H4 atomları arasındaki uzunluk 2.504 Å'dür. Tablo IV.15'e bakılırsa H4 atomunun yükü 0.218, F9 atomunun yükü ise -0.389'dur. Oysa hiçbir etkileşimi bulunmayan H11 atomunun yükünün (0.176) ise daha az pozitif olduğu görülecektir. Bu etkileşimin olmadığı ancak hidrojen bağı etkileşiminin

bulunduğu F10 atomunun yükünün ise (-0.383) daha az negatif olduğu görülmektedir. Hidrojen donörü olarak davranan C1 atomunun elektron yükünün -0.647 olması, bu etkileşimi hidrojen bağına benzetmektedir.

Hidrojen bağı etkileşimi: F10-H13 atomları arasında NH_2/F türü beşli bir halka oluşturacak şekilde hidrojen bağı görülmektedir. F10-H13 atomları arası uzaklık $2.498 \text{ \AA}$ olup H13'in yükü 0.368, F10'in yükü ise -0.383'tür. Daha önce değinildiği gibi diğer hidrojen atomlarının + yükü bu etkileşimlerin görüldüğü atomlara göre daha azdır. Ancak flor atomlarının her ikisi de bir etkileşimde bulunduğu için yükleri birbirine yakındır.

Anomerik etkileşim: Tablo IV.15'de antiperiplanar olan "a" konformerini ile antiperiplanar olmayan "b" konformerini karşılaştırsak; "a" konformerinde S5'in elektron yoğunluğu anomerik etkiden dolayı "b"ye göre daha azdır. Ancak N12'ye ait elektron yoğunluğunun "b"ye göre daha az olması gerekirken olmadığını görürüz. Bunun sebebinin, N12'ye bağlı H13'ün F10 ile hidrojen bağı yapması olduğu düşünülebilir. Tablo IV.9'a bakılırsa N12-C6 bağı "a" konformerinde "b"ye göre daha kısa C6-S5 bağı ise daha uzundur. Bu da anomerik etkinin varlığına bir delildir.

I-A-Cl: I-A -Cl bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu molekülün kararlılığına %85.57 bulunma yüzdesiyle antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşim: Bu bileşiğin en kararlı konformasyonunda SCH_3/N türü bir bağısız etkileşim vardır. Bu etkileşim sonucu N12-H2 atomları arasında beşli bir halka oluşumu gözlenmektedir. Bu iki atom arası uzaklık $2.765 \text{ \AA}$ olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda N12 atomunun yükü -0.829, H2 atomunun yükü ise 0.227'dir. Tablo IV.15'de görüldüğü gibi, bu değerler de bize bir etkileşimin söz konusu olduğunu göstermektedir. N12 ile H2 atomları arasındaki uzaklığın I-A-F bileşiğinin bağısız etkileşimindeki flor ve hidrojenin uzaklığından ($2.504 \text{ \AA}$) daha fazla olduğu görülmektedir. Bu uzaklığın daha fazla olmasının sebebinin, klor atomunun flora göre daha büyük olması ve bağısız etkileşimin I-A-F bileşiğinde altılı halka oluşturarak gerçekleşmesine karşın I-A-Cl bileşiğinde beşli halka oluşturarak gerçekleştirilmesi olduğu düşünülebilir.

Hidrojen bağı etkileşimi: I-A-Cl bileşiğinde beşli halka oluşacak şekilde bir hidrojen bağından bahsetmek de mümkündür. NH_2/Cl türü bu hidrojen bağı etkileşiminde Cl10-H13 atomları arasındaki bu etkileşim sonucu Cl10-H13 uzaklığı

2.862 Å, H13'ün yükü 0.365 iken Cl10 atomunun yükü -0.038'dir. Aynı şekilde Cl9-H14 atomları arasında da beşli bir halka oluşturacak şekilde bir hidrojen bağı varlığından söz edilebilir. Çünkü Cl9-H14 uzaklığı 2.862'tir. Cl9'un yükü -0.021 iken H14'ün yükü 0.370'tir. Bu iki etkileşimin değerleri birbirine çok benzemektedir. Bu molekülün en kararlı konformasyonunun %85.57 oranıyla antiperiplanar olmayan konformasyonunu tercih etmesinin sebebi, azota bağlı iki hidrojenin de aynı karbona (C7) bağlı iki klor grubuyla aynı anda hidrojen bağı etkileşiminde bulunması olabilir.

I-B-H: I-B-H bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu %31.77 bulunma yüzdesiyle antiperiplanar durmaktadır ve molekül şekli incelendiğinde anomerik etkiden söz edilebilir.

Anomerik etkileşim: Bu bileşikte sadece bulunma yüzdesi %20'den fazla olan "a" ve "b" konformerlerinin hesaplamaları vardır ve bu bileşiğin kararlılık sıralamasındaki ilk üç konformer antiperiplanardır. Hesaplamaları verilmeyen ve antiperiplanar olmayan dördüncü en kararlı konformer (d) ile karşılaştırma yapılırsa; "d" konformerinde N12-C6 uzunluğunun 1.452 değeri ile "a" konformerine göre daha uzun, C6-S5 uzunluğunun ise 1.825 değeri ile "a" konformerine göre daha kısa olduğu görülür. Bu veriler bize antiperiplanar konumdaki anomerik etkileşimi gösterir.

I-B-F-a: Bileşiğin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu %33.10 bulunma yüzdesiyle antiperiplanar durmaktadır.

Bağırsız etkileşim: I-B-F bileşiğinin en kararlı konformasyonunda altılı halka oluşacak şekilde, SCH₃/F türü bağırsız bir etkileşim görmek mümkündür. Bu etkileşimi daha net görmek amacıyla F10-H4 uzaklığına bakacak olursak bu uzaklığın 2.518 Å olduğunu görürüz. Bu atomların yükleri ise; H4'ün 0.216, F10'un ise -0.385 olarak hesaplanmıştır. Hidrojen atomunun pozitiflik değeri ile flor atomunun negatiflik değerinin yüksek olması bize bağırsız etkileşim konusunda ipucu vermektedir. Bağ uzunlukları da karşılaştırma yapmakta fayda sağlayabilir. Şöyle ki; F10-C7 bağ uzunluğu 1.343 Å, C7'ye bağlı diğer flor atomu olan F9'un C7 ile bağ uzunluğu 1.341'dir. Çok belirgin olmasa da C7-F10 bağının bağırsız etkileşimden dolayı bir miktar daha uzadığı söylenilebilir.

Hidrojen bağı etkileşimi: Bu konformasyonda bir de hidrojen bağından söz edilebilir. F9-H13 atomları arasındaki bu bağ NRH/F türü bir bağdır ve beşli bir halka

oluşturmaktadır. N12 atomu H13 donörü, F9 ise H13 alıcısıdır. F9-H13 atomarası uzunluk 2.501 Å, atomların yükleri ise F9 için -0.391, H13 için 0.370'tir ki bu değer hidrojen bağı bulundurmaya "c" konformerindeki H13 yükünden daha pozitifdir.

Anomerik etki: I-B-F'nin bu konformasyonu antiperiplanar durduğu için azotun eşleşmemiş elektronları ile kükürt atomu arasında anomerik etki olduğu söylenilebilir. S5 atomunun yükü 0.104 olurken, N12 atomunun yükü -0.721'dir. Tablo IV.16'ya bakıldığında N12 atomunun eşleşmemiş elektronlarından S5'e yük aktarımı olduğundan S5'in yükünün antiperiplanar durmayan diğer konformerlerine göre pozitifliği daha az, N12'nin ise negatifliği daha azdır.

I-B-F-b: Bileşiğin gaz fazındaki ikinci en kararlı konformasyonu (b) %31.32 bulunma yüzdesiyle antiperiplanar durmaktadır.

Bağısız etkileşim: I-B-F bileşiğinin kararlılık sıralamasında ikinci olan bu konformasyonunda da altılı halka oluşacak şekilde, SCH₃/F türü bağısız bir etkileşim görülebilir. F10-H4 uzaklığı 2.513 Å'dur. Bu atomların yüklerine bakarsak H4'ün 0.216, F10'un ise -0.386 değerlerini aldığını görürüz. Hidrojen atomunun pozitif yükünün normal hidrojenlerden fazla olması ve flor atomunun negatiflik yükünün yüksek olması bize bağısız etkileşim konusunda ipucu vermektedir.

Hidrojen bağı etkileşimi: Bu konformasyonda da zayıf bir hidrojen bağı vardır. F9-H13 atomları arasındaki bu bağ NRH/F türü bir bağıdır ve beşli bir halka oluşturmaktadır. F9-H13 arasındaki mesafe 2.500 Å, atomların yükleri ise F9 için -0.391, H13 için 0.368'tir. Bu bilgiler de bir hidrojen bağı olabileceğini göstermektedir.

Anomerik etki: I-B-F'nin ikinci en kararlı konformasyonu da antiperiplanar durduğu için azotun eşleşmemiş elektronları ile kükürt atomu arasında anomerik etki olduğu söylenilebilir. S5 atomunun yükü 0.105 iken N12 atomunun yükü -0.719'dur. Tablo IV.16'ya bakıldığında N12 atomunun eşleşmemiş elektronlarından S5'e yük aktarımı olduğundan S5'in yükünün, antiperiplanar durmayan diğer moleküllere göre pozitifliği daha az, N12'nin ise negatifliği daha azdır.

Bulunma yüzdesi %20'den fazla olan bu iki konformer incelendiğinde aynı etkileşimleri gösterdikleri ve ikisinin de antiperiplanar durdukları görülmektedir. Aynı zamanda bu iki konformerin bulunma yüzdeleri de birbirine çok yakındır (a = 33.10, b = 31.31).

I-B-Cl: I-B-Cl bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %27.31’dir ve bileşik antiperiplanar durmak istemektedir.

Bağırsız etkileşim: Bu konformerde Cl10-H4 atomları arasında altılı bir halka oluşacak şekilde SCH₃/Cl türü bir bağırsız etkileşim olduğu söylenilebilir. Bu iki atom arası uzaklık 3.094’ A°’dır. Bu uzaklığın I-B-F bileşiğindeki F10-H4 bağırsız etkileşimine göre daha uzun olmasının klor atomunun büyüklüğünden kaynaklandığı düşünülebilir. Cl10 atomunun yükü -0.026, H4 atomunun yükü ise 0.212’dir. Tablo IV.16’ya bakılınca hidrojen atomunun pozitiflik değeri ile klor atomunun negatiflik değerinin diğer konformerlere oranla daha yüksek olduğu görülebilir.

Hidrojen bağı etkileşimi: Burada da NRH/Cl türü zayıf bir hidrojen bağı vardır ve N atomu H13 donoru, Cl9 ise alıcısıdır. H13-Cl9 arası uzaklık 2.798 A°’dır. Cl9’in yükü -0.027, H13’ün ise 0.370’tir. Tablo IV.10’daki bağı uzunluklarına da bakılırsa C7-Cl9 uzunluğunun 1.778 A°, N12-H13 bağı uzunluğunun ise 1.001 A° olduğu görülür.

Anomerik etki: I-B-Cl’nin en kararlı konformasyonu da antiperiplanar durduğu için azotun eşleşmemiş elektronları ile kükürt atomu arasında anomerik etki olduğu söylenilebilir. S5 atomunun yükü 0.135 iken N12 atomunun yükü -0.697’dir. Düşük bulunma yüzdesinden (4.28) dolayı tablolarda yer almayan “f” konformerini antiperiplanar durmamaktadır ve C6-S5 bağı 1.833, N12-C6 bağı ise 1.437’dir. Tablo IV.10’a bakılırsa “a” konformerinde N12-C6 uzunluğunun değişmediği ancak C6-S5 uzunluğunun daha uzun olduğu görülmektedir. Bu da anomerik etkinin varlığına bir delildir.

I-C-H: I-C-H bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu %70.85 bulunma yüzdesiyle antiperiplanar durmamaktadır.

Bağırsız etkileşimler: Bu konformerde beşli halka oluşacak şekilde SCH₃/N türü bir bağırsız etkileşimden bahsedilebilir. N12-H2 atomları arasındaki hidrojen bağlarına benzer bu etkileşimde N12 atomunun yükü -0.553, H2 atomunun yükü ise 0.211’dir ve bu iki atom arası uzaklık 2.752 A°’dır.

I-C-F: I-C-F bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonu %37.75 bulunma yüzdesi ile antiperiplanar durmamaktadır.

Bağırsız etkileşimler: I-C-F bileşiğinin en kararlı konformerinde F9-H4 atomları arasında altılı halka oluşacak şekilde SCH₃/F türü bağırsız etkileşim görülmektedir.

F9-H4 uzaklığı 2.557 Å'dır. F9 atomunun yükü -0.394, H4 atomunun yükü ise 0.215'tir. Tablo IV.17'de C1'e bağlı diğer hidrojenlerin, yani H2 ve H3'ün yüklerinin daha az pozitif olduğu görülmektedir. Aynı konformerde bir başka bağırsız etkileşim görmek mümkündür. F10-H18 atomları arasında da altılı bir NCH₃/F bağırsız etkileşimine rastlanır. Buradaki F10 atomunun yükü -0.377, H18 atomunun yükü ise 0.202'dir. F10-H18 uzaklığı ise 2.309 Å'dır.

Anomerik etki: Her antiperiplanar duran molekülde olduğu gibi burada da anomerik etkiden söz edilebilir. Azot atomunun yükü -0.578, kükürt atomunun yükü ise 0.114'tür. Ancak N12 ve S5 atomlarının dahil oldukları yukarıda bahsedilen diğer etkileşimlerden dolayı yüklerin veya bağ uzunluklarının değerlerinde beklenen eğilim gözlenmemiştir.

I-C-Cl: I-C-Cl bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformeri %67.21 antiperiplanar durmaktadır.

Bağırsız etkileşim: I-C-Cl bileşiğinin en kararlı konformerinde SCH₃/Cl türü altılı halka içeren bağırsız bir etkileşim vardır. H4-Cl10 arasındaki uzaklık 2.946 Å'dır. Daha önce değinildiği gibi bu uzaklığın fazla olması klor atomunun büyüklüğünden kaynaklanmaktadır. Tablo IV.17'e bakıldığında H4 atomunun yükünün 0.216, Cl10 atomunun yükünün ise -0.026 olduğu, Cl10'un etkileşimin olmadığı Cl9 (-0.012)'a göre daha negatif, H4'ün yükünün de C1'e bağlı diğer hidrojen atomları olan H2 (0.204) ve H3 (0.189)'e göre daha pozitif olduğu görülebilir.

Anomerik etki: Her antiperiplanar duran molekülde olduğu gibi burada da anomerik etkiden söz edilebilir. N12 atomunun yükü -0.054, S5 atomunun yükü ise 0.109'dur.

II-H: II-H bileşiğin gaz fazındaki en kararlı konformeri %54.74 bulunma yüzdesi ile antiperiplanar durmamaktadır.

Bağırsız etkileşim: Bu konformerde sadece beşli halka oluşacak şekilde SCH₃/N türü bir bağırsız etkileşimden bahsedilebilir. N12-H2 atomları arasındaki bu etkileşimde N12 atomunun yükü -0.686, H2 atomunun yükü ise 0.216'dır ve bu iki atom arası uzaklık 2.712 Å'dır.

II-F: II-F bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformeri %41.76 bulunma yüzdesi ile antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşim: Bu konformerde beşli halka oluşturan SCH₃/N türü bir bağısız etkileşim vardır. N12-H4 uzaklığı 2.690 Å'dır. N12'nin yükü -0.734, H4'ün yükü ise 0.219'dur.

Hidrojen bağı etkileşimi: Bu konformerde beşli halka oluşturan NRH/F türü hidrojen bağının olduğu düşünülebilir. F9-H13 arasındaki bu etkileşimde bu iki atom arası uzaklık 2.475 Å'dır. H13 yükü 0.378, F9'un yükü ise -0.415'tir.

II-Cl: II-Cl bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformeri %54.87 bulunma yüzdesi ile antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşim: Beşli halka oluşturan SCH₃/N türü bir bağısız etkileşim vardır. N12-H4 uzaklığı 2.706 Å'dır. N12'nin yükü -0.691, H4'ün yükü ise 0.218'dir.

Hidrojen bağı etkileşimi: Bu konformer NRH/Cl arasında beşli bir halka oluşacak şekilde bir hidrojen bağına sahiptir. H13-Cl9 uzaklığı 2.630 Å'dır. Cl9'un yükü -0.102, H13'ün ise 0.392'dir.

III-H: III-H bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %47.07'dir ve antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşim: Bu konformerde SCH₃/N türü beşli bağısız bir etkileşim vardır. N12-H2 uzaklığı 2.794 Å'dır. N12'nin yükü -0.694, H2'nin yükü ise 0.215'tir. Bu etkileşimin olmadığı aynı karbona bağlı diğer hidrojenlerde H3'ün yükü 0.185, H4'ün ise 0.192'dir. Yani etkileşim yapan hidrojen atomunun yükü yapmayanlara göre daha pozitifdir.

III-F: III-F bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %45.02'dir ve antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşimler: Bu konformerde F15'in iki farklı hidrojen atomuyla bağısız etkileştiği görülmektedir. F15-H3 atomları arasında beşli ve SCH₃/F türü bir bağısız etkileşim vardır. F15-H3 uzaklığı 2.566 Å'dır. F15'in yükü -0.416, H3'ün ise 0.217'dir. F15'in diğer etkileşimi ise H8 ile dir. Bu iki atom arası uzaklık 2.673 Å'dır ve NCH₂/F türü beşli bir halka oluşmaktadır. H8'in yükü bu etkileşimde 0.185'tir. Tablo IV.19'da H3'ün hiçbir etkileşimde bulunmadığı III-F-b konformerine bakılırsa

H3 elektron yükünün 0.189 olduğu görülür. Yani etkileşim olduğunda H3'ün pozitif yükü artmıştır. III-F-b konformerindeki F15 yükünün ise -0.411 olduğu görülmektedir. Bu konformerdeki F15'in yükünde negatiflik azalmıştır. Çünkü III-F-a konformerinde F15 iki hidrojen atomuyla, III-F-b konformerinde ise tek hidrojen atomuyla etkileşmektedir.

III-Cl: III-Cl bileşiğinin gaz fazındaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %47.05'tir ve antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşimler: NCH₂/Cl bağısız etkileşimi vardır ve bu etkileşim Cl15-H8 arasındadır. Bu iki atom arası uzaklık 2.967, atomların yükleri ise Cl15'in -0.119, H8'in 0.202'dir. Diğer bir bağısız etkileşim ise Cl9-H13 arasındadır. Bu iki atom arası uzaklık ise 2.813'tür. Cl9'un yükü -0.116, H13'ün ise 0.394'tür. Bu konformerde ayrıca SCH₃/N türü beşli bağısız bir etkileşim vardır. N12-H2 uzaklığı 2.781 Å'dır. N12'nin yükü -0.687, H2'nin yükü ise 0.215'tir. Aynı karbona (C1) bağlı H3 ve H4'ün yükleri ise sırasıyla 0.190, 0.205'tir. Yani etkileşimin olduğu hidrojen atomunun yükü daha pozitifdir.

IV.2.3.2. SULU FAZDAKİ INTRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER

Her bir molekül için sulu fazdaki konformerler incelenmiş ve bazı moleküllerde gaz fazındaki ve sulu fazdaki en kararlı konformerlerin aynı kaldığı, bazılarında ise en kararlı konformerin değiştiği görülmüştür. Aşağıda değişiklik gösteren en kararlı konformerlerin kararlılığına katkıda bulunan etkileşimler belirtilmiştir.

I-A-H: I-A-H bileşiğinin sulu fazdaki en kararlı konformasyonu %36.01 bulunma yüzdesine sahiptir; antiperiplanar durmaktadır ve anomerik etkiden söz edilebilir. Sulu fazın en kararlı konformeri olan bu konformer, ortam gaz fazı olduğunda en kararlı ikinci konformer olmaktadır. Sulu fazdaki en kararlı yapıda, N12-C6-S5-C1 dehidral açısı 168.57° iken, gaz fazındaki en kararlı konformerde bu değer 63.11°'dir. Yani farklı ortamlardaki bu iki konformerde bağlı -SCH₃'ün yönleri birbirine zıttır (Şekil IV.2 ve Şekil IV.7). Yani C1'e bağlı hidrojenler azot atomunun eşleşmemiş elektronlarından sulu fazda daha uzak, gaz fazında daha yakın durmaktadır.

Anomerik etki: Bu bileşiğin en kararlı ilk iki konformeri (a,b) antiperiplanar, üçüncüsü ise(c) antiperiplanar değildir. "c" konformerinin C6-S5 uzunluğu 1.829,

N12-C6 uzunluğu ise 1.448'dir. Tablo IV.14'e bakılırsa "a" konformerinde C6-S5 bağının bu değerden daha uzun, N12-C6 bağının ise daha kısa olduğu görölür. Ayrıca "c" konformerinde N12'nin yükü -0.838, S5'in ise 0.129'dur. Tablo IV.20'ye bakılırsa "a" konformerinde S5'in yükünün daha az pozitif, N12'nin yükünün ise daha az negatif olduğu görülebilir. Bu da anomerik etkinin varlığını ispatlar.

I-C-H: Şekil IV.7'deki I-C-H bileşğinin sulu fazdaki en kararlı konformasyonu %43.68 bulunma yüzdesine sahiptir, antiperiplanar durmaktadır. Bu konformasyonda sulu fazın en kararlı konformasyonu gaz fazın ikinci en kararlı konformasyonudur. Şekil IV.3'deki gaz fazda görülen SCH₃/N türü beşli bağsız bir etkileşim sulu fazda görölmemektedir Çünkü en kararlı konformer antiperiplanardır. Burada da C1'e bağlı hidrojenler azotun eşleşmemiş elektronlarından sulu fazdaki en kararlı konformerde daha uzak, gaz fazdakinde ise daha yakın durmaktadır. Sulu fazda N12-C6-S5-C1 dehidral açısı 95.41°, gaz fazında ise 58.60°'dir.

Anomerik etki: Bu bileşğın de en kararlı ilk iki konformeri(a,b) antiperiplanar, üçüncüsü ise(c) antiperiplanar değildir. "c" konformerinin C6-S5 uzunluğu 1.830, N12-C6 uzunluğu ise 1.451'dir. Tablo IV.14'ya bakılırsa "a" konformerinde C6-S5 bağı bu değerden daha uzun, N12-C6 bağının ise daha kısa olduğu görölür. Ayrıca "c" konformerinde N12'nin yükü -0.553, S5'in ise 0.108'dir. Tablo IV.20'ye bakılırsa "a" konformerinde S5'in yükünün daha az pozitif, N12'nin yükünün ise daha az negatif olduğu görülebilir. Bu da anomerik etkinin varlığını ispatlar.

II-H: II-H bileşğinin sulu fazdaki en kararlı konformeri %38.51 bulunma yüzdesi ile antiperiplanar durmaktadır. Bu konformerde de en kararlı konformer antiperiplanar olduğu için anomerik etkiden söz edilebilir ve gaz fazında görülen SCH₃/N türü beşli bağsız bir etkileşim sulu fazda görölmemektedir.

Anomerik etki: Bu bileşğın en kararlı konformeri (a) antiperiplanar, ikincisi (b) antiperiplanar değildir. "b" konformerinin C6-S5 uzunluğu 1.836, N12-C6 uzunluğu ise 1.443'tür. Tablo IV.14'e bakılırsa "a" konformerinde C6-S5 bağının daha uzun, N12-C6 bağı daha kısa olduğu görölür. Ayrıca "b" konformerinde N12'nin yükü -0.697, S5'in ise 0.127'dir. Tablo IV.20'e bakılırsa "a" konformerinde S5'in yükünün daha az pozitif, N12'nin yükünün ise daha az negatif olduğu görülebilir. Bu bilgiler de anomerik etkinin varlığını gösterir.

II-F: II-F bileşiği %34.02 bulunma yüzdesi ile antiperiplanar durmamaktadır. Gaz fazında bulunan SCH₃/N bağısız etkileşimi yoktur. Gaz fazında 2.690 Å olan N12-H4 uzaklığı sulu fazdaki en kararlı konformerde 3.581 Å'dır. Ancak II-F bileşiğinde aşağıda anlatıldığı gibi hidrojen bağı etkileşiminden sözedilebilir.

Hidrojen bağı etkileşimi: Sulu fazdaki bu konformerde gaz fazındaki gibi beşli halka oluşturan NRH/F türü hidrojen bağının olduğu düşünülebilir. F9-H13 arasındaki bu etkileşimde bu iki atom arası uzaklık 2.276 Å'dır. H13 yükü 0.375, F9'un yükü ise -0.418'tir.

III-H: III-H bileşiğinin sulu fazdaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %33.45'dir, antiperiplanar durmaktadır ve gaz fazında bulunan SCH₃/N bağısız etkileşimi sulu fazın en kararlı konformerinde yoktur. Şekil IV.6'daki gaz fazında birbirine doğru duran azotun eşleşmemiş elektronları ile H2 atomu Şekil IV.9'daki sulu fazda birbirlerine ters durmaktadır. Ancak en kararlı konformeri antiperiplanar olduğu için anomerik etkiden söz edilebilir.

Anomerik etki: Bu bileşiğin en kararlı üç konformeri (a, b, c) antiperiplanar, dördüncüsü (d) antiperiplanar değildir. "d" konformerinin C14-S5 uzunluğu 1.819, N12-C14 uzunluğu ise 1.440'tır. Tablo IV.14'e bakılırsa "a" konformerinde C14-S5 bağının "d"ye göre daha uzun, N12-C14 bağının ise daha kısa olduğu görülebilir. Ayrıca "d" konformerinde N12'nin yükü -0.703, S5'in ise 0.128'dir. Tablo IV.20'ye bakılırsa "a" konformerinde S5'in yükünün daha az pozitif, N12'nin yükünün ise daha az negatif olduğu görülebilir. Bu bilgiler de anomerik etkinin varlığını gösterir.

III-F: III-F bileşiğinin sulu fazdaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %36.01'dir, antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşimler: Bu konformerde F15'in iki farklı hidrojen atomuyla bağısız etkileştiği görülmektedir. F15-H3 atomları arasında beşli ve SCH₃/F türü bir bağısız etkileşim vardır. F15-H3 uzaklığı 2.561 Å'dır. F15'in yükü -0.416, H3'ün ise 0.217'dir. F15'in diğer etkileşimi ise H11 ile. Bu iki atom arası uzaklık 2.487 Å'dır ve NHR/F türü altılı bir halka oluşmaktadır. H11'in yükü bu etkileşimde 0.179'dur. Gaz fazdan farklı olarak sulu fazın en kararlı bu konformerinde F15 altılı ve beşli halka oluşturmuştur.

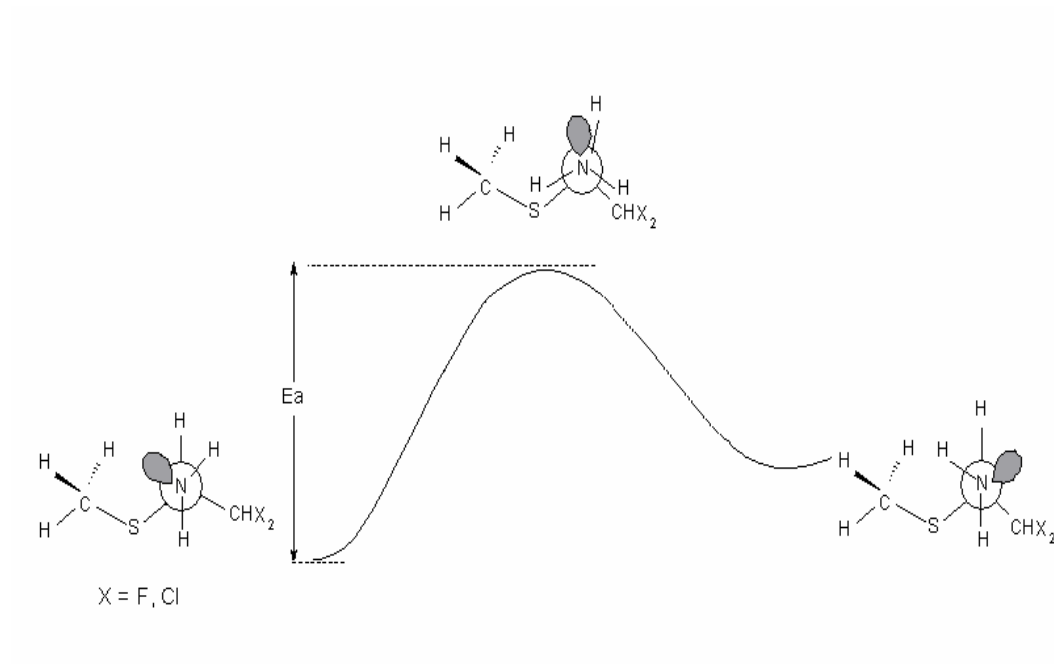
III-Cl: III-Cl bileşiminin sulu fazdaki en kararlı konformasyonunun bulunma yüzdesi %39.03'dir, antiperiplanar durmamaktadır.

Bağısız etkileşimler: III-Cl bileşiminin sulu fazındaki en kararlı konformerinde SCH₃/N türü bağısız bir etkileşim görülmemektedir. Şekil IV.9'daki N12-C14-S5-Cl1 dehidral açısı sulu fazda 177.25°, Şekil IV.6'daki gaz fazında ise -62.04'tür. Ancak NCH/Cl bağısız etkileşimi vardır ve bu etkileşim Cl15-H8 arasındadır. Bu iki atom arası uzaklık 2.964 Å, atomların yükleri ise Cl15'in -0.157, H8'in 0.202'dir. Diğer bir bağısız etkileşim ise Cl9-H13 arasındadır. Bu iki atom arası uzaklık ise 2.802'tür. Cl9'un yükü -0.111, H13'ün ise 0.396'dır.

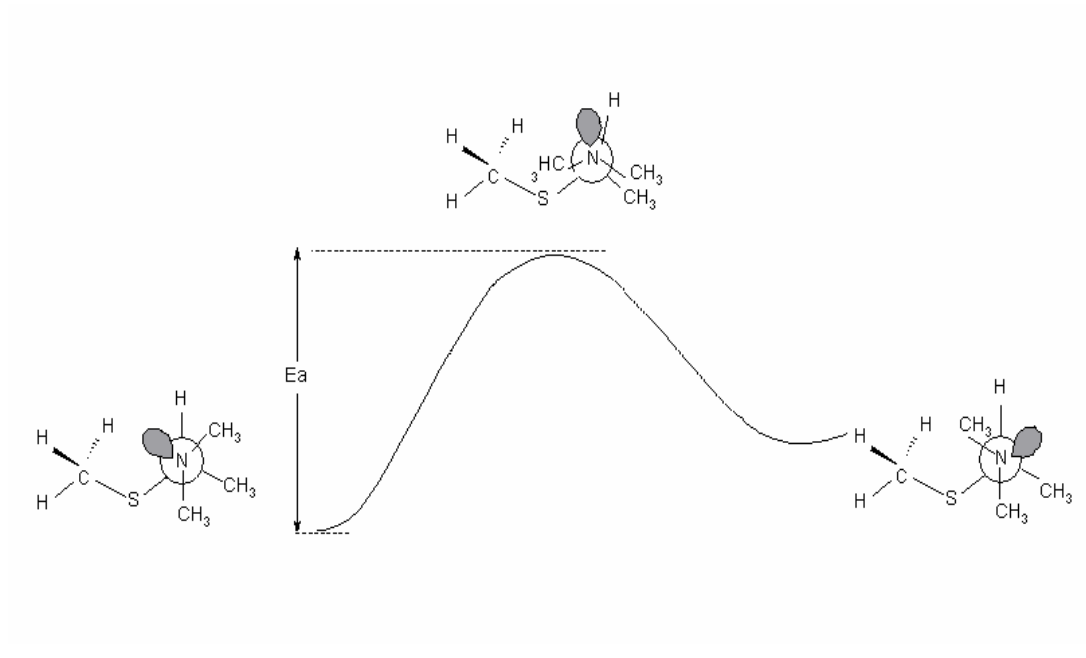
Bütün bu verilerin sonucunda; gaz faz ile sulu faz konformerleri karşılaştırılacak olursa, gaz fazındaki çoğu bileşikte görülen SCH₃/N türü bağısız etkileşimlerin sulu fazdaki en kararlı konformerlerde olmadığı görürülür. Ancak sulu fazdaki diğer kararlı konformerlerinde bu etkileşimlere rastlanmıştır. Aynı zamanda genel olarak sulu fazdaki konformerlerin, gaz faza göre antiperiplanar durma isteğinin daha fazla olduğu söylenilebilir.

IV.3 DÖNME ENERJİ ENGELLERİ

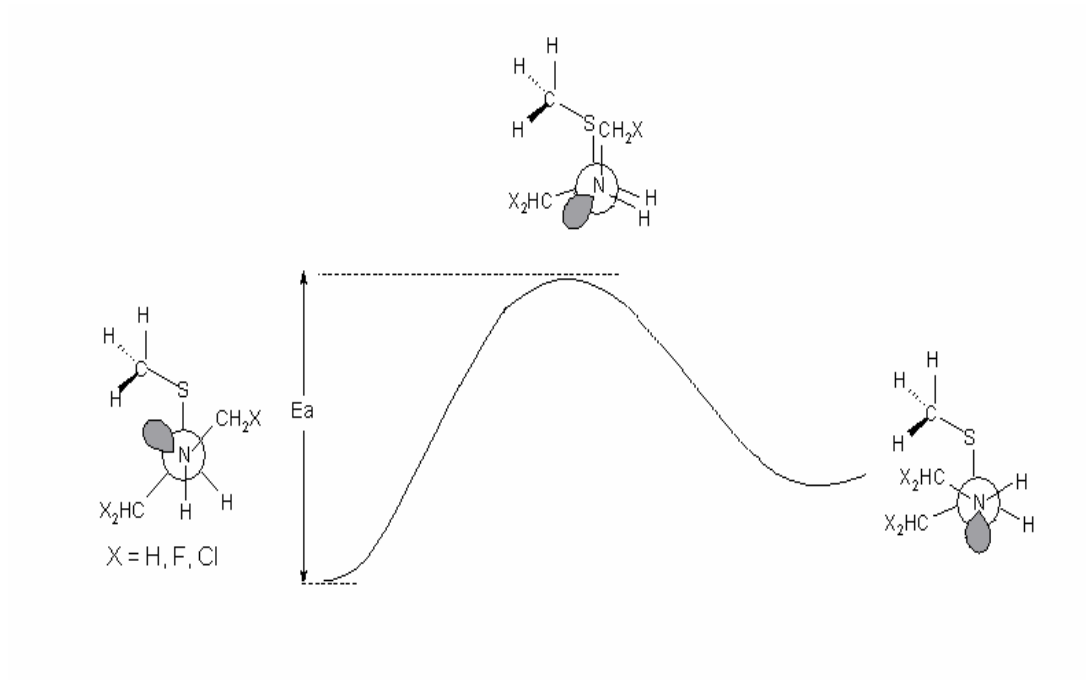
Bu çalışmada kullanılan model moleküllerin Boltzmann dağılım formülü ile hesaplanan bulunma yüzdeleri sonucu antiperiplanar durmama eğiliminde olan moleküller tespit edilmiştir. Antiperiplanar durmayan moleküllerin enzimi bir süre inhibe edeceği düşünülmektedir. Her bir molekül için, antiperiplanar olmayan konumdan antiperiplanar konuma geçmek için aşılması gereken dönme enerji engeli belirlenmiştir. Bu enerjinin değeri ne kadar yüksekse enzim o kadar uzun süre inhibe edilecektir. Şekil IV.11-Şekil IV.14'te antiperiplanar olmayan her bir molekülün, antiperiplanar duruma geçinceye kadar aşacağı enerji engelleri ve geçiş konumları gösterilmiştir.



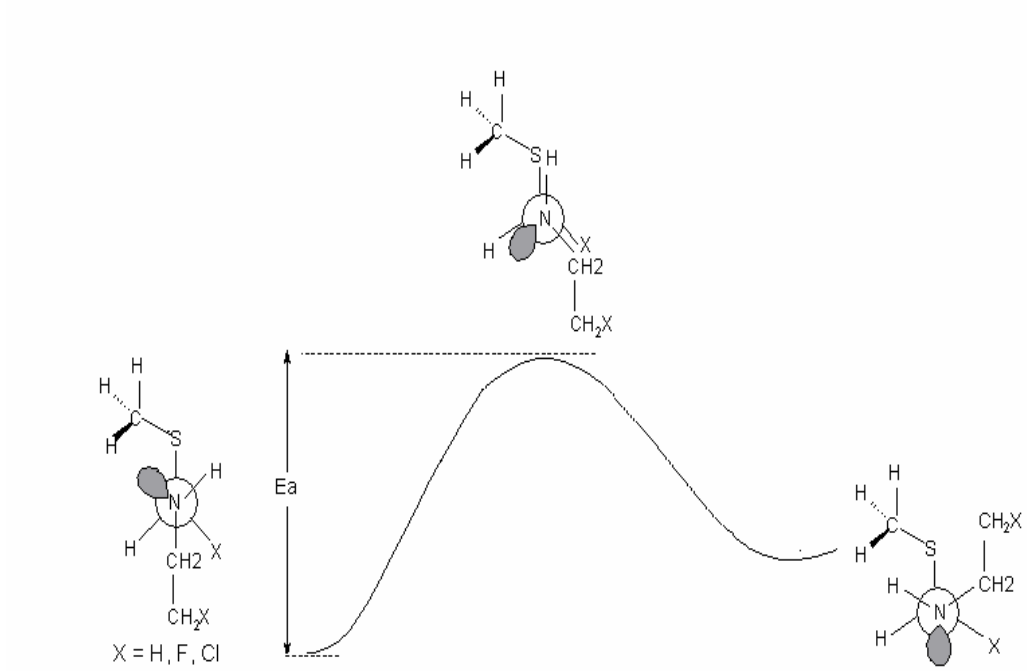
Şekil IV.11 I-A-F ve I-A-Cl bileşiklerinin dönme enerji grafiği



Şekil IV.12 I-C-H bileşiğinin dönme enerji grafiği



Şekil IV.13 II-X bileşiklerinin dönme enerji grafiği



Şekil IV.14 III-X bileşiklerinin dönme enerji grafiği

Tablo IV.21 Gaz fazındaki antiperiplanar durmayan konformerlerin antiperiplanar duruma gelmesi için aşması gereken dönme enerji engelleri

Moleküller	E_a (kcal/mol)
I-A-F	5.29
I-A-Cl	5.72
I-C-H	6.64
II-H	7.10
II-F	10.50
II-Cl	10.51
III-H	4.27
III-F	7.18
III-Cl	11.67

Tablo IV.22 Sulu fazındaki antiperiplanar durmayan konformerlerin antiperiplanar duruma gelmesi için aşması gereken dönme enerji engelleri

Moleküller	E_a (kcal/mol)
I-A-Cl	10.17
II-F	8.33
II-Cl	14.97
III-F	11.44
III-Cl	14.41

Hesaplamalar sonucu gaz ve sulu fazda bulunan antiperiplanar durmayan konformerlerin, antiperiplanar duran konformerlere dönüşmesi için aşmaları gereken dönme enerji engellerinin sayısal değerleri Tablo IV.21 ve Tablo IV.22’de verilmiştir.

Gaz fazında I no’lu molekülde I-A-Cl, I-A-F, I-C-H bileşikler antiperiplanar durmamakta ve enerji engelleri 5.72-6.64 kkal/mol aralığında olmaktadır. Gaz fazında II ve III no’lu moleküllerin farklı süstitüent içeren konformerlerinin hiçbir antiperiplanar durmamaktadır ve dönme enerji engelleri 4.27-11.67 kkal/mol arasındadır. Görüldüğü gibi II ve III no’lu moleküllerin dönme enerji engelleri III-H dışındakilerde, I no’lu moleküle göre daha fazladır. Yani enzimi daha uzun süre inhibe edebilirler. Bu sonuç Tablo IV.5 ile Tablo IV.6’daki bulunma yüzdeleri ve Tablo IV.9-IV.20’nin değerlendirilmesinden elde edilen intramoleküler etkileşimlerin sonuçları ile bağdaşmaktadır. Çünkü bu sonuçlarda da II ve III no’lu moleküllerin antiperiplanar durmama oranının daha yüksek olması nedeniyle enzimi daha uzun süre inhibe edeceği öngörülmüştür.

Gaz fazın dönme enerji engelleri incelenirse, I-A için antiperiplanar durmayan konformerlerin dönme enerjileri I-A-Cl>I-A-F şeklindedir. II no’lu molekül için sıralama II-Cl>II-F>II-H, III no’lu bileşikte de sıralama III-Cl>III-F>III-H şeklindedir. Görülmektedir ki her üç molekülde de Cl bağlı türevler en yüksek enerji engeline sahip olmaktadır. Dolayısıyla enzimi daha uzun süre inhibe edebilecekleri düşünülebilir.

Aynı incelemeler sulu faz için de yapılırsa, Tablo IV.7-IV.8’de görüldüğü gibi, sulu fazdaki I no’lu moleküldeki I-A-Cl hariç bütün bileşiklerin ve II ve III no’lu molekülde ise II-H ve III-H bileşiklerinin antiperiplanar durduğu görülür. Antiperiplanar durmayan diğer bileşiklerin dönme enerji engelleri Tablo IV.22’de verilmiştir. I, II ve III no’lu moleküllerde, gaz fazında olduğu gibi Cl bağlı konformerler en yüksek dönme enerji engeline sahip olmaktadır. Hatta bu değerler (14.97, 14.41 kkal/mol) gaz fazındakiler de dahil olmak üzere bütün moleküller içinde en yüksek enerji engeli değerleridir.

Yani genel olarak her iki fazda da II ve III no’lu moleküllerin enzimi daha uzun süre inhibe etmeleri ve Cl bağlı türevlerinin inhibisyon süresinin en uzun olması beklenir. Bu sonuçlar da daha önce elde edilen verilerle örtüşmektedir.

IV.4. KONFORMASYONEL ENERJİ FARKLARI

Aşağıda gaz fazı ve sulu faz için, antiperiplanar durmayan konformerin antiperiplanar hale geçmesi durumunda, her iki hal arasındaki enerji farkları gösterilmiştir. Tablo IV.23'e bakılırsa, bu konformasyon değişiminin endotermik olduğu görülür. Gaz fazında en az endotermik olanlar, hidrojen içeren I-C-H, II-H ve III-H bileşikleridir. Endotermikliğin en çok olduğu moleküller ise klor süstitüentinin bağlı bulunduğu I-A-Cl, II-Cl ve III-Cl bileşikleridir. Yani süstitüent büyüdükçe konformasyonel enerji farkı da büyümektedir ve antiperiplanar konformasyon tercihi azalmaktadır.

Tablo IV.24'te sulu fazdaki konformasyonel enerji farkları listelenmiştir. Sulu fazdaki konformasyonel enerji farkları, gaz fazındakinden daha yüksektir. En yüksek enerji farkına sahip olan molekül her iki fazda da II-Cl'dir.

Genel olarak konformasyonel enerji farklarının, dönme enerji engelleri ile paralel sonuçlar verdiği söylenebilir.

Tablo IV.23 Gaz fazındaki konformasyonel enerji farkları (ΔE = Antiperiplanar konformasyonun enerjisi – Antiperiplanar olmayan konformasyonun enerjisi)

Moleküller	ΔE (kkal/mol)
I-A-Cl	2.47
I-A-F	2.49
I-C-H	1.09
II-H	0.76
II-F	4.51
II-Cl	7.49
III-H	0.76
III-F	3.43
III-Cl	4.65

Tablo IV.24 Sulu fazdaki konformasyonel enerji farkları (ΔE = Antiperiplanar konformasyonun enerjisi – Antiperiplanar olmayan konformasyonun enerjisi)

Moleküller	ΔE (kkal/mol)
I-A-Cl	6.91
II-F	6.29
II-Cl	11.49
III-F	9.29
III-Cl	8.68

BÖLÜM V

GENEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada elektronik ve sterik faktörlerin MAO enziminin aktivitesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla üç farklı molekül belirlenmiş ve belirlenen moleküllere gösterildiği gibi farklı sübstitüentler bağlanmıştır (Şekil I.1). Farklı sübstitüent bağlı bu bileşiklerin molekülün kararlılığına katkısı bulunan konformasyonlarının enerjileri ve bulunma yüzdeleri, antiperiplanar durup durmadıkları da göz önüne alınarak, gaz fazında ve sulu fazda olmak üzere ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo IV.1-IV.8).

Bu moleküllerin en kararlı konformerleri belirlenerek üç boyutlu şekilleri Şekil IV.2-IV.9’da verilmiştir. Etkileşimlerin gözlenebilmesi için moleküllerin kararlılığına katkısı olan konformerlerinin bağ uzunlukları ve elektronik yükleri Tablo IV.9-IV.20’de verilmiştir. Her bir molekülün en kararlı konformerinin intramoleküler etkileşimleri belirlenerek molekülün şekline olan katkıları incelenmiştir. Ayrıca enzim inhibisyonunun incelenmesi açısından önemli olduğu düşünüldüğünden, moleküllerin antiperiplanar durmayan konumdan antiperiplanar duran konuma gelebilmesi için aşması gereken dönme enerji engelleri ve konformasyonel enerji farkları da hesaplanmıştır (Tablo IV.21-IV.24). Moleküllerin enzim inhibisyonları gaz fazı ve sulu faz olmak üzere iki başlık altında incelenmiş ve sonuçlar aşağıda verilmiştir:

V.1. GAZ FAZI SONUÇLARI

V.1.1. Molekül I ve Türevleri

Gaz fazındaki I-A-Cl, I-A-F ve I-C-H haricindeki bileşiklerin hepsi antiperiplanar konformasyonu tercih etmektedir (Tablo IV.5). Bu bileşikler dışında molekül I'e ait diğer bütün bileşikler antiperiplanar durmak istemektedirler. Dolayısıyla bu konformasyona sahip yapıların enzimi inhibe etmeleri beklenmez. Antiperiplanar olmayan üç bileşik içinde bulunma yüzdesi en yüksek olan %95 ile I-A-Cl bileşiğidir yani I-A-Cl kuvvetli şekilde antiperiplanar durmak istememektedir. Bunun nedeni, Cl süstitüenti bağlı bu bileşikte hidrojen bağı ve “nonbonded” etkileşimlerin, diğerlerinden farklı olarak, bileşiğin antiperiplanar olmayan konumda durmasını sağlamalarıdır. Bağ uzunlukları ve elektron yükleri de bu sonucu desteklemektedir. Ayrıca bu bileşiğin; Cl atomunun büyüklüğünden kaynaklanan sterik itmeler sonucunda da bu şekilde durması beklenir.

Tablo IV.5'e tekrar bakılırsa primer amin bileşiklerinin antiperiplanar durma yüzdesinin tersiyer amin bileşiklerine oranla daha fazla olduğu, dolayısıyla enzimi inhibe etme şansının da yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin de sterik engel olacağı düşünülebilir.

I-C-H konformasyonlarının %72 si, I-A-F'ninkilerin ise %58 i antiperiplanar değildir.

Moleküllerin şekillerinde etkili olan intramoleküler etkileşimler her bir molekülün en kararlı konformeri için incelenmiş ve antiperiplanar olan bütün molekülde anomerik etki, bağısız etkileşim ve hidrojen bağı etkileşimlerine rastlanmıştır. I-A-F bileşiğinin kararlılığına katkıda bulunan antiperiplanar olmayan konformerlerinin bulunma yüzdeleri toplamı %58 olmasına rağmen, en kararlı konformeri antiperiplanar olduğu için anomerik etki, bağısız etkileşim ve hidrojen bağı etkileşimleri bu molekülde de görülmektedir. Bileşiğin kararlılığına katkıda bulunan antiperiplanar olmayan konformerlerinin bulunma yüzdeleri toplamı sırasıyla %95 ve %72 olan, en kararlı konformeri de antiperiplanar olmayan I-A-Cl ve I-C-H bileşiklerinin en kararlı konformerlerinin intramoleküler etkileşimleri de tespit edilmiştir. Bu bileşiklerde bağısız etkileşim ve hidrojen bağı etkileşimleri

gözlenmiştir. Bu etkileşimler de moleküllerin antiperiplanar durmamasını sağlamışlardır.

Konformasyonel enerji farkları için Tablo IV.23'e bakıldığında en az endotermik olan moleküllerden birinin I-C-H, endotermikliği en çok olanlardan birinin ise I-A-Cl olduğu görülür. Bu durumda, süstitüent büyüdükçe enerji farkının da yükseldiği ve antiperiplanar durmama eğiliminin arttığı söylenilebilir.

Antiperiplanar olmayan konumu tercih eden I-A-Cl, I-C-H ve I-A-F bileşiklerinin antiperiplanar hale geçebilmeleri için aşmaları gereken dönme enerji engelleri ise yaklaşık 6 kkal/mol kadardır. Bu bileşiklerin enzimi uzun süreli inhibe etmeleri beklenmez (Tablo IV.21).

Antiperiplanar olmayan durumdaki konformasyonlarının bulunma yüzdesi fazla olan ve bu yüzden enzimi inhibe etmesi beklenen I-A-Cl bileşiğinin, aşması gereken dönme enerji engeli II ve III no'lu bileşiklere göre daha azdır. Yani bu bileşiğin MAO enzimini bir süre inaktive etmesi beklenir ancak bu inaktivasyonun II ve III no'lu bileşiklere göre daha kısa süreli olacağı tahmin edilmektedir (Tablo IV.21).

V.1.2. Molekül II ve Türevleri

Tablo IV.6'da gaz fazındaki II-H, II-F, II-Cl bileşiklerinin kararlılığına katkıda bulunan antiperiplanar olmayan konformerlerinin yüzdeleri sırasıyla %80, %93 ve %100'dür. Her bir süstitüentin en kararlı konformerleri de antiperiplanar durmamaktadır. I no'lu molekülün antiperiplanar olmayan bütün bileşiklerinde olduğu gibi II no'lu bileşiklerde de hidrojen bağı ve bağısız etkileşimler görülmüştür. II-H bileşiğinde sadece SCH₃/N türü bağısız etkileşim gözlenirken, II-F ve II-Cl bileşiklerinde hem SCH₃/N türü bağısız etkileşim hem de hidrojen bağı etkileşimi vardır.

Tablo IV.23'e bakılırsa; II no'lu bileşikler içinde ve seçilen bütün bileşikler içinde konformasyonel enerji farkı en yüksek olan bileşiğin II-Cl olduğu görülmüştür. Bu da bu bileşiğin endotermikliğinin fazla olması nedeniyle antiperiplanar durma tercihinin en az olduğunu göstermektedir.

Tablo IV.21'de II no'lu bileşiklerin dönme enerji engelleri 10 kkal/mol'e kadar çıkmaktadır. Ayrıca dönme enerji engelleri büyüklüğüne göre sıralanırsa; bu sıralama II-Cl=II-F>II-H şeklinde olmaktadır. Süstitüent etkisinde sterik ve elektronik faktörlerin birlikte hareket ettiği söylenebilir. Elektron çekici özelliğe sahip F ve Cl

sübstitüentlerinin dönme engelini artırdıkları görülmektedir. Bu artış van der Waals çapındaki artışlardan kaynaklanmış olabileceğinden sterik etkenleri de kapsayacağı düşünülmelidir. Yukarıdaki bilgiler ışığında , özellikle II no'lu bileşiğe Cl bağlandığında antiperiplanar durmama eğiliminin en çok olduğu görülmektedir. Sonuçta II no'lu moleküle benzer yapılara sterik engel sağlayacak gruplar bağlandığında, böyle bileşikler potansiyel MAO inhibitörü olabilirler.

V.1.3. Molekül III ve Türevleri

Tablo IV.6'ya bakılırsa III-H, III-F, III-Cl bileşiklerinin sırasıyla %70, %100 ve %100 antiperiplanar olmayan konformasyonu tercih ettiği görülmektedir. II no'lu bileşiklerde olduğu gibi F ve Cl atomlarının bu tercihi arttırdıkları dikkat çekmektedir. Intramoleküler etkileşimler incelendiğinde antiperiplanar durmayan III no'lu bileşiklerin hepsinde farklı türde bağırsız etkileşimler olduğu görülmektedir ve bu etkileşimler molekülün şekline katkı sağlamaktadırlar.

Tablo IV.23'e bakılırsa; III no'lu bileşikler içinde konformasyonel enerji farkı en yüksek olan bileşiğin III-Cl olduğu görülmüştür. Bu da endotermikliğinin fazla olması nedeniyle bu bileşiğin antiperiplanar durma tercihinin III bileşikleri içinde en az olduğunu göstermektedir.

Tablo IV.21'de dönme enerjileri verilen moleküller antiperiplanar durmak istemediklerinden dönme enerji engellerinin büyüklüğüne bağlı olarak enzimi bir süre inaktive edebilirler. Bu tablo incelenirse I ve II no'lu bileşiklerde olduğu gibi III no'lu bileşiklerde de Cl bağlı bileşiğin dönme enerji farkının en büyük olduğu görülür. Yani antiperiplanar olmayan konformasyondan antiperiplanar konformasyona geçebilmek için aşması gereken enerji engeli, bileşiğe bağlı bulunan grubun büyüklüğüne göre artmaktadır. Bu nedenle dönme engelini sterik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülerek, uygun büyüklükte sübstitüent bağlandığında benzer bileşikler MAO inhibitörü olarak davranabilirler.

İncelenen model bileşiklere sübstitüent etkisini artırarak daha net gözlenmesini sağlamak amacıyla, iki elektron çekici grup aynı anda takılmıştır. Nitekim II ve III bileşiklerinin çoğu, kuvvetli bir şekilde enzimi inhibe edebilecek konformasyonu tercih etmektedirler. Bu bileşiklerin konformasyonel tercihlerinde ve dönme enerji engellerinde sübstitüent etkisi gözlenmiştir.

Konformasyonel tercihlerde sübstitüentin elektronik etkisinin önemli bir rolünün olmadığı gözlenmiştir. Ancak dönme enerji engelini sübstitüentin çeşidinden etkilendiği saptanmıştır.

V.2. SULU FAZ SONUÇLARI

V.2.1. Molekül I ve Türevleri

I no'lu bileşik türevlerinin sulu fazdaki en kararlı konformerleri incelenecek olursa, I-A-H ve I-C-H dışındaki bütün moleküllerin en kararlı konformerlerinin gaz fazındaki en kararlı konformerler ile aynı olduğu görülür. Tablo IV.7'de bulunma yüzdeleri verilen I-A-H ve I-C-H moleküllerinin en kararlı konformerleri ise gaz fazındakilerden farklıdır ve antiperiplanardır. Bu bileşiklerin en kararlı konformerlerinin molekül yapısına katkıda bulunan intramoleküler etkileşimler, sadece antiperiplanar olmasından kaynaklanan anomerik etkileşimlerdir.

Tablo IV.7'ye bakıldığında I no'lu bileşiğin I-A-Cl dışındaki H, F, Cl bağlı diğer konformasyonlarının %65-%98 yüzde aralığında antiperiplanar durduğu görülmektedir. Buradan, sulu fazda bu molekülün I-A-Cl dışındaki bütün konformerlerinin antiperiplanar durması sonucu enzimden hemen ayrılarak enzimi inhibe edemeyeceği sonucu çıkarılabilir. I-A-Cl bileşiğinin ise % 58 gibi çok da yüksek olmayan bir oranda antiperiplanar durmadığı görülmektedir. Bu bileşiğin dönme enerji engeli de 10 kkal/mol ile yüksek bir değerdir (Tablo IV.22). Yani bu bileşiğin molekülün kararlılığına katkısı olan konformasyonlarının antiperiplanar durmaması ve dönme enerji engelini yüksek olması sebebiyle enzimi kısa süreli de olsa inhibe edeceği söylenebilir. Bunun nedeninin bu bileşiğin; Cl atomunun büyüklüğünden kaynaklanan sterik itmeler olacağı düşünülebilir.

V.2.2. Molekül II ve Türevleri

Tablo IV.8'e bakılırsa bu molekülde II-H bileşiğinin %55 gibi bir oranla antiperiplanar durmak istediği görülmektedir. H sübstitüenti F, Cl ile yer değiştirdiğinde ise bu bileşikler yüksek oranlarda antiperiplanar durmak istememektedir. Bu oran II-F bileşiği için %80, II-Cl bileşiği için ise %99'dur.

Molekül şekillerini etkileyen intramoleküler etkileşimler incelenirse en kararlı konformerleri gaz fazdan farklı olan II-H bileşiğinin antiperiplanar durmasını sağlayan anomerik etkidir. Antiperiplanar olmayan II-F bileşiğinde ise sadece hidrojen bağı etkisi görülür.

Tablo IV.22'deki dönme enerji farkları grafiğinde II-Cl ve II-F bileşiklerinin dönme enerji farklarının yüksek olduğu, ancak II-Cl'nin değerinin biraz daha fazla olduğu görülebilir. Aynı şekilde Tablo IV.24 incelenirse II-Cl bileşiğinin konformasyonel enerji farkının II-F'ye göre daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bu da II-Cl'nin antiperiplanar konformasyon tercihinin daha az olduğunu gösterir.

Yani II no'lu bileşikte H bağlı konformerin antiperiplanar durmadığı için enzimi inhibe etmezken, F, Cl bağlı bileşiklerin, özellikle de II-Cl bileşiğinin, enzimi uzun süre inhibe etmeleri beklenir. Bu sonuç ta, daha önce ifade edilen elektronik veya sterik etkinin artması ile enzimin inhibe edilme oranının arttığı düşüncesi ile bağdaşmaktadır.

V.2.3. Molekül III ve Türevleri

Molekül III'e bakıldığında molekül II ile hemen hemen aynı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. III-H bileşiği %77'lik antiperiplanar durma isteği ile enzimi inhibe etme özelliğine sahip değilken, III-F ve III-Cl bileşiklerinin konformerleri ise %100

antiperiplanar durmayarak enzimi uzun bir süre inhibe etme özelliğine sahip olabilirler. Yine buradan elektronik çekiciliği fazla olan sübtüent bağlı bileşiklerin enzimi çok yüksek bir oranda inhibe edebileceği görülmektedir (Tablo IV.8).

Bu bileşiğin üç farklı sübtüent bağlı yapılarının (III-H, III-F, III-Cl) en kararlı konformerleri gaz fazdan farklıdır. Antiperiplanar olan III-H bileşiğinde bu yapıyı destekleyen anomerik etkileşim, III-F ve III-Cl bileşiklerinde ise bağırsız etkileşimler vardır.

Molekül III 'ün F ve Cl bağlı konformerlerinin 11 ve 14 kkal/mol dönme enerji engellerine sahip olmaları (Tablo IV.22) ve konformasyonel enerji farklarının da 8 ve 9 kkal/mol olması enzimi uzunca bir süre inhibe edebileceklerinin bir kanıtıdır (Tablo IV.24).

Gaz fazında ve sulu fazda yapılan çalışmaların ve bu çalışmaların değerlendirmelerinden genel olarak aynı sonuca varılır. II ve III no'lu bileşiklere uygun sübtüentler bağlanması sonucu, enzimi uzun süre inhibe edebilen inhibitörler

elde edilebilir. I no'lu bileşiğin türevlerinin I-A-Cl bileşiği dışında enzimi inhibe etmeleri beklenmez. I-A-Cl bileşiğinin, dönme enerji engelini II ve III'e göre daha az çıkması MAO'yu inhibe etme süresinin az olacağının bir göstergesidir. Aynı şekilde antiperiplanar durmama yüzdesinin de daha düşük çıkması enzimi inhibe etme şansının II ve III'e göre daha az olacağını gösterir. Ayrıca her üç bileşiğe farklı sübstituent bağlanarak elde edilen konformerlerin enzimi inhibe etme süreleri değerlendirilecek olursa, en uzun süre inhibisyon sağlayacak bileşiklerin Cl bağlı bileşikler olduğu söylenilebilir.

Yukarıda anlatılanlara ilaveten, antiperiplanar durmayan bileşiklerin hepsinde bağırsız etkileşim görüldüğü için; enzimi inhibe edebileceği düşünülen bütün moleküllerin konformasyon tercihinde en önemli faktörün bağırsız etkileşimler olması da ilgi çekici bir sonuçtur.

KAYNAKLAR

- [1] <http://lokman.cu.edu.tr/psychiatry/EGITIM/mak/2002-mak-serotonin.htm>
(Erişim Tarihi: Ocak **2005**).
- [2] Testa, B.; Kyburz,E.; Fuhrer,W.; Giger,R.: “Perspectives in Medicinal Chemistry”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, (**1993**) 73-86.
- [3] Silverman, R.B.: “Radical Ideas about Monoamine Oxidase”, *Acc. Chem. Res.*, **28** (**1995**) 335-342.
- [4] Silverman, R.B.; Ding C.Z.: “Chemical Model for a Mechanism of Inactivation of Monoamine Oxidase by Heterocyclic Compounds. Electronic Effects on Acetal Hydrolysis”, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (**1993**) 4571-4576.
- [5] Nishimura, K.; Lu, X.; Silverman, R.B.: “Inactivation of Monoamine oxidase B by Analogues of the Anticonvulsant Agent Milacemide (2-(n-Pentylamino)acetamide)”, *J. Med. Chem.*, **36** (**1993**) 446-448.
- [6] Silverman, R.B.; Hawe P.H.: “Sar Studies of Fluorine- Substituted Benzylamines and Substituted 2-Phenylethylamines as Substrates and Inactivators of Monoamine Oxidase B”, *J. Enzyme Inhibition*, **9** (**1995**) 203-215.
- [7] Lu, X.; Rodriguez M.; Gu W.; Silverman, R.B.: “Inactivation of Mitochondrial Monoamine Oxidase B by Methylthio-Substituted Benzylamines”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **11** (**2003**) 4423-4430.
- [8] Palmer S.L.; Mabic, S.;Castagnoli, N.: “Probing the Active Sites of Monoamine Oxidase A and B with 1,4-Disubstituted Tetrahydropyridine Substrates and Inactivators”, *J. Med. Chem.*, **40** (**1997**) 1982-1989.
- [9] Ding, C.Z.; Silverman, R.B.: “Selective Inactivation of Monoamine Oxidase B by Aminoethyl 3-Chlorobenzyl Ether”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **3** (**1993**) 2077-2078.

- [10] 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.
- [11] <http://www.genetikbilimi.com/genbilim/enzimler.htm> (Erişim Tarihi: Ocak 2005).
- [12] Tekman ř.; Öner N.: "Genel Biyokimya Dersleri", İstanbul Üniversitesi Yayınları, Eczacılık Fakóltesi, 5. Baskı, İstanbul, Türkiye, (1994) 343.
- [13] şenvar, C.: "Kimyasal Kinetik ve Makromoleküller", Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 4 (1986) 260.
- [14] Stryer L.: Biochemistry, W.H. Freeman and Company, Standford Univ., 3 Edition, New York, U.S.A., (1988), 187-198
- [15] Durmuş M.: "2-Süstitüe-Metiltiyoetilamin Türevlerinin Konformasyonel Analizi", *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (2003) 8-18
- [16] Lehninger A.L.: "Principles of Biochemistry", Worth Publishers Inc., 4. Ed., New York, (1986), 223-225.
- [17] Franot, C.; Mabic, S.; Castognali, N.: "Chemical Model Studies on the Monoamine Oxidase-B Catalyzed Oxidation of 4-Substitued 1-Metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 5 (1997) 1519-1529.
- [18] <http://www.geocities.com/biyolojikpsikiyatri/sol22.htm> (Erişim Tarihi: Ocak 2005).
- [19] Kahraman, V.: "Biyolojik Aktif Amino Eter Sentezleri", *Doktora Tezi*, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (2001)
- [20] Silverman, R.B.; Hoffman S.J.; Catus W.B.: "A Mechanism for Mitochondrial Monoamine Oxidase-Catalyzed Amine Oxidations", *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 7126-7128.
- [21] Silverman, R.B.: "Effect of α -Methylation on the İnactivation of Mitochondrial Monoamine Oxidase by N-(1-methylcyclopropyl)benzylamine", *Biochemistry*, 23 (1984) 5206-5213.
- [22] Miller, J.R.; Edmondson, D.E.: "Structure-Activity Relationships in the Oxidation of Para-Substituted Benzylamine Analogues by Human Liver Monoamine Oxidase A", *Biochemistry*, 38 (1999) 13670-13683.
- [23] Silverman, R.B.: "Electron Transfer Chemistry of Monoamine Oxidase", In *Advances in Electron Transfer Chemistry*, JAl Pres Inc., 2 (1992) 177-209.

- [24] Yelekçi, K.; Silverman, R.B.: "Effects of the Locus of the Oxygen Atom in Amino Ethers on the Inactivation of Monoamine Oxidase B", *J. Enz. Inhib.*, 13 (1998) 31-39.
- [25] Erdem, S.S.; Yelekçi, K.: "Computer Modeling of Oxygen Containing Heptylamines as Monoamine Oxidase Inactivators", *Journal of Molecular Structure (Teochem)*, 572 (2001) 97-106.
- [26] Erdem, S.S.: "Hesapsal Organik Kimya Ders Notları", Marmara Üniv., (2001).
- [27] Tsuzuki S.; Uchimaru T.; Tanabe K.: "Conformational Analysis of 1,2-Dimethoxyethane by ab Initio Molecular Orbital and Molecular Mechanics Calculations: Stabilization of the TGG' Rotamer by the 1,5 CH₃/O Nonbonding Attractive Interaction", *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 1346-1350.
- [28] Hehre, W.J.; Radom, L. ; Schleyer, P.v.R.; Pople, J.A.: "Ab Initio Molecular Orbital Theory", 1 st Ed, Wiley-Interscience Publication, New York, U.S.A., (1986), 350-359.
- [29] Carey, F.A.; Sundberg, R.J.: "Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms", 2 nd Ed., Plenum Press, New York, USA, (1985) 179-190.
- [30] Clark, T.: "A Handbook of Computational Chemistry, A Practical Guide to Chemical Structure and Energy Calculations", 1 st Ed, Wiley-Interscience Publication, New York, U.S.A., (1985), 99-101.
- [31] Hehre, J.W.: "Spartan Plus", WaveFunction, U.S.A., (1997) 129-136.
- [32] Foresman, J.B.; Frisch, A.: "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Second Ed., Gaussian, Inc., Pittsburg, U.S.A., (1996).
- [33] PC Spartan Pro, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Avenue, Suite 370 Irvine, CA 92612 U.S.A.
- [34] Chambers C.C.; Hawkins G.D.; Cramer C.J.; Truhlar D.G.: "Model for Aqueous Solvation Based on Class IV Atomic Charges and First Solvation Shell Effects", *J. Phys. Chem.*, 100 (1996), 16385-16398.
- [35] Erdem, S.S.: "A Theoretical Investigation of Solvent Effect on the Conformational Equilibria of 2-Substitued Cyclohexanone Ketal Derivatives", *Doktora Tezi*, Boğaziçi Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (1995)

EKLER

Boltzmann Dağılımını Kullanarak Konformerlerin Yüzde Hesabı [35]

a, b ve c gibi üç farklı konformer olan bir molekül örnek alınırsa, konformerlerin yüzde dağılımları aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir.

P_a = Konformer a' nın popülasyonu

P_b = Konformer b' nin popülasyonu

P_c = Konformer c' nin popülasyonu

E_a = Konformer a' nın enerjisi

E_b = Konformer b' nin enerjisi

E_c = Konformer c' nin enerjisi

%a = Konformer a' nın yüzdesi

%b = Konformer b' nin yüzdesi

%c = Konformer c' nin yüzdesi

T = Sıcaklık = 309.5

R = Gaz sabiti = 1.9872 kal.K⁻¹.mol⁻¹

$$P_a = \frac{e^{-E_a / RT}}{e^{-E_a / RT} + e^{-E_b / RT} + e^{-E_c / RT}}$$

$$\frac{1}{P_a} = \frac{e^{-E_a / RT} + e^{-E_b / RT} + e^{-E_c / RT}}{e^{-E_a / RT}}$$

$$\frac{1}{P_a} = 1 + e^{(E_a - E_b) / RT} + e^{(E_a - E_c) / RT}$$

$$P_a = \frac{1}{1 + e^{(E_a - E_b) / RT} + e^{(E_a - E_c) / RT}}$$

Yukarıda a konformeri için yapılan işlemlerin aynısı, b ve c konformerleri için yapılacak olursa;

$$P_b = \frac{1}{1 + e^{(E_b - E_a)/RT} + e^{(E_b - E_c)/RT}}$$

$$P_c = \frac{1}{1 + e^{(E_c - E_a)/RT} + e^{(E_c - E_b)/RT}}$$

denklemleri elde edilir. Konformerlerin yüzdeleri

$$\% a = 100 \times P_a$$

$$\% b = 100 \times P_b$$

$$\% c = 100 \times P_c$$

ile bulunur.

ÖZ GEÇMİŞ

ŞAHSİ BİLGİLER

Adı- Soyadı : Arzu (KIRSAKAL) ÇİĞİT
Doğum tarihi : 12/01/1980
Doğum yeri : İstanbul
Medeni hali : Evli
Ev Adresi : Konak M. Konak C. Nevzatbey ap. B Blok
No:74-1 NİLÜFER-BURSA

EĞİTİM DURUMU

İlkokul : Orhan Veli İlk.Okulu
Orta okul : Kadıköy Kız Lisesi-Orta kısmı
Lise : Çapa Anadolu Öğretmen Lisesi
Lisans : M. Ü. Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü

İŞ TECRÜBESİ

Atasay Kuyumculuk-Üretim (Stajer)-2000
Kenan Evren Lisesi (Öğretmenlik Stajı)-2000
İlsan&İltaş İlaç San.-Ar-Ge Analisti-2002/2003
BİL/Bursa Dersanesi-Kimya Öğretmeni-2004
Uludağ Çınar Dersanesi/Bursa-Kimya Öğretmeni-2005