

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARA-SÜBSTİTÜE BENZİLAMİNLERİN
MONOAMİN OKSİDAZ İLE TEPKİMELERİNDE
YAPI-AKTİFLİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Oğuz CAN
(Kimya Öğretmeni)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Safiye ERDEM

İSTANBUL 2007

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PARA-SÜBSTİTÜE BENZİLAMİNLERİN
MONOAMİN OKSİDAZ İLE TEPKİMELERİNDE
YAPI-AKTİFLİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Oğuz CAN

(Kimya Öğretmeni)

(141102620020230)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Safiye ERDEM

İSTANBUL 2007

ÖNSÖZ

Sonsuz hoşgörü, anlayış ve yardımlarından dolayı danışman hocam Sayın Doç. Dr. Safiye ERDEM'e,

İstatistiksel hesaplamalarda bana yol gösteren ve yardım eden Sayın Dr. Birsen ERDOĞAN'a,

Görüş, öneri ve yardımlarıyla tezime katkıda bulunan Oğuz TÜRÜNÇ, Vildan ENİS, Mehmet Ali AKYÜZ, Gül ALTINBAŞ, Mustafa KÖKTÜRK ve Mehmet DURMUŞ'a,

Yüksek Lisansa yeniden başlaman ve bitirmem için bana destek olan ve sabır gösteren, yaşama sevincim, biricik eşim Nilüferim'e çok teşekkür ederim.

Haziran 2007

Oğuz CAN

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
SUMMARY	VII
YENİLİK BEYANI	IX
SEMBOL LİSTESİ	X
KISALTMALAR	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
TABLO LİSTESİ	XIV
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER	4
II.1. ENZİMLER	4
II.1.1. Enzimlerin Yapısı	4
II.1.2. Enzimlerin Özgüllüğü ve Lokalizasyonu	5
II.1.3. Enzimlerin Sınıflandırılması	6
II.1.4. Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi	6
II.1.4.1. Enzim Konsantrasyonunun Etkisi	7
II.1.4.2. Substrat Konsantrasyonunun Etkisi	7
II.1.4.3. Enzimatik Aktiviteye Isının Etkisi	7
II.1.4.4. pH'nın Enzim Aktivasyonunda Rolü	7
II.1.4.5. Zamanın Rolü	7
II.1.5. Flavın Koenzimleri	7
II.1.6. Enzim Katalizli Reaksiyon Kinetiği	9

II.1.6.1. Kinetik Parametrelerin Ölçülmesi	10
II.1.6.2. Enzim Kataliz Mekanizmaları	11
II.1.7. Enzim İnhibisyonu	12
II.1.8. Aktivasyon Enerjisi	12
II.1.9. Aktif Bölgedeki Değişiklikler	13
II.2. MONOAMİN OKSİDAZ (MAO)	13
II.2.1. Monoamin Oksidaz'ın Fonksiyonu	14
II.2.2. Önerilen MAO Mekanizmaları	16
II.2.2.1. Tek Elektron Transfer (SET) Mekanizması	16
II.2.2.2. Hidrojen Atomu Transferi (HAT) Mekanizması	17
II.2.2.3. Polar Nükleofilik Mekanizma	18
II.2.2.4. Hidrür Mekanizması	21
II.3. KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZLERİ(QSAR)..21	
II.3.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi Nedir?	21
II.3.2. QSAR Analizi Hangi Amaçlar İçin Kullanılır?	22
II.3.3. Fizikokimyasal Parametrizasyon	23
II.3.3.1. Hidrofobik Parametreler	25
II.3.3.2. Elektronik Parametreler	25
1. Elektronik Sübstituent Sabitleri	26
1.a. Sigma (σ) Elektronik Sübstituent Sabitleri	26
2. Diğer Elektronik Sübstituent Sabitleri	27
II.3.3.3. Elektronik Moleküler Parametreler	28
II.3.3.4. Kuantum Mekanik Parametreler	28
II.3.3.5. Sterik Parametreler	28
II.3.3.6. Geometrik Özellikleri Tanımlayan Parametreler	29
1. Taft'ın Sterik Sübstituent Sabiti (E_s)	29
II.4. HESAPSAL YÖNTEMLERLE REAKSİYON MODELLEME ...	30
II.4.1. Reaksiyon Kinetiği ve Hızı	32
BÖLÜM III. YÖNTEM	34
III.1. HESAPSAL YÖNTEMLER	34
III.1.1. Hartree-Fock SCF Metodu ve Temel Kümeler	34
III.1.1.1. Minimum Temel Küme	35
III.1.1.2. Bölünmüş Valans (Split-Valance) Temel Kümesi	35
a. Polarizasyon Fonksiyonları	36
b. Difüzyon Fonksiyonları	36
III.1.2. HF Ötesi Yöntemler ve Elektron Korelasyonu	37
III.1.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)	37
III.1.3.1. Saf DFT Yöntemleri	37
III.1.3.2. Hibrit Fonksiyoneller	38
III.2. ÇÖZÜCÜ İÇİNDE MODELLEME	39
III.2.1. Çözücü Modelleri	39
III.3. HESAPLAMALAR	40
BÖLÜM IV. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	42
IV.1. REAKSİYON MEKANİZMASI	42
IV.2. OPTİMİZE YAPILAR VE ENERJİLER	45

IV.3. AKTİFLEŞME ENERJİLERİ VE HIZ SABİTLERİ	48
IV.4. SÜBSTİTÜENT ETKİSİ	53
IV.4.1. MAO Aktivasyon Hızı ve Sübstituent İlişkisi	53
IV.4.2. Atom Yükleri ve Sübstituent İlişkisi	57
IV.4.3. Bağ Uzunlukları ve Sübstituent İlişkisi	63
 BÖLÜM V. GENEL DEĞERLENDİRME	75
 V. 1. REAKSİYON HIZLARI	75
V. 2. ATOM YÜKLERİ	76
V. 3. BAĞ UZUNLUKLARI	77
 KAYNAKLAR	80
 EKLER	84
 ÖZGEÇMİŞ.....	107

ÖZET

PARA-SÜBSTİTÜE BENZİLAMİNLERİN MONOAMİN OKSİDAZ İLE TEPKİMELERİNDE YAPI-AKTİFLİK İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Monoamin oksidaz MAO A ve MAO B olarak bilinen, birbirlerine yaklaşık %70 benzerlik gösteren iki izomerik flavoenzimdir. Her iki formun substrat oksidasyonunu aynı mekanizmayla katalizlediğine inanılmaktadır. Literatürde çok sayıda çalışma olmasına karşın MAO katalizindeki amin oksidasyonunun ayrıntılı mekanizması hala tamamen anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada, DFT/B3LYP/6-31G* metodunu içeren kuantum kimyasal hesaplamaları kullanarak, son yıllarda ileri sürülen modifiye polar nükleofilik mekanizma araştırılmıştır. Enzimin aktif bölgesindeki reaksiyonu temsil etmek için ve para sübstitüent etkisini araştırmak için, flavin ve 11 p-X-sübstitüe benzilamin substrat analogları ($X=N(CH_3)_2$, OH, OCH₃, CH₃, H, F, Cl, Br, OCCH₃, CF₃, NO₂) arasındaki reaksiyonlar modellendi. İleri sürülen polar nükleofilik mekanizmanın ve önceki PM3 hesaplama sonuçlarının aksine, B3LYP/6-31G* metodu kovalent bağlı ara ürün yapısını optimize edemedi. Reaksiyon herhangi bir ara ürün olmadan tek basamakta gerçekleşti. Bütün reaktant ve geçiş konumu yapıları tamamen optimize edildi ve tanımlandı. Tüm reaksiyonlar için aktivasyon enerjileri ve hız sabitleri hesaplandı.

Sonuçlar benzilaminin para pozisyonundaki elektron veren grupların reaksiyon hızını artırdığını gösterdi. Hesaplanan hız sabitlerinin logaritması (log k) ile sübstitüent elektronik sabiti (σ) arasında doğrusal fakat ters bir korelasyon elde edildi. Bu sonuçlar benzilamin analoglarının MAO A'yı indirgemedeki para sübstitüentlerin etkisini gösteren daha önceki kinetik deneylere ters düşmektedir. Dahası, bu sonuçlar önerilen polar nükleofilik mekanizma yerine, doğrudan hidrür transfer mekanizmasıyla uyum göstermektedir. Bu sebeple modellenen reaksiyon, polar nükleofilik mekanizma yerine muhtemelen doğrudan hidrür transferine işaret etmektedir. Buna ek olarak hesaplanan log k değerleri, MAO A'daki flavinin

indirgenme hızı ile yalnızca zayıf bir korelasyon vermekte ve MAO B indirgenme hızı ile hemen hemen hiç korelasyon vermemektedir. Deneysel ölçümlerin hatasız olduğu varsayılırsa hesaplanan hidrür transfer mekanizmasıyla deneysel reaksiyon hızları arasındaki korelasyonun zayıflığı MAO katalizinde hidrür mekanizmasının çalışmadığını göstermektedir. Diğer yandan deneysel ölçümlerin de bazı hatalar içerebilme ihtimali göz önüne alındığında, D-aminoasit oksidaz enzimi için son zamanlarda çözümlenmiş ve kabul edilmiş olan doğrudan hidrür transferi mekanizmasını MAO için de önermekteyiz.

Haziran 2007

Oğuz CAN

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN THE REACTION OF PARA-SUBSTITUTED BENZYLAMINES WITH MONOAMINE OXIDASE

Monoamine oxidases are two isozymic flavoenzymes with ~70% sequence identities, known as MAO-A and MAO-B. It is believed that the two forms catalyze substrate oxidation by the same mechanism. Although a considerable amount of work has accumulated in the literature, the detailed mechanism of amine oxidation in MAO catalysis is still not completely understood.

In the present work, we investigated the proposed, recently modified polar nucleophilic mechanism using quantum chemical calculations employing the density functional B3LYP/6-31G* method. In order to mimic the reaction at the enzyme's active site and to investigate the effect of the para substituent, the reactions between the flavin and 11 *p*-X-substituted benzyl amine substrate analogs (X=N(CH₃)₂, OH, OCH₃, CH₃, H, F, Cl, Br, OCCH₃, CF₃, NO₂) were modeled. Contrary to the proposed polar nucleophilic mechanism and to the results of previous PM3 calculations, B3LYP/6-31G* method could not optimize a covalently bound adduct intermediate. The reaction was concerted without any intermediate. The structures of all reactants and transition states were fully optimized and characterized. Activation energies and rate constants of all the reactions were calculated.

The results showed that electron-donating groups at the para position of benzylamine increase the reaction rate. A linear, but inverse correlation between the log of the calculated rate constants (log *k*) and the electronic parameter (σ) of the substituent was obtained. These results are contrary to the previous kinetic experiments on the effect of *p*-substituents on the reduction of MAO-A by benzyl amine analogs. Moreover, they are in agreement with a direct hydride transfer mechanism instead of the proposed polar nucleophilic mechanism. Therefore, the modeled reaction probably represents a direct hydride transfer rather than the polar nucleophilic one. In addition, the calculated log *k* values showed only a weak

correlation with the rate of reduction of the flavin in MAO-A and almost no correlation with the reduction of MAO-B. Assuming that the experimental measurements are error free, lack of correlation between the calculated hydride transfer mechanism and the experimental reaction rates suggests that the hydride mechanism is not operating in MAO catalysis. On the other hand, if we take into account the possibility that the experiments may also involve some error, then we propose a direct hydride transfer mechanism for MAO catalysis, similar to the recently solved and accepted mechanism of D-aminoacid oxidase enzyme.

June 2007

Oğuz CAN

YENİLİK BEYANI

Monoamin oksidaz, serotonin, dopamin, adrenalin ve noradrenalin gibi bir çok neurotransmitter aminin oksidasyonundan sorumlu bir flavo enzimdir. Enzimin MAO-A ve MAO-B olarak adlandırılan substrat ve inhibitör seçiciliğine sahip iki izomeri bulunmaktadır. MAO-A seçici inhibitör bileşikler anti-depresan etki gösterirlerken MAO-B seçici inhibitör bileşikler Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılırlar. Ancak, yıllardan beri çok sayıda deneysel çalışma yapılmasına rağmen, bu önemli enzimin amin oksitleme mekanizması hala aydınlatılamamıştır ve teorik modellemelerin de deneysel verilerle birlikte kullanılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Ancak, uluslararası alanda MAO mekanizmasını aydınlatmaya yönelik hesaplamalı çalışmalar sadece bizim grubumuz tarafından yapılmaktadır. Bu nedenle, yapılan bu tez çalışması da daha öncekiler gibi özgündür ve bu amaca yönelik yeni ve önemli bulgular sunmaktadır. Örneğin, bu tezde yapılan hesaplamalar sonucu, literatürde yüksek enerji gerektireceği sanılarak gözardı edilen hidrür mekanizmasının aslında geçerli olma ihtimali ortaya çıkmıştır. Bu bulgular en kısa zamanda yayına hazırlanacaktır.

Haziran 2007

Doç. Dr. Safiye ERDEM

Oğuz CAN

SEMBOL LİSTESİ

V	: Reaksiyon hızı
$V_{\max}$	: Reaksiyonun maksimum hızı
K_m	: Michaelis sabiti
K_d	: Disosiasyon sabiti
k_{cat}	: Kataliz hızı sabiti
σ	: Elektronik süstitüent sabiti
E_s	: Sterik süstitüent sabiti
$\log P$	: Partisyon katsayı sabiti
R_M	: Kromatografik dağılım sabiti
Ψ	: Dalga fonksiyonu
Ψ_0	: Temel durum moleküler dalga fonksiyonu
f	: Hidrofobik fragment sabiti
k_H	: Nonsüstitüe bileşimin kimyasal reaktivite oran sabiti
k_x	: Süstitüe türevin kimyasal reaktivite oran sabiti
$\Delta G^\#$	: Reaksiyon Serbest Enerjisinin Değişimi
k	: Reaksiyon hız sabiti
k_b	: Boltzman sabiti
T	: Sıcaklık ($^\circ\text{K}$)
h	: Planck sabiti
c	: Konsantrasyon
R	: Evrensel gaz sabiti
$\text{\AA}$	: Angstrom
ZPE	: Sıfır Noktası Titreşim Enerjisi
E_d	: Termal enerji düzeltmesi,
H_d	: Entalpi düzeltmesi,
G_d	: Serbest enerji düzeltmesi,
$E+ZPE$	: Elektronik ve sıfır noktası enerji toplamı,
E^T	: Elektronik ve termal enerji toplamı,
H^T	: Elektronik ve termal entalpi toplamı,
G^T	: Elektronik ve termal serbest enerji toplamı
R	: Korelasyon sabiti
F	: Her noktanın ortalama değere uyumunu gösteren oran
P	: Elde edilen korelasyonun anlamsız olma olasılığı oranı

KISALTMALAR

E	: Enzim
S	: Substrat
ES	: Enzim-Substrat Kompleksi
P	: Ürün
EP	: Enzim-Ürün Kompleksi
PC	: Ürün Kompleksi
FAD	: Flavin Adenin Dinükleotid
FMN	: Flavin Mononükleotid
MAO	: Monoamin Oksidaz
SET	: Single Electron Transfer (Tek Elektron Transferi)
HAT	: Hydrogen Atom Abstraction (Hidrojen Atomu Transferi)
QSAR	: Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri
IRC	: Intrinsic Reaction Coordinate
MM	: Moleküler Mekanik
QM	: Kuantum Mekanik
HF	: Hartree Fock
SCF	: Self-Consistent Field
LCAO	: Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu
MO	: Moleküler Orbital
AO	: Atomik Orbital
STO	: Slater Tipi Orbitaller
B3LYP	: Becke'nin Lee-Young-Parr ile üç parametrelili hibrit fonksiyoneli
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Kuramı
AM1	: Austin Model 1
PM3	: Parametric Method 3
MP2	: Moller-Pleset Perturbation 2
SCRF	: Self-consistent Reaction Field
PCM	: Polarized Continuum Model
IPCM	: Isodensity PCM
SCI-PCM	: Self-consistent Isodensity Polarized Continuum Model
GK	: Geçiş Konumu
RK	: Reaktant Kompleksi
PE	: Potansiyel Enerji

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil II.1. Riboflavin Vitaminin Yapısı	8
Şekil II.2. Flavın Koenziminin Farklı Oksidasyon Dereceleri	9
Şekil II.3. Enzim-Katalizli Reaksiyonların Substrat Konsantrasyonuna [S] Bağlı Hız Değişimi	10
Şekil II.4. Lineweaver-Burk Double-Reciprocal Grafiği	11
Şekil II.5. MAO'nun Seçici Substrat ve İnhibitörleri	14
Şekil II.6. Monoamin Oksidaz'ın Aktif Bölgesindeki FAD	14
Şekil II.7. MAO Katalizli Deaminasyon	15
Şekil II.8. Noradrenalin ve Dopaminin Yapıları	15
Şekil II.9. MAO Katalizinde Set Oksidasyon Mekanizması	16
Şekil II.10. Flavinin İndirgenmesi	17
Şekil II.11. Tek Elektron Transferli Mekanizma	17
Şekil II.12. HAT Mekanizması	18
Şekil II.13. MAO Katalizli Polar Mekanizma	19
Şekil II.14. MAO Katalizli Modifiye Polar Mekanizma	20
Şekil II.15. Hidrür Mekanizması	21
Şekil IV.1. Polar Nükleofilik Mekanizma	42
Şekil IV.2. Reaksiyon Koordinatı	43
Şekil IV.3. S. S. Erdem tarafından Optimize Edilmiş Moleküllerin Üç Boyutlu Yapıları	43
Şekil IV.4. Hidrür Mekanizması	45
Şekil IV.5. 284.05 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile MAO A'ya Ait Deneysel Hız Sabitlerinin Logaritması Arasındaki Korelasyon	52
Şekil IV.6. 298.15 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile MAO B'ye Ait Deneysel Hız Sabitlerinin Logaritması Arasındaki Korelasyon	53
Şekil IV.7. 284.05 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	54
Şekil IV.8. 298.15 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	54
Şekil IV.9. 284.05 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Sterik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	55
Şekil IV.10. 298.15 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Sterik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	56
Şekil IV.11. C14 Atomunun Geçiş Konumundaki Yüğü ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	58
Şekil IV.12. C14 Atomunun Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumundaki Yük Farkı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	58

Şekil IV.13.	H15 Atomunun Reaktant Kompleksindeki Yüğü ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	59
Şekil IV.14.	N11 Atomunun Reaktant Kompleksindeki Yüğü ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	60
Şekil IV.15.	N5 Atomunun Reaktant Kompleksindeki Yüğü ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	61
Şekil IV.16.	N1 Atomunun Geçiş Konumundaki Yüğü ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	62
Şekil IV.17.	O23 Atomunun Geçiş Konumundaki Yüğü ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	63
Şekil IV.18.	Geçiş Konumunda N11–C14 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	64
Şekil IV.19.	N11–C14 Bağ ının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Fark ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	65
Şekil IV.20.	Elektron Çeken Gruplar İçin Geçiş Konumunda N11-C14 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	65
Şekil IV.21.	Elektron Veren Gruplar İçin Geçiş Konumunda N11-C14 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	66
Şekil IV.22.	Geçiş Konumunda C14-H15 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	67
Şekil IV.23.	C14-H15 Bağ ının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Fark ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	67
Şekil IV.24.	Geçiş Konumunda H15-N5 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	68
Şekil IV.25.	Geçiş Konumunda C14-C17 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	69
Şekil IV.26.	Elektron Çeken Gruplar İçin Geçiş Konumunda C14-C17 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	69
Şekil IV.27.	Elektron Veren Gruplar İçin Geçiş Konumunda C14-C17 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	70
Şekil IV.28.	Geçiş Konumunda C4a-N11 Bağ ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	71
Şekil IV.29.	C4a-N11 Bağ ının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Fark ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	71
Şekil IV.30.	Elektron Çeken Gruplar İçin C4a-N11 Bağ ının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Fark ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	73
Şekil IV.31.	Elektron Veren Gruplar İçin C4a-N11 Bağ ının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Fark ı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon	74
Şekil V.1.	Geçiş konumunda, elektron çeken grupların, polar mekanizmaya göre rezonans yapıları	79

TABLO LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Tablo IV.1. Geçiş Konumunda, Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 298.15 °K de Hesaplanmış Enerji Değerleri	46
Tablo IV.2. Geçiş Konumunda, Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 284.05 °K de Hesaplanmış Enerji Değerleri	47
Tablo IV.3. Reaktant Kompleksinde, Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 298.15 °K de Hesaplanmış Enerji Değerleri	47
Tablo IV.4. Reaktant Kompleksinde, Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 284.05 °K de Hesaplanmış Enerji Değerleri	48
Tablo IV.5. Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler için, 298.15 ve 284.05 °K de Hesaplanmış Aktifleşme Enerjileri	49
Tablo IV.6. Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 298.15 °K de Hesaplanmış ve Literatürden MAO B İçin Elde Edilmiş Hız Sabitleri	50
Tablo IV.7. Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 284.05 °K de Hesaplanmış ve Literatürden MAO A İçin Elde Edilmiş Hız Sabitleri	51
Tablo IV.8. $\log k_{\text{hesaplanan}}$ ile Farklı Parametrelerin Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	56
Tablo IV.9. Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) Yapılarındaki Önemli Atomlara Ait Atom Yükleri ve Elektronik Sübstitüent Sabiti σ ile Doğrusal Korelasyonundan Elde Edilen R Değerleri	57
Tablo IV.10. Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) Yapılarındaki Önemli Atomlara Ait Bağ Uzunlukları ve Elektronik Sübstitüent Sabiti σ ile Doğrusal Korelasyonundan Elde Edilen R Değerleri	63
Tablo IV.11. Elektron çeken ve Elektron Veren Grupların, Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) Yapılarındaki C4a-N11 Bağı ve Elektronik Sübstitüent Sabiti σ ile Doğrusal Korelasyonundan Elde Edilen R Değerleri	72

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Monoamin Oksidaz (EC 1.4.3.4; MAO) biyolojik aminleri oksitleyerek parçalayan bir enzimdir. MAO-A ve MAO-B adlı iki tane eş fonksiyonlu enzimi vardır. Genel olarak A formunun seçici substratı serotonin, inhibitörü klorgilin; B formunun substratı β -feniletılamin, inhibitörü ise (*R*)-deprenil'dir [1]. MAO-A'nın seçici inhibisyonu antidepresif [2,3]; MAO-B'nin seçici inhibisyonu ise anti-parkinson etki gösterirler [4,5].

Depresyon durumunda beyindeki noradrenalin ve serotoninin Parkinson hastalığında ise dopamin miktarı önemli ölçüde azalır. MAO-A'nın ve MAO-B'nin inhibisyonu bu aminlerin yıkımını engelleyerek antidepresan ve anti Parkinson etki sağlar [6].

İnhibitör ve substrat seçiciliği göstermelerine rağmen MAO-A ve B'nin amin oksitleme mekanizmalarının aynı olduğu düşünülmektedir. Önerilen farklı mekanizmalar üzerinde yıllardır çalışılmaktadır fakat mekanizmaların hiçbirisi tam olarak ispatlanamamıştır. Mekanizmaların her biri için hem destekleyici hem de karşıt deliller mevcuttur. Mekanizmalarla ilgili doğrudan destekleyen kanıtlar yerine dolaylı yollardan elde edilmiş kanıtlar öne sürülmektedir. Önerilen birçok MAO mekanizması arasında en fazla kabul görenler D. E. Edmondson [12] tarafından önerilen, polar nükleofilik mekanizma ve R. B. Silverman [8] tarafından önerilen, tek elektron transferi mekanizmasıdır. Son yıllarda MAO ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bunların en önemlisi MAO-B'nin X ışını analizi ile yapısının aydınlatılmasıdır [7].

MAO'nun substratı olan aminlerin oksitlenmeleri, enzimin aktif bölgesindeki flavin ile tepkimeye girmeleriyle gerçekleşir. Her ne kadar enzimdeki gruplar, aktif

bölgenin büyüklüğü, yakın kısımlardaki aminoasit zincirlerinin konformasyonu vs. gibi birçok etken oksitleme mekanizmasında rol oynasa bile, asıl reaksiyon temelde flavin ile amin substratı arasında meydana gelir.

Enzimatik reaksiyonları laboratuvar koşullarında gerçekleştirmek ve mekanizmalarını aydınlatmak oldukça güçtür. Teorik yöntemler arasında, polimerler ve enzimler gibi çok büyük sistemlerin hareketlerini modelleyebilen moleküler dinamik, moleküler mekanik ve simülasyon yöntemleri, olaya global olarak yaklaştıklarından, böyle büyük bir sistemin küçük bir hacmi içinde gerçekleşen bir kimyasal reaksiyondaki elektron hareketlerini tespit edemezler.

Bu nedenle, kimyasal reaksiyonların hesapsal yollarla çalışılmasında kuantum kimyasına dayalı yöntemler kullanılır. Ancak, kuantum kimyası hesaplamaları ile bir enzimin tamamını modelleyebilmek bugünkü bilgisayar teknolojisi ile mümkün değildir. Bu nedenle, yalnızca reaksiyonun gerçekleştiği merkezdeki yapıları göz önüne alarak, modelleme ve basitleştirme yapmak zorunluluğu vardır.

Deneysel metotların saptayamadığı kararsız ara ürünlerin, geçiş konumlarının ve ürünlerin yapıları ve enerjileri kuantum kimyasal hesaplamalı yöntemlerle çalışılabilmektedir. Çalışılan moleküllerdeki atom sayısına göre düşük seviyeli veya yüksek seviyeli hesaplamalar kullanılır. Yüksek seviyeli hesaplamalar çok fazla bilgisayar zamanı gerektirdiği için fazla sayıda atom içeren sistemlerde kullanılamaz.

S. S. Erdem ve grubu [21], MAO'nun substratı olan p-süstitüe benzilaminler ile flavin arasında gerçekleşebilecek polar nükleofilik mekanizmayı PM3 yöntemi ile modellediler. Çeşitli p-süstitüe benzilaminlerin hesaplanmış tepkime hızlarının, MAO-A için deneysel olarak ölçülmüş flavin indirgenme tepkimesinin hızları ile iyi bir korelasyon verdiğini tespit ettiler. D. E. Edmondson [12] tarafından rapor edilen deneysel bulgulara paralel olarak, p-süstitüentin elektron çekme gücü ile model tepkimenin hızı arasında doğrusal bir ilişki buldular. Bu sonuçlar, Edmondson tarafından önerilen polar nükleofilik mekanizmayı desteklemektedir. Ancak, daha kesin bir sonuca varabilmek için hesaplamaların daha güvenilir ve hassas yöntemlerle tekrarlanması gereklidir. Bu tez çalışmasının temel amacı MAO polar mekanizması için daha önce yarı-deneysel PM3 yöntemi ile yapılan incelemeleri, B3LYP/6-31G* yöntemi ile gerçekleştirmektir.

Bu çalışmada, enzimin oksitlemeyi gerçekleştiren bölümü olan flavin ile p-süstitüe benzilamin substratları arasındaki polar mekanizma incelenecektir.

Hesaplamalarda DFT/B3LYP metodu 6-31G* temel kümesiyle kullanılacaktır. Kullanılan model bileşiklerin yapılarının büyük olması nedeni ile hesaplamaların B3LYP/6-31G* yöntemi ile yapılabilmesi oldukça fazla bilgisayar zamanı almaktadır. Günümüzde bu yöntem çok çeşitli mekanizmaların aktivasyon enerjilerini hesaplamada oldukça güvenilir ve hassas bir yöntem olarak bilindiği ve yaygın olarak kullanıldığı için, bu çalışmada da kullanılması planlanmıştır.

Tez çalışması, her bir p-süstitüe benzilamin için sırasıyla şu işlemleri gerçekleştirmeyi amaçlamıştır:

1. Reaksiyonun ilk geçiş konumunun ve reaktant kompleksinin optimize edilmesi,
2. Reaksiyonun aktifleşme enerjilerinin hesaplanması,
3. Reaksiyonun hız sabitinin hesaplanması,
4. Benzilaminin para pozisyonundaki elektron veren ve çeken grupların hız belirleme basamağının aktifleşme enerjisine ve hızına etkilerinin incelenmesi,
5. Hesaplamalarda elde edilen sonuçlarla deneysel sonuçların karşılaştırılması,
6. Geçiş konumunun ve reaktant kompleksinde süstitüentin özelliğinin atom yükleri ve bağ uzunluklarına etkilerinin incelenmesi,

Bu çalışmanın sonuçları Monoamin Oksidaz enziminin aminleri oksitleme mekanizmasını aydınlatmada önemli ipuçları verecek, ileride yapılabilecek deneysel çalışmalara ışık tutabilecektir.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

II.1. ENZİMLER

II.1.1. Enzimlerin Yapısı

Kimyasal reaksiyonları hızlandıran bileşiklere katalizör denir. Enzimler metabolizma reaksiyonlarının pek çoğunu hızlandıran protein yapısında biyolojik katalizörlerdir. Hücrelerde organik maddelerin yapılması ve yıkılması, sindirim, kas kasılması, hücre solunumu gibi önemli faaliyetler çeşitli metabolizma reaksiyonlarının sonucudur ve bu reaksiyonlar enzimlerin katalitik etkisiyle mümkün olmaktadır. Enzimlerin kimyasal katalizörlerden en önemli farkı özgül (spesifik) olmalarıdır. Genel olarak enzimler belirli maddeler arasındaki belirli reaksiyonları katalize ederler.

Enzimlerin protein kısmına apoenzim denir. Apoenzim ısı ile kolayca denatüre olur. Enzimlerin bazıları basit proteinlerdir. Bunların katalitik etki gösteren kısmı doğrudan doğruya proteinin polipeptit zinciridir. Birçok enzimin katalitik etki gösterebilmesi için proteinden başka metal iyonuna, bazılarının protein olmayan organik bir bileşiğe, bazılarının ise her ikisine de ihtiyacı vardır. Bu iyon veya bileşiğe genel olarak kofaktör adı verilir. Organik bileşik, enzimin protein kısmı ile oldukça sıkı birleşmiş ve ayrılmıyorsa prostetik, grup çok sıkı birleşmemiş ve ayrılabiliriyorsa koenzim adını alır.

Yapılan sadece proteinden ibaret olup, koenzim veya prostetik grup gibi bir kısım ihtiva etmeyen enzimlere örnek olarak; pepsin, tripsin ve üreaz gösterilebilir. Katalitik etki gösterebilmek için metal iyonuna ihtiyacı olan karbonik anhidraz çinko

protein, tirozinaz, askorbat oksidaz bakır kompleksleridir. Organik, fakat protein olmayan bir prostetik grup ihtiva eden enzimlere flavin nikloetidli enzimler, sitokromlar, katalaz ve peroksidaz; koenzim ihtiva eden enzimlere nikotinamid nükleotidli enzimler örnek olarak gösterilebilir.

Koenzimi ile birleşik halde bulunan apoenzim-koenzim bütününe haloenzim adı verilir. Yani haloenzim, koenzim veya kofaktörü ile birlikte katalitik olarak aktif durumdadır.

Koenzimlerin yapısında çoğunlukla vitaminler bulunmaktadır. Bu bakımdan vitaminler, koenzimlerin yapısına girdiği için metabolik olayların enzimler tarafından kolaylıkla başarılması için organizma bakımından son derece gerekli bileşiklerdir.

Protein yapıları farklı fakat katalizledikleri kimyasal reaksiyon aynı olan enzimlere izoenzim veya izozim adı verilmektedir.

Enzimin özgül olarak etki ettiği maddeye veya madde karışımına bu enzimin substratı denir. Reaksiyon sonunda meydana gelen maddeye ise ürün adı verilir.

II.1.2. Enzimlerin Özgüllüğü ve Lokalizasyonu

Metabolizma reaksiyonları her ne kadar farklı enzimler tarafından kataliz edilirse de, bunlardan ancak pek azı belirli bir substrat için spesifiktir. Bu sebeple enzim özgüllüğü çok dar anlamda değil genel olarak düşünülmelidir.

Bazı enzimler sadece bir tek substrata etki edebilirler. Örneğin, üreaz sadece üreye, karbonik anhidraz, karbonik aside ve fumaraz yalnız fumarik aside etki eder.

Bazı enzimler ise stereo özgüllük gösterirler. Bunlar substratlarının stereo izomerlerine etki etmezler. Örneğin arginaz sadece L-arginini hidroliz eder, D izomerine etki etmez. Enzimlerden bazıları belirli bir bağ ihtiva eden birçok maddelere etki ederler. Esterazlar birçok ester bağlarını parçaladıkları halde peptid bağlarını ihtiva eden proteinleri hidroliz edemez.

Bazen enzimler bir grubu oluşturan substratlara etki ederler. Örneğin, hegzokinazlar grup özgüllüğü gösteren enzimler olup hegzozların fosforilasyonunu sağlarlar.

Proteolitik enzimlerin etki özgüllüğünü tayin eden husus, substrat molekülündeki aminoasitlerin özel konfigürasyonları ve diziliş tarzlarıdır. Örneğin, pepsin ve tripsin proteinlerin bütün peptid bağlarına etki etmekle beraber, pepsin tercihli olarak bazı aminoasitlerin amino gruplarının teşkil ettiği peptid bağlarına,

tripsin ise bazı aminoasitlerin karboksil gruplarının meydana getirdiği peptid bağlarına etki eder.

Enzimler hücre içerisinde yapılırlar ve büyük çoğunluğu hücre içi amaçlar için kullanılır. Ancak sindirim sisteminde yer alan, pepsin, kimotripsin, tripsin gibi enzimler sindirime yardımcı olmak amacı ile yapıldıkları hücre dışına salınırlar. Bazı enzimler de kan serumu içinde yer alarak hücre dışı faaliyetlerde bulunurlar. Hücrede yapıldıktan sonra dışarı salınan sindirim enzimleri, yapıldıkları hücreye zarar vermemeleri için proenzim (zimojen) denilen şekilde bulunurlar. Sonra aktif enzim haline dönüşürler.

II.1.3. Enzimlerin Sınıflandırılması

Enzimler başlıca altı büyük sınıfa ayrılır. Bunlar kısaca şunlardır:

1. *Oksidoredüktazlar*: Oksidasyon-redüksiyon yani yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarını katalize eden enzimler bu sınıftandır.

2. *Transferazlar*: Fonksiyonel bir grubun transfer reaksiyonunu katalize eden enzimlerdir.

3. *Hidrolazlar*: Çeşitli bağların hidrolizini yani hidrolitik reaksiyonları katalize eden enzimlerdir.

4. *Liyazlar*: Bu enzimler C-C, C-O ve C-N arasındaki bağları, hidrolizden ve oksidasyondan farklı bir yolla kırarlar veya bu atomlar arasına bir çift bağ ilave ederler.

5. *İzomerazlar*: Bir molekül içindeki geometrik ve yapısal değişiklikleri yani izomerizasyon reaksiyonlarını katalize ederler.

6. *Ligazlar (Sentetazlar)*: C-O, C-S, C-N ve C-C arasında bir bağ oluşmasını sağlayan enzimlerdir. Bu enzimler genellikle ATP'deki yahut diğer trifosfatlardaki pirofosfatı hidrolize ederek iki molekülün birbirine bağlanmasını katalize ederler.

II.1.4. Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Enzimlerin doku ve hücrelerdeki konsantrasyonu son derece az olduğundan miktarlarını ölçmek çok güçtür. En iyi ölçme usulü enzimin katalitik aktivitesini ölçmektir. Dolayısıyla enzim miktarı, enzim konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak meydana gelen ürün miktarı ölçülerek saptanır.

Bir enzimin etkisini artıran maddelere bu enzimin aktivatörleri denir. Bunlar çok defa inorganik iyonlar bazen de organik gruplardır. Örneğin, tükürükteki amilaz enzimini klorür aktive eder.

Enzimle katalize edilen reaksiyonların hızı üzerine, enzim ve substrat konsantrasyonlarının, sıcaklığın, ortamın pH'sının, zamanın, reaksiyon ürünlerinin, hormonların ve ışık vs. gibi fiziksel etkenlerin rolü vardır.

II.1.4.1. Enzim Konsantrasyonunun Etkisi

Enzim reaksiyonunun hızı, genel olarak enzimin konsantrasyonu ile orantılıdır. Enzime miktarı arttıkça reaksiyon hızı paralel olarak artar.

II.1.4.2. Substrat Konsantrasyonunun Etkisi

Sabit enzim konsantrasyonunda, enzim reaksiyonunun hızı belirli bir noktaya kadar substrat konsantrasyonu ile artar, bundan sonra substrat konsantrasyonunun artması ile reaksiyon hızı değişmez.

II.1.4.3. Enzimatik Aktiviteye Isının Etkisi

Enzim reaksiyonlarının hızı ısı ile artar, fakat belirli bir ısıya ulaşıldıktan sonra enzimler denatüre olduklarından etkilerini kaybederler.

II.1.4.4. pH'nın Enzim Aktivasyonunda Rolü

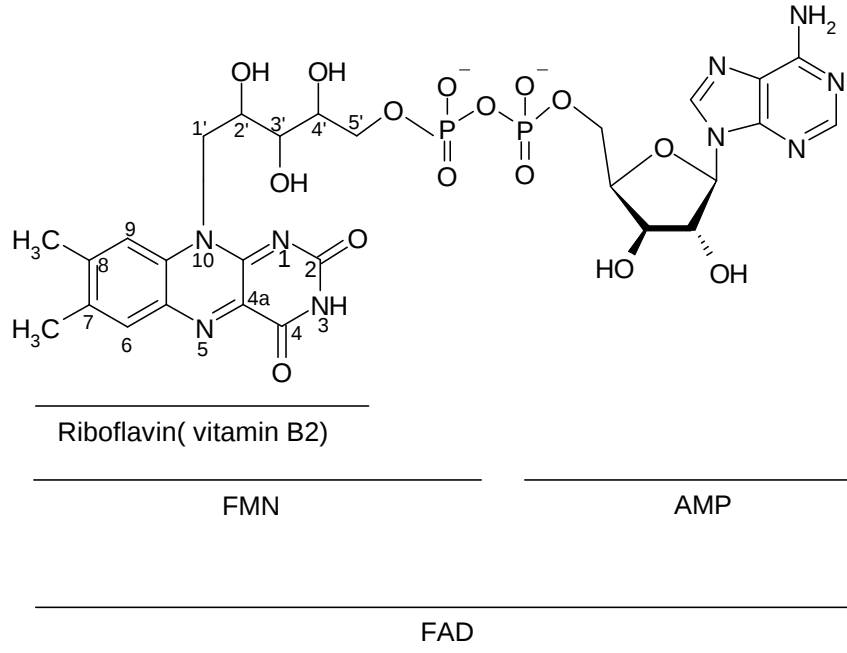
Enzimler genellikle belirli bir pH derecesinde en yüksek aktiviteyi gösterirler. Bu pH'ya enzimin optimum pH'sı denir.

II.1.4.5. Zamanın Rolü

Enzim aktivasyonunda reaksiyon süresi ve oluşan ürünlerin de rolü vardır.

II.1.5. Flavin Koenzimleri

Flavin koenzim olarak oksijenle birlikte bazı redoks reaksiyonlarına katılır. Flavin Adenin Dinükleotid (FAD) ve Flavin Mononükleotid (FMN) B₂ vitaminin ve riboflavinin aktif koenzimleridir (Şekil II.1.).

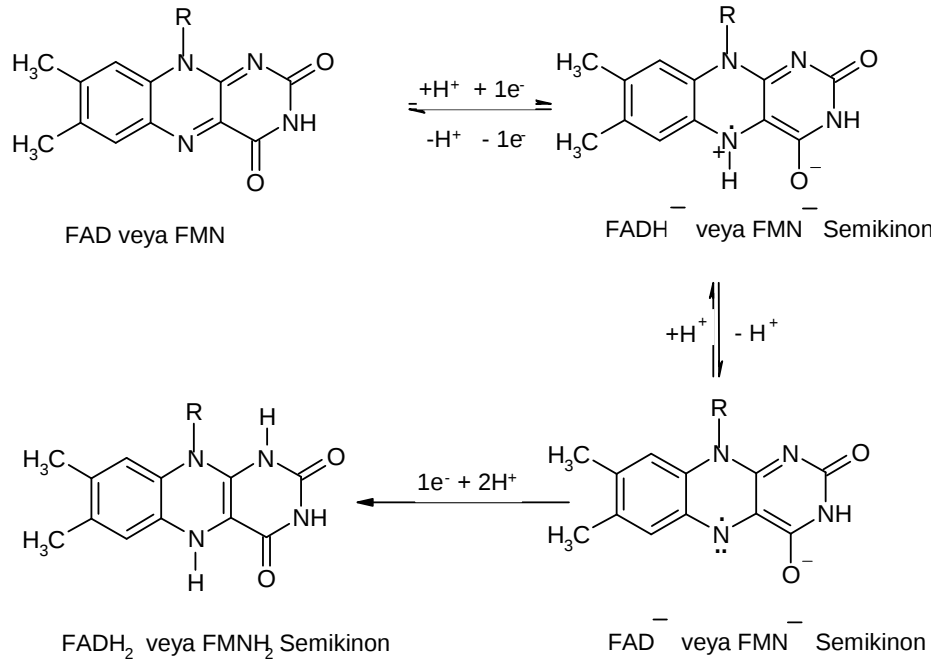


Şekil II.1. Riboflavin Vitaminin Yapısı

Riboflavin FAD'nin N¹⁰-ribitilizoalloksazin kısmıdır. Bu kısım enzimatik bir şekilde önce ribitil C-5, α-hidroksi grubunun fosforilasyonu sonra adenilasyonu ile FAD'ye çevrilir. FAD ve FMN fonksiyonel olarak eş koenzimleridir.

Katalitik fonksiyonel bölge izoalloksazin halkasıdır. N5 ve C4a pozisyonlarının kataliz reaksiyonlarında merkez oldukları düşünülmektedir.

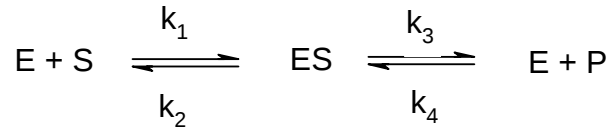
Flavin koenzimi spektroskopile tespit edilebilen 4 ayrı oksidasyon derecesine sahiptir (Şekil II.2.) [1]. Yükseltgenmiş, bir elektronla indirgenmiş ve iki elektronla indirgenmiş formları vardır.



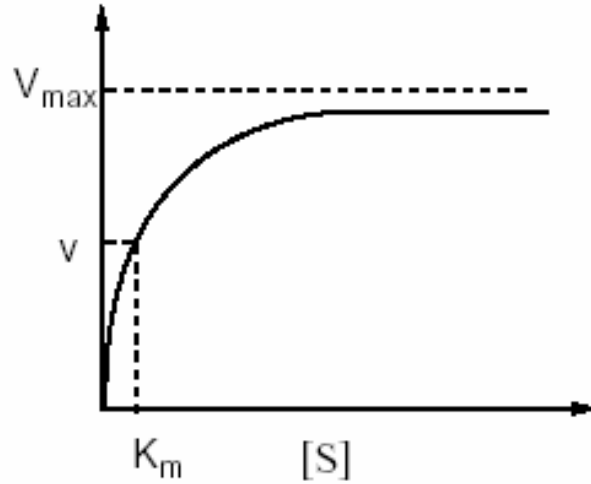
Şekil II.2. Flavin Koenziminin Farklı Oksidasyon Dereceleri

II.1.6. Enzim Katalizli Reaksiyon Kinetiği

Enzimlerin belirli katalitik bölgeleri vardır. Substratlar (S), enzimlerin (E) aktif bölgelerine bağlanarak enzim-substrat (ES) kompleksleri oluştururlar. Daha sonraki aşamalarda bağlanmış substrat ürünlere (P) dönüşür ve enzim tekrar aktif formuna döner.



Reaksiyonun toplam hızı ES konsantrasyonuna bağlıdır. Durağan Hal yasasına göre, enzim ve substrat karıştırıldıktan kısa süre sonra [ES] yaklaşık olarak sabit kalır. Durağan hal durumunda reaksiyonun hızı (V) substrat konsantrasyonuna hiperbolik olarak bağlıdır. Hız düşük konsantrasyonda [S]'ye bağlıdır fakat enzim tamamen substratla kaplandığında hız maksimuma (V_{max}) ulaşır (Şekil II.3.).

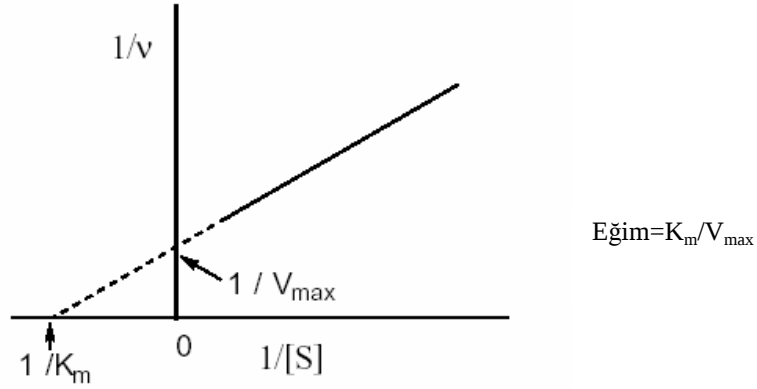


Şekil II.3. Enzim-Katalizli Reaksiyonların Substrat Konsantrasyonuna [S] Bağlı Hız Değişimi.

Bütün enzim, enzim-substrat kompleksine çevrildiği zaman reaksiyon maksimum hıza ulaşır. K_m , reaksiyon hızı $V_{max}/2$ iken ki substrat konsantrasyonuna eşittir. Eğer ES serbest enzim ve substratla denge durumundaysa K_m , ES kompleksinin disosiasyon sabitine (K_d) eşittir. Genelde K_m en az üç hız sabitine bağlıdır ve K_d 'den büyüktür. k_{cat} , dönüm sayısı, birim zamanda bir aktif bölgede ürünlere çevrilebilen maksimum substrat molekül sayısıdır ve V_{max} 'in toplam enzim konsantrasyonuna oranıdır. k_{cat}/K_m , belirlilik sabiti, düşük substrat konsantrasyonunda enzimin ne kadar hızlı çalışacağını bir göstergesidir. Bu sabit aynı enzim için birden fazla bileşiğin substrat olarak göreceli reaktivliklerini gösterir. Büyük değer daha iyi bir substrat olduğunu belirtir.

II.1.6.1. Kinetik Parametrelerin Ölçülmesi

Kinetik parametreler ilk reaksiyon hızının substrat konsantrasyonuna bağlı fonksiyonunun ölçülmesiyle tespit edilir. Enzimatik reaksiyon hızı genel olarak enzimle substratın karıştırılıp çok az bir miktarda ürün oluştuğu zaman veya substratın konsantrasyonu ilk değerine çok yakın olduğu bir zamanda, ürün oluşumu veya substratın kaybolma süresinin gözlenmesiyle ölçülür. Ölçümler genel olarak değişik substrat konsantrasyonlarında tekrar yapılır ve konsantrasyonun ilk hızı nasıl değiştirdiği gözlemlenir. $1/[S]$ 'nin $1/V$ 'ye göre grafiğinden K_m ve V_{max} değerleri bulunabilir (Şekil II.4.).



Şekil II.4. Lineweaver-Burk Double-Reciprocal Grafiği

Substrat veya ürün konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi genellikle spektrofotometrik tekniklerle ölçülür.

II.1.6.2. Enzim Kataliz Mekanizmaları

Enzim mekanizmasını açıklamaya çalışırken bazı faktörler göz önüne alınır. Bunlar genel olarak; (1) yakınlık etkisi, (2) elektrostatik etkiler, (3) asit-baz katalizörlüğü (4) nükleofilik-elektrofilik katalizörlük ve (5) yapısal esnekliktir.

(1) Temelde yakınlık etkisi, molekül içi ve moleküller arası reaksiyonlar arasındaki entropi farkıyla açıklanır. Moleküller arası reaksiyonları katalizleyen enzimler, yakınlık etkisiyle reaktantları aktif bölgeye yakın bir bölgede tutup reaktif grupları reaksiyon için uygun geometriye sokar. Substrat enzime yakın bir noktaya geldiğinde bir sonraki adımda reaksiyon kinetik olarak molekül içi bir reaksiyon gibi davranır. Böylelikle sadece geçiş konumunda meydana gelen entropi azalması daha erken bir adımda, yani enzim-substrat kompleksinde meydana gelmiştir. Bu basamak genelde enzim ve substrattaki polar grupların elektrostatik etkileşimi ve bunun sonucunda entalpinin düşmesiyle tetiklenir.

(2) Elektrostatik etkileşimler geçiş konumunun oluşumuna neden olabilirler. Enzimin yüklü veya polar grupları geçiş konumunda yüklerin yeniden dağılımını sağlamak için uygun konuma gelirler. Enzim-substrat kompleksi ile geçiş konumunun enerji farkı proteinin yapısına bağlıdır.

(3) Genel asit-baz katalizörleri, reaksiyon için gerekli oldukça yüksek veya düşük pH ortamını sağlar. Katalizörün görevi reaktif grubun elektrofilik veya

nükleofilik özelliğini artırarak reaktivitesini artırmaktır. Birçok durumda bu durum proton alıp vermekle sağlanır.

(4) Enzimatik fonksiyonel gruplar nükleofilik veya elektrofilik katalizör olarak çalışabilirler. Bu katalizörlerin temel özellikleri substratla kovalent bağlı ara ürünler oluşturmalarıdır.

(5) Yapısal esneklik, enzimin substratı çözücü ortamdan ayırıp bir cep içerisinde belli bir yakınlıkta ve diğer etkilere uzak tutup hızlı bir şekilde reaksiyona girmesini sağlamasıdır.

II.1.7. Enzim İnhibisyonu

Bir enzimin etkisini (aktifliğini) artıran maddelere aktivatör veya akselator, azaltan veya durduran maddelere de inaktivatör veya inhibitör denir.

Enzim ürünlerinden başka enzimleri inhibe eden birçok madde vardır. Bazıları substratın enzime bağlanmasını veya ES kompleksinin ürünlere dönüşmesini engelleyerek enzimi inhibe edebilirler.

İnhibisyon geri dönüşümsüz, geri dönüşümlü ve mekanizma bazlı olarak üçe ayrılabilir.

II.1.8. Aktivasyon Enerjisi

Moleküllerin birbirleri ile reaksiyona girebilmeleri için dışarıdan enerji almaları gereklidir. Bütün kimyasal tepkimelerde de aktivasyon enerjisi olarak adlandırılan bir enerji engelini aşılması gerekmektedir. Reaksiyon hızını belirleyen en önemli faktör aktivasyon enerjisi denilen bu enerji ihtiyacının büyüklüğüdür. Enerji engeli ne kadar yüksek olursa birim zaman içerisinde bu engeli aşan moleküllerin sayısı da o oranda az olacaktır. Reaksiyon hızını artırabilmek için sisteme kimyasal veya biyolojik bir katalizör ilave edilebilir. Bu durumda katalizör substrat ile (ES) kompleksi yaparak aktivasyon enerjisini aşağılara çekebilir.

ES kompleksinin oluşması ile daha çok substrat aktivasyon enerji engelini aşabilmekte, reaksiyon hız artmakta ve birim zamanda oluşan ürün miktarı çoğalmaktadır. Reaksiyon sonunda serbest kalan enzim ortamdaki diğer substrat moleküllerine bağlanarak onların da aktivasyon enerjilerini düşürecek ve onların da ürüne dönüşümünü hızlandıracaktır. Genel olarak aktivasyon enerjisi düşük olan tepkimelerin hızları yüksek olmaktadır.

Hücrel koşullarda enzimler daha düşük aktivasyon enerjisi gerektiren alternatif yollar oluşturarak tepkimelerin gerçekleşmesini sağlamaktadır. Enzimle katalizlenen reaksiyonların çoğu, katalizlenmeyen reaksiyonlara göre 10^{-3} ila 10^{-8} kere daha hızlı olarak etkindir. Tipik olarak her enzim molekülü saniyede 100 – 1000 substrat molekülünü ürüne çevirme yeteneğine sahiptir.

II.1.9. Aktif Bölgedeki Değişiklikler

Aktif bölgeler şerit, yarı, çatlak, oyuklar şeklinde olabilirler ve kataliz için gerekli temel polar artıklar da ihtiva ederler. Yapıları bilinen enzimlerin hepsinde substrat molekülleri çoğunlukla suyun ayrılması ile yarı veya çatlaklara bağlanırlar. Aktif bölgeler bir enzimin total hacmine oranla küçük bir kısmını teşkil eder.

Aktif merkezde, bir enzimin substratla yapıştığı bölge ve bir de kataliz olayının gerçekleştirildiği bölge (katalitik yer) olmak üzere 2 kısım bulunur. Bir enzimin katımındaki aminoasit artıklarının çoğu substratla temas halinde değildir. Birçok enzimde katalitik yerde serin, sistin, histidin tirozin ve lizin bulunur.

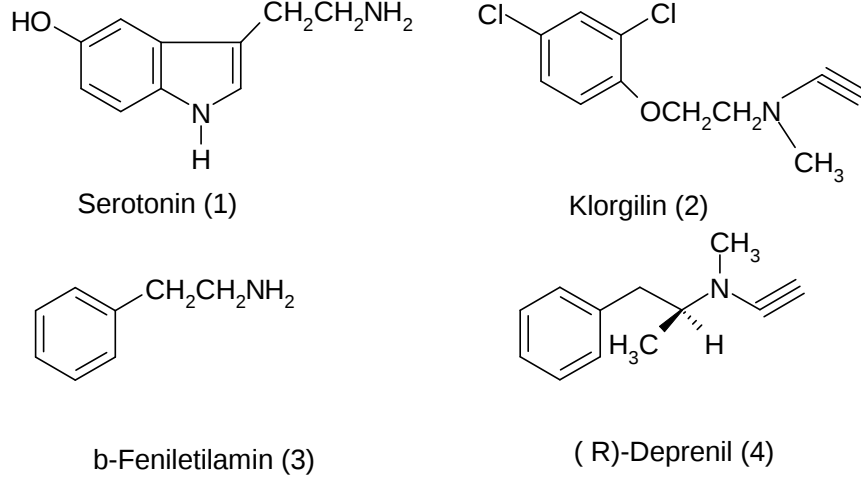
Aktif yerin başlıca vazifelerinden birisi de bir orbital dümen meydana getirmektir. Yani substrat ile enzimin katalitik grubunun en uygun oryantasyonunu sağlar. Orbital dümen hipotezine göre substrat ile enzimin katalitik grubunun sadece yakınlaştırılması yeterli olmadığı aynı zamanda uygun bir plana da getirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Böylece ilgili yörüngeler birbiri üzerine oturabilir.

Aktif merkez ile substrat, bir anahtar ile kilidi gibi birbirine uygunluk gösterir. Bu şekil Emil-Fischer'in tarif ettiği 'anahtar ve kilit' durumuna uyar. Bazı görüşlere göre de enzim substrat olmadığı zaman serbest olarak bulunmaktadır. Ancak substrat ile buluştuktan sonra enzim özel yapısını almakta ve substrat aktif bölgeye bağlanmaktadır.

II.2. MONOAMİN OKSİDAZ (MAO)

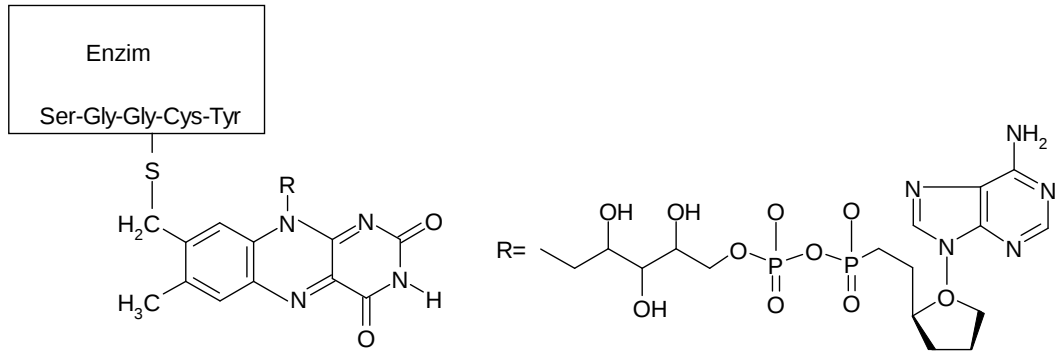
Monoamin Oksidaz (EC 1.4.3.4; MAO) flavin içeren, mitokondri zarının dışında bulunan bir enzimdir [2]. MAO-A ve MAO-B adlı iki tane eş fonksiyonlu enzimi vardır. Bu enzimler %70 oranında aynı yapıya sahiptirler [3]. Bu iki eş enzim formu substrat tercihi, inhibitör özgünlüğü, doku dağılımları, immünolojik özellikleri, aminoasit dizilimleri bakımından ayrt edilebilirler [2]. Genel olarak A formunun seçici substratı serotonin (1), inhibitörü klorogilin (2); B formunun substratı

β -feniletilamin (3), inhibitörü ise (R)-deprenil'dir (4) (Şekil II.5.) [2]. MAO-A'nın seçici inhibitörleri antidepressif [2-3]; MAO-B'nin seçici inhibitörleri ise anti-parkinson etki gösterirler [4-5].



Şekil II.5. MAO'nun Seçici Substrat ve İnhibitörleri

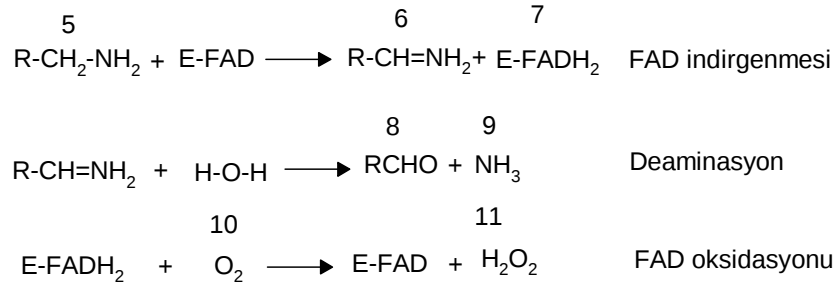
MAO'nun aktif bölgesinde FAD vardır. FAD her iki enzimde C-8a'dan beşli peptit sistein parçasına bağlıdır (Şekil II.6.) [6].



Şekil II.6. Monoamin Oksidaz'ın Aktif Bölgesindeki FAD

II.2.1. Monoamin Oksidaz'ın Fonksiyonu

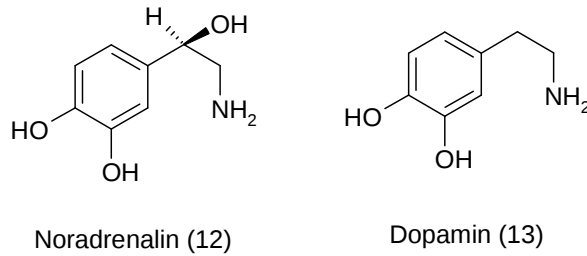
Monoamin oksidaz çeşitli biyolojik aminlerin örneğin nörotransmitterlerin oksidatif deaminasyonla iminlere dönüşmesini katalizlerler. Daha sonra bu iminler enzimatik olmayan bir yolla hidroliz olup aldehitlere dönüşürler [2]. FAD kofaktörü kataliz reaksiyonuna aktif olarak katılır. Deaminasyonda her iki enzimde de üç kademe vardır (Şekil II.7.).



Şekil II.7. MAO Katalizli Deaminasyon

Enzimatik reaksiyonda moleküler oksijen vasıtasıyla indirgenmiş flavin tekrar yükseltgenir ve hidrojen peroksit elde edilir. Dokularda oksijen azlığı durumunda enzim aktivitesinin düştüğü ya da artan enzim aktivitesinde dokularda yerel oksijen azlığı görülebilir. Oluşan aldehit ürünü hızlı bir şekilde aldehit redüktaz enzimiyle alkole indirgenebilir veya aldehit dehidrogenaz enzimiyle karboksilik asite yükseltgenebilir. Bir hipoteze göre ise farklı patolojik dönemlerde farklı özel koşullar altında beyindeki dopamin tüketiminin artırılması hidrojen peroksidin artmasına neden olmaktadır. Bu durum sitotoksik OH⁻ radikalinin oluşmasında neden olmakta ve sinirlere oksidatif baskı oluşturarak lokal hücre ölümlerine yol açmaktadır.

MAO biyolojik aminlerin oksidatif deaminasyonlarını katalizler ve bu yolla onların vücut içindeki inaktivasyonunu sağlar. MAO-A'nın inhibe edilmesi beyindeki noradrenalin (12) ve serotonin (1) miktarını artırır. Depresyon durumunda bu aminlerin beyindeki miktarları önemli ölçüde düşüktür. Enzimin B formunun inhibe edilmesi dopamin (13) deaminasyonunu azaltır. Parkinson hastalığında beyindeki dopamin miktarı önemli ölçüde azdır [7] (Şekil II.8.).

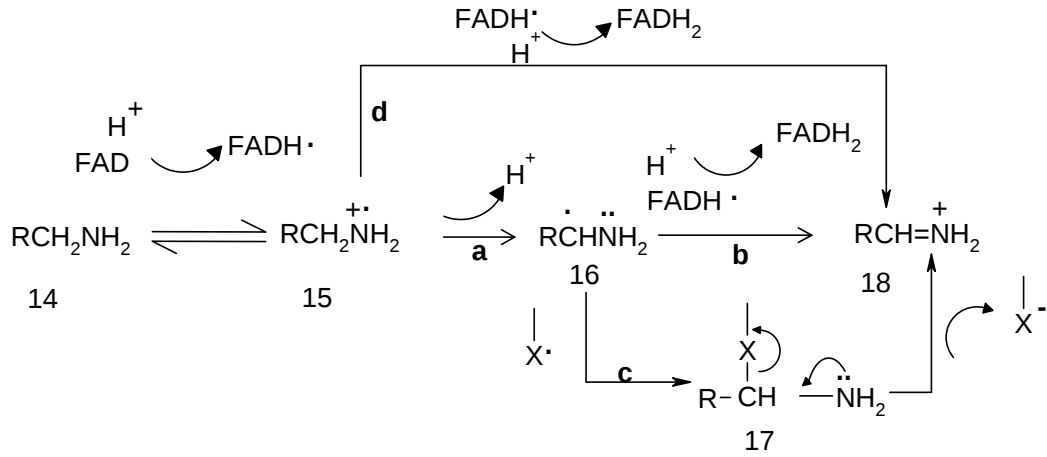


Şekil II.8. Noradrenalin ve Dopaminin Yapıları

II.2.2. Önerilen MAO Mekanizmaları

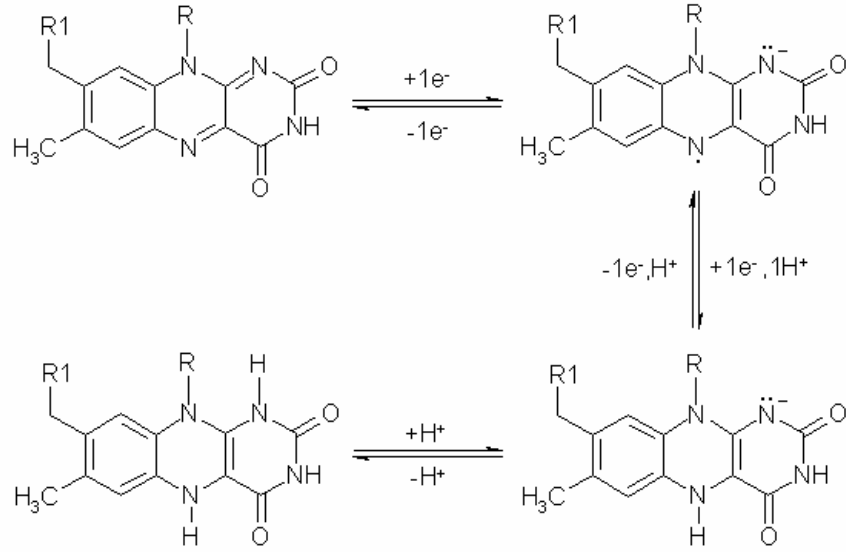
II.2.2.1. Tek Elektron Transfer (SET) Mekanizması

Genel olarak kabul edilen aminlerin α -karbon oksidasyonu Silverman'a göre ilk olarak tek bir elektron transferiyle başlar (Şekil II.9.) [8]. Substratın azot atomundaki eşleşmemiş elektron çiftinden bir elektron okside flavine transfer olur; radikal amin katyonu ve flavin semikinon oluşur ($FAD^{\cdot-}$). (15)'in α -karbonun deprotane olmasıyla α -amino radikal (a yolu) oluşur (16). İkinci elektronunu semikinona transfer edip indirgenmiş $FADH^{\cdot}$ oluşturur veya başka bir aktif bölgeyle (c yolu) radikalik birleşmeyle kovalent yapılı bir bileşik oluşturur (17). Daha sonra β -eliminasyonu ile iminyum iyonuna dönüşür. Proton transferi (a yolu) sonrası elektron transferiyle (b yolu) α -amino radikal oluşumuna alternatif bir yolla yani hidrojen atomu transferiyle (d yolu) α -amino radikali oluşmadan direkt iminyum iyonu oluşur.



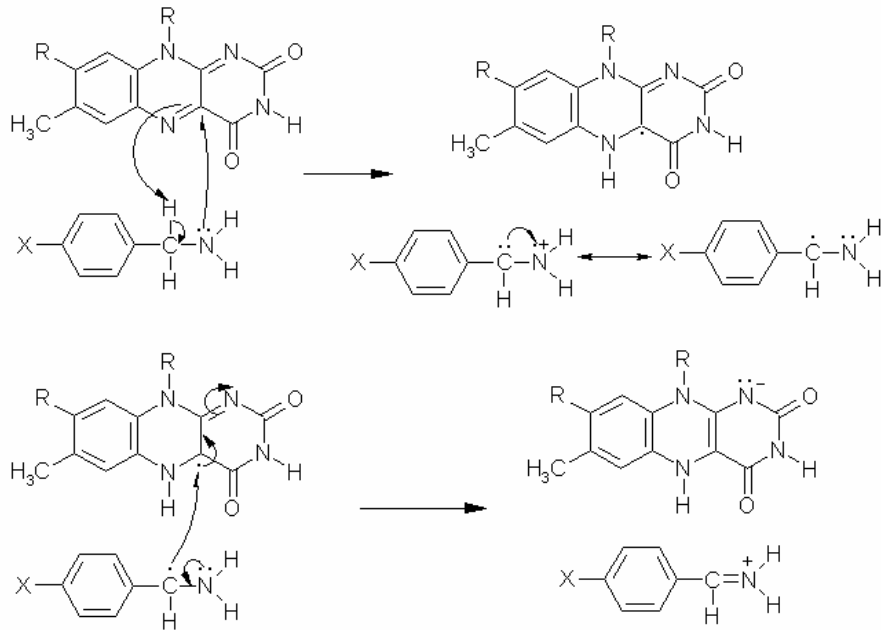
Şekil II.9. MAO Katalizinde Set Oksidasyon Mekanizması

Önerilen mekanizmada FAD 'in dönüşebileceği ürünler şekil II.10.'da gösterilmiştir. FAD 'nin okside formu amin substratından bir elektron alarak yarı indirgenmiş radikal anyona $FAD^{\cdot-}$ dönüşür. İkinci bir elektron transferi ve protonlanma $FAD^{\cdot-}$ 'yi indirgenmiş flavin iyonuna $FADH^{\cdot}$ çevirir. En son $FADH^{\cdot}$ protone olarak $FADH_2$ ye dönüşür.



Şekil II.10. Flavin'ın İndirgenmesi

Tek elektron transferi mekanizması şekil II.11'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

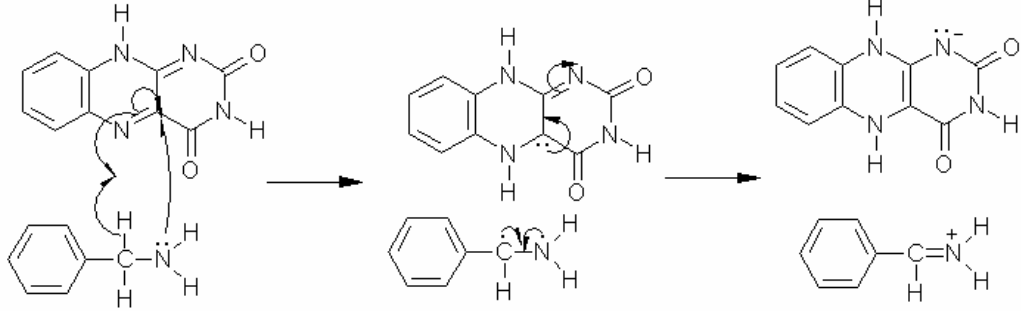


Şekil II.11. Tek Elektron Transferli Mekanizma

II.2.2.2. Hidrojen Atomu Transferi (HAT) Mekanizması

Gözlemlere göre, amin radikal katyonunun MAO katalizli oksidasyon reaksiyonlarında oluşması zorunlu değildir. Bu yüzden enzimin substrattan doğrudan

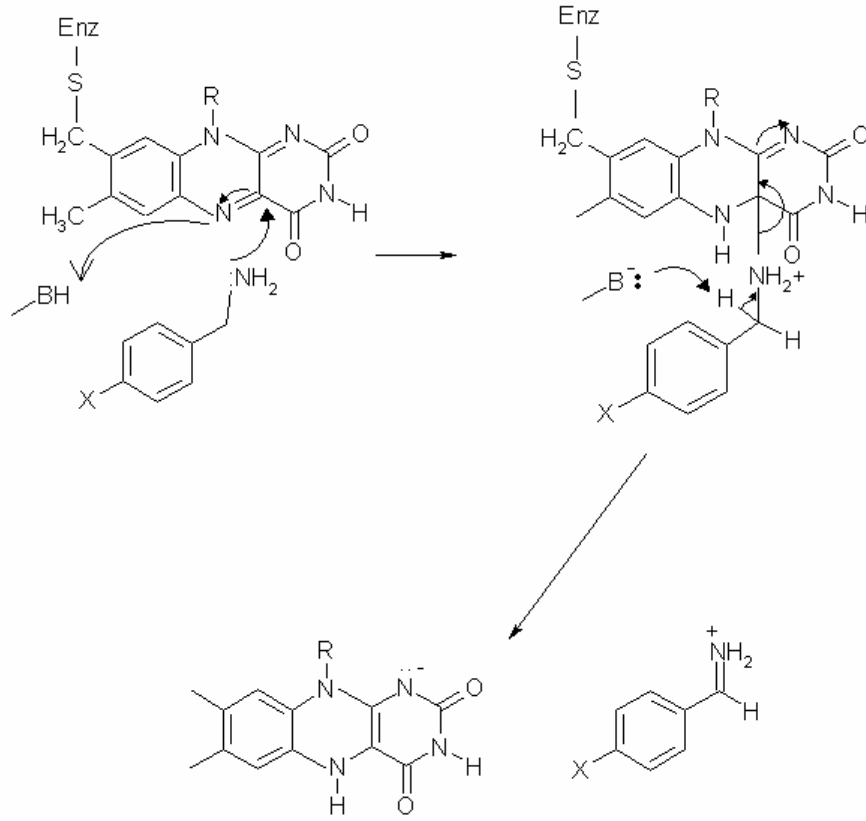
hidrojen koparması α -radikal ürününü oluşturur. Amin radikalinden bir elektron transferiyle flavin hidrokinon ve protone imin ürününü oluştur [9] (Şekil II.12.).



Şekil II.12. HAT Mekanizması

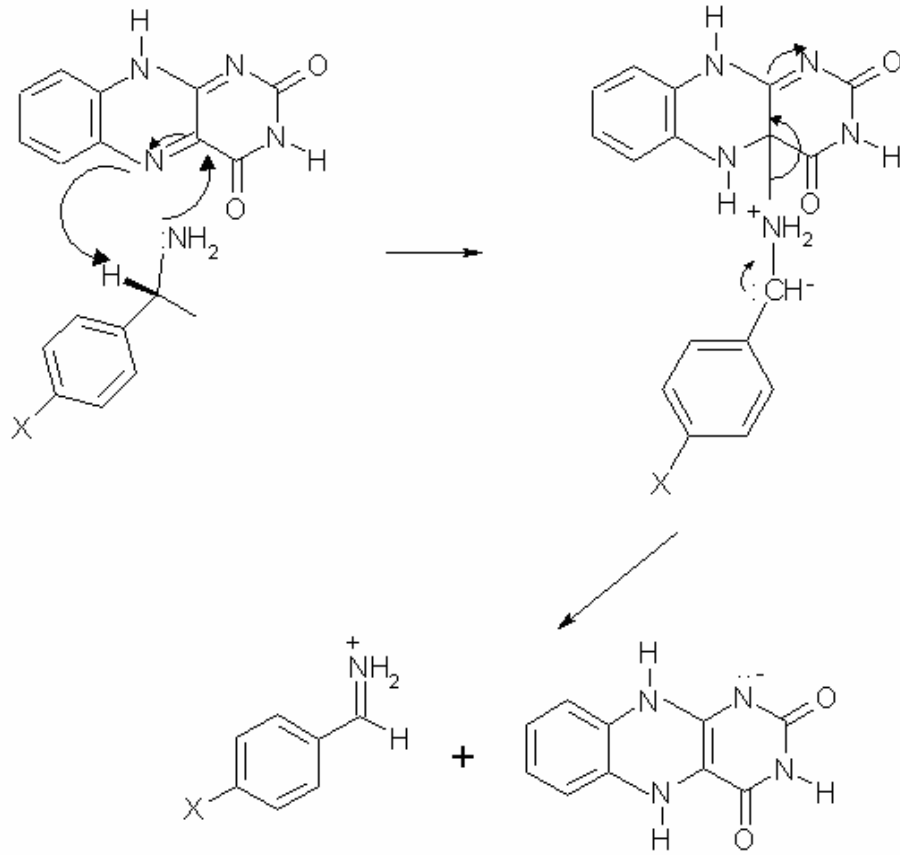
II.2.2.3. Polar Nükleofilik Mekanizma

Polar nükleofilik mekanizma primer ve sekonder aminlerin kimyasal model çalışmalarıyla önerilmiştir (Şekil II.13.) [10,11]. Bu deneyler, bazı koşullarda benzilaminin flavin modeli olan 3-metillumiflavin varlığında benzaldehide okside olduğunu göstermiştir [1]. Mariano ve arkadaşları [11] 3-metil-5-etillumiflavinyum perklorat varlığında primer aminler hidrazinler nükleofilik mekanizmayla oksidasyona uğramaktadırlar. Bu mekanizmaya göre, amin substratı, FAD ile kovalent bir yapı oluşturmaktadır. Bu kovalent yapı, enzimin aktif bölgesindeki bir bazın α protonu kapmasıyla açılır ve FADH oluşur.



Şekil II.13. MAO Katalizli Polar Mekanizma

Dale Edmondson ve arkadaşları (1999) modifiye bir polar mekanizma önerdiler [12]. Spektroskopik olarak, flavin C4a pozisyonuna kovalent bağlı bir yapının belirlenememesi ve aminin α -karbon hidrojenini koparabilecek kadar kuvvetli bir aktif bölge aminoasit bazının bulunmayışı yeni bir polar mekanizma önerilmesine neden oldu. Bu mekanizmaya göre, substrat aminin azot atomu flavin halkasının 4a karbonuna eklenmesiyle N5 bir baz gibi davranıp aminin α -karbon hidrojenini koparır. Daha sonra MAO-B'nin X-ışınıyla yapısının tespit edilmesiyle böyle bir güçlü bazın olmadığı görülmüştür [13]. Bu mekanizma bağların aynı adımda kopup yeniden oluştuğu bir basamaktır. Sonra ara ürün oluşur. Karbon üzerindeki eşleşmemiş elektronların azot atomuna doğru kapaklanmasıyla eliminasyon oluşur ve protone imin ürünüyle indirgenmiş flavin kofaktörü oluşur (Şekil II.14.).

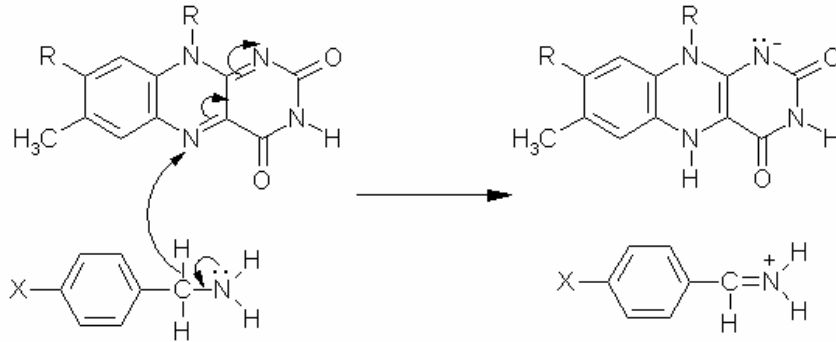


Şekil II.14. MAO Katalizli Modifiye Polar Mekanizma

Bu mekanizmayı destekleyen çalışmalar p-substitue benzilamin analoglarının MAO-A ile inkübasyonları sonucu ortaya çıkmıştır [12]. α,α -diprotio- veya α,α -dideuteriobenzilamin analoglarının α oksijensiz ortamda MAO-A ile titrasyonlarıyla durağan hal ve durmuş akım kinetik deneyleri yapılmıştır. α -karbonunda hidrojen yerine döteryumun kullanılması kinetik parametreleri çok fazla değiştirmiştir. Kinetik izotop etkisi önerilen proton koparma basamağının hız belirleme basamağı olduğunu göstermektedir.. Bu basamakta ara ürününde benzilaminin α -karbonunda negatif yük birikmesi olmaktadır. Bu yükü dağıtan etkiler geçiş konumunun enerjisini düşürüp reaksiyonu hızlandırmalıdır. p-süstitüe benzilamin analogları kullanılarak yapılan deneylerde flavinin indirgenme hızı benzilaminin para pozisyonundaki grubun elektron çekme gücüyle orantılıdır. Buradan, H koparma adımının kataliz reaksiyonunda olduğu çıkarılabilir. Ama spektroskopik olarak herhangi bir ara ürün gözlenememiştir.

II.2.2.4. Hidrür Mekanizması

Bu mekanizmalardan hidrür mekanizmasına (Şekil II.15.) göre amin α -H'i hidrür (H^-) olarak flavine aktarılır. Böylelikle tek adımda iki elektron ve bir proton flavine aktarılarak reaksiyon tamamlanır ancak hidrür transferinin yüksek enerji gerektirmesi bu mekanizmanın pek olası olmadığını düşündürmüştür.



Şekil II.15. Hidrür Mekanizması

II.3. KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZLERİ (QSAR)

II.3.1. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi Nedir?

Corvin Hansch'in 1962 yılında başlattığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ve İngilizce, "Quantitative Structure Activity Relationships" olarak adlandırılan tanımdaki kelimelerin baş harflerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulan QSAR terimi, günümüzde, kantitatif yapı-etki ilişkilerini belirtmek üzere dünyanın her yerinde kullanımı benimsenir duruma gelmiştir.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarıdır. Bu analizleri yürütebilmek için;

- Gözlenen biyolojik etkiyi aynı mekanizmaya dayalı olarak ortaya çıkaran bir dizin test serisi kimyasal bileşiğe,

- Bu dizinde yer alan kimyasal bileşiklerin veya sübstitüentlerin fizikokimyasal/yapısal niteliklerini nicel olarak tanımlayan parametrik sabitlere,
- Bu dizindeki test serisi kimyasal bileşiklere ait biyolojik etkinin aynı şart ve ortamda nicel olarak saptanmasına ve
- Moleküler nitelikleri tanımlayan parametrik değişkenlerle, gözlenen biyolojik etkiyi belirten değerler arasındaki ilişkiyi çözümleyecek kemometrik yöntemlere (matematiksel işlemlere) gereksinim duyulur.

Hansch'in tanımladığı analiz metodunun ortaya çıkışından sonra, yapı ile etki arasındaki nicel ilişkilerin çözümlenmesini sağlayan değişik bazı yöntemler geliştirilerek, kullanılmaya başlanmıştır. Bu analiz metodlarının birbirinden farklılığı, analizlerde kullanılan parametризasyonun ve/veya matematiksel işlemlerin değişiklik göstermesidir.

II.3.2. QSAR Analizi Hangi Amaçlar İçin Kullanılır?

Medisinal kimya alanında çalışmalar yürüten bir araştırmacı, yapı-etki ilişkileri analizlerinin pek de gerekli olmadığını düşünebilir. Bu durumda, yeni bir ilaç etken maddesi geliştirmek için yürütülen çalışmalar, bir eliminasyon yöntemi şeklinde işlev gören biyolojik etki tarama veya bir deneme-yanılma yöntemi olan kimyasal modifikasyon işlemleri aracılığıyla gerçekleştirilmesi düşünüyor demektir. Ancak, kimyasal modifikasyon işleminin rasyonel biçimde yürütülebilmesi için de yapı ile etki arasındaki ilişkilerin göz önüne alınması gerekir. Aksi takdirde, rasgele bir arayışın içine girilmiş olunacaktır.

Günümüzde, yeni ilaç etken madde tasarım veya bilinen ilaç moleküllerini modifiye ederek daha spesifik ve potent hale getirme çalışmaları, artık, etki mekanizmalarının tanımlanmaya çalışıldığı mekanistik tasarım yöntemler kullanılarak yürütülmektedir. Bu durumda, kimyasal bileşiğin etki yöresindeki hedefle etkileşerek biyolojik yanıtın ortaya çıkmasına neden olan farmakodinamik etmenlerin tanımlanması gerekir. Bu etmenlerin, organizmaya giren kimyasal bileşiğin moleküler nitelikleri ile doğrudan bağıntılı olduğu düşünülürse, kimyasal bileşiğin fizikokimyasal/yapısal özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkilerin belirlenmesi önem kazanır. Bu ilişkilerin belirlenmesi ve tanımlanması ise QSAR analizleri yardımıyla gerçekleştirilir. Biyolojik ortamda, efektör-hedef arasında yürüyen etkileşmeler ve/veya reaksiyonlar, genellikle basitçe ölçülemez ve

gözlenemez durumdaki kapalı sistemler içerisinde gerçekleştiğinden, biyolojik yanıtın ortaya çıkışında rol oynayan dinamiklere ait nitelik ve niceliklerin belirlenmesi için çözümler üreten bazı analizlere gereksinim duyulur. Gerçekleştirilen bu analizler, araştırılan kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile gözlenen biyolojik aktiviteleri arasında rol oynayan dinamiklerin nicel olarak doğrudan belirlenmesini, dolaylı olarak da biyolojik etki mekanizmalarının tanımlanması ile ilgili çözümlerin üretilmesini sağlarlar.

Genel anlamda değerlendirildiğinde, QSAR analizleri, kimyasal bileşiklerin nicel olarak saptanan moleküler nitelikleri ile gözlenen biyolojik aktivite değerleri arasındaki ilişkilerin çözümlenmesini sağlayarak, yeni önder bileşiklerin rasyonel biçimde tasarlanması ve/veya geliştirilmesine katkı sağlayacak öngörüler elde etmek için kullanılırlar. Bu bağlamda, QSAR analizleri;

- Kimyasal bileşiklerin organizmadaki emilim, dağılım ve transportunda rol oynayan farmakokinetik ilişkilerin tanımlanması,
- Kimyasal bileşiklerin hedefle (reseptör, enzim ve diğerleri) arasındaki etkileşimlerde rol oynayan dinamiklerin belirlenmesi,
- Kimyasal bileşiklerin organizmada biyotransformasyonunu sağlayan enzimatik ilişkilerin tanımlanması ve
- Kimyasal bileşiklerin istenmeyen veya toksik etkilerden arındırılması gibi çözümlemelere ulaşılmasını sağlayarak, ilaç etken maddesi olabilecek yeni önder bileşiklerin tasarım veya geliştirilmesine ışık tutacak önermelerin açığa çıkartılmasına yardımcı olur.

II.3.3. Fizikokimyasal Parametrizasyon

Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde, molekülün değişik fizikokimyasal özelliklerini tanımlayan çeşitli sabitler, bağımsız değişken parametreler olarak kullanılır. Moleküler yapıya ait bu fizikokimyasal özellikler, biyolojik yanıtın ortaya çıkışında efektör (ilaç etken madde molekülü) ile hedef (reseptör, enzim gibi) arasındaki etkileşimlerde rol oynayan intermoleküler dinamiklerin tanımlanmasını sağlarlar. Diğer taraftan, kimyasal bileşiğin organizmada dağılımı ve etki yöresine taşınmasını içeren farmakokinetik olaylar da, molekülün fizikokimyasal nitelikleri ile ilgilidir. Bu durumda, molekülün fizikokimyasal özelliklerini nicel olarak belirten sabitler

olmadan, yapı ile etki arasındaki ilişkilerde rol oynayan kinetik ve dinamik etmenlerin çözümlenmesi olası değildir.

Fizikokimyasal sabitler, 1937 yılında Hammett'in meta-/paraaromatik süstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma (σ) süstitüent sabiti [31, 32] ve 1956 yılında Taft'ın süstitüentlerin sterik etkilerini gösteren E_s sabitinin [33] ortaya çıkışından bu yana hızla çoğalarak, son otuz sene içerisinde yüzlerce değişik parametre sayısına ulaşmışlardır. Bu parametrelerin birçoğu, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde önem kazanarak oldukça sık kullanılır duruma gelmişken, bir kısmı ise fazla ilgi çekmemesi nedeniyle, aynı yaygınlıkta kullanılmadıkları görülür.

Bu gelişmelere rağmen, günümüzde, yapı-etki ilişkilerinin nicel çözümlenmesi sırasında bazı önemli etkileşimleri (ilaç etken maddesi bileşiklerin membrandaki dağılımlarını, efektör-hedef eşleşmesi sırasında rol oynayan desolvasyon enerji etkinliklerini, ilaç etken maddesinin bilinmeyen bir yüzeye bağlanma sırasındaki sterik etkileşimleri ve oluşan hidrojen bağların gücünü) tanımlayabilen özgün parametrelere halen ihtiyaç duyulmaktadır [34].

Kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesi için yürütülen matematiksel denklemlerde bağımsız değişkenler olarak kullanılan fizikokimyasal parametreler, moleküler veya süstitüent sabitleri şeklinde yer alırlar. Bu amaçla, gerek efektör-hedef arasındaki etkileşmelerde rol oynayan dinamiklerin, gerekse de ilaç etken maddesi kimyasal bileşiğin organizmadaki transportunu içeren farmakokinetik olayların çözümlenmesinde,

- Hidrofobik (Lipofilik),
- Elektronik ve
- Sterik

etkinlikleri tanımlayan moleküler veya süstitüent sabitleri, kantitatif yapı etki ilişkileri analizlerinde en yaygın olarak kullanılan fizikokimyasal parametreleri oluştururlar. Tanımladıkları etkinlikler nedeniyle genel anlamda bu şekilde sınıflandırılan fizikokimyasal parametrelerin içerdikleri dinamikler irdelendiğinde ise gerçekte hepsinin birbirlerinden bütünüyle bağımsız ve kesin çizgilerle ayrılmış nitelikleri taşıdıkları pek söylenemez. Fizikokimyasal etkinlikleri tanımlayan parametrelerin büyük bir kısmı doğrudan veya dolaylı olarak az veya çok yukarıda sıralanan bu özelliklerin birbirleriyle etkileştiği dinamikleri içerirler. Örneğin, bir molekül veya süstitüentsin hidrofobik etkilerinin belirlenmesinde yapıya ait bazı

sterik (uzayda kapladığı alan gibi) veya elektronik (elektron yoğunluğu gibi) dinamiklerin de rol oynadığı görülür.

II.3.3.1. Hidrofobik Parametreler

Hidrofobik veya diğer bir deyişle lipofilik etkileri tanımlayan parametreler, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın bir şekilde kullanılırlar. Lipofilik etkinlikler, biyolojik yanıtın ortaya çıkışı sırasında, ilaç etken maddesi bileşiklerin organizmada dağılımı, biyo çevirimi, etki yöresine taşınması veya hedefle etkileşimleri içeren olaylarda, önemli rol oynarlar [34].

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan başlıca lipofilik parametreler aşağıda verildiği şekilde yer alırlar.

Partisyon Katsayı Sabiti ($\log P$),

Kromatografik Dağılım Sabiti (R_M),

Hidrofobik Fragment Sabiti (f)

II.3.3.2. Elektronik Parametreler

Biyolojik yanıtın ortaya çıkışında rol oynayan çeşitli etkileşimler arasında, ilaç etken maddesi bileşiğe ait elektronik niteliklerin de yer aldığı bilinmektedir. Moleküle ait elektronik özellikler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla, biyolojik yanıtın ortaya çıkışını sağlayan efektör-hedef etkileşmelerinde rol oynayan kimyasal reaksiyonlarda veya kimyasal bileşiğin organizmadaki dağılım olaylarında etkinlik gösterirler. Bu etkinliklere örnek olarak, yük-transfer etkileşimlerini, hidrojen bağ oluşumlarını, elektrostatik etkileşimleri, polarizasyon ve iyonizasyon gibi olayları sayabiliriz.

Yukarıda sözü edilen bu etkileşim ve oluşumları belirlemek amacıyla yürütülen kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yer alan elektronik nitelikleri tanımlayan parametreler, üç değişik yolla elde edilen sabitler şeklinde kullanılırlar. Bunlar;

- Farklı atom veya atom gruplarına ait saptanmış ve literatürde tanımlanmış durumda bulunan çeşitli elektronik sübstituent sabitleri şeklindeki parametreler,
- Çeşitli ölçüm veya hesaplamalar sonucu saptanan moleküler nitelikli elektronik parametreler,
- Kuantum mekanik hesaplamalar sonucu saptanan parametrelerdir.

1. Elektronik Sübstütient Sabitleri

Benzeş (homolog) bir dizin içerisinde yer alan bileşiklerin taşıdığı sübstütientlere ait elektronik özellikleri nicel olarak tanımlayan ve kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde yaygın olarak kullanılan bu sübstütient sabitlerini aşağıda verildiği şekilde ele almak mümkündür.

- Sigma (σ) Elektronik Sübstütient Sabitleri
- Diğer Elektronik Sübstütient Sabitleri

1.a. Sigma (σ) Elektronik Sübstütient Sabitleri

Bu sabitlerin ortaya çıkışı, aromatik bileşiklerin taşıdığı sübstütientlere ait elektronik etkilerin, organik reaksiyonlardaki kimyasal reaktivite üzerinde oynadığı rolü nicel olarak saptamak amacıyla, 1937 yılında Hammett'in gerçekleştirdiği çalışmalarla başlamıştır [31-32]. Hammett eşitlikleri olarak da tanımlanan ve eşitlik (a), (b), (c) ve (d) ile gösterilen bu logaritmik bağıntılar, meta veya para konumundaki sübstütie benzoik asit türevlerinin elektronik etkinlikleri ile kimyasal reaktiviteleri arasındaki ilişkileri tanımlar [35-36].

$$\log (k_x / k_H) = \rho \sigma_x \quad (a)$$

$$\log k_x - \log k_H = \rho \sigma_x \quad (b)$$

$$\log k_x = \rho \sigma_x + \log k_H \quad (c)$$

$$\log k = k_1 \sigma + k_0 \quad (d)$$

Hammett'in sigma (σ) aromatik sübstütient sabiti değerleri eşitlik (a) veya (b)'ye göre, meta-/para-sübstütie benzoik asit türevlerinin 25° C de su içerisinde gerçekleşen ve $\rho=1.00$ olarak tanımlanan reaksiyon ortamındaki iyonizasyon (veya disosiyasyon) oranları üzerinden hesaplanarak, aromatik halkadan elektron çeken nitelikteki sübstütientler için pozitif, elektron veren sübstütientler için ise negatif değerler içerir şekilde bulunmuşlardır [37].

Bu eşitliklerde $\log k_H$ nonsübstütie bileşiğin ($X=H$), $\log k_x$ sübstütie türevin ($X=H$) kimyasal reaktivite (disosiyasyon veya iyonizasyon) oranlarını gösteren sabitleridir. ρ ise reaksiyon merkezinin cinsine, reaksiyonun tipine ve şartlarına (reaksiyon ortamı, ısı gibi) bağlı olarak ortaya çıkan sabitidir. Elektronik sübstütient sabiti olarak tanımlanan $\rho \sigma_x$ terimi ise X sübstütientinin karakterize ettiği ve hidrojene göre hesaplanan potansiyel elektronik etki katkı değerini belirten bir parametredir. Hammett'in σ aromatik sübstütient sabiti değerleri, ρ reaksiyon

sabitinden bağımsız olarak yalnızca X sübstitüentinin polar nitelikleri ve bu sübstitüentin aromatik halkadaki konumu ile ilgili olan özelliklere bağlıdır.

Eşitlik (c)'den da anlaşılacağı üzere doğrusal (lineer) nitelikte bir ilişki gösteren bu termodinamik etkinlik, doğrusal (lineer) serbest enerji ilişkileri olarak tanımlanır [35]. Bu şekilde ortaya çıkan doğrusal serbest enerji ilişkilerini çeşitli tip reaksiyonlara uygulayarak çözümlenmesini sağlayan daha genel anlamlı bağıntı ise eşitlik (d)'de verilen fonksiyonla gösterilir.

Bu fonksiyonu kullanarak, çeşitli sübstitüe benzen türevlerinin kimyasal reaksiyon ortamında rol oynayan elektronik özelliklerine ait, doğrusal serbest enerji ilişkilerini çözümlmek mümkündür. Örneğin, meta- ve para-sübstitüe fenollerin açılasyonu sırasında gözlenen kimyasal reaktivite oranları ($\log k$ değerleri) ile sübstitüentlerin σ elektronik sabiti değerleri x ve y eksenleri üzerinde yer alacak şekilde konuşlandırıldığında, çözümlenen bu fonksiyonun eğimi düz bir çizgi şeklinde ortaya çıkarak eşitlik (c)'de gösterilen ρ ye eşdeğer olan k_1 değerini, bu doğrunun kesişim noktasını gösteren k_0 ise, eşitlik (c)'de $\log k_H$ olarak tanımlanan nonsübstitüe bileşiğin iyonizasyon oranını belirtir [35].

Hammett'in bizzat kendisi tarafından meta ve para sigma (σ) sübstitüent sabiti değerleri arasında, para konumundaki sübstitüentlerin gösterebileceği yüksek rezonans etkilerden ve meta konumunda yer alan sübstitüentlerin ise sahip olabilecekleri aşırı indüktif katkılar nedeniyle, bazı polar farklılıkların oluşabileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan, bu sabit sadece meta ve para sübstitüe benzoik asitlerin polar etkileri ile ilgili olduğundan, orto konumdaki sübstitüentin yaratacağı sterik ve hidrojen bağı oluşturma etkileri dikkate alınmamış ve bu konumdaki sübstitüentler için para konumundaki sigma değerlerinin kullanılması kabul görmüştür.

2. Diğer Elektronik Sübstitüent Sabitleri

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde sigma sübstitüent sabitleri dışında kullanılan diğer önemli elektronik sübstitüent parametrelerini aşağıda verildiği şekilde sıralamak mümkündür.

- Alan (F) ve rezonans (R) etki sabitleri
- Elektrik dipol moment (μ)
- Yük transfer sabiti (C_T ve/veya κ)

II.3.3.3. Elektronik Moleküler Parametreler

Kimyasal bileşiklere özgü elektronik özellikleri belirleyen sabitler moleküler parametreler şeklinde tanımlanır. Bu parametreler, moleküle ait iyonizasyon özelliklerin ölçümü veya moleküler mekanik niteliklerin hesaplanması sonucu saptanır.

II.3.3.4. Kuantum Mekanik Parametreler

Efektör nitelikli kimyasal bileşiklerin organizmadaki hedeflerle (reseptör, enzim, nükleik asitler gibi) etkileşmesi sırasında meydana gelen fiziksel ve kimyasal oluşumlarda rol oynayan özgün elektronik niteliklerin ve konformasyonel enerjilerin hesaplanması işlemi kuantum kimyası metotları kullanılarak gerçekleştirilir [38,39]. Semiempirik veya ab initio kuantum kimyasal yöntemler aracılığıyla [38, 40, 41] teorik olarak hesaplanan bu değerler, çeşitli kuantum mekanik parametreler olarak kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılır [42, 43].

II.3.3.5. Sterik Parametreler

Kimyasal bileşikler veya sübstitüentlere ait sterik etkilerin organik reaksiyonlarda oynadıkları rolün tanımlanması ile ilgili araştırmalar on dokuzuncu yüzyılın son çeyreğinde başlamış [44] ve nicel sonuçlar içeren ilk çalışma 1895 yılında Meyer tarafından yayınlanmıştır. Meyer çalışmasında, orto-sübstitüe aromatik asitlerin esterifikasyon oranları ile orto sübstitüentlerin atomik ağırlıkları arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır [47]. Sübstitüentlerin sterik özelliklerini nicel olarak belirten ilk parametrenin ortaya çıkışını ise 1952 yılında Taft gerçekleştirmiştir [33, 48].

Yapı-etki ilişkileri analizlerinde, kimyasal bileşiğe ait sterik özelliklerin tanımlanması oldukça karmaşık olayları içerir. Özellikle yapısal esneklik gösteren moleküllerin yer aldığı ortamlarda, tek veya iki boyutlu tanımlamaları içeren parametrik değerlerin kullanılması yetersiz bazı yorumlarla karşı karşıya kalınmasına yol açabilir. Bu gibi durumlarda, moleküler yapının konformasyonel özelliklerini daha net biçimde tanımlayan üç boyutlu parametrik değerlerin yapı-etki ilişkileri analizlerinde yer alması daha doğru olur.

Sterik parametreler moleküler yapıda yer alan sübstitüentler arasındaki veya efektör-hedef arasındaki intermoleküler sterik etkileşimler ile ilgili ilişkileri

tanımlarlar. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan sterik parametreler, taşıdıkları benzer fizikokimyasal niteliklere göre bir araya toplandığında, aşağıda belirtilen başlıca grupları oluştururlar.

- Geometrik Özellikleri Tanımlayan Parametreler.
- Moleküler Farklılıkları Tanımlayan Parametreler.
- Polarize Özellikleri Tanımlayan Parametreler.

II.3.3.6. Geometrik Özellikleri Tanımlayan Parametreler

Bu grupta yer alan parametreler, doğrudan vektörel biçimde, moleküler yapıda yer alan sübstitüentlere ait intramoleküler veya intermoleküler sterik etkileşmelerle ilgili özellikleri tanımlarlar [45].

Sübstitüentlerin geometrik niteliklerini tanımlayıcı nicel değerler içeren bu parametreler, sübstitüentlerin taşıdığı uzunluk ve genişlik ölçütleri basta olmak üzere kapladıkları alan hacmi ile ilgili özellikleri belirtirler. Bu nitelikleri içeren sterik parametreler aşağıda verilen şekilde sıralanır.

- Taft'ın Sterik Sübstitüent Sabiti (E_s)
- Charton'un Sterik Sübstitüent Sabiti (v)
- STERIMOL Sabitleri (L , B_1 - B_5)

1. Taft'ın Sterik Sübstitüent Sabiti (E_s)

Yapı-etki ilişkileri analizlerinde yer alan ilk sterik parametre Taft'ın saptadığı bir kimyasal sterik sübstitüent sabiti olan E_s değeridir. 1952 ve 1956 yılları arasında, organik reaksiyonlarda rol oynayan polar ve sterik etkinliklerle ilgili birçok çalışma yürüten Taft, bu amaçla gerçekleştirdiği araştırmalarda, $X-CH_2-COOR$ yapısı taşıyan çeşitli alifatik esterlerin hidroliz mekanizmaları üzerinde çalışmıştır. Bu esterlerin, asidik ortamda gerçekleşen ve hidroliz basamağı üzerinde, molekülde yer alan $X-CH_2$ sübstitüentine ait sterik özelliğin rol oynadığını belirtmiştir [33, 36, 37, 48].

Bu tanımlamanın sonucunda, Taft, $X-CH_2 = CH_3$ ve $X-CH_2 \neq CH_3$ yapısındaki esterlerin asidik ortamdaki hidroliz oranlarını belirten değerleri kullanarak, bu alifatik sübstitüentlere ait sterik etkiyi hesaplamıştır. Hesaplanan bu parametrik değerler, Taft'ın sterik sübstitüent sabiti (E_s) olarak tanımlanır [45, 46].

Bu eşitlikte, k_x ; $X \neq H$ durumunda bulunan $X-CH_2-COOR$ yapısındaki esterin, k_H ise, $X=H$ şeklindeki türevin hidroliz oranlarını gösterir.

Bu hesaplamalar sonucunda, yukarıda gösterilen ester yapısında $X-CH_2=CH_3$ olduğu durumda ortaya çıkan metil grubuna ait sterik etki değeri $E_s=0.00$ olarak saptanmıştır. Bu değerlendirmeye göre, format yapısı taşıyan esterin hidrolizinde yer alan H atomunun E_s sabit değeri ise 1.24 olarak bulunmuştur. Bu durumda, sübstitüentin kapladığı alanın hacmi büyüdükçe, E_s değerinin küçüldüğü görülür.

Taft, çalışmalarını, orto-sübstitüe benzoat yapısındaki esterler üzerinden de yürüterek, aromatik yapılarda yer alan orto-sübstitüentlere ait E_s değerlerini de hesaplamıştır [33]. Daha sonra, Unger ve Hansch tarafından [44, 45, 46], Taft'ın ortaya çıkarmış bulunduğu bu E_s sabit değerleri, π ve σ sübstitüent sabitlerine uyum göstermesi amacıyla, H atomunun E_s değeri 0.00 olacak şekilde tekrar düzenlenmiştir. Bunun için, Taft'ın elde ettiği E_s değerlerinden 1.24 sayısı çıkarılarak normalizasyon sağlanmış ve E_s^o olarak tanımlanan yeni bir skala düzenlenmiştir.

II.4. HESAPSAL YÖNTEMLERLE REAKSİYON MODELLEME

Herhangi bir reaksiyonun hesapsal yöntemlerle modellemek için reaksiyon denkleminde kullanılan bütün tepkenler, ürünlerin yapıları ayrı ayrı optimize edilir ve enerjileri hesaplanır. Bu bilgiler kullanılarak reaksiyon enerjileri hesaplanır. Reaksiyon mekanizmalarını modellemek için ise her basamağın aktivasyon enerjisinin bulunması gereklidir. Bunu bulabilmek için geçiş konumunun enerjisinden tepkenlerin enerjilerinin farkı alınır. Geçiş konumunun enerjisini hesaplamak ise öncelikle doğru bir geçiş konumu optimize etmeyi gerektirir. Reaksiyon mekanizmaları hesapsal yöntemlerle çalışılırken en ciddi problem geçiş konumu yapılarının optimizasyonu ve doğru olarak karakterize edilmesidir. Hesapsal yöntemlerle başlangıç geçiş konumu oluşturmak için üç yöntem vardır.

1. Çalışılan sisteme benzeyen ve daha önceden yapılan hesaplamalarla tespit edilen geçiş konumları üzerinden düzeltme yapılarak veya düşük seviye yöntemlerle elde edilen geçiş konumları ile başlayıp daha iyi yöntemler kullanarak geçiş konumları elde edilebilir.
2. Reaktant ve ürün geometrilerinin ortalamasını bularak geçiş konumu elde edilebilir. Bu yöntem ünimoleküler reaksiyonların başlangıç geçiş konumlarını bulmada oldukça faydalıdır. Bimoleküler reaksiyonlarda ise

reaktantları ve ürünleri zayıf kompleks halinde düşünüp başlangıç geçiş konumları elde edilebilir.

3. Kimyasal bir önseziyle başlangıç geçiş konumu oluşturulabilir.

Frekans hesaplamaları termodinamik büyüklüklerin yanında reaksiyon koordinatındaki durağan noktalarının karakterize edilmesinde kullanılır. Geometri ve geçiş konumu optimizasyonu potansiyel enerji yüzeyinde sistemin üzerindeki kuvvetlerin sıfır olduğu bir yapıyı verir. Elde edilen son yapı potansiyel enerji yüzeyinde bir minimum noktaya karşılık gelebilir. Bununla birlikte bu yapı enerji yüzeyinde başka koordinatlara göre minimum olabilen veya diğer başka koordinatlara göre maksimum olabilen semer noktası olabilir. Sadece bir yönde maksimum olan ve diğer bütün ortogonal yönlerde minimum olan birinci derece semer noktaları iki minimum noktayı birleştiren geçiş konumu yapısıdır.

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

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

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

Sadece bir sanal frekansın bulunması ilgilendiğiniz geçiş konumunu bulduğunuz anlamına gelmemektedir. Semer noktaları potansiyel enerji yüzeyinde iki minimum noktayı birleştirir. Fakat bu iki nokta ilgilenilen reaksiyonun reaktantları ve ürünleri olmayabilir. Tek sanal frekansa sahip olan bir yapı bulunduğu zaman, bağlarda meydana gelen gerilmelerin çalışılan reaksiyonun ürünlerine ya da girenlerine karşılık gelip gelmediği incelenmelidir. Gerilmeler frekans animasyonu yapabilen bir programda incelenip gözlenen gerilme hareketlerinin istenen yönlerde olup olmadıkları gözlenebilir. Bir yapının istenen bir geçiş konumu olup olmadığını anlamının daha iyi bir yolu ise IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) hesaplaması yapmaktır. IRC hesaplamaları geçiş konumundan başlayıp her iki yönde reaksiyon koordinatı üzerindeki yapıların enerjilerini hesaplamaktadır ki bunlar o reaksiyonun reaktant ve ürünleridir. Bu yolla elde edilen yapılar iki minimum noktayı birleştirir. Elde edilen yapılardan, bulunan geçiş konumunun ilgilenilen geçiş konumu olup olmadığı anlaşılır. Bir reaksiyonda reaksiyon koordinatı reaktantları ve ürünleri geçiş konumu ile birleştirir. Potansiyel enerji yüzeyindeki iki minimum noktayı birden

fazla reaksiyon koordinatı birleştirebilir için ve bu da reaksiyon için birden fazla geçiş konumu olabileceğini gösterir. IRC hesaplamalarında bulunan reaksiyon koordinatı reaktantları ve ürünleri birleştiren en düşük enerjili yol olarak kabul edilir. IRC hesabıyla geçiş konumu teyit edildikten sonra sıfır noktası titreşim enerjileri de dahil edilerek reaksiyonun aktivasyon enerjisi hesaplanabilir.

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

1. Reaksiyona giren maddelerin enerjilerinin artması
2. Geçiş konumu yapısının enerjisinin azalması (karalılığının artması)

II.4.1. Reaksiyon Kinetiği ve Hızı

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G(\text{GK}) - \Delta G(\text{girenler})$$

$$\Delta H^\ddagger = \Delta H(\text{GK}) - \Delta H(\text{girenler})$$

$$\Delta S^\ddagger = \Delta S(\text{GK}) - \Delta S(\text{girenler})$$

Hız sabiti:

$$k = k_b T \cdot K^\ddagger / h \quad \text{dir.} \quad (\text{II.1})$$

Denge sabitini, $\Delta G^\ddagger$ aktivasyonunun, bir standart serbest enerjisi cinsinden yazabiliriz.

$$K^\ddagger = e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (\text{II.2})$$

Buradan hız sabitini şu şekilde elde edebiliriz.

$$k = k_b T / h \cdot e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (\text{II.3})$$

$\Delta G^\ddagger$ nin eşitini, aktivasyonun serbest enerjisini, entalpi ve entropi cinsinden yazabiliriz.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (\text{II.4})$$

Böylece hız denkleminin son hali aşağıdaki gibi olur.

$$k = \frac{k_b.T}{h.c^0} \cdot e^{-\Delta G^+ / R.T} \quad (II.5)$$

- k: Reaksiyon hız sabiti
k_b: Boltzmann sabiti=3.166x10⁻⁶ H/deg
T: Sıcaklık (K)
h: Planck sabiti=1.519 x 10⁻¹⁶ Hsec
c: Konsantrasyon
R: Evrensel gaz sabiti=1.987 cal /mol K

Hesapsal yöntemlerle reaksiyonların hızları bulunabilmektedir. Yüksek seviyeli hesaplamalarda deneysel hız sabitlerine yakın değerler elde edilebilir. Düşük seviyeli hesaplamalarda ise farklı reaksiyonların hızları ya da hız sabitleri bulunup karşılaştırma yapılması daha doğru sonuçlar verir. Bir reaksiyonun hız sabiti eşitlik (II.5) ile hesaplanabilir.

BÖLÜM III

YÖNTEM

III.1. HESAPSAL YÖNTEMLER

Hesapsal yöntemleri şöyle sınıflandırabiliriz:

1. Moleküler Mekanik (MM)
2. Kuantum Mekaniği (QM)
 - a. Semi-Empirik
 - b. Ab Initio
 - c. DFT (yoğunluk fonksiyoneli teorisi)
3. Hibrit Yöntemler (QM-MM)

Kuantum mekaniğine dayalı yöntemler SCF teorisini kullanarak Schrödinger denklemini çözmeyi amaçlarlar. Bunu yapabilmek için bazı yaklaşımlar uygulanır. Hartree-Fock yaklaşımına göre önce moleküldeki elektronların hareketini tanımlayabilecek tahmini dalga fonksiyonları kullanılır. Daha sonra birçok iteratif döngülerle başlangıç dalga fonksiyonları iyileştirilerek molekülü en iyi şekilde tanımlayacak hale getirilir. Yukarıda bahsedilen tahmini dalga fonksiyonlarına temel kümeler denir.

III.1.1. Hartree-Fock SCF Metodu ve Temel Kümeler

Kuantum mekaniği prensiplerine dayanan hesapsal yöntemler HF-SCF metodunu kullanarak Schrödinger denklemini çözer ve moleküllerin enerjilerini bulurlar. Kuantum mekaniğinin temel yaklaşımlarından LCAO yaklaşımına göre moleküler orbitaller atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonu şeklinde ifade edilir.

Bu sebeple hesaplamalarında temel kümeler (basis set) denilen atomik orbitalleri tanımlayan fonksiyonlar kullanılır.

Elektronların çekirdekler etrafında bulunma ihtimalinin en yüksek olduğu bölgeler olan atomik orbitaller ne kadar iyi tanımlanırsa moleküler orbitaller, sistemin enerjisi ve geometrisi gerçeğe o kadar yakın olacaktır.

HF orbitalleri bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları halinde yazılabilmektedir. Bu fonksiyon kümelerine temel küme denir. İki fonksiyon çeşidi vardır.

1-Slater tipi

2-Gaussian tipi

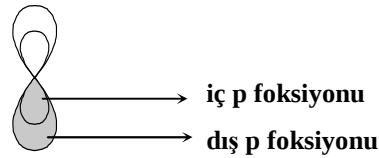
Molekül hesaplamalarında bu atomik orbital temel kümeleri optimize edilmektedir. MO'ler AO'lerin yani temel küme fonksiyonların lineer kombinasyonlarından bulunmaktadır.

III.1.1.1. Minimum Temel Küme

Bu en basit HF modelinde, her atomun orbitallerine ait fonksiyonlar, hem mümkün olan en az sayıda, hem de var olan bütün elektronları bulundurabilecek ve küresel simetriyi de sağlayabilecek şekilde hesaplamalara dahil edilir. Yani MO'lerin esnekliği minimum seviyededir. Bunlar “STO-nG” şeklinde ifade edilir. Örneğin; STO-3G, STO-4G

III.1.1.2. Bölünmüş Valans (Split-Valance) Temel Kümesi

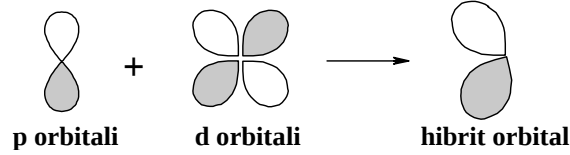
Bu tip temel kümelerde Valans orbitalleri aşağıda olduğu gibi alt kısımlara bölünür.



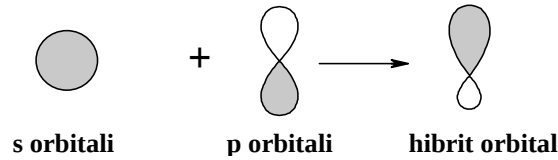
Bu alt kısımlar farklı sayıda Gaussian fonksiyonu ile ifade edilir. Fonksiyon sayısı temel kümeyi belirler. Örneğin “4-31G” temel kümesinde; iç yörüngelerdeki orbitaller 4 Gaussian fonksiyonu, valans orbitalleri ise 3 iç 1 dış Gaussian fonksiyonu ile ifade edilir.

a. Polarizasyon Fonksiyonları

Atomik orbitallerini daha esnek hesaplayabilmek için atomik orbitallerin uyarıldığı durumlar da hesaba katılır. Bu durumda şekildeki gibi farklı yönelmelere sahip yeni hibrit orbitaller elde edilir. Polarizasyon fonksiyonu “*” ile (3-21G*, 6-31G*... vb.) ifade edilir.



Eğer hidrojene de polarizasyon uygulanırsa şekildeki gibi s orbitaline p orbitalleri karıştırılarak yeni hibrit orbitaller elde edilir. Böyle bir temel kümenin ifadesi için ikinci bir yıldız (*) kullanılır (3-21G**, 6-31G**... vb.).



b. Difüzyon Fonksiyonları

Bağ yapmamış elektron çiftleri, anyonlar ve uyarılmış sistemleri daha iyi tarif edebilmek için temel kümeye s ve p fonksiyonları eklenir ve “+” simgesi ile gösterilir (3-21+G, 6-31+G* ... vb.).

Temel kümelere birden fazla polarizasyon ve difüzyon fonksiyonu eklenebilir (6-31++G^{3d,2p} vb.). Her eklenen fonksiyon elektronların bulunma ihtimalinin olduğu başka bölgeleri de hesaplamalara dahil ederek esnekliği artırır. Böylece atomik orbitallerin daha iyi bir tarifi sağlanır. Ancak hesaplanması gereken atomik orbitalin sayısı da artacağından bir o kadar da hesaplamalar zorlaşır. Ayrıca elektronların birbirleri ile olan etkileşimlerinin hesaplanmasında HF yöntemler yetersiz kaldığı için yalnızca esnek temel kümelerin kullanımı sonuçları gerçeğe yaklaştırmak yerine hataya sebep olabilir. Bu sebeple bilgisayar olanakları düşünülerek sistemi yeterince tanımlayan temel küme kullanılması yerinde olacaktır.

Bizim çalışmalarımızda sistemimizi yeterince iyi tanımladığını tespit ettiğimiz 6-31G* temel kümesi kullanılmıştır.

III.1.2. HF Ötesi Yöntemler ve Elektron Korelasyonu

Hesaplamalarına HF yöntemlerden farklı olarak elektron korelasyonuna ait fonksiyonlar dahil eden yöntemlerdir [49]. Böylece HF yöntemlerin başarısız olduğu elektron-elektron etkileşimini çok daha başarılı bir şekilde hesaplayarak çok daha doğru sonuçlar verir. Bu yöntemlerde atomik orbitalleri tanımlayan fonksiyonlar HF temel kümelerinden alınır ve üzerine elektron korelasyonuna ait fonksiyonlar eklenir. Kullanılan temel fonksiyon sayısı ve elektron korelasyonuna ait fonksiyonların sayısı arttıkça hesaplamaların hassasiyeti de artar ancak bir o kadar zorlaşır.

Elektron Korelasyonu iki yöntemle hesaplamalara dahil edilebilir;

1- Varyasyon Yöntemleri: CIS, CID, CISD

2- Moller–Pleset Perturbation Yöntemi: MP2, MP3, MP4

Bu yöntemlerden en yaygın kullanılanı hesaplamalarına temel düzeyde elektron korelasyonu ekleyen ancak genellikle yeteri kadar doğru sonuçlar veren MP2'dir. Ayrıca bu yöntem ile diğer Moller-Pleset yöntemlerinde yapılamayan geometri optimizasyonu da mümkündür. Bu yöntemlerin yanında DFT yöntemi de hesaplamalarına elektron korelasyonunu kendiliğinden dahil edebilir.

III.1.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

III.1.3.1. Saf DFT Yöntemleri [49]

DFT, toplam elektronik enerji ile toplam elektronik yoğunluk arasında bir ilişkinin var olduğu fikrinden hareketle ortaya çıkmış bir yöntemdir. Uzun zaman önce geliştirilen bu yöntem sistemin enerjisini elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade eder. Lokal ve non-lokal düzeltilmiş yoğunluk fonksiyonları olarak ikiye ayrılır. Lokal fonksiyoneller elektronik enerjinin yalnızca elektron yoğunluğuna bağlı hesaplarırken non-lokal fonksiyoneller hem elektron yoğunluğu hem gradiente bağlı olarak hesaplar yani gradient ile düzeltilir.

Atomlara ait elektron yoğunluğu fonksiyonları, gerçek yoğunlukları tam olarak bilinen basit model sistemlerinin yoğunluğunu elde edebilecek şekilde uygun parametreler kullanılarak türetilir. Hesaplamalarında elektron yoğunluklarını kullanması elektron korelasyonunu hesaplamalara kendiliğinden dâhil etmesini sağlar ve bu sayede elde edilen sonuçlar birçok durumda HF yöntemlerden çok daha iyidir.

III.1.3.2. Hibrit Fonksiyoneller

Son yıllarda Becke, Hartree-Fock ve DFT değişim terimlerinin karışımından yeni hibrit bir yöntem geliştirilmiştir. Hibrit fonksiyoneller değişim fonksiyonellerini HF ve non-lokal değişim terimlerinin lineer kombinasyonları olarak tanımlar. Bu teknikle HF yöntemlerde kullanılan temel kümelerden elde edilen atomik orbitallere ait katsayılarla yoğunluk fonksiyonelleri karıştırılır ve bu sayede çok daha hassas bir yöntem elde edilir. En yaygın kullanılanları B3LYP ve B3PW91'dir.

Günümüzde hibrit DFT'nin kullanımı oldukça yaygın dır. Bu yöntem aynı temel kümeyi kullanan HF teorisi ile yaklaşık aynı bilgisayar zamanı gerektirirken hesaplamalarına elektron korelasyonunu dahil etmesiyle HF ötesi yöntemler kadar hassas sonuçlar verebilir.

Kuantum mekanik yöntemler kendi içinde karşılaştırıldığında [10] yarı deneysel yöntemlerin moleküllerin enerjilerini ve elektronik özelliklerini hesaplamada başarısız oldukları söylenebilir. Ancak, oldukça hızlı ve molekül geometrisini yeterince iyi tanımlayabilir oldukları için ileri yöntemler kullanmadan önce başlangıç yapısının elde edilmesinde ve bilgisayar olanaklarının sınırlı olduğu veya çalışılan molekülün fazla sayıda atom içerdiği durumlarda elde edilen sonuçların gerçeklikten sapmasının farkında olarak halen yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Elektronik ve yapısal özelliklerin hesaplanmasında en basit HF yöntem bile en ileri semi-empirik yöntemler olan PM3 ve AM1'dan daha hassas sonuçlar verebilir. Daha esnek temel kümeler kullanmak HF yöntemlerin moleküler orbitalleri daha iyi ifade etmesini sağlar ancak temel kümenin esnekliğini elektron korelasyonu eklemekten arttırmak sonuçlarda hatalara sebep olabilir. MP2 gibi HF ötesi yöntemler hesaplamalarına elektron korelasyonunu da dâhil ederek oldukça güvenilir sonuçlara ulaşılmasını sağlar. Bu yöntemin kullanılabilmesi sistemde atom sayısının oldukça az olmasıyla mümkündür çünkü hesaplama zamanı oldukça fazladır. Elektron korelasyonu hesaplayabilen diğer yöntem olan hibrit DFT, aynı temel kümeyi kullanan HF yöntemler kadar kısa sürede MP2 kadar hassas ve güvenilir sonuçlar verebilmektedir. Hesaplama zamanının MP2'den oldukça kısa olması ve birçok durumda benzer sonuçlar vermesi DFT 'nin günümüzün güvenilir en yaygın yöntemi olmasını sağlamıştır.

Her yöntemin kendine özgü iyi yönleri ve eksiklikleri bulunduğundan tüm sistemler için genel iyi bir yöntemden bahsedilemez. Önemli olan yapılan çalışmada aranan özelliği yeterince hassas hesaplayabilen en uygun yöntemin tespiti.

Uygun yöntem arayışı farklı yöntemlerin avantajlarının bir araya getirildiği hibrit yöntemlerin doğmasına neden olmuştur.

III.2. ÇÖZÜCÜ İÇİNDE MODELLEME

Şimdiye kadar anlatılan kısımlarda yapılan hesaplamaların hepsi gaz fazındaki sistemlerin hesaplamalarıydı. Gaz fazı hesaplamaları çoğu amaç için uygun olsa da, çözücü içindeki sistemler için yeterli değildir. Gerçekten moleküllerin enerjileri ve geçiş konumları gaz fazında ve çözücü fazda farklılıklar gösterir.

III.2.1. Çözücü Modelleri

Sulu olmayan fazda ki çözücü modelleri ‘Self-Consistent Reaction Field’(SCRF) modelleri olarak bilinirler. Bu modeller çözücüyü her yerde aynı olan dielektrik katsayısı olarak modellerler. Bu kavrama reaksiyon alanı denir. Bu modellerde çözünen çözücü içinde bir boşluğa yerleştirilir. SCRF modelleri bu boşluğu ve reaksiyon alanını tanımlamada farklılık gösterirler. En basit SCRF modeli Onsager reaksiyon alanı modelidir. Bu modelde, çözünen çözücü içinde yarıçapı a_0 olan küresel bir oyuk içerisindedir. Moleküldeki bir dipol çözücüde de bir dipol indükler ve sonrada çözücü dipol tarafından uygulanan elektriksel alan moleküler dipolle etkileşerek net bir kararlılık sağlar.

Tomasi ‘Polarized Continuum Model’ (PCM) çözücü içinde molekülün kapladığı boşluğu birbirine kenetlenmiş atomik küreler olarak tanımlar. Çözücünün her yerdeki polarizasyonu sayısal olarak ifade edilir.

‘Isodensity PCM’ (IPCM) modeli çözücü içinde molekülün kapladığı boşluğu molekülün eş yoğunluk yüzeyi olarak tanımlar. Eş yoğunluk döngüsel SCF işlemleriyle tespit edilir ve en son kullanılan eş yoğunluk boşluğunu kullanarak yakınsar. Bulunan dalga fonksiyonu daha iyi bir eş yoğunluk yüzeyi bulmak için kullanılır ve döngüler boşluğun şeklinin değişmediği duruma kadar devam eder.

Bunlarla birlikte, eş yüzey ve elektron yoğunluğunun birlikte kullanıldığı bir boşluk tanımı yapıldı. ‘The Self-Consistent Isodensity Polarized Continuum Model’ (SCI-PCM) modeli bu iki etkiyi içine alan yeni bir tanım getirdiler. Bu metod

çözünme enerjisini içine alan ve enerjiyi minimize eden elektron yoğunluğunu hesaplamalar içine katmıştır.

III.3. HESAPLAMALAR

Bu çalışmada çeşitli p-süstitüe benzilaminlerin monoamin oksidaz enzimiyle katalitik deaminasyonları için önerilen polar mekanizma hesapsal olarak incelenmiştir. Bütün hesaplamalar Gaussian 98W ve Gaussian 03W [22] programlarıyla yapılmıştır. Hesaplamalarda DFT/B3LYP/6-31G* metodu kullanılmıştır. Reaksiyon mekanizması çalışıldığı için reaksiyona giren moleküllerin, komplekslerin ve geçiş konumlarının yapıları optimize edilip, incelenmiştir.

Yaptığımız çalışmada başlangıç noktamız daha önce Erdem ve grubu tarafından B3LYP/6-31G* yöntemiyle modellenen benzilamin ve flavin arasındaki reaksiyonun, Gaussian 98W programıyla geçiş konumundan elde edilmiş optimizasyon ve frekans hesabı sonuçlarıdır. Erdem ve grubu tarafından geçiş konumunun her iki sıcaklık için de (284.05 ve 298.15 °K) frekans hesapları yapılmıştır.

Erdem ve grubu hesaplamalarında benzilaminin para pozisyonunda N(CH₃)₂, OH, OCH₃, H, F, Cl, Br, CF₃ ve NO₂ süstitüentlerini kullanmıştır. Bu çalışmada daha fazla nokta elde edebilmek için CH₃ ve O=CCH₃ süstitüentleri için de geçiş konumu geometrileri modellendi ve geçiş konumu geometrisinin optimizasyonu ve frekans hesabı yapıldı.

Elimizde bulunan benzilaminin para pozisyonundaki 11 farklı süstitüentin geçiş konumu geometrilerinin IRC hesabı yapabilmek için input dosyaları hazırlandı. IRC=reverse anahtar sözcüğü kullanılarak yapılan IRC hesabı sonuçları tahmini bir reaktant kompleksi yapısı verdi. Daha sonra bu tahmini yapılar tekrar optimize edilerek reaktant kompleksi elde edilmiş oldu. Elde edilen optimize olmuş reaktant komplekslerinin 298.15 °K'de frekans hesapları yapıldı. Daha sonra aynı reaktant komplekslerinin Gaussian 98 programında, sıcaklık linki vermek suretiyle 284,05 °K'de de frekans hesapları yapıldı. Hesaplamalarda kullanılan input dosyalarının örnekleri ekler bölümünde verilmiştir.

Elde edilen tüm verilerle her iki sıcaklıkta reaksiyonun aktifleşme enerjileri ve hız sabitleri bulundu (Bknz. Bölüm II, eşitlik II.5.). Hesaplanan hız sabitlerinin logaritması ile deneysel hız sabitlerinin logaritması, hesaplanan hız sabitlerinin

logaritması ile elektronik süstitüent sabiti σ arasında yine her iki sıcaklık için (284.05 ve 298.15 °K) gerçekleştirilecek korelasyonlar tespit edilmeye çalışıldı.

Hesaplamalar sonucunda elde edilen çıktılarından (out dosyaları) reaktant kompleksi ve geçiş konumu geometrilerindeki önemli atom yükleri ve bağ uzunlukları saptanarak elektronik süstitüent sabiti σ ve sterik süstitüent sabiti E_s ile SPSS istatistik programı kullanılarak korelasyonlar arandı.

Reaktant kompleksi ve geçiş konumu, benzilaminin para pozisyonunda H atomunun olduğu durumda, hesapsal yöntemle difüzyon ve polarizasyon fonksiyonu da eklenerek B3LYP/6-31+G** yöntemiyle de optimize edilmeye çalışıldı. Yapılan hesaplamalarda geçiş konumu optimize edilmeye çalışıldı ancak birçok denememizde program kilitlendiğinden hesaplama sonuçlandırılmadı. Reaktant kompleksi ise optimize edildi fakat frekansı hesabı sırasında yine benzer bir problem nedeniyle hesaplama bitirilemedi.

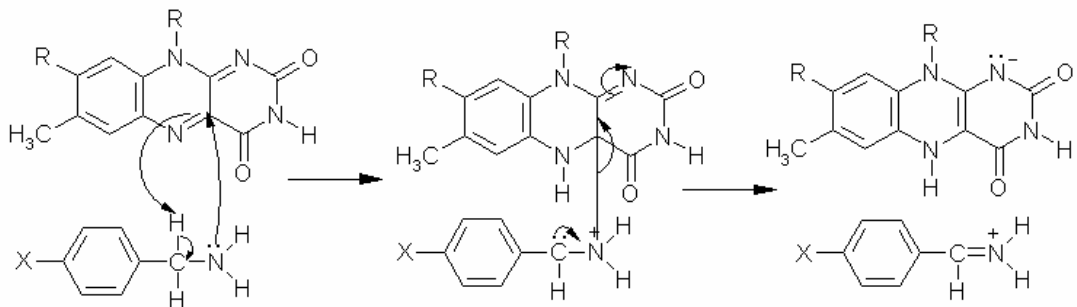
Reaktant kompleksi ve geçiş konumu, benzilaminin para pozisyonunda H atomunun olduğu durumda, sulu çözeltide pcm metodu kullanılarak optimize edilmeye çalışıldı. Fakat program “ikinci türev alınamıyor” hatası vererek kuvvet sabitleri hesaplanamadan iş kesildiği için sulu çözelti hesapları tamamlanamadı.

BÖLÜM IV

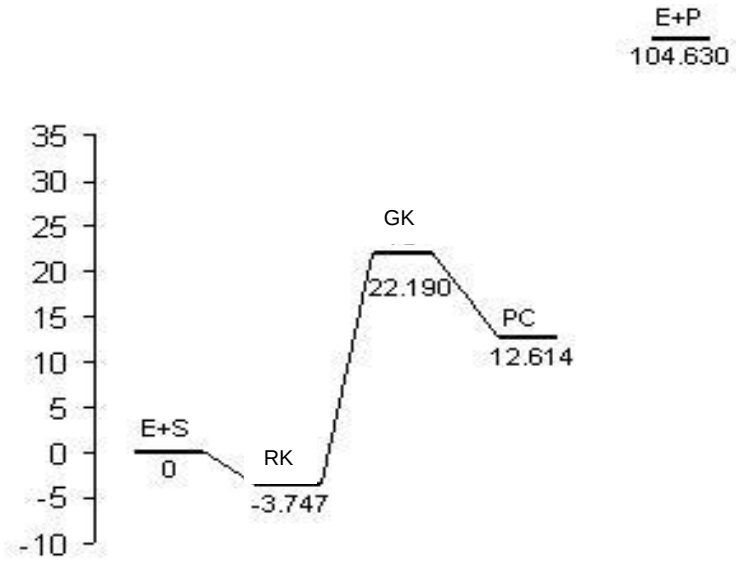
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

IV.1. REAKSİYON MEKANİZMASI

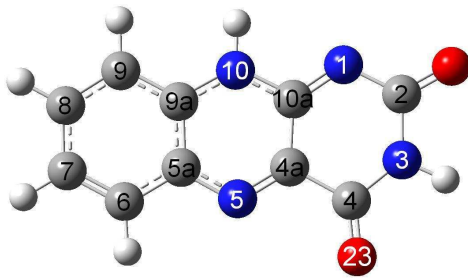
Erdem ve grubu tarafından [21] benzilamin ve flavin arasındaki reaksiyonun mekanizması PM3 ve B3LYP/6-31G* yöntemleriyle modellenmiştir. PM3 yöntemi şekil IV.1.'de gösterilen kovalent bağlı ara ürünü tespit edebildiği halde B3LYP/6-31G* ile böyle bir kararsız ara ürün optimize edilememiştir. B3LYP/6-31G* hesaplarından elde edilen reaksiyon koordinatı üzerindeki tüm durağan noktalar (E+S, RK, GK, PC ve EP) ve göreceli enerjileri şekil IV.2.'de gösterilmektedir. Yapıların üç boyutlu görüntüleri de şekil IV.3.'te gösterilmiştir.



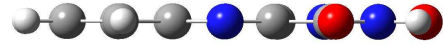
Şekil IV.1. Polar Nükleofilik Mekanizma



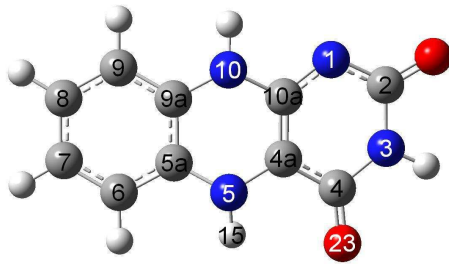
Şekil IV.2. Reaksiyon Koordinatı



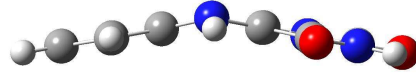
flavin (önden görünüm)



flavin (yandan görünüm)

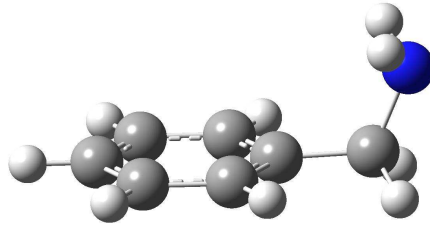


flavin anyon (önden görünüm)

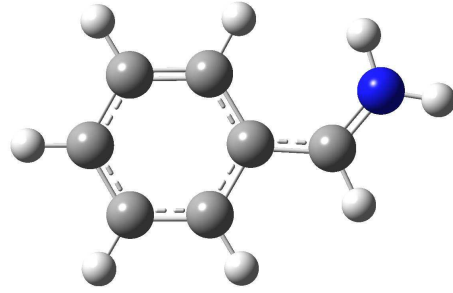


flavin anyon (yandan görünüm)

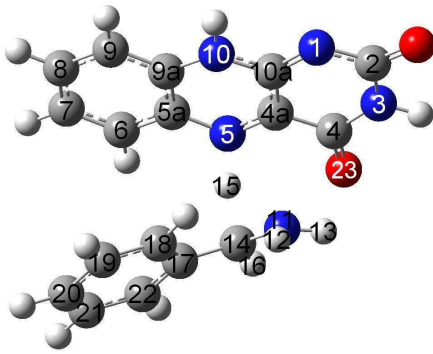
Şekil IV.3. S. S. Erdem Tarafından Optimize Edilmiş Moleküllerin Üç Boyutlu Yapıları



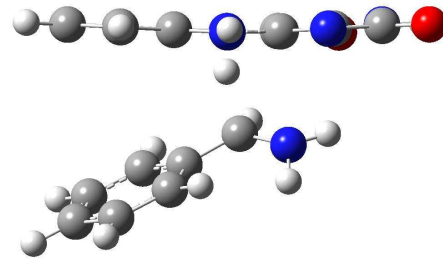
benzilamin



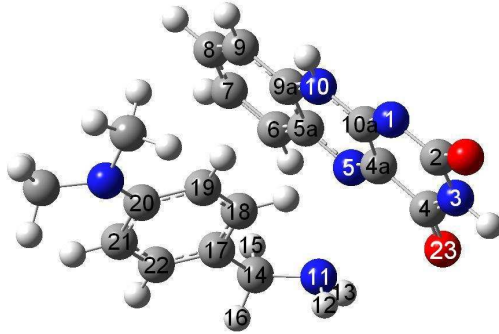
benziliminyum katyon



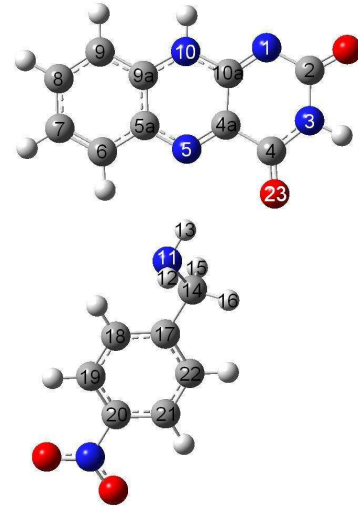
Geçiş Kompleksi (önden görünüm)



Geçiş Kompleksi (yandan görünüm)



Reaktant Kompleksi (e^- veren grup $N(CH_3)_2$)



Reaktant Kompleksi (e^- çeken grup NO_2)

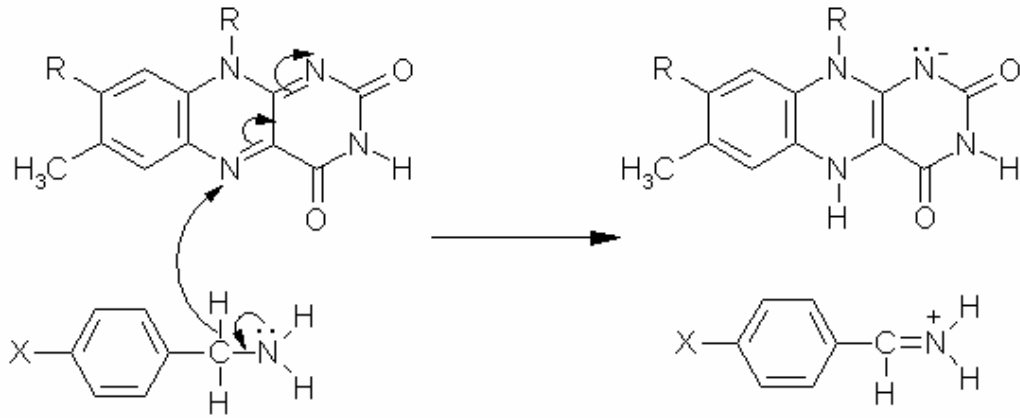
Şekil IV.3.(devam) S. S. Erdem Tarafından Optimize Edilmiş Moleküllerin Üç Boyutlu Yapıları

S. S. Erdem tarafından yapılan B3LYP/6-31G* hesaplamalarına göre reaksiyon tek basamakta gerçekleşmektedir; herhangi bir ara ürün oluşmamaktadır. Bu durum üç olasılığı akla getirmektedir:

1. Reaksiyon gerçekten Edmondson tarafından önerildiği gibi [12] bir ara ürün üzerinden gerçekleşiyorsa bu ara ürün çok kararsızdır. Bu nedenle N11-C4a bağının oluşma ve kırılmasının aynı basamakta gerçekleşmesi zorunluluğunu doğurmaktadır. Bu, gerçekleşmesi çok güç olan bir durumdur.

2. Reaksiyon Silverman'ın en son önerdiği tek basamaklı diradikal mekanizma üzerinden yürüyebilir. Eğer bu söz konusu ise herhangi bir ara ürün oluşmadan tepkime ardarda iki kez tek elektron transferi ile gerçekleşebilir. Bu mekanizma ile ilgili modelleme çalışmaları ayrı bir proje olarak sürdürülmektedir.

3. Bizim önerimiz ise şekil IV.4.'te gösterildiği gibi, reaksiyonun tek basamaklı doğrudan hidrür transferi ile gerçekleşiyor olma ihtimalidir. Bu mekanizmaya göre amin α -H'i hidrür (H^-) olarak flavine aktarılır.



Şekil IV.4. Hidrür Mekanizması

IV.2. OPTİMİZE YAPILAR VE ENERJİLER

Benzilamin ve flavin arasındaki tepkimeye ait daha önceki çalışmada optimize edilmiş yapıların üç boyutlu molekül geometrileri şekil IV.3.'te gösterilmiştir. Bu çalışmada ise, para pozisyonuna 11 farklı grup bağlayarak, B3LYP/6-31G* optimizasyonları gerçekleştirilmiş ve şekil IV.3.'te gösterilenlere çok benzer yapılar elde edilmiştir. Ancak, reaktant komplekslerinin yapıları, para pozisyonunda bulunan elektron çekici ve verici gruplara göre farklılık göstermektedir. Elektron çekme özelliğine sahip grupların bulunduğu benzilamin türevlerine ait reaktant komplekslerinin hepsinde şekil IV.3.'te görüleceği gibi, amino grubunun hidrojeni ile flavinin N5 atomu hidrojen bağı etkileşimi yapmakta

ve flavin ile benzilamin hemen hemen aynı düzlemde uzanmaktadır. Elektron verme özelliğine sahip grupların bulunduğu benzilamin türevlerine ait reaktant komplekslerinde ise böyle bir durum söz konusu değildir ve yapılar geçiş konumu yapısına benzemektedir.

Hesaplamalardan elde edilen enerjiler Tablo IV.1. – IV.4.’te verilmektedir. Aktifleşme enerjileri hesaplanırken bu tablolardaki G^T değerleri kullanılmıştır. Böylece, entropi etkisi de aktifleşme enerjilerine dahil edilmiştir.

Tablo IV.1. Geçiş Konumunda, Para Pozisyonundaki Farklı Süstitüentler İçin, 298.15 °K’de Hesaplanmış Enerji Değerleri^{a,b}

Süstitüent	ZPE	E_d	H_d	G_d	E+ZPE	E^T	H^T	G^T
$N(CH_3)_2$	0.372866	0.396652	0.397596	0.317184	-1214.630832	-1214.607046	-1214.606101	-1214.686514
OH	0.303662	0.324086	0.325030	0.253226	-1155.947158	-1155.926734	-1155.925790	-1155.997594
OCH_3	0.332390	0.354236	0.355180	0.279871	-1195.225220	-1195.203374	-1195.202430	-1195.277738
CH_3	0.327160	0.348290	0.349234	0.275235	-1120.025502	-1120.004372	-1120.003427	-1120.077426
H	0.299717	0.318961	0.319906	0.250743	-1080.734517	-1080.715272	-1080.714328	-1080.783490
F	0.291450	0.311540	0.312484	0.241159	-1179.975404	-1179.955314	-1179.954369	-1180.025694
Cl	0.290038	0.310516	0.311460	0.238856	-1540.339590	-1540.319112	-1540.318168	-1540.390772
Br	0.289638	0.310342	0.311286	0.237466	-3651.848797	-3651.828093	-3651.827149	-3651.900968
$O=C(CH_3)$	0.337167	0.359975	0.360919	0.283229	-1233.344890	-1233.322082	-1233.321138	-1233.398827
CF_3	0.304470	0.327347	0.328291	0.249443	-1417.766947	-1417.744071	-1417.743126	-1417.821974
NO_2	0.302278	0.324035	0.324979	0.249295	-1285.234053	-1285.212296	-1285.211351	-1285.287036

a) ZPE: Sıfır noktası titreşim enerjisi, E_d : Termal enerji düzeltmesi, H_d : Entalpi düzeltmesi, G_d : Serbest enerji düzeltmesi, E+ZPE: Elektronik ve sıfır noktası enerji toplamı, E^T : Elektronik ve termal enerji toplamı, H^T : Elektronik ve termal entalpi toplamı, G^T : Elektronik ve termal serbest enerji toplamı

b) Değerler hartree cinsindendir.

Tablo IV.2. Geçiş Konumunda, Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 284.05 °K’de Hesaplanmış Enerji Değerleri^{a,b}

Sübstitüent	ZPE	E _d	H _d	G _d	E+ZPE	E ^T	H ^T	G ^T
N(CH ₃) ₂	0.372866	0.394619	0.395518	0.320937	-1214.630832	-1214.609079	-1214.608180	-1214.682761
OH	0.303662	0.322293	0.323193	0.256577	-1155.947158	-1155.928527	-1155.927627	-1155.994243
OCH ₃	0.332390	0.352343	0.353242	0.283385	-1195.225220	-1195.205267	-1195.204367	-1195.274224
CH ₃	0.327160	0.346466	0.347365	0.278689	-1120.025502	-1120.006196	-1120.005296	-1120.073972
H	0.299717	0.317271	0.318171	0.253972	-1080.734517	-1080.716962	-1080.716063	-1080.780261
F	0.291450	0.309783	0.310682	0.244488	-1179.975404	-1179.957070	-1179.956171	-1180.022365
Cl	0.290038	0.308739	0.309639	0.242246	-1540.339590	-1540.320889	-1540.319989	-1540.387382
Br	0.289638	0.308558	0.309457	0.240913	-3651.848797	-3651.82981577	-3651.828978	-3651.897522
O=C(CH ₃)	0.337167	0.358010	0.358909	0.286855	-1233.344890	-1233.324047	-1233.323147	-1233.395202
CF ₃	0.304470	0.325377	0.326276	0.253123	-1417.766947	-1417.746041	-1417.745141	-1417.818295
NO ₂	0.302278	0.322157	0.323057	0.252828	-1285.234053	-1285.214174	-1285.213274	-1285.283503

a) ZPE: Sıfır noktası titreşim enerjisi, E_d: Termal enerji düzeltmesi, H_d: Entalpi düzeltmesi, G_d: Serbest enerji düzeltmesi, E+ZPE: Elektronik ve sıfır noktası enerji toplamı, E^T: Elektronik ve termal enerji toplamı, H^T: Elektronik ve termal entalpi toplamı, G^T: Elektronik ve termal serbest enerji toplamı

b) Değerler hartree cinsindendir.

Tablo IV.3. Reaktant Kompleksinde, Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 298.15 °K de Hesaplanmış Enerji Değerleri^{a,b}

Sübstitüent	ZPE	E _d	H _d	G _d	E+ZPE	E ^T	H ^T	G ^T
N(CH ₃) ₂	0.378128	0.402776	0.403720	0.319315	-1214.668709	-1214.644061	-1214.643117	-1214.727522
OH	0.308708	0.330153	0.331097	0.254330	-1155.987937	-1155.966492	-1155.965548	-1156.042315
OCH ₃	0.337554	0.360383	0.361327	0.280902	-1195.265533	-1195.242703	-1195.241759	-1195.322185
CH ₃	0.332203	0.354374	0.355319	0.275868	-1120.066320	-1120.044148	-1120.043204	-1120.122654
H	0.304744	0.324986	0.325930	0.251765	-1080.775852	-1080.755610	-1080.754666	-1080.828831
F	0.296537	0.317729	0.318673	0.239098	-1180.021490	-1180.000297	-1179.999353	-1180.078929
Cl	0.295146	0.316703	0.317647	0.238305	-1540.386141	-1540.364583	-1540.363639	-1540.44298152
Br	0.294739	0.316520	0.317465	0.236928	-3651.895312	-3651.873531	-3651.872586	-3651.953123
O=C(CH ₃)	0.342310	0.366203	0.367147	0.282345	-1233.390341	-1233.366448	-1233.365504	-1233.450306
CF ₃	0.309580	0.333525	0.334469	0.249027	-1417.813787	-1417.789842	-1417.788898	-1417.874340
NO ₂	0.307424	0.330278	0.331222	0.248747	-1285.281001	-1285.258147	-1285.257203	-1285.339677

a) ZPE: Sıfır noktası titreşim enerjisi, E_d: Termal enerji düzeltmesi, H_d: Entalpi düzeltmesi, G_d: Serbest enerji düzeltmesi, E+ZPE: Elektronik ve sıfır noktası enerji toplamı, E^T: Elektronik ve termal enerji toplamı, H^T: Elektronik ve termal entalpi toplamı, G^T: Elektronik ve termal serbest enerji toplamı

b) Değerler hartree cinsindendir.

Tablo IV.4. Reaktant Kompleksinde, Para Pozisyonundaki Farklı Süstitüentler İçin, 284.05 °K de Hesaplanmış Enerji Değerleri^{a,b}

Süstitüent	ZPE	E _d	H _d	G _d	E+ZPE	E ^T	H ^T	G ^T
N(CH ₃) ₂	0.378128	0.400730	0.401630	0.323256	-1214.668709	-1214.646107	-1214.645207	-1214.723581
OH	0.308708	0.328345	0.329244	0.257915	-1155.987937	-1155.968300	-1155.967400	-1156.038729
OCH ₃	0.337554	0.358477	0.359377	0.284658	-1195.265533	-1195.244609	-1195.243710	-1195.318428
CH ₃	0.332203	0.352536	0.353436	0.279580	-1120.066320	-1120.045986	-1120.045086	-1120.118942
H	0.304744	0.323282	0.324182	0.255230	-1080.775852	-1080.757313	-1080.756414	-1080.825366
F	0.296537	0.315962	0.316861	0.242817	-1180.021490	-1180.002064	-1180.001165	-1180.075209
Cl	0.295146	0.314915	0.315815	0.242013	-1540.386141	-1540.366371	-1540.365472	-1540.439274
Br	0.294739	0.314725	0.315625	0.240692	-3651.895312	-3651.875326	-3651.874426	-3651.949359
O=C(CH ₃)	0.342310	0.364227	0.365126	0.286306	-1233.390341	-1233.368425	-1233.367525	-1233.446345
CF ₃	0.309580	0.331544	0.332443	0.253019	-1417.813787	-1417.791823	-1417.790924	-1417.870348
NO ₂	0.307424	0.328387	0.329287	0.252601	-1285.281001	-1285.260037	-1285.259138	-1285.335824

a) ZPE: Sıfır noktası titreşim enerjisi, E_d: Termal enerji düzeltmesi, H_d: Entalpi düzeltmesi, G_d: Serbest enerji düzeltmesi, E+ZPE: Elektronik ve sıfır noktası enerji toplamı, E^T: Elektronik ve termal enerji toplamı, H^T: Elektronik ve termal entalpi toplamı, G^T: Elektronik ve termal serbest enerji toplamı

b) Değerler hartree cinsindendir.

IV.3. AKTİFLEŞME ENERJİLERİ VE HIZ SABİTLERİ

Benzilaminin para pozisyonundaki farklı süstitüentler için her iki sıcaklıkta da (298.15 °K ve 284.05 °K) hesaplanan, geçiş konumu ve reaktant kompleksi enerjilerinin farkı ile bulunan aktifleşme enerjileri tablo IV.5.'te gösterilmiştir.

Tablo IV.5. Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 298.15 ve 284.05 °K’de Hesaplanmış Aktifleşme Enerjileri

Sübstitüent	Aktifleşme Enerjisi (298.15 °K) (kcal)	Aktifleşme Enerjisi (284.05 °K) (kcal)	σ
N(CH ₃) ₂	25.732930	25.614958	-0.63
OH	28.062875	27.915410	-0.38
OCH ₃	27.890937	27.738452	-0.27
CH ₃	28.381022	28.219125	-0.14
H	28.451931	28.303839	0.00
F	33.405495	33.160138	0.15
Cl	32.762297	32.562749	0.24
Br	32.727784	32.528236	0.26
O=C(CH ₃)	32.303587	32.092744	0.47
CF ₃	32.860189	32.663778	0.53
NO ₂	33.032754	32.831951	0.81

Aktifleşme enerjileri incelendiğinde benzilaminin para pozisyonundaki elektron veren ve elektron çeken grupların aktifleşme enerjilerinin kendi aralarında birbirine çok yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Buna rağmen elektron veren grupların aktifleşme enerjileri, elektron çeken grupların aktifleşme enerjilerinden belirgin bir biçimde daha düşüktür. Bunun nedeni elektron çeken gruplarla elektron veren grupların reaktant komplekslerinin birbirinden farklı yapılarda olmasıdır (Şekil IV.3.).

Reaktant kompleksi yapıları incelendiğinde şunlar gözlenmektedir:

Elektron çeken gruplar N11 atomuna bağlı olan H13 atomu üzerindeki elektronları kendisine çekerek H13 atomunu elektronca fakirleştirir ve kısmen pozitif yüklü olmasına neden olur (Tablo IV.9.). Pozitif yüklü H13 atomu, flavin halkasındaki kısmen negatif olan N5 atomu tarafından çekilir. Bu çekim N5-H13 atomları arasında yaklaşık 2.302 Å uzunluğunda bir hidrojen bağı etkileşimi oluşmasına neden olur. Hidrojen bağı nedeniyle reaktant kompleksi düzlemsel bir yapıdadır (Şekil IV.3.).

Elektron veren gruplarda ise H13 atomu üzerindeki elektron yoğunluğu azalmaz. Flavin halkasındaki N5 atomuyla hidrojen bağı oluşturmaya yetecek kadar zıt yük oluşmaz. Bu geometrisiyle elektron veren grupların reaktant kompleksleri,

geçiş konumuna, elektron çeken grupların reaktant komplekslerinden çok daha fazla benzemektedir (Şekil IV.3.). Bu da elektron veren grupların aktifleşme enerjilerinin daha düşük olmasına neden olmuştur.

Elektron çeken grupların reaktant kompleksinde oluşan hidrojen bağı, reaktant kompleksinin geometrisini oldukça etkiler. Reaktant kompleksinin bu hidrojen bağına kırarak geçiş konumu geometrisine ulaşabilmesi için daha fazla enerjiye gereksinimi olacaktır. Bu nedenle elektron çeken grupların aktifleşme enerjileri, elektron veren grupların aktifleşme enerjilerine göre belirgin bir şekilde daha fazladır.

Elektron çeken gruplarla, elektron veren grupların reaktant kompleksi geometrilerinin farklı olmasına karşın, geçiş konumundaki geometriler tüm sübstitüentler için benzerdir (Şekil IV.3.).

Hız sabitleri iki farklı sıcaklıkta (298.15 ve 284.05 °K) hesaplanmıştır. MAO A ve MAO B indirgenmelerinin deneysel hız sabitleri literatürden elde edilmiştir. Literatürde MAO A'ya ait hız sabitleri 284.05 °K, MAO B ye ait olanlar ise 298.15 °K'de ölçülmüştür. Bu nedenle, tablolarda (Tablo IV.6. ve IV.7.) 298.15 °K'de hesaplanan değerler MAO B ile 284.05 °K'de hesaplananlar ise MAO A ile karşılaştırılmıştır.

Tablo IV.6. Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 298.15 °K'de Hesaplanmış ve Literatürden MAO B İçin Elde Edilmiş Hız Sabitleri

Sübstitüent	Hesaplanan Hız Sabitleri	Deneysel Hız Sabitleri
	(298.15 °K)	(MAO B) [20]
N(CH ₃) ₂	85.3E-08	2.47E+00
OH	1.67E-08	1.95E+00
OCH ₃	2.23E-08	6.08E+00
CH ₃	0.977E-08	1.033E+00
H	0.867E-08	1.27E+01
F	2.03E-12	1.00E+01
Cl	6.00E-12	5.13E+00
Br	6.36E-12	2.05E+00
O=CCH ₃	13.0E-12	-
CF ₃	5.09E-12	1.92E-01
NO ₂	3.80E-12	6.30E-02

Tablo IV.7. Para Pozisyonundaki Farklı Sübstitüentler İçin, 284.05 °K’de Hesaplanmış ve Literatürden MAO A İçin Elde Edilmiş Hız Sabitleri

Sübstitüent	Hesaplanan Hız Sabitleri (284.05 °K)	Deneyisel Hız Sabitleri (MAO A) [12]
N(CH ₃) ₂	116E-09	4.10E-02
OH	1.97E-09	5.70E-02
OCH ₃	2.70E-09	1.30E-02
CH ₃	1.15E-09	5.19E-02
H	0.99E-09	2.40E-02
F	1.82E-13	4.90E-02
Cl	5.23E-13	1.32E-01
Br	5.56E-13	1.95E-01
O=C(CH ₃)	12.0E-13	1.85E-01
CF ₃	4.38E-13	6.68E-01
NO ₂	3.25E-13	2.07E-01

Hesaplanan hız sabitleri deneysel değerlere göre çok daha küçüktür. Bunun sebebi hesapların küçük model moleküller kullanılarak ve gerçekte enzim içinde mevcut olan birçok etkiyi ihmal ederek yapılmış olmasıdır. Bilinmektedir ki enzimler kataliz görevi görerek reaksiyonları hızlandırmaktadır. Bu çalışmada ise tepkimeler yalnızca gaz fazında modellenmiştir. Bu nedenle, hesaplanan hız sabitlerinin enzim aktivasyon ölçümlerinden elde edilen değerlerden düşük çıkması beklenen bir durumdur. Zaten bu çalışmanın asıl amacı böyle bir karşılaştırma yapmaktan ziyade sübstitüent etkisini inceleyebilmektir.

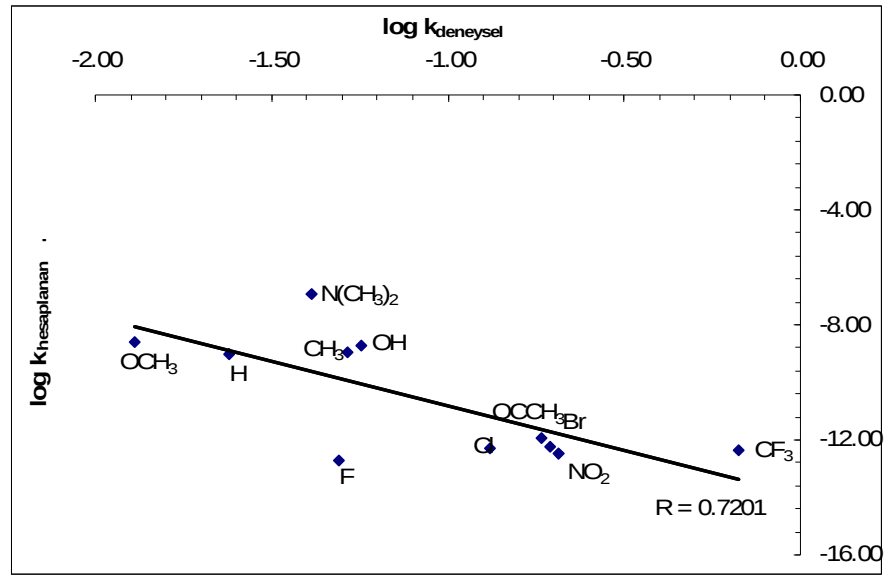
Benzilaminin para pozisyonundaki elektron çeken grupların reaksiyon hızını azalttığı, elektron veren grupların reaksiyon hızını artırdığı görülmektedir. Deneyisel hız sabitleri [12] incelendiğinde ise bunun tam tersi bir durum söz konusudur. Deneyisel hız sabitlerine göre elektron çeken gruplar reaksiyon hızını artırmakta, elektron veren gruplar ise reaksiyon hızını azaltmaktadır.

Elde edilen değerlerde göze çarpan bir başka özellik de şudur: Elektron çeken sübstitüentlerin bulunduğu reaksiyonların hız sabitleri $10^{-12} - 10^{-13}$, elektron verenlerinkiler ise $10^{-8} - 10^{-9}$ mertebesindedir. Elektron veren gruplar hız sabitini yaklaşık 10^4 kat artırmaktadır.

Sıcaklığın 284.05 °K den 298.15 °K e çıkması ise beklenildiği gibi reaksiyon hızlarını yaklaşık 10 kat artırmaktadır.

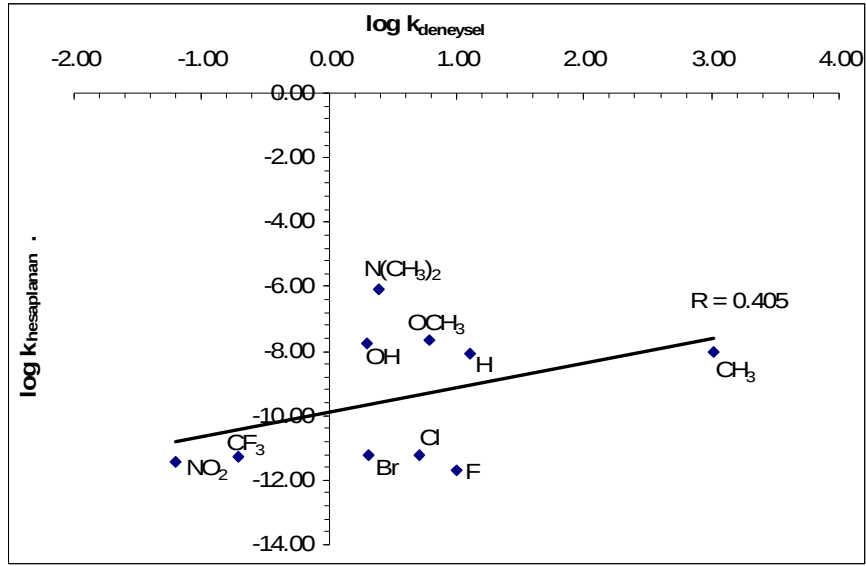
Her iki sıcaklık (284.05 ve 298.15 °K) için hesaplanan hız sabitleri ile MAO A ve MAO B için ölçülmüş deneysel hız sabitleri arasında doğrusal regresyon analizleri yapılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

284.05 °K sıcaklığında, hesaplanan hız sabitleri ile MAO A için ölçülmüş hız sabitleri karşılaştırıldığında, hesaplanan hız sabitlerinin logaritması ile deneysel hız sabitlerinin logaritması arasında az ve ters bir korelasyon ($R=0.7201$) olduğu görülmüştür (Şekil IV.5.).



Şekil IV.5. 284.05 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile MAO A'ya Ait Deneysel Hız Sabitlerinin Logaritması Arasındaki Korelasyon

298.15 °K sıcaklığında, hesaplanan hız sabitleri ile MAO B için ölçülmüş hız sabitleri karşılaştırıldığında, hesaplanan hız sabitlerinin logaritması ile deneysel hız sabitlerinin logaritması arasında çok çok az bir korelasyon olduğu ($R=0.405$) görülmüştür (Şekil IV.6.).



Şekil IV.6. 298.15 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile MAO B'ye Ait Deneysel Hız Sabitlerinin Logaritması Arasındaki Korelasyon

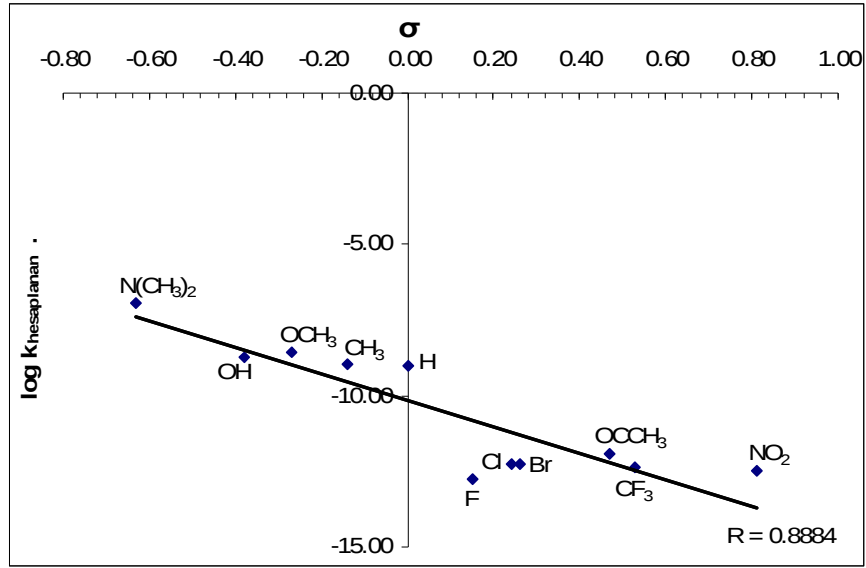
IV.4. SÜBSTİTÜENT ETKİSİ

Hem reaktant kompleksi hem de geçiş konumundaki, benzilamin-flavin kompleksi, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektronegatifliğinden etkilenir. Sübstitüentin elektron çekme ve elektron verme karakteri elektronik sübstitüent sabiti σ ile belirlenir. σ değeri sayısal olarak ne kadar büyük ise sübstitüentin elektron çekme özelliği o kadar fazladır.

IV.4.1. MAO Aktivasyon Hızı ve Sübstitüent İlişkisi

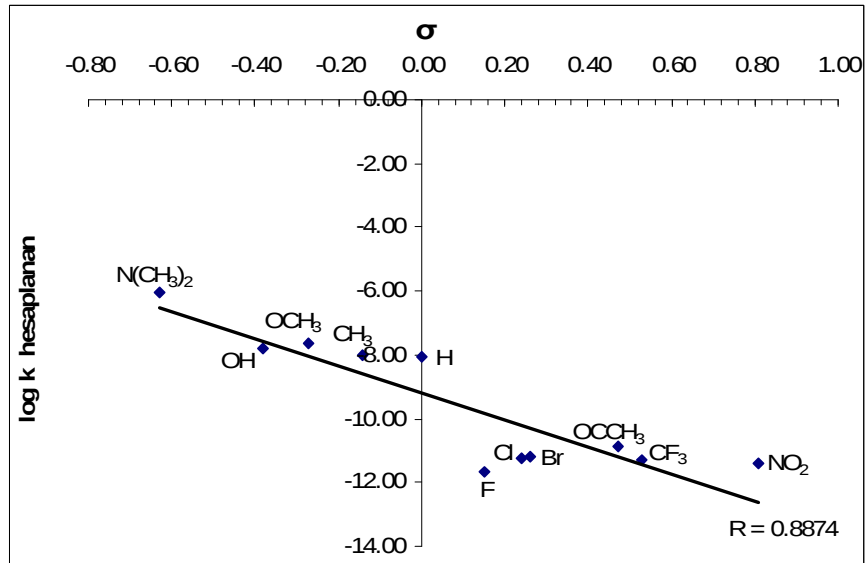
Benzilaminin para pozisyonundaki farklı sübstitüentler için hesaplanan hız değerleri yaklaşık 10^{-7} ile 10^{-13} aralığındadır. Hesaplanan değerlerin geniş bir aralıkta olması olası bir korelasyonun gerçekleşmesini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden korelasyon aranırken, hesaplanan değerlerin logaritması kullanılmıştır.

284.05 °K sıcaklığında hesaplanan hız sabitlerinin logaritması ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında iyi fakat ters bir korelasyon ($R=0.8884$) olduğu görülmüştür. Hesaplanan verilere göre elektronik sübstitüent sabiti σ değeri arttıkça, yani para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça reaksiyon hızı azalmaktadır (Şekil IV.7.).



Şekil IV.7. 284.05 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

298.15 °K sıcaklığında hesaplanan hız sabitlerinin logaritması ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında da yine iyi fakat ters bir korelasyon ($R=0.8874$) olduğu görülmüştür. Bu R değeri, 284.05 °K sıcaklığında hesaplanan R değerine çok yakındır. Sıcaklık hesaplanan değerleri hemen hemen aynı oranda etkilemiştir. Bu grafiğe göre de benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça reaksiyon hızı azalmaktadır (Şekil IV.8.).

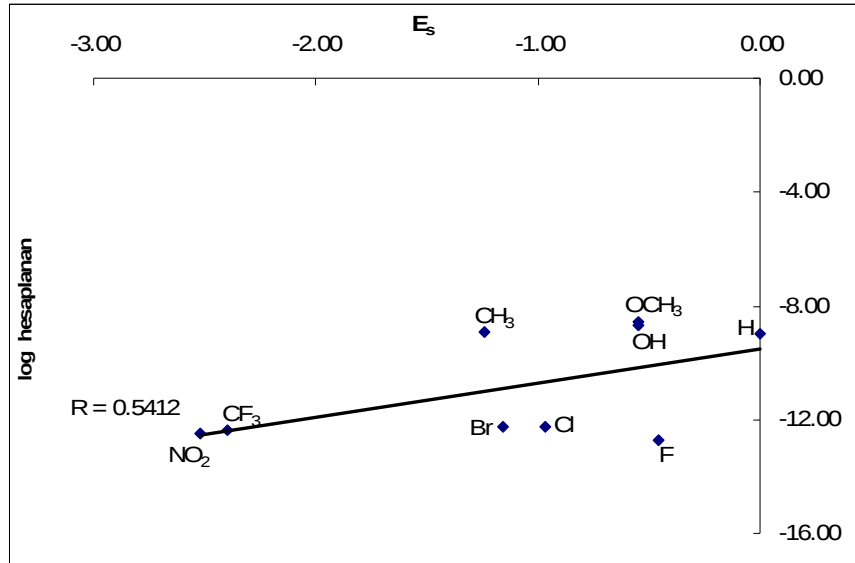


Şekil IV.8. 298.15 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

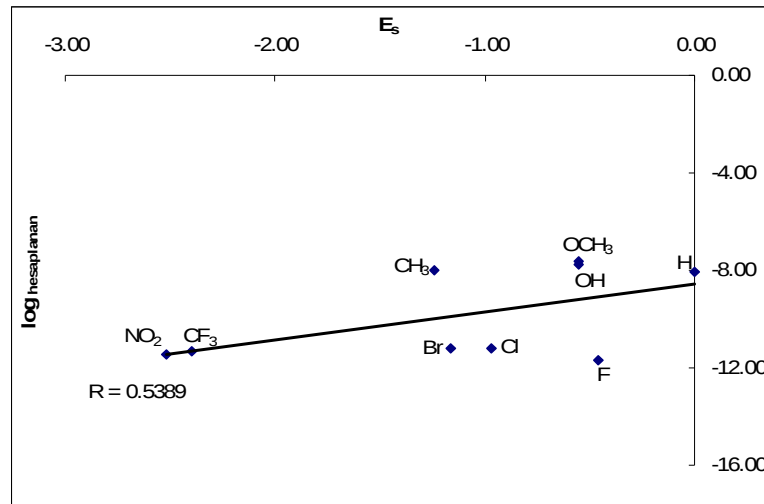
Elektron çeken grupların reaksiyon hızını azaltmasının nedeni daha önce de değinildiği gibi elektron çeken grupların reaktant komplekslerinde oluşan hidrojen bağıdır. Hidrojen bağı nedeniyle reaktant kompleksi, geçiş konumuna daha zor ulaşır. Bu da reaksiyon hızını düşürür.

Elektron çeken grupların reaktant komplekslerinde oluşan hidrojen bağının reaksiyon hızına bu denli etkisi grafikten de anlaşılmaktadır. Grafikte elektron çeken gruplara ait noktalarla, elektron veren gruplara ait noktaların, hesaplanan hız sabitlerinin logaritmalarının kendi aralarında birbirlerine çok yakın değerlerde olduğu görülmektedir.

MAO B için ölçülmüş hızlar kullanılarak yapılan deneysel SAR incelemelerinde sterik süstitüent sabiti E_s ile bir korelasyon tespit edilmiştir [12]. Sterik süstitüent sabiti E_s ile hesaplanan hız değerlerinin logaritması arasında yapılan doğrusal regresyon analizi sonucunda ise her iki sıcaklık (284.05 °K ve 298.15 °K) için çok çok az bir korelasyon tespit edilmiştir. Bulunan R değerleri 284.05 °K için $R=0.5412$, 298.15 °K için $R=0.5389$ dur (Şekil IV.9. ve IV.10.).



Şekil IV.9. 284.05 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Sterik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon



Şekil IV.10. 298.15 °K Sıcaklığında Hesaplanan Hız Sabitlerinin Logaritması ile Sterik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Elektronik sübstitüent sabiti σ ve sterik sübstitüent sabiti E_s değeri ile hesaplanan hız değerlerinin logaritmaları çoklu doğrusal regresyon analizi ile birlikte incelendiğinde 284.05 °K ve 298.15 °K sıcaklıklarının her ikisi için de iyi bir korelasyon ($R=0.851$ ve $R=0.850$) elde edilmiştir. Ancak yalnızca σ 'ya bağlı doğrusal regresyon analizi daha iyi korelasyonlar üretmiştir.

Sübstitüent sabitleriyle ilgili incelenen tüm korelasyonlara ait istatistiksel değerler^a tablo IV.8.'de listelenmiştir.

Tablo IV.8. $\log k_{\text{hesaplanan}}$ ile Farklı Parametrelerin Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları^a

	σ	E_s	$\sigma+E_s$
284 K			
Denklem	$y = -4.391x - 10.148$	$y = 1.201x - 9.501$	$y = -5.356x_1 - 0.658x_2 - 10.821$
R	0.8884	0.5412	0.851
F	33.696	2.899	7.889
P	0	0.132	0.021
298 K			
Denklem	$y = -4.231x - 9.171$	$y = 1.153x - 8.552$	$y = -5.165x_1 - 0.639x_2 - 9.825$
R	0.8874	0.5389	0.850
F	33.336	2.865	7.794
P	0	0.134	0.021

a) R:Korelasyon sabiti, F: Her noktanın ortalama değere uyumunu gösteren istatistiksel bir terim; F değeri ne kadar büyükse uyum da o kadar iyidir. P: Elde edilen korelasyonun anlamsız olma olasılığının oranını gösteren istatistiksel bir terim; P değeri ne kadar küçükse korelasyon o kadar önemlidir.

IV.4.2. Atom Yükleri ve Sübstitüent İlişkisi

Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) yapılarındaki önemli atomlara ait atom yükleri listelenmiş ve bunların elektronik sübstitüent sabiti σ ile doğrusal regresyon analizleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo IV.9.'da ve şekil IV.11. ile IV.17. arasında verilmiştir.

Tablo IV.9. Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) Yapılarındaki Önemli Atomlara Ait Atom Yükleri ve Elektronik Sübstitüent Sabiti σ ile Doğrusal Korelasyonundan Elde Edilen R Değerleri

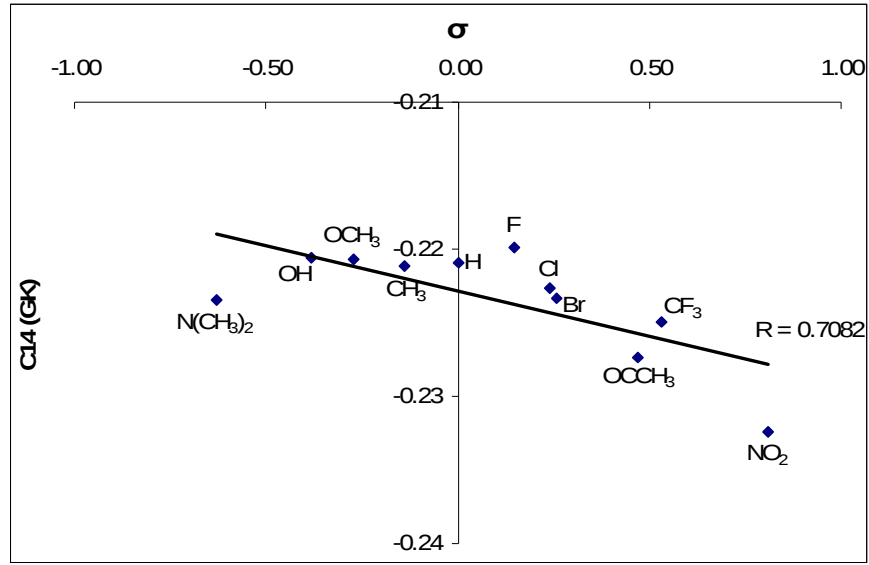
Sübstitüent	C14 (GK)	C14 (RK-GK)	H15 (RK)	N11 (RK)	N5 (RK)	N1 (GK)	O23 (GK)	σ
N(CH ₃) ₂	-0.223472	0.019999	0.152503	-0.748531	-0.532334	-0.600903	-0.561061	-0.63
OH	-0.220604	0.017526	0.158646	-0.750363	-0.532543	-0.598427	-0.558734	-0.38
OCH ₃	-0.220710	0.018124	0.157194	-0.749606	-0.531973	-0.598841	-0.558681	-0.27
CH ₃	-0.221117	0.017896	0.160721	-0.750236	-0.532895	-0.597588	-0.556788	-0.14
H	-0.220898	0.017902	0.162218	-0.750782	-0.532514	-0.596927	-0.555475	0.00
F	-0.219909	0.017141	0.154809	-0.759547	-0.533331	-0.596360	-0.556666	0.15
Cl	-0.222689	0.020373	0.15769	-0.761691	-0.534692	-0.595274	-0.554597	0.24
Br	-0.223307	0.021142	0.157876	-0.76202	-0.534792	-0.595405	-0.55406	0.26
O=C(CH ₃)	-0.227382	0.024552	0.160539	-0.762617	-0.535142	-0.593774	-0.550571	0.47
CF ₃	-0.224899	0.021976	0.160815	-0.762491	-0.535603	-0.593867	-0.55142	0.53
NO ₂	-0.232427	0.028122	0.166616	-0.764269	-0.537674	-0.590197	-0.546232	0.81
Korelasyon Katsayısı (R)	-0.7082	+0.7517	+0.6799	-0.9164	-0.9198	+0.9813	+0.9642	

Farklı sübstitüentler için, geçiş konumundaki C14 atomunun yükü ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında az bir korelasyon görülmektedir (Şekil IV.11.). Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüent elektron çekme gücü arttıkça C14 atomunun üzerindeki negatif yükün arttığı görülmektedir. Bu durum şu şekilde açıklanabilir:

Benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken bir sübstitüent olduğunda C14 üzerindeki elektronlar, hem N11 hem de para pozisyonundaki sübstitüent tarafından çekilir. Bu durum bir denge oluşturur ve elektronlar C14 üzerinde kalır.

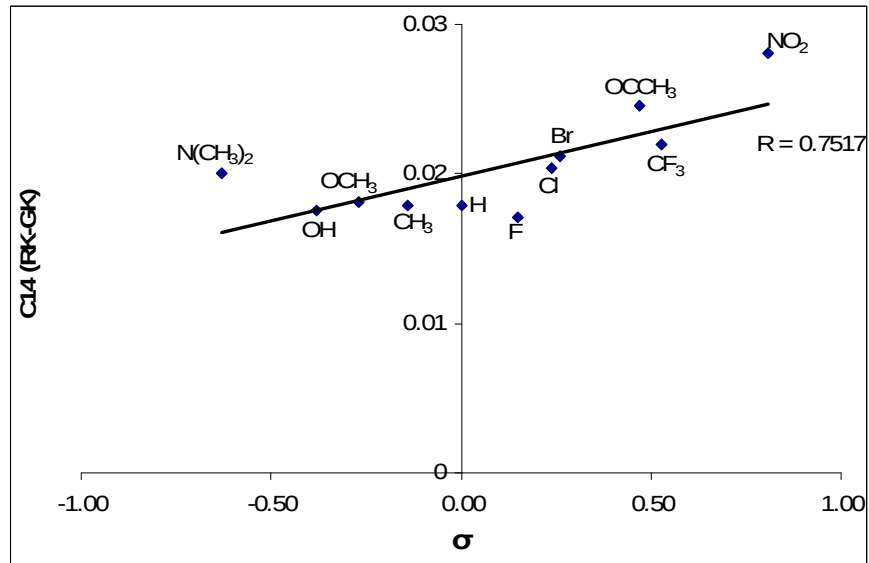
Benzilaminin para pozisyonunda elektron veren bir sübstitüent olduğunda C14 üzerindeki elektronlar, N11 atomu tarafından çekilirken, para pozisyonundaki

sübstitüent tarafından da itilir. Bu C14 üzerindeki elektronların N11 yönünde akmasına neden olur.



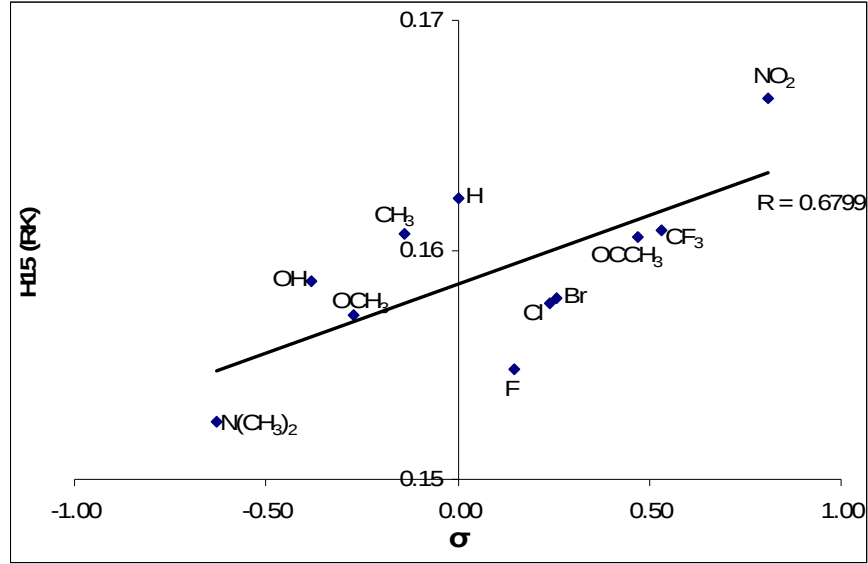
Şekil IV.11. C14 Atomunun Geçiş Konumundaki Yüğü ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

C14 atomunun reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki yük farkı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında yine az bir korelasyon görülmektedir (Şekil IV.12.). Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttığında C14 üzerindeki kısmi negatif yük miktarı artmaktadır.



Şekil IV.12. C14 Atomunun Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumundaki Yük Farkı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

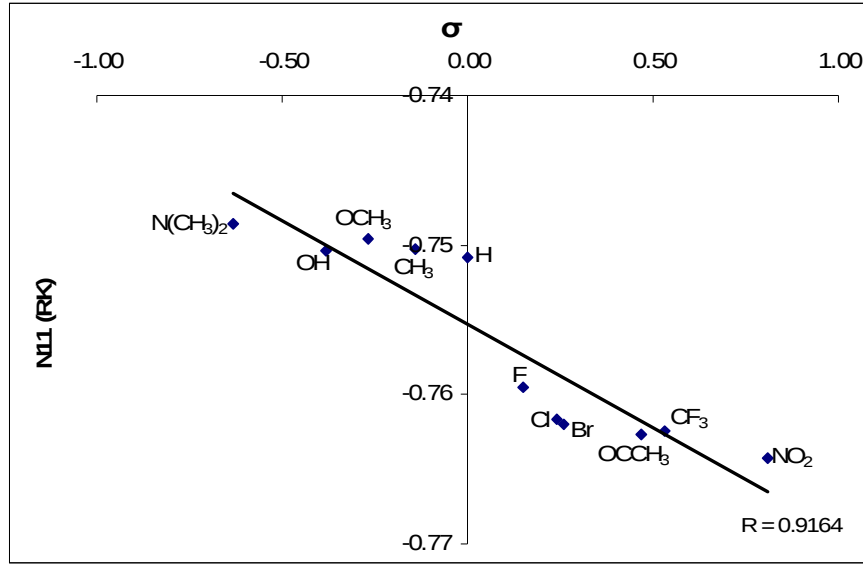
Farklı sübstitüentler için, reaktant kompleksindeki H15 atomunun yükü ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında az bir korelasyon görülmektedir (Şekil IV.13.). Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, H15 üzerindeki elektronları kendine doğru çekecek bu da H15 üzerindeki pozitif yük miktarını artıracaktır.



Şekil IV.13. H15 Atomunun Reaktant Kompleksindeki Yüğü ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

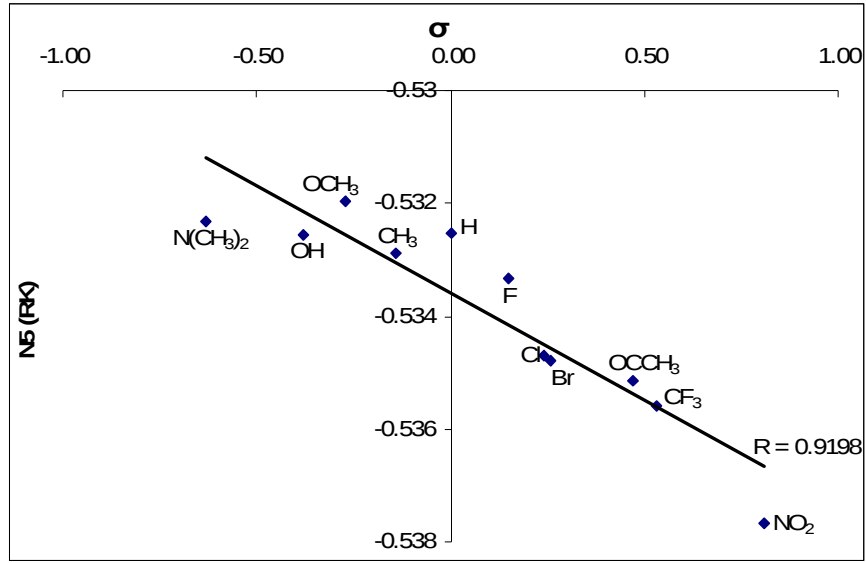
Farklı sübstitüentler için, reaktant kompleksindeki N11 atomunun yükü ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında çok iyi bir korelasyon görülmektedir (Şekil IV.14.). Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N11 atomunun üzerindeki elektron yoğunluğu da artmaktadır. Daha önce açıklandığı gibi elektron çeken grupların bulunduğu benzilamin türevlerinin oluşturduğu reaktant komplekslerindeki N11'e bağlı H13 flavinin N5 atomu ile hidrojen bağı yapmaktadır. Bundan dolayı elektron çeken sübstitüentlerde N11 üzerindeki elektron yoğunluğunun artması beklenen bir durumdur. Hâlbuki elektron verenlerde hidrojen bağı söz konusu değildir. Ancak yine de σ değerleri ile iyi bir ilişkinin bulunması, sübstitüentlerin elektron çekme kabiliyetinin H-bağı olmasa dahi N11 negatif yükünü arttıracaklarını göstermektedir. Bu durumun benzilamin azotunun nükleofilik özelliğini artırarak reaksiyonu (Şekil IV.1.) kolaylaştırması beklenir. Ancak, hesaplanan hız sabitlerine göre elektron veren sübstitüentler hızı arttırmaktadır. Bunun sebebi reaktant komplekslerinin geometrilerinin birbirlerinden

farklı olmasıdır. Elektron veren sübstitüentlerin reaktant kompleksleri geçiş konumu yapısına çok benzediğinden aktivasyon enerjileri daha düşüktür.



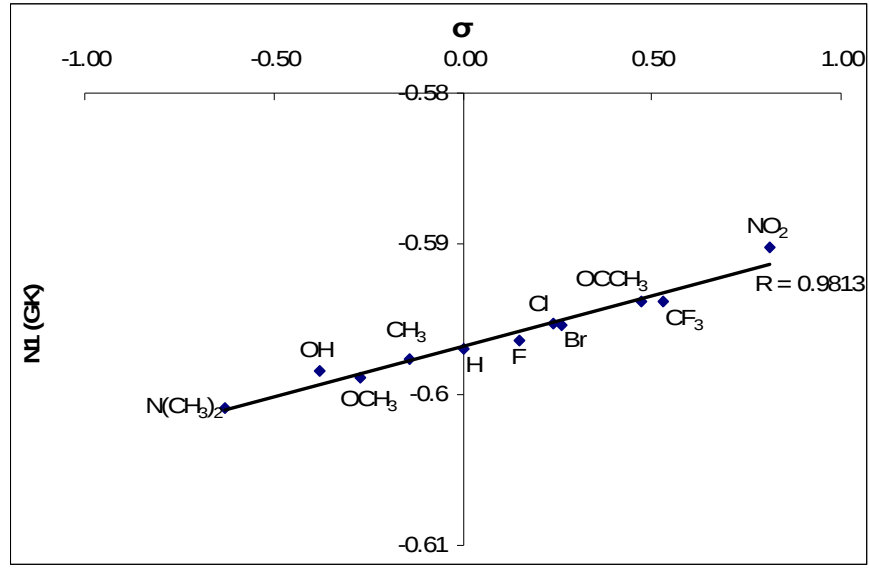
Şekil IV.14. N11 Atomunun Reaktant Kompleksindeki Yüğü ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Farklı sübstitüentler için, reaktant kompleksinde N5 atomunun yükü ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında çok iyi bir korelasyon görülmektedir (Şekil IV.15.). Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N5 atomunun üzerindeki negatif yük yoğunluğu da artmaktadır. Yine grafiğe bakıldığında elektron çeken ve elektron veren grupların oluşturduğu noktalar kendi aralarında birbirlerine yakın bölgelerde toplanmışlardır. Bunun nedeni elektron çeken grupların komplekslerinin sahip olduğu hidrojen bağıdır.



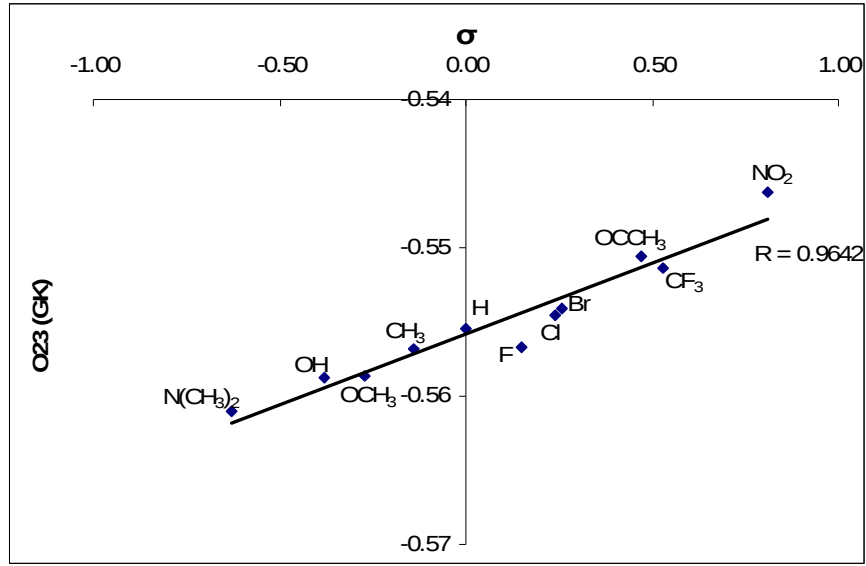
Şekil IV.15. N5 Atomunun Reaktant Kompleksindeki Yüğü ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Farklı sübstitüentler için, geçiş konumunda N1 atomunun yüğü ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında çok iyi bir korelasyon görülmektedir (Şekil IV.16.). Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N1 atomunun üzerindeki negatif yük yoğunluğu azalmaktadır. Önerilen mekanizmaların hepsinde, tepkime tamamlandığında N1 üzerinde negatif yük birikmektedir. Elektron veren grupların N1 üzerine daha fazla negatif yük artışına sebep olması elektron veren sübstitüente sahip olan geçiş konumlarının ürüne benzeme özelliklerini artırmaktadır. Yani benzilaminden flavine doğru gerçekleşmesi beklenen elektron transferi, elektron veren sübstitüentler bulunduran substratlar ile geçiş konumuna ulaşıldığında daha fazla tamamlanmaktadır.



Şekil IV.16. N1 Atomunun Geçiş Konumundaki Yüğü ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Farklı süstitüentler için, geçiş konumunda O23 atomunun yüğü ile elektronik süstitüent sabitleri arasında çok iyi bir korelasyon görölmektedir (Şekil IV.17.). Benzilaminin para pozisyonundaki süstitüentin elektron çekme gücü arttıkça O23 atomunun üzerindeki negatif yük yoğunluğu azalmaktadır. Tepkime sırasında elektronlar bir taraftan N1 atomuna doğru giderken diğer taraftan O23 atomuna doğru da hareket ederler. Yine bu durumda da elektron veren gruplar O23 üzerinde daha fazla negatif yük artışına sebep olur. Bu negatif yük artışı aynı N1 atomunda olduğı gibi reaksiyonun geçiş konumuna ulaştıktan sonra tamamlanmaya ne kadar yakın olduğı ile ilgili bize ipucu verir. Elektron veren süstitüentlerde N1 ve O23 üzerindeki elektron yoğunluğunun artması, benzilaminden flavine doğru gerçekleşen elektron transferinin elektron veren gruplar tarafından daha önce tamamlandığını göstermektedir.



Şekil IV.17. O23 Atomunun Geçiş Konumundaki Yüğü ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

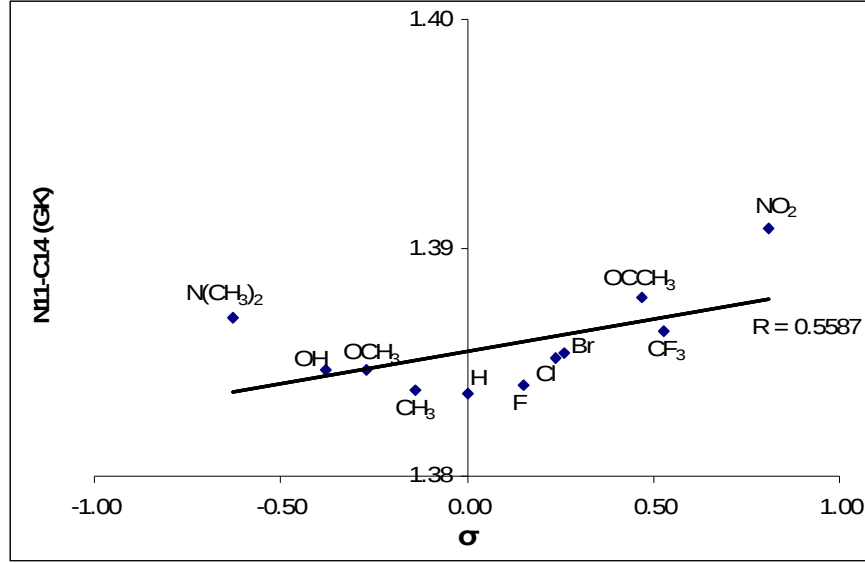
IV.4.3. Bağ Uzunlukları ve Sübstitüent İlişkisi

Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) yapılarındaki önemli atomlara ait bağ uzunlukları listelenmiş ve bunların elektronik sübstitüent sabiti σ ile doğrusal regresyon analizleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo IV.10.'da ve şekil IV.18. ile şekil IV.29. arasında verilmiştir.

Tablo IV.10. Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) Yapılarındaki Önemli Atomlara Ait Bağ Uzunlukları ve Elektronik Sübstitüent Sabiti σ ile Doğrusal Korelasyonundan Elde Edilen R Değerleri

Sübstitüent	N11-C14 (GK)	N11-C14 (RK-GK)	C14-H15 (GK)	C14-H15 (RK-GK)	H15-N5 (GK)	C14-C17 (GK)	C4a-N11 (GK)	C4a-N11 (RK-GK)	σ
N(CH ₃) ₂	1.38691	0.08096	1.45257	-0.35242	1.20413	1.45768	2.84759	0.24391	-0.63
OH	1.38465	0.08112	1.47821	-0.37875	1.18805	1.45911	2.83342	0.28513	-0.38
OCH ₃	1.38465	0.08164	1.47619	-0.37659	1.18984	1.45908	2.82918	0.27632	-0.27
CH ₃	1.38374	0.08163	1.48426	-0.38488	1.18573	1.45995	2.81369	0.30162	-0.14
H	1.38362	0.08148	1.49167	-0.39236	1.18220	1.46029	2.80456	0.32634	0.00
F	1.38395	0.08420	1.49720	-0.39783	1.17834	1.45928	2.81734	1.41404	0.15
Cl	1.38520	0.08179	1.50267	-0.40330	1.17722	1.45770	2.81113	1.40324	0.24
Br	1.38537	0.08156	1.50263	-0.40324	1.17770	1.45753	2.80679	1.40647	0.26
O=C(CH ₃)	1.38779	0.07844	1.49471	-0.39515	1.18405	1.45504	2.81463	1.39272	0.47
CF ₃	1.38632	0.07959	1.50979	-0.41046	1.17567	1.45624	2.79950	1.40380	0.53
NO ₂	1.39082	0.07364	1.50475	-0.40552	1.18249	1.45200	2.81229	1.37119	0.81
Korelasyon Katsayısı (R)	+0.5587	-0.5972	+0.8995	-0.8981	-0.7481	-0.7226	-0.7737	+0.8487	

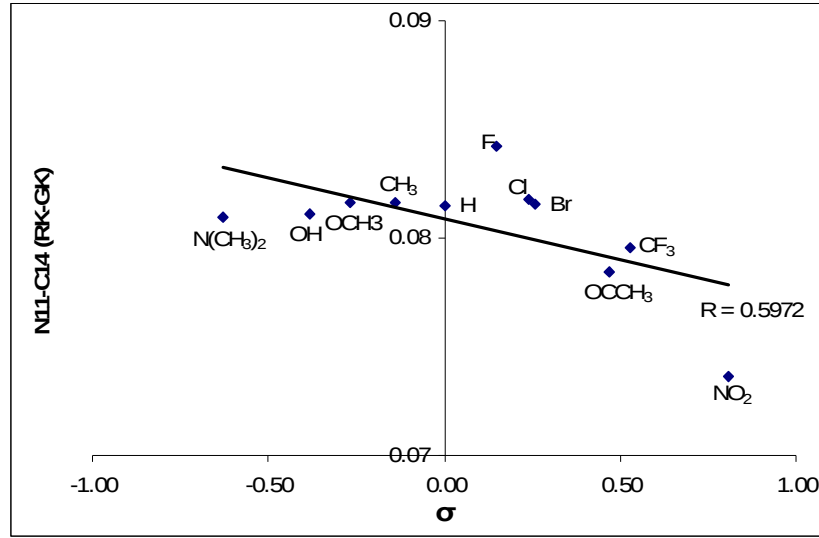
Reaksiyon sırasında N11-C14 bağı kısaldığından bu bağdaki değişimler incelenmiştir. Farklı sübstitüentler için, geçiş konumunda N11–C14 bağı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında çok çok az bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.18.). Para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, üzerindeki elektronları kendilerine doğru daha iyi çekerek bu bağı elektronca fakirleştirmekte ve N11–C14 bağını uzatmaktadırlar.



Şekil IV.18. Geçiş Konumunda N11–C14 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

N11-C14 bağ uzunluğunun reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki farkı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında yine çok çok az bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.19.).

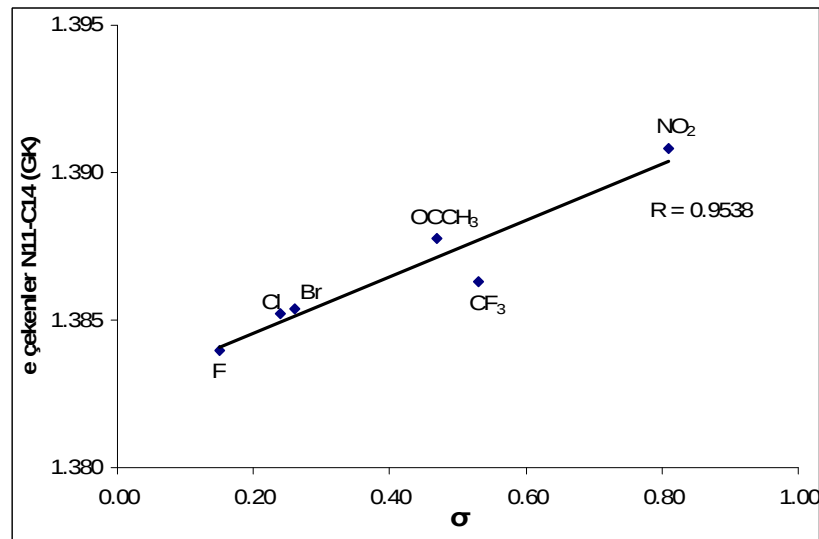
N11-C14 bağı reaksiyon sırasında kısalmaktadır. Ancak, benzilaminin para pozisyonundaki elektron çeken grupların elektron çekme gücü arttıkça, N11-C14 bağındaki kısalma daha az olmaktadır. İki atom arasındaki elektron yoğunluğu ne kadar fazla ise bağ o kadar kısalır. Elektron çeken gruplar N11-C14 atomları arasındaki elektron yoğunluğunu azaltır. Bu yüzden bağ elektron veren gruplardakine göre daha uzundur. Reaksiyon sırasında N11-C14 kısalmakta ancak, elektron çeken grupların bulunduğu yapı geçiş konumuna ulaştığında bu bağdaki kısalma elektron verenlere nazaran daha az olmaktadır. Yani reaksiyon tamamlanmaya daha uzaktır.



Şekil IV.19. N11-C14 Bağının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Farkı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

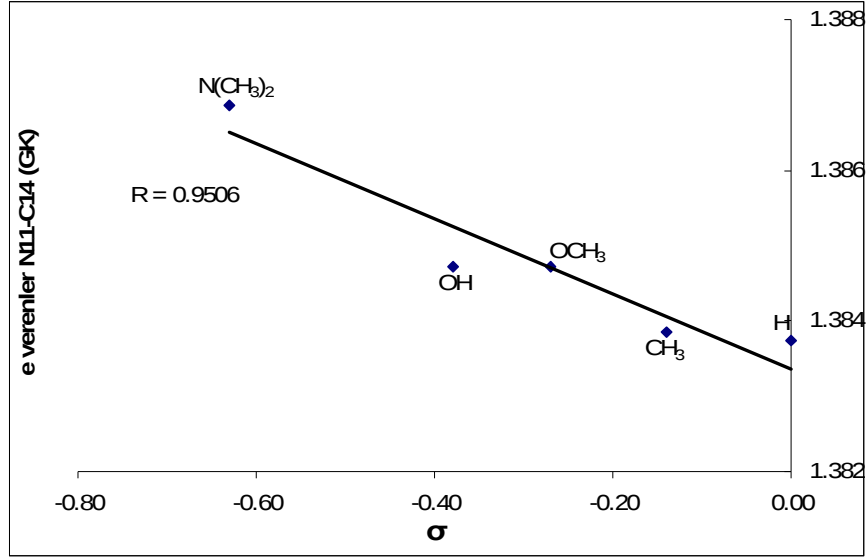
Şekil IV.18.'deki grafik incelendiğinde elektron veren ve elektron çeken grupların kendi aralarında çok iyi korelasyonlar verebilecekleri görülebilir. Bu yüzden elektron çeken ve elektron veren grupların ayrı ayrı süstitüent sabitleri ile korelasyonları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Geçiş konumunda elektron çeken gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki süstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, geçiş kompleksindeki N11-C14 bağ uzunluğu giderek artmaktadır (Şekil IV.20.).



Şekil IV.20. Elektron Çeken Gruplar için Geçiş Konumunda N11-C14 Bağı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Geçiş konumunda elektron veren gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentün elektron çekme gücü arttıkça, geçiş kompleksindeki N11-C14 bağ uzunluğu giderek azalmaktadır (Şekil IV.21.).

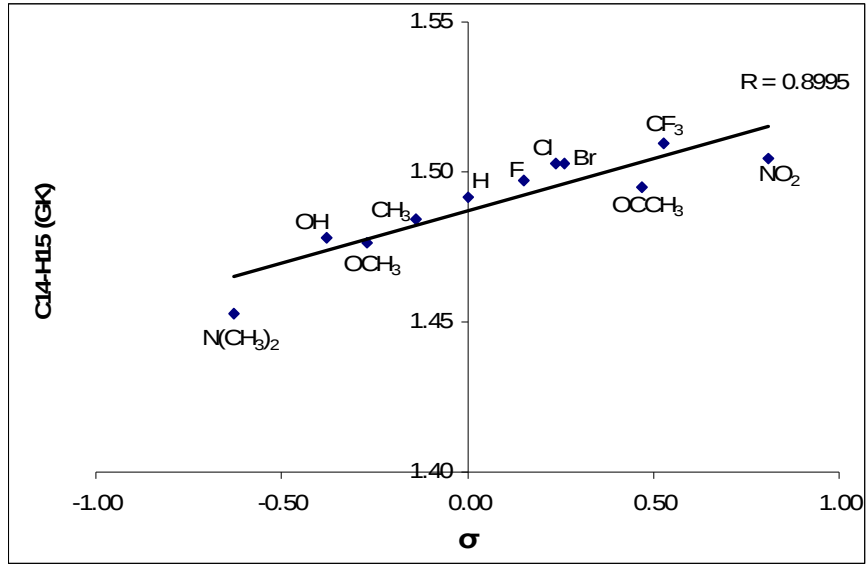


Şekil IV.21. Elektron Veren Gruplar için Geçiş Konumunda N11-C14 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Şekil IV.20. ve şekil IV.21'deki grafiklerde görüldüğü gibi her iki durum için de çok iyi korelasyonlar elde edilmiştir. Geçiş konumunda güçlü elektron çekenlerle, güçlü elektron verenlerin her ikisi de N11-C14 bağ uzunluğunu artırmaktadırlar. Elektron çekme veya verme gücü azaldıkça bağ giderek kısalmaktadır.

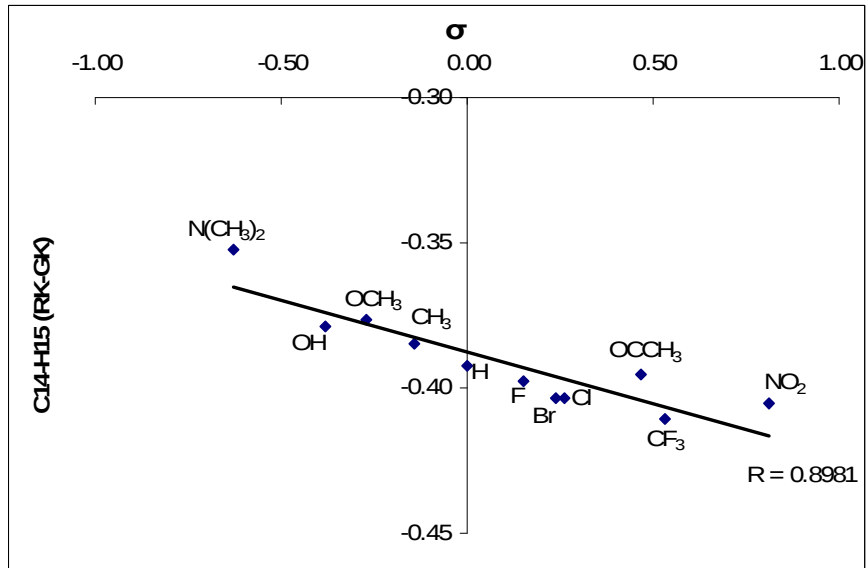
Reaksiyon sırasında C14-H15 bağı uzadığından bu bağdaki değişimler incelenmiştir. Farklı sübstitüentler için, geçiş konumunda C14-H15 bağı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında çok iyi bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.22.). H15 atomu reaksiyon sırasında C14 atomundan kopup, N5 atomuna doğru ilerlemektedir. Bu sırada doğal olarak C14-H15 atomları arasındaki mesafe giderek uzamakta, N5-H15 atomları arasındaki mesafe giderek kısalmaktadır. Yani H15 atomu C14 atomundan koparak N5 atomuna doğru ilerlemektedir.

Hesaplanmış verilere göre C14-H15 arasındaki bağı uzama miktarı, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentün elektron çekme gücü arttıkça artmaktadır. Geçiş konumunda, elektron çeken gruplar, N5 üzerindeki elektron yoğunluğunu artırmaktadır. Böylece N5 atomu C14 e göre daha negatif olmakta ve H15 i kendine, C14 ten daha iyi çekmektedir.



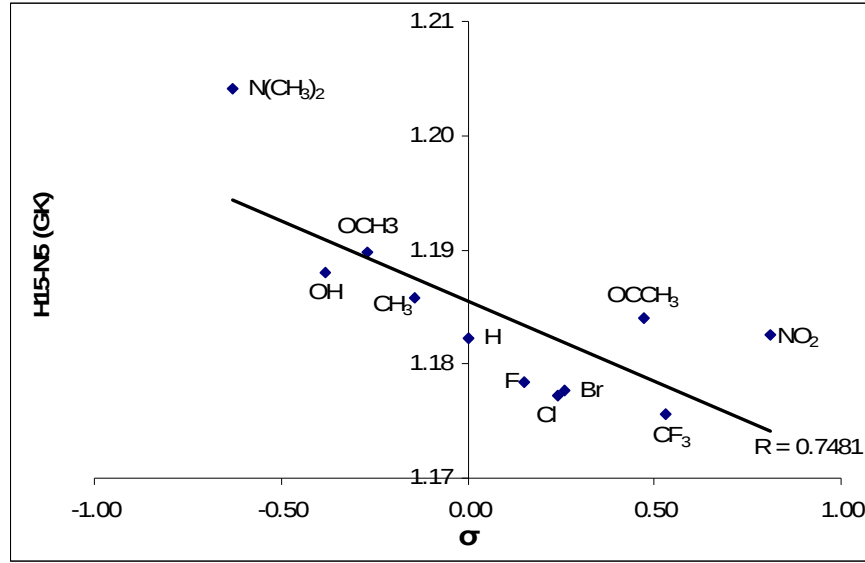
Şekil IV.22. Geçiş Konumunda C14-H15 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

C14-H15 bağ uzunluğunun reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki farkı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında yine çok iyi bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.23.) Geçiş konumunda, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça C14-H15 bağının, reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki uzama miktarı da giderek artmaktadır.



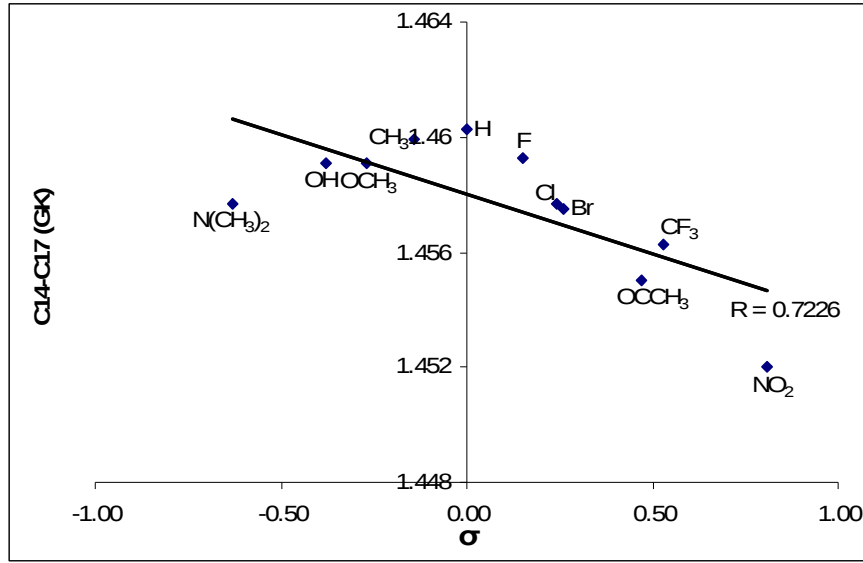
Şekil IV.23. C14-H15 Bağının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Farkı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Reaksiyon sırasında N5-H15 bağı kısaldığından bu bağdaki değişimler incelenmiştir. Farklı sübstituentler için, geçiş konumunda N5-H15 bağı ile sübstituent sabitleri arasında az bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.24.). Geçiş konumunda, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N5-H15 bağı kısalmaktadır. Bu sonuç C14-H15 bağı için bulunan sonuçlara paraleldir.



Şekil IV.24. Geçiş Konumunda H15-N5 Bağı ile Elektronik Sübstituent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

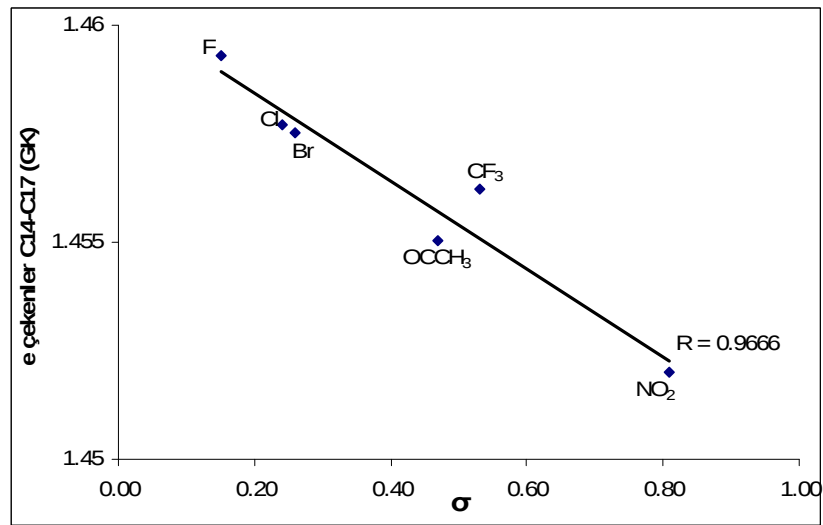
Reaksiyon sırasında C14-C17 bağı kısaldığından bu bağdaki değişimler incelenmiştir. Farklı sübstituentler için, geçiş konumunda C14-C17 bağı ile elektronik sübstituent sabitleri arasında az bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.25.).



Şekil IV.25. Geçiş Konumunda C14-C17 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

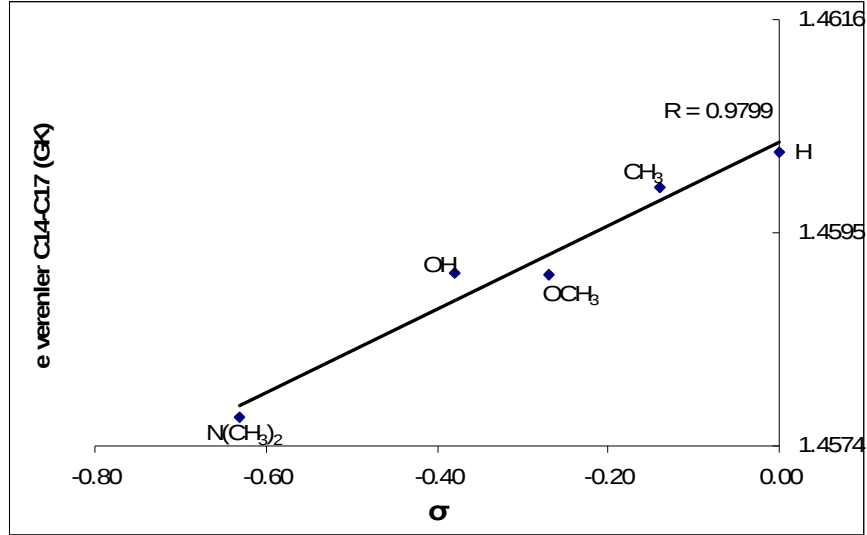
Şekil IV.25.'deki grafik incelendiğinde elektron veren ve elektron çeken grupların kendi aralarında çok iyi korelasyonlar verebilecekleri görülebilir. Bu yüzden elektron çeken ve elektron veren grupların ayrı ayrı sübstitüent sabitleri ile korelasyonları incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Geçiş konumunda elektron çeken gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, geçiş kompleksindeki C14-C17 bağ uzunluğu giderek kısalmaktadır (Şekil IV.26.).



Şekil IV.26. Elektron Çeken Gruplar için Geçiş Konumunda C14-C17 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

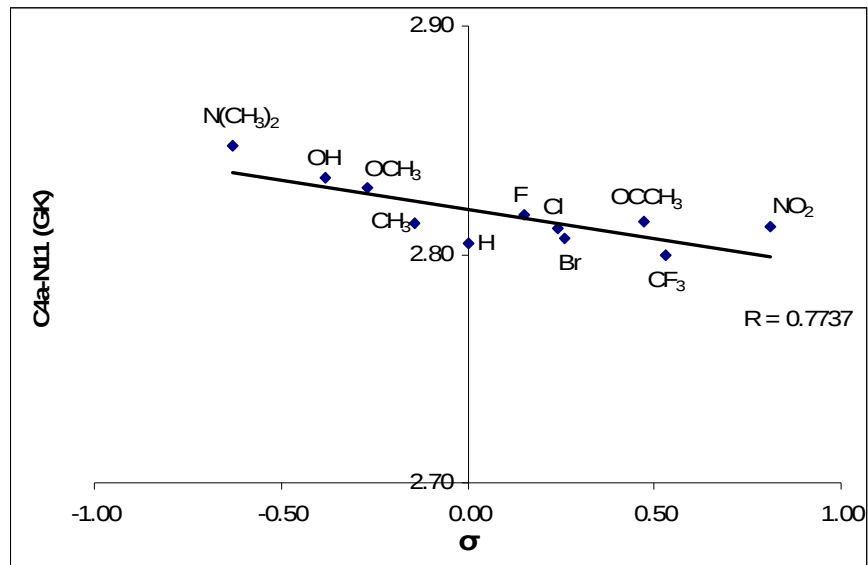
Geçiş konumunda elektron veren gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, geçiş kompleksindeki C14-C17 bağ uzunluğu giderek artmaktadır (Şekil IV.27.).



Şekil IV.27. Elektron Veren Gruplar için Geçiş Konumunda C14-C17 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

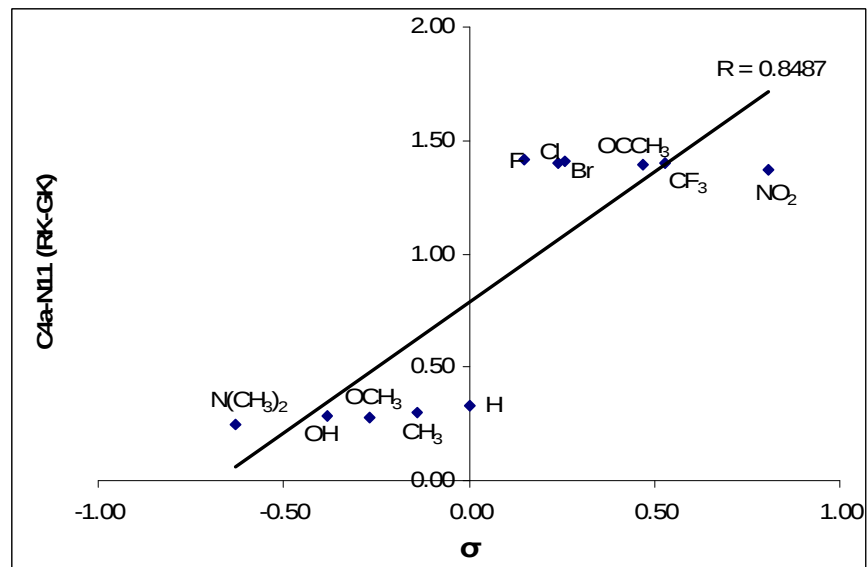
Şekil IV.26 ve Şekil IV.27’teki grafiklerde görüldüğü gibi her iki durum için de çok iyi korelasyonlar elde edilmiştir. Geçiş konumunda güçlü elektron çekenlerle, güçlü elektron verenlerin her ikisi de C14-C17 bağına kısaltmaktadırlar. Elektron çekme veya verme gücü azaldıkça bağ giderek uzamaktadır.

Reaksiyon sırasında C4a-N11 bağının oluşması beklenildiğinden bu bağdaki değişimler incelenmiştir. Farklı sübstitüentler için, geçiş konumunda C4a-N11 bağı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında az bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.28.). Geçiş konumunda, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, C4a-N11 bağı kısaltılmaktadır, yani bağ oluşması kolaylaşmaktadır.



Şekil IV.28. Geçiş Konumunda C4a-N11 Bağı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

C4a-N11 bağ uzunluğunun reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki farkı ile elektronik sübstitüent sabitleri arasında yine az bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.29.). C4a-N11 bağı reaksiyon sırasında kısalmaktadır. Benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, C4a-N11 bağındaki kısılma daha fazla olmaktadır.



Şekil IV.29. C4a-N11 Bağının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Farkı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Reaktant kompleksi ile geçiş konumundaki C4a-N11 bağının uzunluğuna bakıldığında, elektron veren gruplarda bağdaki kılalma miktarının 0,24 ile 0,33 Å° arasında, elektron veren gruplarda ise 1,37 ile 1,42 Å° arasında değiştiği görülmektedir. Bu spesifik farkın nedeni, elektron çeken gruplarla elektron veren grupların reaktant komplekslerinin geometrilerindeki farklılıktır. Benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken gruplar olduğunda oluşan N5-H13 arasındaki hidrojen bağı nedeniyle, C4a-N11 atomları arasındaki mesafe artar. Fakat geçiş konumu geometrileri tüm sübstitüentler için benzer özellikler gösterdiğinden, geçiş konumunda C4a-N11 arasındaki bağ uzunluğu büyük bir farklılık göstermez.

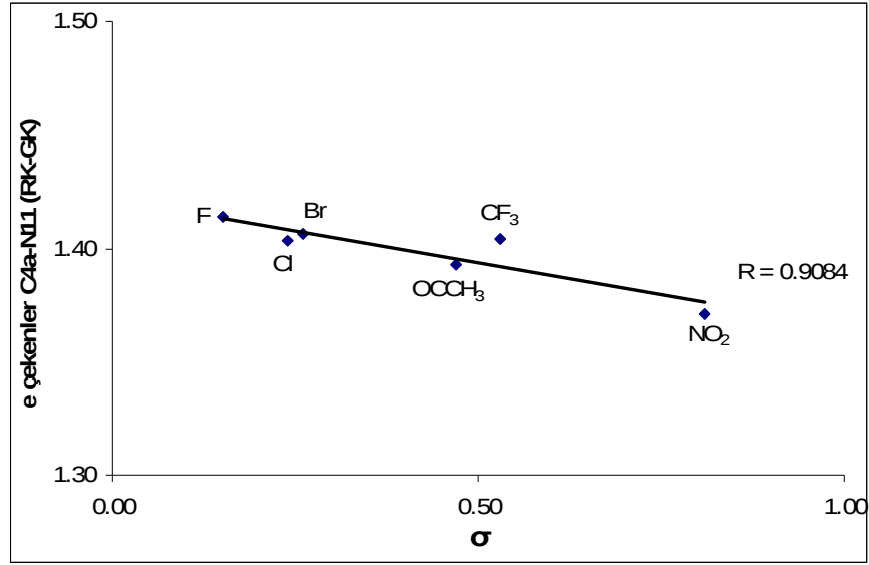
Bağdaki kılalma miktarının elektron çeken ve elektron veren grupların kendi aralarında birbirlerine çok yakın değerlerde olması, elektron çeken ve elektron veren gruplarla σ arasında ayrı ayrı korelasyon aramamıza yol açmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo IV.11. ve şekil IV.30. ile şekil IV.31.'de verilmiştir.

Tablo IV.11. Elektron çeken ve Elektron Veren Grupların, Geçiş Konumu (GK) ve Reaktant Kompleksi (RK) Yapılarındaki C4a-N11 Bağı ve Elektronik Sübstitüent Sabiti σ ile Doğrusal Korelasyonundan Elde Edilen R Değerleri

	Korelasyon Katsayısı (R)	Sübstitüent	C4a – N11 (RK)	C4a – N11 (GK)	C4a – N11 (RK-GK)	σ
Elektron Veren Sübstitüentler	0.9616	N(CH ₃) ₂	3.09150	2.84759	0.24391	-0.63
		OH	3.11855	2.83342	0.28513	-0.38
		OCH ₃	3.10550	2.82918	0.27632	-0.27
		CH ₃	3.11531	2.81369	0.30162	-0.14
		H	3.13090	2.80456	0.32634	0.00
Elektron eken Sübstitüentler	-0.9084	F	4.23138	2.81734	1.41404	0.15
		Cl	4.21437	2.81113	1.40324	0.24
		Br	4.21326	2.80679	1.40647	0.26
		O=C(CH ₃)	4.20735	2.81463	1.39272	0.47
		CF ₃	4.20330	2.79950	1.40380	0.53
		NO ₂	4.18348	2.81229	1.37119	0.81

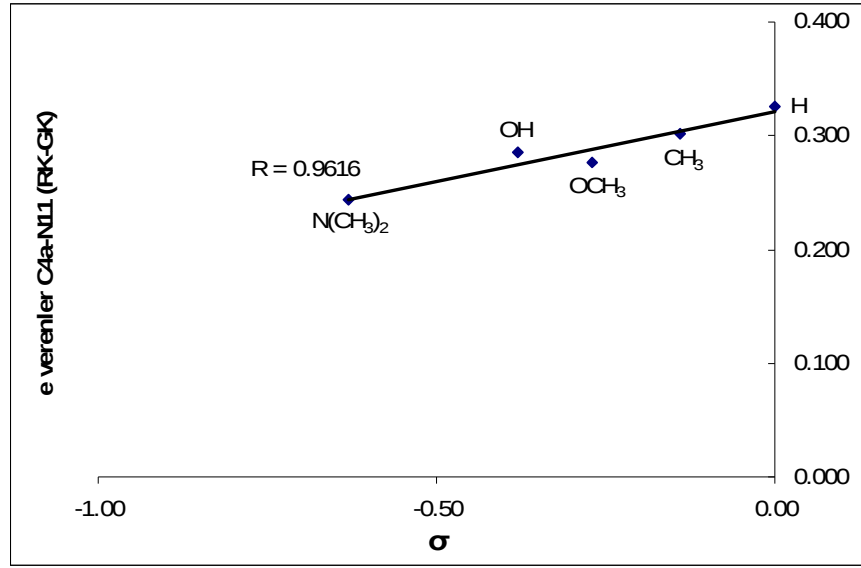
Geçiş konumunda elektron çeken gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça, C4a-N11 bağ uzunluğunun, reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki farkın daha

fazla azaldığı görülmektedir. Bu korelasyonu araştırarak elektron çeken gruplarla, elektron veren grupların reaktant komplekslerinde görülen hidrojen bağının etkisini kendi aralarında karşılaştırma fırsatı bulmuş oluruz. Bu karşılaştırma sonucu elektron veren grupların kendi aralarında, elektronik süstitüent sabiti ile çok iyi bir korelasyon verdiğini görmekteyiz (Şekil IV.30.).



Şekil IV.30. Elektron Çeken Gruplar için C4a-N11 Bağının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Farkı ile Elektronik Süstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

Geçiş konumunda elektron veren gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki süstitüentün elektron çekme gücü arttıkça, C4a-N11 bağ uzunluğunun, reaktant kompleksi ile geçiş konumu arasındaki farkın daha az küçüldüğü görülmektedir. Bu karşılaştırma ile yine hidrojen bağı oluşturmayan reaktant kompleksleri kendi aralarında karşılaştırılmış olur. Bu karşılaştırmada da yine çok iyi bir korelasyon bulunmuştur (Şekil IV.31.). Diğer yandan şekil IV.30. ve IV.31.'deki korelasyon doğrularının eğimleri çok küçük olduğundan, korelasyonlar iyi olduğu halde süstitüent etkisi zayıftır.



Şekil IV.31. Elektron Veren Gruplar için C4a-N11 Bağının Reaktant Kompleksi ile Geçiş Konumu Arasındaki Uzunluk Farkı ile Elektronik Sübstitüent Sabitleri Arasındaki Korelasyon

BÖLÜM V

GENEL DEĞERLENDİRME

Daha önce de belirtildiği gibi bu çalışmadaki hesaplamalar Erdem tarafından daha önce B3LYP/6-31G* yöntemiyle optimize edilmiş geçiş konumu geometrilerinden başlanarak yapılmıştır. Bu çalışmadaki sonuçlar hakkında değerlendirme yapılırken önceki tez çalışmalarında elde edilen sonuçlar da göz önüne alınacaktır.

V. 1. REAKSİYON HIZLARI

Bu çalışmada hesaplanan geçiş konumu geometrileri incelendiğinde, elektron veren ve elektron çeken grupların geçiş konumu geometrilerinin benzer oldukları görülür. Aynı durum reaktant kompleksi geometrisi için geçerli değildir. Elektron çeken grupların reaktant komplekslerinde N5-H13 atomları arasında oluşan hidrojen bağı, reaktant kompleksinin geçiş konumuna daha geç ulaşmasına neden olur. Böylece elektron çeken grupların aktifleşme enerjileri artar, hız sabitleri azalır. Yani çalışmamıza göre elektron çeken gruplar reaksiyon hızını azaltmaktadır.

284,05 °K'de hesaplanan hız sabitleri ile MAO A için ölçülmüş deneysel hız sabitleri arasında ters bir ilişki vardır (Şekil IV.5.). Deneysel sonuçlara göre elektron çeken gruplar hızı artırırken, hesapsal sonuçlara göre elektron veren gruplar hızı artırmaktadır. Bulunan bu korelasyonun yanında atom yükleri ve bağ uzunlukları ile ilgili veriler de incelenmelidir. Verilerin bir bölümü modellediğimiz tepkimenin polar mekanizmayı temsil ettiğini, diğer bir kısmı da hidrür mekanizmasını temsil ettiğini göstermektedir. Eğer model tepkime polar mekanizmayı temsil ediyor ise

deneysel ölçümlerin polar mekanizmaya ait olmadığı, hidrür mekanizmasını temsil ediyor ise deneysel ölçümlerin hidrür mekanizmasına ait olmadığı söylenebilir.

298,15 °K'de hesaplanan hız sabitleri ile MAO B için ölçülmüş deneysel hız sabitleri arasında ise çok çok zayıf bir doğru orantılı ilişki vardır (Şekil IV.6.). MAO B için hem deneysel hem hesapsal sonuçlara göre reaksiyon hızı artmaktadır.

Edmondson ve grubu, yaptığı deneysel çalışmalarda [12], benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken gruplar olduğunda, reaksiyon hızının arttığını gözlemlemiştir. Edmondson'ın önerdiği polar mekanizmaya göre reaksiyon sırasında, H15 atomu elektronlarını benzilaminin C14 atomu üzerinde bırakarak, proton olarak kopmaktadır. Elektron çeken gruplar indüktif etkiyle bu elektronları kendilerine çeker ve H15 atomunun asitliğini artırıp N5 atomu tarafından daha kolay koparılmasına ve kararlı bir kovalent bağlı ara ürün yapısı oluşmasına yardım ederler. Bu kovalent bağlı ara ürün yapısı geçiş konumuna oldukça benzerdir. Bu nedenle Edmondson'a göre elektron çeken gruplar geçiş konumunun kararlılığını artırarak aktifleşme enerjisini düşürmekte ve reaksiyon hızını artırmaktadır.

Bu çalışmada, sübstitüent karakteri ile hesaplanmış hız sabitleri arasındaki ilişkinin, sübstitüent karakteri ile deneysel hız sabitleri arasındaki ilişkiye ters olduğu bulunmuştur. Bu bize hesaplanan değerlerde, C14 atomu üzerinde belirgin bir negatif yük birikmesi olmadığını, hidrojenin elektron çiftini alarak N5 atomuna transfer olması gerektiğini düşündürmüştür. Fakat hesaplanan sonuçlardaki atom yüklerine bakıldığında (Tablo IV.9.) H15 atomunun pozitif, C14 atomunun da negatif yüklü olduğunu görmekteyiz. Bu yapısal özellikler ise polar mekanizmaya uyum sağlamaktadır.

V. 2. ATOM YÜKLERİ

Hesaplanan atom yüklerini (Tablo IV.9.) incelediğimizde şu sonuçlara ulaşabiliriz:

C14 atomu üzerinde belirgin bir yük birikmesi olmuştur. Bu yük birikmesinin elektron çeken gruplarda daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil IV.11.). Elektron çeken grupların C14 atomu üzerindeki elektron yoğunluğunu artırmasının nedeni şu şekilde açıklanabilir:

Benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken bir sübstitüent olduğunda C14 üzerindeki elektronlar, hem N11 hem de para pozisyonundaki sübstitüent tarafından çekilir. Bu durum bir denge oluşturur ve elektronlar C14 üzerinde kalır.

Benzilaminin para pozisyonunda elektron veren bir sübstitüent olduğunda C14 üzerindeki elektronlar, N11 atomu tarafından çekilirken, para pozisyonundaki sübstitüent tarafından da itilir. Bu C14 üzerindeki elektronların N11 yönünde akmasına neden olur. Bu durum polar mekanizmayı destekleyici bir sonuç olarak düşünülebilir.

Reaktant kompleksinde, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça H15 atomunun pozitifliği de artmaktadır (Şekil IV.13.). Yani elektron çeken gruplar H15'in üzerindeki elektronları kendine çekerek bu atomu daha pozitif yapmakta ve N5 atomu tarafından daha kolay koparılmasını sağlamaktadır. Bu durum da polar mekanizmayı desteklemektedir.

Reaktant kompleksinde, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N5 atomu üzerindeki elektron yoğunluğu da artmaktadır (Şekil IV.15.). Bu durum da polar mekanizmayı desteklemektedir. Çünkü polar mekanizmaya göre reaksiyon başlangıcında N5 atomu nükleofil gibi davranıp kısmen pozitif H15 atomuna saldırılmaktadır.

Geçiş konumunda, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N1 ve O23 atomları üzerindeki elektron yoğunluğu azalmaktadır (Şekil IV.16. ve Şekil IV.17.). Bu atomların üzerindeki negatif yük artışı bize reaksiyonun tamamlandığına dair ipuçları vermektedir çünkü reaksiyon sonunda N1 ve O23 üzerinde negatif yük birikmektedir. Elektron veren gruplar bu atomlar üzerindeki negatif yükü daha fazla artırmaktadır. O halde elektron veren gruplarda reaksiyon daha önce tamamlanmakta ve bu durum da hidrür mekanizmasına uymaktadır.

V. 3. BAĞ UZUNLUKLARI

Hesaplanan bağ uzunluklarını (Tablo IV.10.) incelediğimizde şu sonuçlara ulaşabiliriz:

Geçiş konumunda, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça C14-H15 bağının giderek uzadığı görülmektedir (Şekil IV.22.).

Bu ise reaksiyonun elektron çeken gruplar bulunduğunda daha çabuk ilerlediğini gösteren bir veridir. Bu durum polar mekanizmaya uymaktadır.

Geçiş konumunda, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü arttıkça N5-H15 bağının giderek kısaldığı görülmektedir (Şekil IV.24.) Bu ise reaksiyonun elektron çeken gruplar bulunduğunda daha çabuk ilerlediğini gösteren bir veridir. Bu durum da polar mekanizmaya uymaktadır.

Geçiş konumunda C14-C17 bağı ile sübstituent sabitleri arasında az bir korelasyon bulunmasına rağmen (Şekil IV.25.), elektron veren ve elektron çeken gruplar kendi aralarında incelendiğinde çok iyi korelasyonlar verdikleri görülmüştür.

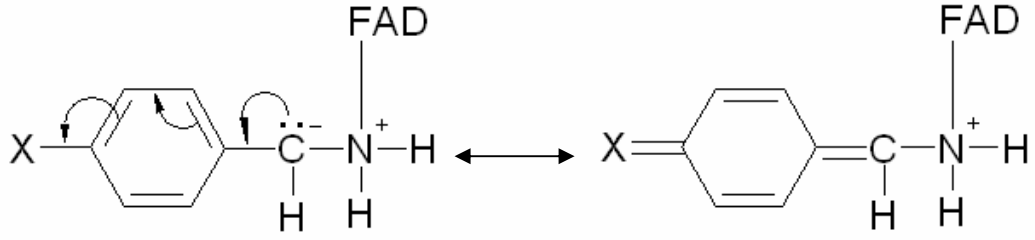
Geçiş konumunda elektron çeken gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin elektron çekme gücü (σ) ile C14-C17 bağ uzunluğu ters (Şekil IV.26.), elektron veren gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, benzilaminin para pozisyonundaki sübstitüentin (σ) değeri ile C14-C17 bağ uzunluğu doğru orantılıdır (Şekil IV.27.).

Bu sonuçlar şekil V.1.'deki rezonans yapıları göz önüne alınarak şu şekilde açıklanabilir. Reaksiyon sırasında C14 atomu üzerinde biriken negatif yük benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken bir grup olduğunda rezonans etkisi ile C14 atomundan C17 atomuna doğru ilerler ve bu bağın ksalmasına neden olur. Eğer benzilaminin para pozisyonunda elektron veren bir grup bulunuyorsa bu kez de elektronlar benzen halkasından akarak zaten negatif yüklü C14 atomunu geçemez ve yine C14-C17 atomları arasında toplanır. Bu da bağın ksalmasına neden olur. Bu durum yine polar mekanizmayı desteklemektedir.

Şekil IV.20., IV.21., IV.26., IV.27.'de gösterilen, geçiş konumunda, C14-C17 ve C14-N11 bağ uzunluklarının σ değerleri ile ilişkilerini polar nükleofilik mekanizmayı göz önüne alırsak şöyle açıklayabiliriz:

Şekil V.1'deki rezonans yapılarında görüldüğü gibi, reaksiyon sırasında C14 atomu üzerinde biriken negatif yük benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken bir grup olduğunda C17 atomuna doğru ilerler ve bu bağın ksalmasına neden olur. Bu arada N11 atomu flavin halkasına elektron vermeye başladığından, N11-C14 atomları arasındaki yük yoğunluğu azalır ve böylece bağ uzar.

Eğer benzilaminin para pozisyonunda elektron veren bir grup bulunuyorsa bu kez de elektronlar benzen halkasından akarak zaten negatif yüklü C14 atomuna ulaşamayacaktır. Bu nedenle C14-C17 bağ uzunluğundaki gözlenen değişme polar nükleofilik mekanizmaya uymamaktadır.



Şekil V.1. Geçiş konumunda, elektron çeken grupların, polar mekanizmaya göre rezonans yapıları

Diğer yandan, C14-C17 ve C14-N11 bağ uzunluklarının σ değerleri ile ilişkilerini hidrür mekanizmasını göz önüne alarak şöyle açıklayabiliriz:

Hidrür mekanizmasında reaksiyon sırasında C14 atomu üzerinde önemli bir yük artışı beklenmemektedir. Ancak bir miktar kısmi pozitif yük oluşumu mümkün olabilir. Benzilaminin para pozisyonunda elektron çeken bir grup olduğunda bu grup N11 atomu üzerindeki elektronları kendine çekerek C14-C17 bağının kısalmasına ve C14-N11 bağının uzamasına neden olur.

Eğer benzilaminin para pozisyonunda elektron veren bir grup bulunuyorsa, bu grubun elektron verme gücü arttıkça C14-C17 bağı kısalır fakat N11 atomunun da C14'e elektron aktarması gerekmektedir. Bu nedenle N11-C14 bağ uzunluğundaki gözlenen değişme hidrür mekanizmasına uymamaktadır.

Elektronik yükler ve bağ uzunlukları incelendiğinde modellenen reaksiyonun polar nükleofilik mekanizma ile aminden flavine proton transferini gösterdiğini söylemek mümkündür. Ancak hesaplanan aktivasyon enerjileri ve hız sabitleri göz önüne alındığında önerilen polar nükleofilik mekanizmaya ters düşen ve hidrür mekanizmasına işaret eden bulgular elde edilmiştir. Durumun netlik kazanabilmesi için daha detaylı deneysel ölçümlerin yapılması ve hesapsal modellemelerin ise enzimin aktif bölgesini de dâhil edecek şekilde tekrarlanması gerekmektedir.

Bu tez çalışması, daha önce Yıldız [25], Karahan [50] ve Akyüz [51] tarafından elde edilen sonuçlara ek olarak, MAO enziminin amin oksitleme mekanizması ile ilgili yeni ipuçları sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Zubay, G. L.: "Biochemistry", 4th Ed.; Worthington, R.; McGraw-Hill Companies, Inc., Dubuque (2004).
- [2] Silverman, R. B.: "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic press: London, UK (1992).
- [3] Bach, A. W. J.; Lan, N. C.; Johnson, D. L.; Abell, C. W.; Bembenek, M. E.; Kwan, S. W.; Seeburg, P. H.; Shih, J. C.: "cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties", *Proc. Natl. Acad. Science*, 85 (1988) 4934
- [4] Rinne, U. K.: "Recent advances in research on Parkinsonism", *Acta Neurol Scand Suppl.*, 67 (1978) 77.
- [5] Tetrad, V. W.; Langston, J. W.: "The effect of deprenyl on the natural history of Parkinson's disease", *Science*, 245 (1989) 519.
- [6] Kearney, E. B.; Salach, J. I.; Walker, W. H.; Seng, R. L.; Kenney, W.; Zeszotek, R.; Singer, T. P.: "Isolation and sequence of a flavin peptide and evidence for binding at the 8 alpha position", *Eur. J. Biochem.*, 24 (1971) 321.
- [7] Gaál, J.; Hermecz, I.: "Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders", In *Inhibitors of Monoamine Oxidase B*, Szelenyi, I., Ed.: Birkhauser: Boston; Berlin, (1993).
- [8] Silverman, R. B.: "Radical Ideas About Monoamine Oxidase", *Acc. Chem. Res.*, 28 (1995) 335.
- [9] Yu, J.: "Synthesis and mechanistic studies on the monoamine oxidase (MAO) catalyzed oxidation of 1,4-disubstituted-1,2,3,6- tetrahydropyridines", *PhD Thesis*, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, USA, (1998) 13-26.

- [10] Kim, J. M.; Bogdan, M. A.; Mariano, P. S.: "Mechanistic analysis of the 3-methylflavin-promoted oxidative deamination of benzylamine. A potential model for monoamine oxidase catalysis", *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 10591.
- [11] Kim, J. M.; Hoegy, S. E.; Mariano, P. S. : "Flavin Chemical Models for Monoamine Oxidase Inactivation by Cyclopropylamines, α -Silylamines, and Hydrazines", *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 100.
- [12] Miller, J.R.; Edmondson, D.E.: "Structure-Activity Relationships in the Oxidation of Para-Substituted Benzylamine Analogues by Recombinant Human Liver Monoamine Oxidase A", *Biochemistry.*, 38 (1999)13670.
- [13] Binda, C.;Newton-Vinson, P.; Hubalek, F.;Edmondson, D.E.; Mattevi,A.: "Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders", *Nature Structural Biology* ., 9 (2002) 22.
- [14] Frisch, M.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; *et al.* GAUSSIAN 98 (Gaussian, Pittsburgh).
- [15] Zelechonok, Y.; Silverman, R. B.: "Mechanism for the Reaction of Tributyltin Radicals with Aldehydes", *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 5787.
- [16] Newcomb, M.; Johnson, C. C.; Manek, M. B.; Varick, T. R.: "Picosecond radical kinetics. Ring openings of phenyl-substituted cyclopropylcarbinyl radicals"*J. Am. Chem. Soc.*, 114 (1992) 10915.
- [17] Silverman, R. B.; Zhou, T. P.; Eaton, P. E.: "Inactivation of Monoamine Oxidase by (Aminomethyl)cubane. First Evidence for an α -Amino Radical During Enzyme Catalysis", *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 8841
- [18] Gates, K. S.; Silverman, R. B.: " 5-(Aminomethyl)-3-aryl-2-oxazolidinones. A Novel Class of Mechanism-Based Inactivators of Monoamine Oxidase B", *J. Am. Chem. Soc.*,112 (1990) 9364.
- [19] Miller, J. R.; Edmondson, D. E.; Grissom, C. B.: "Mechanistic Probes of Monoamine Oxidase B Catalysis: Rapid-Scan Stopped Flow and Magnetic Field Independence of the Reductive Half-Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 7830.
- [20] Walker, M. C.; Edmondson, D. E.: "Structure-activity relationships in the oxidation of benzylamine analogues by bovine liver mitochondrial monoamine oxidase B", *Biochemistry*, 33 (1994) 7088.

- [21] Erdem, S. S.; Karahan Ö.; Yıldız İ.; Yelekçi K.: “A computational study on the amine-oxidation mechanism of monoamine oxidase: Insight into the polar nucleophilic mechanism”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4 **(2006)** 646
- [22] Frisch, M.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; *et al.* GAUSSIAN 98 (Gaussian, Pittsburgh).
- [23] Erdem, S.: “Hesapsal Organik Kimya Ders Notları”, **(2000)**
- [24] Scrutton, N. S.: “Chemical aspects of amine oxidation b flavoprotein enzymes”, *Nat. Prod. Rep.* 21 **(2004)** 722-730
- [25] Yıldız, İ.: “Mono Amin Oksidaz (MAO) Enziminin Ekleme Eliminasyon Mekanizmasının Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi”, *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, **(2003)**
- [26] Pollegioni, L.; Blodig, W.; Ghisla, S.: “On the Mechanism of D-Amino Acid Oxidase”, *The Journal of Biological Chemistry*, 8 **(1997)** 4924-4934
- [27] Miura, R.; Miyake, Y.: “The Reaction Mechanism of D-Amino Acid Oxidase: Concerted or Not Concerted”, *Bioorganic Chemistry*, 16 **(1988)** 97-110
- [28] Haris, C. M.; Pollegioni, L.; Ghisla, S.: “pH Kinetic Isotope Effects in D-Amino Acid Oxidase Catalysis”, 268 **(2001)** 5504-5520
- [29] Umhau, S.; Pollegioni, L.; Molla, G.; Diederichs, K.; Welte, W.; Pilone, M. S.; Ghisla, S.: “The X-ray Structure of D-amino Acid Oxidase at Very High Resolution Identifies the Chemical Mechanism of Flavin-Dependent Substrate Dehydrogenation”, 23 **(2000)** 12463-12468
- [30] Binda, C.; Li, M.; Hubalek, F.; Retselli, N.; Edmondson, D. E.; Mattevi, A.: “Insights into the mode of Inhibition of Human Mitochondrial Monoamine Oxidase B from High-resolution Crystal Structures”, 17 **(2003)** 9750-9755
- [31] Hammett, L. P.: “Physical Organic Chemistry”, *McGraw-Hill, New York*, **(1940)**
- [32] Şener, A. E.; Yalçın, İ.: “Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR)”, *Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, Türkiye*, **(1937)**
- [33] Taft Jr., R. F.: “Steric Effects in Organic Chemistry”, *Wiley, New York*, 1 **(1956)** 556
- [34] Kubinyi, H.; Manhold, R.; Krosgaard-Larsen, P.; Timmermann, H.: “QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and Principles in Medicinal Chemistry”, *VCH, Weinheim*, 1 **(1993)** 21

- [35] Tute, M.S.; Ramsden, C. A.: "Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry", *Pergamon Press, Oxford*, 1 (1990) 7
- [36] Bowden, K.; Ramsden, C. A.: "Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry", *Pergamon Press, Oxford*, 1 (1990) 208-218
- [37] Hansch, C.; Leo, A.: "Süstituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", *Wiley, New York*, 1 (1979) 1-8
- [38] Loew, G. H.; Burt, S. K.; Ramsden, C. A.: "Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry", *Pergamon Press, Oxford*, (1990) 105-122
- [39] Franke, R.; Nauta, W. T.; Rekker, R. F.: "Theoretical Drug Design Methods, Pharmacochimistry Library", *Elsevier, Amsterdam*, (1984) 115-123.
- [40] Pilar, F. L.: "Elementary Quantum Chemistry", *McGraw Hill, New York*, (1963)
- [41] Pulman, B.: "Advanced Quantum Chemistry", 10 (1977) 251.
- [42] Chalvet, O.: "J. Theoretical Biology", 3 (1962) 51
- [43] Mrozek, A.; Trzezwinska, H.; Karolak-Wojciechowska J.; Yalçın, İ.; Şener, E.: "Polish, J. Chemistry", 73 (1999) 625
- [44] Unger, S. H.; Hansch, C.: "Prog. Physical Organic Chemistry", 12 (1976) 91
- [45] Franke, R.; Nauta, W. T.; Rekker, R. F.: "Theoretical Drug Design Methods, Pharmacochimistry Library", *Elsevier, Amsterdam*, (1984) 130-142
- [46] Silipo, C.; Vittoria, A.; Ramsden, C. A.: "Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry", *Pergamon Press, Oxford*, (1990) 168-173
- [47] Meyer, V.: "Chem. Ber.", 28 (1895) 1254
- [48] Taft, R. W.: "J. American Chem. Society", 74 (1952) 3120
- [49] Cramer, C. J.: "Computational Chemistery Theories and Models", 2nd Ed.: *John Wily and Sons, Ltd, West Sussex, England*, (2005).
- [50] Karahan, Ö.: "Monoamin Oksidaz (MAO) Enziminin Aminleri Oksitleme Mekanizmasının Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi", *Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye*, (2004)
- [51] Akyüz, M. A.: "Monoamin Oksidaz Substratlarının Enzimin Aktif Bölgesi İçinde Qm/Mm Yöntemi İle Modellenmesi", *Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye*, (2007)

EKLER

EK A. INPUT ÖRNEKLERİ

EK A.1. GEÇİŞ KONUMU OPTİMİZASYON HESABININ INPUT ÖRNEĞİ

```
%chk=ts_opt  
# opt=(calcf,ts,noeigen) b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity
```

```
ts_opt
```

```
0 1  
H  
C      1      B1  
C      2      B2  1      A1  
C      2      B3  1      A2  3      D1  
C      2      B4  1      A3  4      D2  
C      3      B5  2      A4  1      D3  
C      3      B6  2      A5  1      D4  
N      4      B7  2      A6  1      D5  
H      5      B8  2      A7  1      D6  
H      6      B9  3      A8  2      D7  
N      8      B10 4      A9  2      D8  
H      3      B11 2      A10 1      D9  
H      8      B12 4      A11 2      D10  
C     11      B13 8      A12 4      D11  
C     11      B14 8      A13 4      D12  
C      7      B15 3      A14 2      D13  
H     16      B16 7      A15 3      D14  
C     14      B17 11     A16 8      D15  
O     15      B18 11     A17 8      D16  
O     18      B19 14     A18 11     D17  
N     18      B20 14     A19 11     D18  
H     21      B21 18     A20 14     D19  
N      7      B22 3      A21 2      D20  
C     23      B23 7      A22 3      D21  
N     16      B24 7      A23 3      D22  
H     25      B25 16     A24 7      D23  
H     25      B26 16     A25 7      D24  
H     16      B27 7      A26 3      D25  
C     16      B28 7      A27 3      D26  
C     29      B29 16     A28 7      D27  
C     29      B30 16     A29 7      D28  
C     29      B31 16     A30 7      D29  
C     32      B32 29     A31 16     D30  
C     31      B33 29     A32 16     D31  
H     31      B34 29     A33 16     D32  
H     32      B35 29     A34 16     D33  
H     33      B36 32     A35 29     D34  
H     34      B37 31     A36 29     D35  
C     30      B38 29     A37 16     D36  
O     39      B39 30     A38 29     D37  
C     39      B40 30     A39 29     D38  
H     41      B41 39     A40 30     D39  
H     41      B42 39     A41 30     D40  
H     41      B43 39     A42 30     D41
```

B1	1.08710245
B2	2.79769736
B3	1.40179580
B4	1.38996084
B5	1.38940453
B6	1.40154980
B7	1.38413531
B8	1.08609736
B9	1.08540184
B10	2.29471519
B11	1.08560741
B12	1.01324160
B13	1.31173986
B14	1.38030672
B15	3.36193506
B16	1.49166597
B17	2.47072961
B18	1.21961389
B19	1.23399474
B20	1.38314278
B21	1.01371732
B22	1.40926264
B23	1.36140659
B24	1.38362120
B25	1.01214947
B26	1.01243258
B27	1.09025379
B28	1.46029184
B29	2.81969869
B30	1.41036059
B31	1.41040885
B32	1.39080528
B33	1.39272429
B34	1.08696313
B35	1.08758377
B36	1.08668676
B37	1.08664476
B38	1.54000000
B39	1.25840000
B40	1.54000000
B41	1.07000000
B42	1.07000000
B43	1.07000000
A1	179.62448760
A2	119.41268605
A3	120.71060731
A4	60.02501654
A5	60.61412964
A6	121.76701515
A7	119.40073066
A8	119.95763914
A9	153.50611899
A10	178.81899040
A11	120.72977816
A12	32.23181579
A13	150.61065613
A14	98.75040646
A15	26.01964334
A16	95.02930187

A17	124.20418199
A18	155.39936305
A19	81.82227566
A20	116.75560401
A21	119.70628358
A22	117.49777377
A23	99.86446978
A24	116.02169728
A25	118.85753021
A26	115.29165874
A27	82.61105768
A28	177.94496665
A29	122.28504450
A30	119.46455630
A31	120.89362349
A32	120.65902302
A33	120.10122543
A34	119.17772597
A35	119.64821251
A36	119.53319074
A37	179.78268138
A38	120.22694612
A39	119.88652694
A40	109.47120255
A41	109.47120255
A42	109.47123134
D1	17.68141304
D2	179.68826062
D3	-162.80298507
D4	17.67937328
D5	-0.48964272
D6	0.17433129
D7	179.68589600
D8	-169.20820710
D9	-11.54331742
D10	-3.54208441
D11	-10.75782455
D12	-7.37869436
D13	136.37238701
D14	96.22472731
D15	178.21019911
D16	179.32335332
D17	169.40978739
D18	-1.43415140
D19	178.08375315
D20	-178.86341246
D21	176.86832567
D22	-169.76893897
D23	-113.83025125
D24	101.76965170
D25	66.48876294
D26	-49.88636515
D27	60.95325545
D28	-73.01141297
D29	104.40238907
D30	-178.45363516
D31	178.58741007
D32	-0.02271109
D33	2.47215329
D34	-179.32495209

D35	179.88876556
D36	143.21219028
D37	-98.70873203
D38	81.29126797
D39	59.99998520
D40	-180.00000000
D41	-60.00000740

1 2 1.0
 2 4 1.5 5 1.5
 3 6 1.5 7 1.5 12 1.0
 4 7 1.5 8 1.0
 5 6 1.5 9 1.0
 6 10 1.0
 7 23 1.0
 8 13 1.0 14 1.5
 9
 10
 11 14 2.0 15 1.5
 12
 13
 14 24 1.5
 15 19 2.0 21 1.0
 16 25 1.0 28 1.0 29 1.0
 17
 18 20 2.0 21 1.0 24 1.0
 19
 20
 21 22 1.0
 22
 23 24 1.5
 24
 25 26 1.0 27 1.0
 26
 27
 28
 29 31 1.5 32 1.5
 30 33 1.5 39 1.0 34 1.5
 31 34 1.5 35 1.0
 32 33 1.5 36 1.0
 33 37 1.0
 34 38 1.0
 35
 36
 37
 38
 39 40 2.0 41 1.0
 40
 41 42 1.0 43 1.0 44 1.0
 42
 43
 44

EK A.2. IRC HESABININ İNPUT ÖRNEĞİ

%chk=irc

irc=(reverse,calcf) b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity

irc

0 1

H					
C	1	B1			
C	2	B2	1	A1	
C	2	B3	1	A2	3
C	2	B4	1	A3	4
C	3	B5	2	A4	1
C	3	B6	2	A5	1
N	4	B7	2	A6	1
H	5	B8	2	A7	1
H	6	B9	3	A8	2
N	8	B10	4	A9	2
H	3	B11	2	A10	1
H	8	B12	4	A11	2
C	11	B13	8	A12	4
C	11	B14	8	A13	4
C	7	B15	3	A14	2
H	16	B16	7	A15	3
C	14	B17	11	A16	8
O	15	B18	11	A17	8
O	18	B19	14	A18	11
N	18	B20	14	A19	11
H	21	B21	18	A20	14
N	7	B22	3	A21	2
C	23	B23	7	A22	3
N	16	B24	7	A23	3
H	25	B25	16	A24	7
H	25	B26	16	A25	7
H	16	B27	7	A26	3
C	16	B28	7	A27	3
C	29	B29	16	A28	7
C	29	B30	16	A29	7
C	29	B31	16	A30	7
C	32	B32	29	A31	16
C	31	B33	29	A32	16
H	31	B34	29	A33	16
H	32	B35	29	A34	16
H	33	B36	32	A35	29
H	34	B37	31	A36	29
Br	30	B38	29	A37	16

B1	1.08704832
B2	2.79823258
B3	1.40184630
B4	1.38980519
B5	1.38923821
B6	1.40171809
B7	1.38405343
B8	1.08598408
B9	1.08531050
B10	2.29494321
B11	1.08562079

B12	1.01334628
B13	1.31112505
B14	1.38062861
B15	3.36219306
B16	1.50262766
B17	2.47225407
B18	1.21912809
B19	1.23388074
B20	1.38222843
B21	1.01380605
B22	1.40876615
B23	1.36002444
B24	1.38536799
B25	1.01232801
B26	1.01286926
B27	1.09012983
B28	1.45752683
B29	2.80761220
B30	1.41079104
B31	1.41078035
B32	1.38962139
B33	1.39186270
B34	1.08658279
B35	1.08725638
B36	1.08458506
B37	1.08461528
B38	1.90861928
A1	179.63133798
A2	119.41051397
A3	120.71983966
A4	60.01704948
A5	60.59459142
A6	121.77790231
A7	119.40885840
A8	119.97614283
A9	153.49525660
A10	178.83104078
A11	120.70619625
A12	32.19306317
A13	150.60439205
A14	98.37864045
A15	26.39745187
A16	94.99111570
A17	124.20938891
A18	155.26819733
A19	81.83230709
A20	116.77907544
A21	119.76206749
A22	117.64233809
A23	99.42697172
A24	115.61079162
A25	118.65566456
A26	115.68308378
A27	82.40232405
A28	177.88562338
A29	122.44064181
A30	119.64002641
A31	121.37368572
A32	121.14722181
A33	120.26181267

A34	119.36033412
A35	120.54618825
A36	120.41555426
A37	179.75983425
D1	15.39185368
D2	179.66986537
D3	-165.09156302
D4	15.42004918
D5	-0.50707794
D6	0.11317693
D7	179.75750263
D8	-169.49563115
D9	-14.70510601
D10	-3.67972810
D11	-10.75641247
D12	-7.40746368
D13	136.36434527
D14	96.51631079
D15	178.38237835
D16	179.09585043
D17	169.34556086
D18	-1.43596051
D19	178.13028660
D20	-179.00559791
D21	177.21428455
D22	-168.91763348
D23	-114.12105971
D24	103.13571757
D25	67.22310045
D26	-49.08153547
D27	59.11651600
D28	-72.71106237
D29	104.67102689
D30	-178.32560353
D31	178.48583538
D32	-0.16565161
D33	2.54294544
D34	-179.30734032
D35	179.88637737
D36	132.96986273

1 2 1.0
 2 4 1.5 5 1.5
 3 6 1.5 7 1.5 12 1.0
 4 7 1.5 8 1.0
 5 6 1.5 9 1.0
 6 10 1.0
 7 23 1.0
 8 13 1.0 14 1.5
 9
 10
 11 14 2.0 15 1.5
 12
 13
 14 24 1.5
 15 19 2.0 21 1.0
 16 25 1.0 28 1.0 29 1.0
 17
 18 20 2.0 21 1.0 24 1.0
 19

20
21 22 1.0
22
23 24 1.5
24
25 26 1.0 27 1.0
26
27
28
29 31 1.5 32 1.5
30 33 1.5 34 1.5 39 1.0
31 34 1.5 35 1.0
32 33 1.5 36 1.0
33 37 1.0
34 38 1.0
35
36
37
38
39

EK A.3. REAKTANT KOMPLEKSİ OPTİMİZASYON VE FREKANS HESABININ INPUT ÖRNEĞİ

%chk=opt+freq_reak

opt=maxcycle=1000 freq b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity scf=maxcycle=1000

opt+freq_reak

```
0 1
H
C      1      B1
C      2      B2  1      A1
C      2      B3  1      A2  3      D1
C      2      B4  1      A3  4      D2
C      3      B5  2      A4  1      D3
C      3      B6  2      A5  1      D4
N      4      B7  2      A6  1      D5
H      5      B8  2      A7  1      D6
H      6      B9  3      A8  2      D7
N      8      B10 4      A9  2      D8
H      3      B11 2      A10 1      D9
H      8      B12 4      A11 2      D10
C     11      B13 8      A12 4      D11
C     11      B14 8      A13 4      D12
C      7      B15 3      A14 2      D13
H     16      B16 7      A15 3      D14
C     14      B17 11     A16 8      D15
O     15      B18 11     A17 8      D16
O     18      B19 14     A18 11     D17
N     18      B20 14     A19 11     D18
H     21      B21 18     A20 14     D19
N      7      B22 3      A21 2      D20
C     23      B23 7      A22 3      D21
N     16      B24 7      A23 3      D22
H     25      B25 16     A24 7      D23
H     25      B26 16     A25 7      D24
H     16      B27 7      A26 3      D25
C     16      B28 7      A27 3      D26
C     29      B29 16     A28 7      D27
C     29      B30 16     A29 7      D28
C     29      B31 16     A30 7      D29
C     32      B32 29     A31 16     D30
C     30      B33 29     A32 16     D31
H     31      B34 29     A33 16     D32
H     32      B35 29     A34 16     D33
H     33      B36 32     A35 29     D34
H     34      B37 30     A36 29     D35
Br    30      B38 29     A37 16     D36
```

```
B1      1.08701715
B2      2.79999220
B3      1.40229696
B4      1.38885816
B5      1.38791040
B6      1.40666401
B7      1.38274393
```

B8	1.08601009
B9	1.08527149
B10	2.29418709
B11	1.08518727
B12	1.01445970
B13	1.30831993
B14	1.38205734
B15	3.33698304
B16	1.21876961
B17	2.48068205
B18	1.21792550
B19	1.22829640
B20	1.38199677
B21	1.01418543
B22	1.40281430
B23	1.33969934
B24	1.40585657
B25	1.01070766
B26	1.01166740
B27	1.09478982
B28	1.47180284
B29	2.80113779
B30	1.40643016
B31	1.40640954
B32	1.39058042
B33	1.39313693
B34	1.08676842
B35	1.08736894
B36	1.08468033
B37	1.08471339
B38	1.90940361
A1	179.66341025
A2	119.45984780
A3	120.71301035
A4	60.00354334
A5	60.71495002
A6	121.85886300
A7	119.39513539
A8	120.03223734
A9	153.61564791
A10	178.75659108
A11	120.59708890
A12	32.03017160
A13	150.58096706
A14	98.33214621
A15	26.02278759
A16	94.90182940
A17	124.19312087
A18	155.28476773
A19	81.60596854
A20	116.61936274
A21	120.09606059
A22	117.97447040
A23	100.07442536
A24	114.74675279
A25	118.39424739
A26	120.90659278
A27	83.34290519
A28	176.75642872
A29	122.43413589

A30	119.19975929
A31	121.25281356
A32	60.44976525
A33	120.37022042
A34	119.47583303
A35	120.59997179
A36	120.14964382
A37	179.68394103
D1	23.50153013
D2	179.67985013
D3	-156.99894468
D4	23.50512845
D5	-0.58994432
D6	0.06464636
D7	179.78987288
D8	-169.54799841
D9	-1.29884881
D10	-3.38703992
D11	-10.76894388
D12	-7.28183934
D13	136.59750183
D14	92.85904987
D15	178.23515538
D16	179.06561090
D17	169.59612057
D18	-1.43923369
D19	177.98422925
D20	-178.43873856
D21	177.75950409
D22	-168.05775203
D23	-115.58497463
D24	105.07376883
D25	65.54494809
D26	-49.56173705
D27	47.21934835
D28	-71.63329356
D29	104.11258815
D30	-176.94378757
D31	-120.96570456
D32	-1.85824133
D33	3.98080363
D34	-179.20250263
D35	179.91791944
D36	144.36999072

1 2 1.0
 2 4 1.5 5 1.5
 3 6 1.5 7 1.5 12 1.0
 4 7 1.5 8 1.0
 5 6 1.5 9 1.0
 6 10 1.0
 7 23 1.0
 8 13 1.0 14 1.5
 9
 10
 11 14 2.0 15 1.0
 12
 13
 14 24 1.5
 15 19 2.0 21 1.0

16 25 1.0 28 1.0 29 1.0
17
18 20 2.0 21 1.0 24 1.0
19
20
21 22 1.0
22
23 24 1.5
24
25 26 1.0 27 1.0
26
27
28
29 31 1.5 32 1.5
30 33 1.5 34 1.5 39 1.0
31 34 1.5 35 1.0
32 33 1.5 36 1.0
33 37 1.0
34 38 1.0
35
36
37
38
39

EK A.4. SICAKLIK ETKİSİNİN INPUT ÖRNEĞİ

```
%chk=freq_284.15K
# freq b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity
```

```
freq_284.15K
```

```
0 1
```

```
H
C      1      B1
C      2      B2  1      A1
C      2      B3  1      A2  3      D1
C      2      B4  1      A3  4      D2
C      3      B5  2      A4  1      D3
C      3      B6  2      A5  1      D4
N      4      B7  2      A6  1      D5
H      5      B8  2      A7  1      D6
H      6      B9  3      A8  2      D7
N      8      B10 4      A9  2      D8
H      3      B11 2      A10 1      D9
H      8      B12 4      A11 2      D10
C     11      B13 8      A12 4      D11
C     11      B14 8      A13 4      D12
C      3      B15 2      A14 1      D13
H     16      B16 3      A15 2      D14
C     14      B17 11     A16 8      D15
O     15      B18 11     A17 8      D16
O     18      B19 14     A18 11     D17
N     18      B20 14     A19 11     D18
H     21      B21 18     A20 14     D19
N      7      B22 3      A21 2      D20
C     23      B23 7      A22 3      D21
N     16      B24 3      A23 2      D22
H     25      B25 16     A24 3      D23
H     25      B26 16     A25 3      D24
H     16      B27 3      A26 2      D25
C     16      B28 3      A27 2      D26
C     29      B29 16     A28 3      D27
C     29      B30 16     A29 3      D28
C     29      B31 16     A30 3      D29
C     30      B32 29     A31 16     D30
C     30      B33 29     A32 16     D31
H     31      B34 29     A33 16     D32
H     32      B35 29     A34 16     D33
H     33      B36 30     A35 29     D34
H     34      B37 30     A36 29     D35
Br    30      B38 29     A37 16     D36
```

```
B1      1.08671067
B2      2.82534517
B3      1.40165484
B4      1.38846895
B5      1.38413237
B6      1.41044176
B7      1.37867686
B8      1.08621184
B9      1.08529935
B10     2.30267505
B11     1.08793609
```

B12	1.01576304
B13	1.30195969
B14	1.38753405
B15	4.61849374
B16	1.09938552
B17	2.51758578
B18	1.21436787
B19	1.21913389
B20	1.37886469
B21	1.01478409
B22	1.37390416
B23	1.29783688
B24	1.46693110
B25	1.02092953
B26	1.02015145
B27	1.10300567
B28	1.51763489
B29	2.79825503
B30	1.40020558
B31	1.40024714
B32	1.39273694
B33	1.39294993
B34	1.08530867
B35	1.08798534
B36	1.08464236
B37	1.08497151
B38	1.91614282
A1	179.80284404
A2	120.09834225
A3	120.93760118
A4	59.66325851
A5	60.01559333
A6	122.61198273
A7	119.01679965
A8	120.17900380
A9	153.52564216
A10	177.37367643
A11	120.50330715
A12	31.44758426
A13	149.73911524
A14	148.11788254
A15	70.60225134
A16	94.80485810
A17	123.63529644
A18	155.42945279
A19	80.81909259
A20	116.72794299
A21	119.26351070
A22	119.46237341
A23	37.24486591
A24	108.70946315
A25	109.06503242
A26	132.30414164
A27	117.49875576
A28	178.46268171
A29	121.36641090
A30	120.29242633
A31	60.57744255
A32	60.45670293
A33	118.78818970

A34	119.56592841
A35	120.28973068
A36	120.11317974
A37	179.86210063
D1	174.74738188
D2	-179.99197235
D3	-5.22706036
D4	174.80104723
D5	-0.03119973
D6	-0.00344199
D7	179.94133334
D8	-179.85402892
D9	171.19515161
D10	-0.04383081
D11	-0.16101137
D12	-0.20473367
D13	145.67799860
D14	-49.76802910
D15	-179.96054325
D16	179.98419378
D17	-179.95348583
D18	0.01951793
D19	-179.95209280
D20	179.95386765
D21	179.84329367
D22	116.63315182
D23	-70.71237037
D24	173.53138705
D25	44.19343222
D26	-151.61697126
D27	101.45752172
D28	-11.14289980
D29	167.58364060
D30	66.73177534
D31	-113.49601775
D32	-2.18679012
D33	2.03925967
D34	179.68912765
D35	-179.88277954
D36	166.03105349

1 2 1.0
 2 4 1.5 5 1.5
 3 6 2.0 7 1.5 12 1.0
 4 7 1.5 8 1.5
 5 6 1.5 9 1.0
 6 10 1.0
 7 23 1.5
 8 13 1.0 14 1.5
 9
 10
 11 14 2.0 15 1.0
 12
 13
 14 24 1.0
 15 19 2.0 21 1.0
 16 17 1.0 25 1.0 28 1.0 29 1.0
 17
 18 20 2.0 21 1.5 24 1.0
 19

20
21 22 1.0
22
23 24 2.0
24
25 26 1.0 27 1.0
26
27
28
29 31 1.5 32 1.5
30 33 1.5 34 1.5 39 1.0
31 34 1.5 35 1.0
32 33 1.5 36 1.0
33 37 1.0
34 38 1.0
35
36
37
38
39

--Link1--
%chk=freq_284.15K
freq(ReadIso,ReadFC) b3lyp/6-31g(d) Geom=Allcheck

284.05 1.0

EK A.5. SULU FAZ ETKİSİNİN İNPUT ÖRNEĞİ

```
%chk=benz_water
# opt=maxcycle=555500 freq b3lyp/6-31g(d) scrf=(pcm,solvent=water)
```

```
benz_water
```

```
0 1
H
C      1      B1
C      2      B2  1      A1
C      2      B3  1      A2  3      D1
C      2      B4  1      A3  4      D2
C      3      B5  2      A4  1      D3
C      3      B6  2      A5  1      D4
N      4      B7  2      A6  1      D5
H      5      B8  2      A7  1      D6
H      6      B9  3      A8  2      D7
N      8      B10 4      A9  2      D8
H      3      B11 2      A10 1      D9
H      8      B12 4      A11 2      D10
C     11      B13 8      A12 4      D11
C     11      B14 8      A13 4      D12
C      7      B15 3      A14 2      D13
H     16      B16 7      A15 3      D14
C     14      B17 11     A16 8      D15
O     15      B18 11     A17 8      D16
O     18      B19 14     A18 11     D17
N     18      B20 14     A19 11     D18
H     21      B21 18     A20 14     D19
N      7      B22 3      A21 2      D20
C     23      B23 7      A22 3      D21
N     16      B24 7      A23 3      D22
H     25      B25 16     A24 7      D23
H     25      B26 16     A25 7      D24
H     16      B27 7      A26 3      D25
C     16      B28 7      A27 3      D26
C     29      B29 16     A28 7      D27
C     29      B30 16     A29 7      D28
C     29      B31 16     A30 7      D29
C     32      B32 29     A31 16     D30
C     30      B33 29     A32 16     D31
H     31      B34 29     A33 16     D32
H     32      B35 29     A34 16     D33
H     33      B36 32     A35 29     D34
H     34      B37 30     A36 29     D35
H     30      B38 29     A37 16     D36
```

```
B1      1.08674593
B2      2.81480014
B3      1.40226987
B4      1.38765461
B5      1.38440097
B6      1.40885293
B7      1.37723146
B8      1.08611066
B9      1.08533523
B10     2.29656697
B11     1.08517125
```

B12	1.01539785
B13	1.30198311
B14	1.38687530
B15	4.18359545
B16	1.09930900
B17	2.51281474
B18	1.21560093
B19	1.21921553
B20	1.37929163
B21	1.01449676
B22	1.37791625
B23	1.29746936
B24	1.46510045
B25	1.01851189
B26	1.01931866
B27	1.10420080
B28	1.51953850
B29	2.81491275
B30	1.40010299
B31	1.40157688
B32	1.39441270
B33	1.39526156
B34	1.08527164
B35	1.08857414
B36	1.08712552
B37	1.08729380
B38	1.08691174
A1	179.88000142
A2	119.94816816
A3	120.90966319
A4	59.85205746
A5	60.49581646
A6	122.45085694
A7	119.16904816
A8	120.24194678
A9	153.65035683
A10	178.08635451
A11	120.55486066
A12	31.61956565
A13	149.92865132
A14	107.69968419
A15	30.62875837
A16	94.70370722
A17	123.56026938
A18	155.83761262
A19	80.83319970
A20	116.40353395
A21	119.44234632
A22	118.87075394
A23	84.97558593
A24	110.03436118
A25	110.03486804
A26	135.40770803
A27	99.55467600
A28	178.37701099
A29	121.76871938
A30	119.63351793
A31	120.94042371
A32	59.65250282
A33	119.16361433

A34	119.41332829
A35	119.79572567
A36	120.07097705
A37	179.71100273
D1	-73.27542911
D2	179.92728918
D3	106.78492409
D4	-73.21600958
D5	-0.53149890
D6	0.05255525
D7	-179.99243449
D8	-178.94378174
D9	-73.26349446
D10	0.71499167
D11	-1.55985018
D12	0.17691594
D13	109.80431026
D14	7.04629684
D15	-179.27550696
D16	179.57916739
D17	170.96724959
D18	-4.07062122
D19	176.57407946
D20	179.47240267
D21	179.81191400
D22	142.89707565
D23	-77.16873442
D24	165.04669814
D25	23.92364884
D26	-104.93830545
D27	67.57560481
D28	-67.75754624
D29	111.19140350
D30	-178.40144677
D31	-136.18741003
D32	-1.74245252
D33	1.79674060
D34	-179.92556543
D35	-179.52295293
D36	138.65657841

1 2 1.0
 2 4 1.5 5 1.5
 3 6 2.0 7 1.5 12 1.0
 4 7 1.5 8 1.5
 5 6 1.5 9 1.0
 6 10 1.0
 7 23 1.5
 8 13 1.0 14 1.5
 9
 10
 11 14 2.0 15 1.0
 12
 13
 14 24 1.0
 15 19 2.0 21 1.0
 16 17 1.0 25 1.0 28 1.0 29 1.0
 17
 18 20 2.0 21 1.5 24 1.0
 19

20
21 22 1.0
22
23 24 2.0
24
25 26 1.0 27 1.0
26
27
28
29 31 1.5 32 1.5
30 33 1.5 34 1.5 39 1.0
31 34 1.5 35 1.0
32 33 1.5 36 1.0
33 37 1.0
34 38 1.0
35
36
37
38
39

EK.B. DENEYSEL ÖLÇÜMLER VE HESAPLANAN DEĞERLER

EK B.1. 284.05 °K SICAKLIĞINDAKİ VERİLER

	RK(hartree)	GK(hartree)	ΔG (hartree)	ΔG (kcal)	$k_{\text{hesaplanan}}$	k_{deneysel}	$\log k_{\text{hesaplanan}}$	$\log k_{\text{deneysel}}$	σ	E_s
$N(CH_3)_2$	-1214.723581	-1214.682761	0.040820	25.614958	1.1600E-07	4.10E-02	-6.935558	-1.387216	-0.63	-
OH	-1156.038729	-1155.994243	0.044486	27.915410	1.9702E-09	5.70E-02	-8.705494	-1.244125	-0.38	-0.55
OCH_3	-1195.318428	-1195.274224	0.044204	27.738452	2.6956E-09	1.30E-02	-8.569345	-1.886057	-0.27	-0.55
CH_3	-1120.118942	-1120.073972	0.044970	28.219125	1.1504E-09	5.19E-02	-8.939168	-1.284833	-0.14	-1.24
H	-1080.825366	-1080.780261	0.045105	28.303839	9.9004E-10	2.40E-02	-9.004346	-1.619789	0.00	0.00
F	-1180.075209	-1180.022365	0.052844	33.160138	1.8167E-13	4.90E-02	-12.740717	-1.309804	0.15	-0.46
Cl	-1540.439274	-1540.387382	0.051892	32.562749	5.2349E-13	1.32E-01	-12.281094	-0.879426	0.24	-0.97
Br	-3651.949359	-3651.897522	0.051837	32.528236	5.5649E-13	1.95E-01	-12.254540	-0.709965	0.26	-1.16
$O=CCH_3$	-1233.446345	-1233.395202	0.051143	32.092744	1.2037E-12	1.85E-01	-11.919478	-0.732828	0.47	-
CF_3	-1417.870348	-1417.818295	0.052053	32.663778	4.3770E-13	6.68E-01	-12.358824	-0.175224	0.53	-2.40
NO_2	-1285.335824	-1285.283503	0.052321	32.831951	3.2493E-13	2.07E-01	-12.488214	-0.684030	0.81	-2.52

EK B.2. 298.15 °K SICAKLIĞINDAKİ VERİLER

	RK(hartree)	GK(hartree)	$\Delta G(\text{hartree})$	$\Delta G(\text{kcal})$	$k_{\text{hesaplanan}}$	k_{deneysel}	$\log k_{\text{hesaplanan}}$	$\log k_{\text{deneysel}}$	σ	E_s
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-1214.727522	-1214.686514	0.041008	25.732930	8.5315E-07	2.47E+00	-6.068977	0.392169	-0.63	-
OH	-1156.042315	-1155.997594	0.044721	28.062875	1.6718E-08	1.95E+00	-7.776828	0.290035	-0.38	-0.55
OCH_3	-1195.322185	-1195.277738	0.044447	27.890937	2.2346E-08	6.08E+00	-7.650798	0.784118	-0.27	-0.55
CH_3	-1120.122654	-1120.077426	0.045228	28.381022	9.7717E-09	1.03E+03	-8.010031	3.014100	-0.14	-1.24
H	-1080.828831	-1080.783490	0.045341	28.451931	8.6695E-09	1.27E+01	-8.062007	1.102674	0.00	0.00
F	-1180.078929	-1180.025694	0.053235	33.405495	2.0278E-12	1.00E+01	-11.692974	1.000000	0.15	-0.46
Cl	-1540.442982	-1540.390772	0.052210	32.762297	6.0047E-12	5.13E+00	-11.221509	0.710371	0.24	-0.97
Br	-3651.953123	-3651.900968	0.052155	32.727784	6.3649E-12	2.05E+00	-11.196211	0.311754	0.26	-1.16
$\text{O}=\text{CCH}_3$	-1233.450306	-1233.398827	0.051479	32.303587	1.3023E-11	-	-10.885275	-	0.47	-
CF_3	-1417.874340	-1417.821974	0.052366	32.860189	5.0902E-12	1.92E-01	-11.293264	-0.716699	0.53	-2.40
NO_2	-1285.339677	-1285.287036	0.052641	33.032754	3.8040E-12	6.30E-02	-11.419754	-1.200659	0.81	-2.52

ÖZ GEÇMİŞ

ŞAHSİ BİLGİLER

Adı- Soyadı : Oğuz CAN
Doğum tarihi : 23/09/1980 – Karşıyaka/İZMİR
Ev Adresi : Atakent mah. Burç cad. Yasemin sk. No:10 D:9
Ümraniye/İSTANBUL
Tel : 0 505 373 73 52
E-mail : oguzxcan@hotmail.com

EĞİTİM DURUMU

İlk okul : Metaş İlkokulu
Orta okul : Alsancak Orta Okulu
Lise : Namık Kemal Lisesi
Lisans : M. Ü. Atatürk Eğitim Fak.
Kimya Öğretmenliği Bölümü

İŞ TECRÜBESİ

- Milli Eğitim Bakanlığı Sınıf Öğretmenliği (2000-2006)
- Milli Eğitim Bakanlığı Kimya Öğretmenliği (2006-2007)