



**T. C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AMİNO FERROSEN İÇEREN BORONİK ASİTLERİN DFT
YAKLAŞIMI İLE SPEKTROSKOPİK ANALİZİ VE IN SİLİCO
MODELLEMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Usman Muhammad SANI
(20199209004)**

**Kimya Ana Bilim Dalı
Tez Danışmanı:Doç. Dr. Sultan ERKAN**

**SİVAS
OCAK 2023**

Usman Muhammad SANI'ın hazırladığı ve “**AMİNO FERROSEN İÇEREN BORONİK ASİTLERİN DFT YAKLAŞIMI İLE SPEKTROSKOPİK ANALİZİ VE IN SİLİCO MODELLEMESİ**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANA BİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı	Doç. Dr. Sultan ERKAN Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Niyazi BULUT Fırat Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Duran KARAKAŞ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nevcihan GÜRSOY
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.



Bütün hakları saklıdır.
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir

© Usman Muhammad SANI, 2023

ETİK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu

(Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

01.01.2023

Usman Muhammad SANI

KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Sultan ERKAN'ye çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Prof. Dr. Duran KARAKAŞ, Doç. Dr. Savaş KAYA ve Doç. Dr. Koray SAYIN hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim hayatımda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Ailem'e da teşekkür ederim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde doğrudan veya dolaylı katkısı olan herkese teşekkür ederim.

ÖZET
AMİNO FERROSEN İÇEREN BORONİK ASİTLERİN DFT YAKLAŞIMI İLE
SPEKTROSKOPİK ANALİZİ VE IN SILICO MODELLEMESİ

Usman Muhammad SANI
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Sultan ERKAN

Sayfa: 63+xiii

2023

Bu çalışmada sentezlenmiş amino fenil boronik asit esterleri ((2) ve (3)) ve onların boronik asit sübstitüentli (2') ve (3') hipotetik kompleksleri hesapsal olarak incelendi. Tüm kompleksler DFT-B3LYP/GEN seviyesinde optimize edildi. Ferrosen boronik asit esterli kompleksler için gaz fazda optimizasyonu ile moleküler yapıları, spektroskopik özellikleri (IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR), moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritaları ve bazı moleküler özellikleri hesaplandı. (2), (3) ve (2'), (3') komplekslerinin doğrusal olmayan optik özellikleri (NLO) ve ışık yayma (OLED) özellikleri referans madde kıyası ile kıyaslandı. Ferrosen komplekslerinin antikanser aktivitelerini tahmin etmek için Burkitt'in lenfoma (BL) hücre dizisi, insan yumurtalık karsinomu hücre dizisi ve insan T lenfosit hücre dizisine karşı docklandı.

NLO ve OLED özelliklerinin referans maddelerden daha avantajlı olduğu hesaplandı. Moleküler docking çalışmalarına göre, diboronik asit esterli ferrosen komplekslerinin monoboronik asit esterli türevlerine nazaran daha yüksek aktivite sergilediği bulundu.

Anahtar kelimeler: Ferrosen, Boronik Asit, DFT, Moleküler Docking

ABSTRACT
**SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF BORONIC ACIDS CONTAINING AMINO
FERROCENE BY DFT APPROACH AND IN SILICO MODELING**

Usman Muhammad SANI
Master Thesis, Department of Chemistry
Supervisor: Doç. Dr. Sultan ERKAN
Page: 63+xiii
2023

In this study, synthesized amino phenyl boronic acid esters ((2) and (3)) and their hypothetical complexes with boronic acid substituents (2') and (3') were analyzed computationally. All complexes were optimized at the DFT-B3LYP/GEN level. For ferrocene boronic acid ester complexes, their molecular structures, spectroscopic properties (IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR), molecular electrostatic potential (MEP) maps and some molecular properties were calculated by gas phase optimization. The nonlinear optical properties (NLO) and light emitting (OLED) properties of complexes (2), (3) and (2'), (3') were compared with reference material comparison. To predict the anticancer activities of ferrocene complexes, they were docked against Burkitt's lymphoma (BL) cell line, human ovarian carcinoma cell line and human T lymphocyte cell line.

NLO and OLED properties were calculated to be more advantageous than reference materials. According to molecular docking studies, ferrocene complexes with diboronic acid ester were found to exhibit higher activity than monoboronic acid ester derivatives.

Keywords: Ferrocene, Boronic Acid, DFT, Molecular Docking

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1 Organometalik Bileşikler.....	1
1.2 Organometalik Bileşiklerin Özellikleri.....	1
1.3 Organometalik Bileşiklerin Uygulamaları.....	1
1.4 Organometalik Bileşiklerin Sınıflandırılması	2
1.4.1 İyonik bağlı organometalik bileşikler	2
1.4.2 Kovalent bağlı organometalik bileşikler	2
1.4.2.1 σ - bağlı organometalik bileşikler	2
1.4.2.2 π - bağlı organometalik bileşikler	3
1.5 Ferrosen	3
1.5.1. Ferrosenin keşfi	3
1.5.2. Ferrosenin Sentezi	4
1.5.2.1. Endüstriyel Sentez	4
1.5.2.2. Grignard reaktifleri	4
1.5.2.3. Gaz-Metal tepkimesi	4
1.5.2.4. Alkali siklopentadienid	5
1.5.2.5. Transmetalasyon.....	5
1.5.3. Ferrosen Tepkimeleri	6
1.5.3.1. Sülfonasyon	6
1.5.3.2. Asilasyon	6
1.5.3.3. Merkürasyon	7
1.5.3.4. Alkilasyon	8
1.5.3.5. Formilasyon	8

1.5.3.6. Amino-metilasyon	8
1.5.3.7. Metalasyon	9
1.5.4. Ferrosen ve Türevlerinin Uygulanması.....	10
1.5.4.1. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler.....	10
1.5.4.2. Antikanser Ön İlaç Sentezi.....	10
1.6. Boronik Asit	11
1.6.1. Boronik Asitlerin Farmasötiklerde Sentez ve Uygulanması.....	12
1.7. Literatür Taraması	12
2. YÖNTEM VE TEKNİKLER.....	15
2.1. Moleküler modelleme.....	15
2.2. Kimya Modeli.....	16
2.3. Moleküler Mekanik (MM) Yöntemleri.....	17
2.4. Kuantum mekaniği.....	18
2.4.1. Yarı Ampirik Yöntemler.....	19
2.4.2. Ab initio Yöntemler.....	19
2.4.2.1. Hartree-Fock (HF) Yöntemleri.....	20
2.4.2.2. Møller-Plesset Pertürbasyon Teorisi (MP) Yöntemleri.....	21
2.4.2.3. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT).....	21
2.5. Değişim Korelasyon Enerjisi (E_{xc}) Fonksiyoneli.....	22
2.6. Yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA).....	23
2.7. Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı.....	23
2.8. Meta - Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı.....	24
2.9. Hibrit Fonksiyonel.....	24
2.10. Temel setler.....	25
2.10.1. Minimum Temel Setler.....	26
2.10.2. Split Valence (Bölünmüş Değerlik) Temel Set.....	26
2.10.3. Polarize Temel Set.....	27
2.10.4. Diffuse (Dağınık) Fonksiyonlar.....	27

3. AMAÇ	28
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	30
4.1. Optimize Yapılar.....	30
4.2. Harmonik Titreşim Frekansları ve Piklerin Etiketlenmesi.....	32
4.3. ¹³ C ve ¹ H-NMR kimyasal kayma.....	34
4.4. Kuantum Kimyasal Parametreler.....	39
4.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyeller (MEP).....	42
4.6. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler.....	44
4.7. Işık Yayma Özellikleri.....	45
4.8. Moleküler Docking.....	48
5. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.4.1 Bazı iyonik bağlı organometalik bileşikler.....	2
Şekil 1.4.2 Bazı σ -bağlı organometalik bileşikler.....	2
Şekil 1.4.3 Bazı π -bağlı organometalik bileşikler.....	3
Şekil 1.5.1 Ferrosenin a) çapraz b) çakışık c) çarpık yapıları.....	3
Şekil 1.6.1 Boronik Asit	11
Şekil 2.4.1 Schrödinger denkleminde yaklaşmak için üç yöntem.....	19
Şekil 2.4.2 Jaccob'un fonksiyonel yaklaşım merdiveni.....	22
Şekil 3.1 İncelenen amino ferrosen boronik asit komplekslerin moleküler yapıları.....	28
Şekil 4.1 Optimize edilmiş ferrosen boronik asit kompleksleri.....	31
Şekil 4.2 İncelenen komplekslerinin hesaplanan FT-IR spektrumları.....	32
Şekil 4.3 HOMO ve LUMO moleküler orbitalleri.....	41
Şekil 4.4 Moleküler Elektrostatik Potansiyeller (MEP).....	43
Şekil 4.5 Komplekslerin ve 2WH6 hedef proteinin etkileşim modları.....	49
Şekil 4.6 Komplekslerin ve 3COR hedef proteinin etkileşim modları.....	49
Şekil 4.7 Komplekslerin ve 1KLG hedef proteinin etkileşim modları.....	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1 (2) ve (3) kompleksinin bağ gerilme frekansları (cm^{-1}) ve onların etiketlemesi.....	33
Çizelge 4.2 (2') ve (3') kompleksinin bağ gerilme frekansları (cm^{-1}) ve onların etiketlemesi.....	34
Çizelge 4.3 Komplekslerinin ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (ppm).....	35
Çizelge 4.4 Komplekslerinin H-NMR kimyasal kaymadeğerleri(ppm).....	36
Çizelge 4.5 Araştırılan kompleksler için hesaplanan kuantum kimyasal tanımlayıcıları.....	40
Çizelge 4.6 Hesaplanan toplam statik dipol moment(μ), ortalama lineer polarize edilebilirlik (α), polarize edilebilirliğin anizotropisi ($\Delta\alpha$), birinci hiperpolarize edilebilirlik (β).....	45
Çizelge4.7 Komplekslerinin yeniden düzenleme enerjileri, adyabatik/dikeyiyonlaşma potansiyelleri ve elektron eğilimleri.....	47
Çizelge 4.8 Komplekslerin ve hedef proteinler ile bağlanma enerjileri.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
IR:	İnfraed
UV:	Mor ötesi
STO:	Slater tipi orbital
HF:	Hartree–Fock
HOMO:	En yüksek dolu orbital
LUMO:	En yüksek boş orbital
NLO:	Doğrusal olmayan optik özellik
OLED:	Organik Işık Yayan Diyot
LANL2DZ:	Los Alamos Ulusal Laboratuvarı Çift zeta
BL:	Burkitt lenfoma
FT-IR:	Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi
ETL:	Elektron taşıma katmanı
HTL:	Delik taşıma katmanı
EIL:	Elektron enjeksiyon katmanı
HIL:	Delik enjeksiyon katmanı
TPD:	Bis(3-metilfenil)-1,1'-difenil-4,4'-diamin
IP:	İyonizasyon potansiyel
EA:	Elektron yakınlık
HEX:	Onaltılık
SPF:	Küresel Polar Fourier
PES:	Potansiyel enerji yüzeyleri
MINDO:	Diferansiyel Örtüşmenin Değiştirilmiş Ara İhmal
MNDO:	Değiştirilmiş İki Atomlu Örtüşmenin İhmal Edilmesi
AM1:	Austin Modeli 1
PM3:	Parametrik Yöntem 3
ZINDO:	Zerner'in Diferansiyel Örtüşmeyi Orta Düzeyde İhmal Etmesi
SINDO:	Simetrik ortogonalleştirilmiş Diferansiyel Örtüşmenin Ara İhmal Edilmesi
HFR:	Hartree-Fock Roothaan
MP2:	İkinci dereceden Møller-Plesset pertürbasyon teorisi
MP3:	Üçüncü dereceden Møller-Plesset pertürbasyon teorisi
MP4:	Dördüncü dereceden Møller – Plesset pertürbasyon teorisi

HK:	Hohenberg-Kohn teorisi
BO:	Born-Oppenheimer yaklaşımı
KS:	Kohn-Sham teorisi
XC:	Yaklaşım değişim-korelasyon
LDA:	Yerel Yoğunluk Yaklaşımı
GGA:	Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı
MGGA:	Mega genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı
DFT:	Yoğunluk fonksiyonel teorisi
MEP:	Moleküler elektrostatik potansiyel
B3LYP:	Becke, Lee, Young, Parr fonksiyoneli
PDB:	Protein veri bankası
TMS:	Tetrametil silan
MM:	Moleküler mekanik
PDB:	Protein veri bankası
GIAO:	Gauge-Independent Atomic Orbital
A:	Elektron ilgisi
I:	İyonlaşma Enerjisi
ΔE:	Enerji boşluğu
η:	Sertlik
IC₅₀:	Maksimum inhibisyon konsantrasyonu
σ:	Yumuşaklık
χ:	Elektronegatiflik
E₀:	Potansiyel enerji
α:	Polarlanabilirlik
r⁰:	Çekirdekler arasındaki uzaklık
ψ:	Dalga fonksiyonu
m :	Parçacık kütlesi
h :	Planck sabiti
V:	Parçacığın potansiyel enerjisi
H :	Moleküler Hamiltonian işlemcisi
ϵ :	Molar soğurma katsayısı
δ :	Kimyasal kayma
$\tilde{\nu}$:	Dalga sayısı

1. GİRİŞ

1.1. Organometalik Bileşikler

Organometalik kimya, inorganik kimya ve organik kimyanın özelliklerinin birleştiği bir bilim dalıdır. Organometalik bileşikler metal ve karbon atomları arasında polar bağlara ($M^{\delta+}-C^{\delta-}$) sahip komplekslerdir [1][2][3]. Geçiş metalleri, lantanitler, aktinitler ve yarı metaller ek olarak bor, silikon, arsenik ve selenyum gibi elementler organometalik bileşikler oluşturur. Ligant olarak alkil, alken, alkin, aromatik ve heterohalkalı gibi organik gruplara ek olarak O_2 , N_2 , NO ve PR_3 gibi merkezi atoma O, N, ve P üzerinden bağlı ligantların bileşikler de organometalik bileşikler olarak kabul edilir [4].

1.2. Organometalik Bileşiklerin Özellikleri

- Metal ve karbon atomu arasındaki bağ genellikle doğası gereği oldukça kovalenttir.
- Organometalik bileşiklerin çoğu, özellikle hidrokarbon gruplarının aromatik veya halka yapısına sahip olduğu bileşikler katı halde bulunur.
- Sodyum veya lityum gibi oldukça elektropozitif metallerden oluşan bileşikler çok uçucudur ve kendiliğinden yanmaya maruz kalabilirler.
- Birçok durumda, organometalik bileşiklerin (özellikle doğada uçucu olan bileşiklerin) insanlar için toksik olduğu bulunmuştur.
- Bu bileşikler, özellikle oldukça elektropozitif metallerin oluşturduğu bileşikler, indirgeyici ajanlar olarak işlev görebilir.
- Organometalik bileşiklerin özellikleri, onları oluşturan metallerin özelliklerine göre birbirlerinden farklılık gösterir.

1.3. Organometalik Bileşiklerin Uygulamaları

- Ticari kimyasal tepkimelerinin bazılarında homojen katalizör olarak organometalik bileşikler kullanılmaktadır.
- Hem endüstriyel hem de araştırmaya yönelik kimyasal reaksiyonlarda stokiyometrik reaktifler olarak kullanılır.
- Trimetilgalyum, trimetilalüminyum, trimetilindiyum ve trimetil antimon gibi bileşiklerin kullanımını gerektiren bazı yarı iletkenlerin imalatında da kullanılır.
- Işık yayan diyotların (veya LED'lerin) üretiminde kullanılırlar.
- Margarin üretimi gibi toplu hidrojenasyon işlemlerinde kullanılır.
- Bazı organik bileşiklerin sentezi sırasında katalizör ve reaktif olarak kullanılır.

- Organometalik bileşiklerden oluşan kompleksler, birçok organik bileşiğin sentezinin kolaylaştırılmasında faydalıdır.

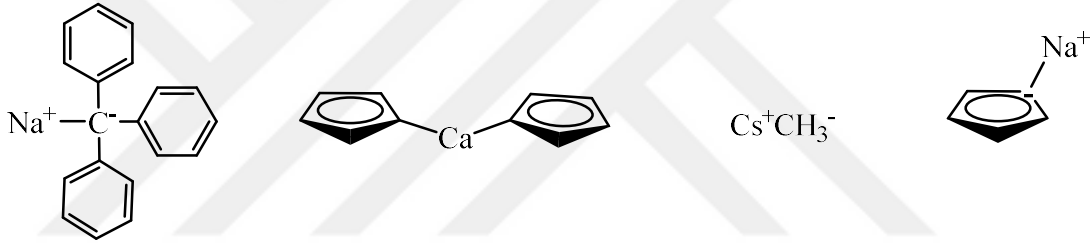
1.4. Organometalik Bileşiklerin Sınıflandırılması

Metal-karbon bağının doğasına göre organometalik bileşikler şu şekilde sınıflandırılır:

1.4.1. İyonik bağlı organometalik bileşikler:

Alkali, toprak alkali metaller, lantanitler ve aktinitlerin organometalik bileşikleri ağırlıklı olarak iyonik bileşikler oluşturur. Bunlar genellikle renksiz bileşikler olup son derece reaktif, uçucu olmayan katılar ve organik çözücülerde çözünmezler.

Örnekler: $\text{Ph}_3\text{C}^-\text{Na}^+$, Cp_2Ca , Cs^+Me^- , Na^+Cp^- (Şekil 1.4.1.).



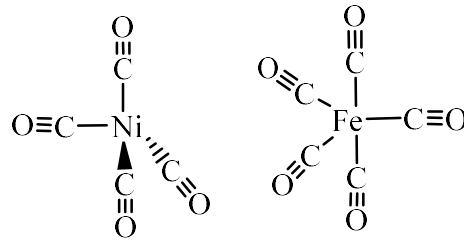
Şekil 1.4.1. Bazı iyonik bağlı organometalik bileşikler.

1.4.2. Kovalent bağlı organometalik bileşikler:

1.4.2.1. σ -bağlı organometalik bileşikler:

Ligantlar σ karakterli moleküler orbitallerdeki elektronları vererek metale kovalent bağ ile bağlandığı bileşiklerdir [4]. Genellikle elektronegatiflik değerleri 1'den büyük olan elementlerin çoğu tarafından oluşturulur [5].

Örnekler: $\text{Ni}(\text{CO})_4$, $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (Şekil 1.4.2.).

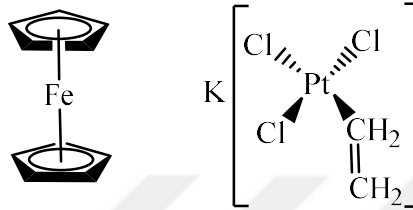


Şekil 1.4.2. Bazı σ -bağlı organometalik bileşikler.

1.4.2.2. π -bağlı organometalik bileşikler:

Bunlar alken, alkin veya diğer bazı karbon gruplarının π -orbitallerinin metal atomunun boş orbitalleri ile örtüşmesi oluşan bileşiklerdir. Bu bileşikler, bir metal atomunun birkaç karbon atomuna bağlandığı düzenlemeye yol açar [5].

Örnekler: $[(\eta^5-C_5H_5)_2Fe]$, $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)]$ (Zeise tuzu) (Şekil 1.4.3.).



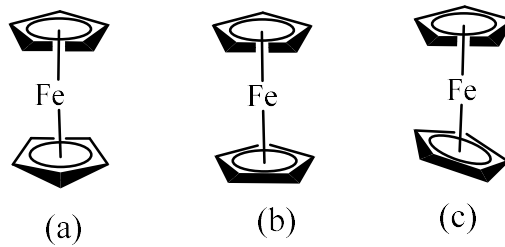
Şekil 1.4.3. Bazı π -bağlı organometalik bileşikler.

1.5. Ferrosen

1.5.1. Ferrosenin keşfi

1951'de Kealy, Pauson ve Miller bağımsız olarak ferroseni keşfettiler. Bu keşif ile kimyanın yapısı, bağları ve tepkimelerine ilişkin anlayışı genişletti ve böylece gelişen organometalik kimya disiplininin yolunu hazırladı.

Ferrosen kompleksinin C_5H_5 halkaları arasında Fe atomunun bulunduğu ve yapının sandviç benzediği öne sürülmüştür. C_5H_5 halkalarının konumlarına göre çapraz, çakışık ve çarpık yapıları mevcuttur.



Şekil 1.5.1. Ferrosenin a) çapraz b) çakışık c) çarpık yapıları.

Bu sandviç sistemin sentezi, ayrıca çok yönlü reaksiyon kimyası, yapısal özellikleri nedeniyle birçok deneysel mekanik ve teorik çalışmaları beraberinde getirmiştir. Ayrıca ferrosen bileşikleri homojen katalizde, özellikle stereoselektif ve asimetric dönüşümlerde kullanımı oldukça yaygındır. Son 60 yılı aşkın süredir, polimer kimyası, yakıt katkı

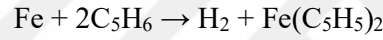
maddeleri, antikanser reaktifleri, biyoorganometalik kimya vb. gibi yeni malzemelerin geliştirilmesine yardımcı olmuştur [6].

Ferrosen, oda sıcaklığının üzerinde süblimleşen ve birçok organik çözücünde çözünen turuncu bir katıdır. 400 °C'ye kadar ısıya bozunmadan dayanabildiği ve hava, su veya güçlü bazlardan etkilenmediği için kararlıdır [7].

1.5.2. Ferrosenin Sentezi

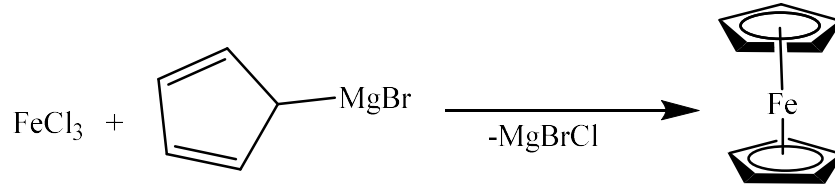
1.5.2.1. Endüstriyel Sentez

Ferrosen endüstriyel sentezinde, demir (II) etoksit ve siklopentadien ligandı karıştırılır. Susuz etanolde metalik demirin elektrokimyasal oksidasyonu, gerekli demir (II) etoksiti verir. Etanol, demir (II) etoksit ve siklopentadien arasındaki tepkimenin bir yan ürünü olarak üretildiğinden, tüm süreç etanol tarafından verimli bir şekilde katalize edilir [8].



1.5.2.2. Grignard reaktifleri

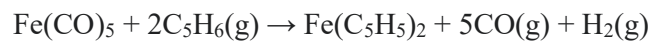
Pauson ve Kealy, demir (III) klorür ve Grignard reaktifi siklopentadienil magnezyum bromür kullanarak ferrosen üretilir. Grignard reaktifi, susuz dietil eter içinde süspansiyon edilmiş demir (III) klorür ile birleştirilir.



Reaktifler birleştirildikten sonra, karışım gece boyunca oda sıcaklığında bekletilir. Tam reaksiyon sağlamak için 1 saat geri soğutucuda bırakılır. Buz soğukluğunda bir amonyum klorür çözeltisi ile ayrıştırılır. Buharlaştırmadan sonra turuncu bir katı madde (Ferrosen) üretilir [9].

1.5.2.3. Gaz-Metal tepkimesi

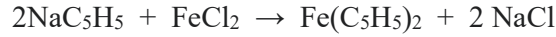
Miller ve çalışma grubu, metalik demiri doğrudan gaz fazlı siklopentadien ile yüksek bir sıcaklıkta tepkimeye sokarak hızlı bir şekilde ferrosen sentezini gerçekleştirmiştir[10].



1.5.2.4. Alkali siklopentadienid

Daha verimli hazırlama metodları genellikle orijinal transmetalasyon dizisinin modifiye edilmesini içerir.

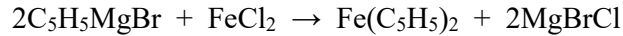
Bir dizide, ticari olarak temin edilebilen sodyum siklopentadienit ile potasyum hidroksit ve ya protonu giderilmiş ve eterli çözücüler içinde susuz demir(II) klorür ile tepkimeye sokulur [11].



Bir diğer dizide ise, potasyum hidroksit ile protonu giderilmiş siklopentadienit hedef bileşik ferrosen oluşturmak için susuz demir(ii) klorür ile tepkimeye girer.

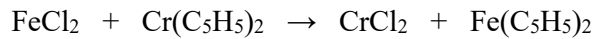
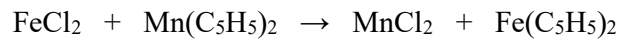


Ayrıca, Pauson ve Kealy'nin orijinal Grignard yaklaşımında bazı modern değişiklikler yaparak bir başka dizi geliştirdi. Demir(II) klorür ile tepkimeye giren siklopentadienidin magnezyum bromür parçalı Grignard reaktif türevi sentezlediler. magnezyum bromür parçası ferrosen oluşturmak için demir atomu ile yer değiştirdi.



1.5.2.5. Transmetalasyon

Wilkinson ve çalışma arkadaşları, ferrosenin, ferrous klorür tepkimelerinde siklopentadienidin metal türevlerinin transmetalasyonunda üretildiğini bildirmiştir [12].



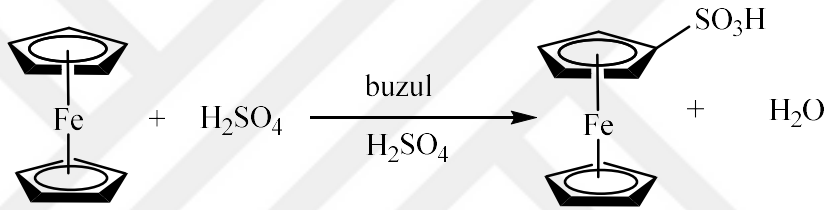
Buna ek olarak, kobalt ve nikel gibi diğer metal türevlerinin de aynı tepkimeye girdiği ancak ferrosen oluşturmadığını bildirdiler.

1.5.3. Ferrosen Tepkimeleri

Ferrosen, 173°C'de eriyen ve metal kompleksini bozmadan süblimleştirilebilen son derece kararlı bir maddedir. Ferrosenin sergilediği tepkimelerin çoğu temel olarak aromatik bir organik molekülün reaksiyonlarıdır [13].

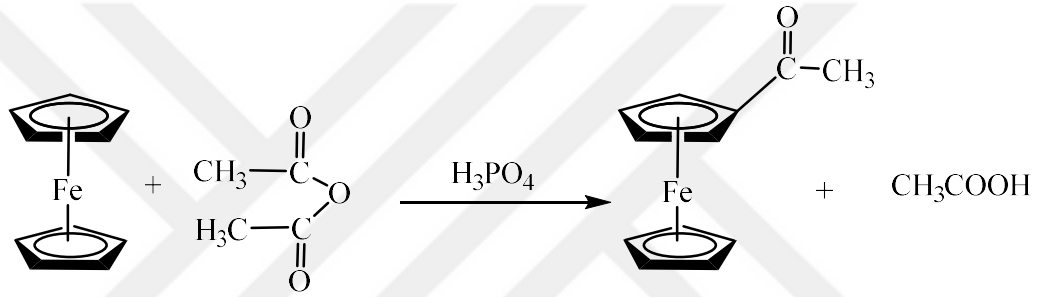
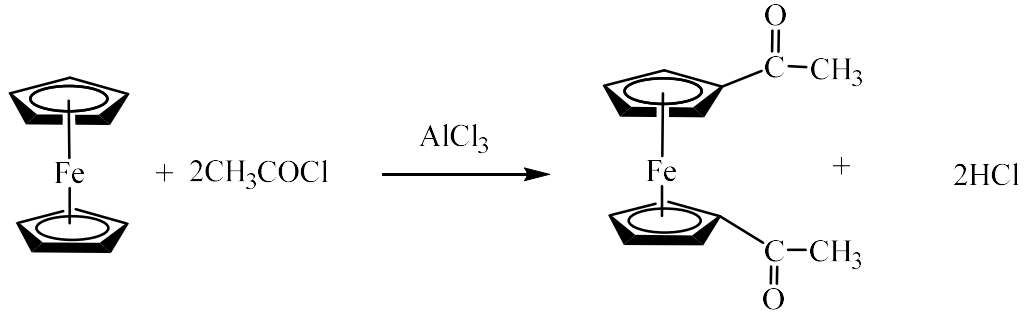
1.5.3.1. Sülfonasyon

Ferrosen, yan ürün olarak sülfonlanmış ferrosen ve su üretmek için katalizör olarak H_2SO_4 varlığında sülfürik asit ile reaksiyona girerek sülfonasyona uğrar [8]. Sülfonlayıcı ajanlar olarak, ikinci bir sentez yönteminde kükürt trioksit veya piridin dioksan süstitüenti kullanılır. [14].



1.5.3.2. Asilasyon

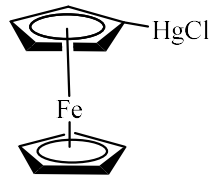
Bunu sentez yönteminde bir Friedel-Crafts tepkimesinden yararlanılabilir. Tepkime esas olarak iki süstitüentli ürünler üretse de, bazı tek süstitüentli ürünler de üretilir. $AlCl_3$ ve CH_3COCl , bu yöntemde tepkimeye girerek CH_3CO^- türleri üretebilir. Ek olarak, asetil grubu, katalizör olarak fosforik asit kullanıldığı asetik anhidrit ile tepkimeye sokulabilir [13].



Tek süstitüentli türev, daha az zorlu koşullar altında meydana gelen ikinci tepkimedeki ana üründür. Monoasetilferrosen, neredeyse sadece bu tepkenlerin eş molar miktarları kullanıldığında üretilir, ancak fazla miktarda asetil klorür ve alüminyum klorür kullanıldığında, iki izomerik diasetilferrosen karışımı oluşturulur ve ürünler, aktif alümina üzerinde dikkatli kromatografi ile ayrılabilir [15].

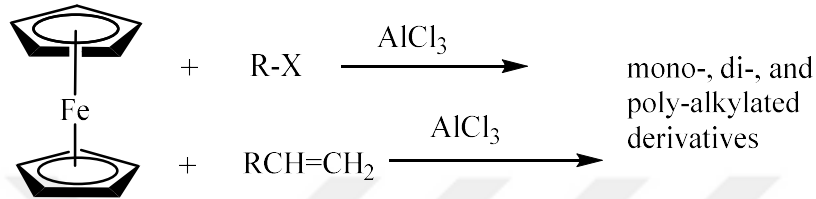
1.5.3.3. Merkürasyon

Ferrosenden, cıva asetatin klorür iyonu da içeren bir çözelti içinde reaksiyonuyla elde edilebilen cıva bileşiği, ek türevlerin sentezlenmesi için yararlı bir araçtır [13]. Uygun ara ürünler olarak cıvalı ferrosenler kullanılarak çeşitli halojenli ferrosenler üretilmiştir [14].



1.5.3.4. Alkilasyon

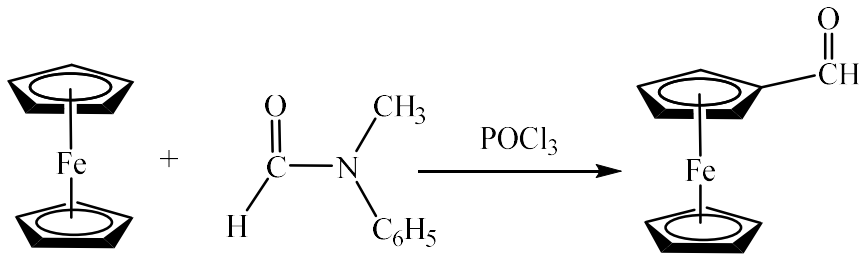
Alkillenmiş ferrosen türevleri, alkil halojenürler, alkoller veya olefinler tarafından kolayca üretilir [16]. Ferrosenin son derece yüksek reaktivitesi nedeniyle, mono-, di-, tri- ve poli-alkillenmiş ürünlerin karışımları oluşur ve herhangi bir alkilasyon ürününün verimi genellikle düşüktür [14].



Alkilferrosenler, aktifleştirilmiş mangan dioksit kolayca karbonil bileşiklerine oksitleyebildiğinden, değerli sentetik ara ürünler olarak kullanılabilirler [17].

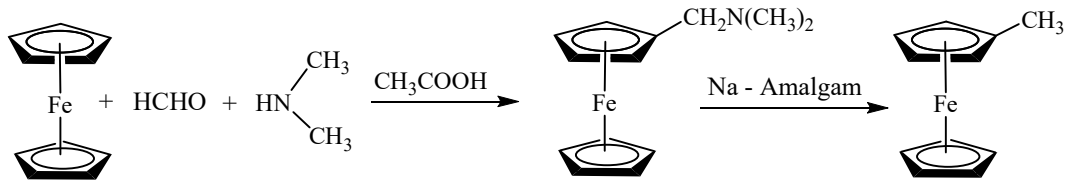
1.5.3.5. Formilasyon

Oldukça reaktif aromatik sistemlere benzer şekilde, ferrosen, fosfor oksiklorür mevcut olduğunda metilformanilid tarafından hızla formilasyona uğrar [18]. Formile edici maddenin önemli bir fazlası kullanıldığında bile, yalnızca tekli ikame edilmiş ürün, ferrosenkarboksialdehit üretilir. Ferrosenkarboksialdehit, tıpkı benzaldehit gibi alkollü bir potasyum hidroksit çözeltisiyle birleştirildiğinde Cannizzaro reaksiyonuna girer ve kolayca eşdeğer karbinole dönüştürülür. [14].



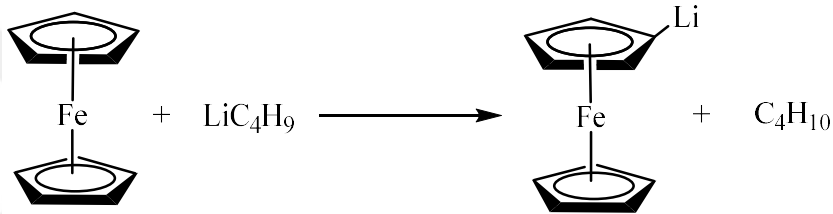
1.5.3.6. Amino-metilasyon

Hauser ve Lindsay ilk olarak ferrosenin formaldehit ve dimetilamin ile dimetilaminometilferrosen haline geldiğini gösterdiler [19]. Bu amin kolayca bir metiyodide dönüştürülür ve daha sonraki dörtlü tuz, ferrosen kimyasında çok önemli bir sentetik ara madde olarak kendini kanıtlamıştır. Metiodidi azaltmak için sodyum amalgam kullanıldığında metilferrosen yüksek verimle üretilir [20].



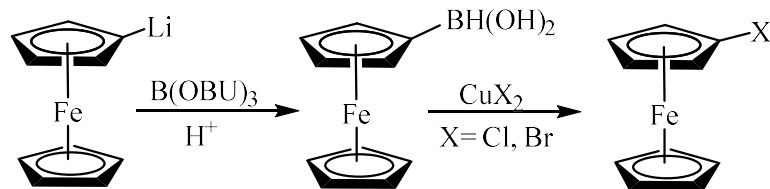
1.5.3.7. Metalasyon

Metalasyon, türevler oluşturmak için ferrosenin en yararlı reaksiyonlarından biridir. Bu reaksiyonda, lityum türevi ilk önce ferrosenin hidrojen atomlarının hafif asitliğini sergileyen butillityum ile reaksiyona sokulmasıyla yapılır [13].



Tepkime devam ettirilebilirse, iki lityum atomlu türevi de üretebilir. Dilityum molekülünün yapılmasına da yardımcı olan polar çözücüler ve amin benzeri tetrametiletildiamin kullanıldığında daha iyi verimler elde edilir.

Ferrosenboronik asit ve diboronik asit, lityumlu ferrosenlerin tributil borat ile işlenmesi ve daha sonra hidrolize edilmesiyle üretilir. Ferrosenboronik asit, benzenboronik asit gibi, uygun halo türevlerini üretmek için bakır bromür veya bakır klorür ile kolayca bölünür. Benzer reaksiyon, ferrosen-1,1'-diboronik asit ile meydana gelir ve bir veya iki karbon-bor bağı kırılabilir. Diğer benzer işlemler, çeşitli karışık dihaloferrosenler üretmiştir [21][22].



1.5.4. Ferrosen ve Türevlerinin Uygulanması

1.5.4.1. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler

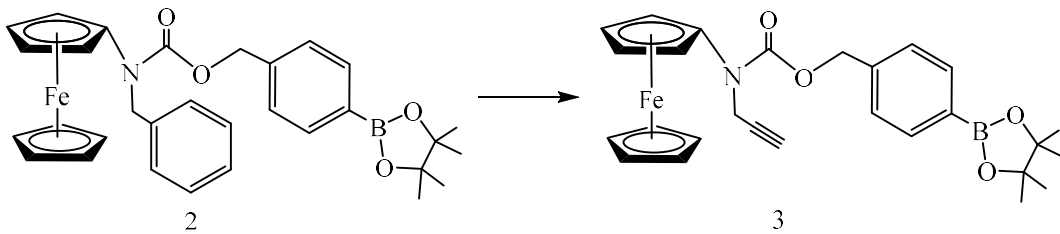
Optik depolama teknolojisi, lazer teknolojisi vb. uygulamalarda hem organik hem de inorganik doğrusal olmayan optik (NLO) aktif malzemelerin geliştirilmesi araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir. Bu amaçla şimdiye kadar çok sayıda organik, yarı organik ve inorganik NLO malzemesi üretilmiştir. [23,24].

İyi NLO aktivitesine sahip materyaller üretmenin bir yöntemi, delokalize π elektronlarını içeren sistemler geliştirmektir. Delokalize π elektronlu sistemler güçlü hiperpolarize edilebilirlikler sağlamaktadır [25,26].

1.5.4.2. Antikanser Ön İlaç Sentezi

Normal hücrelerin genetik modifikasyonu, kanser hücrelerinin oluşmasına neden olur. Bu değişiklikler, hem kanser hücrelerinin kendisinde hem de tümörün dokularında anormal, kansere özgü bir mikro ortamın oluşmasına yol açar [27]. Son birkaç on yılda yapılan araştırmalar, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak için kullanılan çeşitli ilaçlar üretti [28]. Bilindiği üzere sisplatin ve oksaliplatin antitümör ajanlar olarak işlev görür [29]. Bu ilaçların düşük seçicilik seviyesine sahiptir, yani hem sağlıklı hem de kanserli hücrelere zarar verebilirler. Reaktif oksijen türleri (ROS) açısından, kanser hücrelerinin ortamı temel olarak normal hücrelerden farklıdır [28]. $^1\text{O}_2$, O_2^- , $\text{HO}^\cdot$ ve H_2O_2 gibi artan ROS seviyeleri kanser hücreleri tarafından üretilir. Kanser hücreleri, vücutlarındaki yüksek miktarda ROS nedeniyle sağlıklı hücrelere göre oksidatif strese karşı çok daha savunmasızdır. Bu nedenle, ilaçlarda ROS'u düzenlemek çok önemlidir [30][31].

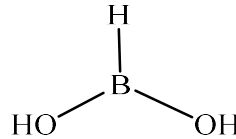
Daum S, ve arkadaşları, kanser hücrelerinde aminoferrosen bazlı ön ilaçları tetikleyen Reaktif oksijen türlerinin (ROS), bir dizi kanser hücre dizisine ve birincil kanser hücrelerine karşı önemli sitotoksositeye sahip olduğunu, ancak bunların kanserli olmayan hücreler için tehlikeli olmadığını gösterdi [32].



1.6. Boronik Asit

Boronik asit, üç hidroksil grubundan birinin bir alkil veya aril grubu ile değiştirildiği moleküldür [33]. Son zamanlarda boronik asit bileşikleri oldukça dikkat çekmektedir. Biyolojik olarak organik maddelerin üretiminde boronik asitlerin önemi ve bizzat boronik asitlerin farmakolojik ajanlar olarak kullanılması bu ilginin nedenleridir [34]. Bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin çoğu son on yılda tanımlanmıştır ve borun ilaç tasarımında kullanımı nispeten yeni bir gelişmedir. Uzun zaman önce, bor içeren bileşikler, çoğunlukla karınca zehirlenmesinde kullanımlarından dolayı zehirli olduklarına inanıldığı için tıbbi kimya çalışmalarının dışında tutuldu [35]. Bu günlerde, bor içeren maddeler tipik olarak toksik olmayan maddeler olarak kabul edilmektedir [36]. Birçok organoboron molekülleri olmasına rağmen, organik kimyada en sık araştırılan boronik asittir [35].

Edward Frankland ilk kez 1860 yılında boronik asitleri sentezlemiştir [37]. Boronik asitlerin yüksek reaktiviteleri ve kararlılıklarına ek olarak düşük toksisiteleri nedeniyle sentetik kimyada kullanılmaktadır [38]. Ek olarak, farmokolojide, boronik asit, borik asit şeklinde vücut tarafından uzaklaştırılabilmektedir [36].



Şekil 1.6.1. Boronik Asit

1.6.1. Boronik Asitlerin Farmasötiklerde Sentezi ve Uygulanması

Nitelikleri nedeniyle borik asit, çeşitli kimyasal sentezlerde, özellikle asit katalizi, hidroborasyon, Suzuki-Miyaura tepkimeleri ve amino asitlerin asimetrik sentezi gibi metal katalizli prosedürlerde kullanılabilir. Sonuç olarak, organobor molekülleri genellikle organik kimya proseslerinde katalizör olarak kullanılır [39,40]. Bu moleküllerin yeni C-C bağları oluşturmak için kullanıldığı Suzuki-Miyaura metal katalizli çapraz bağlanma reaksiyonu, bunların en dikkate değer kullanımlarından biridir. Bu işlemlerin yanı sıra transmetalasyon, oksidatif ekleme, indirgeyici eliminasyon, ligand ikamesini içeren karmaşık bir reaksiyondur [41].

Boronik asitler, farmasötiklerde yaygın olarak aril boronik asitler olarak bulunur. Ek olarak, aril boronik asitler de piridinil, indolil ve pirolil türevleri gibi boronik asit içeren heterosikllerle sentezlenir [42,43].

1.7. Literatür Taraması

Bu tez kapsamında, ferrosen ve boranik asit türevlerini bir arada kompleks yapılar incelenmektedir. Dolayısıyla son yıllarda bu iki bileşenin bir arada yer aldığı akademik çalışmalar incelendi.

Organometalik bileşikler, biyoaktif özelliklerinden dolayı farmasötik kimyada geniş çapta çalışılmaktadır [44]. Son yirmi yılda, organometalik bileşiklerin spesifik özellikleri araştırma alanlarını genişletti. Organometalik bileşiklerin yapısal çeşitliliği oldukça fazladır. Ayrıca bu bileşiklerin ligand değişimi olasılığı, redoks ve katalitik özellikleri tıbbi çalışma alanlarında kullanımını genişletti [45].

Modern tıbbi kimyanın ortaya çıkışı ile çok sayıda organometalik bileşikler incelendi. Geçiş metallerine dayalı organometalik bileşiklerin tıbbi özelliklerini araştırma girişimleri, oldukça güçlü ve çok yönlü antikanser ilacı cisplatinin keşfinden sonra başladı [46].

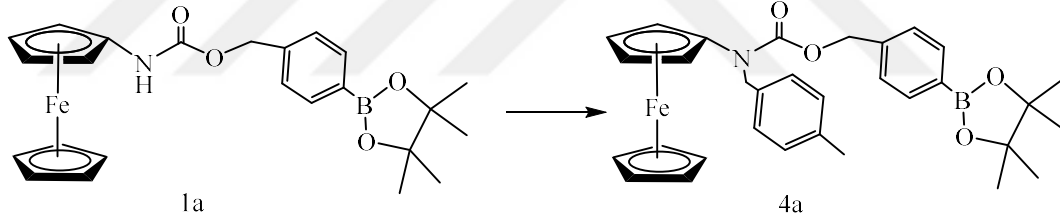
Köpf ve Köpf-Maier bilim insanları, özellikle toksik bir bileşik olmayan ferrosen de dahil olmak üzere geçiş metali siklopentadienil komplekslerinin antikanser aktivitesini keşfetti [47]. Ferrosen, büyük sağlık sorunlarına yol açmadan enjekte edilebilir, solunabilir veya ağızdan oldukça yüksek dozlarda alınabilir [48].

Organometalik bileşiklerin bir sınıfı olan η^5 -siklopentadienil ligandı π etkileşimleri yoluyla altı elektron verici olarak metal merkezine bağlanabilme yeteneğine sahiptir.

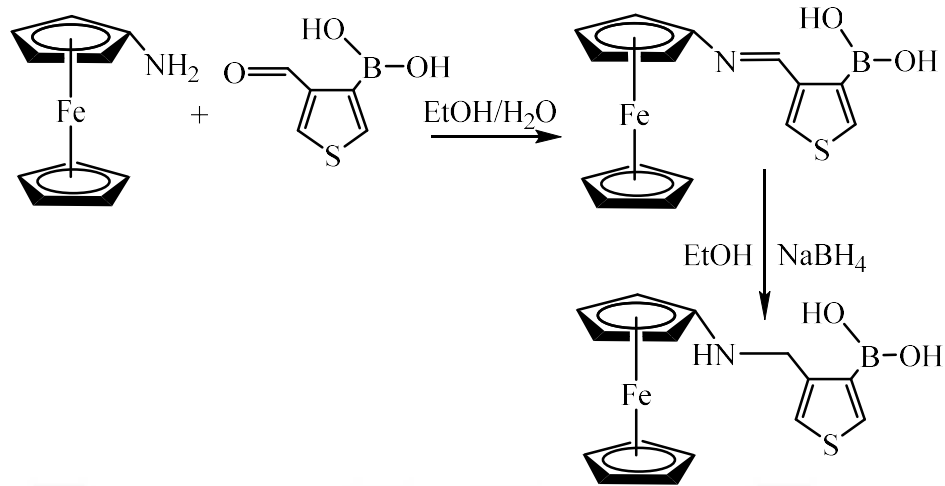
Ferrosen (bis(η^5 -siklopentadienil) ligandlı demir kompleksleri) organometalik kimyanın biyomedikal özelliklerine sahip bileşiklerin önemli bir bölümünü oluşturur [49]. Ferrosen ($[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$) sandviç kompleksleri, biyolojik olarak erişilebilir potansiyeller aralığında olan redoks aktiviteleri nedeniyle ilgi çekicidir. Ferrosen bileşikleri analjezik, antineoplastik, antikonvülsan, anti-HIV, antitümör, antimalaryal, antioksidan, antimikrobiyal ve DNA parçalama aktivitelerine sahiptir [50]. Özellikle bu organometalik bileşikler kanser tedavisinde önemli ajanlar olarak kabul edilmektedir. Bunun kanıtı, kanser tedavisinde kullanılan ferrosifen, tamoksifen ve ferrokin [51] süstituentlerini içeren ilaçlarda görülmektedir. Ferrosen bileşiklerinin tıbbi uygulamalarının yanı sıra fotokimyasal stabiliteleri ve endüstriyel kullanımları da göz ardı edilemeyecek uygulamalar arasındadır [52]. Meme kanseri tedavisinde ilk kez kullanılan ferrosen bazlı organometalik bileşikler, kolon ve karaciğer kanserinde de başarılı sonuçlar elde etmiştir [53]. Ayrıca ferrosen gibi insan vücudu için toksik olmayan boranik asit türevleri de vardır. Boranik asit bazlı ilaçlar özellikle tümör hedeflidir [54]. Bu nedenle boranik asitler kemik iliğinde gelişen kan kanserlerinin tedavisinde aktif olarak kullanılan

ilaçlardan biridir [56-57]. Bor bileşiklerinin tıbbi uygulamalarının yanı sıra üretim depolama ve elektrolit malzemeleri olarak da zengin uygulama alanlarına sahiptir [58]. Ferrosen içeren boronik asitler, biyomoleküllerdeki kovalent etkileşimleri ve ayrıca elektrokimyasal uygulamalarda redoks kontrollü salınımları etkileyebilir. Bu, sulu ortamda biyolojik alandaki polar olmayan moleküllerin çözünmesine yol açabilir ve ilaç taşıma yeteneklerini artırabilir [59].

2013' de Andriy Mokhir ve çalışma arkadaşları aminoferrosen bazlı ön ilaçları çalıştı. Kansere özgü koşullar altında (yüksek konsantrasyonda reaktif oksijen türleri, ROS) glutatyon süpürücülerin (p- kinon metid) ve ROS üreten demir komplekslerinin oluşumu ile aktive edildiğini ve özelliklerini geliştirmek amacıyla üç yapısal modifikasyonunu inceledi. Bunlardan birincisi -COOH fonksiyonunun ikincisi, N-benzil ve üçüncüsü arilboronik asitin ferrosen sübstientine eklenmesidir. Sonuç olarak, arilboronik asit sübstieni, ön ilaçların insan promiyelositik lösemi hücrelerine (HL-60) karşı toksisitesini (IC₅₀) 52'den 12 uM'ye yükseltmiştir [60].

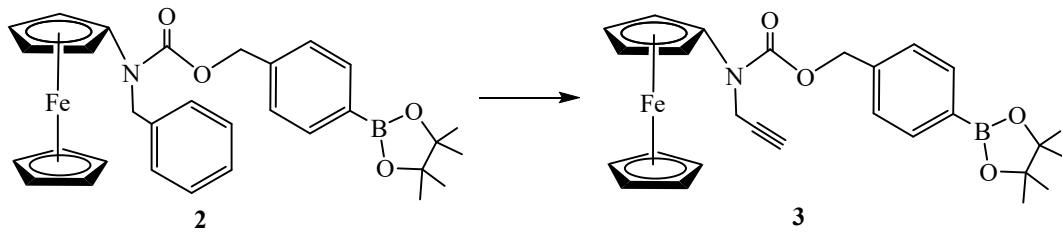


Karel Lacina ve çalışma arkadaşları, ferrosen, tiyofen ve boronik asidi birleştirme çalışmasında, cis-diollerin reaktifsiz algılanması için uygun bir redoks aktif afinite ligandı sentezlediler ve karakterize ettiler. 4-[(ferrosenilamino)metil]tiofen-3-boronik asidin (FcTBA) cis -diol, sorbitol modeli ile etkileşime sokuldu. FcTBA'nın sorbitol ile etkileşimi üzerine redoks potansiyelinin, katodik bir kayması gözlemlendi, böylece bu sensör molekülünün serbest ve bağlı formları arasında eşzamanlı farklılaşma sağlandı [61].



Nabakrushna Behera ve arkadaşları 2016 yılında aminoferrosen kimyası, $\text{Fe}\{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{NH}_2)(\eta^5\text{-Cp})\}$, üzerine bir derleme hazırladı. Bu derlemede birçok ferrosenboronik asit sentezini ele aldı ve bir çok uygulamalarında aminoferrosenin çok yönlülüğü sundu.[28].

Mokhir ve çalışma arkadaşları aminoferrosen bazlı ön ilaç 4-(Nbenzil-Nferrosenilaminokarboniloksimetil)-fenilboronik asit pinakol ester (2) ve sentezlenen N-propargil-4-(ferrosenilkarbamatmeBrBrthyl)fenil boronik asit pinakol ester (3) bileşiklerinin in vivo çalışmaları ile boranik asitlerin Guerin karsinomunun (T8) büyümesini güçlü bir şekilde baskıladığını gösterdi. İncelenen metalosenlerin A2780: insan yumurtalık karsinomu hücre dizisi ve Jurkat: insan T lenfosit hücre dizisine karşı IC_{50} , hücrelerin yarısının canlı kaldığı konsantrasyondur, değerleri sırasıyla (2) için 14 ± 1 ve 44 ± 2 μM , (3) için 15 ± 2 ve 25 ± 2 μM 'dır [32].



2. YÖNTEM VE TEKNİKLER

2.1. Moleküler modelleme

Model, ilgilenilen özelliklerin tanımlanmasına, araştırılmasına ve tahmin edilmesine izin veren, genellikle basitleştirilmiş bir sistemin bir tür temsidir.

Hesaplamalı kimya ile aşağı yukarı eşanlamalı olan moleküler modelleme, kimyayı ilgilendiren moleküler sistemler, kimyasal reaksiyonlar ve kimyasal süreçlerin modellerini geliştirmekle ilgilenen bir disiplindir.

Kimyagerler neden modelleri kullanır:

- a) Deneysel verilerin analizine ve yorumlanmasına yardımcı olmak
- b) Yeni yasaları ortaya çıkarmak ve yeni teoriler formüle etmek
- c) Deney yapmadan önce problemlerin çözülmesine yardımcı olmak ve çözümlere dair ipucu vermek
- d) Yeni deneyler tasarlamaya yardımcı olmak
- e) Deneysel olarak gözlemlenmesi zor hatta imkânsız olan özellikleri ve miktarları tahmin etmek

Simülasyonlar ve bilgisayarlar, deneyleri gerçekliği taklit edecek şekilde tasarlanabilir, ancak bunlar her zaman varsayımlara, tahminlere ve basitleştirmelere (yani modellere) dayanır.

Modellerin önemli özellikleri şunlardır:

- a) Sadeleştirme düzeyi: çok basitten çok karmaşığa
- b) Genellik: genel veya özel, yani yalnızca belirli sistemler veya problemlerle ilgili
- c) Sınırlamalar: herhangi bir modelin uygulanabilirlik aralığının ve doğruluk sınırlarının her zaman farkında olunmalıdır.
- d) Maliyet ve verimlilik: İşlemci tarafından verinin üzerinde çalışıldığı süre (CPU zamanı), bellek, disk alanı

Hesaplanabilir miktarlar:

- a) Moleküler yapılar: enerjiye yakından bağlıdır (en iyi yapı - enerjisinin minimum olduğu yapı)
- b) Enerji: potansiyel enerji yüzeyleri (PES), esasen molekül veya sistem hakkında önemli ipuçlarına işaret eder
- c) Deneylerle karşılaştırılabilecek/deneyleri yorumlamak için kullanılabilecek moleküler özellikler: termodinamik, kinetik, spektrumlar (IR, NMR, UV)
- d) Deneysel gözlemlenebilir olmayan özellikler: bağ düzeni, aromatiklik, moleküler orbitaller

2.2. Kimya Modeli

Moleküler modelleme (hesaplamalı kimya olarak da bilinir), temel fizik yasalarını ifade eden denklemlerin sayısal olarak bilgisayarda çözülmesine dayanır.

Hesaplamalı kimya, moleküllerin yapılarını ve özelliklerini hesaplamak için verimli bilgisayar programlarına dahil edilen teorik kimyanın sonuçlarını kullanan ve bu programları gerçek kimyasal problemlere uygulayan bir kimya dalıdır. Bu tür özelliklerin örnekleri, yapı, enerji ve etkileşim enerjisi, yükler, dipoller ve daha yüksek çok kutuplu momentler, titreşim frekansları, reaktivite veya diğer spektroskopik nicelikler ve diğer parçacıklarla çarpışma için enine kesitlerdir.

Teorik kimya terimi, kimyanın matematiksel bir tanımı olarak tanımlanabilirken, hesaplamalı kimya genellikle bir matematiksel yöntem bilgisayarda uygulanmak üzere otomatikleştirilebilecek kadar iyi geliştirildiğinde kullanılır. Bununla birlikte, kimyanın hemen hemen her yönü, niteliksel veya yaklaşık niceliksel bir hesaplama şemasında açıklanabilir.

Moleküller çekirdeklerden ve elektronlardan oluşur, bu nedenle kuantum mekaniği yöntemleri uygulanır. Hesaplamalı kimyagerler genellikle görelî olmayan Schrödinger denklemini görelî düzeltmeler ekleyerek çözmeye çalışırlar. Prensipde Schrödinger denklemini şu şekilde çözmek mümkündür: eldeki probleme uygun olarak ya zamana bağılı ya da zamandan bağımsız biçimdedir, ancak pratikte bu çok küçük sistemler dışında mümkün değildir. Bu nedenle, çok sayıda yaklaşık yöntem, doğruluk ve hesaplama maliyeti arasındaki en iyi dengeyi sağlamaya çalışır.

Teorik kimyada, kimyagerler ve fizikçiler, atomik ve moleküler özellikleri ve kimyasal reaksiyonlar için reaksiyon yollarını tahmin etmek için birlikte algoritmalar ve bilgisayar programları geliştirirler. Hesaplamalı kimyagerler ise aksine, mevcut bilgisayar programlarını ve metodolojilerini belirli kimyasal sorulara basitçe uygulayabilirler. Hesaplamalı kimyanın iki farklı yönü vardır:

- Bir laboratuvar sentezi için bir başlangıç noktası bulmak veya spektroskopik tepe noktalarının konumu ve kaynağı gibi deneysel verilerin anlaşılmasına yardımcı olmak için hesaplamalı çalışmalar yapılabilir.
- Hesaplamalı çalışmalar, şimdiye kadar tamamen bilinmeyen moleküllerin olasılığını tahmin etmek veya deneysel yollarla kolayca incelenmeyen reaksiyon mekanizmalarını keşfetmek için kullanılabilir.

Bu nedenle hesaplamalı kimya, deneysel kimyagerlere yardımcı olabilir veya deneysel kimyagerleri tamamen yeni kimyasal nesneler bulma konusunda zorlayabilir.

Hesaplamalı kimyada birkaç ana alan ayırt edilebilir:

- Çekirdeklerin konumları değıştikçe enerji hiper yüzeyi üzerinde durağan noktalar bulmak için kuvvetlerin simülasyonunun kullanılmasıyla moleküllerin moleküler yapısının tahmini.
- Kimyasal varlıklara ilişkin verilerin saklanması ve aranması.
- Kimyasal yapılar ve özellikler arasındaki korelasyonların belirlenmesi.
- Bileşiklerin verimli sentezine yardımcı olacak hesaplamalı yaklaşımlar.
- Diğer moleküllerle (örneğin ilaç tasarımı) belirli şekillerde etkileşime giren molekülleri tasarlamak için hesaplamalı yaklaşımlar.
- Katalitik yüzey reaksiyon mekanizmalarını tanımlamak için hesaplamalı yaklaşımlar.

Hesaplamalı kimya biliminde, genellikle iki ana hesaplama sınıfı vardır: moleküler dinamik ve kuantum mekaniği yaklaşımlar.

2.3. Moleküler Mekanik (MM) Yöntemleri

Çoğu durumda, büyük moleküler sistemler, kuantum mekaniği hesaplamalarından tamamen kaçınılırken başarılı bir şekilde modellenebilir. Örneğin moleküler mekanik simülasyonları, harmonik osilatör gibi bir bileşiğin enerjisi için tek bir klasik ifade kullanır. Denklemlerde görünen tüm sabitler önceden deneysel verilerden veya ab-initio hesaplamalarından elde edilmelidir. Parametreleştirme için kullanılan bileşiklerin veri tabanı (parametre ve fonksiyon kümesine kuvvet alanı denir) moleküler mekanik hesaplamalarının başarısı için çok önemlidir. Spesifik bir molekül sınıfına, örneğin proteinlere karşı parametreleştirilmiş bir kuvvet alanının, yalnızca aynı sınıftaki diğer molekülleri tanımlarken herhangi bir ilgisi olması beklenir.

Moleküler mekanik terimi, moleküler sistemleri modellemek için Newton mekaniğinin kullanılmasını ifade eder. Moleküler mekanik yaklaşımlar, moleküler yapı iyileştirme, moleküler dinamik simülasyonları, Monte Carlo simülasyonları ve ligand yerleştirme simülasyonlarında yaygın olarak uygulanmaktadır.

Moleküler mekanik, birkaç atomlu küçük kimyasal sistemleri veya büyük biyolojik sistemleri veya binlerce hatta milyonlarca atomlu malzeme topluluklarını incelemek için kullanılır. Bu sistemler, vakumda veya su gibi çözücü varlığında araştırılabilir. Vakumdaki simülasyonlar, gaz fazı simülasyonları olarak adlandırılırken, solvent moleküllerinin varlığı, açık solvent simülasyonları olarak adlandırılır. Başka bir

simülasyon türünde, çözücünün etkisi örtülü çözmeye simülasyonu olarak bilinen ampirik matematiksel ifade kullanılarak tahmin edilir.

Moleküler mekanik yöntemler aşağıdaki ilkelere dayanmaktadır:

- Çekirdekler ve elektronlar tek bir atom benzeri parçacık olarak kabul edilir,
- Atom benzeri parçacıklar küreseldir (yarıçaplar ölçümlerden veya teorik değerlendirmelerden elde edilir) ve net bir yüke atanır (teorik değerlendirmelerden elde edilir),
- Etkileşimler bağları temsil eder ve klasik potansiyellere dayanır,
- Etkileşimler, belirli atom kümelerine önceden atanmalıdır,
- Etkileşimler, atom benzeri parçacıkların uzaysal dağılımını ve enerjilerini belirler.

Moleküler mekaniğin farklı uygulamaları, farklı matematiksel ifadeler kullanır ve bu nedenle potansiyel fonksiyon için farklı sabitler kullanır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan kuvvet alanları, üst düzey kuantum hesaplamaları kullanılarak ve deneysel verilere uydurularak geliştirilmiştir. Enerji minimizasyonu olarak bilinen teknik, potansiyel fonksiyonu en aza indirmek için kullanılır.

2.4. Kuantum mekaniği

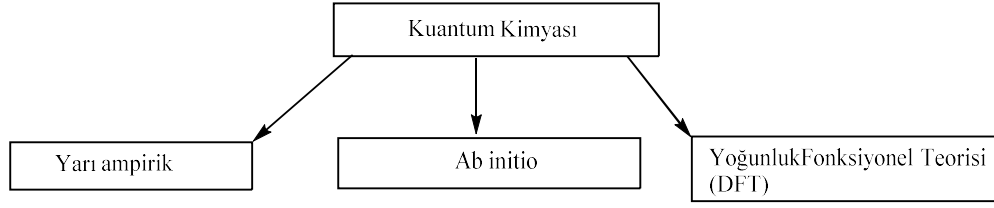
Kuantum mekaniği, aynı zamanda elektronik yapı yöntemleri, moleküllerin ele alınabileceği en temel teori düzeyidir. Schrödinger denkleminin çözümünü arar:

$$H\psi = E\psi$$

denklemin tam olarak çözülememesi bazı yaklaşımları beraberinde getirir. Bu tür yaklaşık çözümler bile zor ve hesaplama açısından pahalı olabilir ve genellikle küçük moleküller veya sistemlerle sınırlıdır. Çözümlerde kullanılan spesifik yaklaşımlar, kullanılan daha spesifik "teori düzeyini" veya "kimya modelini" belirler.

Kuantum mekanik yöntemlerin temel sınıflandırması şöyledir:

- a) Yarı ampirik yöntemler
- b) Ab initio yöntemleri
- c) Yoğunluk fonksiyonel yöntemleri



Şekil 2.4.1. Schrödinger denkleminde yaklaşmak için üç yöntem

2.4.1. Yarı Ampirik Yöntemler

Yarı-deneysel kuantum kimyası yöntemleri, Hartree-Fock teoremine dayanır, ancak birçok yaklaşım yapar ve deneysel verilerden bazı parametreler elde eder. Yaklaşıklıklar olmadan tam Hartree-Fock yöntemini büyük moleküllere işlemek hesaplamalı kimyada çok önemlidirler. Ampirik parametrelerin kullanılması, yöntemlere korelasyon etkilerinin bir miktar dahil edilmesine izin verir.

Yarı ampirik yöntemler, Hamiltoniye'nin iki elektronlu kısmının açıkça dahil edilmediği, genellikle ampirik yöntemler olarak adlandırılan yöntemlerdir. π -elektron sistemleri için bu, Erich Hückel tarafından önerilen Hückel yöntemi ve tüm değerlik elektron sistemleri için Roald Hoffmann tarafından önerilen Genişletilmiş Hückel yöntemidir.

Hartree-Fock hesaplamaları çerçevesinde, bazı bilgi parçaları (iki elektronlu integraller gibi) bazen yaklaştırılır veya tamamen göz ardı edilir. Yarı ampirik hesaplamalar, ab-initio muadillerinden çok daha hızlıdır. Bununla birlikte, hesaplanan molekül, yöntemi parametreleştirmek için kullanılan veri tabanındaki moleküllere yeterince benzer değilse, sonuçları çok yanlış olabilir.

Yarı ampirik hesaplamalar, yalnızca birkaç elementin yaygın olarak kullanıldığı ve moleküllerin orta büyüklükte moleküller olduğu organik kimyanın tanımlanmasında oldukça başarılı olmuştur.

MOPAC ve/veya AMPAC bilgisayar programlarında yer alan metotlar MINDO, MNDO, AM1, PM3 ve SAM1'dir. Buradaki amaç, deneysel oluşum parametrelerine uyacak parametreleri kullanmaktır. Öncelikli amacı uyarılmış durumları hesaplamak ve dolayısıyla elektronik spektrumları tahmin etmek olan yöntemler arasında ZINDO ve SINDO bulunur [62].

2.4.2. Ab initio Yöntemler

Hesaplamalı kimyada kullanılan programlar, moleküler Hamiltonian ile ilişkili moleküler Schrödinger denklemini çözen birçok farklı kuantum kimyasal yöntemeye dayanmaktadır.

Denklemlerinde herhangi bir ampirik veya yarı ampirik parametre içermeyen doğrudan ilk ilkelerden türetilen, deneysel veriler içermeyen yöntemlere ab-initio yöntemler denir. Bu, çözümün kesin olduğu anlamına gelmez. Bunların hepsi yaklaşık kuantum mekaniği hesaplamalarıdır.

Üç ab-initio yöntemi vardır. Bunlar Hartree-Fock (HF) yöntemi, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) yöntemi ve Møller-Plesset Pertürbasyon Teorisi (MP) yöntemidir.

2.4.2.1. Hartree-Fock (HF) Yöntemleri

Moleküller için en basit ab-initio elektronik yapı hesaplaması Hartree-Fock Roothaan (HFR) şemasıdır. Sadece ortalama etkisi hesaplamaya dahil edilir. Temel set boyutu arttıkça, enerji ve dalga fonksiyonu Hartree-Fock limiti adı verilen bir limite yönelir. Hartree-Fock sonrası yöntemler olarak bilinen birçok hesaplama türü, bir Hartree-Fock hesaplamasıyla başlar ve daha sonra elektronik korelasyon olarak da adlandırılan elektron-elektron itmesini düzeltir. Bu yöntemler limitlerine kadar zorlandıkça, relativistik olmayan Schrödinger denkleminin kesin çözümüne yaklaşırlar. Deneyle tam bir uyum sağlamak için, her ikisi de yalnızca ağır atomlar için gerçekten önemli olan görelî ve spin yörünge terimlerini dahil etmektir. Tüm bu yaklaşımlarda yöntem seçimine ek olarak bir de temel set seçimi yapmak gerekmektedir. Ab-initio yöntemlerinin bir teori düzeyi (yöntem) ve bir temel set tanımlaması gerekir.

Hartree-Fock dalga fonksiyonu, tek bir konfigürasyon veya belirleyicidir. Bazı durumlarda, özellikle bağ kırma işlemleri için bu oldukça yetersizdir ve birkaç konfigürasyonun kullanılması gerekir. Burada konfigürasyonların katsayıları ve temel fonksiyonların katsayıları birlikte optimize edilir. Toplam moleküler enerji, moleküler geometrinin, başka bir deyişle potansiyel enerji yüzeyinin bir fonksiyonu olarak değerlendirilebilir [62]. HF hesaplamalarının sınırlamalarından biri, elektronik korelasyonunu içermemeleridir. Bu, HF'nin elektronik itmesinin ortalama etkisini hesaba kattığı, ancak açık elektronik-elektron etkileşimini hesaba katmadığı anlamına gelir. HF teorisinde, bir atomun etrafındaki herhangi bir yerde bir elektron bulma olasılığı, diğer elektronlara olan mesafe ile değil, çekirdekten olan mesafe ile belirlenir. Bu fiziksel olarak doğru değildir, ancak HF yöntemini tanımlayan merkezi alan yaklaşımının sonucudur.

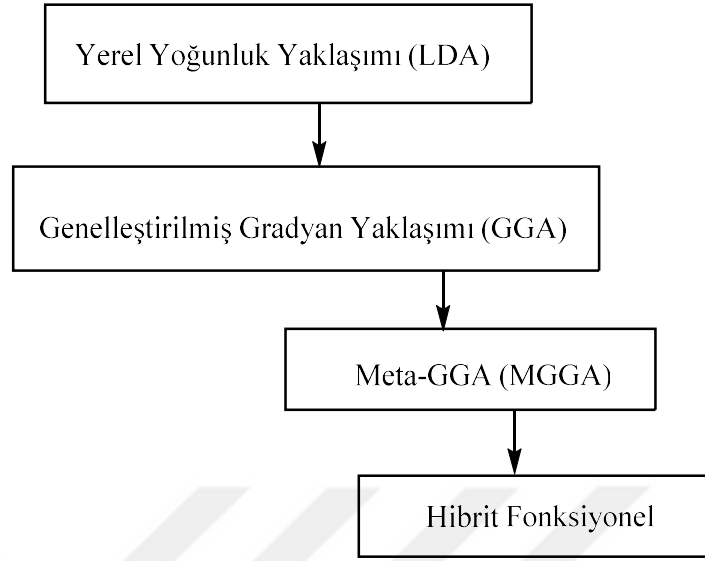
2.4.2.2. Møller-Plesset Pertürbasyon Teorisi (MP) Yöntemleri

Hartree-Fock dalga fonksiyonundan bir pertürbasyon olarak korelasyon eklenebilir. Buna Møller-Plesset pertürbasyon teorisi denir. HF dalga fonksiyonunu bir pertürbasyon teorisi formülasyonuna eşlerken, HF birinci dereceden bir pertürbasyon haline gelir. Böylece, ikinci dereceden MP2 yöntemi kullanılarak minimum miktarda korelasyon eklenir. Üçüncü dereceden (MP3) ve dördüncü dereceden (MP4) hesaplamalar da yaygındır. Yüksek hesaplama maliyeti (N¹⁰ zaman karmaşıklığı veya daha kötüsü) nedeniyle MP5 ve daha yüksek hesaplamalar nadiren yapılır.

Møller-Plesset hesaplamaları değişken değildir. Bazı sistemlerde, MP2'den MP3'e, MP4'e vb. geçerken enerjiler art arda azalır ve toplam enerjiye yaklaşır. Diğer sistemler için, MP2 tam enerjiden daha düşük enerjiye sahip olacaktır, MP3 daha yüksek olacaktır, MP4 daha düşük olacaktır, vb. her biri büyüklük olarak daha düşük ancak zıt işaretli bir hataya sahip olacaktır. Küçük bir pertürbasyon varsayımı geçerli değilse, MP_n enerjileri farklılaşabilir. Bu, tek belirleyici referans, sistemin zayıf bir niteliksel açıklamasıysa gerçekleşebilir. Møller-Plesset'in bir avantajı, geniş kapsamlı olmasıdır [62].

2.4.2.3. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

DFT' de ana fikir, çok elektronlu etkileşimli bir sistemi kısmi yoğunluk ve dalga fonksiyonu aracılığı olmadan hesaplamak [63]. Bir N-elektronlu sistemi, üç kordinat sisteminde parçacık yoğunluğu aracılığıyla hesaplamak gereken toplam süreyi önemli ölçüde azalır. Hohenberg-Kohn (HK) teorisi temel durum yoğunluğu olarak kabul edilen ilk sistemdir. Born-Oppenheimer (BO) yaklaşımı ve Kohn-Sham (KS) teorisi ile birleştirmek, DFT tarafından yaklaşım değişim-korelasyon(XC) enerjisi (E_{xc}) çözmek için geliştirildi. E_{xc} 'yi çözmek için dört yaklaşım seviyesi vardır. Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (LDA), Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı (GGA), Meta-GGA (MGGA) işlevseller ve Hibrit Fonksiyonel.



Şekil 2.4.2. Jaccob'un fonksiyonel yaklaşım merdiveni

2.5. Değişim Korelasyon Enerjisi (E_{xc}) Fonksiyoneli

DFT hesaplamasında, elektron yoğunluğunu açıklamak için Hohenberg-Kohn teorisi (1964) kullanılır [64]. İlk Hohenberg-Kohn teoremi, “etkileşimde olan herhangi belirli bir sabit parçacıklar arası etkileşime sahip parçacık sistemleri, elektron yoğunluğunun $n(r)$ benzersiz bir işlevidir. Aşağıdaki denklemlerde yazılır.

$$H\psi = E\psi \quad (2.5.1)$$

$$H = T + E_{ext} + V_{ee} \quad (2.5.2)$$

$$H = \left[\sum_{i=1}^N \left(-\frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla^2 \right) + \sum_{j=1}^N E_{ext}(r_i) + \sum_{i>j}^N V_{ee}(r_i, r_j) \right] \quad (2.5.3)$$

T kinetik enerji operatörü, E_{ext} dış enerji operatörü ve V_{ee} sistemin toplam enerjisine katkıda bulunan elektron elektron etkileşim operatörüdür [65]. r temel durumundaki elektronun özelliklerini temsil eder ve bir değişkendir. Bu nedenle, sistemdeki her elektron belirlenir ve toplam enerjiyi toplamak için eklenir. Ancak bu denklem çözülemez. Buradan, Kohn-Sham (1965) formalizmi bu denklemi çözmek için geliştirildi. Kohn-Sham'da yaklaşımında elektronlar 2 türe ayrılır: etkileşmeyen elektron ve etkileşen elektron. Etkileşmeyen elektronlar için, Hamilton operatör yaklaşık olarak dalga fonksiyonu kullanılır ve etkileşimli elektronlar için, her birini elektron enerjisi

belirlemek için kesin Hamiltoniyen uygulanır. Etkileşmeyen elektronlar temel durumda olduğundan, hesaplamak zordur. Sonuç olarak, etkileşmeyen elektronları tanımlamak için başka bir yaklaşım kullanılır. Denklem şu şekilde yeniden yazılır:

$$H = T_s + J + E_{ext} + E_{xc} \quad (2.5.4)$$

denklem (2.5.3) ve (2.5.4)'den

$$E_{xc} = T - T_s + V_{ee} - J \quad (2.5.5)$$

elde edilir.

T_s sistemdeki etkileşmeyen elektronların kinetik enerji operatörüdür ve J klasik Coulomb elektron – elektron etkileşimi. J bilinen bir değerdir ve T_s tarafından tanımlanır denklem:

$$T_s = \sum_{i=1}^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (2.5.6)$$

2.6. Yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA)

Yerel yoğunluk yaklaşımı (LDA) [66], E_{xc} 'yi çözmek için en basit yöntemdir. LDA'da, E_{xc} , homojen bir aynı yoğunluk elektron gazındaki bir elektronun değişim korelasyonu ile belirlenir :

$$E_{xc}^{LDA}[n(r)] = \int E_{xc}(n(r))n(r)dr \quad (2.6.1)$$

E_{xc} sistemdeki her parçacığın değişim-korelasyon enerjisidir. LDA'da değişim enerjisi ve korelasyon enerjisi parametrize edilir [67].

2.7. Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı

Tüm elektronların aynı olduğu LDA varsayımı, değişimin enerjisi ve korelasyon enerjisinin tahmin edilmesiniihmal eder. Bu sorunu çözmek için, uzaysal gradyan elektron yoğunluğu denkleme eklenir. Bu hesaplamayı daha gerçekçi homojen olmayan elektron yoğunluklarına kadar genişletir. GGA'nın yeni formu [68]:

$$E_{xc}^{GGA}[n \downarrow, n \uparrow] = \int \epsilon_{xc}(n \downarrow, n \uparrow, \nabla n \downarrow, \nabla n \uparrow)n(r)d^3r \quad (2.6.2)$$

$n_{\downarrow}$ ve $n_{\uparrow}$ spin-up ve spin-down yoğunluklarını göstermektedir. Perdew ve Wang [69] son derece hassas atomizasyon enerjileri üretti ve çeşitli sistemlere genişletti. Herbiri içinde yaklaştırma yöntemi ve çeşitli spesifik fonksiyoneller geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan GGA fonksiyonellerinin örnekleri şunlardır: BP86 [70][71], BLYP [70][72], PW91 [73][74][75], PBE [68].

2.8. Meta - Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı

Perdew'e [76] göre, GGA fonksiyonellerinin bir problemi elektronun kendi kendine etkileşim hatasıdır. Her elektron, toplam elektron yoğunluğu ve kendisi ile etkileşime girer. Meta-GGA'nın en popüler yaklaşımı TPSS'dir. Tao, Perdew, Staroverov ve Scuseria tarafından bulundu. Son zamanlarda, geçiş metallerin sistemin denge geometrilerini, bağ enerjilerini, spin-ters çevirmeyi ve uyarılmış enerjiyi incelemek için uygulandı.

2.9. Hibrit Fonksiyonel

Hibrit fonksiyoneller, belirli özelliklere sahip bazı hesaplamalarda atomizasyon entalpileri ve titreşim frekansı gibi özellikleri GGA'dan daha güvenilirlerdir. Böylece, hibrit fonksiyonel Hartree-Fock teorisinin doğrusal kombinasyonu ve bir değişim-korelasyon enerjisi olarak tanıtıldı. En iyi bilinen ve popüler yaklaşımlardan biri B3LYP'dir (Becke, 3 parametrelili, Lee-Yang-Parr). Becke tarafından 1993'te [77] tanıtıldı ve şu şekilde gösterildi:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LDA} + 0.20(E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + 0.72(E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + E_c^{LDA} + 0.81(E_c^{GGA} - E_c^{LDA})$$

Bilimsel literatür, farklı kimyasal sınıfları için hangi fonksiyonellerin/temel setlerin en iyi şekilde çalışabileceğini bulmada büyük fayda sağlar. Bunun yanı sıra daha önce yayınlanmış deneysel sonuçlarla karşılaştırma yaparak hesaplamaları doğrulamak için son derece yararlı olanaklar sağlar. Bu nedenle her bir hibrit fonksiyonları aslında kimyasal türlerin farklı işlevlerine daha iyi hizmet edebilir.

Hibrit Fonksiyonel	% Hartree Fock	Uygulamalar
B3LYP [20]	20	• Organik molekül için iyi • Geçiş metali ve büyük molekül için hata göster
PBE0 [32]	25	• İyonlaşma enerjisi boşluğu ve elektron ilgisi (HOMO-LUMO) için iyi sonuç verir
B3PW91[33] [34]	20	• Tek tip elektron gaz limitini karşılar
BHLYP [35]	50	• Kimyasal kinetik hesaplamaların ve reaksiyon bariyeri yüksekliği iyileştirilmesi • Geçiş metali ve spin durumu bölünmesiyle ilgili sorun yaşamak

2.10. Temel setler

Kohn-Sham denklemlerinin kurulmasında çok önemli bir başka parametre de uygun temel setlerinin seçimidir. DFT'de bir temel seti, bir elektronun dalga fonksiyonunu temsil eder. Temel set uygulanarak, hesaplama daha doğru ve hızlandırılmıştır [78].

Bir kimyasal sistemin modelleri genellikle sınırlı HF ve B3LYP gibi teorik bir yöntemin bir temel seti ile kombinasyonundan oluşur. Yöntemin temel kümeyle bu tür benzersiz eşleştirmelerinin her biri, Schrödinger denkleminde farklı bir yaklaşımı temsil eder. Bir kimyasal sistem modeli seçmek, neredeyse her zaman doğruluk ve hesaplama maliyeti arasında bir dengeyi içerir. Daha doğru yöntemler ve daha büyük temel kümeler, işlerin daha uzun sürmesini sağlar.

Temel küme, teorik hesaplamayı gerçekleştirmek için kullanılan bir sistem içindeki yörüngelerin matematiksel bir açıklamasıdır. Daha büyük temel kümeler, uzaydaki elektronların konumlarına daha az kısıtlama getirerek yörüngeleri daha doğru bir şekilde tahmin eder.

Elektronik yapı hesaplamaları için standart temel kümeler, yörüngeleri oluşturmak için gauss fonksiyonlarının doğrusal kombinasyonlarını kullanır. Temel kümeler, bir molekül içindeki her bir atoma, yörüngelerine yaklaşmak için bir grup temel işlev atar.

Bu temel işlevlerin kendileri, gauss işlevlerinin doğrusal bir kombinasyonundan oluşur; bu tür temel işlevler, sözleşmeli işlevler olarak adlandırılır ve bileşen gauss işlevleri, ilkel olarak adlandırılır. Kartezyen Gauss fonksiyonları şu şekildedir:

$$g_{ijk} = Nx^i y^j z^k e^{-ar^2}$$

burada i, j k ve negatif olmayan integrallerdir, α pozitif bir yörünge üssüdür ve N bir normalleştirme sabitidir.

2.10.1. Minimum Temel Setler

Minimum temel kümeler, her bir atom için gerekli olan minimum sayıda temel işlevi içerir. Örneğin,

H: 1s

C: 1s,2s,2p_x,2p_y,2p_z

Minimum temel setlerde, sabit boyutlu atomik tip orbitaller kullanır. STO-3G temel seti asgari bir temel settir. Bu işlevde temel fonksiyon başına ("3G") 2 gauss ilkel fonksiyonu kullanır. "STO", "Slater tipi orbitaller" anlamına gelir ve STO-3G temel seti, gauss fonksiyonlarına sahip Slater orbitallerine yaklaşıp. STO'nun formu vardır

$$Nr^{n-1}e^{-\epsilon r}Y_l^m(\theta, \phi)$$

burada $Y_l^m(\theta, \phi)$ küresel harmoniktir.

2.10.2. Split Valence (Bölünmüş Değerlik) Temel Set

Bir temel setin boyutunu artırmanın bir yolu, atom başına daha fazla temel fonksiyon almaktır. 3-21G ve 6-31G temel kümeleri gibi bölünmüş değerlik temel kümeleri, her bir değerlik yörüngesi için iki (veya daha fazla) boyutta temel işleve sahiptir. Örneğin,

H: 1s,1s'

C: 1s,2s,2s',2p_x,2p_y,2p_z,2p_x',2p_y',2p_z'

Burada temel ve temel olmayan orbitallerin boyuttadır. Çift zeta temel setleri, her bir atomik orbital için iki boyuttaki fonksiyonların lineer kombinasyonlarından tüm moleküler orbitalleri oluşturur. Benzer şekilde, 6-311G gibi üçlü bölünmüş değerlik temel kümeleri, her bir yörünge tipi için üç boyutlu fonksiyon kullanır.

2.10.3. Polarize Temel Set

Bölünmüş değerlik temel setler, yörüngelerin boyutunu değiştirmesine izin verir, ancak şeklini değiştirmesine izin vermez. Polarize temel kümeler, her bir atomun tanımına temeldurum için gerekli olanın ötesinde açılal momentuma sahip yörüngeler ekleyerek busınırlamayı ortadan kaldırır. Örneğin, polarize temel kümeleri karbon atomlarına d-fonksiyonları ekler ve bazıları hidrojen atomlarına p-fonksiyonları ekler. Polarize temel setörnekleri, 6-31G(d) ve 6-311G(d, p) temel setlerdir.

2.10.4. Diffuse (Dağınmık) Fonksiyonlar

Diffuse Fonksiyonlar, s- ve p- tipi fonksiyonların büyük boyutlu sürümleridir. Yörüngelerin daha genişbir uzay bölgesini işgal etmesine izin verirler. Diffuse fonksiyonlara sahip temel setler,elektronların çekirdekten uzakta olabileceği sistemler için önemlidir. Diffuse temel fonksiyon için bir örnek, 6-311+G(d,p) temel kümesidir. Temel setin adı şu şekildeyse:

$$n_1 - n_2 n_3 n_4 G$$

Burada n_1 , n_2 , n_3 ve n_4 doğal sayılardır.

Atom numarası ikiden büyük olan atomlar için 1s işlevi, n_1 gauss fonksiyonlarından oluşturulur. 2s ve 2p işlevlerinin her biri, n_2 gauss fonksiyonlarından oluşturulur. 3s ve 3p işlevlerinin her birin n_3 gauss fonksiyonlarından ve 4s ve 4p işlevlerinin her biri n_4 gauss fonksiyonlarından oluşturulur. Bununla birlikte, hidrojen ve helyum için 1s fonksiyonları, n_2 gauss fonksiyonlarından oluşturulur. 2s işlevleri, n_3 gauss fonksiyonlarından oluşturulur. 3s işlevleri, n_4 gauss fonksiyonlarından oluşturulur.

Temel fonksiyon formda ise

$$n_1 - n_2 n_3 n_4 G^* \text{ or } n_1 - n_2 n_3 n_4 G(d)$$

Atom numarası ikiden büyük olan atomlar için d fonksiyonları ekleriz (her biri bir gauss fonksiyonundan oluşturulur).

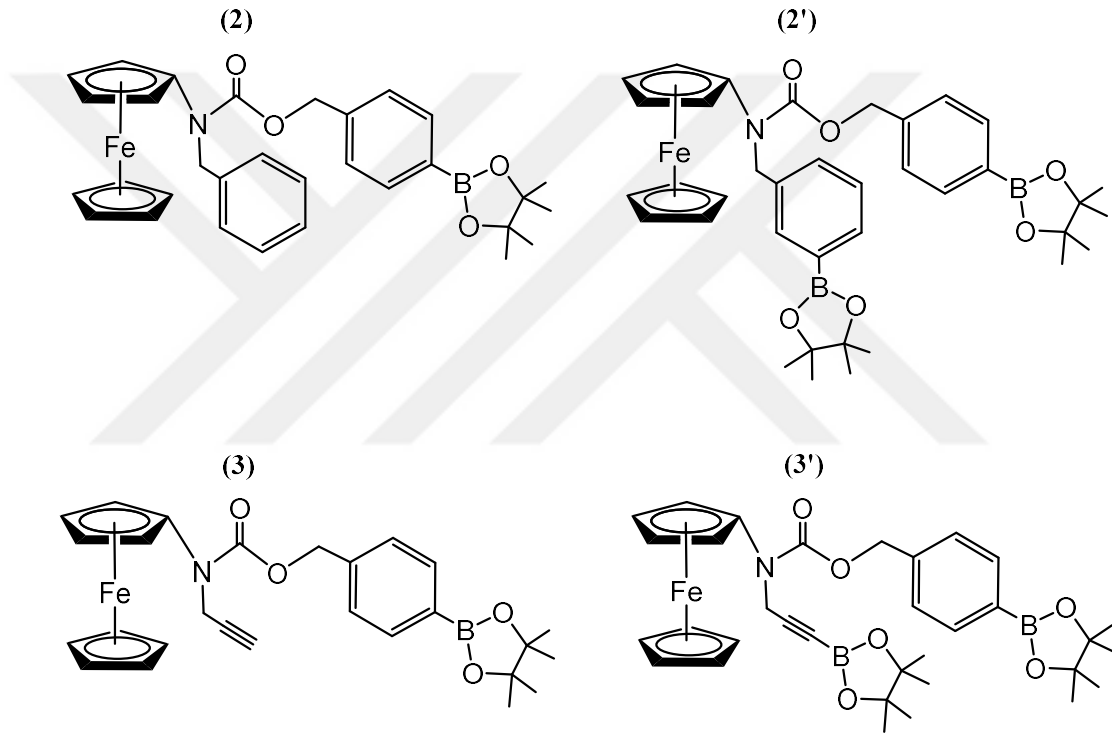
Temel fonksiyon formda ise;

$$n_1 - n_2 n_3 n_4 G^{**} \text{ or } n_1 - n_2 n_3 n_4 G(d, p)$$

ayrıca hidrojen ve helyum atomlarına p fonksiyonunu da ekleriz.

3. AMAÇ

Bu çalışmada bugüne kadar çok bazı insan kanser hücre hatlarına karşı aktif olan daha önce sentezlenmiş amino ferrosen boronik asit esterleri ((2) ve (3)) ve boronik asit ile zenginleştirilmiş hipotetik amino ferrosen komplekslerinin ((2') ve (3')) yapısal, elektronik, moleküler ve antikanser özellikleri hesaplamalı kimya metodu ile incelenmesi amaçlanmıştır. Boronik asit sübstitüentinin eklenmesi ile (2) ve (3) komplekslerinin yapısal, elektronik, moleküler ve antikanser özellikleri üzerine değişim kıyaslanacaktır.



Şekil 3.1. İncelenen amino ferrosen boronik asit komplekslerin moleküler yapıları.

Bu amaçla kompleksler B3LYP/LANL2DZ/6-31G hesaplama seviyesi ile optimize edilecek. Kompleksler için NMR ve IR spektrumları elde edilecek. Sentezlenmiş (2) ve (3) kompleksi için deneysel NMR sonuçları kıyaslanacak. Hipotetik (2') ve (3') kompleksleri için NMR spektrumları ve karbon ve hidrojen atomların kimyasal kaymaları öngörülecektir. İncelenen komplekslerin elektronik özellikleri, sınır moleküler orbital (HOMO ve LUMO) kontur diyagramlarından aydınlatılacaktır.

Doğrusal olmayan optik (NLO) ve ışık yayma (OLED) özellikleri incelenecektir. Bazı moleküler yapı tanımlayıcıları ile boronik asit sübstitüentinin eklenmesi sonucundaki

değişim incelenecektir. Antikanser özellikleri öngörmek için insan yumurtalık karsinomu hücre dizisi ve insan T lenfosit hücre dizisini karşı moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları yapılacaktır. Moleküler yerleştirme pozları, docking sonuçlarından elde edilen bağlanma enerjileri hesaplanacaktır.

Komplekslerin üç boyutlu moleküller yapıları Gauss-View 6.0.0 programı ile çizilip input dosyaları hazırlanacaktır. Komplekslerin bahsedilen hesaplamaları TÜBİTAK-ULAKBİM yüksek performans ve Grid merkezi sunucusunda Gaussian 09 AML64L-Revision C.01 programı ile gerçekleştirilecektir. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları bazı simülasyon programları ile gerçekleştirilecektir.

Bahsedilen yöntemler ve programlar ile kompleksler için aşağıda maddeler halinde sıralanan işlemler gerçekleştirilecektir.

1. Sentezlenmiş (2), (3) ve hipotetik (2') ve (3') komplekslerinin B3LYP/LANL2DZ/6-31G seviyesinde optimizasyonu
2. NMR ve IR spektrumlarının elde edilmesi
3. Elektronik özelliklerin (MOED, HOMO ve LUMO kontur diyagramları ve MEP haritaları) belirlenmesi
4. Bazı moleküler tanımlayıcıların (moleküler özellikler) hesaplanması
5. Antikanser aktivitelerini tahmin etmek için Burkitt'in lenfoma (BL) hücre dizisi, insan yumurtalık karsinomu hücre dizisi ve insan T lenfosit hücre dizisi ile komplekslerin biyolojik etkileşimlerinin modellenmesi

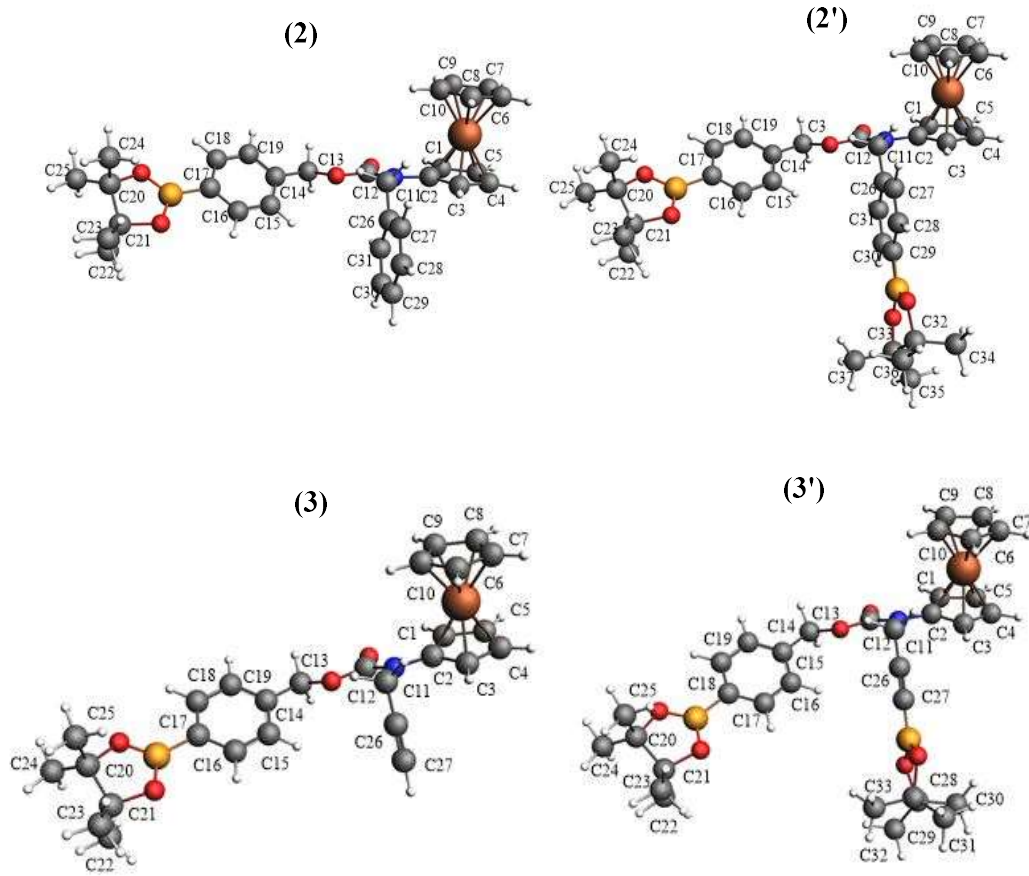
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, Mokhir ve arkadaşları tarafından ön ilaç olarak aminoferrosen bazlı 4-(N-benzil-N-ferrosenilaminokarboniloksimetil)-fenilboronik asit (2) ve N-Propargil-4-(ferrosenilkarbamatmeBrBrtil)fenil boronik asit pinakol ester (3) sentezlendi [32]. (2) ve (3) kompleksine boranik asit eklenmesi ile varsayısal kompleksleri ((2') ve (3')) oluşturuldu. Deneysel olarak sentezlenmiş ve varsayımsal olarak geliştirilmiş kompleksler Şekil 3.1 de verildi.

İncelenen kompleksler DFT-B3LYP/GEN seviyesinde optimize edildi. Optimize edilmiş kompleks yapıların spektroskopik verileri (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR) hesaplandı ve kompleksler karakterize edildi. Komplekslerin moleküler orbital enerji diyagramları ve moleküler elektrostatik potansiyel haritaları elektron verici ve alıcı bölgeleri belirlemek için görselleştirildi. Komplekslerin biyolojik aktivitelerini öngörmek için bazı kuantum kimyasal parametreler hesaplandı. Antikanser aktiviteleri için Burkitt'in lenfoma (BL) hücre dizisi, insan yumurtalık karsinomu hücre dizisi ve insan T lenfosit hücre dizisi ile docklandı. Komplekslerin elektronik özelliklerini değerlendirmek için NLO ve OLED özellikleri incelendi.

4.1. Optimize Yapılar

DFT-B3LYP/GEN seviyesinde (demir atomu için LANL2DZ ve diğer atomlar için 6-31G) ((2), (3)) ve bunların varsayımsal boranik asit esterleri ((2'), (3')) optimize edilmiştir. Tüm komplekslerin optimizasyonu sonucunda hayali frekans 0 olarak bulunmuştur. Optimizasyon ile uzayda en düşük enerji konumunda konumlanan üç boyutlu yapılar Şekil 4.1'de verilmiştir



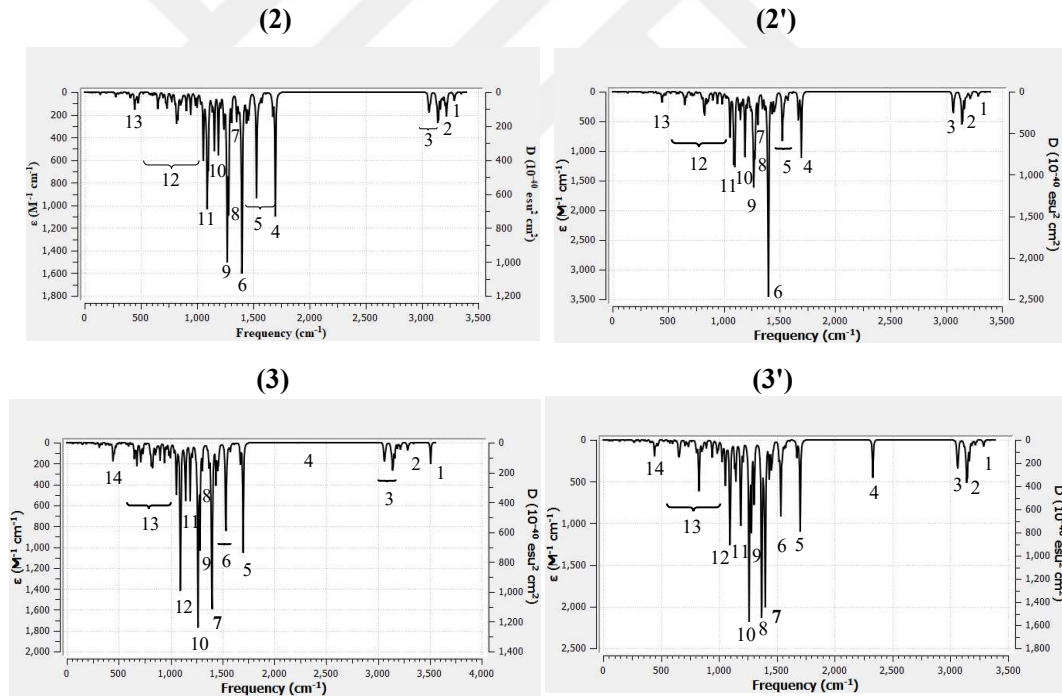
Şekil 4.1. Optimize edilmiş ferrosen boranik asit kompleksleri

Elde edilen geometrik yapılar göre siklopentadienil ligandı metal atomuna beş elektron vericisidir ve ferrosen yapı D_{5h} nokta grubunda yer alan "sandviç" yapıya sahiptir. Pentahaptosiklopentadienil ligandının karbon atomları arasındaki bağ uzunlukları birbirine özdeşdir ve 1.43 Å dır. Pentahaptosiklopentadienil ligandının karbon atomları arasındaki bağ açıları yaklaşık 107° dir.

Sentezlenen komplekslerin süstitüent değişimi nitrojen atomu üzerinden gerçekleşir. Son yıllarda literatürde bor bileşiklerinin önemi göz önüne alındığında [79-81], diboranik asidin avantajları değerlendirilmelidir. Kompleks (2) için bor ve oksijen bağları arasındaki mesafe 1.39 Å ve bağ açısı (OBO) 111.5° dir. Varsayımsal kompleks (2') de eklenen boranik asit süstitüentleri, (2) kompleksindeki ile aynı bağ uzunluklarına ve bağ açılarına sahiptir. Benzer durum (3) ve (3') kompleksi için de geçerlidir.

4.2. Harmonik Titreşim Frekansları ve Piklerin Etiketlenmesi

Çok atomlu moleküllerdeki DFT yöntemleri, spektral analiz tekniklerinde daha doğru sonuçlar elde etmemize olanak sağlar [82]. Harmonik frekanslar, DFT yöntemleriyle elde edilen kızılötesi spektrumlarında verilmektedir [83]. Deneysel olarak sentezlenmiş kompleksler ((2) ve (3)) dahil olmak üzere çalışılan komplekslerin titreşim spektrumları literatürde mevcut değildir. Çok atomlu ve kompleks yapılara sahip ferrosen komplekslerinin IR spektrumlarını okumak oldukça zordur. Hem sentezlenmiş hem de varsayımsal komplekslerin IR spektrumlarında etiketleme, ferrosen komplekslerinin gelecekteki çalışmaları için önemli bilgiler sağlayacaktır. Bu amaçla sentezlenen ferrosen komplekslerinin ve varsayımsal komplekslerin DFT/B3LYP/LANL2DZ-6-31G seviyesi ile hesaplanan IR spektrumları Şekil 4.2'de verilmiştir. Şekil 4.2'de verilen modların ayrıntılı analizi Çizelge 4.1 ve 4.2'de listelenmiştir.



Şekil 4.2. İncelenen komplekslerinin hesaplanan FT-IR spektrumları.

Genel olarak elde edilen spektrumlar arasında en yüksek frekans C-H bağ gerilmesine aittir. En düşük frekans 440-470 cm⁻¹ aralığındaki parmak izi bölgesindeki ferrosen grubuna ait Fe-C bağ gerilme titreşimidir. Yüksek frekanslı C-H bağ gerilmesinden sonra, pikler genellikle yaklaşık 1700 cm⁻¹'de C=O bağ gerilmesini gösterir. Diğer bir spesifik zirve, 1400 cm⁻¹'de uzanan C=C bağıdır. Şekil 4.2'de verilen spektrumda iki

bölgede bükülme bölgeleri bulunmaktadır. Bu bölgeler, (2) ve (2') kompleksi için 5 ve 12 numaralı pike (3) ve (3') kompleksi için 6 ve 13 numaralı bölgelere tekabül eder. Bu aralık ayrıca komplekslerin parmak izi bölgesi olarakta ayırt edilebilir. Bu titreşimsel esneme, bağların açısai değışiminden kaynaklanır. Genel olarak, hidrojen atomlarının hareketinden kaynaklanan bükülme bölgesinde sallanma (rocking), sallama (wagging), bükülme (twisting)ve makaslama(scissoring) gibi kombinasyonlar vardır.

Çizelge 4.1. (2) ve (3) kompleksinin bağ gerilme frekansları (cm⁻¹) ve onların etiketlemesi

Mod	(2)	Ass.	(3)	Ass.
1	3285.7	VC-H	3285.6	VC-H
2	3217.7	VC-H	3217.0	VC-H
3	3140.1-3064.5	VC-H	3140.4-3064.6	VC-H
4	1696.1	VC=O	2235.3	VC≡C
5	1674.1-1440.0	Bend.	1700.1	VC=O
6	1398.3	VB-C	1673.8-1437.7	Bend.
7	1356.6	VC=C	1401.5	VB-C
8	1307.2	VC-C	1355.0	VC=C
9	1268.5	VC-N	1307.0	VC-C
10	1137.1	VB-O	1263.5	VC-N
11	1089.7	VC-O	1137.0	VB-O
12	1029.5-480.5	Bend.	1095.0	VC-O
13	472.9	VC-Fe	1060.3-521.8	Bend.
14	-	-	445.9	VC-Fe

Çizelge 4.2. (2') ve (3') kompleksinin bağ gerilme frekansları (cm⁻¹) ve onların etiketlemesi

Mod	(2')	Ass.	(3')	Ass.
1	3285.9	VC-H	3285.6	VC-H
2	3216.5	VC-H	3216.1	VC-H
3	3140.5-3064.9	VC-H	3140.5-3065.2	VC-H
4	1697.6	VC=O	2330.2	VC≡C
5	1673.7-1445.8	Bend	1702.3	VC=O
6	1401.7	VB-C	1673.5-1445.5	Bend
7	1354.8	VC=C	1400.7	VB-C
8	1307.3	VC-C	1353.8	VC=C
9	1268.7	VC-N	1306.9	VC-C
10	1136.8	VB-O	1261.2	VC-N
11	1090.9	VC-O	1136.7	VB-O
12	1057.1-516.9	Bend	1094.5	VC-O
13	445.3	VC-Fe	1036.3-518.6	Bend
14	-	-	443.9	VC-Fe

4.3. ¹³C ve ¹H-NMR kimyasal kayma

Moleküllerin NMR spektrumları hesaplamalı kimya yöntemleriyle hesaplanabilir. Çalışılan kompleksler için iş türü olarak NMR, yöntem olarak GIAO (Gauge-In Independent Atomic Orbital) [84] ve DFT-B3LYP/GEN seviyeleri seçildi. Ferrosen komplekslerinin ¹³C-NMR ve ¹H-NMR kimyasal kaymaları, hesaplanan ve referansın mutlak kimyasal kayma değerleri arasındaki fark alınarak Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'de sırasıyla verilmiştir. Referans madde tetrametilsilandır (TMS). Gaz fazındaki TMS protonu için perdeleme 32.77 ppm ve karbon için 194.41 ppm olarak bulundu. İncelenen komplekslerin ¹³C-NMR ve ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri $\delta = \Sigma_{TMS} - \Sigma_{KOMP}$ ilişkisinden hesaplanmıştır [85]. Burada Σ_{TMS} , TMS protonunun veya karbonunun perdelenmesidir ve Σ_{KOMP} , numunedeki karbon veya protonun perdelenmesidir.

Çizelge 4.3. (2), (3), (2') ve (3') komplekslerinin ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (ppm).

(2)	δ	(3)	δ	(2')	δ	(3')	δ
Ferrosen Karbonları							
C1	69.19	C1	69.24	C1	69.49	C1	69.02
C2	71.11	C2	71.89	C2	71.16	C2	71.91
C3	69.75	C3	69.42	C3	69.49	C3	69.60
C4	69.73	C4	69.34	C4	69.63	C4	69.86
C5	69.43	C5	69.96	C5	69.31	C5	69.36
C6	69.37	C6	69.92	C6	69.37	C6	69.61
C7	69.39	C7	69.57	C7	69.37	C7	68.63
C8	69.52	C8	69.01	C8	69.56	C8	68.77
C9	70.52	C9	70.29	C9	70.46	C9	70.07
C10	71.39	C10	71.25	C10	71.41	C10	70.68
Aromatik Karbonlar							
C14	135.15	C14	135.85	C14	135.39	C14	135.82
C15	123.04	C15	126.02	C15	122.41	C15	122.67
C16	132.03	C16	132.62	C16	132.21	C16	132.40
C17	125.25	C17	125.98	C17	124.89	C17	124.73
C18	131.64	C18	131.51	C18	131.51	C18	131.42
C19	122.62	C19	125.63	C19	121.79	C19	121.61
C26	135.75			C26	139.31		
C27	122.01			C27	121.17		
C28	124.26			C28	132.60		
C29	122.40			C29	124.06		
C30	124.83			C30	132.93		
C31	120.70			C31	119.64		
Alifatik Karbonlar							
C11	53.75	C11	52.26	C11	54.16	C11	40.65
C12	156.62	C12	154.32	C12	156.59	C12	154.79
C13	72.40	C13	70.57	C13	71.99	C13	71.51
		C26	70.04			C26	97.52
		C27	111.60			C27	78.58
Boronik Asit Ester Karbonları							
C20	90.63	C20	90.66	C20	91.00	C20	90.95
C21	90.94	C21	90.79	C21	90.66	C21	90.61
C22	27.11	C22	23.86	C22	23.78	C22	26.85
C23	23.78	C23	27.01	C23	26.83	C23	23.91
C24	26.83	C24	25.58	C24	27.22	C24	23.88
C25	23.85	C25	25.65	C25	23.84	C25	27.24
				C32	90.84	C28	91.07
				C33	91.23	C29	91.11
				C34	26.93	C30	26.67
				C35	23.75	C31	23.66
				C36	23.85	C32	26.79
				C37	26.98	C33	23.59

Çizelge 4.4. (2), (3), (2') ve (3') komplekslerinin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (ppm).

(2)	δ	(3)	δ	(2')	δ	(3')	δ
Ferrosen Hidrojen							
H1	3.44	H1	3.25	H1	3.45	H1	3.23
H3	3.12	H3	3.31	H3	3.09	H3	3.42
H4	3.15	H4	3.22	H4	3.08	H4	3.36
H5	3.37	H5	3.32	H5	3.35	H5	3.49
H6	3.36	H6	3.64	H6	3.36	H6	3.61
H7	3.51	H7	3.41	H7	3.48	H7	3.47
H8	3.67	H8	3.49	H8	3.70	H8	3.56
H9	3.82	H9	3.75	H9	3.81	H9	3.70
H10	3.26	H10	3.20	H10	3.33	H10	3.10
Aromatik Hidrojen							
H15	7.50	H14	7.91	H15	7.49	H15	7.87
H16	7.93	H15	8.09	H16	7.92	H16	8.12
H18	8.04	H16	8.02	H18	8.03	H18	8.04
H19	7.14	H17	7.45	H19	7.11	H19	7.09
H27	7.29	H18	7.95	H27	7.33		
H28	7.35	H19	7.85	H28	8.15		
H29	7.22			H30	8.05		
H30	7.29			H31	7.21		
H31	7.22						
Alifatik Hidrojen							
H11	5.86	H11	5.12	H11	5.92	H11	5.21
H11'	4.78	H11'	4.35	H11'	4.87	H11'	4.65
H13	5.60	H13	5.56	H13	5.68	H13	5.80
H13'	5.07	H13'	5.00	H13'	5.08	H13'	4.83
		H26	1.79				
		H27	1.800				

Çizelge 4.4 devamı

Boronik Asit Ester Hidrojen

H22	1.68	H20	1.76	H22	1.70	H22	1.55
H22'	1.10	H21	1.15	H22'	1.09	H22'	1.25
H22''	1.69	H22	1.73	H22''	1.68	H22''	1.70
H23	1.57	H22'	1.62	H23	1.53	H23	1.75
H23'	1.26	H22''	1.60	H23'	1.22	H23'	1.12
H23''	1.70	H23	1.68	H23''	1.65	H23''	1.70
H24	1.56	H23'	1.65	H24	1.58	H24	1.71
H24'	1.24	H23''	1.20	H24'	1.25	H24'	1.14
H24''	1.65	H24	1.69	H24''	1.65	H24''	1.75
H25	1.75	H24'	1.67	H25	1.68	H25	1.61
H25'	1.13	H24''	1.20	H25'	1.12	H25'	1.27
H25''	1.73	H25	1.71	H25''	1.72	H25''	1.70
		H25'	1.71	H34	1.59	H30	1.15
		H25''	1.71	H34'	1.28	H30'	1.44
				H34''	1.74	H30''	1.54
				H35	1.14	H31	1.68
				H35'	1.76	H31'	1.08
				H35''	1.76	H31''	1.66
				H36	1.13	H32	1.24
				H36'	1.73	H32'	1.57
				H36''	1.74	H32''	1.74
				H37	1.60	H33	1.63
				H37'	1.28	H33'	1.04
				H37''	1.73	H33''	1.69

Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4 incelendiğinde (2), (3), (2') ve (3') komplekslerinin eşdeğer karbon ve protonları içerdiği görülmektedir. Zıt konumlardaki karbonlar ve protonlar, bir dönme işlemi ile değiştirilir. Bu nedenle eşdeğer atomlardır. Eşdeğer atomlar aynı kimyasal kaymada pik yapar. (2) ve (3) kompleksleri için deneysel ^{13}C ve ^1H -NMR kimyasal kaymaları, deneysel sonuçlarla iyi bir uyum içindedir. (3) kompleksi için 154.52 pm'deki karbon atomunun deneysel olarak kimyasal kayma değeri, DFT-B3LYP/GEN düzeyi ile 154,68 ppm olarak hesaplanmış ve 12 numaralı karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. 139 ppm'de karbon 14 içindir ve hesaplanan sonuç 135 ppm'dir. Sonuçlar tek tek değerlendirildiğinde deneysel değerler ile hesaplama sonuçları birbirine yakındır. (2) kompleksi için verilen ^1H NMR kimyasal kaymalar 1.33 (12H), 3.97 (2H), 4.11 (5H), 4.45 (2H), 5.02 (2H), 5.52 (2H), 7.34 (7H), 7.72 (2H) ppm'dir. ^{13}C NMR kimyasal kaymalar 25.3, 53.9, 63.4, 65.1, 67.6, 67.9, 69.8, 84.6, 127.3, 127.8, 127.9, 129.4, 135.7, 140.0, 141.0, 142.5 ppm'dir. Hidrojen atomları için deneysel olarak belirlenen 1.33 ppm boranik asit esteri hidrojenlerine ait olup 12 tane hidrojen vardır. Bu hidrojenler için hesaplanan değerler 1.2-1.7 aralığındadır. Deneysel olarak 3.97 (2H),

4.11 (5H), 4.45 (2H) ppm bulunan hidrojenler ferrosen hidrojenleridir. Bu değer hesapsal olarak 3 ppm civarında bulunmuştur. Alifatik hidrojenler deneysel olarak 5.02 (2H) ve 5.52 (2H) olduğu düşünülmektedir. Hesaplama sonucu deneysel değerler ile uyumludur. Bu hidrojenler için kimyasal kaymalar yaklaşık 5 ppm civarında hesaplanmıştır. Deneysel olarak 7.34 (7H) ve 7.72 (2H) hesaplanan proton NMR kimyasal kaymaları teorik olarak 7-8 ppm aralığında hesaplanmıştır. Deneysel olarak karbon kimyasal kaymaların atom sayıları verilmemiştir. Hesaplama metodu ile tek tek atom etiketlemeli yaparak hesaplanan karbon kimyasal kaymalar Çizelge 4.3' de verilmiştir.

Genel olarak, incelenen komplekslerin nitrojen ve oksijene bitişik karbonların yüksek kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Bu durumda karbon atomunun elektronegatifliği yüksek olan nitrojen ve oksijen atomlarına bitişik olması bu protonların daha az perdelenmesine ve yüksek ppm değerine sahip olmasına neden olmuştur. Alifatik karbon atomlarının düşük ppm değerine sahip olduğu hesaplanmıştır. Çünkü bu atomlar elektronegatif atomların indüktif etkisinden uzaktırlar. Bu nedenlerden dolayı, çekirdekleri elektronların yüksek oranda perdeleme etkisinden korunur ve düşük ppm'de değerler verir. Varsayımsal komplekslerin NMR spektrumlarında atomik etiketleme için spektroskopik olarak önemlidir. Boranik asit ester ligandının C26 ve C27 karbonları üzerinde elektron çekici bir etkiye sahip olduğu da belirtilmelidir. Genel olarak tasarlanan kompleksler, elektronegatif bir ligand eklenerek kimyasal ve biyolojik değişim açısından değerlendirilebilir.

Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4. de sırasıyla kompleksler için gaz fazda hesaplanmış ¹³C-NMR ve ¹H-NMR değerleri verildi. Karbon ve hidrojen atomlarının çokluğu ve farklı kimyasal çevrelere sahip olması eşdeğer atom sayısını azaltmaktadır. Her bir komplekste ferrosen çevresinde yer alan C1-C10 karbonları yaklaşık olarak bir birine yakın olması merkezi atom tarafından aynı oranda perdelenmesine işaret eder. Bu durum demir atomunun her bir karbonla aynı oranda kimyasal etkileşim içerisinde olduğunu göstermektedir. Komplekslerin aromatik halkadaki karbonları da neredeyse benzer eğilim sergilemektedir. Ancak (2) ve (2') için C14 ve C26, (3) ve (3') kompleksleri için C14 konumlarında alifatik karbon atomlarına komşudur. Bu durum, yüksek kimyasal kayma değerleri göstermesine neden olmuştur. Alifatik karbonlar da azot atomuna komşu olan 12 numaralı karbonlar yüksek kimyasal kayma değerine sahiptir. Bu durum elektronegatifliği yüksek olan azot atomuna komşu olmasından kaynaklanabilir. Azot atomu, karbon atomunu indüktif olarak etkiler ve yüksek kimyasal kaymalar

sergilemesine neden olur. Boranik asit esterlerinde karbon atomlarının (oksijen atomuna komşu karbon atomları dışında) yaklaşık 20-30 ppm’de kimyasal kaymaları mevcuttur. Ancak elektronegatif atom olan oksijene komşu karbon atomları daha yüksek kimyasal kaymalar sergilemektedir. Hidrojen atomları için hesaplanan kimyasal kaymalar teorik beklentiler ile uyum içerisindedir.

4.4. Kuantum Kimyasal Parametreler

Kuantum kimyasal parametreler, kimyasal türlerin moleküler düzeyde elektronik özellikleri incelemeye olanak sağlar. En yüksek dolu moleküler orbital enerjisi (E_{HOMO}) ve en düşük boş moleküler orbital enerjisi (E_{LUMO}) gibi kuantum kimyasal parametreleri en çok kullanılan kimyasal parametrelerdir. Moleküllerin diğer türlerle etkileşim şekli, sınır orbitalleri olarak da bilinen bu orbitaller tarafından belirlenir [86]. Kuantum kimyasal parametrelerini elde etmenin yolları Denklem 4.1-4.9’de verilmiştir.

$$I = -E_{HOMO} \quad (4.1)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (4.2)$$

$$\eta = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right]_{v(r)} = \frac{I - A}{2} \quad (4.3)$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad (4.4)$$

$$\mu = -\chi = \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_{v(r)} = - \left(\frac{I + A}{2} \right) \quad (4.5)$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (4.6)$$

$$\varepsilon = \frac{1}{\omega} \quad (4.7)$$

$$\omega^+ = \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)} \quad (4.8)$$

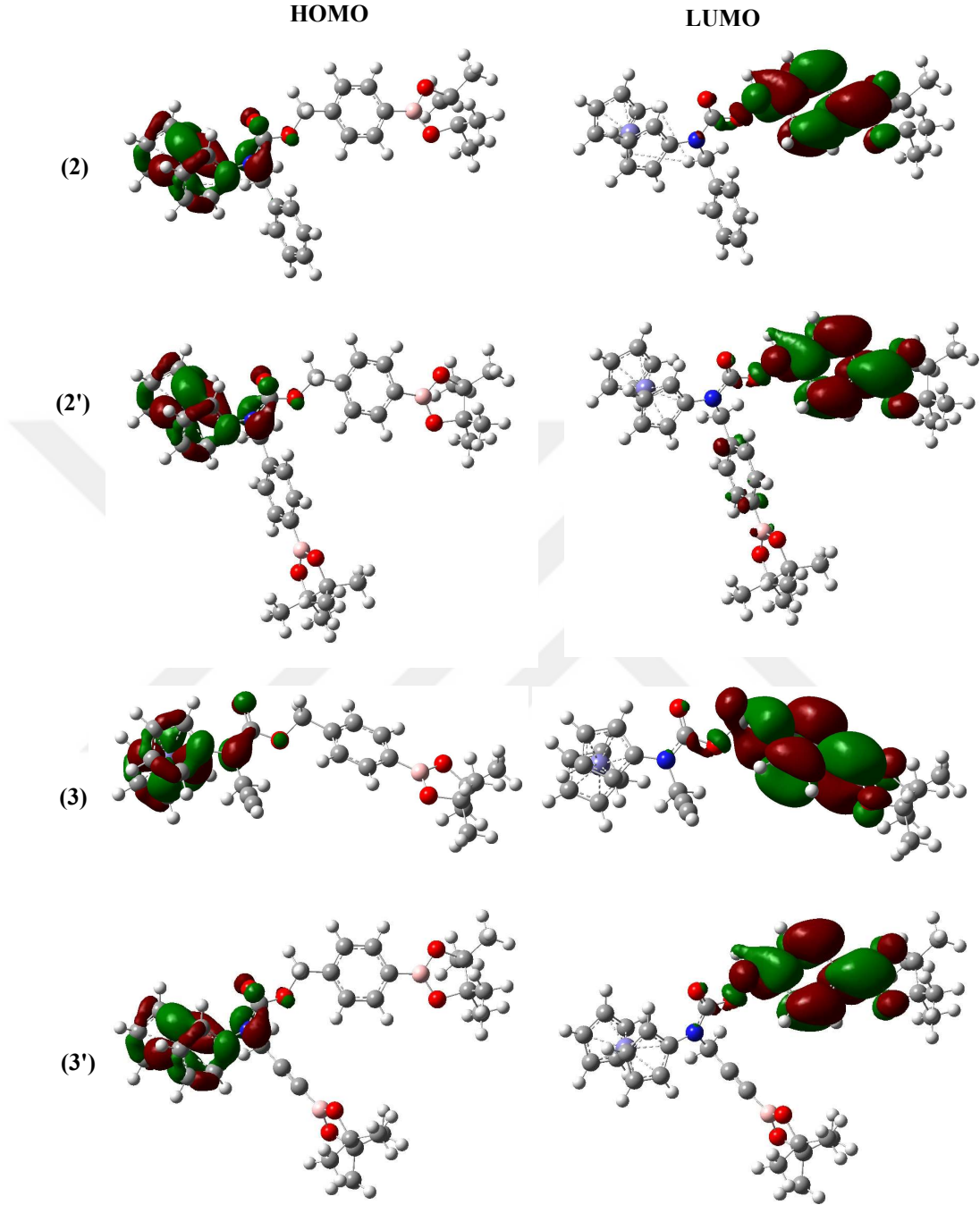
$$\omega^- = \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)} \quad (4.9)$$

Çizelge 4.5'de ((2), (3), (2') ve (3')) komplekslerinin kuantum kimyasal parametrelerinin hesaplanan değerleri verilmektedir.

Çizelge 4.5. Araştırılan kompleksler için hesaplanan kuantum kimyasal tanımlayıcıları

Parameters	(2)	(2')	(3)	(3')
<i>E_{HOMO}</i> (eV)	-5.1811	-5.1512	-5.2546	-5.1403
<i>E_{LUMO}</i> (eV)	-0.7891	-0.7973	-0.8082	-0.8463
<i>IE</i>	5.1811	5.1512	5.2546	5.1403
<i>EA</i>	0.7891	0.7973	0.8082	0.8463
<i>ΔE</i>	4.3920	4.3539	4.4464	4.2940
<i>η</i> (eV)	2.1960	2.1769	2.2232	2.1470
<i>σ</i> (eV ⁻¹)	0.4554	0.4594	0.4498	0.4658
<i>χ</i> (eV)	2.9851	2.9742	3.0314	2.9933
<i>μ</i> (eV ⁻¹)	-2.9851	-2.9742	-3.0314	-2.9933
<i>ω</i>	2.0289	2.0318	2.0667	2.0866
<i>ε</i>	0.4929	0.4922	0.4839	0.4793
<i>ω⁺</i>	0.7908	0.7755	0.7014	0.7170
<i>ω⁻</i>	3.7960	3.7910	3.860	3.8516
<i>DM</i> (Debye)	4.641	5.969	4.363	5.709

Elde ettiğimiz sonuçtan, boronik asit türevli moleküllerde (2 ve 3) *E_{HOMO}* sayısal olarak değerinin düşük olduğunu, diboronik asit türevlerinde (2' ve 3') *E_{HOMO}*'nun daha yüksek değerlere sahip olduğunu görebiliriz. (2) ve (3) komplekslerinin en düşük boş moleküler orbital enerjisi (*E_{LUMO}*), (2') ve (3') komplekslerinden daha yüksektir. HOMO'nun enerjisi iyonlaşma enerjisiyle, LUMO'nun enerjisi ise elektron ilgisiyle ilişkilidir. HOMO-LUMO boşluğu veya HOMO ile LUMO arasındaki enerji farkı çok önemli bir kararlılık faktörüdür. Önemli bir HOMO-LUMO boşluğu, molekülün kimyasal işlemlerde kararlı olacağını gösterir [87][88]. Tablodan, *ΔE* enerjisindeki değişim, diboronik asit türevi bileşiklerde ((2') ve (3')) daha yüksek değerlere sahiptir. Şekil 4.'de (2), (3), (2') ve (3') komplekslerinin sınır moleküler orbital enerjilerini veren kontur diyagramları verilmiştir.



Şekil 4.3. HOMO ve LUMO moleküler orbitalleri

HOMO'nun enerjisi iyonlaşma enerjisiyle ilişkiliyken, LUMO'nun enerjisi elektron ilgisiyle bağlantılıdır. HOMO-LUMO boşluğu veya HOMO ile LUMO arasındaki enerji farkı çok önemli bir kararlılık faktörüdür. Şekil 4.3'den görüldüğü gibi HOMO moleküler orbitaller ferrosen birimi üzerinde hem π moleküler hem de d orbitallerinin katkı yaptığı

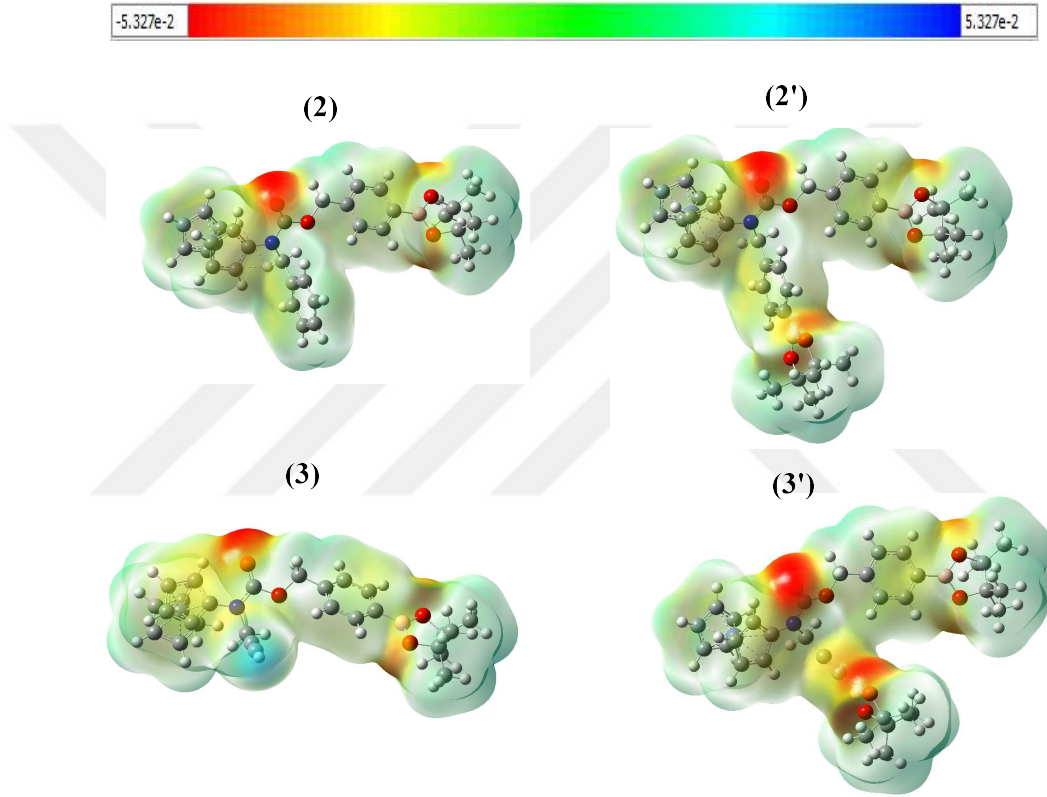
melez bir görünümüdür. LUMO moleküler orbitaller π^* moleküler orbitalleri göstermektedir. O halde HOMO→LUMO geçişi $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $d \rightarrow \pi^*$ geçişine tekabül eder. Boronik asit türevleri içeren moleküllerde ise hem iyonlaşma enerjisi hem de elektron ilgisi yüksek değere sahiptir (2 ve 3). En düşük küresel sertliğe (ve dolayısıyla en yüksek küresel yumuşaklığa) sahip molekülün daha iyi aktiviteye sahip olduğu söylenir. Çünkü yumuşak bir molekül, sert bir molekülden daha reaktiftir [89]. Çizelge 4.4 incelendiğinde sertlik değeri düşük olan moleküllerin diboronik asit türevlerinin bağlı olduğu görülmektedir. Monoboronik asit türevlerinde ise yumuşaklık değeri daha düşüktür. Yoğunluk fonksiyonel teorisine göre, Mulliken elektronegatifliği kimyasal potansiyelin tersidir. Bu nedenle, Sanderson'ın yaklaşımı, kimyasal potansiyel eşitleme olarak bilinen makroskopik bir termodinamik sürece benzediği için oldukça faydalı bilgiler sağlayan bir parametredir. Atomların elektronegatifliği veya kimyasal potansiyeli, etkileşime girdiklerinde eşitlenmelidir [90]. Düşük elektronegatiflik ve yüksek kimyasal potansiyelin aktiviteyi arttırdığı söylenebilir. Bu nedenle (2' ve 3') bileşikler hem elektronegatiflik hem de kimyasal potansiyel açısından daha reaktiftir. Elektron verme kuvveti ve elektron kabul etme kuvveti gibi kuantum kimyasal parametreleri, bir bileşiğin elektron verme ve kabul etme kapasiteleri hakkında çok şey ortaya çıkarabilir. Yumuşak ve polarize olabilen bileşikler, Maksimum Sertlik ve Minimum Polarize Edilebilirlik Prensipleri paralel yöntemlerle çalışıldığında iyi inhibitörler olarak kabul edilebilir [91,92]. Genel olarak, elde edilen sonuçlardan, mono-ikameli boronik asit türevleri (2 ve 3), hipotetik di-ikameli boronik asit türevlerine göre (2' ve 3') göre daha az reaktiftir.

4.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyeller (MEP)

Bir molekülün çevresindeki belirli bir $p(x,y,z)$ noktasında hareket eden kuvvet, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) olarak bilinir. Polarizasyon olmasa bile bir molekülün elektrostatik potansiyeli pozitif veya negatif yüklü türlere karşı reaktivitesinin güvenilir bir göstergesi olarak işlev görür. MEP'yi görselleştirmek için en yaygın yöntem, moleküllerin sınır değerlerini yansıtan bir yüzeye eşlemektir. İkincisi, tüm molekülün atomlarının vdW yarıçaplarını, molekülün çözücü ile erişilebilir yüzeyini belirleyen algoritmalar veya sabit bir elektron yoğunluğu ile birleştirilerek üretilebilir [93].

Belirli bir molekülün elektronik yük dağılımı ile ilgili olarak, MEP oldukça bilgilendiricidir. 1970'lerden bu yana, MEP, biyolojik etkileşimlerin araştırılması, moleküler benzerliğin değerlendirilmesi, kristal durum, çözülme olaylarının araştırılması ve karmaşık moleküllerin elektronik yapısının topografik analizidir [94]. Bununla

birlikte, MEP'nin kimyagerler için en yararlı olduğu gösterdiği çalışma alanı, moleküler reaktivite paternlerinin tanımıdır [94,95]. MEP'nin kimyasal reaktiviteyi yorumlamak ve tahmin etmek için bir araç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu uzun zamandır anlaşılmıştır. MEP, çeşitli kovalent ve kovalent olmayan reaktif süreçleri keşfetmek için kullanılmıştır [96]. Bununla birlikte, nükleofilik ve elektrofilik atakların belirlendiği kimyasal süreçleri keşfetmek için de başarıyla kullanılmıştır [97].



Şekil 4.4. Moleküler Elektrostatik Potansiyeller (MEP)

Moleküler elektrostatik potansiyel haritaları, negatif kırmızı bölgede nükleofiliklik ve pozitif mavi bölgede elektrofilik reaktivite gösterir. Şekil 4.4'de , kırmızı negatif kısımların nükleofilik bölge olduğunu, mavi pozitif kısımların ise elektrofilik olduğunu göstermektedir. Kırmızı bölgeler az elektronlu bölgelerle bağlanırken, mavi bölgeler herhangi bir kimyasal türün elektron açısından zengin bölgeleriyle koordinasyonu tercih eder. İncelenen komplekslerde oksijen atomlarının üzerinde kırmızı alanlar tespit edilmiştir. Bu bölgeler, elektrofiliktir yani elektron bakımından zengindir. Bu nedenle diğer kimyasal türlerin elektron bakımından fakir bölgeleri ile etkileşime girer. Ayrıca (3) yapısındaki alkin sübstitüenti nükleofildir. Reaktivite açısından elektronca zengin bir

grupla etkileşime girer. Birçok biyolojik çalışma açısından eletrofilik bölgelerin çokluğu avantaj oluşturabilir.

4.6. Doğrusal Olmayan Optik (NLO) Özellikler

Doğrusal olmayan optik (NLO) özelliklere sahip metal koordinasyon bileşikleri, son yıllarda modern iletişim teknolojisi ürünleri için araştırılmaktadır. Metal komplekslerinin elektronik yapısının ve doğrusal olmayan özelliklerinin sistematik olarak incelenmesi bu açıdan büyük önem taşımaktadır. Hesaplamalı kimya teknikleriyle geliştirilen DFT çalışmaları, komplekslerin NLO özelliklerini ortaya çıkarabilir [98].

NLO özelliklerini tahmin etmek için standart üre ile komplekslerin toplam statik dipol momentini (μ), ortalama lineer polarize edilebilirlik (α), polarize edilebilirlik anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve ilk hiperpolarize edilebilirliği (β) kullanılır ve Eşitlik 4.10-4.13 ile hesaplanır.

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (4.10)$$

$$\alpha = \frac{1}{3}(a_{xx} + a_{yy} + a_{zz}) \quad (4.11)$$

$$\Delta\alpha = \frac{1}{\sqrt{2}} \left[(a_{xx} - a_{yy})^2 + (a_{yy} - a_{zz})^2 + (a_{zz} - a_{xx})^2 + 6a_{xz}^2 + 6a_{xy}^2 + 6a_{yz}^2 \right]^{1/2} \quad (4.12)$$

$$\beta = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyx} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})^2 + (\beta_{zzx} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2 \right]^{1/2} \quad (4.13)$$

(2), (2'), (3) ve (3') komplekslerinin NLO özelliklerini tahmin etmek için elde edilen toplam statik dipol momentini (μ), ortalama lineer polarize edilebilirlik (α), polarize edilebilirlik anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve ilk hiperpolarize edilebilirlik (β) değerleri Çizelge 4.6 'de verildi.

Çizelge 4.6. Hesaplanan toplam statik dipol moment (μ), ortalama lineer polarize edilebilirlik (α), polarize edilebilirliğin anizotropisi ($\Delta\alpha$), birinci hiperpolarize edilebilirlik (β)

Parametreler	μ^a	α^b	$\Delta\alpha^b$	β^c
Üre	1.9645	4.2580	9.4102	6.67×10^{-28}
(2)	11.2562	40.5826	101.3601	1.94×10^{-25}
(2')	10.3265	40.2365	100.0130	1.88×10^{-25}
(3)	11.1563	38.1405	101.2635	4.86×10^{-26}
(3')	10.2230	37.2591	100.3014	4.08×10^{-26}

^aDebye, ^bÅ³, ^ccm⁵/esu, ^deV

Çizelge 4.6'de verilen toplam statik dipol moment (μ), ortalama lineer polarizasyon (α), polarizasyon anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve birinci hiperpolarizasyon (β) değerleri, NLO özelliklerini tahmin etmek için temel parametrelerdir. Elde edilen verilere göre, incelenen kompleksler, standart madde üreden tüm parametreler açısından üstündür. Toplam statik dipol moment (μ), ortalama lineer polarizasyon (α), polarizasyon anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve birinci hiperpolarizasyon (β) parametrelerinin artan değerleri NLO anlamlılığı açısından üstünlük sağlar. Çizelge 4.6'da incelenilen parametreler doğrultusunda, (2) ve (3) komplekslerinin dipol moment (μ), ortalama lineer polarizasyon (α), polarizasyon anizotropisi ($\Delta\alpha$) ve birinci hiperpolarizasyon (β) değerleri (2') ve (3') komplekslerine göre daha yüksek değerdendirler. Bu durum komplekslerin alifatik gruplarının artmasından kaynaklanabilir. O halde, bor sübstitüentinin eklendiği varsayımsal kompleksler doğrusal olmayan optik özellikler açısından bir avantaj sağlamadığı öngörülebilir.

4.7. Işık Yayma Özellikleri

(2), (3), (2') ve (3') komplekslerinin temel optik ve elektriksel özelliklerini tahmin etmek için Marcus teoreminin DFT uygulaması yapıldı. Komplekslerin Organik Işık Yayan Diyot (OLED) özellikleri üzerinde teorik hesaplamalar yapmak için DFT-B3LYP/GEN seviyesi kullanıldı [99].

Elektron taşıma katmanı (ETL), katot ile anot arasında bir delik taşıma katmanı (HTL) ve bu katmanlara ek olarak katoda bitişik elektron enjeksiyon katmanı (EIL) ve anoda bitişik delik enjeksiyon katmanı (HIL) OLED'lerin performansında çok önemli bir faktördür. Bu parametreler aşağıda verilen denklemlere göre hesaplanmış ve Çizelge 4.7 'de incelenen kompleksler için karşılık gelen değerler verilmiştir.

$$\lambda_e = (E_0^- - E_-^-) + (E_-^0 - E_0^0) \quad (4.14)$$

$$\lambda_h = (E_0^+ - E_+^+) + (E_+^0 - E_0^0) \quad (4.15)$$

E_0^+ ve E_0^- , nötr molekülün katyonunun ve anyonunun enerjileridir. E_+^+ ve E_-^- katyon ve anyondan elde edilen katyon ve anyonun enerjileridir. E_+^0 ve E_-^0 nötr molekülün katyonik ve anyonik durumda hesaplanan enerjisidir. E_0^0 nötr molekülün temel durumdaki enerjisidir [100].

Diğer bir parametre, adyabatik/dikey iyonizasyon potansiyelleri (IPa/IPv) ve adyabatik/dikey elektron yakınlıklarıdır (EAa/EAv) [101]. Bu parametreler Denklem (4.16)-(4.19)'den elde edilir.

$$IPa = E_+^+ - E_0^0 \quad (4.16)$$

$$IPv = E_0^+ - E_0^0 \quad (4.17)$$

$$EAa = E_0^0 - E_-^- \quad (4.18)$$

$$EAv = E_0^0 - E_0^- \quad (4.19)$$

Burada E_0^- ve E_0^+ yeniden optimize edilmiş anyonun (katyonun) enerjisidir. E_-^- (E_+^+) optimize edilmiş anyon (katyon) yapısı ile hesaplanan anyonun (katyonun) enerjisi, E_-^0 (E_+^0) nötr molekülün anyonik (katyonik) halde hesaplanan enerjisidir. Ayrıca nötr molekülün temel durumdaki enerjisi olarak tanımlanır [102].

ETL bileşikleri için referans malzeme tris(8-hidroksikinolin) alüminyum kompleksi (Alq3) [103] iken, HTL bileşikleri için referans malzeme N,N'-difenil-N,N'-dir. bis(3-metilfenil)-1,1'-difenil-4,4'-diamin (TPD) [104]. İyi bir OLED malzemesi, referans malzemelerden daha üstün parametrelere sahip olmalıdır.

Çizelge 4.7. (2),(3),(2') ve (3')' ün yeniden düzenleme enerjileri, adyabatik/dikey iyonlaşma potansiyelleri ve elektron eğilimleri.

Kompleksler	$\lambda_e(eV)$	$\lambda_h(eV)$	IPa (eV)	IPv (eV)	EAa (eV)	EA v (eV)
(2)	0.152	0.205	4.253	4.024	0.894	0.985
(2')	0.163	0.221	5.036	4.101	0.865	0.968
(3)	0.254	0.256	6.654	5.485	0.623	0.772
(3')	0.263	0.262	6.778	6.624	0.614	0.761

DFT hesaplamalarının OLED uygulamalarına göre, iyi bir OLED materyal için referans malzemelerden daha düşük yeniden düzenleme enerjisi ve daha yüksek bir yük transfer oranını gerekir. Bu yaklaşım ile ETL ve HTL materyalinin uygunluğu önerilebilir. İncelenen tüm komplekslerin λ_e değerleri referans Alq3'ten ($\lambda_e = 0.276$ eV) [103] düşüktür. Dolayısıyla tüm komplekslerin Alq3 yerine ETL malzemeleri olarak daha avantajlı olduğu söylenebilir. HTL malzemesi için, tüm komplekslerin λ_h değerleri TPD'nin ($\lambda_h = 0.290$ eV) λ_h değerinden küçüktür [104]. Çalışılan kompleksler HTL materyali için uygundur. Ancak boranik asit ve onun alkil sübstitüenti OLED malzemeleri için bir dezavantaj oluşturmuştur. Bu durum, NLO spesifikasyonlarına uygundur. Üç koordineli bor, boş p_z orbitali ile elektron eksikliğine sahiptir. Güçlü π -alıcı karakteri nedeniyle, bitişik bir organik π sistemi ile konjuge edildiğinde önemli yer değiştirme meydana gelir. Boş p_z orbitalinin varlığı, bor bileşiklerini nükleofillere yatkın hale getirir, bu da ya bağ bölünmesine ya da bitişik π ile konjugasyonda kesintiye neden olan dört koordinatlı bir borat türünün oluşumuna neden olur [105]. Delik enjeksiyon kapasitesi, IP ve EA değerleri ile ilişkilendirilebilir. Genel olarak, daha küçük IP'ye ve daha büyük EA'lara sahip moleküller, deliklerin delik (elektron) taşıma katmanından yayıcı katmanlara daha kolay enjekte edilmesini sağlar. (2) kompleks bu konuda diğerlerinden daha avantajlıdır. Sonuçlar incelendiğinde (2)'nin IP değerleri diğerlerinden daha düşüktür. Yine (2)'nin EA değerleri diğerlerinden yüksektir. Benzer durum (3) kompleksinde de geçerlidir. HIL ve EIL bileşikleri olarak incelenen komplekslerin genel eğilimleri, NLO özelliklerinin genel eğilimine hemen hemen benzerdir. Sonuç olarak biboranik asit türevli, ferrosen kompleksleri daha avantajlı değildir.

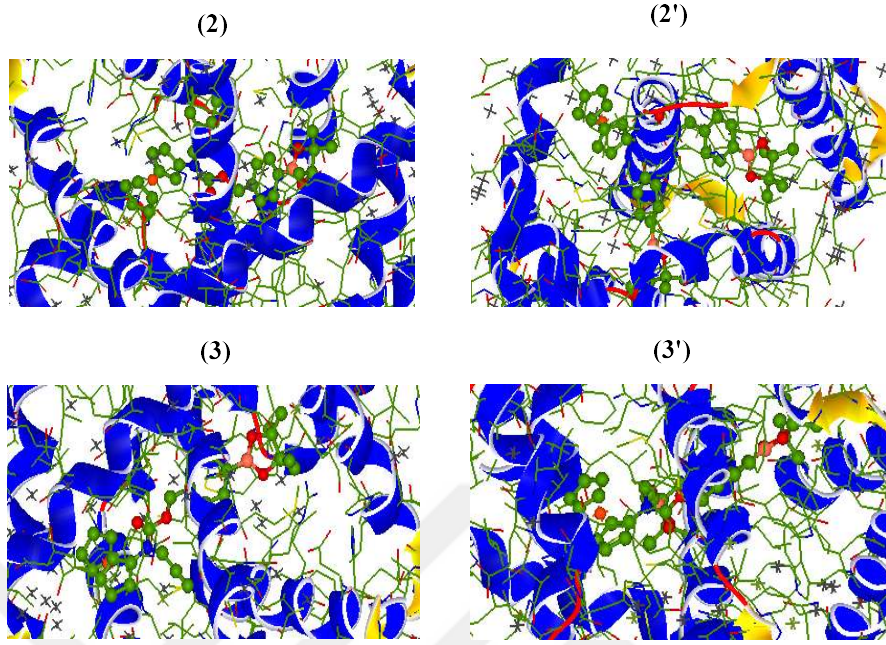
4.8. Moleküler Docking

Moleküler docking çalışmaları, kimyasal türler ve biyolojik makromoleküller arasındaki aktiviteyi tahmin eder. Aynı zamanda yeni ilaç adayı moleküller geliştirmek için öncü bir tekniktir. Kristal yapısı seçilen protein ile çalışılan kimyasal tür arasındaki etkileşim enerjisinin belirlenmesi, biyolojik aktivitenin gücünün tahmin edilmesini sağlar. Bu araştırmada, ferrosen kompleksleri viral olarak kodlanmış Bcl-2 homologu (PDB ID: 2WH6) ile kenetlendi. Bu protein, Burkitt lenfoması gibi B hücre kompartımanını etkilemekle ilişkilidir [106]. Ayrıca yumurtalık tümörü ubiquitin yapısını temsil eden (PDB ID: 3C0R) ile ve T-lenfosit hattını temsil eden (PDB ID: 2KLG) ile kenetlendi [107,108].

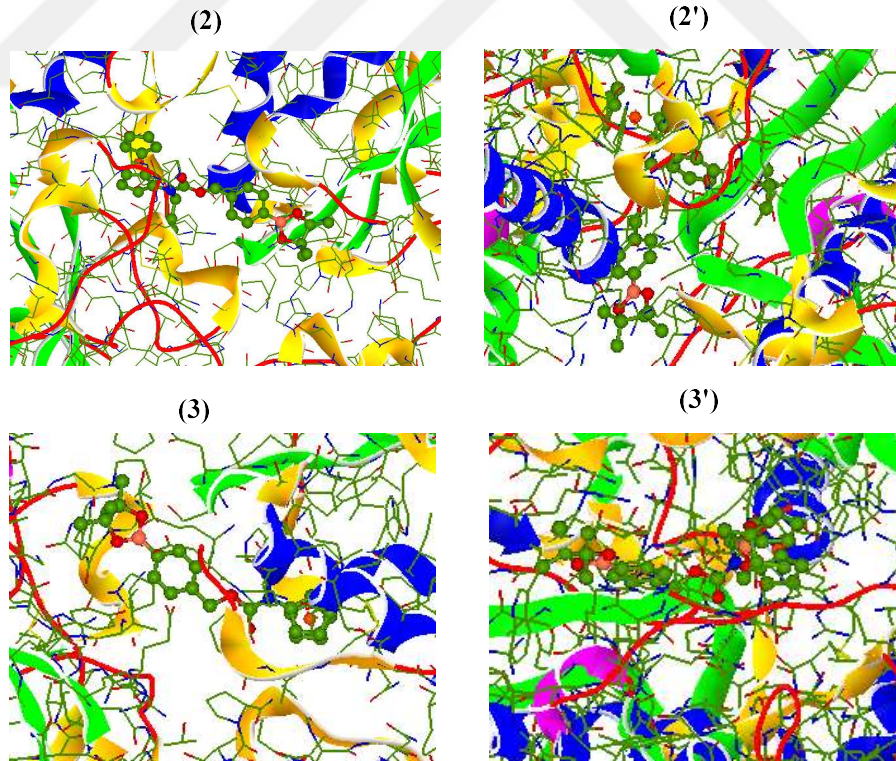
Yerleştirme için HEX 8.0.8 kullanıldı [107]. Bu program, Küresel Polar Fourier (SPF) yaklaşımı, döndürme ve ötelemelerin etkisinin doğrudan orijinal genişleme katsayılarından hesaplanmasına olanak tanır [108]. Amino ferrosen komplekslerinin PDB ID: 2WH6 hedef proteinine karşı eşleşme pozları Şekil 4.5-4.7'de sunulmaktadır. Ek olarak kompleksler ve hedef protein arasındaki bağlanma enerjileri Çizelge 4.8'de listelenmiştir.

Çizelge 4.8. Komplekslerin ve hedef proteinler ile bağlanma enerjileri

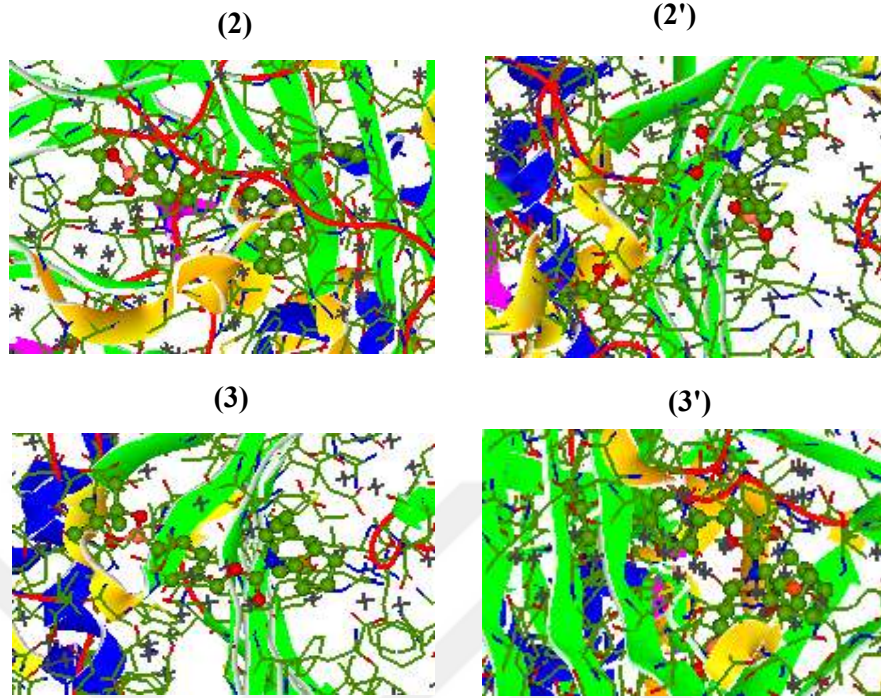
Kompleksler	2WH6	3COR	1KLG
(2)	-301.53	-206.24	-315.38
(2')	-338.06	-250.12	-361.22
(3)	-301.27	-219.74	-356.30
(3')	-340.18	-241.53	-342.84
cis-Pt	-124.23	-105.66	-136.73



Şekil 4.5. Komplekslerin ve 2WH6 hedef protein ile etkileşim modları.



Şekil 4.6. Komplekslerin ve 3COR hedef proteinin etkileşim modları.



Şekil 4.7. Komplekslerin ve 1KLG hedef proteinin etkileşim modları.

Aminoferrosen komplekslerinin 2WH6 hedef proteinine bağlanması sonucu elde edilen bağlanma enerjileri Çizelge 4.8'de verilmiştir. Kompleks (2) Burkitt lenfomasını temsil eden hedef protein ile bağlanma enerjisi -301.53 kcal/mol iken (2') kompleksinin bağlanma enerjisi -338.06 kcal/mol dür. (3) kompleksinin bağlanma enerjisi -301.27 kcal/mol, (3') kompleksinin bağlanma enerjisi -340.18 kcal/mol dür. Diboranik asit içeren ferrosen komplekslerinin (2' ve 3') kenetlenme enerjisinin monoboranik asit içeren ferrosen komplekslerinden daha yüksektir. Benzer durum diğer hedef proteinler içinde geçerlidir. Bağlanma enerjileri incelendiğinde diboranik asit ikamesi içeren komplekslerin bağlanma enerjilerinin monobromik asit içeren komplekslere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, kuantum kimyasal parametrelerden elde edilen aktivite sırasına oldukça benzer.

Ayrıca, Şekil 4.5'de görülebileceği gibi, komplekslerin her biri, 2WH6 hedef proteininin farklı bölgelerine bağlanmıştır.

5. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında, hesaplamalı kimya yöntemleri ile ferrosen boranik asitler ((2) ve (3)) ve bunların varsayımsal kompleksleri ((2') ve (3')) incelenmiştir. Bu sayede optimizasyonu çok zor olan ferrosen kompleksleri literatüre kazandırılmıştır. İncelenen komplekslerin yapıları üç boyutlu olarak önerilmiştir. IR spektrumlarında, bağ germe modları, ilgili atomlara göre etiketlenmiştir. Deneysel ve hesaplanan NMR kimyasal kaymalarının birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Kuantum kimyasal parametrelerine göre varsayımsal (2') ve (3') komplekslerinin biyolojik aktivitesinin genel olarak daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir. NLO ve OLED özellikleri incelendiğinde komplekslerin tamamı ilgili referans malzemelere göre daha avantajlıdır. Ayrıca her iki özellik için moleküler boyutlu komplekslerin diboranik ve alkil sübstituentlerinin optik özellikleri azalttığı hesaplanmıştır. Moleküler docking sonuçları, kuantum kimyasal parametrelerle elde edilen genel eğilime oldukça benzer. Kompleksin moleküler boyutta DFT analizi sonuçlarına göre, diboranik asit sübstituentlerinin biyolojik aktivite açısından avantaj sağladığı ancak optik özelliklerde dezavantaj sağladığı tahmin edilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Pruchnik, F. P. (2013). *Organometallic chemistry of the transition elements*. Springer Science & Business Media.
- [2] Mehrotra, R. C. (2007). *Organometallic chemistry*. New Age International.
- [3] Powell, P. (2013). *Principles of organometallic chemistry*. Springer.
- [4] Kaya, C. (2008). *İnorganik kimya 2*. Palme Yayıncılık, 290-294
- [5] House, J. E. (2012). *Inorganic chemistry*. Academic Press.
- [6] Heinze, K., & Lang, H. (2013). Ferrocene Beauty and Function. *Organometallics*, 32(20), 5623-5625
- [7] Werner, H. (2012). At least 60 years of ferrocene: the discovery and rediscovery of the sandwich complexes. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(25), 6052-6058.
- [8] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7611>
- [9] Kealy, T. J., & Pauson, P. L. (1951). A new type of organo-iron compound. *Nature*, 168(4285), 1039-1040
- [10] Miller, S. A., Tebboth, J. A., & Tremaine, J. F. (1952). 114. Di cyclopentadienyliron. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 632-635.
- [11] Wikipedia contributors. (2022, June 8). Ferrocene. In *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Retrieved 23:24, July 13, 2022, from <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ferrocene&oldid=1092220724>
- [12] Wilkinson, G., Cotton, F. A., & Birmingham, J. M. (1956). On manganese cyclopentadienide and some chemical reactions of neutral bis-cyclopentadienyl metal compounds. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 2(2), 95-113.
- [13] House, J. E. (2019). *Inorganic chemistry*. Academic Press.
- [14] Rausch, M. D. (1963). Metallocene chemistry—a decade of progress. *Canadian Journal of Chemistry*, 41(5), 1289-1314.
- [15] Rosenblum, M., & Woodward, R. B. (1958). The structure and chemistry of ferrocene. III. Evidence pertaining to the ring rotational barrier. *Journal of the American Chemical Society*, 80(20), 5443-5449.
- [16] Vogel, M., Rausch, M., & Rosenberg, H. (1957). Derivatives of Ferrocene. III. The Preparation of Some Acylferrocenes and Alkylferrocenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 22(9), 1016-1018.

- [17] Rinehart Jr, K. L., Ellis, A. F., Michejda, C. J., & Kittle, P. A. (1960). Acyl- from alkyl-ferrocenes by manganese dioxide oxidation. Ferrocobenzoquinone. *Journal of the American Chemical Society*, 82(15), 4112-4113.
- [18] Graham, D. J., & Lindsey, R. V. (1957). G. W-Parshall, ML Peterson and GM Whitman. *J. Amer. Chem Soc*, 79 (1957), 3416.
- [19] Lindsay, J. K., & Hauser, C. R. (1957). Aminomethylation of Ferrocene to Form N, N-Dimethylaminomethylferrocene and Its Conversion to the Corresponding Alcohol and Aldehyde. *The Journal of Organic Chemistry*, 22(4), 355-358.
- [20] Nesmeyanov, A. N., Perevalova, È. G., Shilovtseva, L. S., & Beinoravichute, Z. A. (1958). The synthesis of methyl ferrocene. In *Doklady Akademii Nauk* (Vol. 121, No. 1, pp. 117-118). Russian Academy of Sciences.
- [21] Nesmeyanov, A. N., Sazonova, V. A., Sazonova, N. S., & Komarova, R. I. (1969). Reactions between ferrocene boric acids and o-phenylenediamine. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, 18(6), 1246-1247.
- [22] Nesmeyanov, A. N., Sazonova, V. A., Drozd, V. N., & Nikonova, L. A. (1960). 1-(1'-Haloidferrocenyl)-boric acids in the synthesis of ferrocene derivatives. In *Doklady Akademii Nauk* (Vol. 131, No. 5, pp. 1088-1091). Russian Academy of Sciences.
- [23] Wong, M. S., Pan, F., Bösch, M., Spreiter, R., Bosshard, C., Günter, P., & Gramlich, V. (1998). Novel electro-optic molecular cocrystals with ideal chromophoric orientation and large second-order optical nonlinearities. *JOSA B*, 15(1), 426-431.
- [24] Elavarasu, N., Sathya, P., Pugazhendhi, S., Vijayan, N., Maurya, K. K., & Gopalakrishnan, R. (2016). Evaluation of suitability of AMT single crystal for optical limiting applications by performing structural, dielectric, mechanical, optical and third order nonlinearity characterization studies. *Optics & Laser Technology*, 84, 107-117.
- [25] Risser, S. M., Beratan, D. N., & Marder, S. R. (1993). Structure-function relationships for. beta., the first molecular hyperpolarizability. *Journal of the American Chemical Society*, 115(17), 7719-7728.
- [26] Stepnicka, P. (Ed.). (2008). *Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules*. John Wiley & Sons.

- [27] Marzenell, P., Hagen, H., Sellner, L., Zenz, T., Grinyte, R., Pavlov, V., ... & Mokhir, A. (2013). Aminoferrocene-based prodrugs and their effects on human normal and cancer cells as well as bacterial cells. *Journal of medicinal chemistry*, 56(17), 6935-6944.
- [28] Sethi, S., Das, P. K., & Behera, N. (2016). The chemistry of aminoferrocene, Fe $\{(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{NH}_2)(\eta^5\text{-Cp})\}$: Synthesis, reactivity and applications. *Journal of Organometallic Chemistry*, 824, 140-165.
- [29] Jung, Y., & Lippard, S. J. (2007). Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. *Chemical reviews*, 107(5), 1387-1407.
- [30] Halliwell, B. (2007). Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. *Biochemical Journal*, 401(1), 1-11.
- [31] Finkel, T. (2003). Oxidant signals and oxidative stress. *Current opinion in cell biology*, 15(2), 247-254.
- [32] Daum, S., Babiy, S., Konovalova, H., Hofer, W., Shtemenko, A., Shtemenko, N., ... & Mokhir, A. (2018). Tuning the structure of aminoferrocene-based anticancer prodrugs to prevent their aggregation in aqueous solution. *Journal of inorganic biochemistry*, 178, 9-17.
- [33] McNaught, A. D. (1997). *Compendium of chemical terminology* (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.
- [34] Yang, W., Gao, X., & Wang, B. (2003). Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents. *Medicinal research reviews*, 23(3), 346-368.
- [35] Baker, S. J., Ding, C. Z., Akama, T., Zhang, Y. K., Hernandez, V., & Xia, Y. (2009). Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future medicinal chemistry*, 1(7), 1275-1288.
- [36] Silva, M. P., Saraiva, L., Pinto, M., & Sousa, M. E. (2020). Boronic acids and their derivatives in medicinal chemistry: synthesis and biological applications. *Molecules*, 25(18), 4323.
- [37] Frankland, E., & Duppa, B. F. (1860). Vorläufige Notiz über Boräthyl. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 115(3), 319-322.
- [38] Cambre, J. N., & Sumerlin, B. S. (2011). Biomedical applications of boronic acid polymers. *Polymer*, 52(21), 4631-4643.
- [39] Lam, P. Y., Clark, C. G., Saubern, S., Adams, J., Winters, M. P., Chan, D. M., & Combs, A. (1998). New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions

- via arylboronic acid/cupric acetate arylation. *Tetrahedron Letters*, 39(19), 2941-2944.
- [40] **Fagnou, K., & Lautens, M.** (2003). Rhodium-catalyzed carbon– carbon bond forming reactions of organometallic compounds. *Chemical reviews*, 103(1), 169-196.
- [41] **Miyaura, N., & Suzuki, A.** (1995). Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical reviews*, 95(7), 2457-2483.
- [42] **Hall, D. G.** (2005). Structure, properties, and preparation of boronic acid derivatives. Overview of their reactions and applications. *Boronic acids: preparation and applications in organic synthesis and medicine*, 1-99.
- [43] **Khotinsky, E., & Melamed, M.** (1909). Die Wirkung der magnesiumorganischen Verbindungen auf die Borsäureester. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 42(3), 3090-3096.
- [44] **Tabrizi, L., Nguyen, T. L. A., Tran, H. D. T., Pham, M. Q., & Dao, D. Q.** (2020). Antioxidant and Anticancer Properties of Functionalized Ferrocene with Hydroxycinnamate Derivatives—An Integrated Experimental and Theoretical Study. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 60(12), 6185-6203.
- [45] **Gasser, G., & Metzler-Nolte, N.** (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current opinion in chemical biology*, 16(1-2), 84-91.
- [46] **Sigel, H.** (2004). *Metal Ions in Biological Systems: Volume 42: Metal Complexes in Tumor Diagnosis and as Anticancer Agents*. CRC Press.
- [47] **Köpf, H., & Köpf-Maier, P.** (1979). Titanocen-dichlorid-das erste Metallocen mit cancerostatischer Wirksamkeit. *Angewandte Chemie*, 91(6), 509-509.
- [48] **Kröger, N., Kleeberg, U. R., Mross, K., Edler, L., & Hossfeld, D. K.** (2000). Phase II clinical trial of titanocene dichloride in patients with metastatic breast cancer. *Oncology Research and Treatment*, 23(1), 60-62.
- [49] **Fouda, M. F., Abd-Elzaher, M. M., Abdelsamaia, R. A., & Labib, A. A.** (2007). On the medicinal chemistry of ferrocene. *Applied Organometallic Chemistry*, 21(8), 613-625.
- [50] **Larik, F. A., Saeed, A., Fattah, T. A., Muqadar, U., & Channar, P. A.** (2017). Recent advances in the synthesis, biological activities and various applications of ferrocene derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, 31(8), e3664.
- [51] **Top, S.** (2003). Vessi res è A, Leclercq G, Quivy J, Tang J, Vaissermann J, Huch é M, Jaouen G. *Chem Eur J*, 9, 5223-5236.

- [52] Kaur, S., Kaur, M., Kaur, P., Clays, K., & Singh, K. (2017). Ferrocene chromophores continue to inspire. Fine-tuning and switching of the second-order nonlinear optical response. *Coordination Chemistry Reviews*, 343, 185-219.
- [53] Gong, G., Cao, Y., Wang, F., & Zhao, G. (2018). Planar Chiral Ferrocene Cyclopalladated Derivatives Induce Caspase-Dependent Apoptosis and Antimetastasis in Cancer Cells. *Organometallics*, 37(7), 1103-1113.
- [54] Maslah, H., Skarbek, C., Pethe, S., & Labruère, R. (2020). Anticancer boron-containing prodrugs responsive to oxidative stress from the tumor microenvironment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112670.
- [55] Kane, R. C., Bross, P. F., Farrell, A. T., & Pazdur, R. (2003). Velcade®: US FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *The oncologist*, 8(6), 508-513.
- [56] Kane, R. C., Dagher, R., Farrell, A., Ko, C. W., Sridhara, R., Justice, R., & Pazdur, R. (2007). Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clinical cancer research*, 13(18), 5291-5294.
- [57] Kouroukis, T. C., Baldassarre, F. G., Haynes, A. E., Imrie, K., Reece, D. E., & Cheung, M. C. (2014). Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Current oncology*, 21(4), e573.
- [58] Huang, Z., Wang, S., Dewhurst, R. D., Ignat'ev, N. V., Finze, M., & Braunschweig, H. (2020). Boron: Its Role in Energy-Related Processes and Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(23), 8800-8816.
- [59] Saleem, M., Wang, L., Yu, H., Akram, M., & Ullah, R. S. (2017). Synthesis of amphiphilic block copolymers containing ferrocene-boronic acid and their micellization, redox-responsive properties and glucose sensing. *Colloid and Polymer Science*, 295(6), 995-1006.
- [60] Marzenell, P., Hagen, H., Sellner, L., Zenz, T., Grinyte, R., Pavlov, V., ... & Mokhir, A. (2013). Aminoferrocene-based prodrugs and their effects on human normal and cancer cells as well as bacterial cells. *Journal of medicinal chemistry*, 56(17), 6935-6944.
- [61] Lacina, K., Konhefr, M., Novotný, J., Potěšil, D., Zdráhal, Z., & Skládal, P. (2014). Combining ferrocene, thiophene and a boronic acid: a hybrid ligand for reagentless electrochemical sensing of cis-diols. *Tetrahedron Letters*, 55(21), 3235-3238.

- [62] Koch, W., & Holthausen, M. C. (2001). Wolfram Koch, Max C. Holthausen *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 3.
- [63] Yin, Z. (2009). Microscopic mechanisms of magnetism and superconductivity studied from first principle calculations. University of California, Davis.
- [64] Hohenberg, P., & Kohn, W. J. P. R. (1964). Density functional theory (DFT). Phys. Rev, 136, B864.
- [65] Laming, G. J., Termath, V., & Handy, N. C. (1993). A general-purpose exchange-correlation energy functional. The Journal of chemical physics, 99(11), 8765-8773.
- [66] Calais, J. L. (1993). Density-functional theory of atoms and molecules. RG Parr and W. Yang, Oxford University Press, New York, Oxford, 1989. IX+ 333 pp.
- [67] Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. Canadian Journal of physics, 58(8), 1200-1211.
- [68] Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized Gradient Approximation Made Simple. Physical Review Letters, 77(18), 3865– 3868. doi:10.1103/physrevlett.77.3865
- [69] Perdew, J. P., & Wang, Y. (1992). Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. Physical Review B, 45(23), 13244–13249. doi:10.1103/physrevb.45.13244
- Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. Physical review A, 38(6), 3098.
- [70] Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. Physical review A, 38(6), 3098.
- [71] Perdew, J. P. (1986). Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. Physical Review B, 33(12), 8822.
- [72] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlationenergy formula into a functional of the electron density. Physical review B, 37(2), 785.
- [73] Perdew, J. P., Ziesche, P., & Eschrig, H. (1991). Electronic structure of solids' 91.
- [74] K. Burke, J. P. Perdew, Y. Wang. (1997). Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions (Eds.: J. F. Dobson, G. Vignale, M. P. Das), Plenum Press, New York, p. 81.

- [75] **Milko, P., & Iron, M. A.** (2013). On the Innocence of Bipyridine Ligands: How Well Do DFT Functionals Fare for These Challenging Spin Systems? *Journal of Chemical Theory and Computation*, 10(1), 220–235. doi:10.1021/ct400913z
- [76] **Tao, J., Perdew, J. P., Ruzsinszky, A., Scuseria, G. E., Csonka, G. I., & Staroverov, V. N.** (2007). Meta-generalized gradient approximation: non-empirical construction and performance of a density functional. *Philosophical Magazine*, 87(7), 1071–1084. doi:10.1080/14786430601021660
- [77] **Becke, A. D.** (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. doi:10.1063/1.464913
- [78] **Silver, D. M.** (1970). Basis sets of gaussian and Slater-type atomic orbitals. *Chemical Physics Letters*, 7(5), 511–516. doi:10.1016/0009-2614(70)80161-0
- [79] **Dechtrirat, D., Gajovic-Eichelmann, N., Wojcik, F., Hartmann, L., Bier, F. F., & Scheller, F. W.** (2014). Electrochemical displacement sensor based on ferrocene boronic acid tracer and immobilized glycan for saccharide binding proteins and *E. coli*. *Biosensors and Bioelectronics*, 58, 1-8.
- [80] **Saleem, M., Wang, L., Yu, H., Akram, M., & Ullah, R. S.** (2017). Synthesis of amphiphilic block copolymers containing ferrocene–boronic acid and their micellization, redox-responsive properties and glucose sensing. *Colloid and Polymer Science*, 295(6), 995-1006.
- [81] **Lacina, K., Konhefr, M., Novotný, J., Potěšil, D., Zdráhal, Z., & Skládal, P.** (2014). Combining ferrocene, thiophene and a boronic acid: a hybrid ligand for reagentless electrochemical sensing of cis-diols. *Tetrahedron Letters*, 55(21), 3235-3238.
- [82] **Pill, M. F., Kersch, A., Clausen-Schaumann, H., & Beyer, M. K.** (2016). Force dependence of the infrared spectra of polypropylene calculated with density functional theory. *Polymer Degradation and Stability*, 128, 294-299.
- [83] **Erkan, S., & Karakaş, D.** (2020). A theoretical study on cyclometalated iridium (III) complexes by using a density functional theory. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 19(02), 2050006.
- [84] **Erkan, S., Kaya, S., Sayin, K., & Karakaş, D.** (2020). Structural, spectral characterization and molecular docking analyses of mer-ruthenium (II) complexes containing the bidentate chelating ligands. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 224, 117399.

- [85] Sayin, K., Kariper, S. E., Sayin, T. A., & Karakaş, D. (2014). Theoretical spectroscopic study of seven zinc (II) complex with macrocyclic Schiff-base ligand. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 133, 348-356.
- [86] Sanderson, R. T. (1988). Principles of electronegativity Part I. General nature. *Journal of Chemical Education*, 65(2), 112.
- [87] Junejo, R., Shams Jalbani, N., Kaya, S., Erkan, S., Marzouki, R., & Memon, S. (2021). Equilibrium and Computational Chemical Modelling Studies for the Removal of Methyl Orange and Methyl Red Dyes from Water Using Modified Silica Resin. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1-17.
- [88] Gungor, S. A., Sahin, I., Gungor, O., Kariper, S. E., Tumer, F., & Kose, M. (2018). Pamoic acid esters and their xanthene derivatives: Fluorimetric detection of nitroaromatic compounds and non-linear optical properties. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 3344-3354.
- [89] Kırpık, H., Erkan, S., & Kose, M. (2022). A new 3-substituted BODIPY dye: Synthesis, crystal structure, photophysical, non-linear optic and OLED properties. *Journal of Molecular Structure*, 1252, 132090.
- [90] Irfan, A., Muhammad, S., Chaudhry, A. R., Al-Sehemi, A. G., & Jin, R. (2017). Tuning of optoelectronic and charge transport properties in star shaped anthracenothiophene-pyrimidine derivatives as multifunctional materials. *Optik*, 149, 321-331.
- [91] Khalid, H. H., Erkan, S., & Bulut, N. (2021). Halogens Effect on Spectroscopy, Anticancer and Molecular Docking Studies for Platinum complexes. *Optik*, 166324.
- [92] Cölle, M., Gmeiner, J., Milius, W., Hillebrecht, H., & Brütting, W. (2003). Preparation and characterization of blue-luminescent tris (8-hydroxyquinoline)-aluminum (Alq3). *Advanced Functional Materials*, 13(2), 108-112.
- [93] Molecular Electrostatic Potential (MEP) Calculation Service - CD ComputaBio..
- [94] Murray, J. S., & Sen, K. (Eds.). (1996). Molecular electrostatic potentials: concepts and applications
- [95] Naray-Szabo, G., & Ferenczy, G. G. (1995). Molecular electrostatics. *Chemical Reviews*, 95(4), 829-847.

- [96] Alhambra, C., Luque, F. J., Estelrich, J., & Orozco, M. (1995). Tautomerism of neutral and protonated 6-thioguanine in the gas phase and in aqueous solution. An ab initio study. *The Journal of Organic Chemistry*, 60(4), 969-976.
- [97] Keserü, G. M., Kajtár-Peredy, M., & Náray-Szabó, G. (1994). Designed nucleophilic attack based on molecular electrostatic potential. *Tetrahedron Letters*, 35(49), 9255-9258.
- [98] Pandith, A. H., & Islam, N. (2014). Electron transport and nonlinear optical properties of substituted aryl dimethyl boranes: a DFT study. *PloS one*, 9(12), e114125.
- [99] Üngördü, A. (2019). Charge transfer properties of Gaq3 and its derivatives: An OLED study. *Chemical Physics Letters*, 733, 136696.
- [100] Üngördü, A. (2022). Optoelectronic and electric properties of 8-Hydroxyquinoline-Based complexes with divalent metal ions. *Materials Chemistry and Physics*, 281, 125899.
- [101] Valiev, R. R., Minaev, B. F., Gadirov, R. M., Nikonova, E. N., Solodova, T. A., Nikonov, S. Y., ... & Kopylova, T. N. (2016). Electroluminescence of halogen complexes with monovalent copper: OLED devices and DFT modeling. *Russian Physics Journal*, 58(9), 1205-1211.
- [102] Vijayalakshmi, S., & Kalyanaraman, S. (2014). DFT and TD-DFT approach for the analysis of NLO and OLED applications of 9-anthraldehyde. *Optik*, 125(10), 2429-2432.
- [103] Kwong, C.Y., Djurišić, A.B., Choy, W.C.H., Li, D., Xie, M.H., Chan, W.K., . . . & Chui, P.C. (2005). Efficiency and stability of different tris (8-hydroxyquinoline) aluminum (Alq3) derivatives in OLED applications. *Materials Science and Engineering: B*, 116(1), 75-81.
- [104] Xin, H., Guang, M., Li, F. Y., Bian, Z. Q., Huang, C. H., Ibrahim, K., & Liu, F. Q. (2002). Photoluminescence and electroluminescence of the exciplex formed between a terbium ternary complex and N, N'-diphenyl-N, N'-bis (3-methylphenyl)-1, 1'-diphenyl-4, 4'-diamine. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4(23), 5895-5898.
- [105] Giuffreda, M. G., Bruschi, M., & Lüthi, H. P. (2004). Electron Delocalization in Linearly π -Conjugated Systems: A Concept for Quantitative Analysis. *Chemistry—A European Journal*, 10(22), 5671-5680.

- [106] **Kvansakul, M., Wei, A. H., Fletcher, J. I., Willis, S. N., Chen, L., Roberts, A. W., ... & Colman, P. M.** (2010). Structural basis for apoptosis inhibition by Epstein-Barr virus BHRF1. *PLoS pathogens*, 6(12), e1001236.
- [107] **Messick, T. E., Russell, N. S., Iwata, A. J., Sarachan, K. L., Shiekhattar, R., Shanks, J. R., ... & Marmorstein, R.** (2008). Structural basis for ubiquitin recognition by the Otu1 ovarian tumor domain protein. *Journal of Biological Chemistry*, 283(16), 11038-11049.
- [108] **Ritchie, D., & Orpailleur, T.** (2013). Hex 8.0. 0 User Manual. Protein Docking Using Spherical Polar Fourier Correlations Copyright c.
- [109] **Harika, M. S., Kumar, T. R., & Reddy, L. S. S.** (2017). Docking studies of benzimidazole derivatives using hex 8.0. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(4), 1677.