T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI

OSTEOPOROZ EVDE TEST CİHAZI VE İLAÇ DAĞITIM SİSTEMİ TASARIMI

ZAID HUSHAM DAHHAM ALSAWAF

DOKTORA TEZİ

PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

HAZİRAN- 2022
KASTAMONU

TEZONAYI

Zaid Husham Dahham ALSAWAF tarafından hazırlanan "**OSTEOPOROZ EVDE TEST CİHAZI VE İLAÇ DAĞITIM SİSTEMİ TASARIMI**" adlı tez çalışmasının savunma sınavı **28 Haziran, 2022** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Ana Bilim Dalı Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman	Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ Kastamonu Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Murat Alper BAŞARAN Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Hacı İsmail KESİK Gazi Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Fatma GENÇ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi	.....
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Özkan ESKİ Kastamonu Üniversitesi	.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Enstitü Müdürü V. Prof. Dr. İzzet ŞENER .....

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıcatez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Zaid Husham DahhamALSAWAF

ÖZET

DOKTORA TEZİ

OSTEOPOROZ EVDE TEST CİHAZI VE İLAÇ DAĞITIM SİSTEMİ TASARIMI

ZAID HUSHAM DAHHAM ALSAWAF

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI
DANIŞMAN:PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

Kırk bir tane benzimidazol türevinin kuantum kimyasal çalışması, yoğunluk fonksiyonel teorisinde B3LYP fonksiyoneli ile (6-311g(d,p)ve 6-311g(2d,2p) baz setleri kullanılarak enerji ve kuantum kimyasal parametreleri gaz ve su fazında hesaplanmıştır. Sıcaklığın, moleküle etkisini incelemek için, gaz fazındaki bileşikler üzerinde termodinamik özellikler (entalpi, entropi, ısı kapasitesi ve korelasyon özellikleri) açıklanmıştır. Öte yandan, baz set olarak B3LYP ve 6-31G** teori seviyesi kullanılarak araştırılan bileşikler arasındaki en aktif moleküllerden biri olan ((4- Bromo- 7- metoksi- 1- (2- metoksietil)- 5- {[3- (metilsülfonil) fenil]metil}-2-[4-(propan-2-))il) fenil]-1H-1,3 benzotiyazol) ile nanokafesler ve nanotüplerlar arasında algılama ve adsorbe etme yeteneği üzerinde çalışmalar yapıldı. Seçilen ilaç molekülünde, molekülün (Br, N_8, N_9, N_{58}, O_{35}, O_{42} ve S) aktif bölgeleri ile nanotüp ve nanokafesler ve nanotüpler arasındaki etkileşim çalışıldı. Hesaplanan sonuçlara göre, ilaç molekülü ve nanokafesler ve nanotüpler arasında fark edilir bir etkileşimi olmaktadır; bu nanokafesler ve nanotüplerin benzimidazol için bir ilaç dağıtım aracı olarak umut verici bir aday olabileceği anlamına gelir. Son bir aşama olarak, plazmayı tam kan örneğinden ayırmak ve bir serum kalsiyum testi gerçekleştirmek için basit özelliklere sahip bir mikroakışkan PDMS biyoçipi önerilmiştir. Deneysel sonuçlar ile sıradan yöntemlerden alınan sonuçlar arasında yapılan karşılaştırmada, bunların aralarında küçük bir fark olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Tıp elektroniği, İlaç dağıtım sistemi, Biyoçip, Gaussian09, Osteoporoz, Kalsiyum, Termodinamik, Benzimidazol.

Haziran 2022, 152 Sayfa

ABSTRACT

PH.D. THESIS

DESIGN OF OSTEOPOROSIS HOME TEST INSTRUMENT AND DRUG DELIVERY SYSTEM

ZAID HUSHAM DAHHAM ALSAWAF

KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF MATERIAL SCIENCE AND ENGINEERING
SUPERVISOR:PROF. DR. FATMA KANDEMİRLİ

Quantum chemical study of forty one benzimidazole derivatives, energy, and quantum chemical parameters were calculated in gas and water phase by using B3LYP functional in density functional theory and base sets (6-311g(d,p) and 6-311g(2d,2p). Thermodynamic properties (enthalpy, entropy, heat capacity, and correlation properties) are explained on the gas phase compounds in order to examine the effect of temperature on the molecule. On the other hand, studies were carried out on the sensing and adsorbing ability between a selected nanocages and nanotubes with one of the most active molecules ((4-Bromo-7-methoxy-1-(2-methoxyethyl)-5-{[3-(methylsulfonyl) phenyl] methyl}-2-[4-(propane-2-)) yl) phenyl]-1H -1,3-benzothiazole). The interaction between active sites N_8, N_9, N_{58}, O_{35}, O_{42}, and S) and these nanocages and nanotubes. According to the calculated results, there is a noticeable interaction between the drug molecule and the nanoparticles; these nanoparticles could be a promising candidate for benzimidazole as a drug delivery vehicle. As a final step, a microfluidic PDMS biochip with simple features has been proposed to separate the plasma from the whole blood sample and perform a serum calcium test. A comparison between the experimental results and those from ordinary methods showed a slight difference.

KEYWORDS: Medical electronics, Drug delivery system, Biochip, Gaussian09, Osteoporosis, Calcium, Thermodynamics, Benzimidazole.

June 2022,152 Pages

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca verdiği değerli tavsiyeleri, sürekli desteği ve sabrı için öncelikle danışmanım Prof. Dr. Fatma Kandemirli'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onun engin bilgisi ve engin tecrübesi, akademik araştırmalarımda ve günlük yaşamımda beni cesaretlendirdi.

Anne ve babama, sevgili eşime ve çocuklarıma şükranlarımı sunarım. Son birkaç yıldaki muazzam anlayışları ve teşvikleri olmadan çalışmamı tamamlamam imkansız olurdu.

Sevgili arkadaşım Vassia Angeli, değerli tavsiyeleriniz ve bana olan sürekli desteğiniz, karşılaştığım tüm zorluklara ve engellere rağmen devam etmemi sağlayan en önemli sebepler arasındaydı. Kalpten teşekkür ederim.

Teknik desteği ve deneysel testleri tamamlamama yardım ettiği için Eng (Esraa Mohammed) Ibn Al-Atheer hastanesi/ Irak'a özel teşekkür ederim.

Son olarak Irak ve Türkiye'deki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zaid Husham Dahham ALSAWAF

Kastamonu, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZONAYI ..... **ii**
TAAHHÜTNAME ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Osteoporoz Hastalığı İçin Benzimidazol Türevleri 7
1.2 İlaç Dağıtım Araçları Olarak Nanopartiküller 10
1.2.1 İlaç Dağıtım Araçları Olarak Nanokafesler 11
1.2.2 İlaç Dağıtım Araçları Olarak Karbon Tek Duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) Nanotüpler 11
1.3 Mikroakışkan Biyoçip 12
1.3.1 Mikrodenetleyici 13
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ **15**
2.1 Kuantum Kimyasal Hesaplamaları 15
2.2 Benzimidazol ve Benzimidazol Türevlerinin Sentezi 19
2.3 Benzimidazol ve Türevleri için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi Hesaplaması 21
2.4 Osteoporozda Nanopartiküllerin Rolü 22
2.5 PDMS Biyoçip 24
3. HESAPLAMALI METOD **29**
3.1 HOMO-LUMO Enerjisine Bağlı Hesaplamalar 30
3.2 Doğrusal Olmayan Optik Özellikler Hesaplamaları 31
3.3 Termodinamik Özellikler 32
3.4 Adsorpsiyon Enerjisi ve Termodinamik Hesaplamalar 32
3.5 QTAIM Analizi 34
3.6 Mikroakışkan Çipin İmalatı 34
3.6.1 Mikroakışkan Çip Aşındırma 36
3.6.2 Mikroakışkan Biyoçipin Tasarımı 36
3.6.2.1 PDMS'yi karıştırma 37
3.6.2.2 PDMS'nin gazını giderme 39
3.6.2.3 PDMS'nin dökülmesi 40
3.6.2.4 PDMS'yi kalıptan çıkarma 43
3.7 Ayırma Plazma İşlemi 44
4. SONUÇ VE TARTIŞMA **46**
4.1 Benzimidazol Türevlerinin Moleküler Yapısı, Titreşimsel ve Elektronik Özellikleri: 46
4.1.1 HOMO-LUMO Enerji Hesaplamaları 46
4.1.2 Elektrokimyasal Özellikler 49
4.1.3 Dipol Moment 51

4.1.3.1 Ortalama dipol polarizibilite ve anizotropi polarizibilite 52
4.1.3.2 Hiper-polarizibilite..... 54
4.1.4 Termodinamik Özellikler..... 55
4.1.5 UV-VIS Özellikleri 57
4.1.6 Doğal Popülasyon Analizi (NPA)..... 58
4.1.7 İstatistiksel Analiz..... 61
4.1.7.1 Su fazı 62
4.1.7.2 Gaz fazı 63
4.2 BMSF İlacının Nanopartiküllerin Yüzeyinde Adsorpsiyon Etkisi 65
4.2.1 Alüminyum Katkılı(Al-CNT) ve Silikon Katkılı(Si-CNT) Nanotüpler..66
4.2.2 Çinko-Oksit(Zn12O12) ve Alüminyum Fosfit(Al12P12) Nanokafesler.66
4.2.3 Komplekslerin Yapısı 68
4.2.4 Elektronik Özellikler ve Bağıl Kararlılıklar..... 69
4.2.5 Kuantum Moleküler Tanımlayıcılar..... 75
4.2.6 QTAIM Analizi 79
4.3 Kanda Kalsiyum Yüzdesi Tespiti İçin Mikrodenetleyici Tabanlı PDMS Mikroakışkan Biyoçip Üretimi..... 82
4.3.1 Polidimetilsiloksan 83
4.3.1.1 PDMS'nin yapısı 83
4.3.1.2 PDMS'nin genel özellikleri..... 83
4.3.1.3 Biyouyumluluk 84
4.3.1.3.1 Yapısal biyouyumluluk 85
4.3.1.3.2 Biyostabilite 86
4.3.2 Kalsiyum Testi 86
4.3.3 Algılama Yöntemi 87
5. SONUÇLAR..... 91
KAYNAKLAR 95
EKLER……111
EK A. Benzimidazol türevleri (kimyasal isimler ve kimyasal yapı)..... 115
EK B. Benzimidazol türevlerinin (3-41), HOMO, LUMO'nun optimize edilmiş yapıları ve moleküler elektrostatik potansiyelin (MEP) yüzey haritalaması 122
EK C. Benzimidazol türevleri için (su, gaz2d2p ve su2d2p) HOMO (eV), HOMO+1 (eV), LUMO (eV), LUMO-1 (eV) ve Eg enerjileri..... 126
EK D. Sınır orbital moleküler (FMO) 129
EK E. Araştırılan 4-41 bileşikler için ısı kapasitesi (C), entropi (S) ve entalpi (H) arasındaki ilişki; S(R2) =1, H(R^2) = 0,99, ve C(R^2) = 0,99 131
EK F. UV-VIS spektrum 134
EK G. NPA analizi 143
EK H. Mikrodenetleyici Programlama ve Kodlama 153
ÖZGEÇMİŞ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.11H-benzimidazol 7
Şekil 1.2 A'nın optimize edilmiş yapısı. a. $Zn_{12}O_{12}$ nanokafes, b. $Al_{12}P_{12}$ nanokafes.11
Şekil 1.3 Al katkılı tek duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) nanotüp. ve Si katkılı tek duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) nanotüp 12
Şekil 3.1 Mikroakışkan çip üretim sürecinin şemasına genel bakış 35
Şekil 3.2 Filtreleme kanalı derinliği ile aşındırma süresinin değişimi 36
Şekil 3.3 Kan plazmalarının ayrılması ve Ca+2 testi için önerilen PDMS biyoçipinin şeması 37
Şekil 3.4 PDMS malzemede kullanılan maddelerin tartılması 38
Şekil 3.5 PDMS malzemede kullanılan maddelerin hazırlanması 39
Şekil 3.6 Sıvı şeklindeki PDMS 39
Şekil 3.7 Gazdan arındırma işleminin kabı 40
Şekil 3.8 Gazdan arındırma işleminde kullanılan vakumlu desikatör 40
Şekil 3.9 PDMS'nin dökülmesi 42
Şekil 3.10 Döküm işleminden sonraki PDMS çipi 43
Şekil 3.11 PDMS'yi kalıptan çıkarma 43
Şekil 3.12 Kapağın çıkarılması 44
Şekil 4.1 İki benzimidazol türevinin optimize edilmiş yapıları, HOMO, LUMO yüzeyleri ve çalışılan moleküllerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası. 45
Şekil 4.2 B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamalara göre Benzimidazol Türevlerinin gaz fazındaki HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, LUMO ve LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4 enerjileri 48
Şekil 4.3 1-3 bileşiğinin ısı kapasitesi (C), entropi (S) ve entalpisi (H) ile sıcaklık arasındaki ilişki: S(R2) =1, H(R^2) = 0,99, ve C(R^2) = 0,99 56
Şekil 4.4 Gaz fazında belirlenen bir 6-311G (d, p) baz seti ile taranan 1-6 bileşiklerinin UV-VIS spektrumu 56
Şekil 4.5 BMSF-BENZ aktif atomlarının nanokafesler ve nanotüplerların etkileşime girdiği yerler (1) Brom atomu, (2) Azot N_8 atomu, (3) Azot N_9 atomu, (4) Azot N_{58} atomu, (5) Oksijen O_{35} atomu, (6) Oksijen O_{42} atomu ve (7) Sülfür S atomu 68
Şekil 4.6 $X_{12}Y_{12}$ yapısının bir kısmı (X= Zn veya Al, Y=O veya P) 69
Şekil 4.7 Al-CNT ve Si-CNT nanokafesleri kullanılarak araştırılan tüm yeni komplekslerin Frontier moleküler orbitali (HOMO ve LUMO); dikkate alınan iso değeri 0,02 elektron/$bohr^3$'tür 73
Şekil 4.8 $Zn_{12}O_{12}$ ve $Al_{12}P_{12}$ nanokafesleri kullanılarak araştırılan tüm yeni komplekslerin Frontier moleküler orbitali (HOMO ve LUMO); dikkate alınan iso değeri 0,02 elektron/$bohr^3$'tür 75

Şekil 4.9 N_8/Si, N_{58}/Si nanotüpler ve N_{58}/ZnO nanokafe için komplekslerin hesaplanmış moleküler topografik haritası bağ kritik noktalar turuncu küreler ile temsil edilmektedir. Halka ve kafes kritik noktaları sarı ve yeşil dairelerle gösterilmiştir. 82
Şekil 4.10 Arduino UNO'nun Şeması 88
Şekil 4.11 TCS3200 çip şeması 89
Şekil 4.12 Tasarlanan algılama sisteminin blok şeması..... 89
Şekil 4.13 Tasarlanan algılama sisteminin şeması..... 90

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1 Bileşik 1-41'ün in vitro aktivitesi 9
Tablo 1.2 Mikrodenetleyicilerin geliştirme süreci 14
Tablo 4.1 Benzimidazol türevleri için gaz fazında, 6-311(d,p) baz seti ile hesaplanan HOMO, HOMO+1, LUMO, LUMO-1 ve Eg enerjileri (eV). (Diğer baz setleri ile yapılan hesaplamalat Ek E'de bulunmaktadır) 47
Tablo 4.2 B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde gaz ve su fazında hesaplanan parametreler 49
Tablo 4.3 B3LYP/6-311(2d,2p) seviyesinde gaz ve su fazında hesaplanan parametreler 50
Tablo 4.4 6-311(d,p), 6-311(2d2p) seviyelerinde gaz ve su fazlarında farklı baz setlere sahip benzimidazol türevlerinin dipol momenti 52
Tablo 4.5 Benzimidazol türevlerinin ortalama dipol polarizibilite ve anizotropi polizibilite değerleri 53
Tablo 4.6 Benzimidazol türevlerinin hiper-polarizibilite değerleri $\beta \times (10^{-30}$esu) 54
Tablo 4.7 B3LYP/6-311G(d,p) ile gaz fazında araştırılan tüm bileşikler için NPA analizi. B3LYP/6-311G(2d,2p) gaz fazı 59
Tablo 4.8 Kuantum tanımlayıcıları ile IC_{50} ve log-dönüştürülmüş IC_{50} arasındaki korelasyon değerleri 63
Tablo 4.9 İzole Al-CNT, Si-CNT ve $X_{12}Y_{12}$'nin (X= Zn veya Al, Y=O veya P) BMSF-BENZ ile kompleksleri ile birlikte pluşan yapılarının parametreleri, yeni komplekslerin Å cinsinden bağ mesafesi, desorpsiyon süresi τ (sn) ve adsorpsiyon enerjisi (kcal/mol) 69
Tablo 4.10 HOMO enerjileri (E_{HOMO}), LUMO enerjileri (E_{LUMO}), Fermi seviyesinin enerjisi (E_f), HOMO/LUMO enerji aralığı (E_g) 71
Tablo 4.11Al-CNT, Si-CNT ve ZnO, AlP nanokafesleri üzerine adsorbe edilen BMSF-BENZ'in yapısının kimyasal potansiyeli (μ_i), sertlik (ŋ), yumuşaklık (s) ve elektrofiliklik indeksi (ω). Tüm parametreler eV birimlerindedir 76
Tablo 4.12 Komplekslerin Gibbs serbest enerjisi (ΔG) (kcal.mol^{-1}), entalpi değişimi (ΔH) (kcal.mol^{-1}) ve entropi (ΔS) değişimi (kcal/mol. K), minimum ve farklı kompleksler için 77
Tablo 4.13 BCP'lerde seçilen komplekslerin QTAIM parametreleri 80
Tablo 4.14 Spektroskopik yöntemden alınan sonuçlar ile tasarlanan yöntem arasındaki fark 87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Å	:	Angstrom
α	:	Polarizibilite
β	:	Hiper-polarizibilite
βx	:	İlk Hiperpolarize Edilebilirlik
C	:	Isı Kapasitesi
D	:	Mesafe
Δα	:	Anizotropik Polarizibilite
ΔE_e	:	Elektrofugalite
ΔE_n	:	Nükleofugalite
E_{ads}	:	Adsorpsiyon Enerjisi
E_f	:	Fermi Enerjisi
E_g	:	Enerji Aralığı
Φ	:	İş Fonksiyonu
G	:	Gibbs Serbest Enerjisi
H	:	Entalpi
S	:	Yumuşaklık
S	:	Entropi
μ	:	Dipol Moment
μ_i	:	Kimyasal Potansiyel
η	:	Sertlik
τ	:	Desorpsiyon Süresi (iyileşme süresi)
χ	:	Elektronegatiflik
ω	:	Elektrofiliklik indeksi

Kısaltmalar

AIM	:	Moleküllerdeki Atomlar Teorisi
Al-CNT	:	Alüminyum Katkılı Karbon Nanotüp
$Al_{12}P_{12}$	:	Alüminyum Fosfit Nanokafesi
ANNs	:	Yapay Sinir Ağları
ASP-DAC	:	Asya ve Güney Pasifik Tasarım Otomasyon Konferansı
au	:	Atomik Birim
B3LYP	:	Becke 3 parametre, Lee-Yang-Par
BCP	:	Banyocuproin
BioMEMS	:	Biyomedikal Mikro Elektro-Mekanik Sistemler
BMSF-BENZ	:	((4-Bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-{[3-(metilsülfonil) fenil]metil}-2-[4-(propan-2-))il)fenil]-1H -1,3-benzotiyazol)
BOE	:	Tamponlu Oksit Aşındırıcı
CAD	:	Bilgisayar Destekli Tasarım
CaSR	:	Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
CNT	:	Karbon Nanotüp
DAC	:	Dijital-Analog Dönüştürücü
DFT	:	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
DIC	:	Dijital Görüntü Korelasyonu
EA	:	Elektron Afinitesi
E_{HB}	:	Hidrojen Bağları Enerjisi
E_{HOMO}	:	En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital
E_{LUMO}	:	En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital
esu	:	Elektrostatik Yük Birimi
eV	:	Elektron Volt
FMO	:	Sınır Moleküler Orbital
HB	:	Hidrojen Bağları
HB_S	:	Moleküller Arası Hidrojen Bağları
HF	:	Hartree-Fock Yöntemi
HOMO	:	En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
HSAB	:	Sert Yumuşak Asit Baz
ICCAD	:	Uluslararası Bilgisayar Destekli Tasarım Konferansı
IEEE	:	Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü
IP	:	İyonlaşma Potansiyeli
ISCAS	:	Bağımsız Sektör Şikayetleri Yargılama Hizmeti
ISPD	:	Uluslararası Fiziksel Tasarım Sempozyumu
LOC	:	Çip Üzerinde Laboratuvar
LUMO	:	En Düşük Boş Moleküler Orbital
MEMS	:	Mikro Elektro-Mekanik Sistemler
MEP	:	Moleküler Elektrostatik Potansiyel
µTAS	:	Mikro Toplam Analiz Sistemler
NLO	:	Doğrusal Olmayan Optik
NPA	:	Doğal Popülasyon Analizi
OOC	:	Çip Üzerinde Organ
PAH	:	Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PDMS	:	Polidimetilsiloksan

POC	:	Bakım Noktası
PTH	:	Paratiroid Hormonu
QTAIM	:	Moleküllerdeki Atomların Kuantum Teorisi
Si-CNT	:	Silikon Katkılı Karbon Nanotüp
SOC	:	Tek Çipli Mikrobilgisayarlar
SOCC	:	Özel Harekat Komutanlığı Merkezi
SWCNT	:	Tek Duvarlı Karbon Nanotüp
$\mathbf{V_{BCP}}$	:	Bağ Kritik Nokta Voltajı
$\mathbf{IC_{50}}$	:	Maksimum İnhibisyon Konsantrasyonu
VLS	:	Buhar-Sıvı-Katı
$\mathbf{Zn_{12}O_{12}}$	:	Çinko-Oksit Nanokafesi

1. GİRİŞ

Osteoporoz hastalığı, bozulmuş kemik gücü ve kemik kalitesinin retrogradasyonu ile tanımlanan genel bir iskelet kusurudur ve genellikle kemik kırıklarına yol açar. Bu bozukluğun etkisi morbidite, maliyet ve mortalite açısından önemlidir. Osteoporoz, yetişkinlik boyunca devam eden kemik kaybından ve düşük kemik kütlesinden veya her ikisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (Nicholas ve Wilson, 1959).

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (2005-2008) toplanan verilere göre, 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %9'unda femur boynu veya lomber omurgada osteoporoz hastalığının olduğu ve bunların yaklaşık %47'si her iki bölgede de düşük kemik kütlesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Looker vd., 2005).

Günümüzde, osteoporoz hastalığının tedavisi için kullanılabilecek birçok ilaç vardır, ancak mevcut tedavilerin, uzun vadeli güvenlik sorunları ve etkililik dahil olmak üzere kesin sorunları vardır.

Östrojenin kemik bütünlüğünü korumadaki rolü erkenden kabul edilmesine rağmen, östrojen tedavisinin vasküler olaylar ve meme karsinomu dahil olmak üzere birçok iskelet dışı olumsuz sonuçları vardır. Osteoporozu önlemek için hormon replasman tedavisi de önerilmiştir. Bununla birlikte, maliyetinin yüksek, kullanımının uzun süreli olması ve günlük enjeksiyon ihtiyacı nedeniyle Paratiroid Hormonunun (PTH) yaygın kullanımı sınırlıdır (Khajuria vd., 2011).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan tedaviler kemik erimesini engeller ve daha fazla kemik kaybını önler. Bununla birlikte, birçok osteoporoz hastası tanı anında zaten önemli miktarda kemik kaybettiğinden, yeni kemik oluşumunu uyaran yeni ajanlara ihtiyaç vardır (Cauley vd., 2003).

PTH paratiroid hücrelerinde nispeten büyük miktarlarda depolanır ve atılımı, hücre yüzeyinde bulunan bir Kalsiyum Algılayıcı Reseptör (CaSR) tarafından kontrol edilir. PTH salınımı, CaSR aktivasyonuna negatif olarak bağlıdır ve CaSR-antagonistleri

(kalsilitikler) hipokalsemi durumunu taklit eder ve sonuç olarak kan dolaşımına PTH salınımını uyarır (Canalis vd., 2007).

Yüksek PTH seviyelerinin, yalnızca geçici olmaları durumunda daha yüksek kemik kütlesi ile sonuçlandığı, yani yaklaşık 2-4 saatten fazla yapışmadıkları doğrulanmıştır. Birkaç saat boyunca sürdürülen yükseltilmiş PTH seviyeleri, osteoblastları ve osteoklastları aktive ederek, daha yüksek kemik kütlesi yerine artan kemik döngüsüne yol açar (Deal, 2009).

Etkili bir kalsilitik bileşik (CaSR-antagonisti), po dozlama üzerine hızla emilmeli (kısa Tmax) ve oldukça hızlı bir şekilde elimine edilmelidir (Gerspacher vd., 2010).

Benzimidazol bileşiği heterosiklik aromatik bir organiktir. Hayati bir farmakofor ajanı olarak kabul edilir ve tıbbi kimyada ayrıcalıklı bir yapısı vardır (Soni, 2014).

Benzimidazol ilacının ve türevlerinin yapısal modifikasyonlarının tarihinin incelenmesi, yapısal modifikasyonların ve bunların farmakolojik etkilerinin incelenmesi de dahil olmak üzere uzun yıllara dayanmaktadır.

Flor, propilen tetrahidrokinon substitusyonuna bağlı olarak sentezlenen çeşitli benzimidazol türevlerinin stabilitelerinde ve önemli biyolojik aktivite ozelliklerinde artış olmuştur (Haque vd., 1986).

Çeşitli enzimlere ve protein reseptörlerine olan yakınlıklarına göre, hekimler ve kimyagerler benzimidazol ve türevlerini ilaç tasarımı için zengin "alt yapılar" olarak sınıflandırır. Çekirdeğin entegrasyonu, ilaç keşfi çalışmalarında kullanılan önemli bir sentetik stratejidir. Son birkaç on yıldır benzimidazol ve türevleri, kemoterapötik değerleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir (Gur, vd., 2013).

Hesaplamalı kimya bir bilgisayar kullanarak kimyasal konuları araştırmak için kullanılan bir teknikler grubudur. Temel olarak hesaplamalı olarak araştırılan problemler şunlardır:

1. Bilinmeyen moleküllerin izomerlerinin enerjileri, geçiş durumları, bir reaksiyonun ne kadar hızlı olabileceği konusunda,

2. Moleküler geometri, moleküllerin şekilleri, açılar, dihedraller ve bağ uzunlukları ile ilgili bilgi eldesinde,

3. Elektronların nerede yoğunlaştığını ve nereye gittiklerini bilmek gibi kimyasal reaktivite, çeşitli reaktiflerin molekülle nerede etkileşime girdiğini tahmin edilmesi konusunda,

4. IR, UV ve NMR spektrumlarının belirlenmesinde,

5. Bir substratın bir enzimle etkileşiminde: Daha iyi ilaçlar tasarlamak için bir molekülün enzimin aktif bir bölgesine nasıl bağlandığının araştırılmasında,

Elektron yoğunluk fonksiyonunun, atomun ve bir deneme elektron yoğunluğunun orijinalden daha büyük veya ona eşit olması gerektiğini belirten Hohenberg-Kohn için iki teoreme dayanmaktadır.

Hohenberg-Kohn teoremlerine dayanan Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT), atom veya molekülün temel durum özelliklerini belirlemektedir. Deneme elektron yoğunluğunun gerçek enerjiden daha büyük veya ona eşit olması gerekmektedir (Stewart vd., 1982).

Kohn-Sham yaklaşımında, herhangi bir sistemin enerjisi, etkileşime girmeyen elektronlarla idealize edilmiş bir sistemin enerjisinden bir sapma olarak formüle edilir. Böylece enerji denkleminden, Kohn–Sham orbitalleriyle ilgili enerjiyi en aza indirerek, Hartree–Fock denklemleri ölçülerek Kohn–Sham denklemleri türetilebilir (Dieks, 1993).

Teorik çalışmalar ve biyoaktif bileşikler üzerinde DFT'nin kullanımı ilgi çekicidir, terapötik etkileri olan yeni bileşiklerin tasarlanmasına yardımcı olur, bu da onların eylemlerine daha derin bir bakış açısı kazandırır (Farrokhnia, 2020).

Bilimsel araştırma için uygun metodoloji, fizikokimyasal parametreler veya biyolojik aktivite analizi ve tahmini için gerekli araçları tanıtan moleküler modelleme yöntemi, molekülün davranışlarını araştırmak için kullanılan teorik yöntemler ve hesaplama tekniklerinin bir toplamıdır (Kutner vd., 1993).

HOMO ve LOMO olarak bilinen sınır moleküler orbitaller, çok popüler kuantum kimyasal tanımlayıcıları olan ve birçok yük transfer kompleksi oluşumundan sorumlu olan, sırasıyla En Yüksek Dolu Moleküler Orbitali (HOMO) ve En Düşük Boş Moleküler Orbitali (LUMO) ifade eder (Zhuo vd., 2012). Birçok kimyasal reaksiyonun kontrolünde önemli bir rol oynarlar. Bir kimyasal reaksiyonun çoğunluğu, örtüşmenin ilgili reaktanların HOMO ve LOMO'su arasında maksimuma ulaşabileceği konumda meydana gelir (Karelson vd., 1996).

Donör molekül durumunda, yük transferi için HOMO'nun yoğunluğu esastır ve akseptör molekül durumunda LUMO'nun yoğunluğu kritiktir. Bu kavram, aynı moleküldeki farklı atomların reaktivitesini tanımlarken kullanılır, ancak farklı moleküllerdeki atomların reaktivitesini karşılaştırmak için, HOMO'nun enerji seviyesi, farklı moleküllerin göreceli reaktivitesini yansıtır. Bunun yanı sıra, bir geçişin oluşumu, Sınır Moleküler Orbital Teorisine (FMO) göre reaksiyona giren türlerin sınır orbitalleri (HOMO ve LUMO) arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (Karelson vd., 1996).

HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı, HOMO-LUMO aralığı olarak bilinir ve temel bir kararlılık indeksidir. Büyük HOMO-LUMO aralığı, molekülün daha fazla stabilitesine ve daha az reaktiviteye işaret eder; tersine, küçük bir HOMO-LUMO enerji aralığı, molekülün daha az kararlılığını ve daha fazla reaktiviteyi gösterir. HOMO-LUMO enerji aralığı, molekülün en düşük enerji uyarımını belirtmek için kullanılır (Kim vd., 2005).

HOMO-LUMO arasındaki enerji aralığı (E_g), Elektronegatiflik (χ), Sertlik (η), Yumuşaklık (s), Elektrofiliklik İndeksi (ω), Kimyasal Potansiyel (μ_i), Elektrofugalite (ΔE_e), Nükleofugalite (ΔE_n) gibi moleküler özelliklerin tahmin edilmesinde kullanlır. Enerji aralığındaki azalma genellikle daha kolay moleküler polarizasyona yol açar, bu

da sertliğin nicel tanımının polarize edilebilirlik ile yakından ilişkili olduğunu gösterir (Blair vd., 2014).

Nanoteknoloji, fizik, kimya, biyoloji, malzeme bilimi, sağlık bilimleri ve mühendislik alanlarında kullanır. Bilimin ve insan yaşamının hemen hemen tüm alanlarında muazzam uygulamaları vardır. Nanoteknoloji terimi, 1974 yılında Tokyo Bilim Üniversitesi'nden Prof. Norio Taniguchi tarafından nanometre toleranslı malzemelerin hassas üretimini tanımlamak için ortaya atılmıştır.

Nanoteknoloji, gerçek dünyada uygulamaları olan nano ölçekteki herhangi bir teknoloji anlamına gelir. Nanoteknoloji, tek tek atomlardan veya moleküllerden mikron altı boyutlara kadar değişen ölçeklerde fiziksel, kimyasal ve biyolojik sistemlerin üretimini ve uygulamasını ve sonuçta ortaya çıkan nanoyapıların daha büyük sistemlere entegre edilmesini kapsar. Nanoteknolojideki bilim ve teknoloji araştırmaları, malzeme ve imalat, nanoelektronik, tıp ve sağlık, enerji, biyoteknoloji, bilgi teknolojisi ve ulusal güvenlikte atılımlar vadediyor. Nanoteknolojinin bir sonraki Sanayi Devrimi olacağı yaygın olarak hissedilmektedir (Chen vd., 2004).

Nanotıp, insan vücudundan on milyon kat daha küçük boyutlu küçük ölçekli parçacıkları kullanan nanoteknolojinin bir alt kümesidir. Nanotıpta bu parçacıklar canlı hücreden çok daha küçüktür. Sonuç olarak nanotıp, kanser, nörodejeneratif bozukluklar ve diğer hastalıklar gibi her türlü hastalığa karşı savaşmak için devrim niteliğinde birçok fırsat sunar (Banik, 2016).

Genetik ve diğer biyolojik analizler, çok çeşitli uygulamalarda gerekli hale gelmiştir. Günümüzde, mikro işleme ve Biyomedikal Mikroelektromekanik Sistemlere (bioMEMS) dayalı yöntemlerin geliştirilmesi, mikroakışkan cihazlarda yeni, taşınabilir, ucuz ve entegre bir durumda biyoanaliz yapmak için mükemmel bir şans sağlamıştır (Erickson vd., 2004; Mastrangelo vd., 1999; Prakash vd., 2006).

Bu kapsamda araştırma imkanı, DNA testlerinin veya kan testlerinin, laboratuvarların yardımı olmadan günlük yaşamın önemli bir parçası haline getirilmesidir. Mikroakışkan biyoçip teknolojisi geliştikçe, bioMEMS tıbbi teşhislerin erişilebilirliğini önemli ölçüde iyileştirebilir (Erickson vd., 2004).

Polidimetilsiloksan (PDMS), ucuz bir elastomerik polimerdir ve biyoMEMS uygulamaları için umut verici bir malzeme olarak ortaya çıkmıştır (McDonald ve Whitesides, 2002). PDMS cihazlarının yumuşak litografi replika kalıplaması, 2 nm kadar küçük boyutta özel özelliklerle hızlı prototiplemeyi kolaylaştırdığı için mikroakışkan uygulamalarda devrim yaratmaktadır (Gates ve Whitesides, 2003).

PDMS, düşük cam geçiş sıcaklığı, gözenekliliği ve yüksek serbest hacmi (Hillborg ve Gedde, 1999; Jiang vd., 2019; Kim vd., 1999) nedeniyle en yüksek esnekliği gösterir. Polidimetilsiloksan'ın esnekliği, basit mikroakışkan valfleme ve pompalama tekniklerine olanak sağladığı için de faydalıdır (Grover vd., 2003; Kuo ve Lin, 2013).

Bununla beraber PDMS'nin, ona esnekliğini veren bu özellikleri, aynı zamanda çok önemli buhar ve sıvı difüzyon özelliklerinden de sorumludur (Kallio ve Kuncová-Kallio, 2006; Watson vd., 1996). Öte yandan, bu difüzyon özellikleri, uçucu gazların buhar ayrımı için membran uygulamalarında avantajlı bir şekilde kullanılmıştır. Birçok mikroakışkan cihazdada istenmez, çünkü buhar kaybı yoluyla reaktiflerin hızlı kaybına neden olabilirler (Kallio, 2006 ve Kuncová-Kallio).

PDMS malzemesi kesinlikle ucuz, kullanımı kolay ve mükemmel fiziksel ve mekanik özelliklere sahip güvenli bir malzemedir ve mikroakışkan uygulamalarda yaygın olarak kullanılır (Klapperich, 2009). Ayrıca, PDMS UV-görünür ışıkta (230 ila 700 nm) ve seçilmiş bir yakın-IR bandında şeffaftır ve bu nedenle PDMS, tıbbi cihazlarda kullanılan dalga kılavuzlarının ve diğer çip üstü optik elemanların üretimi için uygundur (Azmayesh-Fard vd., 2010).

Bu tezde sunulan çalışma üç aşamadan oluşmaktadır:

Birinci aşama:

Bir grup benzimidazol türev molekülünün kimyasal davranışını incelemek için kuantum kimyasal yöntemler ve teknikleri kullanılmıştır. En Düşük Boş Moleküler Orbitalin Enerjisi (E_{LUMO}), En Yüksek Dolu Moleküler Orbitalin Enerjisi (E_{HOMO}), HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki farklar (Enerji Aralığı), elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, elektrofiliklik indeksi, kimyasal potansiyel, elektrofugalite,

nükleofugalite, Polarizibilite (α) ve Hiper-polarizibilite (β) gibi bazı önemli moleküler özellikleri araştırmak için farklı baz setlerle Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr(B3LYP) DFT yöntemi kullanıldı.

İkinci aşama:

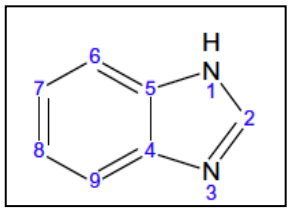
Çalışılan türevlerden biri ilaç dağıtım sistemini geliştirmek için seçildi ve bir grup nanokafesler ve nanotüplerle etkileştirildi. İlaç molekülü ve nanokafesler ve nanotüpler arasındaki etkileşiminden sonra, Adsorpsiyon Enerjisi (E_{ads}), E_{LUMO}, E_{HOMO}, E_g, Fermi Enerjisi (E_f) gibi seçilen kimyasal parametreler araştırıldı.

Üçüncü aşama

Hastaya evde osteoporoz testleri yapabilen tıbbi cihaz tasarlandı, mikrodenetleyicinin kullanımı, cihazın veri tabanı ile karşılaştırıldı. Daha sonra sonuçlar, vaka için uzman doktora gönderildi.

1.1 Osteoporoz Hastalığı İçin Benzimidazol Türevleri

Benzimidazol ve türevleri, örneğin antiülser ve antelmintik ilaçlar gibi terapötik bir ajan olarak önemli bir rol oynar. Bunun dışında benzimidazol türevleri, antimikrobiyal, antiviral, antikanser, antienflamatuar, analjezik vb. farmakolojik aktiviteler sergiler.



Şekil 1.11H-benzimidazol

İmidazol, serideki ana bileşik için kabul edilen isimdir. Numaralandırma, heterosiklik bileşikler için kabul edilen modeli takip eder. İmidazol veya imidazolin bir azapiroldür ve azot atomu bir karbon atomu ile ayrılır. Bu bileşik, ilk olarak 1958'de glioksal ve amonyaktan hazırlandığından, daha önce glioksalin olarak da adlandırılıyordu.

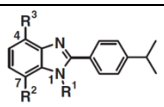
İmidazolün benzo türevi, benzimidazol olarak adlandırılır (Rao vd., 2018). Benzimidazol, serinin ana bileşiğinin en bilinen adı olmasına rağmen, benzimidazol ve 1,3-benzodiazol gibi diğer isimler sıklıkla kullanılmaktadır. (Şekil 1.2).

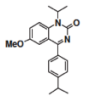
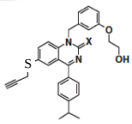
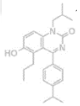
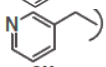
Benzimidazol türevleri, çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerle ilişkilidir. Benzimidazol çekirdeği, bir dizi biyolojik aktivite sergileyen biyoaktif heterosiklik bileşiklerden biridir. Spesifik olarak, bu çekirdek B_{12} vitamininin bir bileşenidir (Salahuddin vd., 2017). Benzimidazol içeren kısmın farmakolojik aktiviteleri iyi belgelenmiştir (Amari vd., 2002).

Osteoporoz için ticari olarak temin edilebilen tek anabolik tedavi, PTH veya PTH fragmanlarıdır. Bu ilaç kemik kütlesinde önemli bir artışa neden olur ve vertebral kırık riskini azaltır (Hsu vd., 2018). PTH genellikle paratiroid hücrelerinde büyük miktarlarda depolanır ve atılımı hücre yüzeyinde bulunan CaSR tarafından kontrol edilir. PTH salınımı CaSR aktivasyonuna negatif olarak bağlı olduğundan, CaSR-antagonistleri bir hipokalsemi durumunu taklit eder ve PTH'yi kan dolaşımına salınması için uyarır (Gerbino ve Colella, 2018).

Yüksek PTH seviyelerinin yalnızca geçici olmaları durumunda daha yüksek kemik kütlesi ile sonuçlandığı tamamen belgelenmiştir. Bu nedenle, yaklaşık 2-4 saatten fazla kalmazlar. Yüksek PTH seviyeleri, birkaç saat boyunca aynı seviyelerde kalır, osteoblastları aktive eder ve osteoklastlar, daha yüksek kemik kütlesi yerine kemik döngüsünde bir artışa yol açar (Shimizu vd., 2016).

Tablo 1.1Bileşik 1-41'ün in vitro aktivitesi



Bileşik	R_1	R_2	R_3	CaSR FLIPR IC_{50} (µM)	Bileşik	R_4	R_3	CaSR FLIPR IC_{50} (µM)
1				< 0.1	25	CF_3	Br	0.011
2				< 0.1	26	Br	CF3	0.016
3				< 0.1	27	CN	Br	0.025
4				0.012	28	Et	Br	0.19
5				1.06	29	CF_3	H	0.36
6				0.024	30	Ph	Br	0.06
7	n-Bu	H	i-PrO	2.55	31	Bn	Br	0.005
8	Metoksi-etil	H	i-PrO	1.95	32	2-Metoksi-benzil	CF3	0.026
9	n-Bu	H	MeO	4.69	33	3,4Dimetoksi-benzil	Br	0.043
10	Metoksi-etil	H	H	17	34	3,4Dimetoksi-benzil	Br	0.34
11	Metoksi-etil	MeO	H	1.90	35		Br	0.005
12	Metoksi-etil	Me	H	2.10	36		Br	0.015
13	Metoksi-etil	Me	MeO	1.90	37		CF3	0.004
14	Metoksi-etil	MeO	Me	0.21	38		Br	0.004
15	Metoksi-etil	MeO	Cl	0.05	39		CF3	0.0016
16	Metoksi-etil	MeO	Br	0.022	40		CF3	0.0026
17	Metoksi-etil	MeO	CF_3	0.051	41	2-Thiazolil-2-metil	CF3	0.002
18	Metoksi-etil	MeO	MeO	1.82				
19	Metoksi-etil	Cl	MeO	0.77				
20	Metoksi-etil	Br	Br	1.00				
21	N,N-Dimetil-amino-etil	MeO	Br	0.19				
22	n-Pr	MeO	Me	0.79				
23	N,N-Dimetil-acetamido	MeO	Br	>10				

24	Br	Br	0.014	

Bu benzimidazol türevlerinin aktivitesini daha da arttırmak için Tablo 1.1'de gösterildiği gibi, 5 bileşiğinde bazı substituentler faydalı olabilir. 4 bileşiğinde, potenste hafif bir artışa neden olmuştur. Bununla birlikte, bir siyano grubu (24-27 ve 30 bileşiklerinde) tolere edildi. Öte yandan, bir etil veya fenil grubu (28 ve 30 bileşiklerinde) aktivite kaybına neden oldu. Ayrıca, 5-benzilin meta- ve para pozisyonlarına ilave substituentlerin eklenmesi, (32-34 bileşiklerinde) aktivitede bir azalmaya yol açtı. Bir orto SO-Me grubu (35), oldukça aktif bir bileşik ile sonuçlandı. 5-benzil'in bir 3-piridin-metil- (36) grubu ile değiştirilmesi de tolere edildi. (2-metoksi, 2-metil-sülfanil ve 2-metil-sülfinil) gibi bir substituentin piridine eklenmesi sadece iyi tolere edilmekle kalmadı, aynı zamanda aktivite özelliğinde artışı sağladı. Tiazolil-metil-kısmı (41) aktivite özelliğinde artışı sağladı (Gerspacher vd., 2010).

1.2 İlaç Dağıtım Araçları Olarak Nanopartiküller

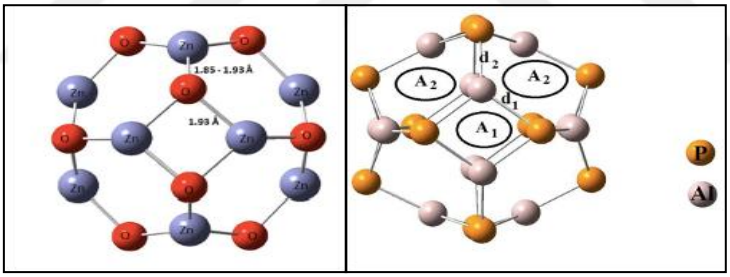
Nanotıp ve nano dağıtım sistemleri nispeten yenidir ancak hızla gelişen bilimdir. Nano ölçekli aralıktaki malzeme, teşhis araçları olarak hizmet etmek ve terapötik ajanları kontrollü bir şekilde özel olarak hedeflenen bölgelere ulaştırmak için kullanılır. Nanoteknoloji, doğru ilaçların hedefe yönelik ve sahaya özel teslimi ile kronik insan hastalıklarının tedavisinde çeşitli faydalar sunar. Günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde öne çıkan birkaç nanotıp uygulaması (biyolojik ajanlar, immünoterapötik ajanlar, kemoterapötik ajanlar vb.) bulunmaktadır (Patra vd., 2018).

Nanokristal malzemeler, ilginç özellikleri ve bilimin birçok alanındaki geniş uygulamaları nedeniyle ilgi çekici olmuştur. Son yıllarda, birçok çalışma, sentez sonrası işlemlerde (substrat üzerine çökeltme, polimerlerle harmanlama, iki boyutlu yapı oluşturma) kullanılacak yeni fonksiyonel malzemelerin hem sentezi (Li vd., 2018) hem de morfolojik-yapısal karakterizasyonu (Nanoskopik düzeyde özelliklerin kontrolü ile (2D) /üç boyutlu (3D) kafesler) üzerine odaklanmıştır (Cravanzola vd., 2018; Nasilowski vd., 2016; Tan vd., 2017). Nitekim nanokristaller, gelişmiş özelliklere ve yenilikçi işlevselliklere (yani, elektrik, elektronik, optik, mekanik, termal, manyetik, katalitik, fotokatalitik, vb.) sahip bir malzeme sınıfını temsil eder (Kalita A. ve Kalita M., 2018; Ross vd., 2016; Uddin vd., 2014).

1.2.1 İlaç Dağıtım Araçları Olarak Nanokafesler

1985'te C60'ın büyük ölçekli izolasyonu nanoküme bilimini çok ilginç kılmıştır ve bu alandaki literatür hızla çoğalmaktadır (Gao ve Zhao, 2010). Son yıllarda, belirli fiziksel ve kimyasal özellikleri için karbondan ziyade diğer elementlerden yapılmış olası fulleren benzeri yapıları incelemek için çok sayıda çaba sarf edilmiştir (Goel ve Masunov, 2012; Wu vd., 2006; Xia vd., 2012; Yin vd., 2008).

Önemli bir şekilde, küçük III-V kümeleri çalışmaları, hızlı mikro elektronik cihazlarda ve ışık yayan diyotlarda kullanıldıkları için literatürde rutin işler haline gelmiştir (Costales vd., 2002; Kandalam vd., 2002). Birkaç $(XY)_n$ kümesinin (X=B, Al ve Y=N, P) teorik çalışmaları, fulleren benzeri kafesler $X_{12}Y_{12}$'nin en kararlı olanlar olduğunu öngördü (Strout, 2000; Wang vd., 2005). Bu gerçekler, fulleren benzeri kafeslerin $(XY)_n$, n 12'ye eşit olduğunda doğal olarak olağanüstü kararlılığa sahip sihirli kümeler olabileceğini göstermektedir (Beheshtian vd., 2012) (Şekil 1.3).



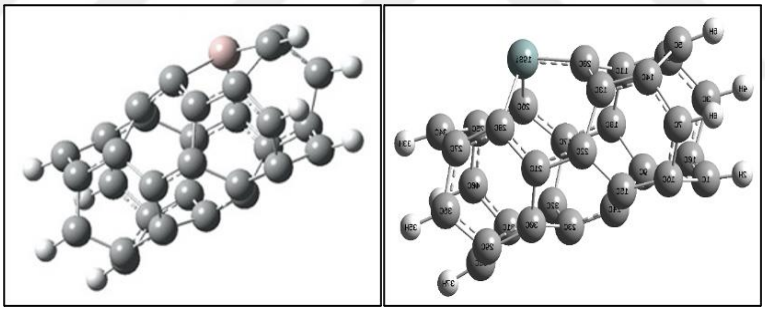
Şekil 1.4 A'nın optimize edilmiş yapısı
a. $Zn_{12}O_{12}$ nanokafes, b. $Al_{12}P_{12}$ nanokafes

1.2.2 İlaç Dağıtım Araçları Olarak Karbon Tek Duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) Nanotüpler

Karbon bazlı nanoyapılar, son yıllarda ilaç taşıyıcı malzemeler olarak geniş çapta çalışılmıştır (Bagheri vd., 2018). Karbon Nanotüp (CNT), ilaç dağıtımı ve klinik öneme sahip diğer biyomoleküller için en popüler nanotaşıyıcı sistemlerden biridir. Çok sayıda araştırmacı, ilaçları hedef bölgelerde başarılı bir şekilde dönüştürmek için CNT'lerin kimyasal, mekanik, optik ve biyolojik özelliklerine güvendi (Hazrati vd., 2017). Prokarbazin, temozolomid, lomustin ve karmustin gibi ilaçlarla yüklü fulleren'in kan-beyin bariyerlerini geçmeye yardımcı olduğu belirtilmiştir (Samanta ve

Das, 2017). Ayrıca, grafenler, grafen oksitler ve indirgenmiş grafen oksitler dahil olmak üzere grafen bazlı nano tabakalar, çeşitli ilaçların verilmesi için uygun özelliklere sahiptir (Shim vd., 2016).

Yüzyılın başında, bilim adamları CNT'ler ve grafen'in modifikasyon olasılığını keşfetmeye başladıklarını bildirdi (Iijima, 1991; Novoselov vd., 2004). Bu çabaların arkasındaki temel amaçlar, diğer malzemelerle uyumluluklarını geliştirmek veya elektriksel, optik ve mekanik vb. özelliklerini modifiye etmektir (Fischer, 2002; Janas, 2020; Boncel vd., 2011). Klasik yarı iletkenler gibi elektriksel özelliklerle ilgili olarak, yüzeyler, doping yoluyla elektriksel iletkenliğini artırmak için nanokarbon üzerine uygulanabilir (Salzmann ve Heimel, 2015; Zhang vd., 2016). Alüminyum bileşiklerinin, zayıf Lewis bazlarıyla bile Lewis asit-bazı oluşturabilen güçlü bir Lewis asidini temsil ettiği iyi bilinmektedir (Abdullah, 2016). Şekil 1.3'te, Al katkılı Tek Duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) nanotüp ve Si katkılı Tek Duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) nanotüpün optimize edilmiş yapısını göstermektedir.



Şekil 1.5 Al katkılı tek duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) nanotüp. ve Si katkılı tek duvarlı CNT (SWCNT) (4,0) nanotüp

1.3 Mikroakışkan Biyoçip

Mikroakışkanlar çalışma sürecidir ve küçük hacimli sıvıların işlenmesidir, her yıl yayınlanan 10.000'den fazla makale ile köklü bir alandır (Mukhopadhyay, 2009). 1990'ların başında mikropompalar ve mikrovalfler gibi mikroakışkan bileşenlerinin tanıtılmasıyla, karmaşık biyokimyasal protokollerin minyatürleştirilmesi, otomasyonu ve entegrasyonu "chip-on-a-chip" ve "biyoçipler" olarak da adlandırılan Mikro Toplam Analiz Sistemlerini (µTAS) tanımak mümkün olmuştur (Mark vd., 2010). Minyatür laboratuvarların (Lab-on-Chips) geliştirilmesindeki bir diğer adım, üzerinde

sıvıları içeren biyokimyasal reaksiyonların gerçekleştirilebildiği mikroakışkan biyoçiplerin oluşturulmasıdır. Bu cihazlar, küçük miktarlarda sıvı (mikro veya nanolitre) kullanarak bölme, taşıma, dağıtma, birleştirme, algılama ve karıştırma gibi biyokimyasal analiz için gerekli tüm işlevleri çip üzerinde entegre edebilir (Fair, 2007).

Bugünün trendi Mark vd (2010), makelesine göre, iyi tanımlanmış bir üretim teknolojisi içinde kolay bir kombinasyon için tasarlanmış bir dizi akışkan birim işlemi sağlayan, genel ve tutarlı bir yol sunan mikroakışkan platformlar geliştirmektir. Biyokimyasal süreçlerin minyatürleştirilmesi, entegrasyonu, özelleştirilmesi ve paralelleştirilmesidir. Mikroakışkan platformlar, kılcal, santrifüj, basınçla çalışan, akustik veya elektrokinetik gibi operasyon için kullanılan sıvı tahrik ilkesine göre sınıflandırılır.

Aslında, iki ana mikroakışkan platformu türü vardır. Birinci tip, entegre mikro mekanik pompalar veya harici basınç kaynakları kullanılarak fabrikasyon mikro kanallar aracılığıyla sürekli sıvının manipüle edilmesine dayanır (Thorsen vd., 2002). Ancak bu teknik karmaşıklığı nedeniyle basit biyokimyasal uygulamalar için kullanıldı; yumuşak litografi imalat tekniklerindeki gelişmeler, büyük ölçekli mikroakışkan entegrasyonuna yol açmıştır. Bu teknolojiler, binlerce mikro-mekanik valf ve kontrol bileşenini entegre ederek eş zamanlı olarak yapılan muayene sayısını artırmayı amaçlamaktadır (Melin ve Quake, 2007). İkinci tip, iki boyutlu özdeş hücreler dizisi üzerinde ayrı ayrı kontrol edilebilen damlacıkları manipüle etmeye dayanır. Damlacıkların harekete geçirilmesi, yazılım güdümlü elektronik kontrol kullanılarak mikro yapılara ihtiyaç duyulmadan gerçekleştirilir (Matsueda vd., 2017).

1.3.1 Mikrodenetleyici

İlaç ve sağlık şirketlerinin büyümesi ve gelirlerinin artması, çip entegrasyonu ve tasarım otomasyon araçlarındaki gelişmelere bağlıdır. Bu nedenle, biyoçip tasarımcısına yarı iletken endüstrisinin artık doğal kabul ettiği aynı düzeyde Bilgisayar Destekli Tasarım (CAD) desteği sağlamaya ihtiyaç vardır. Özellikle bu CAD araçları, biyoçip tasarımlarının optimizasyonu için hesaplama zekasını benimseyecektir.

Ayrıca, biyoçiplerin değiştirilmesi amaçlanan makro-laboratuarlar kadar çok yönlü olmasını sağlamak için biyokimya protokollerini uygulamaya yönelik verimli CAD algoritmalarının tasarımını sağlayacaktır. Bu nedenle, yazılım ve yarı iletken endüstrisi ve devre veya sistem tasarımcılarının gelişmekte olan bu alanda bir etki yaratması için uygun bir zamandır (Ho vd., 2016).

Bu nedenle son yıllarda CAD ve IEEE bilgisayar tasarımı ve testi üzerine, IEEE işlemlerinin özel sayıları, DAC, ISPD, ASP-DAC ve ICCAD'deki özel oturumlar ile dijital mikroakışkan platformu için tasarım yöntemlerine ve tasarım-otomasyon araçlarına ISCAS, ICCAD, SOCC ve DATE'deki atölyeler/eğitimlere artan ilgi görüldü (Ho vd., 2016). Tablo 1.2'de görüldüğü gibi, mikrobilgisayarlar ve mikrodenetleyiciler 1970'lerin başından günümüze kadar hızla geliştirildi. Halihazırda tek bir hesaplama işlevine sahip olmalarına rağmen, artık tüm elektronik sistemlerde her türlü işlevi gerçekleştirebilen Tek Çipli Mikrobilgisayarlardır (SOC). Önde gelen 8- ve 16-bit işlemcilere sahip mikrodenetleyiciler, düşük maliyetleri ve uygulama kolaylığı nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (Güven vd., 2017).

Tablo 1.2 Mikrodenetleyicilerin geliştirme süreci

Mikrodenetleyici	İşlemci	Bit Uzunluğu	Saat Frekansı	Yıl
TMS1802	Intel 4004	4 bit	740 KHz	1971
68HC05	Motorola 6800	8 bit	2 MHz	1974
MCS-48	Intel 8048	8 bit	11 MHz	1976
MSP430	Intel 8096	16 bit	12 MHz	1982
AT89C51	Intel 8051	8 bit	24 MHz	1986
Am29000	Intel 80186	32 bit	25 MHz	1995
AT91SAM3X8E	Cortex-M3	32 bit	84 MHz	2004
LPC3000	Cortex-M4	32 bit	250 MHz	2010

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

Bu bölümde, osteoporoz tedavisinde kullanılan benzimidazollerle ilgili literatür çalışmaları (üretim ve kimyasal hesaplamalar) ve bu ilacın nanotüpler ve nanokafesin farklı yüzeylerinde adsorpsiyonuna ilişkin bazı literatür incelemeleri tartışılmaktadır. Ayrıca, biyoçipler, PDMS ve bunların tıbbi cihazlar alanında kullanımları hakkında literatür taraması yapılmıştır.

2.1 Kuantum Kimyasal Hesaplamaları

Teorik model hesaplamaları, kimyasal sistemlerle ilgili konuları ve problemleri açıklamak için güçlü bir teknik haline geldi ve moleküler özelliklerin daha mükemmel araştırmalarını elde etmek için fizikokimyasal parametreleri ve/veya moleküler sistemlerin biyolojik aktivite analizini anlamada gerçekten önemli bir rol oynamıştır ve çeşitli uygulamalarda kullanılmıştır. 1950'de sınırlandırılmış Hartree-Fock yöntemi (HF), en basit ve en temel ab initio elektronik yapı hesaplaması ilk olarak ortaya atıldı ve sistem N-cisim dalga fonksiyonunun, N-spin'in tek bir Slater determinantı tarafından tahmin edilebileceği beklentisiyle gösterildi. Orbitaller, olası konfigürasyonları, denge geometrilerinin önemli ayrıntılarını üretti ve ayrıca birçok termokimyasal karşılaştırma türü için iyi sonuçlar sağladı (Sachan, 2015).

Van Gunsteren ve Berendsen (1990), kimyadaki metodoloji, uygulamalar ve perspektifleri incelemek için bilgisayarda moleküler sistemlerin dinamiklerini simüle ettiler. Moleküler model ve kuvvet alanı seçiminin, bir sistemin özelliklerinin kabul edilebilir bir tahmini için kritik olduğunu, ancak yine de ilgili yapılandırma alanının boyutu nedeniyle simülasyon yöntemlerinin erişiminin çok gerisinde olan protein katlanması veya kristalleşme gibi çok sayıda kafa karıştırıcı problemler olduğunu belirttiler.

Ziegler (1991), moleküler enerji ve dinamikte pratik bir araç olarak yaklaşık yoğunluk fonksiyonel teorisini araştırdı. İncelemesinde, bir dizi moleküler özellik üzerindeki hesaplamalardan DFT sonuçlarını değerlendirerek yaklaşık DFT'nin doğruluğunu değerlendirmek için, bunu HF ve HF sonrası yöntemlerle elde edilen doğruluk

derecesi ile karşılaştırdı. Elektrik alan gradyanları, dipol momenti, dipol moment türevleri, optik aktivite, diyamanyetik özellikler, polarize edilebilirlik, UV yoğunlukları ve NMR ve ESR spektroskopisinden gelen parametreler dahil olmak üzere tek elektronlu özellikler üzerinde bir dizi DFT tabanlı hesaplama olduğunu belirtti. Ona göre, yaklaşık DFT'nin elektron yoğunluğunun HF'ninkinden daha yeterli olduğu oldukça açıktır. DFT ile hesaplanan tek elektronlu özelliklerin kalitesini değerlendirmeden önce, yapılması gereken çok iş olduğunu öne sürdü.

Payne vd. (1992), zamanın en güçlü ab initio kuantum-mekanik modelleme yöntemi olan toplam enerji sözde potansiyelini mevcut kılan teknik gelişmeleri tanımladılar. Makaleleri, mümkün olduğu kadar çok bilimsel disiplinde çok çeşitli problemlere uygulanmasını teşvik etmek için yöntemin yetenek farkındalığını artırmayı ve sözde potansiyel yöntemin teknik ayrıntılarını sunmayı amaçladı. Birim hücrenin şeklini ve boyutunu tanımlayan iyonların konumlarının ve koordinatların moleküler dinamik Lagrange'da dinamik değişkenler olarak dahil edilebileceğini ve sonuçta ortaya çıkan Lagrange'ın genellikle "Car-Parrinello Lagrange" olarak adlandırıldığını belirttiler. Car-Parrinello'nun yöntemi, temel toplam enerji psödopotansiyel tekniğini değiştirmedi, ancak hesaplama verimliliğinde büyük bir artış sağladı, böylece daha karmaşık ve çok daha büyük sistemler teknik için erişilebilir hale geldi. Ayrıca ilk ab initio dinamik simülasyonların gerçekleştirilmesine izin verdi. Toplam enerji sözde potansiyel tekniğini kullanan ab initio kuantum-mekanik modelleme, artık çok çeşitli bilimsel disiplinlerde son derece muazzam bir dizi sorunu ele alma yeteneğine sahiptir.

Raghavachari ve McMichael Rohlfing (1993), C_{78}'in düşük enerjili izomerlerinin yapıları ve kararlılıkları üzerinde Ab initio Hartree-Fock (3-21G ve 6-31G*(5d) hesaplamalarının uygulamasını bildirdiler. C_{78}'in beş izomerinin hepsinin geometrilerini optimize etmek için polarize 6-31G*(5d), değerlik çift zeta 3-21G baz setleriyle Hartree-Fock hesaplamaları yaptılar. İki baz seti kullanarak göreli enerjiler arasında bazı önemli farklılıkların görülebileceği sonucuna vardılar. Gelecekte, izomer enerji sıralamasının aynı olup olmadığını ortaya çıkaracak elektron korelasyonunu dikkate alan teorik çalışmalar yapılmasını tavsiye ettiler.

Parr ve Yang (1995), elektronik yapının yoğunluk-fonksiyonel teorisindeki temel gelişmeleri özetledi. O zamanlar, moleküllerin elektronik yapısının yoğunluk-fonksiyonel teorisi alanında birçok çalışan vardı ve binlerce makale yayınlandı. Parr ve Yang sadece belirli konuları ele aldı. Temel teoriye katkıları, kimyasal reaktivite anlayışıyla ilgili katkıları ve çok büyük moleküllere uygulanabilirliği artıran katkıları tartışmak için seçtiler. DFT hesaplamaları ile belirli kimyasal sistemler için daha geleneksel hesaplamalar arasındaki karşılaştırmalara sınırlı bir alan ayırdılar. DFT yöntemlerinin uygulanabilir ve oldukça kullanışlı olmasının yanı sıra, DFT'nin aynı zamanda, kimyasal düşünce dilini şekillendirmek için ince matematiksel zorlukların yaklaşımlarını geliştirmek için büyük fırsatlar ve çeşitli zorluklar gibi konuyla ilgili araştırmayı heyecan verici kılan özelliklere de sahip olduğu sonucuna ulaştılar. Ayrıca, o zamandaki DFT hesaplamalarının, küçük moleküller dışındaki tüm moleküller için temel durumları hesaplamak için geleneksel yöntemlerle rekabet ettiği sonucuna vardılar. Büyük moleküller için, DFT'nin hesaplama gereksinimleri, geleneksel yöntemlerden çok daha azdır.

Aihara (1999), Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH) için bir kinetik stabilite indeksi olarak azaltılmış HOMO-LUMO aralığını inceledi. Geçmiş çalışmada, Aihara ve iş arkadaşları, PAH'larda π-elektronik sistem boyutu etkisini ortadan kaldırmak için HOMO-LUMO enerji aralığının ölçeklenebileceğini bulmuşlardır. Konjuge atomların sayısı ile çarpılan HOMO-LUMO aralığı ve T olarak sembol olarak tanımlanan yeni bir indeks önerdiler. 100 karbon atomuna kadar fullerenlere T indeksini başarıyla uygulamışlardır. Bir PAH molekülünün T değerinin, kinetik stabilitenin yanı sıra bazı yapısal özellikleri de yansıttığını fark ettiler. Azaltılmış HOMO-LUMO enerji ayrımının kabul edilebilir bir kinetik kararlılık tahminine yol açtığı sonucuna vardılar. Tanım olarak azaltılmış HOMO-LUMO aralığı ile aromatiklik arasında yakın bir ilişki olduğunu belirttiler.

Zhang vd (2003), yoğunluk fonksiyonel teorisi yörünge enerjilerinden iyonlaşma potansiyeli, elektron ilgisi, elektronegatiflik, sertlik ve elektron uyarma enerjisi moleküler özelliklerini incelediler. Çalışmalarında iyonik ve kovalent bağlara sahip çeşitli organik ve inorganik moleküller de dahil olmak üzere atomik ve moleküler sistemler kullandılar. Hesaplamalar, Becke'in üç parametreli hibrit değişim

fonksiyonelinde gradyan düzeltmeli DFT ile ve 6-31+G* baz seti ile Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli B3LYP seviyesinde yapıldı. DFT HOMO ve LUMO enerjilerinin temel küme bağımlılığını incelemek için Ca hariç tüm elementler için aug-ccpVTZ+1 ile gösterilen daha büyük bir baz sete sahip B3LYP fonksiyonelini kullanarak nötr sistemler üzerinde tek noktalı (single point) enerji hesaplamaları yaptılar. Ca^{+2} için, aug-ccpVTZ+1 baz seti mevcut olmadığı için standart 6-311+G (2df)+1 bazını kullandılar. Aug-cc-pVTZ+1 ve 6-31+G* baz seti kullanılarak hesaplanan HOMO enerjileri arasında neredeyse mükemmel bir doğrusal korelasyon elde ettiler. Doğrudan hesaplanan Ìyonlaşma Potansiyelinin (IP), Elektron Afinitesinin (EA), elektronegatifliğin, sertliğin ve birinci Elektron Uyarılma Enerjisinin mevcut deneysel verilerle iyi bir uyum içinde ve genel olarak uygulanabilir olduğunu gösterdiler. Hesaplanan HOMO enerjileri ile deneysel olarak hesaplanan IP'ler arasında doğrusal bir korelasyon ilişkisi mevcuttur. Doğrudan hesaplanan iyonlaşma potansiyelinin, elektron afinitesinin, elektronegatifliğin, sertliğin ve birinci elektron uyarılma enerjisinin mevcut deneysel verilerle mükemmel bir uyum içinde olduğunu gösterdiler. Hesaplanan HOMO enerjileri ve deneysel olarak hesaplanan IP'ler arasında genel olarak uygulanabilir doğrusal korelasyon ilişkisi vardır. Ayrıca, hesaplanan HOMO-LUMO enerji aralıkları ile sertlik değerleri, elektronegatiflik arasında ve hesaplanan HOMO-LUMO enerji aralıkları ile deneysel olarak hesaplanan birinci uyarılma enerjileri arasında doğrusal korelasyon ilişkilerinin bulunduğunu da gösterdiler. Bu lineer korelasyon ilişkilerine dayanarak, hesaplanan HOMO ve LUMO enerjilerinin iyonlaşma potansiyelini, elektron ilgisini, elektronegatifliği, sertliği ve birinci uyarılma enerjisini tahmin etmek için kullanılabileceği sonucuna vardılar.

Targema vd (2013), çözücülerin ve substituentlerin, N-metil anilin (NMA), N, N-dietil anilin (DEA) ve N, N-dimetilanilin (DMA) moleküllerinin sübstitüent ve solvent etkileri açısından yapı-özellik ilişkisini anlamak için anilin (A), N-etil anilin (NEA), N-metil anilinin temel durum moleküler geometrisi, sınır yörünge enerjileri, polarizasyonları ve dipol momentleri üzerindeki etkilerini inceledi. Vakum, tetrahidrofuran ve etanol içinde 6-31G baz seti Ab initio sınırlandırılmış HF-DFT kendi içinde tutarlı alan yöntemi B3LYP kullandılar. Bu özelliklerin hem alkil gruplarıyla art arda substitue edildiğinde, hem de çözücülerin dielektrik sabiti azaldıkça geliştiğini bulmuşlardır.

İsmail vd (2019), Rosiglitazon molekülünün yapısal, termodinamik ve elektronik özellikleri üzerindeki solvent etkilerinin araştırılmasını 6-31G (d, p), 6-31+G (d, p) ve 6-31++G (d, p) baz seti ve B3LYP seviyesini kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Su, asetonitril, etanol ve DMSO gibi çözücülerde Rosiglitazon molekülünün reaktivite tanımlayıcılarını, termodinamik özelliklerini, dipol momentini, toplam enerjisini, titreşim frekanslarını ve yoğunluklarını belirlemek için bağ açılarını ve bağ uzunluklarını, HOMO LUMO enerjisini, HOMO-LUMO enerji aralığını hesapladılar. Çözücülerin molekülün optimize edilmiş parametreleri olarak bağ uzunlukları ve bağ açıları üzerinde çok az etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca, gaz fazında ve çözücülerde elde edilen titreşim frekans değerlerinin pozitif olduğu sonucuna varmışlardır; bu, sanal frekansların mevcut olmaması nedeniyle incelenen molekülün çok kararlı olduğunu olduğunu gösterir. Molekülün HOMO değerinin gaz fazında en yüksek olması gaz fazında molekülün en iyi elektronu vereceğini göstermektedir. Gaz fazından sonra HOMO değerinin en yüksek olduğu ortam etanol olarak rapor edilmiştir ve LUMO enerjisinin en düşük değerinin etanolde olduğunu rapor edilmiştir.

2.2 Benzimidazol ve Benzimidazol Türevlerinin Sentezi

Benzimidazoller ve türevleri, geniş bir aktivite yelpazesine sahip biyolojik olarak en aktif bileşik sınıflarından birini temsil eder ve bunlar literatürde belirtilmiştir. Güven vd (2017), seçici nöropeptidler YY1 reseptör antagonistleri, Hasegawa vd (2007), TIE-2 ve VEGFER-2 tirozin kinaz reseptörlerinin güçlü inhibitörleri, Nannapaneni vd (2010), antitümör ajanları, Hranjec vd (2007), gama-aminobütirik asit (GABA) agonistleri ve 5-HT3 antagonistleri gösterdikleri bildirilmiştir. Substitue benzimidazol türevleri, veteriner tıbbında antelmintik ajanlar ve ülser tedavisi ve antihistaminik gibi çeşitli insan terapötik alanları olarak ticari uygulama bulmuştur (Falcó vd., 2006).

Benzimidazoller, beş üyeli imidazol parçasına kaynaşmış altı üyeli benzenin temel yapısal özelliğini paylaşan bir heterosiklik, aromatik bileşikler sınıfıdır. Benzimidazol çevresi olan moleküller, biyolojik ve klinik çalışmalarda umut verici uygulamalar göstermiştir. Günümüzde, antidiyabetik, antikanser, antimikrobiyal, antiparazitik, analjezikler, antiviral ve antihistaminik gibi çok çeşitli terapötik kullanımlarda yer alan

çeşitli enzimlerin güçlü bir inhibitörü olduğu rapor edilmiştir. Benzimidazol bileşiklerine artan ilgi, stabilitelerinin ve mükemmel biyolojik aktivite özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Gerspacher vd., 2010).

Ayrıca, bazı optimize edilmiş benzimidazol türevleri, bir mikroemülsiyon formülasyonunda oral uygulamadan sonra köpeklerde keskin PTH salımı test edilmiş ve test kalsiyum algılayıcı reseptör (kalsilitikler) inhibitörleri olduğu rapor edilmiştir (Nannapaneni vd., 2010).

Benzimidazol çekirdeğinin biyolojik uygulaması, Woolley (1944), benzimidazollerin pürin benzeri yapılara benzediğini ve bazı biyolojik uygulamalara yol açtığını öne sürdüğü zaman keşfedildi. Bu nedenle benzimidazol yapısı, canlı sistemin biyopolimerleri ile kolayca temas etmelerini sağlayan doğal olarak oluşan nükleotidlerin izosterlerini buldu. Daha sonra Brink ve Folkers (1950), (5,6 dimetilbenzimidazol) B_{12} vitamininin bir bozunma ürünü olarak keşfetti ve daha sonra analoglarının bazılarının vitamin B_{12} benzeri aktiviteye sahip olduğunu buldu. Bu ilk çalışma raporları, tıbbi kimyager tarafından çeşitli benzimidazol türevlerini keşfetmek için ortaya çıktı. Birkaç on yıllık aktif araştırma boyunca, benzimidazol, geniş yelpazedeki farmakolojik uygulamaları nedeniyle önemli bir heterosiklik çekirdek olarak gelişmiştir. Bu nedenle, böyle harika bir molekülün temel kimyasını ve yapısını anlamaya değerdir.

Benzimidazol, benzen ve imidazol kısmının füzyonu ile oluşturulur. Tarihsel olarak, ilk benzimidazol, 1872'de, 2-nitro-4-metilasetanilidin indirgenmesiyle 2,5 (veya 2,6)-dimetilbenzimidazol elde eden Hoebrecker tarafından hazırlanmıştır (Wright, 1951). Deneysel olarak, benzimidazol türevlerinin sentezi için basit yöntem, birbirine orto-pozisyonda azot içeren benzen fonksiyonları ile başlar. Benzimidazol, benzen ve imidazol kısmının füzyonu ile oluşturulur. Uygun koşullar altında OPD'nin aromatik/alifatik aldehit ile reaksiyonundan 2-substituebenzimidazollerin sentezi iyi bilinmektedir. Reaksiyon oksidasyon içerdiğinden, oksidatif koşullar gerektirmektedir. Oksidasyon reaksiyonu, havanın varlığında veya daha uygun olarak, ilk olarak Weidenhagen tarafından tanıtılan kuprik asetat gibi oksitleyici ajanlarla gerçekleştirilebilir. (Bevington, 1970; Manuja vd., 2013). Basit ve etkili bir yöntem

olarak OPD ve aldehitler arasındaki reaksiyondan benzimidazoller sentezlenmiştir (Brown vd., 1953; Wright, 1951).

Yakın zamanda, NHC-Pd (II) Im kompleksi varlığında doğrudan C-H bağı arilasyonu yoluyla benzimidazollerin sentezi rapor edilmiştir. Yüksek verimlerde 2-(hetero) aril benzimidazoller elde etmek için çeşitli aktive edilmiş ve deaktive edilmiş (hetero)aril klorürlere tolere edilebilir. (Benz)imidazollerin doğrudan C-H bağ arilasyonu için kolay ve alternatif bir metodolojidir (Gu vd., 2014).

Karşılık gelen ürünleri iyi durumda vermek için poli (metil-hidro siloksan) varlığında çinko asetat katalizli bir siklizasyonda çeşitli OPD türevleri ve N-ikameli formamidler (Cl kaynakları) kullanılarak bir benzimidazol türevinin tek kap protokol sentezini gösterdi (Nale ve Bhanage, 2015). Aynı zamanda, Punniyamurthy'nin grubu bakır katalizli tek kap, N-aril iminlerin üç bileşenli reaksiyonu, imin metal merkezine şelat oluşturarak yönlendirici bir grup olarak hareket ettiği bildirildi (Van Vliet vd., 2019). Ayrıca, aynı grup, orta sıcaklıkta TBHP varlığında anilinlerin, birincil alkil aminlerin ve sodyum azidin bakır (II) katalizli oksidatif çapraz bağlanmasında rapor etmiştir. Bu tek kap protokolü, bir domino CH işlevselleştirme, transaminasyon, orto-selektif aminasyon ve siklizasyon dizisini içerir. Yöntemin geniş fonksiyonel gruplar için tolere edilebilir olduğu bulunmuştur ve benzil alkollerin bağlanmasına kadar genişletilebilir (Mahesh vd., 2015).

Bu tek kap protokolü, bir CH fonksiyonelleştirme, transaminasyon, orto-selektif aminasyon ve siklizasyon dizisini içerir. Yöntemin geniş fonksiyonel gruplar için tolere edilebilir olduğu bulunmuştur ve benzil alkollerin bağlanmasına kadar genişletilebilir (Mahesh vd., 2016)

2.3 Benzimidazol ve Türevleri için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi Hesaplaması

Erol vd. (2020), yeni bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılmak üzere 15 yeni N-(sikloheksil)-2-sübstitüe-1H benzimidazol-5-karboksamidin türevlerini sentezlediler ve mikrodilüsyon yöntemini kullanarak antimikrobiyal aktivitelerini belirlediler. Bileşiklerin PBP4'e ve PBP2a'nın aktif ve allosterik bölgelerine karşı moleküler docking çalışmaları yapıldı ve tahmini ADME profilleri hesaplandı. Referans ilaçlara

kıyasla en güçlü antimikrobiyal bileşiklerden biri olan M7'nin azot grubu, PBP2a'nın allosterik bölgesinde ASP275 (1.77 Å) ve ASP295 (1.83 Å) ile iki ayrı hidrojen bağı oluşturdu. M7'nin geometrik optimizasyon parametreleri, MEP analizi, HOMO ve LUMO parametreleri, DFT/B3LYP teorisi ve 6-311G (d, p) baz seti kullanılarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlara göre bu yeni türevler, antimikrobiyal olarak potansiyel veya umut verici aktivite göstermiştir.

Mohi vd (2020), 2-azitidinon, 4-tiazolidinon ve 1,3-oksazepan gibi farklı heterosiklik halkalara dayanan benzimidazol türevlerinin birkaç sentetik yolunu rapor etmişler ve 6-31G (d, p) baz setiyle B3LYP düzeyinde teorik çalışmaları yapılmıştır. Bu türevler mantarlar ve dört bakteri suşu üzerinde test edilmiştir.

Oturak vd (2018), 1-metil-6 nitro-1H-benzimidazolün deneysel ve teorik titreşim spektrumlarını incelediler. 1-metil-6-nitro-1H-benzimidazolün FT-IR (400-4000 cm^{-1}) ve FT-Raman (100-4000 cm^{-1}) spektrumları, DFT 6-31++G (d, p) ve 6311++G (d, p) baz setleri kullanılarak katı fazda kaydedildi. NMR ve UV spektrumları da kaydedildi. Deneysel verileri yorumlamak için, teorik sonuçlar deneysel değerlerle iyi bir uyum gösterdiğinden, geometrik parametreler (bağ uzunlukları ve bağ açıları), titreşim frekansları, NMR, UV spektrumları ve molekülün Doğrusal Olmayan Optik (NLO) analizi temel durumda hesaplandı

2.4 Osteoporozda Nanopartiküllerin Rolü

Nanomalzemeler, boyutu 1 ile 100 nm arasında olan malzemeler olarak tanımlanır. Mikron altı aralığında, artan yüzey-hacim oranı üzerindeki kuantum etkileri nedeniyle maddenin özellikleri büyük ölçüde değişir. Modern tıp, kısa bir süre önce, teşhisten yeni terapötiklere ve biyofarmasötiklere kadar çeşitli biyomedikal uygulamalarda bu benzersiz özelliklerden yararlanmaya başladı. Örneğin, nanotüpler ve nanokafes, verimli terapötik dağıtım için taşıyıcılar olarak umut vaat etmiştir ve boyutları nedeniyle, hedeflenen ve hücre içi dağıtımda daha etkilidir. İlaçları nanotüpler ve nanokafes içinde koruma yeteneği, ilaçların/terapötik ajanların biyostabilitesini ve biyoyararlanımını arttırır. Ek olarak, nanotüpler ve nanokafes, terapötik yüklemeyi

arttırmak veya tedavi etkinliğinden ödün vermeden dozu azaltırken aynı anda doku spesifikliğini artırmak için kimyasal olarak modifiye edilebilir (Gaffet, 2011).

Osteoporoz tedavilerinde kemik rejenerasyonu amaçları için, kemiğin kendisi bir nanokompozit olduğu için nanomalzemelerin dahil edilmesi idealdir. Kemik dokusuna olan bu boyutsal benzerliğe ek olarak, nanotüpler ve nanokafes, komşu proteinlerin ve hücrelerin adsorpsiyonuna ve biyoaktivitesine yardımcı olan artan bir yüzey alanına ve pürüzlülüğe sahiptir. Biyoaktif nanotüpler ve nanokafes, osteoporozda bulunan artan devir hızını dengelemek için kemik büyümesini uyarmada büyük potansiyele sahiptir. Bu nanomalzeme özellikleri, özellikle ilaç dağıtımı ve kemik dokusu rejenerasyonu alanında osteoporoz tedavisine yardımcı olmak için ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir. Örneğin, son çalışmalar, cihazın ve doğal kemiğin arayüzünde kemik büyümesini artırmak için mevcut kemik implantlarının nano-topografisini ayarlama yeteneğini göstermiştir (Mora-Raimundo vd., 2017).

Hu vd (2010), bir titanyum substrat üzerine implante edildiğinde in vitro nanomalzemenin osteoiletkenliğini arttırmanın bir yolu olarak mezogözenekli silika nanotüpler ve nanokafese (MSN'ler) β-estradiol yüklemenin etkinliğini göstermiştir. Osteolineage davranışının bir göstergesi olan alkalin fosfataz aktivitesinde artış ve mineralizasyon gözlendi; bununla birlikte, kontrol titanyum substratı ile karşılaştırıldığında, β-estradiol MSN ile birleştirilmiş yapı iskelesine ekilen hücreler tarafından eksprese edilen mRNA'da hiçbir fark gözlenmedi.

Cao vd. (2014), kritik boyutlu bir kusurda uzun süreli salınım için BMP-2'li kitosan nanokafesler ve nanotüplerlarını kullanarak yakın zamanda bir in vivo tavşan çalışması gerçekleştirdiler. Büyüme faktörü ve kitosan nanokafesler ve nanotüplerları, anjiyogenez ve kemik oluşumunu destekleyebildi. Bununla birlikte, bu iskeleler gözenekli olduğundan, mekanik özellikler ağırlık taşıyan kemiklerde tedavi için ideal değildi.

Weitzmann vd (2015), in vivo mikro çevrede silika nanotüpler ve nanokafesin bir sonucu olarak gelişmiş osteogenezi doğruladı. In vitro’da, bu biyoaktif nanotüpler ve nanokafes, aynı anda osteoblast aktivitesini teşvik edebildi ve osteoklast aktivitesini

inhibe edebildi. Bununla birlikte, in vivo çalışmanın sonuçları, inhibe edilmiş osteoklast farklılaşmasının daha az göstergesiydi; tedavi edilmeyen kontrole kıyasla artan kemik yoğunluğu, artan osteoblast aktivitesine bağlanır.

Kemik doku mühendisliği için en yaygın olarak kullanılan malzeme, yapı olarak hücre dışı matris dokusunda bulunan bir bileşen olan glikozaminoglikanlara (GAG'ler) benzerliği nedeniyle kitosandır. Tripathi vd. (2012), kitosan ile nano-hidroksiapatit (nHA) ve bir nano bakır-çinko (nCu-Zn) kompozitini birleştirdi. Çinko metal iyonu mineralizasyonda rol oynar ve bakır antimikrobiyal yeteneğe sahiptir. Teorik olarak, hidroksiapatit ile birleştirilen bu metal iyonları, kök hücrelerin osteo-farklılaşmasını ve mineralizasyonunu arttırmalı ve implantasyonu takiben bakteriyel enfeksiyon riskini aktif olarak azaltmalıdır (Glenske vd., 2018).

Banjare vd., (2017), 2-aril benzimidazol türevlerinin sentezinde katalizör olarak ZnO nanopartikülleri kullanmıştır. Bu reaksiyon 4-15 dakikada %92-99 verimle oluşmuştur. Ürünler yeniden kristalleştirme yoluyla saflaştırıldı. Tehlikeli ve uçucu çözücülerin kullanımından kaçınıldığından benzimidazol türevleri yeşil sentez kriterlerini karşılamaktadır.

2.5 PDMS Biyoçip

Mikroakışkanlar ve Çip Üzerinde Laboratuvar (LOC) teknolojilerindeki gelişmelerin ardından, son yıllarda mikroakışkan tabanlı cihazlar için yeni bir biyomedikal uygulama ortaya çıkmış ve mikro mühendislik hücre kültürü platformları oluşturulmuştur (Tüylek, 2021).

Çip Üzerinde Organ (OOC) platformları olarak bilinen bu mikro cihazlar, canlı organların in vivo benzeri mikro ortamını taklit eder ve insan organlarının fizyolojik olarak daha uygun in vitro modellerini sunar. Sonuç olarak, OOC kavramı, hastalık modelleme, ilaç geliştirme vb. olmak üzere biyomedikal araştırmalarda büyük ilgi görmüştür (Ma vd., 2021).

Mikro Elektro Mekanik Sistemlerin (MEMS) geliştirilmesinden kısa bir süre sonra, bu minyatür platformların yaşam bilimlerinde çeşitli uygulamalar için potansiyeli ortaya

çıktı. Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca, biyolojik veya Biyomedikal MEMS'e (BioMEMS) ilgi büyük ölçüde arttı ve teşhis, tedavi, ilaç dağıtımı, biyosensörler ve doku mühendisliği dahil olmak üzere biyomedikal ve yaşam bilimlerinin çeşitli alanlarında yaygın uygulamalar buldu. Bu entegre sistemler aynı zamanda LOC veya µTAS olarak da bilinir. Mikroakışkan tabanlı LOC cihazları genellikle biyomedikal araştırma ve yaşam biliminde bir dönüm noktası olarak bildirilmiştir (Jivani vd., 2016).

Bakım Noktası (POC) tanı platformları, tanı sonuçlarını en kolay şekilde hızlı bir şekilde sağlayan küçük tıbbi cihazlardır. Bununla birlikte, bu teşhis prosedürleri sağlık uzmanları tarafından yapılabilir, ancak bu cihazlarla çalışmak eğitimli uzmanlara ihtiyaç duymaz ve testler hasta tarafından ev, laboratuvar, hastane veya klinik gibi çeşitli ortamlarda yapılabilir (Nayak vd., 2017).

Akut miyokard enfarktüsü gibi akut hastalıkların hızlı teşhisine ve diyabetik hastalarda kan şekeri takibi gibi evde bakım testlerine duyulan ihtiyaç, POC sistemlerini geliştirmeye olan ilgiyi artırmıştır. Mikroakışkan sistemlerde yüksek yüzey alanı/hacim oranı, POC testi için LOC'da analiz süresinde önemli bir azalmaya neden olur. Bu, hızlı teşhis ve tedavi noktasında mümkün olan en kısa sürede tedavi alma şansı sağlar. Ayrıca uzman olmayan kullanıcılar da bu POC cihazları ile kolaylıkla çalışabilir ve test sonuçlarını alabilirler (Nayak vd., 2017).

PDMS olarak da bilinen polidimetilsiloksan, biyouyumlu malzeme ve biyolojik dokulara benzer biyomekanik davranışı nedeniyle biyomedikal endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikropompalar, optik sistemler ve mikroakışkan devreler gibi anevrizmaların ve cihazların davranışının incelenmesindeki uygulamalarla birlikte, araştırmada birçok ilerleme kaydedildi, ancak malzemenin mekanik davranışını ve uygulanabilirliğini anlamak için hala daha fazla teste ihtiyaç vardır. PDMS'nin davranışını incelemek için sayısal ve deneysel olmak üzere iki farklı yöntem kullanılır. Deneysel çalışmalarda, desenleme korelasyonu olmadan PDMS'nin alan yer değiştirmesini ölçmenin en uygun yolu Dijital Görüntü Korelasyonu (DIC) yöntemi olduğundan, bu alan tekniğini kullanmak çok yaygındır (Miranda vd., 2022).

Bu kısımda, bu tür biyoçiplerin üretiminde ve farklı kullanımlar için bilim adamları ve uzmanlar tarafından yürütülen bazı araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Yang ve Yuan (2016), plazmasının kan hücrelerinden ayrılması ilkesinin Zweifach Fung etkisi tarafından desteklendiği ve basit mikrokanallar kullanılarak deneysel olarak kanıtlandığı, sürekli ve gerçek zamanlı kan plazması ayrımı için bir mikroakışkan cihaz üretti. Plazmaferez makinesi bir kan girişinden, saf plazma çıkışına giden çatallı bir alandan ve konsantre kan hücreleri için bir çıkıştan oluşur. %45'e kadar giriş hematokrit (hücre hacmi yüzdesi) olan bir birincil kan örneğinden kan plazmasını ayırmak için tasarlanmıştır. Mikroakışkan ağ, analitik ve sayısal çalışmaların yanı sıra benzer bir elektrik devresi kullanılarak tasarlanmıştır. Bu cihazın işlevi, defibre edilmiş koyun kanı kullanılarak gösterilmiştir. Cihazdan 30 dakikalık sürekli kan pompalanması sırasında, tüm eritrositler (kırmızı kan hücreleri) cihazdan konsantre kanın çıkışına doğru hareket ederken, sadece plazma dallı alanlarda ayrılarak plazma çıkışına doğru aktı. Cihaz, herhangi bir hücre tıkanması veya hemoliz olmaksızın sürekli olarak çalıştırıldı. Plazmanın serum hematokrit düzeyine göre deneysel olarak belirlenen seçiciliği, hematokrit girdisinden bağımsız olarak yaklaşık %100 idi. Artan giriş hematokritiyle birlikte plazmanın toplam ayrılma hacmi %15 ila %25 arasında değişmiştir.

Aynı alanda Zhang vd. (2008), kan hücrelerini tam kandan doğrudan farklı rezervuarlara ayırabilen yeni bir laboratuvar CD-ROM mikro yapısı tasarladılar. Düz bir ana mikro kanal, kavisli bir mikro kanal ve bir dallanma kanalından oluşan bir mikro kanal ağını içeren bir CD platformu önerilmiştir. Bu tasarımın avantajları basit yapısı, düşük çalışma süresi ve yüksek ayırma verimliliğidir, örneğin iki merkezkaç kuvveti ve Coriolis kuvveti gibi çoklu ayırma mekanizmaları kullanır. Merkezkaç kuvveti, sistemin dönmesinden kaynaklanır; bir başka merkezkaç kuvveti, özel olarak tasarlanmış kavisli kanalın eğriliğinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada, böyle bir tasarımın işlevselliğinin ve performansının sistematik bir değerlendirmesi yapılmıştır. %6 hematokrit ile seyreltilmiş kan için %99 ayırma verimliliği elde edilir.

Bu çipin çalışma prensibi, kan hücrelerini plazmadan ayırmak için iki merkezkaç kuvveti ve bir Coriolis kuvvetine dayanmaktadır. Hematokrit azaldıkça ayırma

verimliliği monoton bir şekilde artar ve kan sıcaklığı da ayırma verimliliğini büyük ölçüde etkiler. Bu cihaz, %6 hematokrit ile seyreltilmiş kan için sürekli olarak %99'a varan bir eritrosit ayırma verimliliği ve yaklaşık %22 plazma geri kazanım hızının elde edildiğini göstermiştir. Bu basit mikro kanal yapısı, kan teşhisi için birçok tamamen işlevsel laboratuvar cihazına kolayca entegre edilebilir (Zhang vd., 2008).

Zhang vd. (2010), PDMS plakasının triklorosilan (1H, 1H, 2H, 2H-perflorooktil) ile işlendiği, yeniden kullanılabilir bir transfer katmanı olarak işlev gördüğü çok katmanlı PDMS mikroakışkan gofretler için basit bir üretim metodolojisi bildirdi ve bu transfer katmanının uygun şeffaflığı ve esnekliği nedeniyle iyi hizalama, Yüzey işleme sonuçları, XPS ve temas açısı testi ile doğrulanırken, transfer sürecinin daha iyi anlaşılması için farklı katmanlar arasındaki bağlanma kuvvetleri ölçülmüştür. Transfer tabakası olarak kullanılan PFOCTS ile işleme tabi tutulan PDMS plakası, desenli PDMS ince film ile bağlantılı olarak uygun yapışma kuvveti gösterdi. Ayrıca, oksijen ve plazma arasındaki bağda iyi bir hizalama sağlanabilir. Ayrıca, bu teknolojinin potansiyel kullanımını göstermek için, özellikle 6 ince katmandan (her biri 50 mm kalınlığında) oluşan bazı basit 3D PDMS yongaları tasarladılar ve ürettiler. Bazı temel 3 boyutlu yapılar elde edildi ve konfokal mikroskopi ile.3 boyutlu görüntüler alındı. Yalnızca ana katmanda (Si gofret ve SU8 veya diğer malzemeler), PDMS ve PFOCTS gerekli olduğundan, hızlı üretim ve hatta seri üretim gerçekleştirilebilir. Ayrıca, bu hızlı ve basit 3D üretim yönteminden mikroakışkanlarda kimyasal reaksiyonların ve biyolojik uygulamaların birçok gözleminin olduğunu da gösterdiler.

Boonyasit vd. (2011), mavi-mor renkli bir kompleks oluşturmak için arsenazo III ve kalsiyum arasındaki reaksiyonun 650 nm'de absorbans artışlarıyla entegre bir minyatür fiber optik spektrometre ile ölçüldüğü arsenazo3 yöntemlerini kullanarak kalsiyum tahlilleri için bir mikroakışkan sistemi geliştirdiler. J-şekilli tıkanıklıklara sahip düzlemsel mikro karışımlar sayesinde, tahlil reaktifi ve numunenin mikrokanallar içinde hızlı ve homojen bir şekilde karıştırılması da sağlanmıştır. Bu strateji, mikroakışkan gofretin kısa karıştırma yolunda her iki reaktifin tek tip karıştırılmasıyla açıkça hızlandırılır. Bilgisayar simülasyonlarından ve yakalanan floresan görüntülerinden elde edilen sonuçlar benzerdi ve önerilen mikromikserin sistemin karıştırma performansını iyileştirmede etkili olacağını gösterdi.

Bu araştırmanın sonuçlarına dayanarak, önerilen bu mikroakışkan sistemi kullanarak, kalsiyum tahlillerinin absorbans tespitinin doğrudan çip üzerinde gerçekleştirilebileceğini ve aynı zamanda tamamen taşınabilir olduğunu gösterdiler. Bu bakış açısından, bu yöntem, insan örneklerinden ve hatta çevresel örneklerden alınan kalsiyumun saha analizleri için umut verici olduğunu kanıtlamaktadır. Ek olarak, bu minyatür sistem, toksik atık ürünleri azaltmaya veya ortadan kaldırmaya odaklanan yeşil kimya kavramına yakından karşılık gelir (Boonyasit vd., 2011).

Bu disiplinlerde çok sayıda literatür olmasına ve bunların hepsinden bahsetmek mümkün olmamasına rağmen, sunulan literatür, bazı ilaçları ve önemli farmasötik molekülleri incelemek için moleküler modelleme teknikleriyle birlikte teorik nicel kimyasal çalışmaların kullanılmasının avantajları olduğunu göstermektedir.

Biyoçiplerin tıbbi cihazlara veya karmaşık laboratuvar testlerine yardımcı veya alternatif olarak kullanılmasına ek olarak, hasta için kullanım kolaylığı ve uzmanlar için işlem hızına yardımcı olur.

3. HESAPLAMALI METOD

Kuantum kimyasal hesaplamaları gerçekleştirmenin ilk adımı, gaz fazında dalga ve enerji fonksiyonlarının hesaplamaktır. Minimum enerjiye ulaşmak için molekül içi kuvvetlerinin sıfıra inmesi sağlanıncaya kadar hesaplamalar tekrarlanır. Bu, katı olmayan parçacıklar için çoğu zaman karmaşık olabilir, çünkü birçok minimum enerji olabilir ve küresel bir minimum bulmaya yönelik bazı girişimler gerekebilir. Moleküler modelleme ile yapı optimize edildikten sonra, molekülün sertlik, esneklik, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, dipol moment, elektron ilgisi, polarize edilebilirlik ve titreşim modları gibi özellikleri de hesaplanabilir (Wazzan ve Mahgoup, 2014).

Moleküler modelleme, moleküllerdeki davranışları, özellikle moleküller arasındaki etkileşimi araştırmak için kullanılan teorik yöntemlerin ve hesaplama tekniklerinin toplamıdır. Fizikokimyasal parametreler ve biyolojik aktivite analizi ve tahmini için gerekli araçları tanıtan bilimsel araştırmalar için uygun bir metodoloji olarak bilinmektedir (Kutner vd., 1993). Araştırılan bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve reaksiyon bölgeleri, olası eylemlerine ilişkin daha derin bir anlayış sunacaktır. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) esas olarak elektronik yoğunlukla ilgilidir ve etkileşimleri, elektrofilik saldırı ve nükleofil reaksiyon bölgelerini anlamada temel bir tanımlayıcıdır (Safna Hussan vd., 2018).

HOMO ve LOMO olarak bilinen sınır moleküler orbitalleri, sırasıyla en yüksek dolu moleküler orbital ve en düşük boş moleküler orbital anlamına gelir (Zhuo vd., 2012). Bu orbitaller çok popüler kuantum kimyasal tanımlayıcılardır. Birçok yük transfer kompleksi oluşumundan sorumludurlar ve birçok kimyasal reaksiyonun kontrolünde önemli bir rol oynarlar. Kimyasal reaksiyonun çoğunluğu, reaktanların HOMO ve LUMO’nun örtüşmesinin maksimuma ulaşabileceği konumda ve durumda meydana gelir. Verici molekül durumunda, yük transferi için HOMO'nun yoğunluğu esastır ve alıcı molekül durumunda LUMO'nun enerjisi kritiktir. Bu kavram sadece aynı moleküldeki farklı atomların reaktivitesini tanımlarken kullanılır. Bununla birlikte, diğer moleküllerdeki parçacıkların reaktivitesini karşılaştırmak için HOMO enerjisi,

iyonlaşma potansiyeli ile doğrudan ilişkilidir. Molekülün elektrofiller tarafından saldırıya karşı duyarlılığını gösterir (bir elektron çifti verir). LUMO enerjisi doğrudan elektron ilgisi ile ilgilidir ve molekülün nükleofiller (bir elektron çiftini kabul ederek) tarafından saldırıya maruz kalması anlamına gelir (Karelson vd., 1996).

Son yıllarda bu yöntemler çok popüler hale geldiğinden, bu çalışmada, DFT yöntemi kullanılmıştır. Diğer yöntemlere benzer kesinliğe daha ucuza, daha kısa sürede ulaşabilirler. Toplam elektronik yoğunluk aracılığıyla, bir poli-elektronik sistemin toplam durum enerjisi ifade edilebilir. Aslında enerjiyi hesaplamak için dalga yerine elektronik yoğunluk DFT'nin temel temelini oluşturur. Tüm hesaplamalar GAUSSIAN 09W tarafından B3LYP fonksiyonel ve farklı baz setlerinde yapılmıştır (Frisch, 2009).

3.1 HOMO-LUMO Enerjisine Bağlı Hesaplamalar

Zhang vd. (2003), HOMO-LUMO enerji aralığı, sertlik, yumuşaklık, elektronegatiflik, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite ve elektrofugalite gibi HOMO ve LUMO ile ilgili moleküler özellikleri incelemiş ve hesaplamıştır.

HOMO-LUMO enerji aralığının, yüksek dolu moleküler orbital enerjisinden E_{HOMO} ve düşük boş moleküler orbital enerjisinden E_{LUMO}'dan hesaplanabileceğini belirttiler:

$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \tag{3.1}$$

Sertlik, HOMO ve LUMO arasındaki enerji aralığının yarısıdır.

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) = \frac{1}{2}(I - A) \tag{3.2}$$

Yumuşaklık, Sert Yumuşak Asit Baz (HSAB) prensibinden elde edilen sertlikten hesaplanabilir:

$$s = \frac{1}{2\eta} \tag{3.3}$$

Elektronegatiflik χ, aşağıdaki denklem kullanılarak E_{HOMO} ve E_{LUMO}'dan hesaplanabilir:

$$\chi = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \tag{3.4}$$

Elektronegatiflikten, kimyasal potansiyelin elektronegatifliğin negatif değeri olduğu tahmin edilebilir.

$$\mu_i = -\chi = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \tag{3.5}$$

Elektrofiliklik indeksi ω ve nükleofugalite ΔE_n, elektrofugalite ΔE_e, sırasıyla kimyasal potansiyel μ_i ve sertlikten η'dan aşağıdaki ilişkilerle hesaplanabilir (Sharma vd., 2009).

$$\omega = \frac{\mu_i^2}{2\eta} \tag{3.6}$$

$$\Delta E_n = \frac{(\mu_i + \eta)^2}{2\eta} \tag{3.7}$$

$$\Delta E_e = \frac{(\mu_i - \eta)^2}{2\eta} \tag{3.8}$$

3.2 Doğrusal Olmayan Optik Özellikler Hesaplamaları

Moleküler sistemler için dipol moment μ, polarizibilite α, Anizotropik Polarizibilitete (Δα) ve birinci hiper-polarizabilite β gibi lineer olmayan özellikler 3.9; 3.10; 3.11; 3.12 denklemleri kullanılarak hesaplanmıştır (Khan vd., 2017; Mandal vd., 2003).

$$\mu = \left(\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2\right)^{1/2} \tag{3.9}$$

$$\alpha = \frac{1}{3}\left(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}\right) \tag{3.10}$$

$$\Delta\alpha = \left[\frac{(\alpha_{xx}-\alpha_{yy})^2+(\alpha_{yy}-\alpha_{zz})^2+(\alpha_{zz}-\alpha_{xx})^2+6(\alpha_{xz}^2+\alpha_{xy}^2+\alpha_{yz}^2)}{2}\right]^{1/2} \tag{3.11}$$

$$\beta_{total}\sqrt{(\beta_{xxx}+\beta_{xyy}+\beta_{xzz})^2+(\beta_{yyy}+\beta_{yzz}+\beta_{yxx})^2+(\beta_{zzz}+\beta_{zxx}+\beta_{zyy})^2} \quad (3.12)$$

Gaussian çıktısında polarizibilite, anizotropik polarizibilite ve birinci hiper-polarizibilite tensörlerinin değerleri atomik birimlerde hesaplanır. Çıktısının değerleri Atomik Birimde (au) hesaplanır. Atomik birimler, 1au=0,1482×10^{-24} esu; ve β için 1au=8,6393×10^{-33} esu dönüşümü kullanılarak Elektrostatik Birimlere (esu) dönüştürümüştür (Udhayakala vd., 2011).

3.3 Termodinamik Özellikler

Bir nesnenin Isı Kapasitesi (C), birim sıcaklık değişimi başına ısı enerji transferi olarak tanımlanabilir ve aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır (Gur vd., 2013).

$$C = \frac{Q}{\Delta T} \quad (3.13)$$

Isı kapasiteleri cismin kütlesi ile öz ısısının çarpımına eşittir (Starikov, 2013). Isı kapasitesinin değeri maddeye ve o maddenin miktarına bağlıdır. Özgül ısı kapasitesi, bir maddenin ısı kapasitesinin kütlesine bölümünü ifade eder. Isı kapasitesi 3.14 denklemi kullanılarak hesaplanır (Hsu vd., 2018) ve formül şu şekildedir:

$$C = \frac{\Delta E + p\Delta V}{\Delta T} \quad (3.14)$$

3.4 Adsorpsiyon Enerjisi ve Termodinamik Hesaplamalar

İlaç molekülüne bağlı nanoparçacığın konumuna bağlı olarak moleküllerin toplam enerjilerini hesaplamak için çeşitli hesaplamalar yapılmıştır. Nanotüpler ve nanokafesin yüzeylerinde ilacın adsorpsiyon enerjileri 3.15 denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (Hossain vd., 2020).

$$E_{ads} = E_{complex} - (E_{nano} + E_{drug}) \quad (3.15)$$

$E_{complex}$, E_{nano} ve E_{drug}'un sırasıyla nanokafesler ve nanotüplerlardan oluşan kompleksin nanokafesler ve nanotüpler ve ilacın izole edilmiş enerjileri. E_{ads} enerjisi, adsorpsiyon

işlemi sırasında ilacın ($E_{def\text{-}ilaç}$) ve nanotüpler ve nanokafesin ($E_{def\text{-}nano}$) etkileşim enerjisi (E_{int}) ve deformasyon enerjilerinin (E_{def}) toplamından belirlendi. (Hossain vd., 2020).

$$E_{int} = E_{complex} - \left(E_{nanoincomplex} + E_{drugincomplex}\right) \tag{3.16}$$

$$E_{def} = \left(E_{drugincomplex} - E_{drug}\right) + \left(E_{nanoincomplex} - E_{nano}\right) \tag{3.17}$$

Komplekste E_{nano}, komplekste E_{drug}, sırasıyla nanokafesler ve nanotüpler ve ilacın kompleks içindeki geometrilerinin enerjileridir.

Denklem 3.18 ve denklem 3.20 kullanılarak yapısal kararlılığı incelemek için, Gibbs serbest enerjisindeki (ΔG), entropideki (ΔS) ve entalpideki (ΔH), değişim gibi termodinamik parametreler de hesaplanmıştır (Hossain vd., 2020).

$$\Delta G = G_{complex} - G_{nano} - G_{drug} \tag{3.18}$$

$$\Delta H = H_{complex} - H_{nano} - H_{drug} \tag{3.19}$$

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T} \tag{3.20}$$

Burada $G_{complex}$ ve $H_{complex}$, Gibbs serbest enerjisi ve nanotüpler ve nanokafes üzerinde adsorbe edilen ilacın entalpisidir, G_{nano} ve H_{nano}, Nanotüpler ve nanokafesin Gibbs serbest enerjisi ve entalpisidir ve G_{drug} ve H_{drug}, ilacın sırasıyla Gibbs serbest enerjisi ve entalpisidir.

$$\%\Delta E_g = 100x(E_{g2} - E_{g1})/E_{g1} \tag{3.21}$$

Burada E_{g1} ve E_{g2}, sırasıyla CNT'nin ve kompleks yapının E_g değerleridir.

Desorpsiyon Süresi (iyileşme süresi)τ, adsorpsiyon enerjisi ile yüksek oranda ilişkili olduğu için adsorbandan ilaç desorpsiyonu için gereken süreyi ifade eder ve hem gaz sensörleri hem de ilaç dağıtım sistemleri için kullanılan önemli parametrelerden

biridir. Yüksek bir adsorpsiyon reaksiyonunun yüksek bir desorpsiyon süresi gerektirdiği bilinmektedir. Adsorpsiyon enerjisi ile yüksek oranda ilişkili olduğu ve yüksek adsorpsiyon reaksiyonunun yüksek dessorpsiyon süresi gerektirmektedir. Desorbsiyon süresi 3.22 denklemi kullanılarak hesaplanmıştır (Hossain vd., 2020).

$$\tau = \frac{1}{\nu} Exp(\frac{-E_{ads}}{kT}) \tag{3.22}$$

Burada T, k ve ν sırasıyla sıcaklık, Boltzmann sabiti ve hesaplamada kullanılan frekanstır. (K~2 × 10^{-3} kcal/mol K).

3.5 QTAIM Analizi

Moleküller arası etkileşimlerin karakterizasyonu ve sınıflandırılması, son elli yılda büyük ilgi görmüştür. DFT tabanlı hesaplamalarda, elektron yoğunluğunun topolojik özellikleri, etkileşimlerin doğasını analiz etmek için Bader'in Moleküllerdeki Atomlar Teorisinin (AIM) güçlü yöntemiyle araştırılabilir. (BCP)'de $\nabla^2\rho(r)$ elektron yoğunluğunun Laplacian işareti, kapalı kabuk (iyonik, kovalent olmayan, van der Waals tipi) ve paylaşılan kabuk (kovalent) gibi bağın doğasını gösteren etkileşimlerdir (Montejo vd., 2004).

Moleküller Arası Hidrojen Bağları (HBs) için Espinosa ve diğerleri tarafından önerilen ikinci yaklaşım. Bağ kritik noktasında potansiyel elektron yoğunluğunun topoloji parametreleri, karşılık gelen E_{HB} enerjisinde V_{BCP} ile belirli bir HB arasındaki korelasyona dayanır ve denklem 3.23 kullanılarak hesaplanır (Contreras-García vd., 2011).

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V_{BCP} \tag{3.23}$$

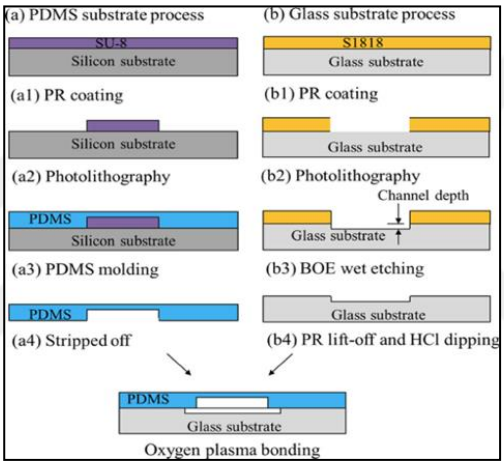
3.6 Mikroakışkan Çipin İmalatı

Mikroakışkan biyoçipi üretmek için geleneksel fotolitografi ve ıslak dağlama teknikleri kullanıldı. Bu işlemler Kuo ve Zhan (2015) tarafından yapılan çalışmada açıklananlarla aynıdır, ancak biyoçipin fotoğraf maskesinin modeli bir Auto-CAD

yazılım paketi kullanılarak oluşturulmuştur ve düşük maliyetli bir plastik maske kullanılmıştır.

Kullanılan ince tabaka, bir silikon malzeme üzerinde döndürülerek kaplanmış ve Şekil 3.1'deki gibi litografi teknikleri kullanılarak desenlendirilmiş bir SU-8 fotorezistinden yapılmıştır. Nihai PDMS substrat tasarımı, bir model olarak tasarlanarak elde edilen SU-8 mikrokanalının aktarılmasıyla yapıldı. Mikroakışkan biyoçipin kan girişini oluşturmak için, daha az keskinleştirilmiş bir iğne kullanılarak PDMS tabakasında 2.5 mm çapında bir delik açılmıştır (Mata vd., 2006).

Fotorezist S1818, cam malzemeye döndürülerek kaplandı ve 96^0C'de 3,5 dakika fırınlandı, Ardından bu fotoresist, MP351 plastik maske kullanılarak solüsyonu geliştirmek için UV ışığına maruz bırakıldı ve 125^0C'de 12 dakika fırınlandı. Ardından cam substrat, 1-2 µm derinlikte ızgara tipi plazma filitrasyon kanalını oluşturmak için 2,5 dakika Tamponlu Oksit Aşındırıcıya (BOE) batırıldı.



Şekil 3.1 Mikroakışkan çip üretim sürecinin şemasına genel bakış

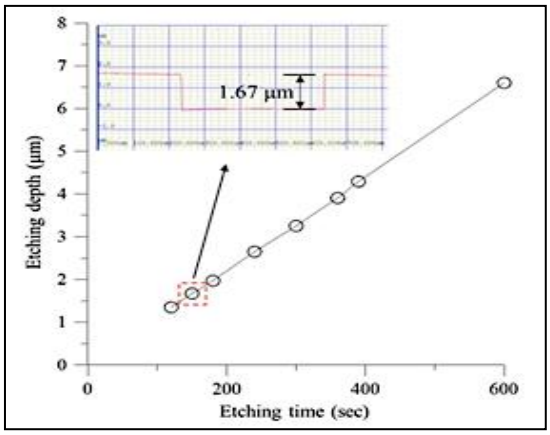
Dağlama işlemi bittiğinde, fotorezistin geri kalanı aseton solüsyonu kullanılarak cam yüzeyden temizlendi, ardından substrat 2,5 dakika 1 M HCl solüsyonuna konuldu.

Sonunda, PDMS tabakası ve cam tabaka dikkatli bir şekilde sıralandı ve bir oksijen plazma yapışma işlemi kullanılarak kapatıldı (Zhang vd., 2010).

3.6.1 Mikroakışkan Çip Aşındırma

Camın substratı, plazmanın gerekli süzme kanalını oluşturmak için BOE 6:1 tamponlu oksit aşındırıcıya daldırıldı; burada Şekil 3.2, dağlama süresi ve süzme kanalı derinliği arasındaki ilişkiyi gösterir.

Tüm aşındırma süreci boyunca (11 dakika), 0,66 µm/dk olan stabil aşındırma oranının kontrol edildiği not edildi. Dağlama işlemi sırasında cam, BOE çözeltisine daldırıldı. Aşındırıcı asidin cam alt tabaka ile temasını keserek dağlama işlemini engelleyen kristalli çökeltiler olarak oluşan, çözünemeyen ürünler vardı (Lin vd., 2001). Bu nedenle, bu araştırmada yapıştırma işlemi gerçekleşmeden önce aşındırılmış yüzeyin düzlüğünü arttırmak ve istenmeyen çökelmiş partikülleri çıkarmak için cam substrat 1 M HCl solüsyonuna daldırılarak temizlendi. Şekil 3.2'de gösterildiği gibi 1,67 µm derinlikte oyulmuş bir kanal oluşturmak için, cam substrat 3 dakika boyunca dağlanmıştır.

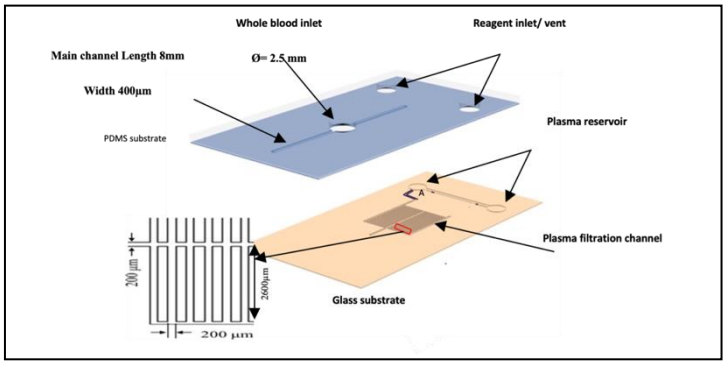


Şekil 3.2 Filtreleme kanalı derinliği ile aşındırma süresinin değişimi

3.6.2 Mikroakışkan Biyoçipin Tasarımı

Şekil 3.3'te görüldüğü gibi, tasarlanan mikroakışkan biyoçip'in üst kısmı PDMS malzemesinden ve alt kısmı cam malzemeden oluşur. PDMS malzemesinin üst kısmı,

kan numunesi için bir giriş ve düz bir mikro kanal bağlantısı içerir. Alt cam substrat, plazma filtrasyonu için ızgara kanallarından ve bir plazma toplama tankından oluşur.



Şekil 3.3 Kan plazmalarının ayrılması ve Ca+2 testi için önerilen PDMS biyoçipinin şeması

Bu biyoçipte kan örneği girişe bırakılır ve kılcal kuvvetlerin etkisiyle 2 µm derinlikte üretilmiş ızgara tipi plazma filtrasyon kanalı mikroakışkan biyoçipe doğru gider, böylece kan hücreleri, çipteki kan örneğini akıtarak mikrokanal yoluyla elimine edilebilir. Daha sonra plazma, boyut istisnasının etkisi ile tüm numuneden filtrasyon kanalına ayrılır ve bunun için saf plazma, toplanan plazmanın hacmini artırmak için 500 µm derinliğe yakından delinmiş cam tabakadaki plazma tankına akar.

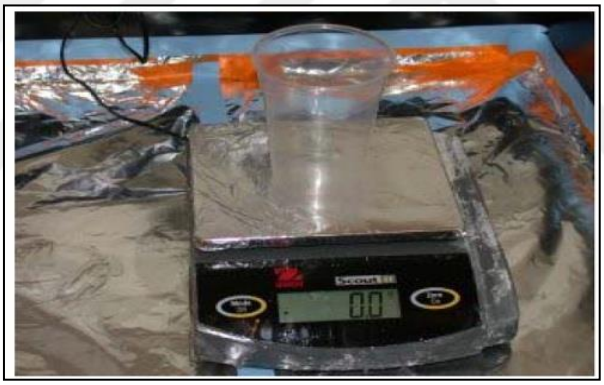
Genel bir mikroakışkan cihaz için üretim sürecinde, bir sıvı dağıtım mekanizması olarak pipet uçları, O-Ring veya O-Ring olmayan şırınga hazneleri kullanır. Üretim süreci çok fazla emek gerektirmez, ancak çok fazla bekleme gerektirir. Tüm süreç minimum 5 saat sürer ancak optimal olarak süreç 9 saat sürer. İlk önce PDMS karıştırılır ve yaklaşık 1 saat boyunca gazı giderilir. Daha sonra aktive edilen PDMS master üzerine dökülür ve fırında pişirilir. Minimum 4 saatlik pişirmeden sonra PDMS kalıptan çıkarılır. Daha sonra bir cam slayt temizlenir ve mikroakışkan özellikleri içeren PDMS katmanı cam slayta bağlanır. Son olarak ya pipet uçları ya da önceden kesilmiş şırınga tüpleri takılarak cihaz tamamlanır.

3.6.2.1 PDMS'yi karıştırma

PDMS, 1:10 oranında sertleştirme maddesi ve PDMS monomerleri oranında karıştırılmalıdır. PDMS monomerleri, sertleştirme maddelerinden daha viskozdur. Bu

örneği uygulamak için 7 g sertleştirici ve 70 g monomer karışımı kullanılmıştır. PDMS, tek kullanımlık plastik bir kapta karıştırılır.

Geniş kaplar daha iyidir, çünkü daha geniş bir yüzey gösterirler ve bu da PDMS'nin daha sonra boşalmasına yardımcı olur. PDMS çok güvenli olsa da yapışkan bir madde olduğundan, tasarımcı PDMS ile temas eden kaplara veya aletlere dokunmadan önce tek kullanımlık eldivenler giymelidir. PDMS kontaminasyonunu önlemek için eldiven kullanılmalıdır. Bu noktada PDMS'ye düşen toz veya diğer partiküller cihazın çoğu tarafından emileceğinden ve normalde kanalları etkilemeyeceğinden dikkat edilmesine gerek yoktur. Ancak üretim ve kalıptan çıkarma aşamalarında eldiven kullanılmamalıdır (Şekil 3.4; Şekil 3.5).



Şekil 3.4 PDMS malzemede kullanılan maddelerin tartılması

Şekil 3.5 PDMS malzemede kullanılan maddelerin hazırlanması

Şekil 3.6 Sıvı şeklindeki PDMS

İstenilen miktarlarda maddeler tartıldıktan sonra, kap terazi üzerinden alınır ve PDMS karışımı tek kullanımlık plastik bıçak kullanarak karıştırmaya başlanır. Karışım yaklaşık üç dakika karıştırılır. Kronometre, zamanı ölçmek için kullanışlıdır. Genel olarak karıştırma işlemi için tek kullanımlık herhangi bir katı çubuk kullanılabilir, plastik bir bıçak düşük maliyetlidir ve iyi çalışır. Üç dakikalık karıştırma işleminden sonra, karışımda hava kabarcıkları oluşacaktır. Bu kabarcıklar, cihazı imal etmek için PDMS kullanılmadan önce giderilmelidir (Şekil 3.6).

3.6.2.2 PDMS'nin gazını giderme

PDMS'nin gazını gidermek için karışım vakuma maruz bırakılır. Vakum, PDMS karışımındaki kabarcıkların genişlemesine ve yüzeye çıkmasına neden olur. Karışımın gazını tamamen gidermek için gereken kesin süre karıştırılan PDMS miktarına ve kabın genişliğine bağlı olsa da, bir saat iyi bir süredir. Ancak zamanın çoğu işlemin tamamlanmasını beklemekle geçer (Şekil 3.7).

Şekil 3.7 Gazdan arındırma işleminin kabı

PDMS karışımı vakum hattına bağlı bir desikatöre koyularak vakum uygulanır. İlk olarak karışımı içeren plastik kap, Pyrex beher veya alüminyum folyo kase gibi büyük bir kaseye yerleştirilir. Büyük kase, vakumlama işlemi sırasında plastik kaptan sızan tüm PDMS'leri tutar ve vakumlama sona erdiğinde plastik kabın devrilmesini önler (Şekil 3.8). Ardından kap ve kase kurutucuya koyulur. Kurutucu içinde yeterli alan olduğu sürece, birden fazla PDMS kabını aynı anda kurutucuya koymak mümkündür.

Şekil 3.8 Gazdan arındırma işleminde kullanılan vakumlu desikatör

Bu noktada, sadece birkaç tur ile vakum hattındaki valf açılarak nispeten zayıf bir vakum uygulanır. Çok güçlü bir vakum, PDMS'nin bardağın içinde kaynamasına neden olur. PDMS 1-2 saat vakumda bırakılmalıdır. PDMS sıvıda, neredeyse hiç kabarcık olmadığında vakumdan çıkarılmaya hazırdır. Kurutucunun gaz giderme valfi daha sonra yavaşça birkaç kez açılır ve kapanır, çünkü ani hava akımı bardağı devirebilir. Bazı küçük baloncuklar, cihazın imalatın esnasında üstte yüzecekleri için kabul edilebilir. PDMS vakumda çok uzun süre bırakılmamalıdır çünkü daha viskoz hale gelir ve PDMS kalıba döküldüğünde kabarcıkların yüzeye çıkmasını engeller.

3.6.2.3 PDMS'nin dökülmesi

PDMS’nin gazı giderildikten sonra kabıyla birlikte desikatörden çıkarılır, gofret malzemesiyle birlikte üzerinde çalışılacak geniş bir alana sahip bir laboratuvar masasına yerleştirilir. PDMS cihaz modeli, sıvı PDMS'nin model negatifi içeren bir yüzeye dökülmesi ve ardından PDMS'nin katılaşmasına izin verilmesiyle oluşturulur. Katı PDMS artık istenen kanal modelini içerir ve kanalları kapatmak için bir cam slayta veya PDMS tabakasına eklenebilir. Bu projede model, silikon bir gofret üzerine katmanlı bir SU-8 kullanılarak oluşturulmuştur. SU-8, istenen desenin UV görüntüsüne maruz bırakılarak geliştirildi. SU-8'in UV ışığına maruz kalmayan bölümleri cihaz için negatif bir kalıp bırakarak çıkarılır. Modeli içeren gofret, sertleştirilmiş PDMS'nin gofretten çıkmarılmasını kolaylaştırmak için ince bir silan tabakası ile kaplanmıştır. Tamamlanan çip, PDMS cihazını oluşturmak için "ana çip" olarak tanımlanır. Silikon gofretlerin kullanımının geliştirilmesi, mükemmel doğruluk ve desen kalitesi sağlayan standart mikrofabrikasyon tekniklerinin kullanılmasına izin verir. Dezavantajı ise silikon gofret yapımının uzun zaman alması ve özel temiz oda tesislerinin kullanılmasını gerektirmesidir. Ek olarak, silikon gofret çok kırılgandır ve küçük bir yarık tüm gofret boyunca kolayca yayılabilir. Silikon gofretlerin kırılgan yapısı nedeniyle, gofretler genellikle tasarlanmış özel bir kutuda saklanır. PDMS bu gofretlerin üzerine dökülürken, PDMS'nin gofretin kenarlarından damlamasını önlemek için bir kap oluşturulması gereklidir. Bu kabı oluşturmak için folyonun etrafı kıvrılarak, alüminyum folyo tekne oluşturulur. Alüminyum folyoyu daha sonra PDMS'den çıkarmak daha kolay olacağından, sıradan ince alüminyum folyo kullanmak daha iyidir.

Daha sonra, silicon gofreti tutacak kadar büyük bir alüminyum folyo yaprağı kesilir ve her kenarda en az 5 cm boşluk bırakılır. Folyo, depolanan çiplerin ve gazı giderilmiş PDMS laboratuvar tezgahına yakın bir yere yerleştirilir. Eldivenle, silikon kalıp saklama kutusundan dikkatlice çıkarılır ve kalıp, model yukarı bakacak şekilde folyo üzerinde ortalanır. Sonra, yavaşça, folyonun kenarları ana gofretin etrafına katlanır ve folyo, gofretin alt tarafının PDMS ile temasından yalıtılması amacıyla gofretin kenarı etrafında kıvrılır. Folyo, gofret çevresinde PDMS'nin gofretten kaçmasını önleyen bir duvar oluşturmalıdır (Şekil 3.9; Şekil 3.10).

Şekil 3.9 PDMS'nin dökülmesi

Ekipman, O-Ring tank bağlantı parçaları gerektiriyorsa, PDMS ana kutuya dökülmeden önce O-ring kalıbı gofret üzerine yerleştirilmelidir. O-Ring kalıbı, bir cam sürgüye yapıştırılmış bir dizi kapasitörden oluşur. Kalıp, cam sürgü üstte ve yoğunlaştırıcılar altta olacak şekilde tutulur ve yoğunlaştırıcılar, gofret üzerindeki tank tertibatı ile dikkatlice hizalanır.

Bu noktada, yeni hava kabarcıklarının oluşmasını önlemek için PDMS gofretin bir kenarına mümkün olduğunca yavaş dökülür. PDMS sonunda gofret üzerinde aynı seviyede bir yükseklik oluşturacaktır. Gofretin yüzeyinde, özellikle serpantin kanallarının dönüşlerinin yakınında bazı hava kabarcıkları oluşur. Bu minik baloncuklar yaklaşık 5 dakika sonra yüzeye çıkacaktır. PDMS'nin yüzeyindeki kabarcıklar, cihazın performansını etkilemez ve genellikle kürleme işlemi sırasında patlar. PDMS'deki toz ve diğer küçük parçacıklar da cihazın gövdesine sıkışıp kalacakları için cihazın performansını etkilemeyecektir. PDMS ve gofret içeren alüminyum tekne 60°C'de kürleme fırınına yerleştirilir. Cihazda O-ring kullanılıyorsa, kapasitörlerin altında kabarcıklar görülebilir. Bu kabarcıklar, PDMS'li tüm gofret, gofreti fırına yerleştirmeden önce birkaç dakika bir vakumlu desikatöre yerleştirerek çıkarılabilir (Şekil 6.12).

Şekil 3.10 Döküm işleminden sonraki PDMS çipi

3.6.2.4 PDMS'yi kalıptan çıkarma

Gofretin bozulmaması için kalıptan çıkarma işlemi boyunca dikkatli olunmalıdır. Çoğu büyük kırık bu aşamada meydana gelir. Eldivenle gofret fırından çıkarılır ve laboratuvar masasına yerleştirilir. Gofretin soğuması için birkaç dakika beklenir. Gofret ile kolay çalışabilmek için gofretin kenarlarındaki fazla alüminyum folyo çıkarılır (Şekil 3.11).

Şekil 3.11 PDMS'yi kalıptan çıkarma

Daha sonra, soğuduğundan emin olduktan sonra, küçük bir bıçak kullanarak gofretin altındaki alüminyum tabaka çıkarılır (Şekil 3.12).

Şekil 3.12 Kapağın çıkarılması

Gofretin her iki tarafı alkol ile yıkama işlemine tabi tutularak gofret için kapsamlı bir temizleme işlemi yapılır. Temizlemeden sonraki aşama, bir plazma bağlayıcı kullanarak PDMS cihazına bağlanmasıdır. (Plazma bağlayıcının içinde, slaytın ve PDMS cihazının bağlayıcı yüzeyleri, yüzeydeki elektronları uzaklaştıran yüksek enerjili plazmaya maruz bırakılır). Bu yüzeylerin hidrofilik olmasına neden olur. Bu iki hidrofilik yüzey temas ettiğinde güçlü bir bağ oluşturur.

PDMS çipinin yüzeyindekin koruyucu bant çıkarılarak temiz olması sağlanır ve yapıştırma yüzeyindeki tüm partiküller uzaklaştırılır. Daha sonra PDMS, yapıştırma yüzeyi yukarı gelecek şekilde bir cam slayt üzerine yerleştirilir. Slayt ve PDMS bir plazma bloğuna yerleştirilir. Temiz cam slayt alınır ve yine yapıştırma yüzeyi yukarı olacak şekilde başka bir cam slayt üzerine yerleştirilir ve plazma bloğuna yerleştirilir.

RF gücü maksimum güce ayarlanır. Plazmaya daha fazla hava girmesini sağlamak için havalandırma valfinin hafifçe açılması gerekebilir. Odadaki plazmanın rengi açık pembe olmalıdır. Haznede çok fazla hava plazmanın oluşmasını engeller, çok az hava ise zayıf plazma üretir. Cihaz ve cam slayt 50 saniye ila 1 dakika süreyle plazmaya maruz bırakılır. Bağlanma sürecinin optimal süresi bulunur. Daha kısa veya daha uzun süreler daha zayıf bir bağa neden olabilir. Yapıştırma işleminden sonra cihaz hemen distile su ile doldurulur. Yapışmadan sonra kanallar hala çok hidrofiliktir ve doldurulması çok kolaylaşır.

3.7 Ayırma Plazma İşlemi

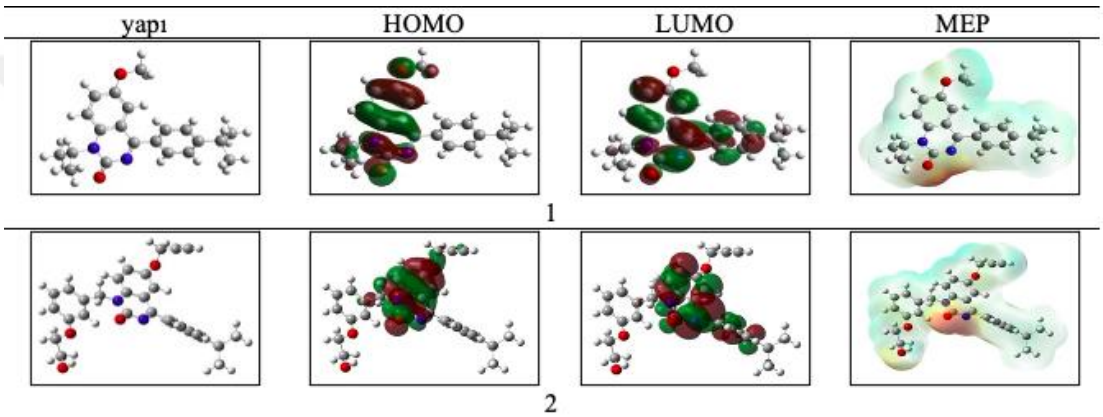
Tasarlanan biyoçipte daha önce bahsedildiği gibi, filtrasyon kanalının derinliği 1,67 µm'dir, bu nedenle kanal tüm kan maddelerini engelleyebilir veya filtreleyebilir (8 µm büyüklüğünde kırmızı kan hücreleri, 10 µm büyüklüğünde beyaz kan hücreleri ve 2,5 µm boyutundaki trombositler) ve yalnızca ortalama plazma boyutlarının geçişine izin verir. Biyoçipin temel işlenebilirliğini tahmin etmek için, kullanılan kan girişine küçük pipet (4 µL) yerleştirilir. Daha sonra numune, kılcal etkiyle mikrokanallar

boyunca hareket ettirilir, daha sonra işlem monitörü olarak kullanılan mikroskoba takılan bir CCD (charge-coupled device) kamera ile plazmanın filtrasyon kanalından geçen görüntü sayısı saniyede 30 olacak şekilde ayarlanır. Kan giriş tankı ile çıkış tankı arasındaki basınç dengesi sağlandığında filtrasyon kanalından plazmanın akışı durdurulur. Yapılan denememizde, plazma tankı 2 dakika içinde neredeyse tamamen doldu. Önerilen biyoçip, plazma tankında 1,94 µL plazma çıkardı ve tüm dolum süresi boyunca ortalama akış hızı 0,01 µL/s'ye yakındı.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1 Benzimidazol Türevlerinin Moleküler Yapısı, Titreşimsel ve Elektronik Özellikleri:

B3LYP seviyesinde 6-311+G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan Benzimidazol türevlerinin optimize edilmiş moleküler yapısı, Şekil 4.1'de atom numaraları ile birlikte verilmiştir. Bileşiklerin isimleri ise Tablo 1.1'de belirtilmiştir.



Şekil 4. 1 İki benzimidazol türevinin optimize edilmiş yapıları, HOMO, LUMO yüzeyleri ve çalışılan moleküllerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası. (Ek B'de 39 bileşik daha bulunmaktadır)

4.1.1 HOMO-LUMO Enerji Hesaplamaları

Benzimidazol türevlerinin bağlanma şemasını ve potansiyelini anlamak için HOMO, LUMO ve MEP haritasının yüzeyleri çizilmiş ve Şekil 4.1'de verilmiştir.

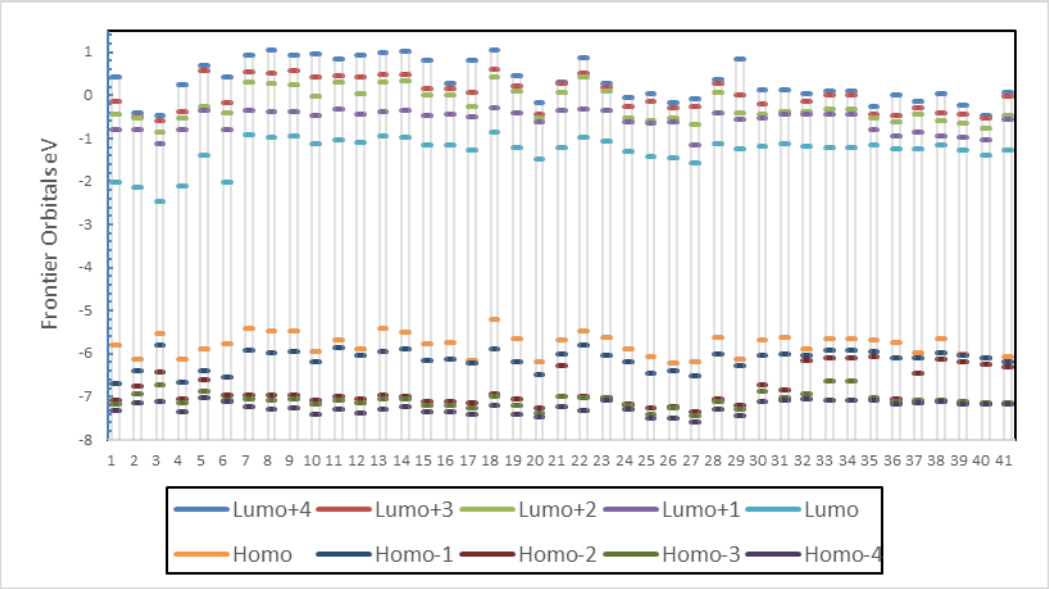
DFT/B3LYP düzeyinde 6-311G(d,p) baz seti ile, gaz fazındaki tüm araştırılan bileşiklerin optimize yapısı, en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO), en düşük boş moleküler orbital (LUMO) ve elektron yoğunluğu hesaplanmıştır. LUMO, çalışılan tüm bileşikler için esas olarak benzen ve fenil halkalarında lokalize olurken, HOMO ise esas olarak benzen halkasında lokalize olmuştur.

Potansiyel, kırmızı <turuncu <sarı <yeşil <mavi sırasına göre artar (Gasteiger vd., 1994). Sonuç, bilgisayar yazılımı Gauss görünümü kullanılarak 6-311G baz setindeki

başlık molekülleri için MEP haritası çizilmiştir. Çalışılan moleküllerde kırmızı bölgeler genellikle benzen halkası üzerinde lokalizedir.

Tablo 4.1 Benzimidazol türevleri için gaz fazında, 6-311(d,p) baz seti ile hesaplanan HOMO , HOMO+1, LUMO, LUMO-1 ve Eg enerjileri (eV). (Diğer baz setleri ile yapılan hesaplamalat Ek E'de bulunmaktadır)

Yapı	LUMO+1	LUMO	HOMO	HOMO-1	Eg
1	-0,79	-2,03	-5,80	-6,69	3,77
2	-0,79	-2,14	-6,12	-6,39	3,98
3	-1,13	-2,47	-5,54	-5,79	3,08
4	-0,80	-2,09	-6,12	-6,67	4,03
5	-0,36	-1,38	-5,88	-6,39	4,50
6	-0,78	-2,02	-5,77	-6,55	3,75
7	-0,36	-0,93	-5,41	-5,92	4,49
8	-0,37	-0,96	-5,46	-5,97	4,50
9	-0,37	-0,94	-5,47	-5,95	4,53
10	-0,47	-1,14	-5,95	-6,19	4,82
11	-0,33	-1,04	-5,69	-5,86	4,65
12	-0,45	-1,09	-5,89	-6,04	4,80
13	-0,45	-0,95	-5,40	-5,94	4,45
14	-0,37	-0,96	-5,51	-5,87	4,55
15	-0,36	-1,15	-5,76	-6,15	4,61
16	-0,45	-1,16	-5,73	-6,14	4,57
17	-0,45	-1,28	-6,15	-6,22	4,87
18	-0,49	-0,87	-5,20	-5,87	4,33
19	-0,30	-1,20	-5,64	-6,19	4,44
20	-0,40	-1,49	-6,18	-6,49	4,69
21	-0,62	-1,20	-5,69	-5,99	4,49
22	-0,33	-0,99	-5,46	-5,80	4,48
23	-0,33	-1,05	-5,63	-6,04	4,58
24	-0,35	-1,29	-5,90	-6,20	4,61
25	-0,62	-1,41	-6,06	-6,45	4,65
26	-0,66	-1,44	-6,21	-6,39	4,77
27	-0,61	-1,56	-6,20	-6,50	4,64
28	-1,16	-1,12	-5,61	-6,01	4,49
29	-0,41	-1,25	-6,14	-6,28	4,89
30	-0,54	-1,18	-5,68	-6,05	4,51
31	-0,53	-1,14	-5,63	-6,02	4,49
32	-0,43	-1,18	-5,88	-6,03	4,71
33	-0,43	-1,22	-5,66	-5,92	4,43
34	-0,44	-1,22	-5,66	-5,92	4,43
35	-0,44	-1,16	-5,67	-5,95	4,52
36	-0,80	-1,23	-5,73	-6,11	4,50
37	-0,94	-1,24	-5,99	-6,10	4,74
38	-0,84	-1,15	-5,65	-5,96	4,49
39	-0,93	-1,28	-6,01	-6,03	4,73
40	-0,98	-1,39	-6,10	-6,10	4,71
41	-1,03	-1,28	-6,08	-6,18	4,80



Şekil 4.2 B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamalara göre Benzimidazol Türevlerinin gaz fazındaki HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, LUMO ve LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4 enerjileri

Şekil 4.2'de görüldüğü gibi, benzimidazol türevlerinin HOMO enerjileri negatif değerlere sahiptir ve aktif gruplar başka gruplarla değiştirildiğinde HOMO enerjileri daha negatif olmuştur. En büyük negatif değer gaz fazında ve HOMO'nun en büyük değeri 18 nolu bileşikte olup bu bileşiğin HOMO'su gaz fazında -5,20 eV ve su fazında -5,49 eV değerine sahiptir (Diğer veriler Ek D'de bulunmaktadır).

LUMO enerjileri de negatif değerlere sahiptir, 18 nolu bileşiğin LUMO değeri gaz fazında -0,87 eV ve su fazında -1,12 eV olarak hesaplanmıştır.

HOMO LUMO enerjileri, HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark, farklı baz setleriyle (B3LYP/6-311 gaz fazı, B3LYP/6-311 su fazı, B3LYP/6-311 2d2p gaz fazı ve B3LYP/6-311 2d2p su fazı) hesaplanarak Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1'den görüldüğü gibi, farklı bileşiklerin HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki fark kayda değerdir. HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki en büyük fark 29 nolu bileşikte 4,89 eV olarak kaydedilmiştir. 3 nolu bileşikte CF_3 gruplarının ve oksijen atomunun varlığından dolayı en düşük HOMO ve LUMO enerji aralığı 3,08 eV kaydedilmiştir. HOMO ve LUMO enerji farkı hesaplamaları su fazında da yapılmış ve gaz fazında hesaplananlara yakın sonuçlar elde edilmiştir.

4.1.2 Elektrokimyasal Özellikler

Tüm çalışılan bileşikler için B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311(2d,2p) seviyesinde gaz ve su fazında hesaplanan sertlik (η), yumuşaklık (s), elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ_i), elektrofiliklik indeksi (ω) ve nükleofugalite (ΔE_n), elektrofugalite (ΔE_e) gibi elektrokimyasal özellikler Tablo 4.2'de listelenmiştir.

Tablo 4.2 B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde gaz ve su fazında hesaplanan parametreler

Bileşik	Gaz 6-311g (d,p)							Su 6-311g (d,p)						
	χ eV	η eV	s eV^{-1}	μ_i eV	ω eV	ΔE_n eV	ΔE_e eV	χ eV	η eV	s eV^{-1}	μ_i eV	ω eV	ΔE_n eV	ΔE_e eV
1	3,91	1,88	0.27	-3,91	4,06	1,09	8,92	4,09	1,88	0,27	-4,09	4,45	1,30	9,47
2	4,13	1,99	0,25	-4,13	4,28	1,15	9,40	4,24	1,89	0,27	-4,24	4,76	1,46	9,94
3	4,01	1,54	0,33	-4,01	5,21	1,97	9,99	4,40	1,69	0,30	-4,40	5,74	2,18	10,98
4	4,11	2,02	0,25	-4,11	4,18	1,09	9,30	4,26	1,98	0,25	-4,26	4,58	1,31	9,82
5	3,63	2,25	0,22	-3,63	2,93	0,42	7,68	3,87	2,28	0,22	-3,87	3,28	0,55	8,29
6	3,89	1,88	0,27	-3,89	4,04	1,09	8,87	4,03	1,85	0,27	-4,03	4,40	1,29	9,36
7	3,17	2,24	0,22	-3,17	2,24	0,19	6,54	3,46	2,31	0,22	-3,46	2,59	0,29	7,20
8	3,21	2,25	0,22	-3,21	2,29	0,21	6,63	3,49	2,32	0,22	-3,49	2,63	0,30	7,28
9	3,21	2,27	0,22	-3,21	2,27	0,20	6,61	3,48	2,34	0,21	-3,48	2,60	0,28	7,25
10	3,54	2,41	0,21	-3,54	2,61	0,27	7,36	3,75	2,47	0,20	-3,75	2,86	0,34	7,85
11	3,37	2,32	0,22	-3,37	2,44	0,24	6,97	3,59	2,34	0,21	-3,59	2,75	0,33	7,51
12	3,49	2,40	0,21	-3,49	2,53	0,25	7,22	3,70	2,47	0,20	-3,70	2,78	0,31	7,72
13	3,18	2,22	0,23	-3,18	2,27	0,21	6,56	3,44	2,29	0,22	-3,44	2,59	0,29	7,17
14	3,24	2,27	0,22	-3,24	2,30	0,20	6,67	3,46	2,30	0,22	-3,46	2,60	0,29	7,22
15	3,45	2,31	0,22	-3,45	2,58	0,29	7,19	3,65	2,36	0,21	-3,65	2,83	0,36	7,66
16	3,44	2,28	0,22	-3,44	2,60	0,29	7,18	3,65	2,34	0,21	-3,65	2,84	0,36	7,65
17	3,72	2,43	0,21	-3,72	2,84	0,34	7,77	3,84	2,44	0,21	-3,84	3,02	0,40	8,08
18	3,03	2,16	0,23	-3,03	2,13	0,18	6,24	3,31	2,19	0,23	-3,31	2,50	0,29	6,90
19	3,42	2,22	0,23	-3,42	2,63	0,33	7,16	3,63	2,28	0,22	-3,63	2,88	0,40	7,65
20	3,84	2,35	0,21	-3,84	3,14	0,48	8,15	3,99	2,42	0,21	-3,99	3,29	0,51	8,50
21	3,44	2,24	0,22	-3,44	2,64	0,32	7,20	3,67	2,28	0,22	-3,67	2,96	0,42	7,77
22	3,23	2,24	0,22	-3,23	2,32	0,22	6,67	3,46	2,27	0,22	-3,46	2,63	0,31	7,22
23	3,34	2,29	0,22	-3,34	2,44	0,24	6,93	3,65	2,33	0,22	-3,65	2,86	0,38	7,68
24	3,60	2,30	0,22	-3,60	2,81	0,36	7,56	3,77	2,38	0,21	-3,77	2,99	0,41	7,94
25	3,73	2,33	0,22	-3,73	2,99	0,43	7,89	3,86	2,38	0,21	-3,86	3,13	0,46	8,18
26	3,83	2,38	0,21	-3,83	3,08	0,44	8,10	3,94	2,41	0,21	-3,94	3,21	0,48	8,35
27	3,88	2,32	0,22	-3,88	3,25	0,53	8,29	4,03	2,31	0,22	-4,03	3,51	0,64	8,69
28	3,36	2,25	0,22	-3,36	2,52	0,28	7,01	3,58	2,30	0,22	-3,58	2,79	0,36	7,52
29	3,69	2,45	0,20	-3,69	2,79	0,32	7,70	3,77	2,48	0,20	-3,77	2,87	0,34	7,88
30	3,43	2,25	0,22	-3,43	2,61	0,31	7,17	3,66	2,32	0,22	-3,66	2,88	0,39	7,70
31	3,38	2,25	0,22	-3,38	2,55	0,29	7,05	3,61	2,30	0,22	-3,61	2,84	0,37	7,60
32	3,53	2,35	0,21	-3,53	2,65	0,29	7,36	3,76	2,39	0,21	-3,76	2,96	0,39	7,91
33	3,44	2,22	0,23	-3,44	2,67	0,34	7,22	3,58	2,19	0,23	-3,58	2,93	0,44	7,60
34	3,44	2,22	0,23	-3,44	2,67	0,34	7,22	3,58	2,19	0,23	-3,58	2,93	0,44	7,60
35	3,42	2,26	0,22	-3,42	2,58	0,30	7,13	3,62	2,32	0,22	-3,62	2,82	0,36	7,60
36	3,48	2,25	0,22	-3,48	2,70	0,34	7,30	3,65	2,29	0,22	-3,65	2,90	0,40	7,69
37	3,62	2,37	0,21	-3,62	2,76	0,33	7,56	3,80	2,39	0,21	-3,80	3,02	0,41	8,01
38	3,40	2,25	0,22	-3,40	2,57	0,30	7,09	3,64	2,31	0,22	-3,64	2,86	0,38	7,65
39	3,65	2,37	0,21	-3,65	2,81	0,35	7,65	3,82	2,38	0,21	-3,82	3,06	0,44	8,08
40	3,74	2,35	0,21	-3,74	2,98	0,41	7,89	3,85	2,38	0,21	-3,85	3,11	0,45	8,14
41	3,68	2,40	0,21	-3,68	2,83	0,34	7,71	3,84	2,41	0,21	-3,84	3,06	0,43	8,11

Tablo 4.3 B3LYP/6-311(2d,2p) seviyesinde gaz ve su fazında hesaplanan parametreler

Bileşik	Gaz 6-311 (2d,2p)							Su 6-311(2d,2p)						
	χ eV	η eV	s eV^{-1}	μ_i eV	ω eV	ΔE_n eV	ΔE_e eV	χ eV	η eV	s eV^{-1}	μ_i eV	ω eV	ΔE_n eV	ΔE_e eV
1	4,01	1,90	0,26	-4,01	4,24	1,17	9,20	4,17	1,89	0,27	-4,17	4,60	1,38	9,72
2	4,27	2,00	0,25	-4,27	4,56	1,29	9,83	4,33	1,90	0,26	-4,33	4,95	1,56	10,23
3	3,99	1,52	0,33	-3,99	5,25	2,02	10,00	4,41	1,68	0,30	-4,41	5,77	2,21	11,02
4	4,19	2,02	0,25	-4,19	4,34	1,17	9,54	4,23	1,89	0,26	-4,23	4,72	1,44	9,90
5	3,71	2,24	0,22	-3,71	3,06	0,48	7,89	3,94	2,28	0,22	-3,94	3,39	0,60	8,47
6	3,99	1,88	0,27	-3,99	4,24	1,18	9,17	4,14	1,86	0,27	-4,14	4,60	1,39	9,66
7	3,26	2,23	0,22	-3,26	2,38	0,24	6,75	3,53	2,32	0,22	-3,53	2,69	0,32	7,37
8	3,31	2,24	0,22	-3,31	2,44	0,25	6,86	3,56	2,32	0,22	-3,56	2,73	0,33	7,46
9	3,31	2,26	0,22	-3,31	2,42	0,24	6,85	3,56	2,35	0,21	-3,56	2,71	0,32	7,44
10	3,64	2,41	0,21	-3,64	2,74	0,31	7,58	3,82	2,48	0,20	-3,82	2,95	0,37	8,00
11	3,45	2,32	0,22	-3,45	2,57	0,28	7,18	3,62	2,37	0,21	-3,62	2,77	0,33	7,58
12	3,57	2,40	0,21	-3,57	2,66	0,29	7,43	3,76	2,48	0,20	-3,76	2,86	0,33	7,86
13	3,28	2,22	0,23	-3,28	2,42	0,25	6,80	3,51	2,29	0,22	-3,51	2,69	0,32	7,34
14	3,33	2,26	0,22	-3,33	2,45	0,25	6,90	3,52	2,30	0,22	-3,52	2,69	0,32	7,36
15	3,52	2,28	0,22	-3,52	2,71	0,34	7,38	3,69	2,35	0,21	-3,69	2,90	0,39	7,77
16	3,53	2,27	0,22	-3,53	2,74	0,35	7,40	3,69	2,35	0,21	-3,69	2,90	0,38	7,76
17	3,82	2,43	0,21	-3,82	3,00	0,40	8,04	3,91	2,45	0,20	-3,91	3,11	0,43	8,24
18	3,14	2,15	0,23	-3,14	2,29	0,23	6,51	3,38	2,19	0,23	-3,38	2,61	0,32	7,09
19	3,49	2,22	0,23	-3,49	2,74	0,36	7,33	3,68	2,29	0,22	-3,68	2,96	0,42	7,79
20	3,91	2,34	0,21	-3,91	3,26	0,52	8,33	4,03	2,42	0,21	-4,03	3,36	0,54	8,60
21	3,52	2,24	0,22	-3,52	2,76	0,37	7,40	3,69	2,31	0,22	-3,69	2,95	0,41	7,79
22	3,30	2,23	0,22	-3,30	2,44	0,26	6,85	3,49	2,28	0,22	-3,49	2,67	0,32	7,30
23	3,43	2,26	0,22	-3,43	2,60	0,30	7,16	3,71	2,32	0,22	-3,71	2,98	0,42	7,85
24	3,67	2,29	0,22	-3,67	2,94	0,41	7,76	3,80	2,38	0,21	-3,80	3,04	0,43	8,04
25	3,82	2,32	0,22	-3,82	3,14	0,48	8,12	3,91	2,38	0,21	-3,91	3,22	0,49	8,32
26	3,92	2,38	0,21	-3,92	3,22	0,50	8,33	3,92	2,38	0,21	-3,92	3,22	0,50	8,33
27	3,97	2,31	0,22	-3,97	3,40	0,59	8,52	4,09	2,30	0,22	-4,09	3,63	0,69	8,86
28	3,44	2,24	0,22	-3,44	2,64	0,32	7,20	3,44	2,24	0,22	-3,44	2,64	0,32	7,20
29	3,79	2,45	0,20	-3,79	2,93	0,36	7,94	3,83	2,49	0,20	-3,83	2,95	0,36	8,03
30	3,51	2,25	0,22	-3,51	2,74	0,35	7,37	3,51	2,25	0,22	-3,51	2,74	0,35	7,37
31	3,46	2,24	0,22	-3,46	2,68	0,34	7,27	3,46	2,24	0,22	-3,46	2,68	0,34	7,27
32	3,63	2,36	0,21	-3,63	2,80	0,35	7,61	3,82	2,40	0,21	-3,82	3,04	0,42	8,05
33	3,52	2,21	0,23	-3,52	2,81	0,39	7,43	3,65	2,21	0,23	-3,65	3,02	0,47	7,78
34	3,52	2,21	0,23	-3,52	2,81	0,39	7,43	3,65	2,21	0,23	-3,65	3,02	0,47	7,78
35	3,48	2,25	0,22	-3,48	2,69	0,34	7,29	3,66	2,32	0,22	-3,66	2,89	0,39	7,71
36	3,57	2,23	0,22	-3,57	2,86	0,40	7,55	3,70	2,29	0,22	-3,70	2,99	0,44	7,83
37	3,71	2,37	0,21	-3,71	2,91	0,38	7,81	3,86	2,40	0,21	-3,86	3,10	0,44	8,17
38	3,48	2,23	0,22	-3,48	2,71	0,35	7,31	3,68	2,31	0,22	-3,68	2,93	0,41	7,76
39	3,73	2,35	0,21	-3,73	2,96	0,41	7,87	3,86	2,37	0,21	-3,86	3,15	0,47	8,19
40	3,81	2,34	0,21	-3,81	3,11	0,46	8,09	3,90	2,38	0,21	-3,90	3,20	0,49	8,29
41	3,77	2,40	0,21	-3,77	2,97	0,40	7,94	3,90	2,42	0,21	-3,90	3,14	0,45	8,25

Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de gaz fazında ve su fazında B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) ve 6-311G(2d,2p) baz setleriyle hesaplanan elektronegatiflik değerleri verilmiştir. B3LYP seviyesinde 6-311G(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamada 2 numaralı bileşikte R2 ve R3 gruplarında iki oksijen atomunun varlığından dolayı elektronegatiflik değerinde kayda değer bir artış gözlenmiş ve gaz fazında bu değer 4,13 eV olarak bulunmuştur. Su fazında ise R3 olarak oksijen yerine S atomunun bulunduğu 3 nolu bileşikte elektronegatiflik değeri 4,40 eV en yüksek olarak bulunmuştur. B3LYP seviyesinde 6311G(2d,2p) ile yapılan hesaplamalarda da hemen hemen benzer sonuçlar elde edilmiştir.

B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamada en yüksek kimyasal sertlik değeri 29 bileşiğinde gaz fazında 2,45 eV olarak, su fazında 2,48 eV olarak bulunmuştur. B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamada en yüksek kimyasal yumuşaklık değeri 3 bileşiğinde gaz fazında 0,33 eV^{-1} olarak, su fazında 0,30 eV^{-1} olarak bulunmuştur.

Kimyasal potansiyel, diğer kimyasal parametrelere ek olarak çalışılmış ve en yüksek değeri, gaz ve su fazlarında sırasıyla metoksi-etil, MeO ve MeO grupları olan 18 numaralı bileşikte -3,03 ve -3,31 eV olarak kaydedilmiştir.

Çalışılan bileşikler içerisinde 3 nolu bileşiğin elekrofiliklik indeksi ve nükleofugalite değerleri gaz ve su fazlarında en yüksektir. 3 nolu bileşiğin elektrofiliklik indeksi sırasıyla 5,21; 5,74 eV olarak, nükleofugalite değeri 1,97; 2,18 olarak, elektrofugalite değeri ise 9,99; 10,98 olarak hesaplanmıştır.

Hem gaz, hem de su fazlarında B3LYP/6-311(2d,2p) seviyesinde yapılan hesaplamlarda elde edilen parametre değerleri ile B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamalardan elde edilen parametre değerleri hemen hemen birbirine yakındır.

4.1.3 Dipol Moment

Dipol moment, bileşiğin asimetrik yük dağılımı ve ortaya çıkan moleküller veya atomlar arasındaki elektronegatiflik farkı nedeniyle olup, molekülün polaritesini ifade eder; burada büyük dipol moment, daha polar yapıyı ifade etmektedir (Shamim vd., 2020).

Başlıktaki bileşiklerin μ dipol momenti, B3LYP/6-311(2d,2p) ve B3LYP/6-311(d,p) seviyelerinde gaz ve su fazında incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.4'te rapor edilmiştir.

Tablo 4.4 6-311(d,p), 6-311(2d2p) seviyelerinde gaz ve su fazlarında farklı baz setlere sahip benzimidazol türevlerinin dipol momenti

	dipol moment (Debye)								
Bileşik	6-311(d,p)		6-311(2d2p)			Bileşik	6-311(d,p)		6-311(2d2p)	
	Gaz	Su	Gaz	Su			Gaz	Su	Gaz	Su
1	4,62	10,51	0,00	12,06		21	5,90	10,87	5,67	11,62
2	6,47	12,70	7,14	20,76		22	1,92	3,90	1,97	4,65
3	9,43	21,88	11,71	31,24		23	11,89	22,03	12,17	26,49
4	3,35	7,22	0,00	13,75		24	5,99	10,69	6,05	12,05
5	2,97	6,59	3,01	0,00		25	8,10	13,49	8,54	15,78
6	5,27	11,20	5,37	13,87		26	8,97	14,69	9,21	15,68
7	0,84	2,06	0,89	2,13		27	12,41	20,61	13,10	23,42
8	0,62	1,33	0,57	1,56		28	3,59	6,93	3,47	7,06
9	1,02	2,47	1,18	3,24		29	3,89	8,64	5,96	10,33
10	1,81	3,34	1,87	3,88		30	5,54	7,54	3,85	7,80
11	2,03	3,92	1,97	4,47		31	3,89	7,02	3,55	7,12
12	1,84	3,54	1,89	4,23		32	3,69	11,86	6,65	12,39
13	0,84	1,84	0,87	2,39		33	6,75	9,35	5,50	11,22
14	1,49	2,76	1,37	3,09		34	5,56	9,35	5,50	11,22
15	4,50	8,17	4,20	8,98		35	6,12	11,62	5,87	13,12
16	4,34	7,92	4,30	9,03		36	3,07	6,34	3,09	5,59
17	6,66	10,96	6,90	13,28		37	5,29	10,37	5,27	10,99
18	1,38	2,68	1,26	3,19		38	3,38	8,08	3,20	7,97
19	0,21	0,46	0,23	0,62		39	5,42	11,24	5,35	11,80
20	2,45	4,09	2,52	4,71		40	8,16	17,30	8,00	17,87
						41	7,01	12,28	7,08	14,60

Tablo 4.4'ten görüldüğü gibi, benzimidazol türevlerinin dipol momenti, R1, R2, R3ve R4 gruplarına gören değişiklik göstermektedir. Çalışılan bileşikler içerisinde 27 nolu bileşiğin dipol momenti en büyüktür. 27 nolu bileşiğin B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde gaz fazında dipol momenti 12,41 Debye ve su fazında 20,61 Debye olarak bulunmuştur. B3LYP/6-311G(2d,2p) seviyesinde yapılan hesaplamalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

4.1.3.1 Ortalama dipol polarizibilite ve anizotropi polarizibilite

Ortalama dipol polarizebilite ve anizotropi polarizebilite değerlerinin yüksek olması, elektrokimyasal özellikler için önemli olduğu iyi bilinmektedir (Sinha vd., 2011).

Tablo 4.5'te, B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311G(2d,2p) seviyesinde, çalışılan tüm bileşiklerin ortalama dipol polarizabilite ve anizotropi polarizibilite değerleri ve polarizabilite değerleri hesaplanmıştır. Atomik birimde (au) hesaplanan değerler elektrostatik birime (esu) dönüştürülmüştür (α için:1au= $0{,}1482\times10^{-24}$ esu) (Muttannavar vd., 2018).

Tablo 4.5 Benzimidazol türevlerinin ortalama dipol polarizibilite ve anizotropi polizibilite değerleri

	Gaz fazı 6-311(d,p)		Su fazı 6-311(d,p)		Gaz fazı 6-311(2d,2p)		Su fazı 6-311(2d,2p)	
	$\alpha\times10^{-24}$ esu	$\Delta\alpha\times10^{-24}$ esu	$\alpha\times10^{-24}$ esu	$\Delta\alpha\times10^{-24}$ esu	$\alpha\times10^{-24}$ esu	$\Delta\alpha\times10^{-24}$ esu	$\alpha\times10^{-24}$ esu	$\Delta\alpha\times10^{-24}$ esu
1	26,77	0,048	32,38	0,037	0,00	-	29,86	0,026
2	23,05	0,014	26,58	0,006	21,87	0,012	23,09	0,003
3	40,99	0,053	41,39	0,030	40,30	0,044	37,17	0,019
4	24,15	0,032	29,98	0,023	0,00	-	28,09	0,020
5	18,88	0,021	22,20	0,012	17,86	0,017	0,00	-
6	23,59	0,026	29,17	0,016	22,85	0,022	27,21	0,011
7	28,10	0,042	33,67	0,031	27,16	0,035	30,51	0,022
8	28,29	0,045	33,68	0,034	27,30	0,037	29,74	0,022
9	28,02	0,051	33,88	0,040	27,06	0,042	30,00	0,027
10	27,85	0,061	33,99	0,048	26,70	0,049	30,09	0,032
11	31,06	0,069	37,78	0,059	29,74	0,054	31,71	0,035
12	27,68	0,054	33,72	0,040	26,63	0,044	29,77	0,027
13	28,03	0,049	33,95	0,038	27,14	0,040	29,96	0,025
14	27,81	0,049	33,38	0,037	26,78	0,040	29,74	0,025
15	27,76	0,050	33,52	0,038	26,85	0,037	29,71	0,025
16	28,02	0,048	34,19	0,038	26,95	0,041	29,62	0,023
17	27,91	0,051	33,60	0,040	27,24	0,040	29,35	0,026
18	27,96	0,048	33,26	0,037	29,71	0,049	29,71	0,025
19	31,50	0,065	38,99	0,057	26,58	0,036	32,85	0,034
20	28,16	0,049	35,59	0,040	29,84	0,042	30,81	0,024
21	31,62	0,055	39,96	0,050	29,59	0,052	33,05	0,028
22	30,59	0,064	37,09	0,053	26,96	0,040	32,40	0,034
23	28,50	0,047	34,44	0,039	27,54	0,036	31,07	0,025
24	32,94	0,058	39,92	0,046	31,74	0,045	35,09	0,028
25	29,34	0,048	34,96	0,036	28,59	0,038	30,91	0,023
26	33,31	0,062	40,17	0,050	32,23	0,049	37,07	0,034
27	33,48	0,061	41,36	0,050	32,59	0,049	37,08	0,034
28	32,03	0,052	37,28	0,038	31,09	0,042	34,29	0,026
29	38,76	0,060	34,44	0,042	28,82	0,047	30,36	0,028
30	29,57	0,057	40,56	0,041	37,86	0,049	36,35	0,028
31	38,76	0,060	40,12	0,031	37,56	0,044	36,23	0,022
32	37,95	0,052	39,47	0,028	36,61	0,039	36,89	0,020
33	37,09	0,047	40,39	0,030	40,20	0,044	36,17	0,019
34	21,01	0,006	30,13	0,002	21,36	0,005	28,38	0,001
35	34,73	0,035	35,79	0,018	34,60	0,029	32,54	0,012
36	37,72	0,053	39,29	0,030	37,29	0,044	36,49	0,022
37	36,75	0,048	37,69	0,028	36,55	0,041	34,88	0,019

38	35,43	0,038	36,22	0,019	35,22	0,032	33,39	0,013
39	36,36	0,042	36,60	0,022	36,11	0,036	33,71	0,015
40	37,08	0,042	38,45	0,022	35,97	0,034	35,02	0,015
41	34,10	0,046	37,86	0,029	34,13	0,040	34,56	0,021

Çalışılan bileşikler içerisinde 3 nolu bileşiğin polarizibilite değeri gaz ve su fazında en yüksektir. 3 nolu bileşiğin polarizibilite değeri $40{,}99\times10^{-24}$ esu olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.5'te kaydedilen lineer polarizasyon ve anizotropik polarizasyon değerlerine ve Tablo 4.2'deki elektrokimyasal özelliklerine göre, yüksek potansiyel elektrokimyasal değerlerine sahip moleküllerin yüksek lineer polarizasyon değerlerine sahip olduğunu görebiliriz. Bu, Sinha vd. (2011) tarafından yürütülen ve türlerin düşük kimyasal sertlik değerleri, yüksek elektrokimyasal potansiyel değerleri, yüksek yumuşaklık değerleri ve yüksek lineer polarizasyon değerlerine sahip olduğunu belirten önceki çalışma ile iyi bir uyum içindedir.

4.1.3.2 Hiper-polarizibilite

Moleküler sistemler için, bir molekülün veya bileşiğin β hiper-polarizibilite değerleri 3.12 denklemi ile verilmiştir (Khan vd., 2016).

Tablo 4.6 Benzimidazol türevlerinin hiper-polarizibilite değerleri $\beta \times (10^{-30}$esu)

Bileşik	6-311(d,p)		6-311(2d2p)			Bileşik	6-311(d,p)		6-311(2d2p)	
	Gaz	Su	Gaz	Su			Gaz	Su	Gaz	Su
	β	β	β	β			β	β	β	β
1	6,57	16,97	-	18,96		22	7,43	11,48	5,10	7,43
2	11,94	25,10	13,51	26,47		23	4,44	2,32	1,31	9,15
3	19,48	44,02	20,78	43,88		24	4,47	1,87	1,87	10,52
4	9,00	19,34	-	20,14		25	2,76	7,61	2,62	14,09
5	2,22	4,21	-	-		26	2,15	3,18	2,65	12,49
6	6,24	15,69	7,53	18,89		27	4,16	22,71	7,44	31,04
7	9,58	13,21	5,60	8,84		28	3,56	2,36	2,76	7,91
8	8,67	5,87	6,31	6,52		29	0,77	3,97	2,04	10,31
9	8,81	12,22	6,38	6,69		30	2,07	5,91	4,09	14,68
10	4,82	3,82	1,91	4,55		31	0,77	1,60	2,46	9,43
11	5,17	8,06	3,17	8,89		32	2,71	4,45	3,15	11,58
12	5,51	5,46	2,89	5,55		33	1,75	9,54	7,73	17,35
13	8,44	12,05	5,55	4,48		34	6,25	9,54	7,74	17,35
14	5,48	7,92	3,65	7,51		35	4,41	6,02	2,29	12,87
15	2,85	1,76	1,03	7,27		36	1,57	4,75	4,23	11,91
16	3,22	1,69	1,99	9,95		37	1,52	6,29	4,14	12,87

17	1,29	3,84	2,38	10,52	38	3,48	9,93	3,33	14,10
18	6,32	8,84	3,41	2,05	39	2,60	10,43	3,75	14,22
19	4,77	5,78	2,62	4,74	40	5,63	14,14	6,11	16,81
20	2,44	9,10	4,25	13,98	41	3,02	8,89	4,35	13,55
21	3,16	1,77	2,50	10,94					

Tablo 4.6'da gaz ve su fazlarında B3LYP/6-311(d,p) ve B3LYP/6-311(2d,2p) seviyesinde hesaplanan benzimidazol türevlerinin hiper-polarizibilite değerleri verilmiştir. Atomik birimlerde hesaplanan hiper-polarizibilite tensörlerinin değerleri elektrostatik birimlere dönüştürülmüştür (α: 1 au= $0,1482\times10^{-24}$ esu; β için: 1 au= $8,6393\times10^{-33}$ esu) (Maache vd., 2016).

π-elektron konjuge moleküllerinde elektron verici ve alıcı gruplar tarafından indüklenen asimetrik polarizasyon gösteren moleküller, optik sinyal işleme, telekomünikasyon ve optik hesaplamada doğrusal olmayan optik (NLO) uygulamalar için iyi adaylardır (Arivuoli, 2001). Bu çalışmada, moleküllerin NLO davranışı, B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311(2d2p) temel setleri kullanılarak β hiper-polarize edilebilirlik belirlenerek incelenmiştir. Hesaplanan değerler Tablo 4.5'de listelenmiştir.

3 nolu bileşiğin gaz ve su fazındaki hiper-polarizibilite değeri sırasıyla, 19,48 esu 44,02 esu olup, çalışılan benzimidazol türevleri içinde en büyük değere sahiptir. Üre, doğrusal olmayan organik malzemeleri karakterize etmek için sıklıkla bir referans olarak kullanılır (Beena vd., 2017). Partiküllerden hesaplanan βtot değerleri, DFT yöntemiyle elde edilen üre değerlerinden daha büyüktür (Evecen ve Tanak, 2017).

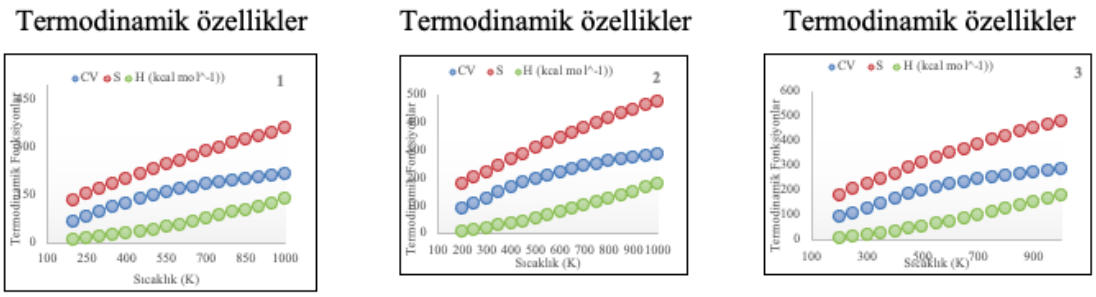
4.1.4 Termodinamik Özellikler

Termodinamik, iş ve ısı (veya enerji) arasındaki ilişkiyi incelemek olarak düşünülebilir (Callender, 1999). Entalpi, termodinamikte ana ajan olarak kullanılabilir, bu bir sistemin ısı içeriğidir. Bir reaksiyon sırasında sisteme giren veya çıkan ısı, entalpi değişimidir. Sisteme enerji eklendiğinde sistemin entalpisi artar, sistemden enerji çıktığında sistemin entalpisi azalır. Bu bir reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirleyen kritik bir faktördür. Moleküllerin değişimi tolere edebilen enerjisi, "iç entalpi" veya "sistemin entalpisi" olarak adlandırılabilir (Fogolari

vd., 2018). Aynı şekilde, harekete dahil olmayan moleküllerin enerjisine "dış entalpi" veya "çevrenin entalpisi" denir (Callender, 1999).

Termodinamiğin ikinci yasasındaki tanıma göre entropi, bir karışıklık derecesi olarak ifade edilebilir. Elimine edilmiş bir sistemin entropisi asla azalmayacaktır, maksimum entropi ile konfigürasyonun termodinamik kararlı alanına doğru doğal bir şekilde ilerleyecektir (Callender, 1999).

Benzimidazol türevlerinin B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde termodinamik parametreleri hesaplanmıştır. Termodinamik ısı etkileri ile bir kimyasal tepkimenin gerçekleşip gerçekleşmediği hakkında bilgi edinebiliriz. Bundan dolayı organik bileşiklerin reaksiyon mekanizmalarının incelenmesinde termodinamik verilerden faydalanılır. Reaksiyonların ısı oluşum değerlerinin belirlenmesinde kuantum kimyasal hesaplamalar kullanılarak, Entropi (S) (cal/mol. K), Isı Kapasitesi (C) (cal/Mol.K) ve Entalpi (H) değerlerinin sıcaklıkla değişimi bulunmuştur. Tablo 4.3, (1-3) bileşiğinin ısı kapasitesi, entropisi ve entalpisi arasındaki ilişkiyi gösterir. 4-41 bileşiklerinin termodinamik parametreleri Ek E'de verilmiştir.



S = -8×10-5 T2 + 0,37T + 62,93
H = -0,0002T2 + 0,37T - 2,87
C = 9×10-5 T2 + 0,05T - 7,45

S = -0,0001T2 + 0,50T + 80,95
H = -0,0002T2 + 0,51T - 3,07
C = 0,0001T2 + 0,07T - 10,4

S = -0,0001T2 + 0,51T + 82,65
H = -0,0002T2 + 0,51T - 1,93
C = 0,0001T2 + 0,07T - 10,59

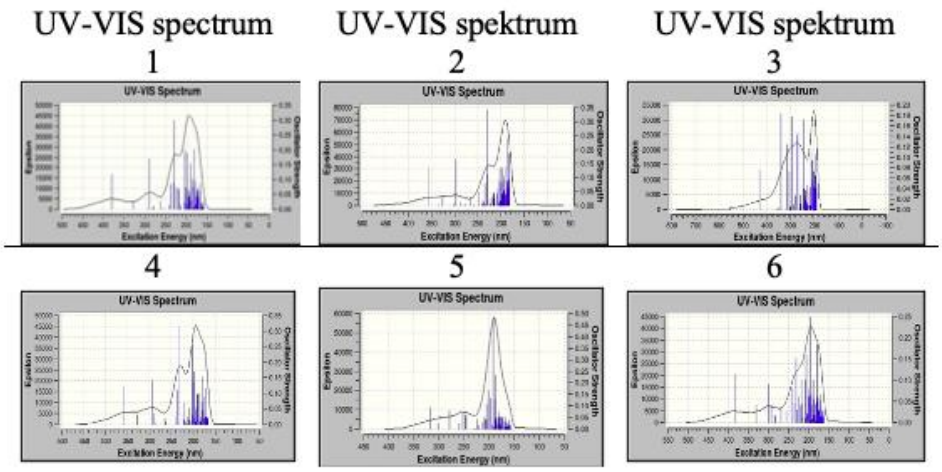
Şekil 4. 3 1-3 bileşiğinin ısı kapasitesi (C), entropi (S) ve entalpisi (H) ile sıcaklık arasındaki ilişki: S (R2) =1, H (R^2) = 0,99, ve C (R^2) = 0,99

Sıcaklığın termodinamik parametreler üzerindeki etkisini incelemek için, sıcaklık 200°K'dan 1000° K'ye değiştirildi. Her bileşik için değişimin entropi, ısı kapasitesi ve entalpi üzerindeki etkisi incelenmiştir ve her seferinde bu parametrelerin artan sıcaklıkla arttığı bulunmuştur (Şekil 4.4).

4.1.5 UV-VIS Özellikleri

Benzimidazol türevlerinin UV-VIS analizinde TD-DFT, B3LYP fonksiyoneli ile 6-311G (d,p) ve 6-311G (2d,2p) baz setleri kullanılmıştır. Benzimidazol türevlerinde TD-DFT'den hesaplanan spektrumlarda 3 molekülünde gaz fazında 430,27 ve su fazında 425,33 nm olarak bulunmuştur.

Benzer bantlar, B3LYP/6-311G(2d,2p) seviyesinde yapılan hesaplamalarda da gözlenmiştir. Bu aralıklar, Tablo 4.1'de gösterilen her bileşik için enerji aralıkları değerlerine ve Tablo 4.6'de doğrusal olmayan optik özelliklerin değerlerine karşılık gelir. Araştırılan bileşiklerin UV özelliklerinin sonuçları, radyasyon absorpsiyonunun en yüksek değerlerinin 200 ve 430 nm arasında olduğunu göstermiştir (Şekil 4.4). Bu, yeni tip benzimidazol türevleri sentezlenirken elde edilen sonuçlarla uyumludur (Gotzmann vd., 2021).



Şekil 4.4 Gaz fazında belirlenen bir 6-311G (d, p) baz seti ile taranan 1-6 bileşiklerinin UV-VIS spektrumu (7-41 bileşikleri Ek F'da bulunmaktadır)

Musharraf vd. (2013), benzimidazol, kumarindion ve flavon türevlerini düşük moleküler ağırlıklı peptitlerin analizi için kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Oturak vd. (2018), potansiyel bir antitumor ilaç olan 1-metil-6-nitro-1H-benzimidazolü sentezleyip FT-IR, Raman, NMR, UV-Vis ile karakterize etmişler ve Hartree–Fock yöntemi ve yoğunluk fonksiyonel teorisi seviyesinde 6-31++G(d,p) ve 6-311++G(d,p) baz setlerini kullanarak kuantum kimyasal çalışmalar yapmışlardır.

Ayrıca VEDA 4 programı kullanılarak potansiyel enerji dağılımına dayalı olarak titreşim frekanslarını belirlemişlerdir.

Bai vd. (2018), 5-butil-3,9-difloro-5H-benzimidazo(1,2-a) benzimidazol molekülünü sentez edip, yapısını infrared spektroskopisi (IR) ve nükleer manyetik rezonans ^{1}H NMR, ^{13}C NMR spektroskopisi ile aydınlatmışlardır. Ayrıca UV-VIS absorpsiyonunu ve floresan emisyon spektrumlarını içeren optik özellikleri deneysel olarak araştırılmışlar ve bileşiğin 314 nm'de UV ışığını emebildiğini ve 341 nm'de UV floresan emisyonu sergileyebildiğini göstermişlerdir. Sentezlenen bileşiğin moleküler yapısı, IR, ^{1}HNMR, ^{13}C NMR, sınır moleküler orbitalleri, UV-VIS absorpsiyonu ve floresan emisyonu ile ilgili teorik çalışmalar Gaussian 09 programı kullanılarak DFT yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Moleküler yapı ve titreşim frekansı hesaplamaları B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde yapılmıştır. Nükleer manyetik rezonans kimyasal kaymaları DFT MPW1PW91/6-311×G(2d,2p) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. UV-VIS absorpsiyonu ve floresan emisyonu TD-DFT yöntemi ile PBEPBE/6311++G(d,p) seviyesinde simüle etmişlerdir. Deneysel ve teorik sonuçlar arasındaki karşılaştırmada başta, seçilen teorik yöntemlerin özellikleri, deneysel olarak ölçülmesi zor olanlar için yapısal olarak benzer diğer bileşiklerin özelliklerinin tahmin edilmesi için güvenilir olduğunu kanıtlamışlardır. Sonuçlar ayrıca, küçük Stokes kayması ve yapısal istifleme koruması için yüksek floresan kuantum verimine sahip bir aday boya olan başlık bileşiği hakkında ipucu verir.

4.1.6 Doğal Popülasyon Analizi (NPA)

Genel atomik orbital baz gruplarda moleküler dalga fonksiyonlarının atomik yüklerini ve moleküler yörüngeleri hesaplamak için Doğal Popülasyon Analizi (NPA) yöntemi, dalga fonksiyonuna dayalı yöntemlere dayanan bileşiklerin yüklerini hesaplamada kullanılan en iyi yöntemlerden biridir.

Doğal orbital analizinin, geleneksel Mullikan Popülasyon analizine bir alternatif olduğunu ve daha yüksek iyonik karaktere sahip bileşiklerde elektron dağılımını daha iyi tanımladığını rapor edilmiştir (Reed vd., 1985). Tablo 4.7, gaz fazında B3LYP/6-

311G(d,p) kullanılarak araştırılan tüm bileşikler için NPA analizini gösterir. Hem gaz hem de su fazlarındaki B3LYP/6-311 G(2d,2p) baz setleri Ek G'de verilmiştir.

Tablo 4.7 B3LYP/6-311G(d,p) ile gaz fazında araştırılan tüm bileşikler için NPA analizi. B3LYP/6-311G(2d,2p) gaz fazı, B3LYP/6-311G(d,p) su fazı ve B3LYP/6-311G(2d,2p) su fazı Ek G'de bulunmaktadır

1		2		3		4		5		6	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C5	0,21	C4	0,22	C3	-0,22	C4	0,22	C1	0,20	C4	0,22
C6	-0,12	C5	-0,13	C4	-0,12	C5	-0,13	C2	0,07	C5	-0,13
C7	0,31	C6	0,32	C5	0,31	C6	0,31	C3	0,23	C6	0,31
C9	0,81	C8	0,81	C7	0,26	C8	0,81	C4	0,74	C8	0,81
C5	0,21	C4	0,22	C3	-0,22	C4	0,22	C1	0,20	C4	0,22
C6	-0,12	C5	-0,13	C4	-0,12	C5	-0,13	C2	0,07	C5	-0,13
C8	-0,23	C7	-0,23	C6	-0,22	C7	-0,24	C5	-0,31	C7	-0,24
C12	-0,26	C9	-0,19	C8	-0,20	C9	-0,19	C6	0,04	C9	-0,01
C13	-0,19	C10	-0,20	C9	-0,20	C10	-0,20	C12	-0,06	C10	-0,23
C14	0,31	C11	0,29	C10	0,30	C11	0,29	C13	-0,17	C11	0,31
C15	-0,09	C12	-0,08	C11	-0,09	C12	-0,09	C14	-0,21	C12	-0,09
C16	-0,15	C13	-0,14	C12	-0,14	C13	-0,14	C15	-0,18	C13	-0,15
C17	-0,18	C14	-0,18	C13	-0,18	C14	-0,18	C17	-0,02	C14	-0,18
C18	-0,21	C15	-0,21	C14	-0,20	C15	-0,21	C19	-0,20	C15	-0,21
C19	-0,20	C16	-0,21	C15	-0,21	C16	-0,20	O32	-0,55	C16	-0,20
C20	0,00	C17	0,00	C16	0,00	C17	0,00			C17	0,00
O1	-0,63	C44	-0,02	C43	-0,02	O1	-0,62			O1	-0,62
O44	-0,52	C45	-0,25	C44	-0,25	O34	-0,56			O43	-0,68
		C46	-0,24	C45	-0,24						
		C47	0,34	C46	0,35						
		C49	-0,16	C48	-0,16						
		C51	-0,30	C50	-0,30						
		O1	-0,61	O33	-0,55						
		O34	-0,56	O53	-0,56						
		O54	-0,56	O60	-0,73						
		O61	-0,73								

7		8		9		10		11		12	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,15	C5	-0,18	C5	-0,18	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,13
C2	0,09	C6	-0,28	C6	-0,28	C2	0,12	C2	0,14	C2	0,13
C43	0,42	C12	-0,10	C13	-0,10	C33	0,43	C32	0,43	C32	0,43
C1	0,15	C13	-0,18	C14	-0,19	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,13
C2	0,09	C14	-0,15	C15	-0,15	C2	0,12	C2	0,14	C2	0,13
C3	0,34	C15	-0,21	C16	-0,21	C3	-0,19	C3	-0,23	C3	-0,20
C4	-0,32	C17	-0,20	C18	-0,20	C4	-0,22	C4	-0,20	C4	-0,21
C5	-0,18	C19	-0,01	C20	-0,01	C5	-0,20	C5	-0,31	C5	-0,21
C6	-0,28	O32	-0,54	O11	-0,51	C6	-0,25	C6	0,30	C6	-0,05
C23	-0,10	O37	-0,58			C12	-0,10	C11	-0,10	C11	-0,10
C24	-0,19					C13	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18
C25	-0,15					C14	-0,15	C13	-0,15	C13	-0,15
C26	-0,21					C15	-0,21	C14	-0,20	C14	-0,20
C28	-0,20					C17	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20
C30	-0,01					C19	-0,01	C18	-0,01	C18	-0,01
O11	-0,54					O38	-0,57	O37	-0,57	O37	-0,57
								O44	-0,54		
13		14		15		16		17		18	

Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,15	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,11
C2	0,09	C2	0,14	C2	0,11	C2	0,11	C2	0,16	C2	0,10
C31	0,42	C31	0,43	C3	-0,04	C31	0,43	C31	0,44	C31	0,42
C1	0,15	C1	0,10	C4	-0,22	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,11
C2	0,09	C2	0,14	C5	-0,29	C2	0,11	C2	0,16	C2	0,10
C3	0,33	C3	-0,03	C6	0,30	C3	-0,10	C3	-0,18	C3	0,31

Tablo 4.7 devamı

C4	-0,31	C4	-0,20	C11	-0,10	C4	-0,22	C4	-0,17	C4	-0,30
C5	-0,18	C5	-0,30	C12	-0,15	C5	-0,29	C5	-0,30	C5	-0,28
C6	-0,08	C6	0,30	C13	-0,18	C6	0,30	C6	0,32	C6	0,28
C11	-0,10	C11	-0,10	C14	-0,20	C11	-0,10	C11	-0,10	C11	-0,10
C12	-0,19	C12	-0,15	C16	-0,20	C12	-0,15	C12	-0,15	C12	-0,15
C13	-0,15	C13	-0,18	C18	0,00	C13	-0,18	C13	-0,18	C13	-0,18
C14	-0,21	C14	-0,20	O36	-0,57	C14	-0,20	C14	-0,20	C14	-0,20
C16	-0,20	C16	-0,20	O43	-0,54	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20
C18	0,01	C18	-0,01			C18	0,00	C18	0,00	C18	-0,01
O36	-0,58	O36	-0,57			O36	-0,57	O36	-0,57	O36	-0,57
O47	-0,51	O43	-0,54			O43	-0,54	O43	-0,54	O43	-0,54
										O48	-0,51

19		20		21		22		23		24	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,12	C1	0,12	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,12	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,11	C2	0,11	C2	0,14	C2	0,11	C2	0,12
C31	0,43	C31	0,44	C31	0,44	C31	0,43	C3	-0,10	C3	-0,14
C1	0,12	C1	0,12	C1	0,11	C1	0,10	C4	-0,22	C4	-0,11
C2	0,11	C2	0,11	C2	0,11	C2	0,14	C5	-0,29	C5	-0,32
C3	0,34	C3	-0,08	C3	-0,10	C3	-0,04	C6	0,30	C6	0,32
C4	-0,31	C4	-0,23	C4	-0,22	C4	-0,20	C11	-0,11	C10	-0,10
C5	-0,21	C5	-0,22	C5	-0,29	C5	-0,30	C12	-0,15	C11	-0,15
C6	-0,07	C6	-0,11	C6	0,30	C6	0,30	C13	-0,18	C12	-0,18
C11	-0,10	C11	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,10	C14	-0,21	C13	-0,20
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,15	C12	-0,15	C16	-0,20	C15	-0,20
C13	-0,15	C13	-0,15	C13	-0,18	C13	-0,18	C18	-0,01	C17	0,00
C14	-0,20	C14	-0,20	C14	-0,21	C14	-0,21	O32	-0,54	O35	-0,57
C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	O42	-0,63	O42	-0,53
C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C18	-0,01				
O36	-0,58	O36	-0,57	O32	-0,54	O32	-0,54				
O43	-0,50										

25		26		27		28		29		30	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,12	C1	0,10	C1	0,13	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,17	C2	0,11	C2	0,11	C2	0,14	C2	0,11
C30	0,44	C3	-0,22	C3	-0,06	C30	0,43	C3	-0,20	C3	-0,09
C1	0,12	C4	-0,04	C4	-0,20	C1	0,10	C4	-0,15	C4	-0,07
C2	0,11	C5	-0,33	C5	-0,25	C2	0,11	C5	-0,29	C5	-0,28
C3	-0,08	C6	0,33	C6	0,31	C3	-0,10	C6	0,31	C6	0,31
C4	-0,18	C10	-0,10	C10	-0,11	C4	-0,04	C10	-0,10	C10	-0,10
C5	-0,28	C11	-0,15	C11	-0,15	C5	-0,30	C11	-0,15	C11	-0,15
C6	-0,31	C12	-0,18	C12	-0,18	C6	0,31	C12	-0,18	C12	-0,18
C10	-0,11	C13	-0,20	C13	-0,20	C10	-0,10	C13	-0,20	C13	-0,20
C11	-0,15	C15	-0,20	C15	-0,20	C11	-0,15	C15	-0,20	C15	-0,20
C12	-0,18	C17	0,00	C17	0,00	C12	-0,18	C17	0,00	C17	-0,01
C13	-0,20	O35	-0,57	O35	-0,57	C13	-0,20	O35	-0,57	O35	-0,57
C15	-0,20	O42	-0,53	O42	-0,53	C15	-0,20	O42	-0,54	O42	-0,54
C17	0,00					C17	-0,01				
O35	-0,57					O35	-0,57				
O42	-0,54					O42	-0,54				

31	32	33	34	35	36

Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,11	C1	0,09	C1	0,09	C1	0,09	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,17	C2	0,17	C2	0,17	C2	0,11	C2	0,11
C30	0,43	C30	0,44	C30	0,44	C30	0,44	C30	0,44	C3	-0,10
C1	0,11	C1	0,09	C1	0,09	C1	0,09	C1	0,11	C4	-0,03
C2	0,11	C2	0,17	C2	0,17	C2	0,17	C2	0,11	C5	-0,30
C3	-0,10	C3	-0,20	C3	-0,20	C3	-0,20	C3	-0,10	C6	0,32

Tablo 4.7 devamı

C4	-0,03	C4	0,05	C4	0,04	C4	0,04	C4	-0,03	C10	-0,10
C5	-0,30	C5	-0,31	C5	-0,31	C5	-0,31	C5	-0,30	C11	-0,15
C6	0,31	C6	0,33	C6	0,33	C6	0,33	C6	0,31	C12	-0,18
C10	-0,10	C10	-0,10	C10	-0,10	C10	-0,10	C10	-0,10	C13	-0,21
C11	-0,15	C11	-0,15	C11	-0,15	C11	-0,15	C11	-0,15	C15	-0,20
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C17	0,00
C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C51	-0,06
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C52	0,06
C17	-0,01	C17	-0,01	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C53	-0,17
C48	-0,42	C52	-0,06	C52	-0,03	C52	-0,03	C51	-0,05	C54	-0,23
C49	-0,02	C55	0,34	C55	-0,29	C55	-0,29	C52	-0,17	C56	0,06
C52	-0,20	C56	-0,19	C56	-0,21	C56	-0,21	C53	-0,19	O35	-0,57
C53	-0,20	C58	-0,29	C57	-0,30	C57	0,30	C54	-0,23	O42	-0,54
C54	-0,20	C59	-0,23	C59	-0,28	C59	-0,28	C55	-0,21		
C56	-0,19	C62	-0,18	C62	0,29	C62	0,29	C57	-0,19		
O35	-0,57	O35	-0,57	O35	-0,57	O35	-0,57	O35	-0,57		
O42	-0,54	O42	-0,54	O42	-0,54	O42	-0,54	O42	-0,54		
		O57	-0,53	O61	-0,51	O61	-0,51	O62	-0,66		
				O62	-0,51	O65	-0,51				

37		38		39		40		41	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,09	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,10
C2	0,17	C2	0,11	C2	0,17	C2	0,17	C2	0,17
C30	0,44	C30	0,43	C30	0,44	C30	0,44	C3	-0,19
C1	0,09	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,10	C4	0,03
C2	0,17	C2	0,11	C2	0,17	C2	0,17	C5	-0,31
C3	-0,19	C3	-0,10	C3	-0,19	C3	-0,19	C6	0,33
C4	0,04	C4	-0,03	C4	0,03	C4	0,03	C10	-0,10
C5	-0,31	C5	-0,30	C5	-0,31	C5	-0,31	C11	-0,15
C6	0,33	C6	0,31	C6	0,33	C6	0,33	C12	-0,18
C10	-0,10	C10	-0,10	C10	-0,10	C10	-0,10	C13	-0,20
C11	-0,15	C11	-0,15	C11	-0,15	C11	-0,15	C15	-0,20
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C17	0,00
C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C51	-0,45
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C52	0,18
C17	0,00	C17	-0,01	C17	0,00	C17	0,00	C57	-0,49
C50	-0,09	C50	-0,08	C50	-0,08	C50	-0,08	C58	-0,20
C51	0,56	C51	0,10	C51	0,10	C51	0,08	O35	-0,57
C52	-0,16	C52	-0,16	C52	-0,16	C52	-0,16	O42	-0,53
C53	-0,27	C53	-0,26	C53	-0,26	C53	-0,26		
C55	0,07	C55	0,07	C55	0,07	C55	0,07		
O35	-0,57	O35	-0,57	O35	-0,57	O35	-0,57		
O42	-0,54	O42	-0,54	O42	-0,53	O42	-0,53		
O59	-0,53					O64	-0,65		

4.1.7 İstatistiksel Analiz

Su ve gaz fazında olmak üzere osteoporoz ilacı olarak kullanılan 41 tane benzimidazol türevlerinin hesaplanan parametreleri kulanılarak yapı ile aktivite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Maksimum İnhibisyon Konsantrasyonu (IC_{50}) ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki doğrusal olmadığı için Yapay Sinir Ağları (ANNs) modeli önerilmiştir. IC_{50}'nin ölçülen değerleri, bağımsız değişkenlerin değerleri ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığından, aralarındaki ilişkileri bulmak için bunlara bir log dönüşümü uygulanmıştır. Daha sonra ANNs modeli, IC_{50}'nin log-dönüştürülmüş değerlerine uygulanır. IC_{50} değerleri hem negatif hem de pozitif değerler içerdiğinden, sırasıyla IC_{50}'nin pozitif ve negatif değerlerine karşılık gelen iki farklı ANNs modeli oluşturulmuştur.

4.1.7.1 Su fazı

Osteoporoz ilacı olarak kullanılıp kullanılamayacaklarını görmek için 41 bileşiğin 10 kantitatif kimyasal özelliği incelenmiştir. Model oluşturma prosedüründen önce veri ön işlemesi yapılmıştır. Bağımlı değişken IC_{50} ve bağımsız değişkenler (niceliksel kimyasal özellikler) arasındaki tüm korelasyonlar hesaplanmıştır. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadığından dolayı, IC_{50} için negatif ve pozitif değerlerden oluşan yeni bir değerler kümesiyle sonuçlanan bir logaritmik dönüşüm (ln ile gösterilen doğal bir logaritma) uygulanmıştır.

Tablo 4.8’de görüldüğü gibi, kuantum kimyasal özellikleri ile IC_{50} arasındaki yeni değerlere dayalı olarak korelasyonlar hesaplandığında, IC_{50} ile bazı nicel kimyasal özellikler, HOMO (0,36), LUMO (0,416), elektronegatiflik (-0,476) ve kimyasal potansiyel (0,476), elektrofilik indeksi (-0,393) ve elektrofugalite (-0,434) arasında önemli korelasyonlar gözlemlenmiştir, burada istatistiksel anlamlılık için $\alpha = 0,05$ kullanılmıştır. Bununla birlikte, IC_{50} ile özellikler arasındaki ilişkiler çok zayıf bir şekilde doğrusaldır, bu da verilerin oldukça doğrusal olmadığı anlamına gelir. Daha sonra, MatLab7.9 kullanılarak Levenberg-Marquardt optimizasyon algoritmasına dayalı bir modelleme yöntemi olarak ANNs oluşturulmuştur (Higham D. ve Higham N., 2016).

Su fazındaki veri setine yapay sinir ağları uygulanmadan önce, pozitif ve negatif değerlerden oluşan IC_{50} değerleri, tümü aynı anda kullanıldığında üretilen modelin tahmin gücünü azalttığı için veri seti iki alt gruba ayrılmıştır. Ayrıca pozitif IC_{50} değerlerine sahip veri seti 30 gözlem içerirken, negatif IC_{50} değerlerine sahip veri seti 11 veri seti içermektedir. Her model için karşılık gelen veri seti sırasıyla 0,70 ve 0,30 yüzdeliklik eğitim ve test setlerine bölünmüştür.

Tablo 4.8 Kuantum tanımlayıcıları ile IC_{50} ve log-dönüştürülmüş IC_{50} arasındaki korelasyon değerleri

Bağımlı değişken	IC_{50}	Log Dönüştürüldü
HOMO	0,012	0,36*
LUMO	0,212	0,416*
E_g	0,21	0,213
X	-0,167	-0,476*
H	0,21	0,213
S	-0,19	-0,217
μ_i	0,167	0,476*
Ω	-0,192	-0,393*
ΔE_n	-0,182	-0,342*
ΔE_e	-0,182	-0,434*
Kuantum Tanımlayıcı Nitelikleri	Korelasyonlar	

*: 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyonları belirtir

Oluşturulan her model 100 kez çalıştırıldı ve hem eğitim, hem de test setleri için tahmin doğrulukları hesaplandı, ardından bu puanların ortalaması hem eğitim, hem de test setleri için nihai tahmin puanları olarak elde edildi. Her modelde, kuantum kimyasal parameterler, 8 gizli katman olan 10 girdi değişkeni kullanılmıştır. Eğitim seti için tahmin doğruluğu 0,68 ortalamasına ulaşırken, pozitif IC_{50} değerleri kullanıldığında test seti için 0,71 ortalama değeri elde edilmiştir. En etkili değişkenler sırasıyla elektronegatiflik, elektrofiliklik indeksi ve HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki enerji farkı olarak bulunmuştur.

Negatif IC_{50} değerlerine aynı model uygulandığında, eğitim seti için tahmin doğruluğu 0,60 ortalamaya ulaşır, negatif IC_{50} değerleri kullanıldığında test seti bazında ortalama 0,71 elde edilir. En etkili değişkenler elektrofiliklik indeksi, elektrofugalite ve sertlik olarak adlandırılır.

4.1.7.2 Gaz fazı

Aynı adımlar gaz fazı için de gerçekleştirilmiştir. Bağımlı değişken (IC_{50}) ve bağımsız değişkenler (kuantum kimyasal) arasındaki tüm korelasyonlar hesaplandı. Ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadığından, IC_{50}'ye bir log dönüşümü (ln ile gösterilen doğal logaritma) uygulandı. Hem negatif hem de pozitif değerlerden oluşan yeni bir değerler kümesi oluşturuldu.

Kuantum kimyasal özellikleri ile IC_{50} arasındaki yeni değerlere dayalı olarak korelasyonlar hesaplandığında, IC_{50} ile HOMO (0,36), LUMO (0,41), elektronegatiflik (-0,47), kimyasal potansiyel (0,47), elektrofilik indeksi (-0,39), nükleofügalite (-0,34) ve elektrofugalite (-0,43), gibi bazı kuantum kimyasal nitelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu gözlemlendi. Burada α= 0,05 istatistiksel anlamlılık için kullanılmıştır.

Bununla birlikte, IC_{50} ile özellikler arasındaki ilişkiler çok zayıf bir şekilde doğrusaldır, bu da verilerin oldukça doğrusal olmadığı anlamına gelir. Daha sonra, MatLab7.9 kullanılarak Levenberg-Marquardt optimizasyon algoritmasına dayalı bir modelleme yöntemi olarak yapay sinir ağları (ANNs) oluşturulmuştur (Higham D. ve Higham J., 2016). ANNs'ları gaz fazının veri kümesine uygulamadan önce, IC_{50} değerleri, oluşturulan modelin tahmin kabiliyetini artırmak için veri seti hem pozitif hem de negatif değerlerden oluşan iki alt kümeye ayrılmıştır. Veri seti iki gruba ayrıldığında pozitif IC_{50} değerlerine sahip veri seti 30 molekül içerirken, negatif IC_{50} değerlerine sahip veri seti 11 molekül içermektedir. ANNs'ları her iki veri kümesine ayrı ayrı uygulanır. Her model için karşılık gelen veri seti, yüzdeleri sırasıyla 0,70 ve 0,30 olan eğitim ve test setlerine bölünür.

Oluşturulan her model 100 kez çalıştırılmıştır ve hem eğitim hem de test setleri için tahmin doğrulukları hesaplanmıştır, ardından bu puanların ortalaması hem eğitim hem de test setleri için nihai tahmin puanları olarak elde edilmiştir. Her modelde, kuantum kimyasal parameterler, 8 gizli katman olan 10 girdi değişkeni kullanılmıştır.

Eğitim seti için tahmin doğruluğu 0,73 ortalamasına ulaşırken, pozitif IC_{50} değerleri kullanıldığında test seti için 0,68 ortalama değeri elde edilmiştir. En etkili değişkenler sırasıyla elektronegatiflik, nükleofügalite ve LUMO olarak bulunmuştur. Negatif IC_{50}

değerlerine aynı model uygulandığında, eğitim seti için tahmin doğruluğu 0,56 ortalamaya ulaşır, negatif IC_{50} değerleri kullanıldığında test seti bazında ortalama 0,63 elde edilir. En etkili değişkenler kimyasal potansiyel, LUMO ve enerji aralığıdır.

Su fazında test seti için tahmin doğruluğu 0,71'dir ve pozitif IC_{50} değerleri için en etkili değişkenler elektronegatiflik, elektrofiliklik indeksi ve enerji aralığı olarak adlandırılır, test seti için tahmin doğruluğu 0,71'dir ve en etkili değişkenler olarak adlandırılır. Negatif IC_{50} değerleri için en etkili değişkenler elektrofilik indeksi, enerji aralığı ve sertliktir.

Öte yandan, gaz fazında test seti için tahmin doğruluğu 0,73'tür ve pozitif IC_{50} değerleri için en etkili değişkenler elektronegatiflik, nükleofügalite ve LUMO'dur, Test seti için tahmin doğruluğu 0,63'tür ve negatif IC_{50} değerleri için en etkili değişkenler kimyasal potansiyel, LUMO ve enerji aralığıdır.

Sonuç olarak, gaz fazında pozitif IC_{50} değerleri için en etkili parametreler elektronegatiflik, nükleofügalite ve LUMO gibi özelliklere sahip olmalıdır; su fazı için en etkili parametreler, elektrofiliklik indeksi, elektrofugalite ve negatif IC_{50} için sertlik gibi özelliklere sahip olmalıdır.

4.2 BMSF İlacının Nanopartiküllerin Yüzeyinde Adsorpsiyon Etkisi

Nanobilimin hızlı gelişimi ile, nanotüpler, nanolevhalar, nanokonlar ve nanoformlar gibi çeşitli nanoyapılar, ilaç dağıtım bileşikleri gibi çeşitli alanlarda potansiyel adaylar olarak büyük ölçüde araştırılmıştır (Gu vd., 2016; Varghese vd., 2015). Ìlaç partiküllerine karşı yüksek hassasiyetleri, daha az yan etkisi, hidrofobik özellikleri ve benzersiz küresel şekli vb. nedeniyle nanotüplerin ve nanokajların ilaç taşıyıcıları için en çok tercih edilen adaylar olduğu bulunmuştur (Conti vd., 2006; Singh ve Lillard, 2009).

Son zamanlarda, nanotüpler ve ligandlar arasındaki etkileşimler önemli bir konu haline geldi ve bunlar hem ilaç taşıyıcı ajanlar hem de sensörler olarak birlikte kullanılabilirler (Sun vd., 2016; Wang ve Yu, 2018). Zigzag tipi (n,0) nanotüpler

benzersiz özelliklerinden dolayı ilaç salım çalışmaları için tercih edilebilir (Farmanzadeh ve Ghazanfary, 2014).

4.2.1 Alüminyum Katkılı (Al-CNT) ve Silikon Katkılı (Si-CNT) Nanotüpler

CNT'ler, düşük yoğunlukları ve mükemmel mekanik özellikleri nedeniyle son yirmi yılda Al matrisli kompozitlerde mükemmel takviyeler olarak artan bir ilgi görmüştür (Tjong, 2013). CNT/Al kompozitleri, hafif yapısal uygulamalarda büyük potansiyele sahiptir (Şekil 1.2a).

Bununla birlikte, geniş spesifik yüzey ve güçlü van der Waals kuvvetleri nedeniyle, takviyeler için kullanılan ham CNT'ler genellikle matriste kümelenme eğilimindedir ve bu da süneklikte keskin bir düşüşe neden olur. Şimdiye kadar, yüksek mukavemet, sertlik ve sünekliğe sahip CNT/Al kompozitleri elde etmek için CNT dağılımı, yapısal bütünlük ve arayüzey bağlanmanın geliştirilmesi için büyük çaba sarf edilmiştir (Yuan vd., 2019).

Silikon, karbon atomlarına benzer bir elektronik konfigürasyona sahip grup IV elementidir. Bununla birlikte, Si atomunun C atomuna kıyasla boyutu, tercihen sp^3 hibridizasyon durumunu doldurmasına neden olur. Daha önce, varsayımsal silikon nanotüpler önerildi, elektronik ve yapısal özellikleri incelendi (Fagan vd., 2000). İki Si nanotüp geometri tipini düşündüler, altıgen (h-NT'ler) ve dişli benzeri nanotüpler (g-NT'ler). İki tip Si atomik hibridizasyonlarında farklılık gösterir; burada biri haddelenmiş düzlemsel bir silisen (tek katmanlı bir Si atomu tabakası) ve diğeri bir nanotüp oluşturan bükülmüş bir silikondur (Liu vd., 2021).

Şekil 1.2b'de gösterilen Si-CNT nanotüplerin kullanımı için umut verici olan konu, yüksek polaritelerinden dolayı diğer CNT daha yüksek bir reaktivite özelliğine sahip olmalarıdır (Soltani vd., 2013). Si-CNT'nin bu bireysel etkileri, kimyasal adsorbanların ve elektronik nano cihazların imalatının temelleri üzerindeki uygulamaları için çok önemli avantajları vardır (Zhang vd., 2008).

4.2.2 Çinko-Oksit ($Zn_{12}O_{12}$) ve Alüminyum Fosfit ($Al_{12}P_{12}$) Nanokafesler

İyi bilindiği gibi, doğada wurtzite, iyonik ve polardan oluşan termodinamik olarak kararlı kristal yapıya sahip olan ZnO, oksijen ve çinko atomlarının tetrahedral bölgelerde altıgen olarak yakın bir şekilde paketlenmesi olarak tanımlanabilir, bu da tipik kristal alışkanlığına yol açar, bazal kutup düzlemleri (0001), (000-1) ve c-eksenlerine paralel düşük indeksli tek kutuplu yüzler sergilemektedir (Uddin vd., 2014). 'Düşük simetri' tek kutuplu yüzler en kararlı olanlardır, kutupsal olanlar yarı kararlıdır. Bu özelliklere dayanarak, polar yüzlerin gözlenen yüzey metastabilitesinin içi boş yapıların oluşumunu açıklayabildiği, boyut ve şekil olarak oldukça heterojen olan ZnO nanoyapılarını tasarlamak mümkündür (Cravanzola vd., 2017). Böyle bir durumda, kümeler/ultra küçük nanokafesler ve nanotüplerlardan (~2 nm boyutunda) iki boyutluya ve son olarak üç boyutlu olanlara evrimleşen tek yapıların kontrolü, işlemin ayarlanmasıyla sağlanabilir (Chen vd., 2016; Liu vd., 2013). Sıcaklık, büyüme süresi, çinko buhar basınçları arasındaki oran ve oksijen kısmi basıncı gibi parametreler seçici olarak seçilir. Buhar-Sıvı-Katı (VLS) yöntemi, 100μm–1mm aralığında, 50–500 nm çapında, yüksek gözenekliliğe ve boyutlara sahip, algılama, kataliz uygulamaları ve filtreleme için uygun olabilecek yeni nanoyapıların yapımında başarıyla kullanılmıştır (Ta vd., 2016).

ZnO, piroelektrik, yarı iletken ve piezoelektrik özellikler gösteren bir malzemedir. ZnO, belirli büyüme koşulları altında katı buhar fazlı termal süblimasyon teknikleri kullanılarak nanoteller, nano yaylar, nano halkalar ve nano kafesler oluşturmak için sentezlemişlerdir (Chaudhary vd., 2018).

Bu benzersiz nanoyapılar, ZnO'nun hem özellik hem de yapı bakımından diğer tüm malzemeler arasında muhtemelen en zengin nanoyapı ailelerinden biri olduğunu doğrulamaktadır. Bu nanoyapılar, biyo-güvenli özelliklerinden dolayı biyosensörler, dönüştürücüler, ilaç dağıtım sistemleri ve biyomedikal bilimindeki yeni uygulamalarda kullanılabilir (Gao ve Li, 2009).

Al-P kümeleri, daha yüksek titreşim frekansları nedeniyle daha ağır atomlarla çalışmaları fazladır ve fotoelektron spektrumlarında titreşim ilerlemelerinin gözlemlenmesini kolaylaştırır. Ek olarak, daha az sayıda elektron, onları elektronik yapı hesaplamalarına daha uygun hale getirir. Şimdiye kadar, birkaç grup tarafından

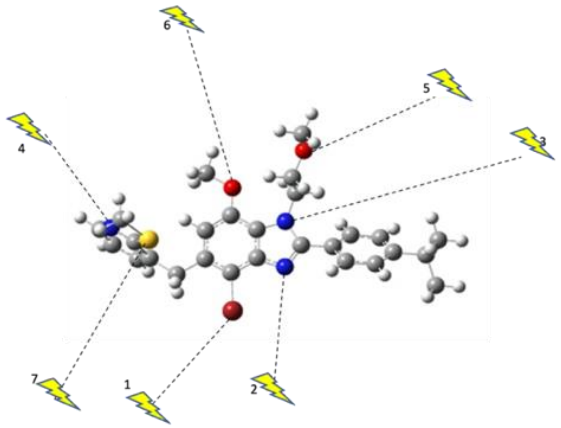
AlnPm kümelerinin özellikleri üzerinde birkaç Ab initio hesaplaması yapılmıştır (Archibong vd., 2000; Beheshtian vd., 2012; Feng ve Balasubramanian, 1999). Şekil 1.2, $Zn_{12}O_{12}$ ve $Al_{12}P_{12}$ nanokafesinin optimizasyon yapısını göstermektedir.

4.2.3 Komplekslerin Yapısı

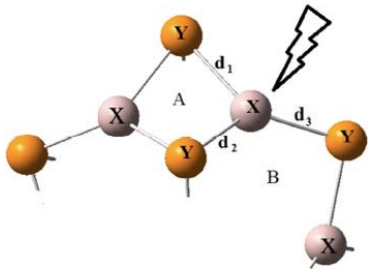
Kullanılan tüm nanotüpler ve nanokafes ilaç bileşiğinin farklı fonksiyonel gruplarıyla (Br, N_8, N_9, BMSF-Benz'in N_{58}, O_{35}, O_{42} ve S) etkileşimleri incelendi. (Şekil 4.5).

BMSF-BENZ adsorbe edilmiş bileşik durumunda, Al-CNT ve Si-CNT'nin goometrisi değişmeden kalır ve yakın adsorpsiyon bölgesinde CC bağlarının uzunlukları yaklaşık 0,03 °A kadar değişir. BMSF-BENZ ve Al-CNT ve Si-CNT nanotüpleri arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir ve bu, adsorpsiyon enerjisi ve elektronik özellikler analizindeki değişikliklerle doğrulandı.

Saf ZnO ve AlP nanokafelerinin optimize edilmiş geometrileri, her bir nanokafesin dört ve altı üyeli halkalardan oluşmaktadır. Her iki halka da (dört ve altı üyeli) tamamen düzlemsel değildir. Örneğin, ZnO'da ($Zn_{12}O_{12}$), dört üyeli halkadaki (Şekil 4.6'deki A halkası) Zn-O-Zn-O dihedral açısı 7,29°'dir (buruşuk), altı üyeli halkada karşılık gelen dihedral açı ise (Şekil 4.6'deki B halkası), -14,88° derecedir (biraz sandalyeye benzer). AlP nanokafes için, düzlemsellikten kaynaklanan bu deformasyon artar; dört ve altı üyeli halkalarda dihedral açılar sırasıyla 26,83° ve -45,51°'dir.



Şekil 4.5 BMSF-BENZ aktif atomlarının nanokafesler ve nanotüplerların etkileşime girdiği yerler (1) Brom atomu, (2) Azot N_8 atomu, (3) Azot N_9 atomu, (4) Azot N_{58} atomu, (5) Oksijen O_{35} atomu, (6) Oksijen O_{42} atomu ve (7) Sülfür S atomu



Şekil 4.6 $X_{12}Y_{12}$ yapısının bir kısmı (X= Zn veya Al, Y=O veya P)

Tablo 4.9 İzole Al-CNT, Si-CNT ve $X_{12}Y_{12}$'nin (X= Zn veya Al, Y=O veya P) BMSF-BENZ ile kompleksleri ile birlikte pluşan yapılarının parametreleri, yeni komplekslerin Å cinsinden bağ mesafesi, desorpsiyon süresi τ (sn) ve adsorpsiyon enerjisi (kcal/mol)

Yapı	d	Eads	τ (sn)	Yapı	d	Eads	τ (sn)
Al-CNT				Si-CNT			
(Br)/Al	2,54	-22,09	0,537	(Br)/Si	3,27	-5,15	$1,97x10^{-13}$
(N_8) /Al	2,01	-38,68	$1,77\times10^{12}$	(N_8) /Si	1,91	-24,21	17,9
(N_9) /Al	2,17	-12,89	$9,92\times10^{-8}$	(N_9) /Si	8,32	-8,22	$3,49\times10^{-7}$
(N_{58}) /Al	2,03	-31,01	$6,71\times10^{6}$	(N_{58})/Si	1,94	-17,03	$9,88\times10^{-5}$
(O_{35}) /Al	1,95	-27,31	$1,75\times10^{4}$	(O_{35})/Si	1,90	-13,16	$1,45\times10^{-7}$
(O_{42}) /Al	1,96	-21,90	$6,94\times10^{1}$	(O_{42})/Si	3,91	-2,22	$1,41\times10^{-15}$
(S)/Al	2,48	-21,42	$3,05\times10^{-1}$	(S)/Si	2,37	-12,70	$6,66\times10^{-8}$
ZnO Nanokafes				AlP Nanokafes			
(Br)/ZnO	2,51	-28,20	$1,51\times10^{4}$	(Br)/AlP	2,61	-17,03	$9,98\times10^{-5}$
(N_8)/ZnO	2,05	-37,86	$1,80\times10^{11}$	(N_8)/AlP	2,06	-28,30	$1,79\times10^{4}$
(N_9)/ZnO	2,91	-27,36	$3,68\times10^{3}$	(N_9)/AlP	2,93	-15,45	$6,94\times10^{-6}$
(N_{58})/ZnO	2,10	-23,59	63,5	(N_{58})/AlP	2,10	-16,70	$5,67\times10^{-5}$
(O_{35})/ZnO	2,10	-30,30	$5,23\times10^{5}$	(O_{35})/AlP	2,00	-18,22	$7,37\times10^{-4}$
(O_{42})/ZnO	2,13	-42,55	$4,91\times10^{14}$	(O_{42})/AlP	2,00	-18,35	$9,24\times10^{-4}$
(S)/ZnO	2,55	-32,49	$2,08\times10^{7}$	(S)/AlP	2,65	-18,64	$1,51\times10^{-3}$

Tablo 4.9'da görüldüğü gibi, İlaç bileşiği ile Si-CNT arasındaki bağın en düşük değeri Oksijen atomunda (O_{35}) 1,90 Å değerine sahiptir, bu da bileşikteki oksijen atomu ile Si-CNT içindeki silikon atomu arasında güçlü bir etkileşim olduğunu gösterir.

En yüksek enerji değeri ise (-42,55 eV) ilaç bileşiğindeki oksijen atomu ile ZnO nanokafes etkileşime girdiğinde elde edilmiştir. Ancak desorpsiyon süresi $4,91\times10^{14}$ saniyedir. O_{42}/Si-CNT kompleksi için ise, desorpsiyon süresi $1,41\times10^{-15}$ saniyedir.

4.2.4 Elektronik Özellikler ve Bağıl Kararlılıklar

BMSF-BENZ'in bu nanokafesler üzerindeki adsorpsiyon sürecini daha iyi anlamak için, HOMO-LUMO sınır moleküler orbitalleri adsorpsiyondan önce ve sonra analiz edilmiştir (Tablo 4.10). Sınır moleküler orbitalleri, Şekil 4.5'te verilmiştir.

3.1; 3.2; 3.3; 3.4 denklemleri ile BMSF-BENZ/nano kompleks yapıların kuantum parametreleri hesaplanır. BMSF-BENZ/Al-CNT yapısında E_{HOMO}, E_{LUMO}, E_g ve Fermi seviye enerjileri gibi elektronik parametrelerde gözle görülür bir değişim vardır. Al-CNT nanotüplerin moleküllerin adsorpsiyonundan önceki E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri -4,63 ve -2,88 eV'dir ve BMSF-BENZ ilacının adsorpsiyonundan sonraki değerleri Tablo 4.10'da belirtilmiştir. Si-CNT nanotüplerin moleküllerin adsorpsiyonundan önceki E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri -4,91 ve -3,30 eV'dir ve BMSF-BENZ ilacının adsorpsiyonundan sonraki değerler Tablo 4.10'da belirtilmiştir.

Sensörler, ilaç ve sensör arasındaki elektron değişiminden dolayı ilaç adsorpsiyonundan sonra elektriksel iletkenliklerinin değişimi ile ilgilidir. Bu hatta CNT'nin ilaca duyarlılığı, HOMO ve LUMO enerjilerinin ve E_g'nin değişmesine dayanır.

ZnO nanokafesinin HOMO ve LUMO enerjileri -6,99 ve -2,86 eV'dir ve Fermi seviyesi -4,92 eV'dir. ZnO'daki enerji aralığı 4.12 eV'dir. ZnO nanokafesindeki HOMO çoğunlukla oksijen atomları üzerinde bulunurken LUMO, Çinko atomları üzerinde eşit olarak dağılmış bir yoğunluğa sahiptir.

BMSF-BENZ ile etkileşim üzerine HOMO ve LUMO'da önemli değişiklikler gözlenir. BMSF-BENZ/ZnO komplekslerinde, HOMO ayrıca ilaç bileşiği (benzen halkası) üzerindeki birkaç azot atomuna lokalize olurken, LUMO'daki yoğunluk nanokafesin atomlarında lokalizedir.

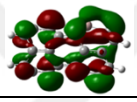
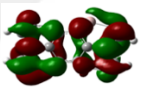
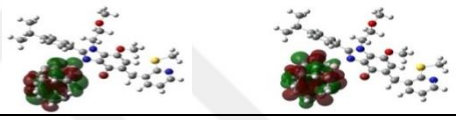
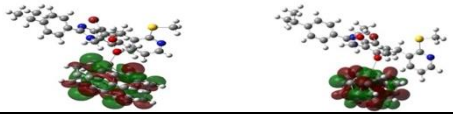
BMSF-BENZ ile etkileşim üzerine, HOMO ve LUMO'nun enerjileri ilaç bileşiğinin aktif atomları için sırasıyla -6,02; -5,99; -5,73; -5,69; -5,74; -5,95; -5,89 eV ve -2,10; -2,00; -2,26; -2,40; -2,31; -1,91 ve -2,11 eV'a artar, bant aralığı ise 3,92; 3,98; 3,46; 3,28; 3,43; 4,04 ve 3,78 eV'a azalır.

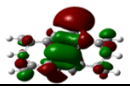
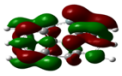
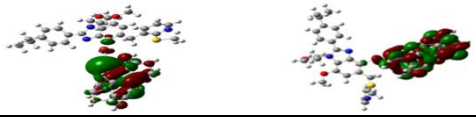
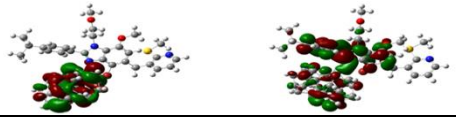
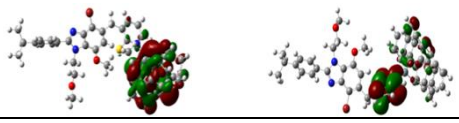
Saf AlP'nin HOMO ve LUMO'su, ZnO nanokafesine benzer yoğunluk dağılımına sahiptir, ancak BMSF-BENZ ile etkileşimde küçük bir fark gözlenir. AlP-BMSF-BENZ kompleksindeki HOMO, bağlanma bölgesine yakın ilaç atomlarında bulunurken LUMO, bağlanma bölgesinden uzakta Al ve P atomlarında bulunur (Şekil 4.7). CNT'nin ilaca olan algılama mekanizmasını anlamak için, adsorpsiyon işlemi sırasında $\%\Delta E_g$ aralığının yüzde değişimi 3.21 denklemi ile bulunmuştur.

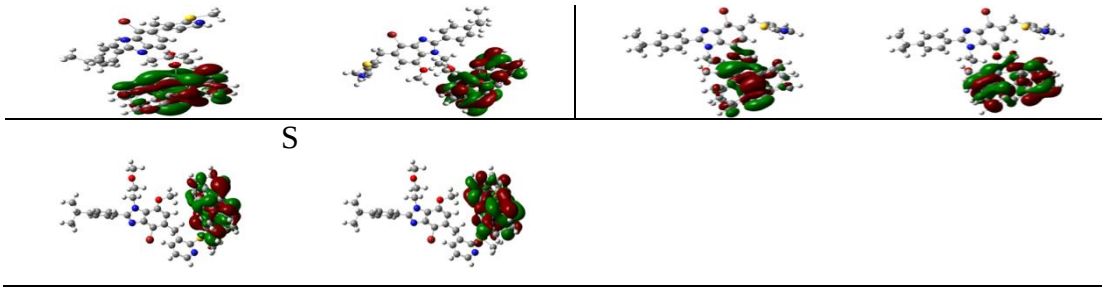
Tablo 4.10 HOMO enerjileri (E_{HOMO}), LUMO enerjileri (E_{LUMO}), Fermi seviyesinin enerjisi (E_f), HOMO/LUMO enerji aralığı (E_g)

Sistem	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_g	$\%\Delta E_g$	E_f (eV)
BMSF	-5,40	-0,88	4,52	-	-3,14
Al-CNT	-4,63	-2,88	1,74	-	-3,76
Br	-4,28	-2,52	1,76	1,29	-3,40
N_8	-3,59	-1,85	1,73	-0,14	-2,72
N_9	-4,08	-2,32	1,75	0,96	-3,20
N_{58}	-3,97	-2,45	1,52	-12,31	-3,21
O_{35}	-4,23	-2,47	1,76	1,29	-3,35
O_{42}	-4,07	-2,32	1,75	0,95	-3,19
S	-3,94	-2,20	1,74	0,17	-3,07
$Zn_{12}O_{12}$	-6,99	-2,86	4,12	-	-4,92
Br	-6,02	-2,10	3,92	-4,85	-4,06
N_8	-5,99	-2,00	3,98	-3,39	-4,00
N_9	-5,73	-2,26	3,46	-16,02	-4,00
N_{58}	-5,69	-2,40	3,28	-20,39	-4,04
O_{35}	-5,74	-2,31	3,43	-16,75	-4,03
O_{42}	-5,95	-1,91	4,04	-1,94	-3,93
S	-5,89	-2,11	3,78	-8,25	-4,00
Si-CNT	-4,91	-3,30	1,61	-	-4,10
Br	-4,62	-2,96	1,66	3,10	-3,79
N_8	-3,43	-1,88	1,54	-4,35	-2,66
N_9	-4,57	-2,93	1,63	1,24	-3,75
N_{58}	-3,93	-2,56	1,37	-14,90	-3,25
O_{35}	-4,18	-2,50	1,68	4,35	-3,34
O_{42}	-4,95	-3,30	1,64	1,86	-4,12
S	-4,08	-2,42	1,66	3,10	-3,25
$Al_{12}P_{12}$	-6,74	-3,36	3,37	-	-5,05
Br	-6,07	-2,85	3,22	-4,45	-4,46
N_8	-5,66	-2,54	3,11	-7,71	-4,10
N_9	-6,09	-2,86	3,22	-4,45	-4,47
N_{58}	-5,75	-2,90	2,84	-15,73	-4,33

O_{35}	-5,86	-2,97	2,88	-14,54	-4,41
O_{42}	-5,74	-3,00	2,74	-18,69	-4,37
S	-5,80	-2,60	3,20	-5,04	-4,20

HOMO	LUMO
Al-CNT	
	
Br	N_8
	
N_9	N_{58}
O_{35}	O_{42}
	
S	

HOMO	LUMO
Si-CNT	
	
Br	N_8
	
N_9	N_{58}
	
O_{35}	O_{42}



Şekil 4.7 Al-CNT ve Si-CNT nanokafesleri kullanılarak araştırılan tüm yeni komplekslerin Frontier moleküler orbitali (HOMO ve LUMO); dikkate alınan iso değeri 0,02 elektron/bohr^3'tür

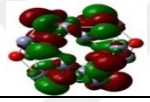
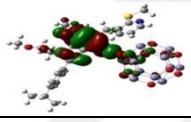
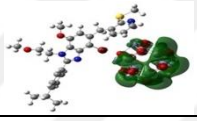
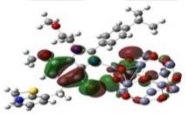
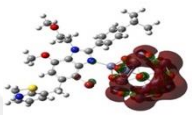
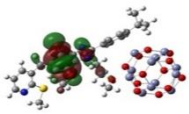
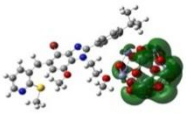
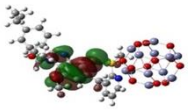
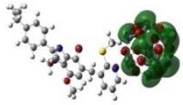
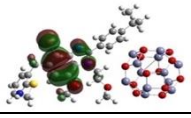
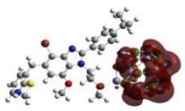
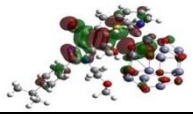
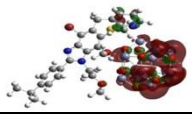
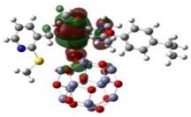
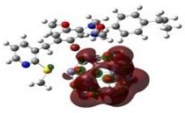
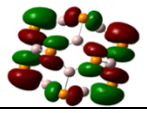
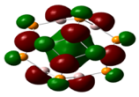
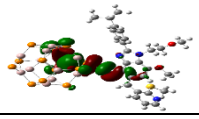
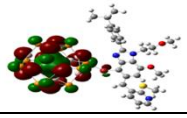
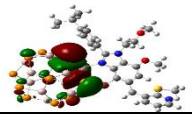
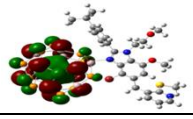
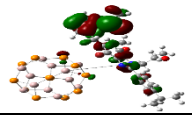
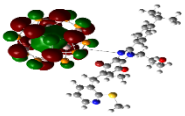
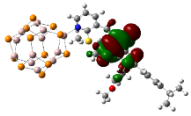
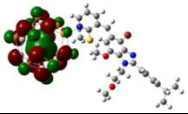
İncelenen tüm komplekslerin/CNT'nin Frontier moleküler yörüngesi (HOMO ve LUMO) Şekil 4.7'de gösterilmiştir. Tablo 4.10'da görüldüğü gibi BMSF-BENZ ilaç molekülünün bağlanmadan sonra HOMO enerji seviyesini ve LUMO enerji seviyesini önemli ölçüde etkilemiştir.

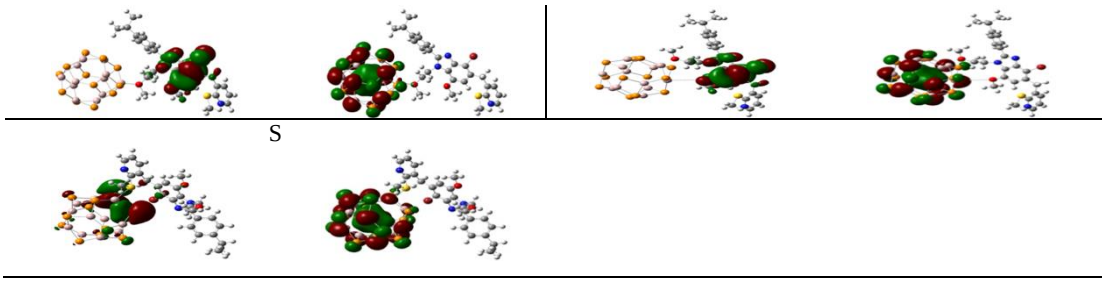
Tablo 4.10'da E_{HOMO} ve E_{LUMO}'nun enerjileri ve E_g enerji aralığından görüldüğü gibi, Al-CNT'nin bazı elektronik özellikleri BMSF-BENZ ilacının adsorpsiyonundan zayıf bir şekilde etkilenmiştir. BMSF-BENZ ilacının N_8 ve N_{58} atomlarının Al-CNT ile etkileşimlerinde -%0,14; -%12,31 azalma, Br, N_9, O_{35}, O_{42} ve S atomlar için %1,29; % 0,96; % 1,29; % 0,95 ve 0,17 artma gözlenmiştir.

BMSF-BENZ molekülünün Si-CNT ile etkileşiminde E_{HOMO}, E_{LUMO} ve E_g değerlerinin BMSF-BENZ molekülünün E_{HOMO}, E_{LUMO} ve E_g değerlerine göre az bir şekilde etkilenir (Tablo 4.10). BMSF-BENZ molekülünün N_8 ve N_{58} atomlarının Si-CNT ile etkileşiminde, E_{HOMO}, E_{LUMO} ve E_g değerlerinin BMSF-BENZ molekülünün E_{HOMO}, E_{LUMO} ve E_g değerlerine göre % -4,35 ve % -14,90 değişim, BMSF-BENZ molekülünün Br, N_9, O_{35}, O_{42} atomlarının Si-CNT ile etkileşiminde E_{HOMO}, E_{LUMO} ve E_g değerlerinin BMSF-BENZ molekülünün E_{HOMO}, E_{LUMO} ve E_g değerlerine göre %3,10; %1,24; %4,35; %1,86 ve %3,10 değişim gözlemlenmiştir.

Düşük E_g değerlerinin daha yüksek elektriksel iletkenlik, reaktivite ve hassasiyet gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle, BMSF-BENZ ilaç molekülünün adsorpsiyonu yoluyla E_g'nin azalması, Si-CNT'nin ilacı tespit edebildiğini gösterir. Böylece,

karmaşık yapıların incelenen tüm geometrileri arasında, en yüksek %ΔE_g varyasyon değeri, BMSF-BENZ'nin N_{58} atomunun Si-CNT nanotüp ile etkileşime girmesiyle elde edilmiştir. İş Fonksiyonundaki (Φ) yüzde değişim değerlerine göre, O_{42}/Si-CNT'ye karşılık gelen yapı, iletim elektronlarını artırarak en yüksek %0,49 değerine sahiptir. Φ iş fonksiyonundaki yüzde değişim değerlerine göre, O_{42}/Si-CNT'ye karşılık gelen yapı, iletim elektronlarını %0,49 artırmıştır.

HOMO	LUMO
$Zn_{12}O_{12}$	
	
Br	N_8
 	 
N_9	N_{58}
 	 
O_{35}	O_{42}
 	 
S	
 	
$Al_{12}P_{12}$	
	
Br	N_8
 	 
N_9	N_{58}
 	 
O_{35}	O_{42}



Şekil 4.8 $Zn_{12}O_{12}$ ve $Al_{12}P_{12}$ nanokafesleri kullanılarak araştırılan tüm yeni komplekslerin Frontier moleküler orbitali (HOMO ve LUMO); dikkate alınan iso değeri 0,02 elektron/bohr^3'tür

$Zn_{12}O_{12}$ ve $Al_{12}P_{12}$ nanokafesleri kullanılarak araştırılan tüm yeni komplekslerin Frontier moleküler orbitali Şekil 4.8'de verilmiştir. Elde edilen komplekslerde Fermi seviyesine yakın bazı yeni enerji değerleri elde edilmiştir ve bu da E_g değerlerinde bir azalmaya neden olur. E_g'deki en yüksek değişiklik BMSF-BENZ(N_{58})/ZnO kompleksi E_g=3,28 ve ardından BMSF-BENZ(O_{42})/AlP kompleksinde E_g = 2,74 gözlenmiştir.

BMSF-BENZ(N_{58})/ZnO kompleksi için E_g'deki değişikliğin elektrik iletkenliğinde önemli değişikliklere neden olması beklenir çünkü E_g (bulk malzemeler için), bir malzemenin elektrik iletkenliğini belirlemede ana faktördür.

4.2.5 Kuantum Moleküler Tanımlayıcılar

BMSF-BENZ, nanokafesler, nanotüpler ve BMSF-BENZ adsorbe edilmiş nanokafesler için global reaktivite indeksleri Tablo 4.11'de verilmiştir.

Global reaktivite indeksleri oldukça önemli parametrelerdir, çünkü bir molekülün veya kompleksin reaktivitesini ve stabilitesini gösterirler. BMSF-BENZ, incelenen nanokafeslerile karşılaştırıldığında nispeten daha serttir. (2,26 eV). Nanokafeslerin sertliği, kompleksleşmeyle birlikte azalır.

Al-CNT nanokafes için, ilaç molekülündeki Br, N_8, N_9, N_{58}, O_{35}, O_{42}, ve S aktif atomlar için sertlikteki % değişim sırasıyla ŋ= -3,40; -2,72; -3,20; -3,21; -3,35; -3,19 ve -3,07eV, Si-CNT nanotüp için ilacın Br, N_8, N_9, N_{58}, O_{35}, O_{42}, ve S aktif atomları için sertlikteki % değişim sırasıyla ŋ=-2,66; -3,75; -3,25; -3,34; -4,13; ve -3,26 eV. olarak bulunmuştur.

Nanokafeslerin sertliği kompleksleşme ile azalır, ZnO nanokafes için ilaç molekülündeki Br, N_8, N_9, N_{58}, O_{35}, O_{42} ve S aktif atomlar için sertlikteki % değişim sırasıyla ŋ= -0,30; -0,26; -0,53; -0,61; -0,54; -4,28 ve -0,37eV'dir. Öte yandan, AlP nanokafesi için ŋ =-0,57 ve ilacın aktif atomları için sertlikteki % değişim ŋ= -0,65; -0,70; -0,65; -0,84; -0,81; -0,89 ve -0,66 eV olması değerlerde büyük değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.11 Al-CNT, Si-CNT ve ZnO, AlP nanokafesleri üzerine adsorbe edilen BMSF-BENZ'in yapısının kimyasal potansiyeli (μ_i), sertlik (ŋ), yumuşaklık (s) ve elektrofiliklik indeksi (ω). Tüm parametreler eV birimlerindedir

Yapı	**Kimyasal Potansiyel (μ_i)**	**Sertlik (ŋ)**	**Yumuşaklık (s)**	**Elektrofiliklik İndeksi (ω)**
BMSF-BENZ	-3,14	2,26	0,44	2,18
Al-CNT	-3,76	0,87	1,15	8,12
Br	-3,40	0,88	1,13	6,57
N_8	-2,72	0,87	1,15	4,28
N_9	-3,20	0,88	1,14	5,83
N_{58}	-3,21	0,76	1,31	6,77
O_{35}	-3,35	0,88	1,13	6,38
O_{42}	-3,19	0,88	1,14	5,82
S	-3,07	0,87	1,15	5,42
Si-CNT	-4,11	0,81	1,24	10,47
Br	-3,80	0,83	1,20	8,68
N_8	-2,66	0,77	1,29	4,59
N_9	-3,75	0,82	1,22	8,62
N_{58}	-3,25	0,69	1,46	7,71
O_{35}	-3,34	0,84	1,19	6,65
O_{42}	-4,13	0,82	1,21	10,33
S	-3,26	0,83	1,20	6,35
$Zn_{12}O_{12}$	-4,92	2,06	0,48	5,87
Br	-4,06	1,96	0,50	4,20
N_8	-4,00	1,99	0,50	4,01
N_9	-4,00	1,73	0,57	4,61
N_{58}	-4,04	1,64	0,60	4,97
O_{35}	-4,03	1,71	0,58	4,74
O_{42}	-3,93	2,02	0,49	3,82
S	-4,00	1,89	0,52	4,24
$Al_{12}P_{12}$	-5,05	1,68	0,59	7,56
Br	-4,46	1,61	0,62	6,19

N_8	-4,10	1,55	0,64	5,41
N_9	-4,47	1,61	0,61	6,21
N_{58}	-4,33	1,42	0,70	6,59
O_{35}	-4,41	1,44	0,69	6,75
O_{42}	-4,37	1,37	0,72	6,98
S	-4,20	1,60	0,62	5,51

Sertlik, bir kimyasal sistemin bir elektrik alanı varlığında deformasyona karşı kararlılığının bir ölçüsü olduğundan, BMSF-BENZ nanokafes kompleksleri, bozulmamış nanokafeslere kıyasla elektrik alanı altındaki değişikliklere daha yatkındır. Yumuşaklık sertliğe göre değişir, dolayısıyla bu kompleksler için yumuşaklığın artması beklenir. BMSF-BENZ nanokafes adsorpsiyonunda yumuşaklıktaki değişiklikler Tablo 4.11'de verilmiştir.

BMSF-BENZ ile kompleks oluşturmada tüm nanokafesler için kimyasal potansiyel artar. Al-CNT için kimyasal potansiyel ilaç molekülündeki tüm aktif atomlar için sırasıyla -3,76'dan, -3,40; -2,72; -3,20; -3,21; -3,35; -3,19 ve -3,07 eV'ye yükselir. SiCNT'nin kimyasal potansiyeli -4,11 iken komplekslerinin (Br, N_8, N_9, N_{58}, O_{35}, ve S) kimyasal potansiyeli -3,80; -2,66; -3,75; -3,25; -3,34 ve -3,26 eV'a artmıştır. O_{42} durumunda ise -4,13 eV'a azalmıştır. Kimyasal potansiyeldeki en yüksek değişim Al-CNT ve Si-CNT için N_8 atomunda gözlenir.

Tablo 4.12 Komplekslerin Gibbs serbest enerjisi (ΔG) (kcal.mol^{-1}), entalpi değişimi (ΔH) (kcal.mol^{-1}) ve entropi (ΔS) değişimi (kcal/mol. K), minimum ve farklı kompleksler için

Yapı	**ΔG**	**ΔH**	**ΔS**	**V_{min}**	**V_{max}**
			Al-CNT		
Br	-11,00	-22,71	-0,03	9,49	3248,12
N_8	-34,06	-48,30	-0,04	9,58	3248,10
N_9	-9,44	-23,28	-0,04	9,53	3244,93
N_{58}	-29,65	-41,78	-0,04	4,65	3243,82
O_{35}	-21,20	-32,61	-0,03	5,03	3245,85
O_{42}	-17,66	-30,02	-0,04	2,87	3222,02
S	-12,32	-25,93	-0,04	7,97	3224,24
			$Zn_{12}O_{12}$		
Br	-21,55	-31,91	-0,03	4,56	3237,39
N_8	-33,62	-47,99	-0,04	8,32	3248,04
N_9	-23,76	-36,02	-0,04	6,01	3242,64
N_{58}	-20,94	-34,62	-0,04	5,16	3227,90
O_{35}	-23,54	-37,82	-0,04	7,35	3245,70
O_{42}	-47,71	-65,79	-0,06	10,65	3231,67
S	-28,66	-42,11	-0,04	4,40	3247,90

			Si-CNT		
Br	7,04	-4,87	-0,03	8,39	3241,55
N_8	-23,07	-36,45	-0,04	10,12	3249,13
N_9	3,25	-8,32	-0,03	6,92	3229,78
N_{58}	-18,72	-29,68	-0,03	6,71	3244,58
O_{35}	-11,03	-24,55	-0,04	10,43	3241,58
O_{42}	-1,88	-8,53	-0,02	12,02	3244,41
S	-1,14	-15,82	-0,04	4,24	3236,36
			$Al_{12}P_{12}$		
Br	-10,81	-21,34	-0,03	1,70	3248,99
N_8	-30,35	-45,78	-0,05	7,20	3249,07
N_9	-7,91	-21,21	-0,04	5,59	3248,49
N_{58}	-19,23	-30,99	-0,03	4,51	3241,98
O_{35}	-18,71	-29,98	-0,03	5,06	3243,66
O_{42}	-18,55	-29,61	-0,03	3,45	3244,44
S	-14,47	-27,89	-0,04	5,88	3235,05

ZnO, kimyasal potansiyel ilaç molekülündeki tüm aktif atomlar için -4,92'den -4,06; -4,00; -4,00; -4,04; -4,03; -3,93 ve -4,00 eV'ye yükselir. Benzer şekilde, AlP'nin kimyasal potansiyelleri -5,05 eV'ye artar. Kimyasal potansiyeldeki en yüksek değişim ZnO için O_{42} atomunda, AlP için ise N_8 atomunda gözlenmiştir. Elektrofiliklik indeksi için nispeten farklı bir eğilim gözlenmektedir. ZnO nanokafes için elektrofiliklik indeksi azalır, ancak AlP nanokafesinde N_8 atomu dışında gözle görülür bir artış olmuştur (Tablo 4.11). ΔH ve ΔG'nin pozitif değerlerinin reaksiyon sürecinin kendiliğinden değil endotermik olduğunu gösterdiği bilinmektedir. Buna karşılık, ΔH ve ΔG'nin negatif değerleri, reaksiyonun ekzotermik ve kendiliğinden bir süreç olduğunu gösterir (Chen vd., 2020), (Tablo 4.12).

ΔH ve ΔG için elde edilen veriler, ilacın (Br/Si, N_9/Si) adsorpsiyonu haricinde incelenen tüm komplekslerde negatif değerlerdir. Bu nedenle, bu kompleksler dinamik olarak kararlıdır ve ΔS'nin en negatif değeri, en düzenli bileşik anlamına gelir. Bu nedenle araştırılan komplekslerin termodinamik parametreler, BMSF-BENZ ilaç dağıtımı için daha uygun ve termodinamik olarak kararlı olduğunu tahmin eder.

BMSF-BENZ molekülünün frekansı 3245,15 cm^{-1} iken, BENZ (O_{42})/Al-CNT kompleksinde 3222,02 cm^{-1}, BMSF-BENZ(S)/Si-CNT kompleksinde 3236,36 cm^{-1}, BMSF-BENZ(N_{58})/ZnO kompleksinde 3227,90cm^{-1} ve BMSF-BENZ(N_{58})/AlP kompleksinde 3241,98 cm^{-1}'e kayması, nanotüpler, nanokafeslerin ilaç bileşiğinin S

grubu ile kabul edilebilir bir etkileşim olduğunu gösterir. Öte yandan, titreşimlerin pozitif değerleri, reaksiyonun minimal enerji ile kararlı olduğunu gösterir.

İncelenen dört nanokafes ve nanotüplerden elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, bunların tümünün Osteoporoz hastalığı için ilaç dağıtım araçları olarak kullanılmasının mümkün olduğu, ancak BMSF-BENZ(O_{42})/ZnO kompleksinin, incelenen kompleksler içinde adsorpsiyon enerjisi -42,55 kcal/mol değeriyle en yüksek olarak bulunmuştur. BMSF-BENZ(O_{42})/Si-CNT kompleksinin desorpsiyon süresi $1{,}41\times10^{-15}$ saniyedir.

4.2.6 QTAIM Analizi

Elektron yoğunluğunun Laplacian'ı, $\nabla^2\rho(r)$,ρ 'den sonra topolojik olarak analiz edilen ikinci kuantum mekaniksel fonksiyondur.

$\nabla^2\rho(r)$ İşareti atomik etkileşimlerin enerjileri ile bağlantı kurulmasında faydalıdır. Bu bağlantı aşağıdaki eşitliğin kullanılmasıyla mümkündür.

$$2G(r) + V(r) = \frac{1}{4}\nabla^2\rho(r) \tag{4.24}$$

Burada G(r) kinetik enerji yoğunluğudur ve V(r) elektronik potansiyel enerji yoğunluğudur. $\nabla 2\rho<0$ olan bir (moleküler) sistemin bölgelerinde, elektron yoğunluğu lokal olarak yoğunlaşmıştır. $\nabla 2\rho<0$ ise potansiyel enerji yoğunluğunun baskın olduğu sonucuna varılabilir çünkü G(r) her zaman pozitiftir ve bu nedenle hiçbir zaman genel bir negatif işarete katkıda bulunamaz. Çekirdekler arası bölgede $\nabla 2\rho<0$ bulunduğunda, atomlar arası etkileşim paylaşılan olarak sınıflandırılır. Kovalent ve polar bağlar bu sınıfa girer ve bu tür bağlardaki atomlar arasındaki etkileşime, elektron yoğunluğunun iki çekirdeği birbirine bağlayan etkileşim hattına doğru daralması neden olur (Cremer ve Kraka, 1984). Bu durum BCP'de hayal edilir. G(r) ve V (r)'nin noktasal analizi, kovalent bağlar için lokal enerji yoğunluğunun H(r) = G(r) + V (r)'nin, p(r)'nin maksimum konsantrasyonunun her zaman negatif olduğunu gösterir. Bu nedenle, özellikle ya sıfır ya da çok küçük bir bağ elektron yoğunluğu sergileyen bağlar, yerel enerji yoğunluğu H(r) yardımıyla araştırılmalıdır. Bu amaçla, yerel H(r) özelliğinin

analizi, bağlanmanın nitel bir tanımı için yeterlidir, oysa nicel bir işlem için H(r)'nin tüm bağlanma bölgesindeki davranışı dikkate alınmalıdır (Cremer ve Kraka, 1984). Bağlanma bölgesindeki H(r) <0 koşulu, bugüne kadar incelenen tüm kovalent bağlar için geçerlidir (ancak, iyonik bağlar, H bağları veya van der Waals bağları için geçerli değildir. Kapalı kabuk etkileşimi için, kinetik enerji G_{BCP}>|V_{BCP} | ve H_{BCP} pozitiftir, oysa paylaşılan kabuk etkileşimi için HBCP negatiftir ve G_{BCP}<|V_{BCP} | gibi potansiyel enerji baskındır. Espinosa'ya dayanan bir başka kriter, kovalent ve kovalent olmayan bağların bölgesini ayırt etmek için |VBCP |/GBCP oranı kullanılır. Paylaşımlı kabuk etkileşimi için, |V_{BCP} |/G_{BCP} >2 ve kapalı kabuk etkileşimi, |V_{BCP} |/G_{BCP} <1, ara tip için ise 1<|V_{BCP} |/G_{BCP} <2 kısmen kovalent yapıdadır. Böylece koordineli veya iyonik bağlar için negatif H_{BCP} değerine sahip bir pozitif [∇^2 ρ] BCP elde edilir (Shahi ve Arunan, 2014).

Tablo 4.13 BCP'lerde seçilen komplekslerin QTAIM parametreleri

Yapı	BCPs Drug/nano	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{BCP}$	G_{BCP}	V_{BCP}	H_{BCP}	$\lvert V_{BCP}\rvert/GB_C$
				Si-CNT			
N_8	N_{41}-Si_{19}	0,0826	0,2943	0,1021	-0,1306	-0,0285	1,2793
	Br_{50}-C_{26}	0,0127	0,0371	0,0077	-0,0061	0,0015	0,7941
	Br_{50}-11	0,0074	0,0210	0,0042	-0,0032	$0{,}983\times10^{-3}$	0,7694
N_{58}	N_{41}-Si_{19}	0,0796	0,2479	0,0914	-0,1208	-0,0294	1,3218
	H_{57}-C_{11}	0,0072	0,0244	0,0048	-0,0035	0,0013	0,7297
	H_{57}-C_{26}	0,0093	0,0312	0,0062	-0,0047	0,0015	0,7544
	H_{74}-H_{33}	0,0039	0,0137	0,0025	-0,0016	$0{,}899\times10^{-3}$	0,6441
				$Zn_{12}O_{12}$			
N_{58}	N_{58}-Zn_{65}	0,069	0,228	0,080	-0,102	-0,022	1,286
	C_{59}-Zn_{65}	0,009	0,043	0,007	-0,005	0,002	0,634
	H_{57}-O_{68}	0,022	0,070	0,018	-0,018	$-0{,}551\times10^{-3}$	1,030
	H_{62}-O_{66}	0,013	0,044	0,010	-0,010	$0{,}403\times10^{-3}$	0,962
	H_{61}-O_{67}	0,011	0,039	0,009	-0,008	$0{,}655\times10^{-3}$	0,928

QTAIM teorisi, Tablo 4.13'te verilen ilk iki yüksek adsorpsiyon enerjisi değerine (büyüklük olarak) sahip olduğu görülen N_8/Si-CNT ve N_{58}/Si-CNT kompleksleri için uygulanmıştır. Hesaplanan QTAIM parametreleri Tablo 4.13'de gösterilmektedir ve seçilen kompleksler için ilaç ile Si-CNT arasındaki etkileşimler Şekil 4.9'da gösterilmektedir.

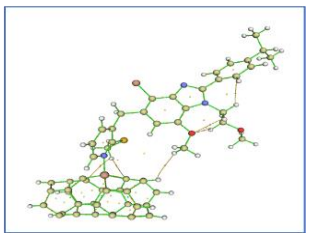
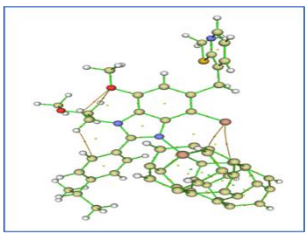
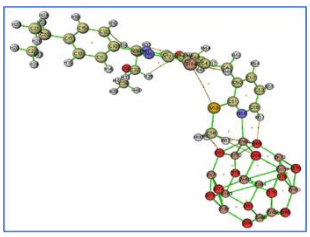
Böylece, Şekil 4.9'da gösterildiği gibi kompleksler için tüm topoloji parametrelerini inceledik. $\nabla^2\rho_{BCP}$, G_{BCP}, V_{BCP}, H_{BCP}, $|V_{BCP}|/G_{BCP}$ oranı ile ρBCP değerleri, seçilen BMSF-BENZ(N_8)/Si-CNT, BMSF kompleksleri için Tablo 4.13'te verilmiştir. BMSF-BENZ(N_{58})/Si-CNT ve BMSF-BENZ(N_{58})/ZnO, sırasıyla Şekil 4.9(a), (b) ve (c)'de gösterilenlere karşılık gelir.

Tablo 4.13'ten açıkça görülmektedir ki, N_{41} ve Si_{19} atomları arasındaki etkileşimin doğası, her iki çalışılan kompleks için 1,27 ve 1,32 olduğundan, yani $|V_{BCP}|/G_{BCP}$> 1 olduğundan kovalent karakterlidir. N_{41} grubunun etkileşimleri, ara etkileşim türü olarak sınıflandırılabilir ($\nabla^2\rho_{BPC}$ >0) ile (HBCP <0) kuralına göre). Diğer tüm etkileşimler, $||V_{BCP}|/G_{BCP}$< 1 oranından dolayı ağırlıklı olarak van der Waals tipi zayıf ve orta kuvvette hidrojen bağı şeklindedir. satır aralığını düzelt

Tablo 4.13'te verilen BMSF-BENZ(N_{58}) /ZnO durumunda, N_{58}-Zn_{65} ve H_{57}-O_{68} bağlarına karşılık gelen etkileşimler, $\nabla^2\rho(r)$>0 ve HBCP<0; $1 < |V_{BCP}|/G_{BCP} < 2$ topoloji parametreleriyle ve H_{BCP}<0 ve (1<$|V_{BCP}|$)/G^{BCP} <2 oranıyla kısmen kovalent karakterlidir.

Bu moleküller arası bağlar için E_{HB} enerjileri sırasıyla N_{58}-Zn_{65} ve H_{57}-O_{68} için -32,43kcal/mol ve -5,91kcal/mol olarak hesaplanır. E_{HB} değeri (-32kcal/mol) güçlü etkileşimi ve H-bağını gösterir (Tablo 4.13). Bu daha önce rapor edildiği gibi C-N-Zn tipi bağdır (Marana vd., 2017).

Ancak, ilaç(N_{58}) ve ZnO arasındaki diğer etkileşimler, $\nabla^2\rho(r)$>0 ve H_{BCP}>0 topoloji parametreleri ve $|V_{BCP}|/G_{BCP} < 1$ oranı ile kovalent olmayan karakter olarak sınıflandırılabilir. Şekil 4.9(c)'de bağların sırasıyla van der Waals ve O-H…H tipi etkileşimlerle C_{59}-Zn_{65}, H_{62}-O_{66} ve H_{61}-O_{67} atomları arasında olduğu açıktır (Marana vd., 2017).

(a) N_8/Si-CNT (b) N_{58}/Si-CNT (c) N_{58}/ZnO

Şekil 4.9 N_8/Si, N_{58}/Si nanotüpler ve N_{58}/ZnO nanokafe için komplekslerin hesaplanmış moleküler topografik haritası bağ kritik noktalar turuncu küreler ile temsil edilmektedir. Halka ve kafes kritik noktaları sarı ve yeşil dairelerle gösterilmiştir.

4.3 Kanda Kalsiyum Yüzdesi Tespiti İçin Mikrodenetleyici Tabanlı PDMS Mikroakışkan Biyoçip Üretimi

İnsan kanı iki kısımdan oluşur. Birinci kısımı, %1 beyaz kan hücreleri ve %45 kırmızı kan hücreleri ve trombositlerden, kalan %54'lük ikinci kısımı ise plazmadan oluşur.

İnsan kan plazması, %2 inorganik iyon, %7 protein, %91 su ve dengeli miktarda organik maddeden oluşur (Tripathi vd., 2015). Ayrıca plazma, proteinler (çoğunlukla globulin, albümin ve fibrinojenden oluşur), yaygın nükleik asitler ve metabolitler gibi tıbbi teşhis uygulamaları için çok yararlı olan çok sayıda biyobelirteç içerir (Toner ve Irimia, 2005).

Ne yazık ki, kanda kalan kan hücreleri ve hücresel bileşenler, geleneksel teşhis sistemi testi kullanılırken herhangi bir biyolojik işaret tespit sürecine müdahale eder. Bu nedenle herhangi bir test prosedüründen önce kanın plazmadan ayrılması çok önemlidir, bu nedenle bu testler hücresiz bir serum ile yapılabilir (Toner ve Irimia, 2005).

Tipik olarak, gerekli analitik sonuçlara ulaşmak için tüm numune ayırma işlemlerinin elde edilmesi için uzun bir zamana ihtiyaç vardır ve plazmanın geleneksel ayırma yöntemlerinin mikroakışkan biyosensör cihazlarıyla entegre edilmesi kolay değildir. Dolayısıyla bu zorluk, POC uygulamalarında kullanımını engellemektedir, bu nedenle kan ayırma işlemlerini daha verimli ve basit bir tarzda gerçekleştirebilen bu sistemlerin minyatürleştirilmesi gerekmektedir (Kuo ve Lin, 2013).

Şu anda, elastomerler, esneklik, kimyasal kararlılık ve korozyona karşı direnç gibi bazı ilginç biyomekanik özelliklerinden dolayı birçok araştırmacının inceleme konusu olmuştur. Bu nedenle, en alakalı PDMS uygulamalarından bazıları, mekanik sensörler, elektronik bileşenler, elektrokimyasal sensörler, tıbbi ekipman ve biyomedikal araştırmalardır (Kim vd., 2008; Lin vd., 2009; Casanova-Moreno vd., 2017).

4.3.1 Polidimetilsiloksan

PDMS, silikon elastomerler grubuna ait bir polimerdir. Biyomedikal endüstrisinde kontakt lenslerden tıbbi cihazlara kadar geniş bir uygulama alanına sahip olan hiperelastik bir malzemedir ve ayrıca hastalıkların araştırması ve davranışları alanında da kullanılır. Böylece PDMS, önceki yöntemlerin yerini alabilecek ve daha doğru veriler elde edebilecek daha karmaşık bir materyal olarak gören birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir (Rodrigues vd., 2016).

Silikon sentezi, ilk olarak 1950'de Wacker Chemiecompany tarafından gerçekleştirilmiştir (Schneider vd., 2008). PDMS'nin ilk kullanım şekillerinden biri, çiplerin ömrünü uzatmak için elektronik bileşenlerin kapsüllenmesidir. Teknolojinin ve davranışsal çalışmaların ve özelliklerinin gelişmesiyle birlikte PDMS, mikro ve nanoteknolojide ve mikrodamarlardaki kan akışının biyofiziksel davranışının incelenmesinde yeni uygulamalar kazanmaktadır (Lima vd., 2008).

4.3.1.1 PDMS'nin yapısı

PDMS, siloksanlar grubuna aittir, başlangıcında, siliksan veya silikonlar olarak adlandırıldı. Ancak Si = S çift bağı olmadığından, adı daha sonra belirli bir terminoloji ile değiştirildi ve temel birimi siloksanlar olarak bilinir hale geldi.

Bu grubun en bilinen malzemesi, ana ekseni silikon ve oksijen bağlarının tekrarından ve metil gruplarından oluşan sentetik bir polimer olan PDMS'dir (Kuncová-Kallio ve Kallio, 2006). Metil grupları, organiklerin inorganik gruplara bağlanmasına izin vererek, örneğin fenil veya vinil gibi başka gruplarla substitue edilebildiğinde, PDMS benzersiz bir özelliğe sahiptir ve farklı uygulamalar da kullanılabilir.

4.3.1.2 PDMS'nin genel özellikleri

PDMS, iyi mikroyapısal özelliklere, iyi üretim kabiliyetine sahip ve düşük maliyetli bir malzemedir. Mikroakışkanların çalışmasında, PDMS'nin kullanımı işi daha basit ve daha ucuz hale getirdiğinden, PDMS'nin cam ve silikon gibi malzemeleri kullanan eski tekniklerden daha yüksek özellikler sunduğu doğrulanmıştır (Hemmilä vd., 2012).

Ek olarak, PDMS termal olarak kararlıdır, optik olarak şeffaftır, termal ve elektrik yalıtım görevi görür, iyi kimyasal stabiliteye sahiptir ve diğer polimerlere kıyasla doğal ortamda hızla bozunur ve çevresel bir sorun oluşturmaz (Cherney vd., 2005).

Biyomedikal açıdan ana dezavantajı, yüzeyini sulu çözücülerle ıslatmanın zorluğudur. Bunun nedeni, PDMS'nin sıvı moleküllerin ve gazların floresan boyalar ve organik çözücüler olarak sabitlenmesine yol açabilen CH_3 grupları nedeniyle hidrofobik bir yüzey oluşturmasıdır (Lee vd., 2003; Vlachopoulou vd., 2009). Bu dezavantaj göz önüne alındığında, PDMS'nin yüzey ve ıslatma özelliklerini geliştirmek için çok çaba harcanmıştır (Bhattacharya vd., 2005; Makamba vd., 2003).

PDMS'nin diğer önemli özellikleri, geçirgenlik ve esnekliktir. Geçirgenlik, bir gazın bir polimer içindeki çözünürlüğünün ve difüzyonunun ürünüdür. Siloksanlar çoğu elastomerden daha fazla geçirgenliğe sahiptir. PDMS'nin geçirgenliği, gazların malzemeden ayrılmasının gerekli olduğu endüstriyel uygulamalar için, örneğin yanıklar için suni derilerin geliştirilmesinde onu avantajlı kılar (Keane ve Badylak, 2014).

Silikonların iyi elastik kapasitesi, C-C karbon yapılarına sahip diğer geleneksel polimerlerden daha esnek olan Si-O yapısından gelir. Bununla birlikte, siloksanların esnekliği, yalnızca bükülme kolaylıkları ile değil, aynı zamanda tersine çevrilebilecek kadar büyük katlanma olasılıkları ile de tanımlanmalıdır. PDMS, çok kompakt bir biçimde var olduğu gerçeğinden dolayı iyi bir esneklik sunar. Böylece, bir çekme kuvvetine maruz kaldığında, polimer gerilir ve gerilimini serbest bırakır ve daha sonra yük kaldırıldığında ilk durumuna geri döner (Victor vd., 2019).

Polimerin elastikiyeti, birbirine yakın olan bölgelerinin birbiri üzerinde kayma kabiliyeti ile belirlenir. Bu özellik, mevcut çapraz bağlantıların sayısından etkilenir, PDMS ne kadar çapraz bağlanırsa, o kadar az elastik olur. PDMS yumuşak bir malzeme olduğundan düşük yüklere karşı çok hassastır. Ayrıca, PDMS visko-hiperelastik bir malzemedir ve gerinim hızı etkileri yaygın olarak gözlenir (Nunes, 2011).

4.3.1.3 Biyouyumluluk

PDMS'nin önemli bir özelliği, bir materyalin biyolojik doku ile uyumlu olma yeteneği olan biyouyumluluktur.

Bu etki nedeniyle doku yanıtının etkisini ve etkileşimlerini azalttığı için, PDMS'nin bir yönü olan doku üzerinde en az etkiyi sağlayan malzemeleri aramaya ihtiyaç duyulmuştur (Chen vd., 2005; Green vd., 2008).

PDMS'nin biyouyumlu ve biyo-kararlı olması, onu en çok çalışılan implante edilebilir polimer yapar. PDMS en başarılı polimerlerden biridir, çünkü implante edildiğinde organizmada yalnızca kısa bir inflamatuar reaksiyona neden olur, bu da kişisel bakım ve topikal cilt uygulamalarında geniş kullanımını açıklar. Uzun süreli implantlar da dahil olmak üzere tıbbi cihazlarda kullanımının uzun bir geçmişi, silikonların biyouyumlu olarak geniş çapta tanınmasını sağlamıştır. Şu anda PDMS hem insanlara hem de hayvanlara implante edilecek cihazlarda bir kaplama olarak kullanılmaktadır. Bu tür bir malzeme için ön koşul, cerrahi müdahaleden sonra büyük iltihaplanmaya neden olmaması ve hücresel davranışın malzemenin dışına yayılan toksik ürünler tarafından değiştirilmemesidir. Temel materyalin bu araştırmaları, standart hücre kültürleri ile in vitro sitotoksisite testlerinde tanımlanmıştır. Uluslararası standart ISO 10993 "Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirmesi", bir implantı biyouyumlu veya değil olarak sınıflandıran test sistemlerini, prosedürleri ve değerlendirme planlarını tanımlar. Sitotoksisite testi, hayvan deneylerini azaltmaya yardımcı olur ve standartlaştırılmış ve uygulamaya özel hücre dizileri nedeniyle farklı malzemelerin değerlendirilmesine olanak tanır (Hassler vd., 2011).

4.3.1.3.1 Yapısal biyouyumluluk

Yüzeysel biyouyumluluk, bu özelliğin yalnızca bir yönünü tanımlar. Öte yandan, yapısal biyouyumluluk, ağırlık, şekil ve esneklik (Young modülü) dahil olmak üzere implant ve çevreleyen doku arasındaki mekanik etkileşimi ifade eder. Bu nedenle, malzemenin dokuya mekanik olmayan adaptasyonu, doku ile uyumsuz mekanik özelliklere sahip bir malzeme implante edildiğinde, reaksiyona giren hücreler reaksiyona girmeye başladığında iltihaplanmaya neden olur ve ardından implant

devreye girer. Hiperelastik polimerler, büyük esneklik modüllerine sahiptir ve yapısal biyouyumluluğa kıyasla çekici özelliklere sahiptir (Hassler vd., 2011).

4.3.1.3.2 Biyostabilite

İmplantın insan vücudunda kalma süresi genellikle uzundur. Biyostabilite, metallerin korozyona uğramaması ve kaplamanın bozulmaması vücutta kaldığı süre boyunca malzemenin bütünlüğü ile bağlantılıdır. Polimerlerde hidrolitik, oksidatif ve enzimatik bozunma meydana gelebilir ve entegre ara bağlantı hatlarındaki pH ve stres değişiklikleri ile hızlandırılabilir. Ringer solüsyonu veya hücre kültürü besiyeri, malzemelerin biyostabilitesinin ilk tahmininin yapılmasına izin verir ve genellikle difüzyon işlemlerini ve dolayısıyla bunların yaşlanma ve ortalama arıza süresi üzerindeki etkilerini hızlandırmak için daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilir (Hassler vd., 2011).

4.3.2 Kalsiyum Testi

Kalsiyum periyodik tabloda 5. elementtir ve genel olarak katyon formu insan vücudunda bulunabilir. Kalsiyum plazmada bağlı, bazı küçük anyonlarla kompleksleşmiş ve serbest iyonize edilmiş durumda bulunabilir. Kalsiyum testi birçok hastalığın, kemik hastalıklarının ve bazı kronik böbrek hastalıklarının değerlendirilmesi ve tedavisi için kullanılabilir. Ca testleri, analiz aşamasına geçilirken protein bozucu etkilerden kaçınmak için çoğunlukla sadece saf plazma numuneleri kullanılarak gerçekleştirilir (Heaney, 2008).

Normalde kalsiyum testi, spektrofotometrik yöntem kullanılarak normal koşullarda yaklaşık 3-5 dakika sürer, ancak biyoçip kullanıldığında işlem 2 dakikadan fazla sürmez (Pfleiderer, vd., 2009).

Ca testleri, her iki cinsiyet için 21-60 yaş arası farklı donörlerden alınan 100 plazma örneğine göre yapıldı. 10 numuneden elde edilen tasarlanan yöntem sonuçları ile, spektroskopik yöntemden alınan sonuçlar arasında küçük bir fark vardır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Spektroskopik yöntemden alınan sonuçlar ile tasarlanan yöntem arasındaki fark

	Cinsiyet	Yaş	Spektroskopik yöntemle sıradan test		İncelenen biyoçip ile testler
			Değer	Durum	
1	E	21	10,9 mg/dl	Yüksek	Yüksek
2	E	30	10,2 mg/dl	Normal	Normal
3	K	39	10,05 mg/dl	Normal	Düşük
4	E	50	9,8 mg/dl	Düşük	Düşük
5	K	43	10,1 mg/dl	Normal	Normal
6	K	33	10,3 mg/dl	Normal	Normal
7	E	60	9,5 mg/dl	Düşük	Normal
8	E	45	8,6 mg/dl	Düşük	Düşük
9	E	53	8,8 mg/dl	Düşük	Düşük
10	K	37	9 mg/dl	Düşük	Düşük

Her test için, giriş tankına (5,0 µl) insan kanı enjekte edildi ve plazma, tank içinde bir basınç dengesi elde edilene kadar doğal olarak toplama tankı A'ya aktarıldı, ardından plazma akışı durduruldu. Bir pipet kullanılarak, her tanka eşit miktarda R1 ve R2 reaktifleri enjekte edilidi ve bunlar daha sonra difüzyon sürecinin etkisi altında üretilen plazma ile karıştırıldı (Roe ve Kahn, 1925).

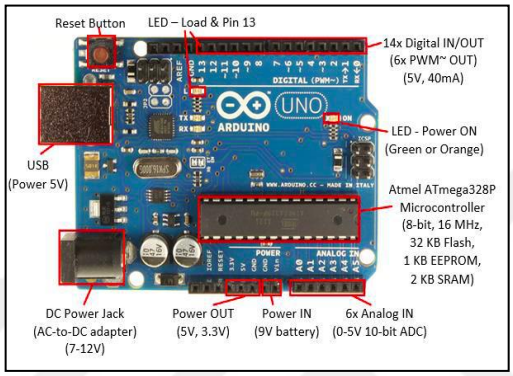
Plazma ile aralarında yaklaşık 14,5 saniyelik bir etkileşim süresi olan R1 ve R2 Kalsiyum reaktifleri arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak mor bir çözelti üretildi. Bu zaman periyodu, bir spektrometre tarafından elde edilen iletim yoğunluğunun hesaplanmasına dayalı olarak manuel olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak, iletilen ışığın genliği yüksek ve sabit bir değere sahiptir, bu da elde edilen tasarımın çok iyi şeffaflığa sahip olduğu göstermektedir. Bu çalışmada analiz edilen 10 numunede pıhtılaşma süresinin ortalaması yaklaşık 13,7 saniye iken standart sapma 0,85'e eşittir.

4.3.3 Algılama Yöntemi

Mikrodenetleyici, talimatların kaydedilebildiği entegre bir devreden oluşan serbest bir donanım platformu olarak kabul edilir. Bu komutlar, kullanıcının elektronik devrelerle etkileşime giren programları ayarlamasına olanak tanıyan özel bir programlama dili ile yazılır (Al-Sawaff vd., 2019).

Mikrodenetleyici Arduino (UNO), 14 pinli giriş/çıkışlı, 6 pinli bir ATmega328 kartına dayanmaktadır. (PWM) çıkış, 6 analog giriş, USB bağlantısı, güç girişi, 16 MHz kristal osilatör, sıfırlama düğmesi ve ICSP kafası olarak kullanılabilir.

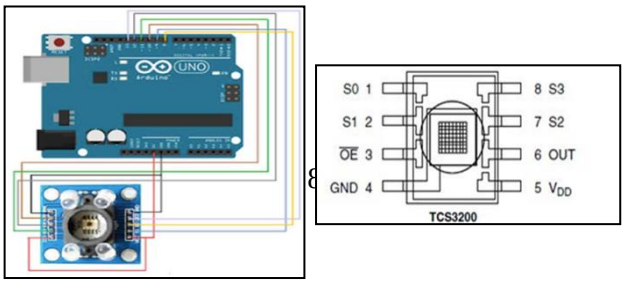
Şekil 4.10'da görüldüğü gibi, bu mikrodenetleyici, bilgisayara USB kablosu ile bağlanabilir. Ayrıca çalıştırmak için enerji, pil, AC adaptörü veya bir DC ile sağlanabilir (Nguyen vd., 2019).



Şekil 4.5 Arduino UNO'nun Şeması

Renk sensörü ek kartı (TCS3200-DB) dedektörü, bir (Taos TCS3200 RGB) sensör çipi, kolimatör lens, optimum algılama mesafesini ayarlamak için zıtlıklar ve beyaz LED'ler içeren tam renkli bir dedektör olarak bilinir. Bu sensör doğrudan BASIC Stamp-2pe anakartına takılabilir ve isteğe bağlı bir DB-Expander SIP dönüştürücüler olarak herhangi bir BASIC stamp modülüne veya pervane kartına arayüz sağlayabilir (Surbakti, vd., 2022; Ciro, vd., 2018).

(TCS3200) renk dedektörü, her biri kırmızı, yeşil veya mavi filtreli veya filtresiz (net) bir dizi fotodetektör kullanarak yaklaşık olarak sınırsız bir görünür renk aralığını algılayabilir ve ölçebilir. Bu filtreler dizi boyunca her renk için eşit olarak dağıtılır, böylece tüm renkler arasındaki konum yanlılığını ortadan kaldırabilir, diğer yandan istenen orantılı bir frekansta kare dalga çıkışı üretmek için dedektörün içine bir osilatör yerleştirilmiştir (Surbakti, vd., 2022). Şekil 4.11'de, TCS3200 renk dedektörünün şemasını göstermektedir.

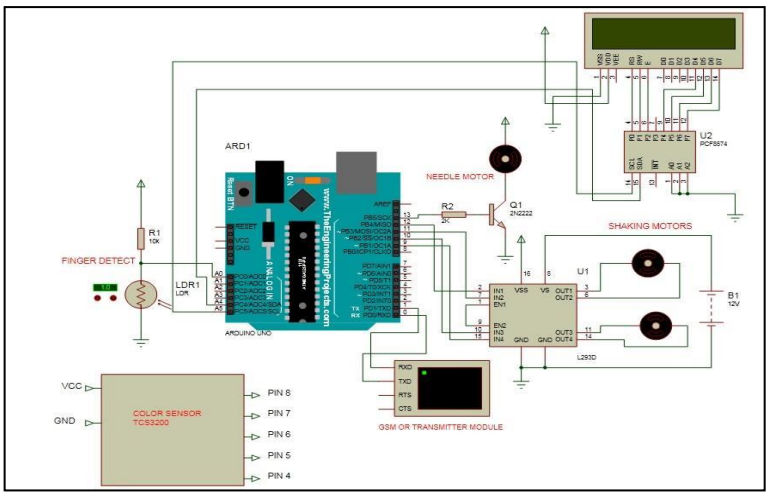


Şekil 4.11 TCS3200 çip şeması

Mikrodenetleyici tarafından verilen ilk komut, iğnenin hastanın parmağından kan alıp biyoçipe iletmesi olacak, plazma ayırma işlemleri mikroakışkan biyoçip içinde yapılacak ve ortaya çıkan plazma ile Biyoçipin A tankında mevcut olan Ca^{+2} reaktifleri arasında karıştırma işlemi yapılacaktır. Bu işlemler sallama motoru (İğne motoru) yardımı ile yapılacaktır (Şekil 4.12).

Şekil 4.12 Tasarlanan algılama sisteminin blok şeması

Bir dakikadan daha kısa bir süre içinde, mor bir çözelti renk sensörüne maruz kalacak, ardından sensör mikrodenetleyiciye dalga boyu ile gerçek bir sinyal gönderecek ve mikrodenetleyici dalga boyu miktarını veritabanı ile karşılaştıracaktır (Şekil 4.13). Programlama kodu ek H'de verilmiştir.



Şekil 4.13 Tasarlanan algılama sisteminin şeması

Son olarak, hastanın uzaktan izlenmesi için cihaza bağlı iletişim GSM sistemi kullanılarak sonuçlar sorumlu doktora gönderilecektir.

Bu mikroakışkan PDMS biyoçip, tam kan örneğinden plazmanın ayrılması ve kalsiyum testleri yapmak için kullanılan basit, tek kullanımlık, taşınabilir ve kılcal tabanlı bir özelliktir. Önerilen biyoçip, dik bir mikro kanallı bir numune giriş portu, iki reaktif giriş portu, bir alt cam substratta ızgara tipi bir plazma filtrasyon kanalı ve bir plazma toplama tankı içeren bir üst PDMS katmanı içerir. Deneysel sonuçlar, tam kan örneğinin giriş tankına konulmasından 3 saniye sonra ekstrekte edilerek plazmanın çıkış tankına aktarıldığını ve ekstraksiyon plazmasının ortalama akış hızının 0,01 µl/sn, hücre konsantrasyonun ekstre edilen plazmada %0,1'den az olduğunu göstermektedir. Kan pıhtılaşması için gereken ortalama süre yaklaşık 13,4 saniyedir. Genel olarak sonuçlar, çipin tam kan örneğinden plazmanın ucuz, hızlı ve operasyonel olarak doğrudan ekstraksiyonunu mümkün kıldığını gösterdi. Mikrodenetleyicinin birçok uygulamasından tam olarak yaralanılarak, kandaki kalsiyum yüzdesini hesaplamak veya bulmak için otomatik bir sistem ugulanmış ve değerlendirilmiştir.

5. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında, benzimidazol türevlerinin (41 bileşik) kuantum kimyasal hesaplamaları, incelenen benzimidazol türevlerinden biri için nanokafes ve nanotüplerların (Al-CNT, Si-CNT, ZnO nanokafes ve AlP nanokafes) yüzeyinde bir adsorpsiyon çalışması yapıldı.

Benzimidazol türevleri ile yapılan çalışmada, yoğunluk fonksiyonel teorisinden elde edilen çıktılar kullanılarak ilk kez teorik olarak 41 farklı bileşiğin moleküler geometrisi ve elektronik yapısının kapsamlı bir araştırması yapılmıştır. B3LYP seviyesinde 6-311g(d,p) ve 6-311g(2d2p) farklı baz setleri ile DFT kullanılarak moleküler geometri optimize edilmiş ve elektrokimyasal özellikler hesaplanmıştır.

Moleküllerin HOMO-LUMO enerjileri, gaz fazında ve su fazında, incelenmiş ve substituentlerin stabilite üzerindeki etkisi HOMO-LUMO enerjileri ve bu enerjilere bağlı elektronegatiflik, sertlik, yumuşaklık, kimyasal potansiyel, elektrofiliklik indeksi, nükleofugalite ve elektrofugalite gibi parametreler araştırılmıştır.

Farklı bileşiklerin enerji aralığı değerlerinin açık bir fark gösterdiği sonucuna varılmıştır, çünkü enerji aralığının en yüksek değeri, CF_3 gruplarının olduğu 29 numaralı bileşikte 4,89 eV, 3 nolu bileşikte 3,08 eV değeri ile kaydedilmiştir.

Benzimidazol türevleri, suda daha kararlı hale gelmiştir. Çünkü su fazında HOMO LUMO enerji farkı daha yüksektir (Aihara, 1999). HOMO-LUMO enerji farkındaki bu değişiklik enrji farkına bağlı diğer parametreleri de etkilemektedir.

R^2 ve R^3 gruplarında iki oksijen atomunun varlığından dolayı (2) numaralı bileşiğin elektronegatiflik değeri, çalışılan benzimidazol türevleri içinde en büyüktür. Su fazında ise 3 nolu bileşiğin (R^1 grubunda oksijen atomu ve R^3 grububda ise S atomu vardır) elektronegatifliği, 4,40 eV değeri ile en yüksektir. B3LYP-6311g(2d2p) seviyesinde yapılan çalışmalardada benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışılan benzimidazol türevleri içinde 29 nolu bileşiğin sertlik değeri gaz ve su fazında en büyük olup sırasıyla 2,45 ve 2,48'dir. Çalışılan benzimidazol türevleri içinde 3 nolu bileşiğin yumuşaklık değeri gaz ve su fazında en düşük olup sırasıyla 0,33 ve 0,30'dir.

Kimyasal potansiyel diğer kimyasal parametrelere ek olarak çalışılmış, gaz ve su fazlarında sırasıyla -3,03 ve -3,31 eV değeriyle 18 numaralı bileşikte (R1, R2 ve R3 grupları sırasıyla, metoksi-etil, MeO ve MeO) kaydedilmiştir. Elektrofiliklik indeksi 1,97 ve 2,18 ve nükleofugalite 5,21 ve 5,74 eV'dir; Elektrofugalite sırasıyla 9,99 ve 10,98 eV değerleriyle 3 nolu bileşik de bulundu. Benzimidazol türevlerinin dipol momenti (R1, R2 ve R3) gruplarının değişmesinden dolayı farklı değerlere sahip olup, gaz fazında en yüksek 12,41 Debye değeri ile 27 nolu bileşikte, su fazında ise 22,03 Debye değeri ile 23 nolu bileşikte bulunmuştur. B3LYP-6311g(2d2p) seviyesinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Öte yandan, tüm bileşikler için lineer polarizasyon ve polarize edilebilirlik değerleri arasında önemli bir fark olmadığı ve kullanılan tüm baz setler için en yüksek lineer polarizasyonun 40,99 değeri ile bileşik 3'te kaydedilmiştir.

Lineer polarizasyon, anizotropik polarizasyon ve elektrokimyasal özelliklerin sonuçlarına göre, yüksek potansiyelli elektrokimyasal değerlere sahip moleküllerin yüksek lineer polarizasyon değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu tür moleküllerin, düşük kimyasal sertlik, yüksek yumuşaklık, yüksek lineer polarizasyon ve yüksek elektrokimyasl potansiyel değerlerine sahip olduğunu belirten Sinha vd. (2011) tarafından gerçekleştirilen çalışma ile uyum içindedir.

π-elektron konjuge moleküllerinde elektron verici ve alıcı gruplar tarafından indüklenen asimetrik polarizasyon gösteren moleküller, optik sinyal işleme, telekomünikasyon ve optik hesaplamada NLO uygulamalar için iyi adaylardır (Beena vd., 2017). Bu çalışmada, moleküllerin NLO davranışı, B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-311(2d2p) baz setleri kullanılarak β hiper-polarize edilebilirlik belirlenerek incelenmiştir. Bileşik 3, gaz halindeki 19,48 esu ve su halindeki 44,02 esu değeriyle NLO özellikleri için en yüksek değeri verdi. Bu, bileşiğin mükemmel optik özelliklerini doğrular. Üre, doğrusal olmayan organik malzemeleri karakterize etmek

için sıklıkla bir referans olarak kullanılır (Beena vd., 2017). Partiküllerden hesaplanan β_{tot} değerleri, DFT yöntemiyle elde edilen üre değerlerinden daha büyüktür (Evecen ve Tanak, 2017).

Teorik olarak elde edielen sonuçlar aynı bileşiklerin deneysel değerleri ile karşılaştırıldığında, aralarında çok yüksek uyumluluk yüzdeleri elde edildi. İncelenen tüm benzimidazol bileşikleri üzerinde kuantum kimyasal özelliklerinin uygulanması ve incelenmesi tamamlandıktan sonra, kuantum analizleri için en uygun sonuçları içeren bileşiklerden biri seçilmiştir. Bu bileşiklerin pratik uygulaması sırasında tatmin edici sonuçlar elde etmesine ve büyük oranda kalsiyum reseptör inhibitörlerini (kalsiyum reseptörleri) taşıma kabiliyetine ek olarak IC_{50} ve ilacın büyük bir bölümünü taşıyabilen ve uygun bir geri kazanım süresi ile yeni bir kompleks üretmek için aktif bileşik atomlarına bir nanokafes ve nanotüp ekleyerek bazı nanokafes ve nanotüplerin yüzeyleri üzerindeki adsorpsiyonunun etkisini araştırılmıştır (Tjong, 2013). (Al-CNT, Si-CNT) nanotüp ve (ZnO, AlP) nanokafes olmak üzere, dört farklı nanoparçacı ile seçilen BMSF BENZ'in etkileşimi çalışılmıştır. İncelenen dört nanokafes ve nanotüpden elde edilen sonuçları karşılaştırdıktan sonra, bunların tümünün osteoporoz hastalığı için ilaç taşıyıcı araçlar olarak kullanılması mümkündür. BMSF-BENZ(O_{42})/ZnO kompleksinde adsorbsiyon enerji değeri -42,55 kcal/mol iken, BMSF-BENZ(O_{42})/Si-CNT ($1{,}41\times10^{-15}$) saniye değeri ile en düşük enerji geri kazanım süresine sahiptir.

Muayene kliniklerine veya hastanelere gidemeyen hastalara hizmet verecek bir cihaz elde etmek için kan örneğinden plazmanın ayrıştırılması ve kandaki kalsiyumun incelenmesi için özel reaktifler ile karıştırılması işleminden sonra, renklerin değişmesine dayanan kan örneğini hızlı bir şekilde inceleyen ve kandaki kalsiyum yüzdesini çıkaran bir mikroakışkan biyoçip kullanımına dayanan bir cihaz tasarlandı. Mikrodenetleyicinin elde edilen numunenin dalga boyunu okuyup, kendi veri tabanı ile karşılaştırarak bu işlemi otomatik olarak yapma ve gerektiğinde sonuçları uzman doktora SMS mesajı ile gönderme imkanı ile mümkün olan en iyi sonucu vermeştir. Genel olarak, sonuçlar sistemin ucuz, hızlı ve basit bir şekilde tam kan örneğinden plazmayı çıkarabildiğini gösterdi. %3'ü geçmeyen çok düşük bir hata oranı ile mikrodenetleyici ve birçok uygulamasından tam olarak yararlanarak, kandaki

kalsiyum yüzdesini hesaplamak veya bulmak için otomatik bir sistemin uygulanması ve değerlendirilmesi yapılmıştır.

KAYNAKLAR

Abdullah, H. Y. (2016). Theoretical Study of the Binding Energy of Some Gases on Al-Doped Carbon Nanotube. *Results in Physics, 6,* 1146–1151. doi: 10.1016/j.rinp.2016.11.053.

Aihara, J. I. (1999). Reduced HOMO-LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Journal of Physical Chemistry A, 103*(37), 7487–7495. doi:10.1021/jp990092i.

Al-Sawaff, Z. H., Yahya, Y. Z., & Kandemirli, F. (2019). Neonatal Incubator Embedded Temperature Observation and Monitoring Using GSM. *Journal of Engineering Research and Reports, 4*(1), 1–9. doi:10.9734/jerr/2019/v4i116895.

Amari, M., Fodili, M., Nedjar-Kolli, B., Hoffmann, P., & Périé, J. (2002). Reactivity Studies on 4-aminopyrones: Access to Benzimidazole and Benzimidazolone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry, 39*(4), 811–816. doi:10.1002/jhet.5570390429.

Archibong, E. F., Gregorius, R. M., & Alexander, S. A. (2000). Structures and Electron Detachment Energies of AlP_2^- and $Al_2P_2^-$. *Chemical Physics Letters, 321(3–4)*, 253–261. doi:10.1016/S0009-2614(00)00355-9.

Arivuoli, D. (2001). Fundamentals of Nonlinear Optical Materials. *Pramana - J Phys, 57*, 871–883. doi:10.1007/s12043-001-0004-1

Azmayesh-Fard, S. M., Flaim, E., & McMullin, J. N. (2010). PDMS Biochips with Integrated Waveguides. *Journal of Micromechanics and Microengineering, 20(*8), 087002. doi: 10.1088/0960-1317/20/8/087002.

Bagheri, R., Babazadeh, M., Vessally, E., Es'haghi, M., & Bekhradnia, A. (2018). Si-Doped Phagraphene as a Drug Carrier for Adrucil Anti-Cancer Drug: DFT Studies. *Inorganic Chemistry Communications, 90*, 8–14. doi: 10.1016/j.inoche.2018.01.020.

Bai, Y., Lv, X., Liu, Z., Guo, T., & Li, J. (2018). Synthesis, Spectral and DFT Sudy of 5-butyl-3,9-difluoro-5H-benzimidazo[1,2-a] benzimidazole. *Journal of Molecular Structure, 1151*(5), 117–125. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.08.102.

Banik, B. L., Fattahi P., & Brown J. L. (2016). Polymeric nanoparticles: the future of nanomedicine, *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology, 8*, 271-299. doi:10.1002/wnan.1364.

Banjare, S. K., Payra, S., Saha, A., & Banerjee, S. (2017). Efficient Room Temperature Synthesis of 2-Aryl benzimidazoles Using ZnO Nanoparticles as

Reusable Catalyst. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal, 1*(4), 555568. doi:10.19080/omcij.2016.01.555568.

Beena, T., Lakshmanan, S., Ayyamperuma, N., Balachandran, V., Kannan, D., & Ponnuswamy, M. N. (2017). Synthesis, Spectroscopic, Dielectric, Molecular Docking and DFT Studies of (3E)-3-(4-methylbenzylidene)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-one: An Anticancer Agent. *Chemistry Central Journal, 11*(1), 1–19. doi:10.1186/s13065-016-0230-8.

Beheshtian, J., Bagheri, Z., Kamfiroozi, M., & Ahmadi, A. (2012). A Comparative Study on the B12N 12, Al12N12, B12P12 and Al12P12 Fullerene-Like Cages. *Journal of Molecular Modeling, 18*(6), 2653–2658. doi:10.1007/s00894-011-1286-y.

Bevington, J. C. (1970). Chemical Reviews. *Nature, 227*, 419. doi:10.1038/227419a0.

Bhattacharya, S., Datta, A., Berg, J. M & Gangopadhyay, S. (2005) Studies on surface wettability of poly (dimethyl) siloxane (PDMS) and glass under oxygen-plasma treatment and correlation with bond strength. *Journal of Microelectromechanical Systems, 14*(3), 590–597

Blair A., & Thakkar A. (2014), Relating polarizability to volume, ionization energy, electronegativity, hardness, moments of momentum, and other molecular properties. *The Journal of Chemical Physics, 141*, 074306. doi:10.1063/1.4893178.

Boncel, S., Sundaram, R. M., Windle, A. H., & Koziol, K. K. K. (2011). Enhancement of the mechanical properties of directly spun CNT fibers by chemical treatment. *ACS Nano, 5*(12), 9339–9344. doi:10.1021/nn202685x.

Boonyasit, Y., Maturos, T., Sappat, A., Jomphoak, A., Tuantranont, A., & Laiwattanapaisal, W. (2011). Passive micromixer integration with a microfluidic chip for calcium assay based on the arsenazo III method. *Biochip Journal, 5*(1), 1–7. doi:10.1007/s13206-011-5101-8.

Brink, N. G., & Folkers, K. (1950). Vitamin B12. X. 5,6-Dimethylbenzimidazole, a Degradation Product of Vitamin B12. *Journal of the American Chemical Society, 72*(10), 4442–4443. doi:10.1021/ja01166a027.

Brown, H. C., & LeRoi Nelson, K. (1953). The Reaction of Methyl Iodide with o-Phenylenediamine; Homomorphs of o-Di-t-Butylbenzene. *Journal of the American Chemical Society, 75*(1), 24–28. doi:10.1021/ja01097a007.

Callender C. (1999). Reducing the Thermodynamics to Statictical Mechanics: The Case f Entropy. *The Journal of Philosophy, 96*(7), 348-373. doi:10.2307/2564602.

Canalis, E., Giustina, A., & Bilezikian, J. P. (2007). Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine, 357*(9), 905–916. doi;10.1056/NEJMra067395

Cao, L., Wang, J., Hou, J., Xing, W., & Liu, C. (2014). Vascularization and Bone Regeneration in a Critical Sized Defect Using 2-N,6-O-Sulfated Chitosan Nanoparticles Incorporating BMP-2. *Biomaterials, 35*(2), 684–698. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.10.005.

Casanova-Moreno, J., To, J., Yang, C. W. T., Turner, R. F. B., Bizzotto, D., & Cheung, K. C. (2017). Fabricating Devices with Improved Adhesion Between PDMS and Gold-Patterned Glass. *Sensors and Actuators, B: Chemical, 246*, 904–909. doi: 10.1016/j.snb.2017.02.109.

Cauley, J. A., Robbins, J., Chen, Z., Cummings, S. R., Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., & Watts, N. B. (2003). Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of the American Medical Association, 290*(13), 1729–1738. doi:10.1001/jama.290.13.1729.

Chaudhary, S., Umar, A., Bhasin, K. K., & Baskoutas, S. (2018). Chemical Sensing Applications of ZnO Nanomaterials. *Materials, 11*(2), 1–38. doi:10.3390/ma11020287.

Chen, H., Chen, Y., Sheardown, H., & Brook, M. A. (2005). Immobilization of Heparin on a Silicone Surface Through a Heterobifunctional PEG Spacer. *Biomaterials, 26*(35), 7418–7424. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.053.

Chen, L., Feng, W., Fan, J., Zhang, K., & Gu, Z. (2020). Removal of Silver Nanoparticles in Aqueous Solution by Activated Sludge: Mechanism and Characteristics. *Science of the Total Environment, 711*, 135155. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.135155.

Chen, M., Straatsma, T. P., Fang, Z., & Dixon, D. A. (2016). Structural and Electronic Property Study of (ZnO)n, n ≤ 168: Transition from Zinc Oxide Molecular Clusters to Ultrasmall Nanoparticles. *Journal of Physical Chemistry C 120*, 36, 20400–20418. doi: 10.1021/acs.jpcc.6b06730.

Chen, R. J., Choi, H. C., Bangsaruntip, S., Yenilmez, E., Tang, X., Wang, Q., & Dai, H. (2004). An Investigation of the Mechanisms of Electronic Sensing of Protein Adsorption on Carbon Nanotube Devices. *Journal of the American Chemical Society, 126*(5), 1563–1568. doi:10.1021/ja038702m.

Cherney, E. A. (2005). Silicone rubber dielectrics modified by inorganic fillers for outdoor high voltage insulation applications. *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, 12*, 1108–1115. doi:10.1109/TDEI.2005.1561790.

Ciro R., Giraldo F., Perez A., & Rivera M., (2018). Characterization of Light-To-Frequency Converter for Visible Light Communication Systems. *Electronics, 7*(9), 165 165. doi:10.3390/electronics7090165.

Conti, M., Tazzari, V., Baccini, C., Pertici, G., Serino, L. P., & De Giorgi, U. (2006). Anticancer drug delivery with nanoparticles. *In Vivo, 20*(6 A), 697–702.

Contreras-García, J., Yang, W., & Johnson, E. R. (2011). Analysis of Hydrogen-Bond Interaction Potentials from the Electron Density: Integration of Noncovalent Interaction Regions. *The journal of Physical Chemistry. A, 115*(45), 12983–12990. doi:10.1021/jp204278k.

Costales, A., Kandalam, A. K., Franco, R., & Pandey, R. (2002). Theoretical Study of Structural and Vibrational Properties of (AlP)n, (AlAs)n, (GaP)n, (GaAs)n, (InP)n, and (InAs)n Clusters with n = 1, 2, 3. *Journal of Physical Chemistry B, 106*(8), 1940–1944. doi:10.1021/jp013906f.

Cravanzola, S., Cesano, F., Gaziano, F., & Scarano, D. (2017). Carbon domains on MoS2/TiO2 System via Catalytic Acetylene Oligomerization: Synthesis, Structure, and Surface Properties. *Frontiers in Chemistry, 5*, 1–12. doi:10.3389/fchem.2017.00091.

Cravanzola, S., Sarro, M., Cesano, F., Calza, P., & Scarano, D. (2018). Few-Layer MoS2 Nanodomains Decorating TiO2 Nanoparticles: A Case Study for the Photodegradation of Carbamazepine. *Nanomaterials, 8*(4), 207. doi:10.3390/nano8040207.

Cremer, D., & Kraka, E. (1984). Chemical Bonds without Bonding Electron Density-Does the Difference Electron-Density Analysis Suffice for a Description of the Chemical Bond? *Angewandte Chemie International Edition in English, 23*(8), 627–628. doi:10.1002/anie.198406271.

Deal, C. (2009). Potential New Drug Targets for Osteoporosis. *Nature Clinical Practice Rheumatology, 5*(1), 20–27. doi:10.1038/ncprheum0977.

Dieks, D. (1993) The Modal Interpretation of Quantum Mechanics and Some of Its Relativistic Aspects. *International Journal of Theoretical Physics 32*, 2363–2375. doi:10.1007/BF00673005.

Erickson, D., & Li, D. (2004). Integrated Microfluidic Devices. *Analytica Chimica Acta, 507*(1), 11–26. doi: 10.1016/j.aca.2003.09.019.

Erol, M., Celik, I., Temiz-Arpaci, O., Goker, H., Kaynak-Onurdag, F., & Okten, S. (2020). 1 H -Benzimidazole-5-Carboxamidine Derivatives: Design, Synthesis, Molecular Docking, DFT and Antimicrobial Studies. *New Journal of Chemistry, 44*(48), 21309–21317. doi:10.1039/d0nj01899f.

Evecen, M., & Tanak, H. (2017). DFT Quantum Chemical Studies of (E)-4-Bromo-N-(2-chlorobenzylidene)-aniline. *Applied Physics A, 123*(91), 1–6. doi:10.1007/s00339-016-0693-4.

Fagan, S. B., Baierle, R., Mota, R., da Silva, A. J. R., & Fazzio, A. (2000). Ab initio Calculations for a Hypothetical Material: Silicon Nanotubes. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics, 61*(15), 9994–9996. doi:10.1103/PhysRevB.61.9994.

Fair, R. B. (2007). Digital Microfluidics: Is a True Lab-on-a-Chip Possible? *Microfluidics and Nanofluidics 3*, 245-281. doi:10.1007/s10404-007-0161-8.

Falcó, J. L., Piqué, M., González, M., Buira, I., Méndez, E., Terencio, J., & Guglietta, A. (2006). Synthesis, Pharmacology and Molecular Modeling of N-Substituted 2-Phenyl-Indoles and Benzimidazoles as Potent $GABA_A$ Agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry, 41*(8), 985–990. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.03.031.

Farmanzadeh, D., & Ghazanfary, S. (2014). DFT Studies of Functionalized Zigzag and Armchair Boron Nitride Nanotubes as Nanovectors for Drug Delivery of Collagen Amino Acids. *Structural Chemistry, 25*(1), 293–300. doi:10.1007/s11224-013-0292-3.

Farrokhnia, M. (2020). Density Functional Theory Studies on the Antioxidant Mechanism and Electronic Properties of Some Bioactive Marine Meroterpenoids: Sargahydroquionic Acid and Sargachromanol. *ACS Omega, 5*(32), 20382–20390. doi:10.1021/acsomega.0c02354.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B, Scuseria, G. E, Robb, M. A, Cheeseman J. R., & Fox, D. J. (2010) Gaussian 09, Revision B.01, *Gaussian Inc Wallingford CT, 34*, Wallingford CT.

Feng, P. Y., & Balasubramanian, K. (1999). Spectroscopic Properties of Al_2P_2, $Al_2P_2^+$, and $Al_2P_2^-$ and Comparison with their Ga and in Analogues. *Journal of Physical Chemistry A, 103*(45), 9093–9099. doi:10.1021/jp991542+.

Fischer, J. E. (2002). Chemical Doping of Single-Wall Carbon Nanotubes. *Accounts of Chemical Research, 35*(12), 1079–1086. doi:10.1021/ar0101638.

Fogolari, F., Corazza, A., & Esposito, G. (2018). Free Energy, Enthalpy and Entropy from Implicit Solvent End-Point Simulations. *Frontiers in Molecular Biosciences, 5*, 1–5. doi:10.3389/fmolb.2018.00011.

Gaffet, E. (2011). Nanomaterials: A review of the Definitions, Applications, Health Effects. How to Implement Secure Development, *C. R. Physique 12*(7), 648-658. doi: 10.1016/j.crhy.2011.06.002.

Gao, W., & Li, Z. (2009). Nanostructures of Zinc Oxide. *International Journal of Nanotechnology, 6*(3/4), 245–257. doi:10.1504/IJNT.2009.022917.

Gao, Z., & Zhao, K. (2010). Minimal Realization of Linear System Based on New Smith-Mcmillan Normal Form of Transfer Function Matrix. *Advances in Systems Science and Applications, 10*(3), 531–537.

Gasteiger, J., Li, X., Rudolpb, C., Sadowski, J., & Zupan, J. (1994). Representation of Molecular Electrostatic Potentials by Topological Feature Maps. *Journal of the American Chemical Society 116*(11), 4608-4620. doi:10.1021/ja00090a009.

Gates, B. D., & Whitesides, G. M. (2003). Replication of Vertical Features Smaller than 2 nm by Soft Lithography. *Journal of the American Chemical Society, 125*(49), 14986–14987. doi:10.1021/ja0367647.

Gerbino, A., & Colella, M. (2018). The Different Facets of Extracellular Calcium Sensors: Old and New Concepts in Calcium-Sensing Receptor Signalling and Pharmacology. *International Journal of Molecular Sciences, 19*(4), 999. doi:10.3390/ijms19040999.

Gerspacher, M., Altmann, E., Beerli, R., Buhl, T., Endres, R., Gamse, R., & Widler, L. (2010). Penta-substituted Benzimidazoles as Potent Antagonists of the Calcium-sensing Receptor (CaSR-antagonists). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 20*(17), 5161–5164. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.07.016.

Glenske, K., Donkiewicz, P., Köwitsch, A., Milosevic-Oljaca, N., Rider, P., Rofall, S., & Barbeck, M. (2018). Applications of Metals for Bone Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences 19*(3), 826. doi:10.3390/ijms19030826.

Goel, S., & Masunov, A. E. (2012). Density Functional Theory Study of Small Nickel Clusters. *Journal of Molecular Modeling, 18*(2), 783–790. doi:10.1007/s00894-011-1100-x.

Gotzmann, C., Blacque, O., Fox T., & Alberto, R. (2021), [Re(η6-C6H5-benzimidazole)$_2$]$^+$ and Derivatives as Dye Mimics; Synthesis, UV absorption studies and DFT calculations. *European Journal of Inorganic Chemistry, 2021*(25), 2493-2498. https://doi.org/10.1002/ejic.202100294.

Green, R. A., Lovell, N. H., Wallace, G. G., & Poole-Warren, L. A. (2008). Conducting Polymers for Neural Interfaces: Challenges in Developing an Effective Long-Term Implant. *Biomaterials, 29*(24–25), 3393–3399. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.047.

Grover, W. H., Skelley, A. M., Liu, C. N., Lagally, E. T., & Mathies, R. A. (2003). Monolithic Membrane Valves and Diaphragm Pumps for Practical Large-Scale Integration into Glass Microfluidic Devices. *Sensors and Actuators, B: Chemical, 89*(3), 315–323. doi:10.1016/S0925-4005(02)00468-9.

Gu, M., Zhang, Q., & Lamon, S. (2016). Nanomaterials for Optical Data Storage. *Nature Reviews Materials, 1*(12), 1–14. doi:10.1038/natrevmats.2016.70.

Gu, Z. S., Chen, W. X., & Shao, L. X. (2014). N -Heterocyclic Carbene-Palladium (II)-1-Methylimidazole Complex-Catalyzed Direct C-H Bond Arylation of (Benz)imidazoles with Aryl Chlorides. *Journal of Organic Chemistry, 79*(12), 5806–5811. doi:10.1021/jo5010058.

Gur, S., Maninderjit, K., & Mohan, C. (2013). Benzimidazoles: The Latest Information on Biological Activities. *International Research Journal of Pharmacy, 4*(1), 82–87.

Güven, Y., Coşgun, E., Kocaoğlu, S., Gezici, H., & Yilmazlar, E. (2017). Understanding the Concept of Microcontroller Based Systems to Choose the Best Hardware for Applications. *Research Inventy: International Journal of Engineering and Science 6(*9), 38-44.

Haque T., Kanemitsu, K., & Tsuda, Y., E. K. (1986). Synthesis of Some Unsaturated, and dideoxy via Regioselective Thioacylation of Glycopyranosides by yhe Dibutyltin Oxide Method. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 34*(1), 430–433.

Hasegawa, M., Nishigaki, N., Washio, Y., Kano, K., Harris, P. A., Sato, H., & Cheung, M. (2007). Discovery of Novel Benzimidazoles as Potent Inhibitors of TIE-2 and VEGFR-2 Tyrosine Kinase Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry, 50*(18), 4453–4470. doi:10.1021/jm0611051.

Hassler, C., Boretius, T., & Stieglitz, T. (2011). Polymers for Neural Implants. Journal of Polymer Science, Part B: *Polymer Physics, 49*(1), 18–33. doi:10.1002/polb.22169.

Hazrati, M. K., Javanshir, Z., & Bagheri, Z. (2017). B24N24 fullerene as a carrier for 5-fluorouracil anti-cancer drug delivery: DFT studies. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, 77*, 17–24. doi: 10.1016/j.jmgm.2017.08.003.

Heaney, R. P. (2008). Calcium. Principles of Bone Biology, Two-Volume Set, 2, Elsevier Inc. 1697–1710. doi:10.1016/B978-0-12-373884-4.00010-0.

Hemmilä, S., Cauich-Rodríguez, J. V., Kreutzer, J., & Kallio, P. (2012). Rapid, Simple, and Cost-Effective Treatments to Achieve Long-Term Hydrophilic PDMS Surfaces. *Applied Surface Science, 258*(24), 9864–9875. doi: 10.1016/j.apsusc.2012.06.044.

Higham, D. J., & Higham, N. J. (2016). MATLAB guide (Vol. 150). Siam.

Hillborg, H., & Gedde, U. W. (1999). Hydrophobicity Changes in Silicone Rubbers. *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, 6*(5), 703–717. doi:10.1109/TDEI.1999.9286748.

Ho, T.-Y., Yamashita, S., Banerjee, A., & Roy, S. (2016). Design of Microfluidic Biochips: Connecting Algorithms and Foundations of Chip Design to Biochemistry and the Life Sciences, *2016 29th International Conference on*

VLSI Design and 2016 15th International Conference on Embedded Systems (VLSID), 59–62, Kolkata, India. doi:10.1109/vlsid.2016.152.

Hossain, M. A., Hossain, M. R., Hossain, M. K., Khandaker, J. I., Ahmed, F., Ferdous, T., & Hossain, M. A. (2020). An Ab Initio Study of the B35 Boron Nanocluster for Application as Atmospheric Gas (NO, NO_2, N_2O, NH_3) Sensor. *Chemical Physics Letters, 754*(2), 137701. doi: 10.1016/j.cplett.2020.137701.

Hranjec, M., Kralj, M., Piantanida, I., Sedić, M., Šuman, L., Pavelić, K., & Karminski-Zamola, G. (2007). Novel Cyano- and Amidino-Substituted Derivatives of Styryl-2-Benzimidazoles and Benzimidazo[1,2-a] quinolines. Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding, and Antitumor Evaluation, Part 3. *Journal of Medicinal Chemistry, 50*(23), 5696–5711. doi:10.1021/jm070876h.

Hsu, J. J., Lu, J., Umar, S., Lee, J. T., Kulkarni, R. P., Ding, Y., & Tintut, Y. (2018). Effects of Teriparatide on Morphology of Aortic Calcification in Aged Hyperlipidemic Mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 314(*6), H1203–H1213. doi:10.1152/ajpheart.00718.2017.

Hu, Y., Cai, K., Luo, Z., & Jandt, K. D. (2010). Layer-by-Layer Assembly of B-Estradiol Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles on Titanium Substrates and Its Implication for Bone Homeostasis. *Advanced Materials, 22*(37), 4146–4150. doi:10.1002/adma.201000854.

Iijima, S. (1991). Helical Microtubules of Graphitic Carbon. *Nature, 354*, 56–58. doi:10.1038/354056a0.

Ismail, R. A., Suleiman, A. B., Gidado, A. S., Lawan, A., & Musa, A. (2019). Investigation of the Effects of Solvents on the Structural, Electronic and Thermodynamic Properties of Rosiglitazone Based on Density Functional Theory. *Physical Science International Journal,21* (2), 1–18. doi:10.9734/psij/2019/v21i230103.

Janas, D. (2020). Perfectly Imperfect: A Review of Chemical Tools for Exciton Engineering in Single-Walled Carbon Nanotubes. *Materials Horizons, 7*(11), 2860–2881. doi:10.1039/d0mh00845a.

Jiang, Y., Wu, G., & Wu, W. (2019). Fabrication of a 3D Microreactor Utilizing a Screw and Its Application in a Continuous Polymerase Chain Reaction. *ACS Omega, 4*(1), 1534–1540. doi:10.1021/acsomega.8b02873.

Jivani, R. R., Lakhtaria, G. J., Patadiya, D. D., Patel, L. D., Jivani, N. P., & Jhala, B. P. (2016). Biomedical Microelectromechanical Systems (BioMEMS): Revolution in Drug Delivery and Analytical Techniques. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society, 24*(1), 1–20. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.003.

Kalita, A., & Kalita, M. P. C. (2018). Effects of Size Reduction on Microstructural, Optical, Vibrational, Magnetic and Photocatalytic Properties of ZnO Nanocrystals. *Materials Characterization, 137*, 109–118. doi: 10.1016/j.matchar.2018.01.013.

Kandalam, A. K., Blanco, M. A., & Pandey, R. (2002). Theoretical Study of Al_n N_n, Ga_n N_n, and In_n N_n (n) 4, 5, 6) Clusters. *The Journal of Physical Chemistry B 106*, 1945–1953. doi:10.1021/jp0140062.

Karelson, M., Lobanov, V. S., & Katritzky, A. R. (1996). Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews, 96*(3), 1027–1044. doi:10.1021/cr950202r.

Keane, T. J., & Badylak, S. F. (2014). Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Seminars in Pediatric Surgery, 23*(3), 112–118. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.010.

Khajuria, D. K., Razdan, R., & Mahapatra, D. R. (2011). Drugs for the Management of Osteoporosis: A review. *Revista Brasileira de Reumatologia, 51*(4), 365–382.

Khan, M. F., Rashid, R. Bin, Mian, Y., Rahman, M. S., & Rashid, M. A. (2016). Effects of Solvent Polarity on Solvation Free Energy, Dipole Moment, Polarizability, Hyperpolarizability and Molecular Properties of Metronidazole. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, *19*(1), 9–14. doi:10.3329/bpj.v19i1.29229.

Khan, M. F., Rashid, R. Bin, Rahman, M. M., Faruk, A., Rahman, M., & Rashid, M. A. (2017). Effects of Solvent Polarity on Solvation Free Energy, Dipole Moment, Polarizability, Hyperpolarizability and Molecular Reactivity of Aspirin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 9(*2), 217. doi:10.22159/ijpps.2017v9i2.15853.

Kim, J., Chaudhury, M. K., & Owen, M. J. (1999). Hydrophobicity Loss and Recovery of Silicone HV Insulation. *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, 6(*5), 695–702. doi:10.1109/TDEI.1999.9286763.

Kim, J. H., Lau, K. T., Shepherd, R., Wu, Y., Wallace, G., & Diamond, D. (2008). Performance Characteristics of a Polypyrrole Modified Polydimethylsiloxane (PDMS) Membrane Based Microfluidic Pump. *Sensors and Actuators, A: Physical, 148*(1), 239–244. doi: 10.1016/j.sna.2008.07.029.

Kim, K. H., Han, Y. K., & Jung, J. (2005). Basis Set Effects on Relative Energies and HOMO-LUMO Energy Gaps of Fullerene C36. *Theoretical Chemistry Accounts, 113*(4), 233–237. doi:10.1007/s00214-005-0630-7.

Klapperich, C. M. (2009). Microfluidic Diagnostics: Time for Industry Standards. *Expert Review of Medical Devices, 6*(3), 211–213. doi:10.1586/erd.09.11.

Kuncová-Kallio, J., & Kallio, P. J. (2006). PDMS and Its Suitability for Analytical Microfluidic Devices. *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, *2006*, 2486–2489, New York, NY, USA. doi:10.1109/IEMBS.2006.260465.

Kuo, J. N., & Lin, B. Y. (2013). Microfluidic Blood-Plasma Separation Chip Using Channel Size Filtration Effect. *Microsystem Technologies, 24*(4), 2063–2070. doi:10.1007/s00542-017-3607-2.

Kuo, J. N., & Zhan, Y. H. (2015). Microfluidic Chip for Rapid and Automatic Extraction of Plasma from Whole Human Blood. *Microsystem Technologies, 21*(1), 255–261. doi:10.1007/s00542-013-2048-9.

Kutner, A., Choliñski, J., Chodyñski, M., & Halkes, S. J. (1993). Conformational Analysis of Disubstituted Side-Chain of Vitamin D3 Analogs: Molecular Modeling and Semiempirical Calculations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3* (9), 1795-1798. doi:10.1016/S0960-894X(00)80107-9.

Lee, J. N., Park, C., & Whitesides, G. M. (2003). Solvent Compatibility of Poly(dimethylsiloxane)-Based Microfluidic Devices. *Analytical Chemistry, 75*(23), 6544–6554. doi:10.1021/ac0346712.

Li, L., Zhou, N., Chen, Q., Shang, Q., Zhang, Q., Wang, X., & Zhou, H. (2018). Unraveling the Growth of Hierarchical Quasi-2D/3D Perovskite and Carrier Dynamics. *Journal of Physical Chemistry Letters, 9*(5), 1124–1132. doi: 10.1021/acs.jpclett.7b03294.

Lima, R., Wada, S., Tanaka, S., Takeda, M., Ishikawa, T., Tsubota, K. I., Yamaguchi, T. (2008). In Vitro Blood Flow in a Rectangular PDMS Microchannel: Experimental Observations Using a Confocal Micro-PIV System. *Biomedical Microdevices, 10*(2), 153–167. doi:10.1007/s10544-007-9121-z.

Lin, C. H., Lee, G. Bin, Lin, Y. H., & Chang, G. L. (2001). A Fast-Prototyping Process for Fabrication of Microfluidic Systems on Soda-Lime Glass. *Journal of Micromechanics and Microengineering, 11*(6), 726–732. doi:10.1088/0960-1317/11/6/316.

Lin, Y. H., Kang, S. W., & Wu, T. Y. (2009). Fabrication of Polydimethylsiloxane (PDMS) Pulsating Heat Pipe. *Applied Thermal Engineering, 29*(2–3), 573–580. doi: 10.1016/j.applthermaleng.2008.03.028.

Liu, H. Y., Lin, M. F., & Wu, J. Y. (2021). Essential Electronic Properties of Silicon Nanotubes. *Nanomaterials, 11*(10), 1–13. doi:10.3390/nano11102475.

Liu, Z., Wang, X., Cai, J., Liu, G., Zhou, P., Wang, K., & Zhu, H. (2013). From the ZnO Hollow Cage Clusters to ZnO Nanoporous Phases: A First-Principles Bottom-Up Prediction. *Journal of Physical Chemistry C, 117*(34), 17633–17643. doi:10.1021/jp405084r.

Looker, A. C., Borrud, L. G., Dawson-Hughes, B., Shepherd, J. A., & Wright, N. C. (2005). Osteoporosis or Low Bone Mass at the Femur Neck or Lumbar Spine in Older Adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief*, (93),1-8.

Ma, C., Peng, Y., Li, H., & Chen, W. (2021). Organ-on-a-Chip: A New Paradigm for Drug Development. *Trends in Pharmacological Sciences*, *42*(2), 119–133. doi: 10.1016/j.tips.2020.11.009.

Maache, S., Bendjeddou, A., Abbaz, T., Gouasmia, A., & Villemin, D. (2016). Theoretical Analysis and Molecular Orbital Studies of a Series of 1,4,3,5-oxathiadiazepane-4,4-dioxides Derived of Sarcosine, *Der Pharma Chemica. 8*(10), 248–258. www.derpharmachemica.com

Mahesh, D., Sadhu, P., & Punniyamurthy, T. (2015). Copper(I)-Catalyzed Regioselective Amination of N -Aryl Imines Using TMSN3 and TBHP: A Route to Substituted Benzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry, 80*(3), 1644–1650. doi:10.1021/jo502574u.

Mahesh, D., Sadhu, P., & Punniyamurthy, T. (2016). Copper (II)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Anilines, Primary Alkyl Amines, and Sodium Azide Using TBHP: A Route to 2-Substituted Benzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry, 81*(8), 3227–3234. doi: 10.1021/acs.joc.6b00186.

Makamba, H., Kim, J. H., Lim, K., Park, N., & Hahn, J. H. (2003). Surface Modification of Poly(dimethylsiloxane) Microchannels. *Electrophoresis, 24*(21), 3607–3619. doi:10.1002/elps.200305627.

Mandal, K., Chattopadhyay, T., Nandi, P. K., & Bhaltacharyya, S. P. (2003). Theoretical Study of the Variation of First Hyperpolarizability in a Number of Push-Pull Benzene, Thiophene and Trans Butadiene Molecules. *Indian Journal of Chemistry - Section A, 42*(3), 449–459.

Manuja, R., Sachdeva, S., Jain, A., & Chaudhary, J. (2013). A Comprehensive Review on Biological Activities of P-Hydroxy Benzoic Acid and Its Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 22*(2), 109-115.

Marana, N. L., Casassa, S. M., & Sambrano, J. R. (2017). Adsorption of NH_3 with Different Coverages on Single-Walled ZnO Nanotube: DFT and QTAIM Study. *Journal of Physical Chemistry C, 121*(14), 8109–8119. doi: 10.1021/acs.jpcc.6b10396.

Mark, D., Haeberle, S., Roth, G., Stetten, F. V., & Zengerle, R. (2010). Microfluidic Lab-on-a-Chip Platforms: Requirements, Characteristics and Applications. *Chemical Society Reviews, 39*(3), 1153–1182. doi:10.1039/b820557b.

Mastrangelo, C., M. A. Burns and D. T. Burke. (1999). Integrated microfabricated devices for genetic assays. *International Microprocesses and Nanotechnology Conference*, pp. 58-59, doi: 10.1109/IMNC.1999.797475.

Mata, A., Fleischman, A. J., & Roy, S. (2006). Fabrication of Multi-Layer SU-8 Microstructures. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, *16*(2), 276–284. doi:10.1088/0960-1317/16/2/012.

Matsueda, K., Toyokawa, T., Ueda, Y., Endo, S., Sakata, M., Fujita, I., & Murakami, T. (2017). Two Cases of Unresectable Advanced HER2-Positive Gastric Cancer Perforation During Chemotherapy with Trastuzumab. *Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of Gastroenterology, 114*(1), 59–68. doi:10.11405/nisshoshi.114.59.

McDonald, J. C., & Whitesides, G. M. (2002). Poly(dimethylsiloxane) as a Material for Fabricating Microfluidic Devices. *Accounts of Chemical Research, 35*(7), 491–499. doi:org/10.1021/ar010110q.

Melin, J., & Quake, S. R. (2007). Microfluidic Large-Scale Integration: The Evolution of Design Rules for Biological Automation. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure, 36*, 213–231. doi: 10.1146/annurev.biophys.36.040306.132646.

Miranda, I., Souza, A., Sousa, P., Ribeiro, J., Castanheira, E. M. S., Lima, R., & Minas, G. (2022). Properties and Applications of PDMS for Biomedical Engineering: A Review. *Journal of Functional Biomaterials. 13*(1), 1-20. doi:10.3390/jfb13010002.

Mohi, A. T., Al-Rubaye, H. I., Askar, F. W., & Abboud, H. J. (2020). Synthesis, Theoretical and Antimicrobial Activity Study of New Benzimidazole Derivatives. *Egyptian Journal of Chemistry, 63*(8), 2877–2886. doi:10.21608/ejchem.2020.21324.2272.

Montejo, M., Navarro, A., Kearley, G. J., Vázquez, J., & López-González, J. J. (2004). Intermolecular Charge Transfer and Hydrogen Bonding in Solid Furan. *Journal of the American Chemical Society, 126*(46), 15087–15095. doi:10.1021/ja040130y.

Mora-Raimundo, P., Manzano, M., & Vallet-Regí, M. (2017). Nanoparticles for the Treatment of Osteoporosis. *AIMS Bioengineering, 4*(2), 259–274. doi:10.3934/bioeng.2017.2.259.

Mukhopadhyay, R. (2009). Microfluidics: On the Slope of Enlightenment. *Analytical Chemistry, 81*(11), 4169–4173. doi:10.1021/ac900638w.

Musharraf, S. G., Bibi, A., Shahid, N., Najam-ul-Haq, M., Ambreen, N., Khan, M., & Rahman, A. (2013). Benzimidazole, Coumrindione and Flavone Derivatives as Alternate UV Laser Desorption Ionization (LDI) Matrices for Peptides Analysis. *Chemistry Central Journal, 7*(1), 1–13. doi:10.1186/1752-153X-7-77.

Muttannavar, V. T., Melavanki, R., Bhavya, P., Kusanur, R., Patil, N. R., & Naik, L. R. (2018). Non-Linear Optical Properties Study of Two Heterocyclic Compounds. *International Journal of Life science and Pharma Research, 8*(3), 24–30. doi:10.22376/ijpbs/lpr.2018.8.3.l24-30.

Nale, D. B., & Bhanage, B. M. (2015). N-Substituted Formamides as C1-Sources for the Synthesis of Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives by Using Zinc Catalysts. *Synlett, 26*(20), 2835–2842. doi:10.1055/s-0035-1560319.

Nannapaneni, D., Gupta, A. V., Reddy, M., & Sarva R. (2010). Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Potential Anxiolytics. *Journal of Young Pharmacists, 2*(3), 273–279. doi:10.4103/0975-1483.66809.

Nasilowski, M., Mahler, B., Lhuillier, E., Ithurria, S., & Dubertret, B. (2016). Two-Dimensional Colloidal Nanocrystals. *Chemical Reviews, 116*(18), 10934–10982. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00164.

Nayak, S., Blumenfeld, N. R., Laksanasopin, T., & Sia, S. K. (2017). Point-of-Care Diagnostics: Recent Developments in a Connected Age. *Analytical chemistry, 89*(1), 102–123. doi: 10.1021/acs.analchem.6b04630.

Nguyen, T. T., Nguyen, T. T., Nguyen, V. T., Cao, C. C., & Hua, J. (2019). Application of Arduino Control Mainboard with Color Light Sensor TCS3200 in Color Recognition of Edge Banding in Laser Edge Banding Machine. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 252*(2), 1-9. doi:10.1088/1755-1315/252/2/022130.

Nicholas, J. A., & Wilson, P. D. (1959). Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. *Journal of the American Medical Association, 171*(17), 2279–2284. doi:10.1001/jama.1959.03010350001001.

Novoselov, K. S., Geim, A. K., Morozov, S. V., Jiang, D., Zhang, Y., Dubonos, S. V., &, Firsov, A. A. (2004). Electric Field in Atomically Thin Carbon Films. *Science, 306*(5696), 666–669. doi:10.1126/science.1102896.

Nunes, L. C. S. (2011). Mechanical Characterization of Hyperelastic Polydimethylsiloxane by Simple Shear Test. *Materials Science and Engineering A, 528*(3), 1799–1804. doi: 10.1016/j.msea.2010.11.025.

Oturak, H., Kaya Kınaytürk, N., & Çirak, C. (2018). Experimental and Theoretical Spectral (FT-IR, Raman, NMR, UV-Vis and NLO) Analysis of a Potential Anti-Tumor Drug: 1-Methyl-6-Nitro-1H-Benzimidazole. *Spectroscopy and Spectral Analysis, 38*(6), 1963–1969. doi: 10.3964/j.issn.1000-0593(2018)06-1963-07.

Parr, R. G. & Yang, W. (1995). Density-Functional Theory of the Electronic Structure of Molecules. *Annual Review of Physical Chemistry, 46*, 701–728. doi:10.1146/annurev.pc.46.100195.003413.

Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S.,…& Shin, H. S. (2018). Nano Based Drug Delivery Systems: Recent Developments and Future Prospects. *Journal of Nanobiotechnology, 16*(1), 1–33. doi:10.1186/s12951-018-0392-8.

Payne, M. C., Teter, M. P., Allan, D. C., Arias, T. A., & Joannopoulos, J. D. (1992). Iterative Minimization Techniques for Ab Initio Total-Energy Calculations: Molecular Dynamics and Conjugate Gradients. *Reviews of Modern Physics, 64*(4), 1045–1097. doi:10.1103/RevModPhys.64.1045.

Pfleiderer A., Ahmad N., Draper M., Vrotsou K., and Smith W., (2009). The Timing of Calcium Measurements in Helping to Predict Temporary and Permanent Hypocalcaemia in Patients Having Completion and Total Thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl, 91*(2),140-146. doi: 10.1308/003588409X359349.

Prakash, A. R., Adamia, S., Sieben, V., Pilarski, P., Pilarski, L. M., & Backhouse, C. J. (2006). Small Volume PCR in PDMS Biochips with Integrated Fluid Control and Vapour Barrier. *Sensors and Actuators, B: Chemical, 113*(1), 398–409. doi: 10.1016/j.snb.2005.03.049.

Raghavachari, K., & McMichael Rohlfing, C. (1993). Isomers of C78. Competition Between Electronic and Steric Factors. *Chemical Physics Letters, 208*(5–6), 436–440. doi:10.1016/0009-2614(93)87169-4.

Rao, C. M. M. P., Lakshmi, A. J., Mani, Y. G., Sudha, B. S., Rekha, P. B., Kumar, S., & Dhachinamoorthi, D. (2018). In Vitro Anthelmintic Activity of Novel Benzimidazole Derivatives from O-Phenylene Diamine. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research 4*(4), 245–248.

Reed A., Weinstock R. B., & Weinhold F. (1985), Natural population analysis, *J. Chem. Phys. 83*(2), 735-746. doi:10.1063/1.449486.

Rodrigues, R. O., Pinho, D., Bento, D., Lima, R., & Ribeiro, J. (2016). Wall expansion Assessment of an Intracranial Aneurysm Model by a 3D Digital Image Correlation System. *Measurement, 88*, 262–270. doi: 10.1016/j.measurement.2016.03.045.

Roe, J. H., & Kahn, B. S. (1925). A Colorimetric Method for the Estimation of Blood Calcium. *Journal of Biological Chemistry, 67*(3), 585–591. doi:10.1016/S0021-9258(18)84693-2.

Ross, M. B., Mirkin, C. A., & Schatz, G. C. (2016). Optical Properties of One-, Two-, and Three-Dimensional Arrays of Plasmonic Nanostructures. *Journal of Physical Chemistry C, 120*(2), 816–830. doi: 10.1021/acs.jpcc.5b10800.

Sachan, A. K. (2015). Applications of Ab Initio Quantum Chemistry to Small Organic Molecules. Doktora Tezi, *University of Lucknow, Department of Physics*. India.

Safna Hussan, K. P., Thayyil, M. S., Rajan, V. K., & Muraleedharan, K. (2018). Experimental and Density Functional Theory Studies on Benzalkonium Ibuprofenate, a Double Active Pharmaceutical Ingredient. *Computational Biology and Chemistry, 72*, 113–121. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2017.12.004.

Salahuddin, Shaharyar, M., & Mazumder, A. (2017). Benzimidazoles: A Biologically Active Compounds. *Arabian Journal of Chemistry, 10*, 157–173. doi: 10.1016/j.arabjc.2012.07.017.

Salzmann, I., & Heimel, G. (2015). Toward A Comprehensive Understanding of Molecular Doping Organic Semiconductors (Review). *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena, 204*, 208–222. doi: 10.1016/j.elspec.2015.05.001.

Samanta, P. N., & Das, K. K. (2017). Noncovalent Interaction Assisted Fullerene for the Transportation of Some Brain Anticancer Drugs: A Theoretical Study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, 72*, 187–200. doi: 10.1016/j.jmgm.2017.01.009.

Schneider, F., Fellner, T., Wilde, J., & Wallrabe, U. (2008). Mechanical Properties of Silicones for MEMS. *Journal of Micromechanics and Microengineering, 18*(6). doi:10.1088/0960-1317/18/6/065008.

Shahi, A., & Arunan, E. (2014). Hydrogen Bonding, Halogen Bonding and Lithium Bonding: An Atom in Molecules and Natural Bond Orbital Perspective Towards Conservation of Total Bond Order, Inter- and Intra-Molecular Bonding. *Physical Chemistry Chemical Physics, 16*(42), 22935–22952. doi:10.1039/c4cp02585g.

Shamim, S. U. D., Hussain, T., Hossian, M. R., Hossain, M. K., Ahmed, F., Ferdous, T., & Hossain, M. A. (2020). A DFT Study on the Geometrical Structures, Electronic, and Spectroscopic Properties of Inverse Sandwich Monocyclic Boron Nanoclusters ConBm (n = 1.2; m = 6–8). *Journal of Molecular Modeling, 25;26*(6). doi:10.1007/s00894-020-04419-z.

Sharma, P., Kumar, A., Singh, J., & Sahu, V. (2009). Theoretical Evaluation of the Global and Local Electrophilicity Patterns to Characterize Hetero Diels-Alder Cycloaddition in the Synthesis of Isoxazolo[4,5-e] (1,2,3,4-tetrazine). *Chinese Journal of Chemistry, 27*(5), 868–876. doi:10.1002/cjoc.200990146.

Shim, G., Kim, M. G., Park, J. Y., & Oh, Y. K. (2016). Graphene-Based Nanosheets for Delivery of Chemotherapeutics and Biological Drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews, 105*(ptB), 205–227. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.004.

Shimizu, M., Noda, H., Joyashiki, E., Nakagawa, C., Asanuma, K., Hayasaka, A., & Tamura, T. (2016). The Optimal Duration of PTH (1-34) Infusion Is One Hour per Day to Increase Bone Mass in Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin, 39*(4), 625–630. doi:10.1248/bpb.b15-00756.

Singh, R., & Lillard, J. W. (2009). Nanoparticle-Based Targeted Drug Delivery. *Experimental and Molecular Pathology, 86*(3), 215–223. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.12.004.

Sinha, L., Prasad, O., Narayan, V., & Shukla, S. R. (2011). Raman, FT-IR Spectroscopic Analysis and First-Order Hyperpolarisability of 3-Benzoyl-5-Chlorouracil by First Principles. *Molecular Simulation, 37*(2), 153–163. doi:10.1080/08927022.2010.533273.

Soltani, A., Peyghan, A. A., & Bagheri, Z. (2013). H_2O_2 Adsorption on the BN and SiC Nanotubes: A DFT study. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures, 48*, 176–180. doi: 10.1016/j.physe.2013.01.007.

Soni, B. (2014). A Short Review on Potential Activities of Benzimidazole Derivatives. *PharmaTutor, 2*(8), 110–118.

Starikov. (2013). Entropy-Enthalpy Compensation and its Significancein Particular for Nanoscale Events. *Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling, 2*, 126–135. doi:10.6000/1929-5030.2013.02.02.7.

Stewart, J. J. P., Császár, P., & Pulay, P. (1982). Fast Semiempirical Calculations. *Journal of Computational Chemistry, 3*(2), 227-228. doi:10.1002/jcc.540030214.

Strout, D. L. (2000). Structure and Stability of Boron Nitrides: Isomers of B12N12. *Journal of Physical Chemistry A, 104*(15), 3364–3366. doi:10.1021/jp994129a.

Sun, M., Tang, W., Ren, Q., Zhao, Y., Wang, S., Yu, J., & Hao, Y. (2016). Electronic and Magnetic Behaviors of Graphene with 5d Series Transition Metal Atom Substitutions: A First-Principles Study. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures, 80*, 142–148. doi: 10.1016/j.physe.2016.01.026.

Surbakti, M., Farhan, M., Zakaria, Z., Isa, M., Sufriadi, E., Alva, S., Yusibani, E., Heliawati, L., Iqhrammullah, M., and Suhud, K., (2022). Development of Arduino Uno-Based TCS3200 Color Sensor and Its Application on the Determination of Rhodamine B Level in Syrup. *Indones. J. Chem., 22*(3), 1-11, doi:10.22146/ijc.69214

Ta, H. Q., Zhao, L., Pohl, D., Pang, J., Trzebicka, B., Rellinghaus, &mB., Rümmeli, M. H. (2016). Graphene-like ZnO: A Mini Review. *Crystals, 6*(8), 1–17. doi:org/10.3390/cryst6080100.

Tan, C., Cao, X., Wu, X. J., He, Q., Yang, J., Zhang, X., & Zhang, H. (2017). Recent Advances in Ultrathin Two-Dimensional Nanomaterials. *Chemical Reviews, 117*(9), 6225–6331. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00558.

Targema, M., Obi-Egbedi, N. O., & Adeoye, M. D. (2013). Molecular Structure and Solvent Effects on the Dipole Moments and Polarizabilities of Some Aniline

Derivatives. *Computational and Theoretical Chemistry, 1012*, 47–53. doi: 10.1016/j.comptc.2013.02.020.

Thorsen, T., Maerkl, S. J., & Quake, S. R. (2002). Microfluidic Large-Scale Integration. *Science, 298*(5593), 580–584. doi:10.1126/science.1076996.

Tjong, S. C. (2013). Recent Progress in the Development and Properties of Novel Metal Matrix Nanocomposites Reinforced with Carbon Nanotubes and Graphene Nanosheets. *Materials Science and Engineering R: Reports, 74*(10), 281–350. doi: 10.1016/j.mser.2013.08.001.

Toner, M., & Irimia, D. (2005). Blood-on-a-Chip. *Annual Review of Biomedical Engineering, 7*, 77–103. doi: 10.1146/annurev.bioeng.7.011205.135108.

Tripathi, A., Saravanan, S., Pattnaik, S., Moorthi, A., Partridge, N. C., & Selvamurugan, N. (2012). Bio-Composite Scaffolds Containing Chitosan/Nano-Hydroxyapatite/Nano-Copper-Zinc for Bone Tissue Engineering. *International Journal of Biological Macromolecules, 50*(1), 294–299. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2011.11.013.

Tripathi, S., Varun Kumar, Y. V. B., Prabhakar, A., Joshi, S. S., & Agrawal, A. (2015). Passive Blood Plasma Separation at the Microscale: A review of Design Principles and Microdevices. *Journal of Micromechanics and Microengineering, 25*(8), 83001. doi:org/10.1088/0960-1317/25/8/083001.

Tüylek, Z. (2021). Microfluidic Technology and Biomedical Field. *Naturengs, 2*(1), 74-87. doi:10.46572/naturengs.883706.

Uddin, M. J., Daramola, D. E., Velasquez, E., Dickens, T. J., Yan, J., Hammel, E., …& Okoli, O. I. (2014). A High Efficiency 3D Photovoltaic Microwire with Carbon Nanotubes (CNT)-Quantum Dot (QD) Hybrid Interface. *Physica Status Solidi - Rapid Research Letters, 8*(11), 898–903. doi:10.1002/pssr.201409392.

Udhayakala, P., Jayanthi, A., & Rajendiran, T. V. (2011). Adsorption and Quantum Chemical Studies on the Inhibition Potentials of Some Formazan Derivatives. *Der Pharma Chemica, 3*(6), 528–539.

Van Gunsteren, W. F., & Berendsen, H. J. C. (1990). Computer Simulation of Molecular Dynamics. Methodology, Application and Perspectives in Chemistry. *Angewandte Chemie, 29*, 992-1023. doi:10.1002/anie.199009921.

Van Vliet, K. M., Polak, L. H., Siegler, M. A., van der Vlugt, J. I., Guerra, C. F., & de Bruin, B. (2019). Efficient Copper-Catalyzed Multicomponent Synthesis of N-Acyl Amidines via Acyl Nitrenes. *Journal of the American Chemical Society, 141*(38), 15240–15249. doi:10.1021/jacs.9b07140.

Varghese, S. S., Lonkar, S., Singh, K. K., Swaminathan, S., & Abdala, A. (2015). Recent Advances in Graphene Based Gas Sensors. *Sensors and Actuators, B: Chemical, 218*, 160–183. doi: 10.1016/j.snb.2015.04.062.

Victor, A., Ribeiro, J., & F. Araújo, F. (2019). Study of PDMS Characterization and its Applications in Biomedicine: A review. *Journal of Mechanical Engineering and Biomechanics, 4*(1), 1–9. doi:10.24243/jmeb/4.1.163.

Vlachopoulou, M. E., Petrou, P. S., Kakabakos, S. E., Tserepi, A., Beltsios, K., & Gogolides, E. (2009). Effect of Surface Nanostructuring of PDMS on Wetting Properties, Hydrophobic Recovery and Protein Adsorption. *Microelectronic Engineering, 86*(4–6), 1321–1324. doi: 10.1016/j.mee.2008.11.050.

Wang, R., Zhang, D., & Liu, C. (2005). Theoretical Prediction of a Novel Inorganic Fullerene-Like Family of Silicon-Carbon Materials. *Chemical Physics Letters, 411*(4–6), 333–338. doi: 10.1016/j.cplett.2005.06.055.

Wang, S., & Yu, J. (2018). Magnetic Behaviors of 3d Transition Metal-Doped Silicane: A First-Principal Study. *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism, 31*(9), 2789–2795. doi:10.1007/s10948-017-4532-4.

Watson, J. M., & Baron, M. G. (1996). The Behaviour of Water in Poly(dimethylsiloxane). *Journal of Membrane Science, 110*(1), 47–57. doi:10.1016/0376-7388(95)00229-4.

Wazzan, N. A., & Mahgoub, F. M. (2014). DFT Calculations for Corrosion Inhibition of Ferrous Alloys by Pyrazolopyrimidine Derivatives. *Open Journal of Physical Chemistry, 4*, 6–14. doi:10.4236/ojpc.2014.41002.

Weitzmann, M. N., Ha, S. W., Vikulina, T., Roser-Page, S., Lee, J. K., & Beck, G. R. (2015). Bioactive Silica Nanoparticles Reverse Age-Associated Bone Loss in Mice. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 11*(4), 959–967. doi: 10.1016/j.nano.2015.01.013.

Woolley, D. W. (1944). Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines. *Journal of Biological Chemistry, 152*(2), 225–232. doi:10.1016/s0021-9258(18)72045-0.

Wright, J. B. (1951). The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chemical Reviews, 48*(3), 397–541. doi:10.1021/cr60151a002.

Wu, H. S., Cui, X. Y., Qin, X. F., Strout, D. L., & Jiao, H. (2006). Boron Nitride Cages from B12N12 to B36 N36: Square-Hexagon Alternants vs Boron Nitride Tubes. *Journal of Molecular Modeling, 12*(5), 537–542. doi:10.1007/s00894-005-0042-6.

Xia, Q. Y., Lin, Q. F., & Zhao, W. W. (2012). Theoretical Study on the Structural, Vibrational, and Thermodynamic Properties of the (Br 2GaN 3) n (n=1-4) Clusters. *Journal of Molecular Modeling, 18*(3), 905–911. doi:10.1007/s00894-011-1126-0.

Yang, C., & Yuan, Y. J. (2016). Investigation on the Mechanism of Nitrogen Plasma Modified PDMS Bonding with SU-8. *Applied Surface Science, 364*, 815–821. doi: 10.1016/j.apsusc.2015.12.153.

Yin, B., Wang, G., Sa, N., & Huang, Y. (2008). Bonding Analysis and Stability on Alternant B16N16 Cage and Its Dimers. *Journal of Molecular Modeling, 14*(9), 789–795. doi:10.1007/s00894-008-0303-2.

Yuan, C., Tan, Z., Fan, G., Chen, M., Zheng, Q., & Li, Z. (2019). Fabrication and Mechanical Properties of CNT/Al Composites via Shift-Speed Ball Milling and hot-Rolling. *Journal of Materials Research, 34*(15), 2609–2619. doi:10.1557/jmr.2019.219

Zhang, C. G., Nichols, J. A., & Dixon, D. A. (2003). Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies. *Journal of Physical Chemistry A, 107*(20), 4184–4195. doi:10.1021/jp0225774.

Zhang, J., Guo, Q., Liu, M., & Yang, J. (2008). A Lab-on-CD Prototype for High-Speed Blood Separation. *Journal of Micromechanics and Microengineering, 18*(12), 1-6. doi:10.1088/0960-1317/18/12/125025.

Zhang, J., Tse, K., Wong, M., Zhang, Y., & Zhu, J. (2016). A Brief Review of Co-Doping. *Frontiers of Physics, 11*(6). doi:10.1007/s11467-016-0577-2.

Zhang, M., Wu, J., Wang, L., Xiao, K., & Wen, W. (2010). A Simple Method for Fabricating Multi-Layer PDMS Structures for 3D Microfluidic Chips. *Lab on a Chip, 10*(9), 1199–1203. doi:10.1039/b923101c.

Zhang, T., Mubeen, S., Myung, N. V., & Deshusses, M. A. (2008). Recent progress in carbon nanotube-based gas sensors. *Nanotechnology, 19*(33). doi:10.1088/0957-4484/19/33/332001.

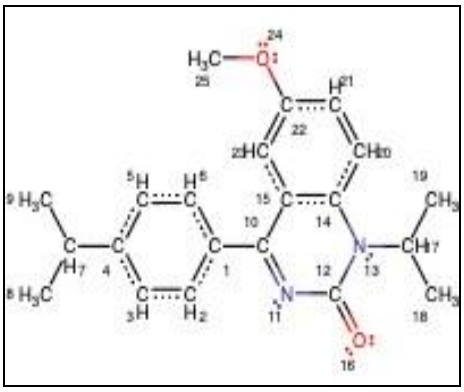
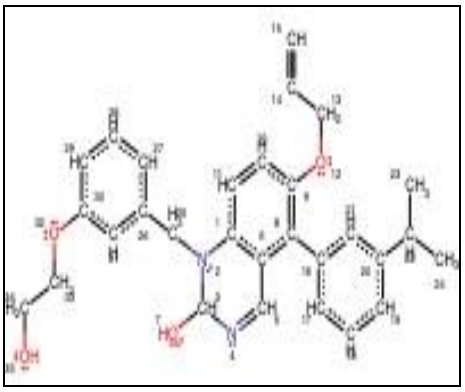
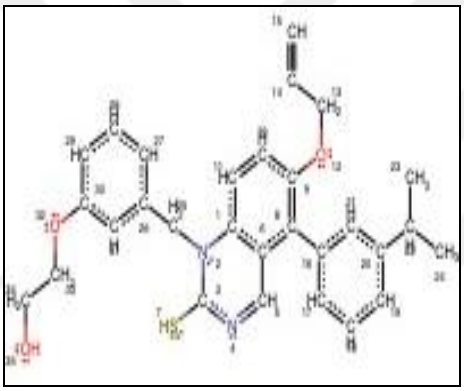
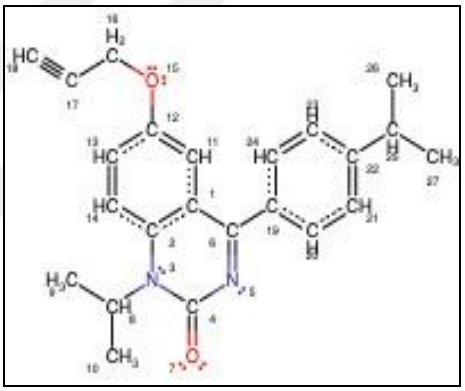
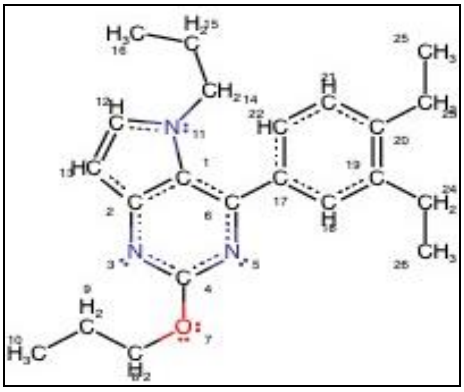
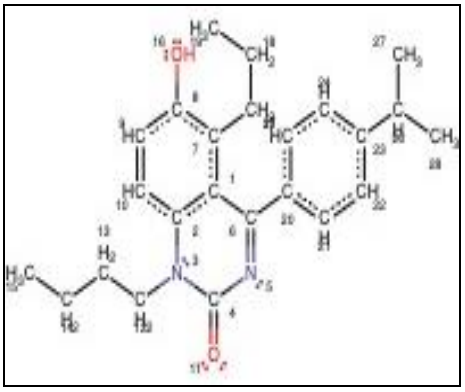
Zhuo, L. G., Liao, W., & Yu, Z. X. (2012). A Frontier Molecular Orbital Theory Approach to Understanding the Mayr Equation and to Quantifying Nucleophilicity and Electrophilicity by Using HOMO and LUMO Energies. *Asian Journal of Organic Chemistry, 1*(4), 336–345. doi:10.1002/ajoc.201200103.

Ziegler, T. (1991). Approximate Density Functional Theory as a Practical Tool in Molecular Energetics and Dynamics. *Chemical Reviews, 91*, 651–667. doi:10.1021/cr00005a001.

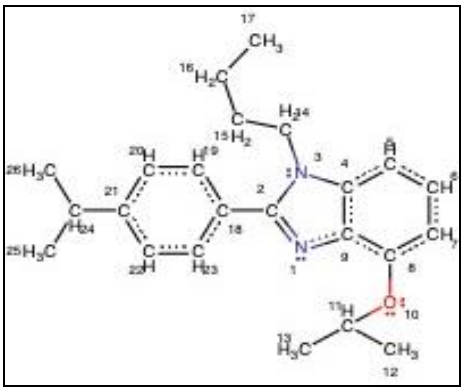
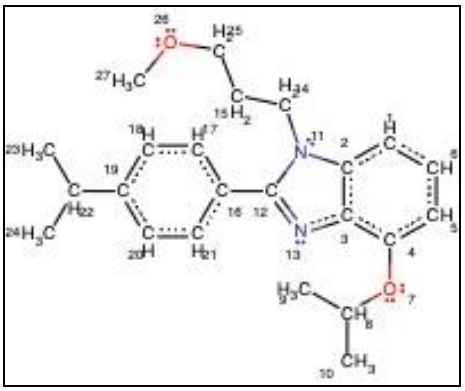
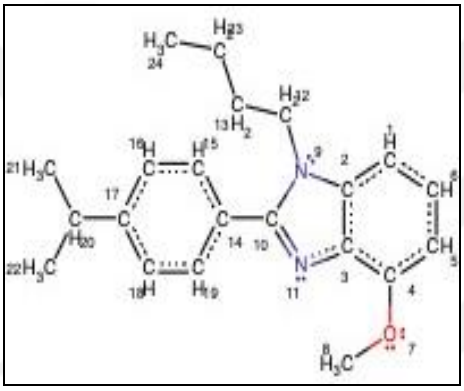
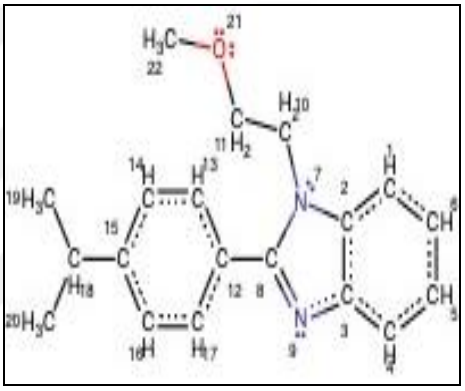
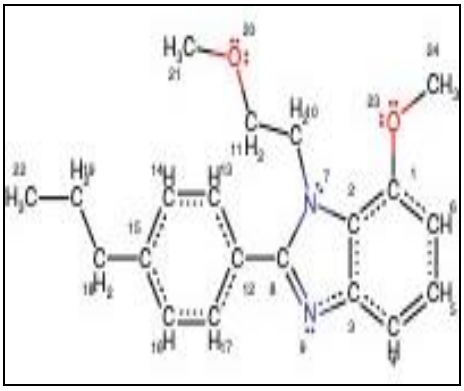
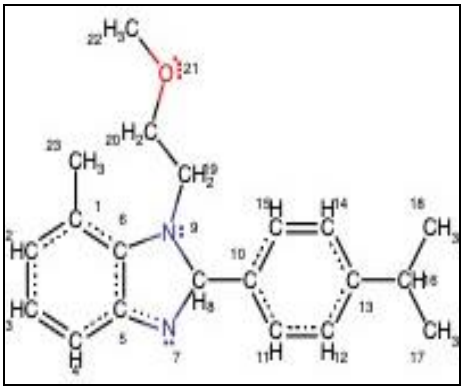
.

EKLER

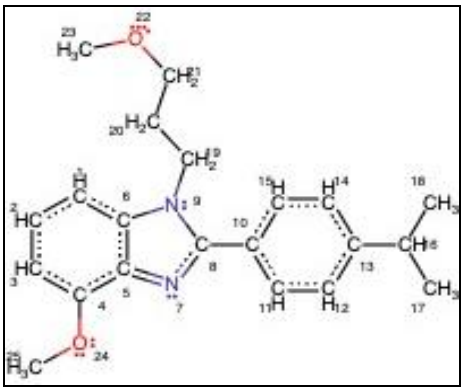
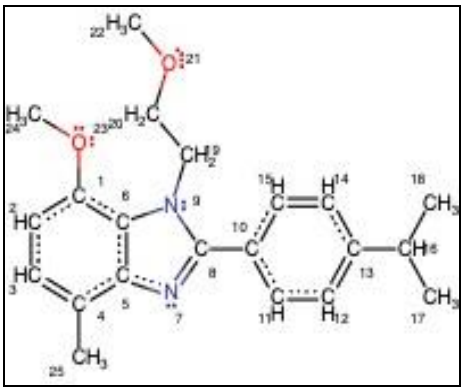
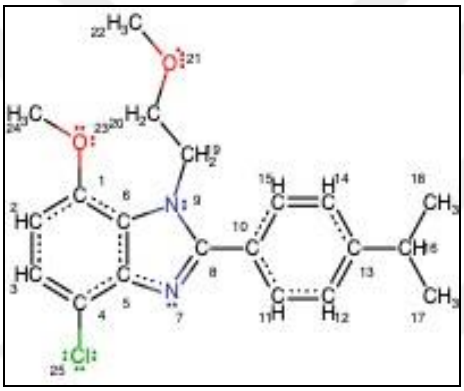
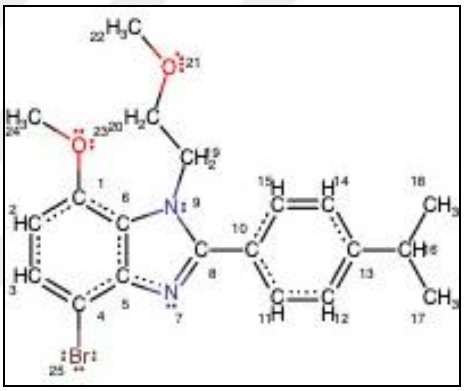
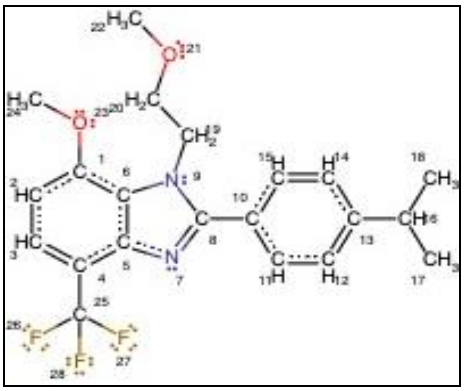
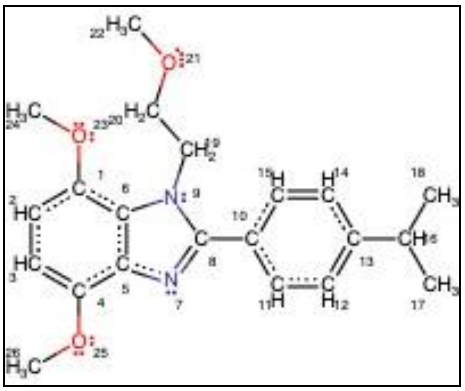
EK A. Benzimidazol türevleri (kimyasal isimler ve kimyasal yapı)

1	2
 6-metoksi-1-(propan-2-il)-4-[4-(propan-2-il)fenil]-1,2 dihidrokinazolin-2-one	 1-{[3-(2-hidroksietoksi)fenil]metil}-6-(prop-2-in-1-iloksi)-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1,2-dihidrokinazolin -2-ol
3	**4**
 2-(3-{[6-(prop-2-in-1-iloksi)-4-[4-(propan-2-il)fenil]-2-sülfanil-1,2-dihidrokinazolin-1-il]metil}fenoksi)etan-1-ol	 6-(prop-2-in-1-iloksi)-1-(propan-2-yl)-4-[4-(propan-2-il)fenil]-1,2-dihidrokinazolin-2-one
5	**6**
 5-(propan-2-il)-4-[3-(propan-2-il)fenil]-2- propoksi -5H-pirol[3,2-d]primidin	 1-butil-6-hidroksi-4-[4-(propan-2-il)fenil]-5-propil-1,2-dihidrokinazolin-2-bir

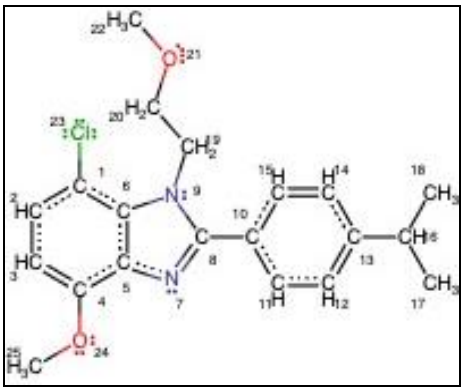
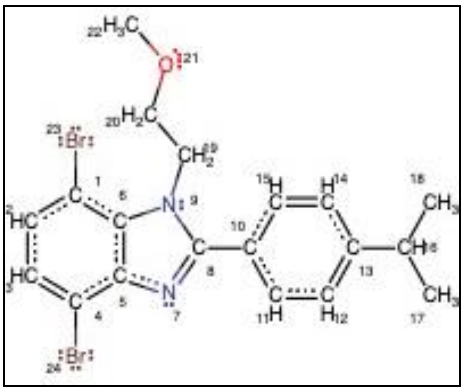
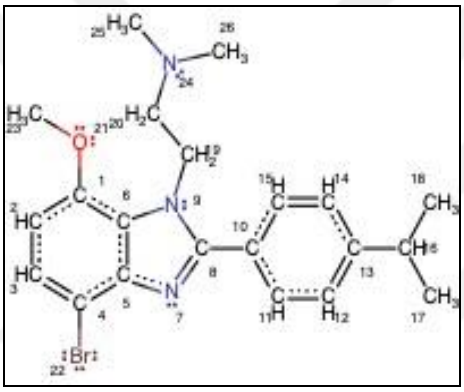
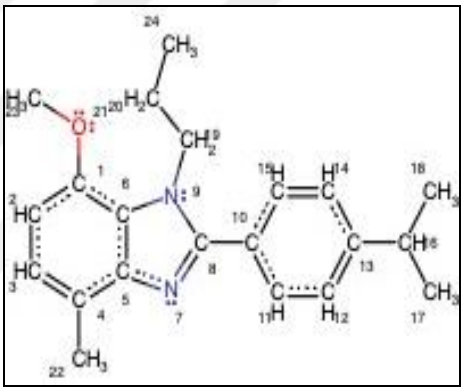
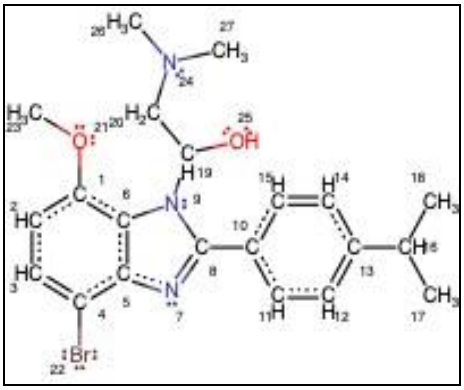
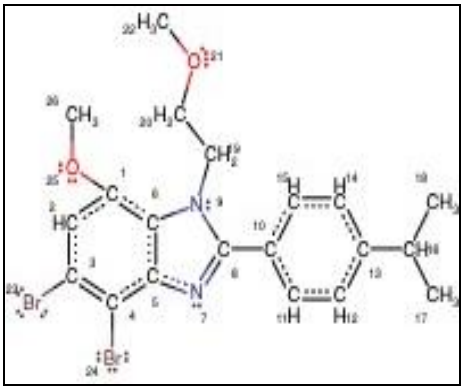
EK A devamı

7	8
	
7-butil-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-propoksi-1H-1,3-benzodiazol	1-(3-metoksipropil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-propoksi-1H-1,3-benzodiazol
9	10
	
1-butil-4-metoksi-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol
11	12
	
7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	1-(2-metoksietil)-7-metil-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol

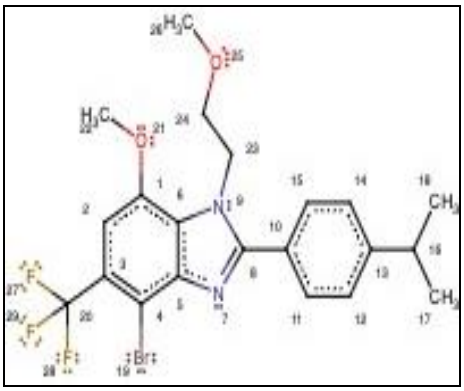
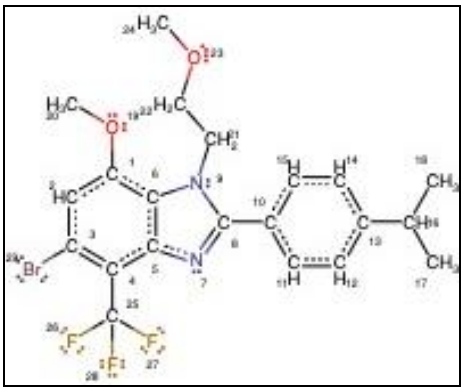
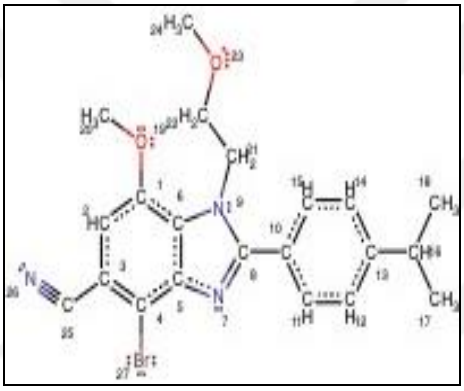
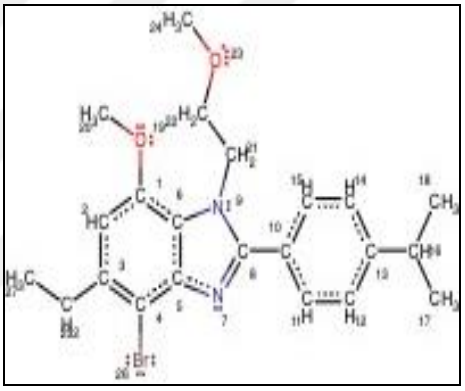
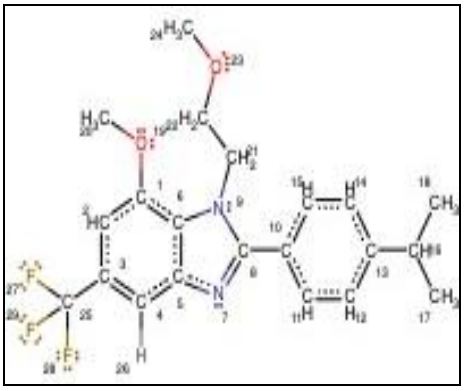
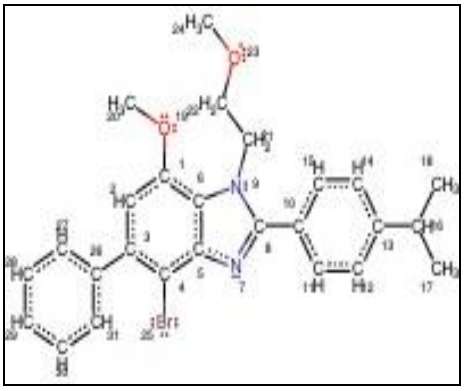
EK A devamı

13	14
	
4-metoksi-1-(2-metoksietil)-7-metil-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol
15	**16**
	
4-kloro-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol
17	**18**
	
4,7-dimetoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	7-kloro-4-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol

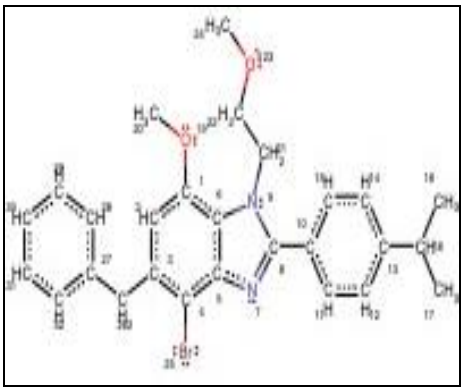
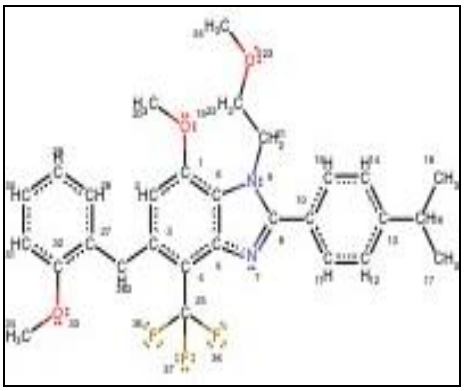
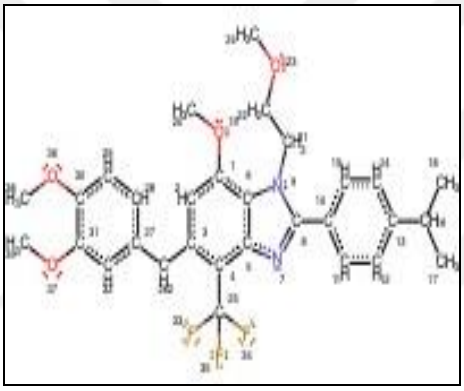
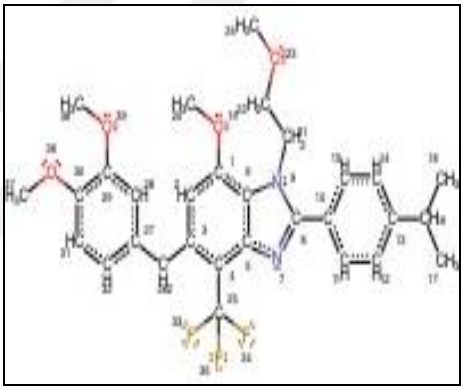
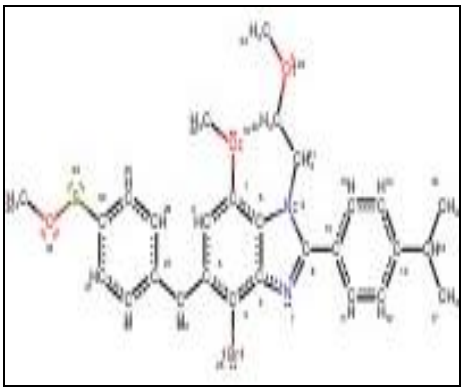
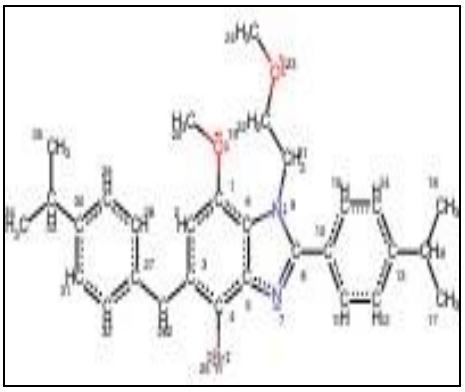
EK A devamı

19	20
	
7-kloro-4-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	4,7-dibromo-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol
21	**22**
	
(2-{4-bromo-7-metoksi-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-1-yl}etil)dimetilamin	7-metoksi-4-metil-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1-propil-1H-1,3-benzodiazol
23	**24**
	
[({4-bromo-7-metoksi-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1,3-benzodiazol-1-il}metoksi)metil](etil)amin	4,5-dibromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol

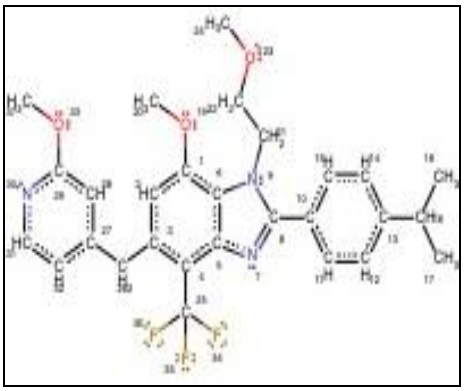
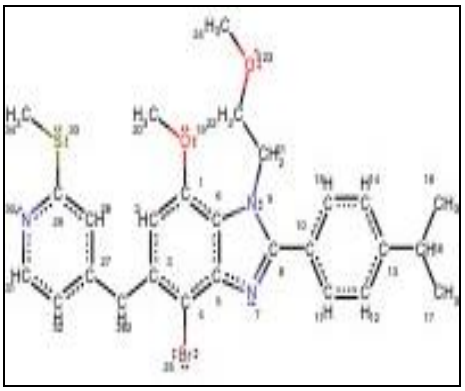
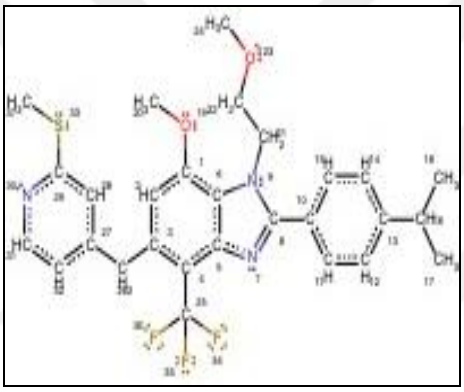
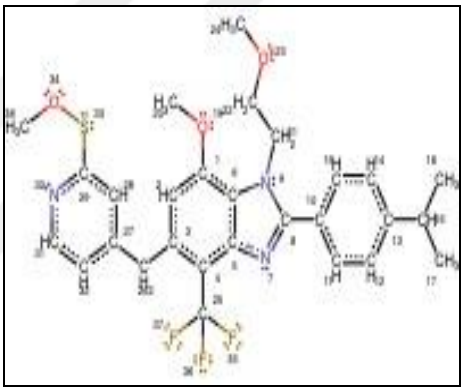
EK A devamı

25  4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-5-(trifloromet il)-1H-1,3-benzodiazol	26  5-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol
27  4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-5-karbonitril	28  4-bromo-5-etil-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol
29  7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol	30  4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-fenil-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol

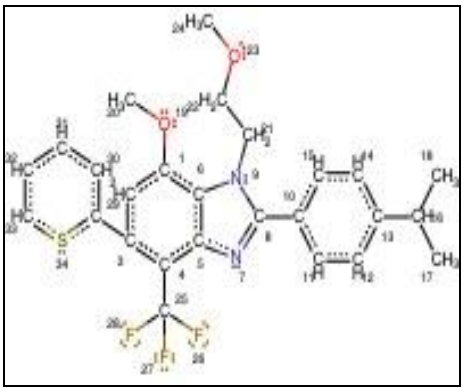
EK A devamı

31	32
	
5-benzyl-4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-[(2-metoksifenil)metil]-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol
33	**34**
	
5-[(2,3-dimetoksifenil)metil]-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol	5-[(2,4-dimetoksifenil)metil]-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol
35	**36**
	
4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-{[4-(metoksisulfanyl)fenil]metil}-2-[4-(propan-2-il)fenil]-1H-1,3-benzodiazol	4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-2-[4-(propan-2-il)fenil]-5-[(piridin-3-yl)metil]-1H-1,3-benzodiazol

EK A devamı

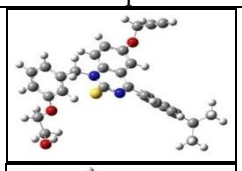
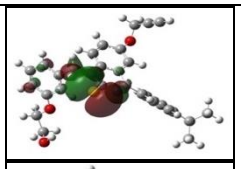
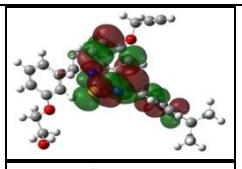
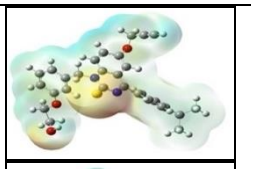
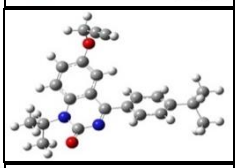
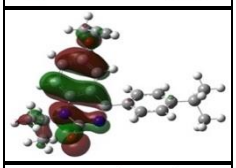
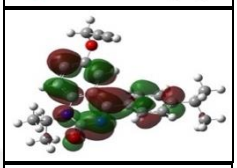
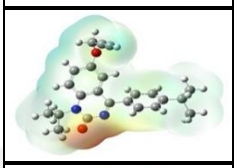
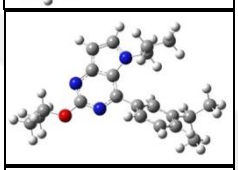
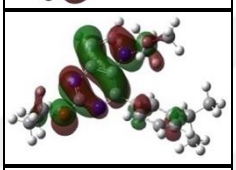
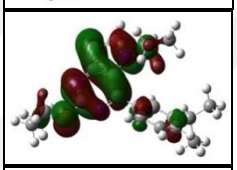
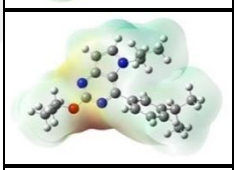
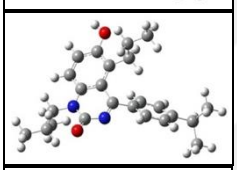
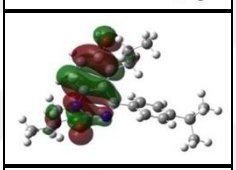
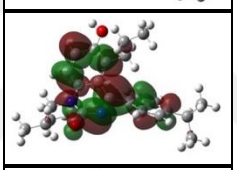
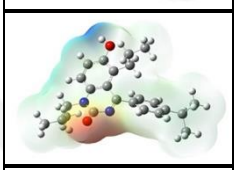
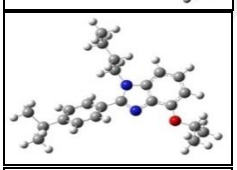
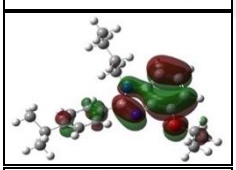
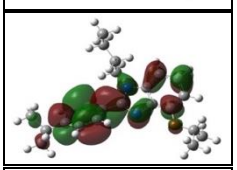
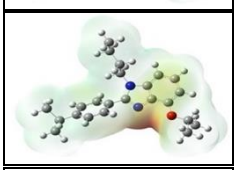
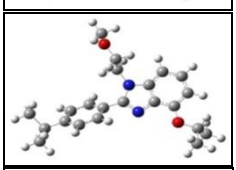
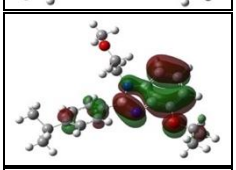
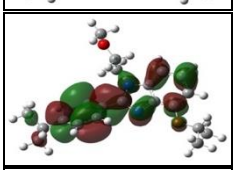
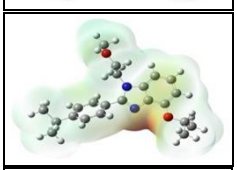
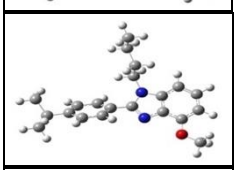
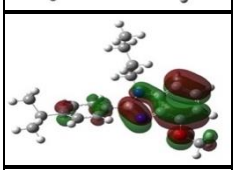
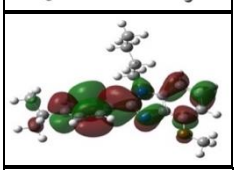
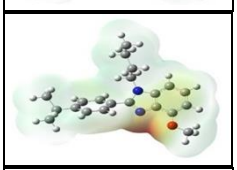
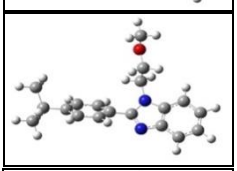
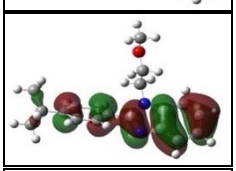
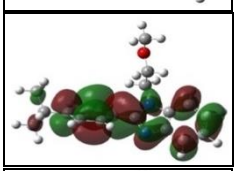
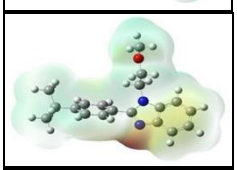
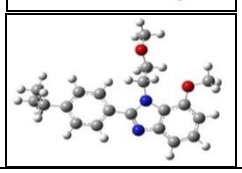
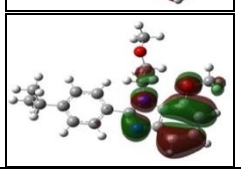
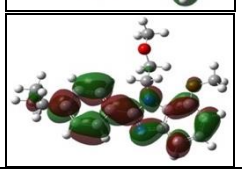
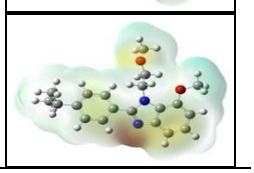
37	38
	
7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-[(3-metoksifenil)metil]-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(triflorometil)-1H-1,3-benzodiazol	4-bromo-7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-{[3-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-[4-(propan-2-il) fenil]-1H-1,3-benzodiazol
39	**40**
	
7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-{[3-(metilsulfanyl)fenil]metil}-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol	7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-{[3-(metoksisulfanil)fenil]metil}-2-[4-(propan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol

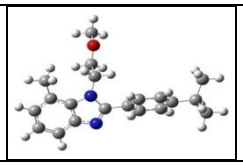
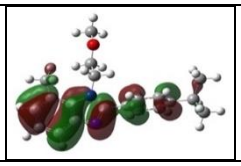
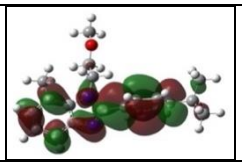
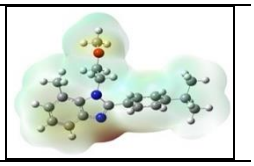
41



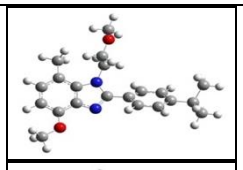
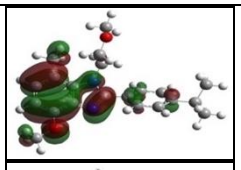
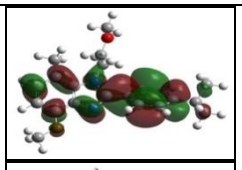
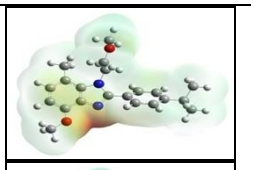
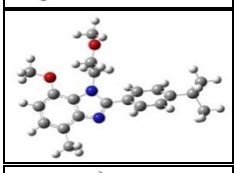
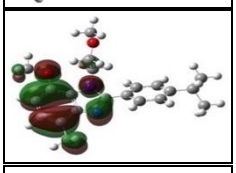
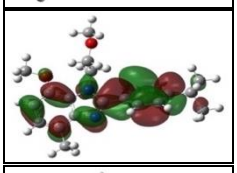
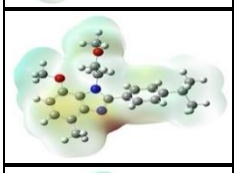
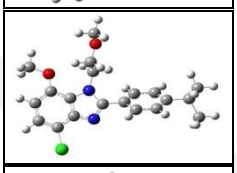
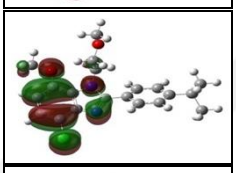
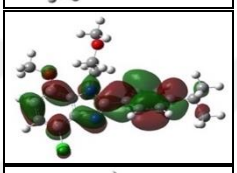
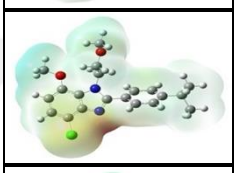
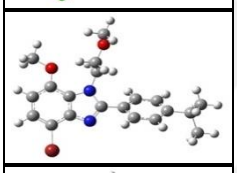
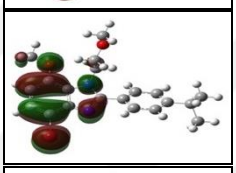
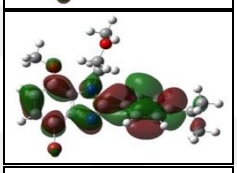
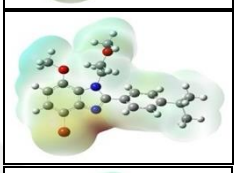
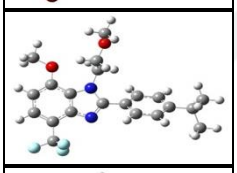
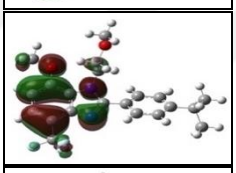
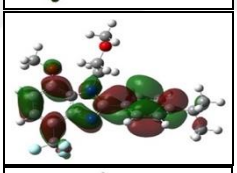
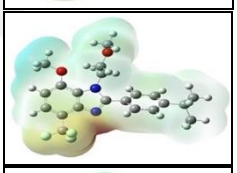
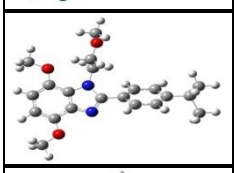
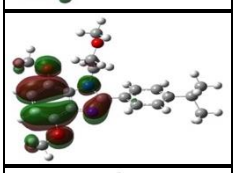
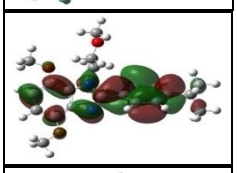
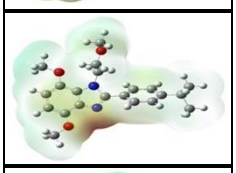
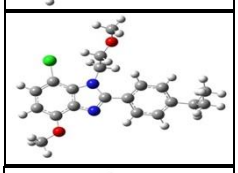
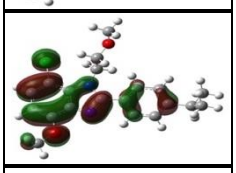
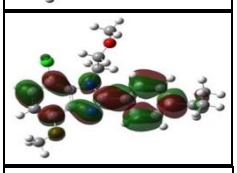
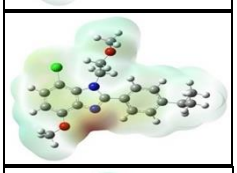
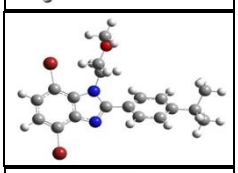
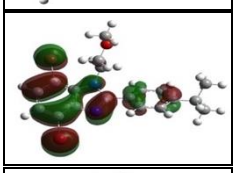
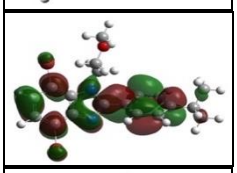
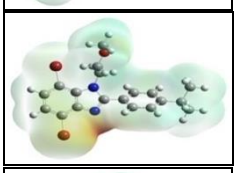
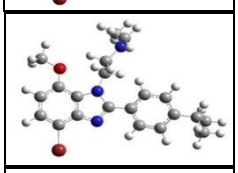
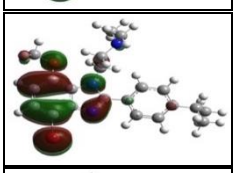
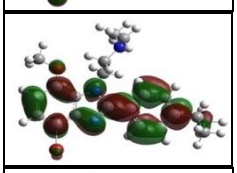
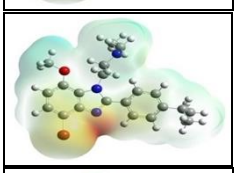
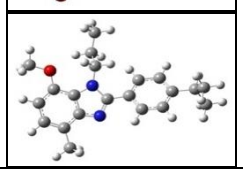
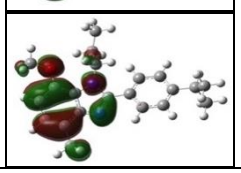
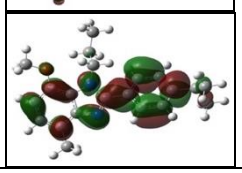
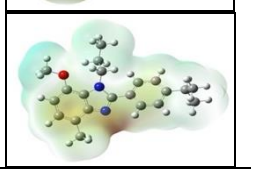
7-metoksi-1-(2-metoksietil)-5-{[3-(metilsulfanil)fenil]metil}-2-[4-(propan-2-il) fenil]-4-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol

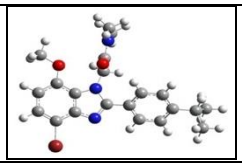
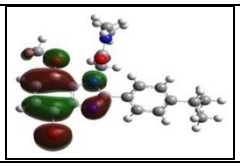
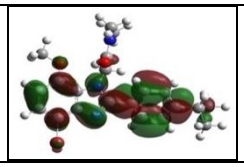
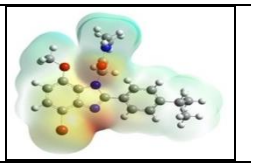
EK B. Benzimidazol türevlerinin (3-41), HOMO, LUMO'nun optimize edilmiş yapıları ve moleküler elektrostatik potansiyelin (MEP) yüzey haritalaması

	Yapı	HOMO	LUMO	MEP
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				

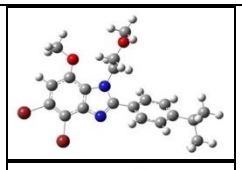
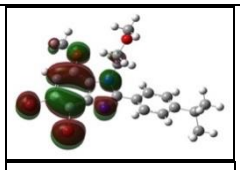
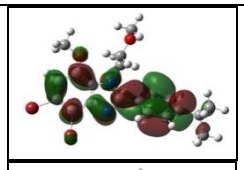
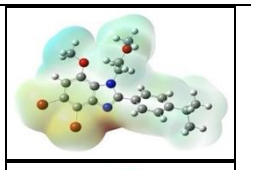
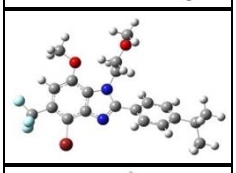
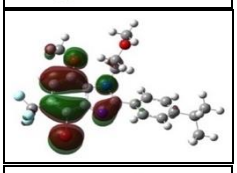
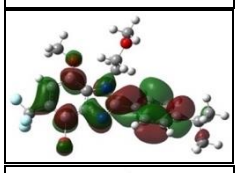
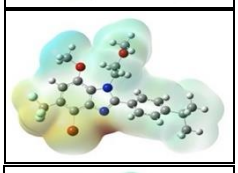
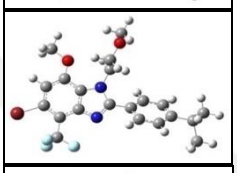
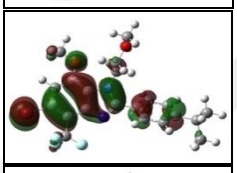
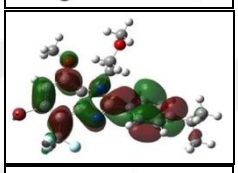
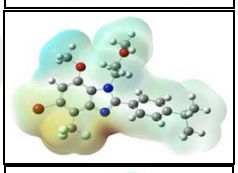
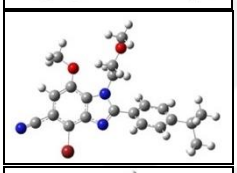
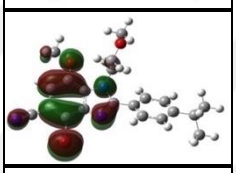
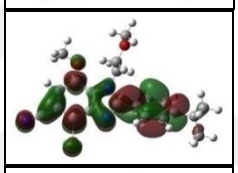
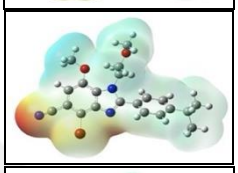
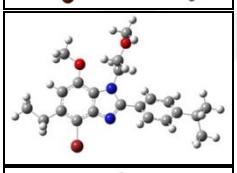
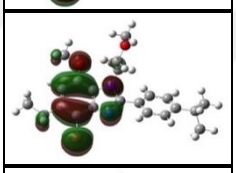
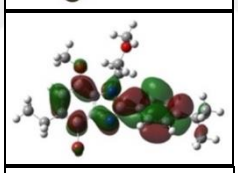
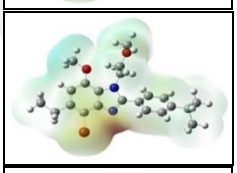
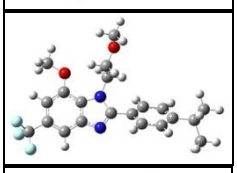
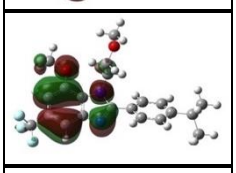
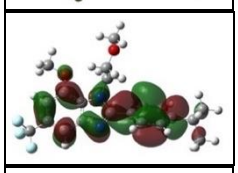
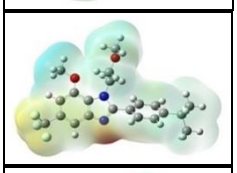
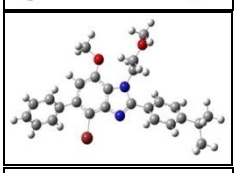
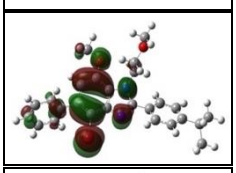
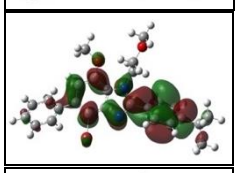
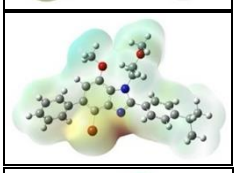
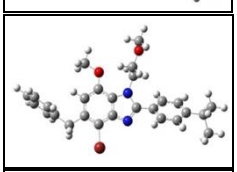
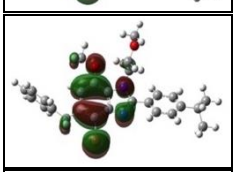
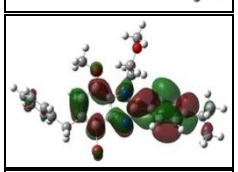
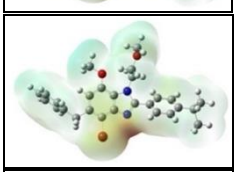
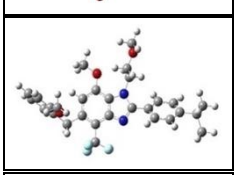
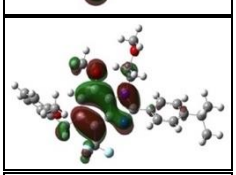
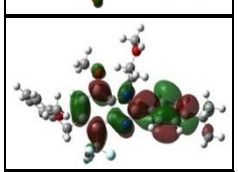
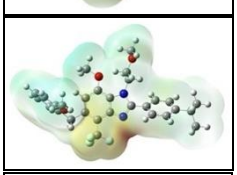
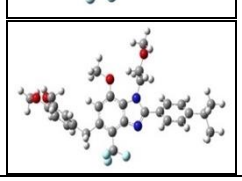
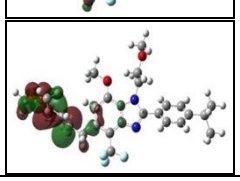
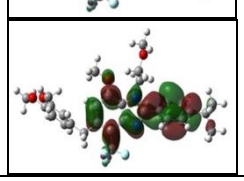
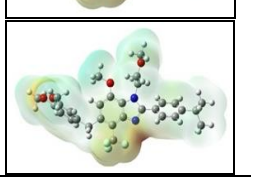
12				

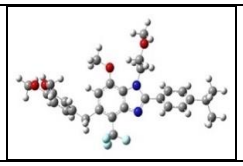
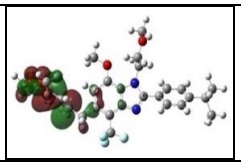
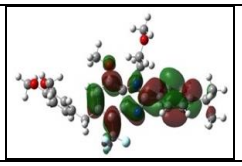
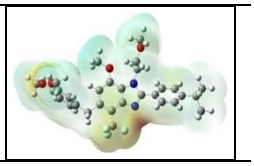
EK B devamı

13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				

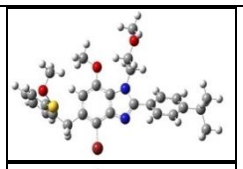
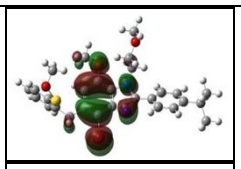
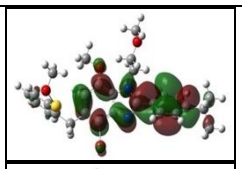
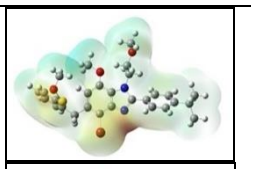
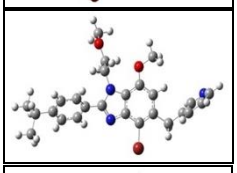
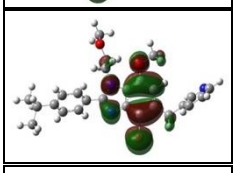
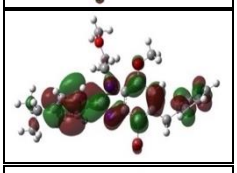
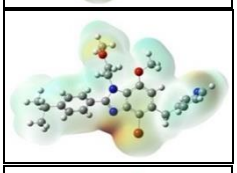
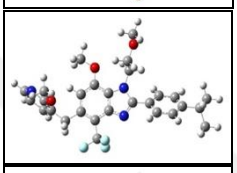
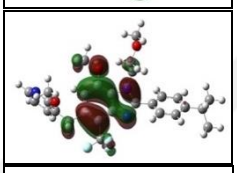
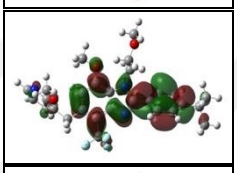
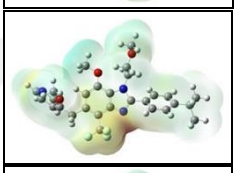
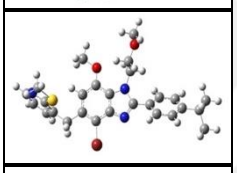
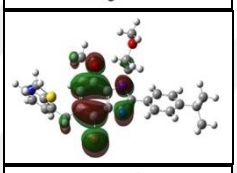
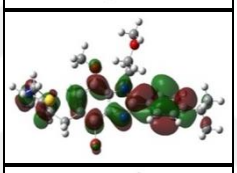
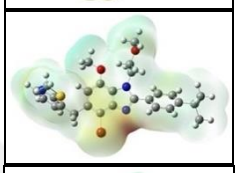
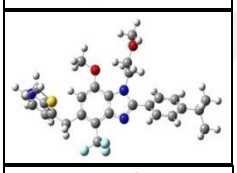
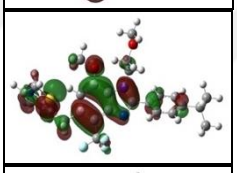
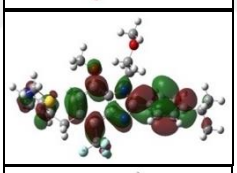
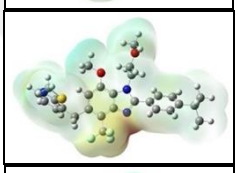
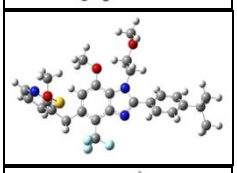
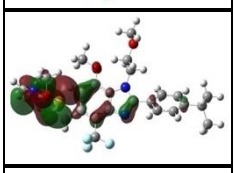
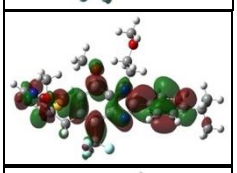
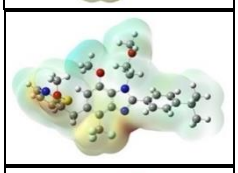
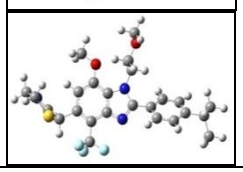
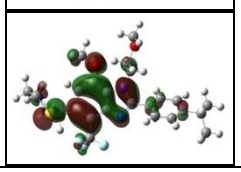
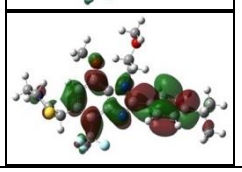
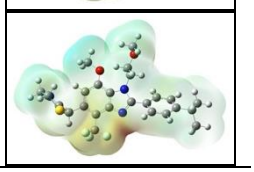
23				

EK B devamı

24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				

34				

EK B devamı

35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				

EK C. Benzimidazol türevleri için (su, gaz2d2p ve su2d2p) HOMO (eV), HOMO+1 (eV), LUMO (eV), LUMO-1 (eV) ve Eg enerjileri

Yapı	Baz seti	faz	LUMO+1	LUMO	HOMO	HOMO-1	Eg (eV)
1	6-311g (d,p)	Su	-0,85	-2,21	-5,96	-6,85	3,76
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,93	-2,11	-5,92	-6,76	3,80
		Su	-0,94	-2,28	-6,06	-6,92	3,78
2	6-311g (d,p)	Su	-0,87	-2,35	-6,13	-6,39	3,78
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,94	-2,27	-6,27	-6,46	4,00
		Su	-0,98	-2,44	-6,23	-6,45	3,79
3	6-311g (d,p)	Su	-1,21	-2,71	-6,08	-6,10	3,37
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,08	-2,47	-5,50	-5,71	3,03
		Su	-1,26	-2,72	-6,09	-6,10	3,37
4	6-311g (d,p)	Su	-0,88	-2,28	-6,23	-6,88	3,95
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,93	-2,17	-6,20	-6,76	4,03
		Su	-0,98	-2,34	-6,12	-6,93	3,79
5	6-311g (d,p)	Su	-0,48	-1,59	-6,15	-6,59	4,56
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,51	-1,46	-5,95	-6,45	4,49
		Su	-0,62	-1,65	-6,22	-6,64	4,56
6	6-311g (d,p)	Su	-0,86	-2,19	-5,88	-6,75	3,69
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,92	-2,11	-5,87	-6,64	3,76
		Su	-0,98	-2,28	-5,99	-6,82	3,72
7	6-311g (d,p)	Su	-0,54	-1,15	-5,77	-6,24	4,62
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,50	-1,03	-5,49	-5,99	4,46
		Su	-0,66	-1,21	-5,84	-6,29	4,63
8	6-311g (d,p)	Su	-0,55	-1,18	-5,81	-6,28	4,63
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,52	-1,06	-5,55	-6,05	4,48
		Su	-0,67	-1,24	-5,88	-6,34	4,64
9	6-311g (d,p)	Su	-0,54	-1,15	-5,82	-6,26	4,93
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,52	-1,04	-5,57	-6,04	4,52
		Su	-0,66	-1,22	-5,91	-6,33	4,69
10	6-311g (d,p)	Su	-0,57	-1,29	-6,22	-6,44	4,93
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,62	-1,23	-6,04	-6,27	4,82
		Su	-0,69	-1,34	-6,29	-6,51	4,95
11	6-311g (d,p)	Su	-0,54	-1,25	-5,93	-6,18	4,68
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,51	-1,13	-5,77	-5,96	4,63
		Su	-0,67	-1,26	-5,99	-6,28	4,73
12	6-311g (d,p)	Su	-0,57	-1,23	-6,17	-6,29	4,94
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,60	-1,17	-5,97	-6,12	4,79
		Su	-0,68	-1,28	-6,24	-6,34	4,96
13	6-311g (d,p)	Su	-0,55	-1,15	-5,72	-6,24	4,57
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,52	-1,06	-5,50	-6,02	4,44
		Su	-0,67	-1,22	-5,80	-6,31	4,59
14	6-311g (d,p)	Su	-0,54	-1,16	-5,77	-6,18	4,61
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,52	-1,06	-5,59	-5,96	4,52
		Su	-0,66	-1,22	-5,82	-6,24	4,61
15	6-311g (d,p)	Su	-0,58	-1,30	-6,01	-6,40	4,71
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,61	-1,24	-5,81	-6,22	4,57
		Su	-0,69	-1,35	-6,04	-6,45	4,69
16	6-311g (d,p)	Su	-0,58	-1,30	-5,99	-6,39	4,69
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,61	-1,25	-5,80	-6,23	4,55
		Su	-0,70	-1,34	-6,04	-6,46	4,70

17	6-311g (d,p)	Su	-0,59	-1,40	-6,28	-6,42	4,88
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,66	-1,39	-6,25	-6,32	4,86
		Su	-0,71	-1,45	-6,36	-6,51	4,91

EK C devamı

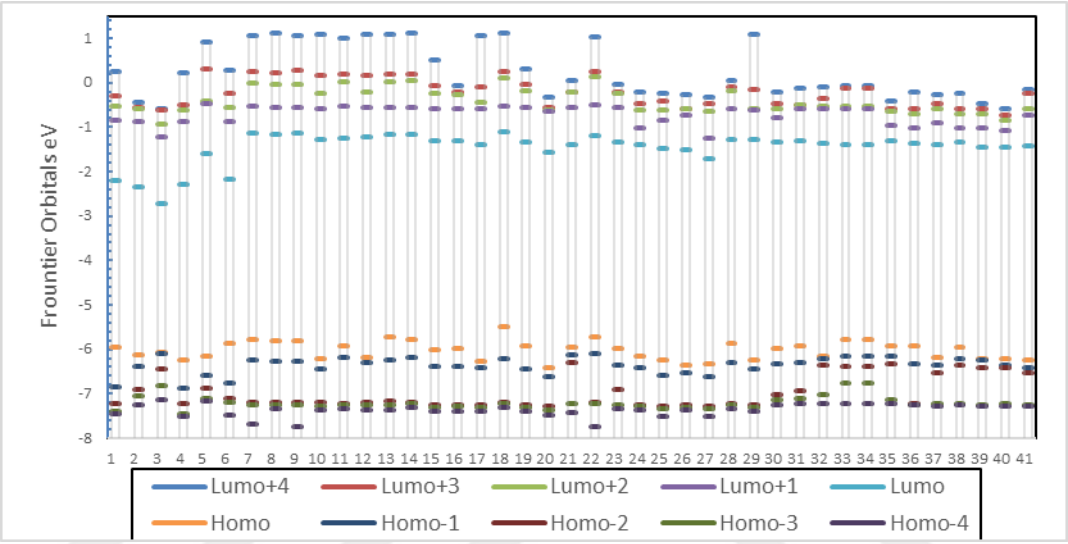
18	6-311g (d,p)	Su	-0,54	-1,12	-5,49	-6,22	4,37
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,47	-0,99	-5,29	-5,97	4,30
		Su	-0,66	-1,19	-5,58	-6,30	4,39
19	6-311g (d,p)	Su	-0,57	-1,34	-5,91	-6,45	4,57
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,56	-1,26	-5,71	-6,27	4,45
		Su	-0,69	-1,39	-5,97	-6,50	4,58
20	6-311g (d,p)	Su	-0,63	-1,57	-6,41	-6,63	4,84
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,77	-1,56	-6,25	-6,56	4,68
		Su	-0,76	-1,61	-6,45	-6,67	4,84
21	6-311g (d,p)	Su	-0,55	-1,39	-5,96	-6,13	4,57
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,55	-1,28	-5,75	-6,11	4,48
		Su	-0,68	-1,38	-6,00	-6,24	4,62
22	6-311g (d,p)	Su	-0,51	-1,19	-5,72	-6,10	4,53
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,49	-1,07	-5,52	-5,87	4,46
		Su	-0,64	-1,21	-5,77	-6,17	4,55
23	6-311g (d,p)	Su	-0,56	-1,32	-5,98	-6,37	4,66
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,72	-1,17	-5,69	-6,11	4,52
		Su	-0,69	-1,40	-6,03	-6,42	4,63
24	6-311g (d,p)	Su	-1,02	-1,39	-6,14	-6,43	4,75
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,79	-1,38	-5,97	-6,27	4,59
		Su	-1,16	-1,43	-6,18	-6,48	4,75
25	6-311g (d,p)	Su	-0,83	-1,48	-6,24	-6,58	4,76
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,80	-1,50	-6,14	-6,54	4,64
		Su	-0,94	-1,53	-6,29	-6,65	4,76
26	6-311g (d,p)	Su	-0,74	-1,52	-6,35	-6,54	4,83
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,76	-1,54	-6,30	-6,49	4,76
		Su	-0,76	-1,54	-6,30	-6,49	4,76
27	6-311g (d,p)	Su	-1,26	-1,72	-6,34	-6,60	4,62
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,27	-1,65	-6,28	-6,59	4,63
		Su	-1,32	-1,79	-6,39	-6,67	4,06
28	6-311g (d,p)	Su	-0,57	-1,28	-5,88	-6,30	4,60
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,57	-1,20	-5,67	-6,09	4,47
		Su	-0,57	-1,20	-5,67	-6,09	4,60
29	6-311g (d,p)	Su	-0,62	-1,29	-6,25	-6,45	4,96
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,71	-1,34	-6,24	-6,38	4,90
		Su	-0,75	-1,34	-6,33	-6,53	4,98
30	6-311g (d,p)	Su	-0,78	-1,34	-5,97	-6,33	4,64
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,66	-1,26	-5,76	-6,13	4,50
		Su	-0,66	-1,26	-5,76	-6,13	4,47
31	6-311g (d,p)	Su	-0,58	-1,31	-5,91	-6,31	4,60
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,59	-1,23	-5,70	-6,10	4,47
		Su	-0,59	-1,23	-5,70	-6,10	4,99
32	6-311g (d,p)	Su	-0,60	-1,37	-6,14	-6,22	4,77
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,59	-1,28	-5,99	-6,13	4,71
		Su	-0,72	-1,42	-6,22	-6,29	4,50
33	6-311g (d,p)	Su	-0,59	-1,39	-5,78	-6,15	4,39
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,61	-1,32	-5,73	-6,04	4,41
		Su	-0,70	-1,44	-5,86	-6,25	4,41
34	6-311g (d,p)	Su	-0,59	-1,39	-5,78	-6,15	4,39
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,61	-1,32	-5,73	-6,04	4,41
		Su	-0,70	-1,44	-5,86	-6,25	4,41
35	6-311g (d,p)	Su	-0,96	-1,30	-5,94	-6,14	4,64

	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,82	-1,23	-5,73	-5,96	4,50
		Su	-0,97	-1,34	-5,98	-6,14	4,64
36	6-311g (d,p)	Su	-1,03	-1,35	-5,94	-6,33	4,59
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,10	-1,34	-5,81	-6,19	4,47
		Su	-1,16	-1,41	-5,98	-6,39	4,57
37	6-311g (d,p)	Su	-0,90	-1,41	-6,19	-6,36	4,78
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,00	-1,34	-6,09	-6,20	4,74
		Su	-1,03	-1,46	-6,26	-6,44	4,80
38	6-311g (d,p)	Su	-1,01	-1,32	-5,95	-6,22	4,62
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,05	-1,25	-5,71	-6,01	4,47
		Su	-1,11	-1,37	-5,99	-6,23	4,61
39	6-311g (d,p)	Su	-1,02	-1,44	-6,20	-6,23	4,76
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,10	-1,38	-6,08	-6,11	4,70
		Su	-1,13	-1,49	-6,23	-6,29	4,74
40	6-311g (d,p)	Su	-1,08	-1,46	-6,23	-6,35	4,76
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-1,17	-1,47	-6,15	-6,18	4,68
		Su	-1,19	-1,52	-6,28	-6,39	4,75
41	6-311g (d,p)	Su	-0,72	-1,43	-6,26	-6,41	4,82
	6-311g (2d,2p)	Gaz	-0,68	-1,38	-6,17	-6,27	4,79
		Su	-0,81	-1,48	-6,32	-6,47	4,84

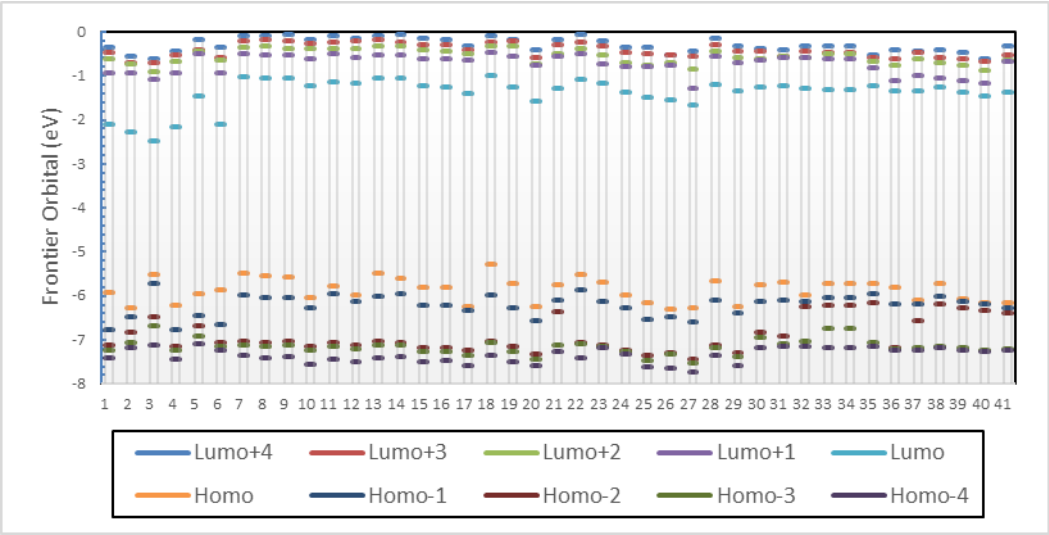
EK C devamı

EK D. Sınır orbital moleküler (FMO)

1. B3LYP/6-311(d,p) seviyesinde yapılan hesaplamalara göre Benzimidazol Türevlerinin DFT ile su fazındaki HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, LUMO ve LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4 enerjileri

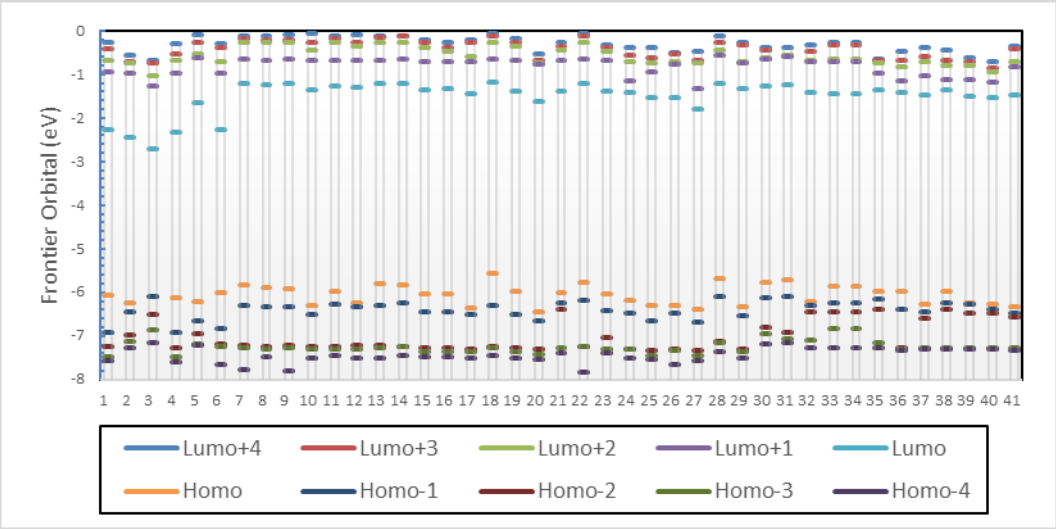


2. B3LYP/6-311(2d2p) seviyesinde yapılan hesaplamalara göre Benzimidazol Türevlerinin DFT ile gaz fazındaki HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, LUMO ve LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4 enerjileri

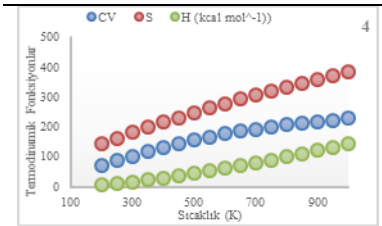
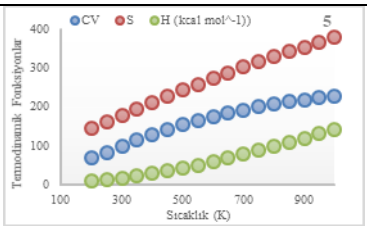
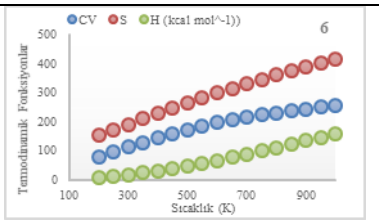
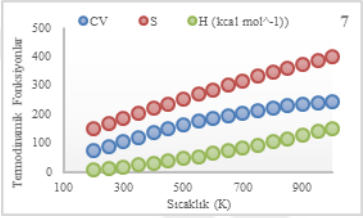
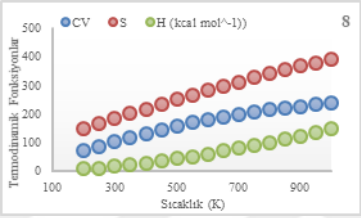
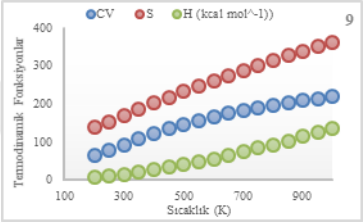
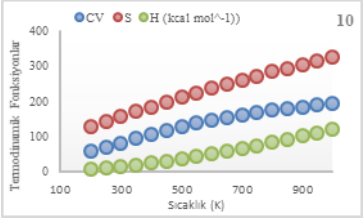
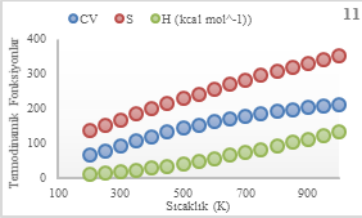
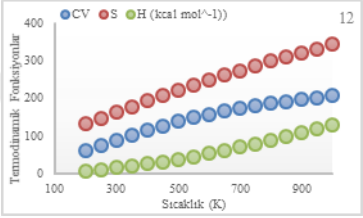
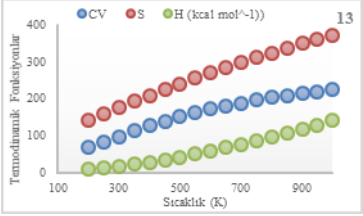
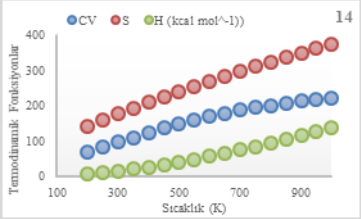
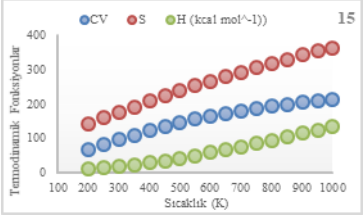
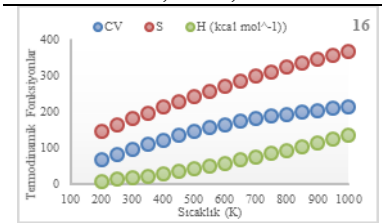
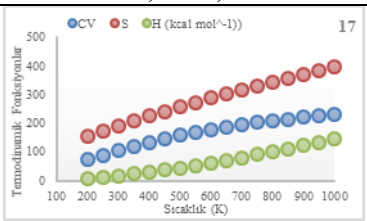
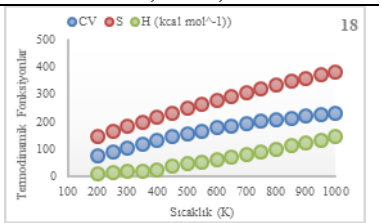


EK D devamı

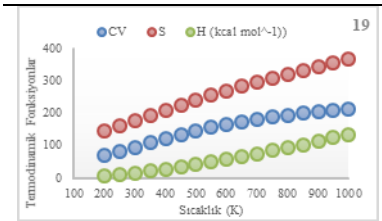
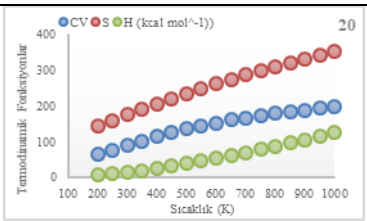
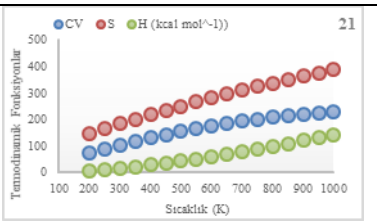
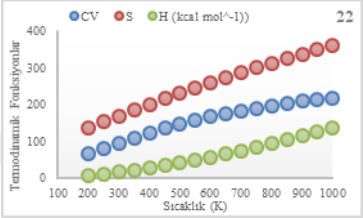
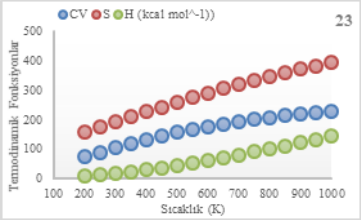
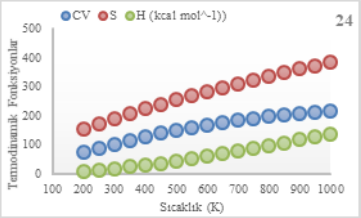
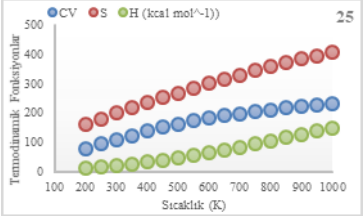
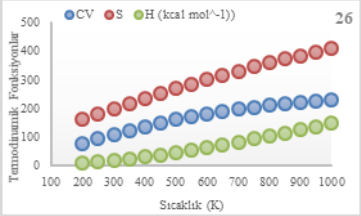
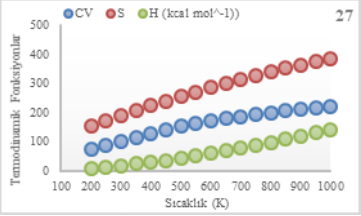
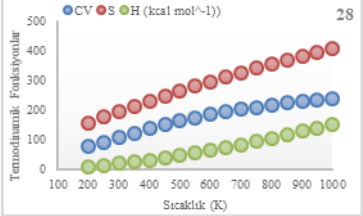
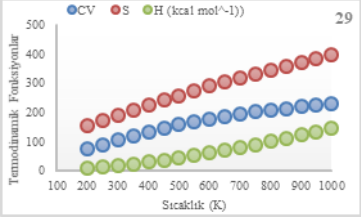
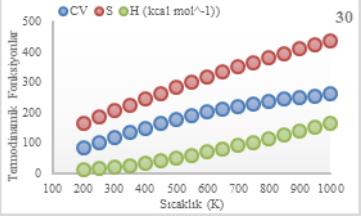
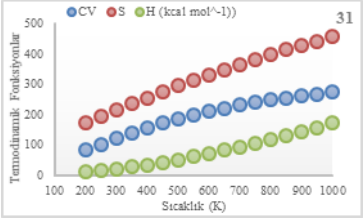
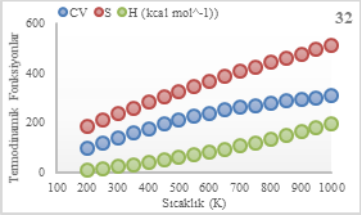
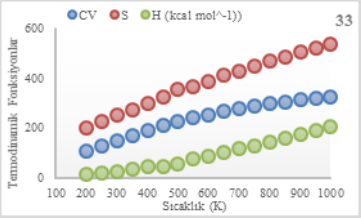
3. B3LYP/6-311(2d2p) seviyesinde yapılan hesaplamalara göre Benzimidazol Türevlerinin DFT ile su fazındaki HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, LUMO ve LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4 enerjileri

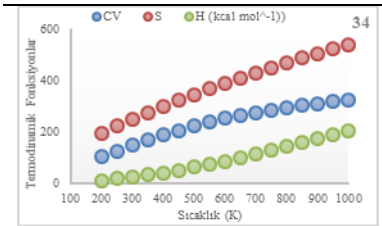
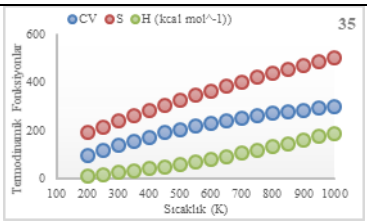
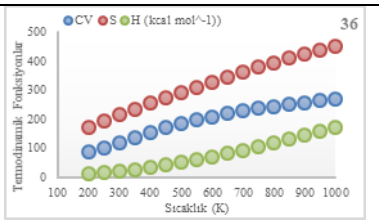


EK E. Araştırılan 4-41 bileşikler için ısı kapasitesi (C), entropi (S) ve entalpi (H) arasındaki ilişki; S(R2) =1, H(R²) = 0,99, ve C(R²) = 0,99

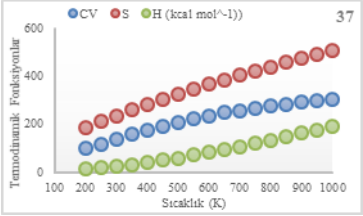
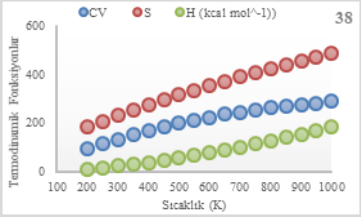
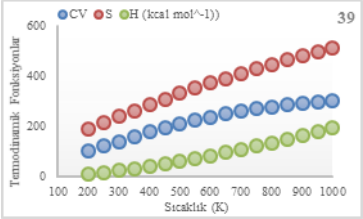
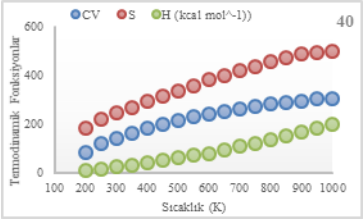
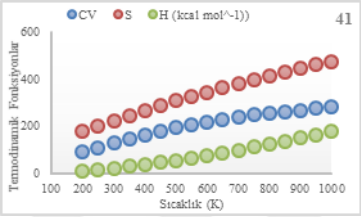
		
$S = -9\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}40T + 67{,}8$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}40T - 0{,}84$ $C = 1\times10^{-4}\,T^2 + 0{,}05T - 8{,}27$	$S = -8\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}38T + 69{,}46$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T - 4{,}79$ $C = 1\times10^{-4}\,T^2 + 0{,}05T - 7{,}17$	$S = -9\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}44T + 68{,}04$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}44T - 2{,}97$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}06T - 8{,}48$
		
$S = -8\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}41T + 69{,}30$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}42T - 6{,}01$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}05T - 7{,}50$	$S = -8\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}40T + 71{,}06$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}41T - 3{,}62$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}05T - 7{,}36$	$S = -7\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}36T + 67{,}09$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}38T - 5{,}80$ $C = 1\times10^{-4}\,T^2 + 0{,}04T - 6{,}73$
		
$S = -6\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}32T + 66{,}00$ $H = -0{,}0001T^2 + 0{,}34T - 6{,}71$ $C = 8\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}04T - 5{,}96$	$S = -7\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}36T + 66{,}63$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}36T - 3{,}79$ $C = 9\times10^{-5}\,T^2 + 0{,}04T - 6{,}68$	$S = -7\times10^{-5}T^2 + 0{,}34T + 65{,}66$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}36T - 5{,}51$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}04T - 6{,}39$
		
$S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}38T + 68{,}68$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}38T - 2{,}17$ $C = 1\times10^{-4}T^2 + 0{,}05T - 6{,}99$	$S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}38T + 70{,}09$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}38T - 1{,}54$ $C = 1\times10^{-4}T^2 + 0{,}05T - 6{,}89$	$S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}37T + 70{,}76$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}36T + 0{,}87$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 7{,}014$
		
$S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}37T + 75{,}02$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}36T + 1{,}77$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 7{,}29$	$S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}41T + 74{,}98$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T + 2{,}37$ $C = 1\times10^{-4}T^2 + 0{,}05T - 7{,}92$	$S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}39T + 70{,}67$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T - 0{,}13$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}05T - 8{,}52$

EK E devamı

 $S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}37T + 71{,}76$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}36T + 0{,}76$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 7{,}06$	 $S = -8\times10^{-5}T^2 + 0{,}35T + 76{,}49$ $H = -0{,}0001T^2 + 0{,}33T + 3{,}65$ $C = 8\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 6{,}71$	 $S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}40T + 72{,}24$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T + 0{,}22$ $C = 1\times10^{-4}T^2 + 0{,}05T - 7{,}46$
 $S = -7\times10^{-5}T^2 + 0{,}37T + 65{,}28$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}37T - 3{,}57$ $C = 1\times10^{-4}T^2 + 0{,}04T - 6{,}85$	 $S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}40T + 78{,}18$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}38T + 4{,}52$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 7{,}57$	 $S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}39T + 79{,}36$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}358T + 7{,}14$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 7{,}30$
 $S = -0{,}0001T^2 + 0{,}43T + 79{,}04$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T + 7{,}61$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}06T - 8{,}32$	 $S = -0{,}0001T^2 + 0{,}43T + 79{,}54$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T + 7{,}84$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}06T - 8{,}33$	 $S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}40T + 77{,}23$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}36T + 6{,}61$ $C = 9\times10^{-5}T^2 + 0{,}05T - 7{,}53$
 $S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}42T + 77{,}56$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}40T + 2{,}98$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}05T - 7{,}54$	 $S = -9\times10^{-5}T^2 + 0{,}41T + 75{,}77$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}39T + 2{,}42$ $C = 1\times10^{-4}T^2 + 0{,}06T - 7{,}94$	 $S = -1\times10^{-4}T^2 + 0{,}45T + 78{,}34$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}45T - 0{,}89$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}06T - 8{,}64$
 $S = -0{,}0001T^2 + 0{,}47T + 81{,}87$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}47T - 1{,}79$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}06T - 8{,}88$	 $S = -0{,}0001T^2 + 0{,}5T + 82{,}94$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}53T + 1{,}82$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}07T - 10{,}63$	 $S = -0{,}0001T^2 + 0{,}59T + 85{,}12$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}55T + 4{,}46$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}07T - 9{,}39$

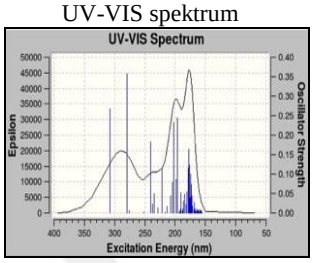
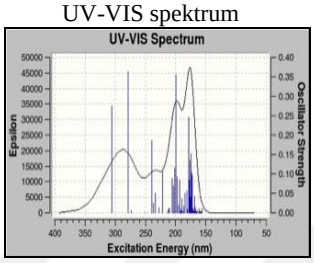
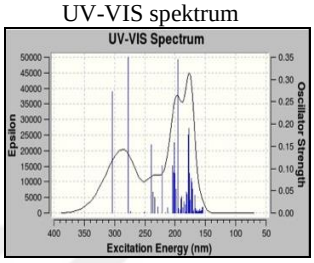
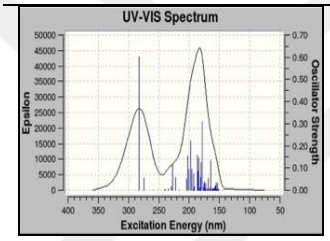
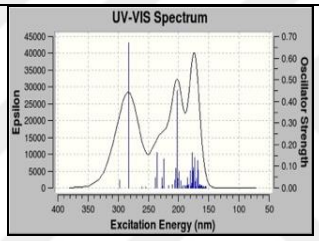
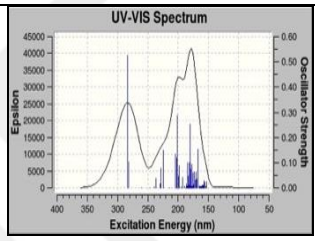
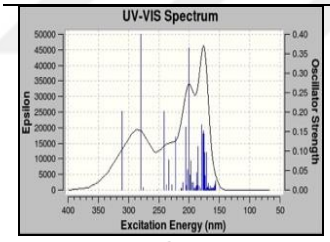
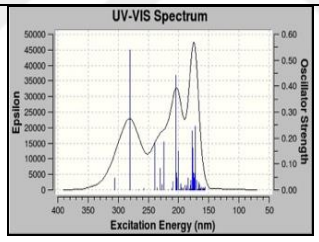
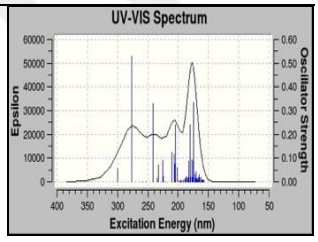
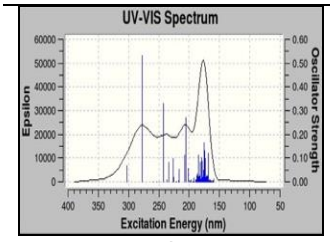
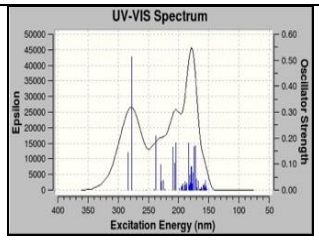
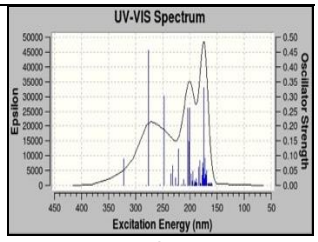
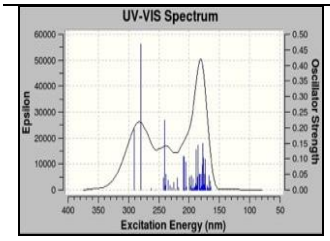
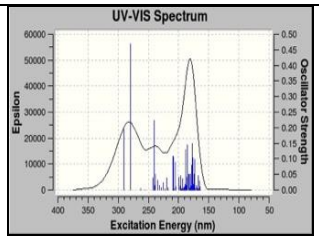
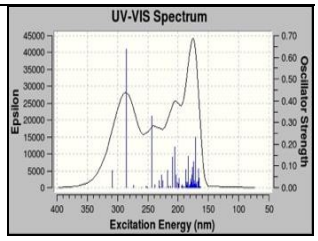
		
$S = -0{,}0001T^2 + 0{,}58T + 86{,}76$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}55T + 5{,}01$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}08T - 11{,}26$	$S = -0{,}0001T^2 + 0{,}53T + 88{,}69$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}50T + 5{,}43$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}07T - 10{,}08$	$S = -0{,}0001T^2 + 0{,}47T + 82{,}39$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}46T - 0{,}56$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}06T - 8{,}75$

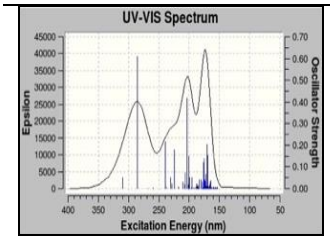
EK E devamı

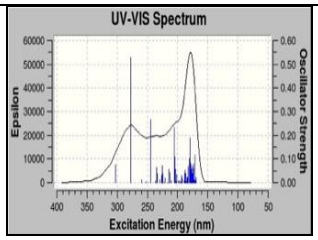
		
$S = -0{,}0001T^2 + 0{,}54T + 84{,}62$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}52T + 2{,}82$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}07T - 10{,}46$	$S = -0{,}0001T^2 + 0{,}51T + 86{,}5$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}49T + 4{,}63$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}07T - 9{,}72$	$S = -0{,}0001T^2 + 0{,}55T + 86{,}02$ $H = -0{,}0002T^2 + 0{,}52T + 5{,}14$ $C = 0{,}0001T^2 + 0{,}08T - 10{,}76$
		
S = -0,0002T2 + 0,67T + 61,47 H = -0,0003T2 + 0,58T - 10,32 C = 0,0001T2 + 0,08T - 11,15	S = -0,0001T2 + 0,50T + 83,66 H = -0,0002T2 + 0,48T + 3,65 C = 0,0001T2 + 0,07T - 9,77	

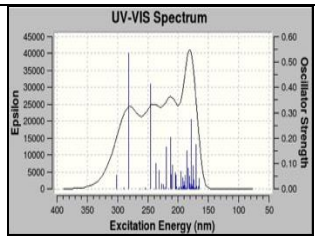
EK F. UV-VIS spektrum

1. Gaz fazında 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak araştırılan Benzimidazol (7-41) türevleri için UV-VIS spektrumu

UV-VIS spektrum	UV-VIS spektrum	UV-VIS spektrum
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21

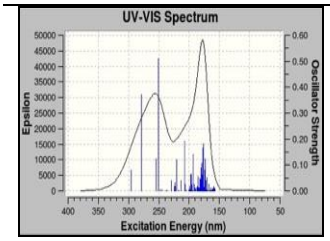




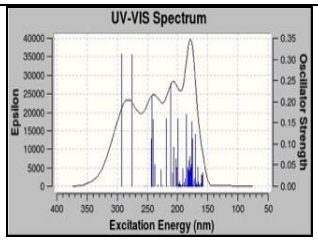


EK F devamı

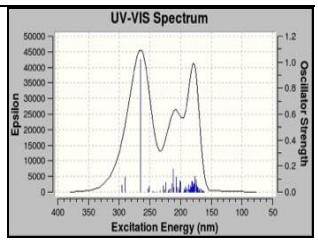
22



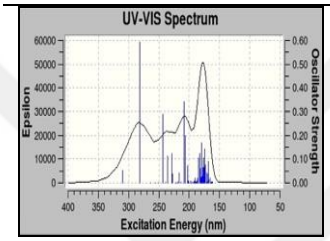
23



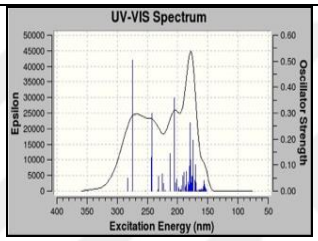
24



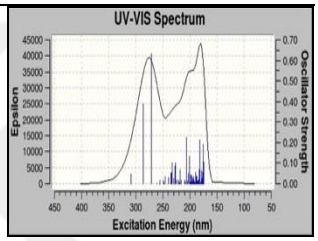
25



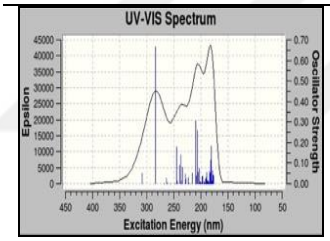
26



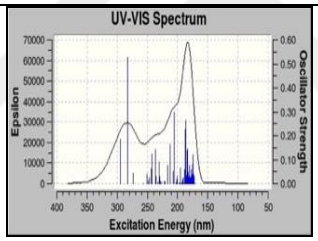
27



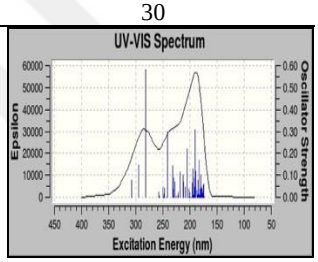
28



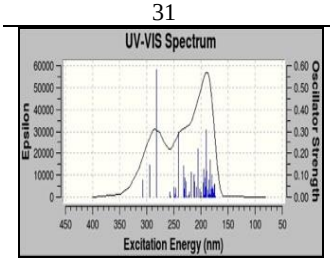
29



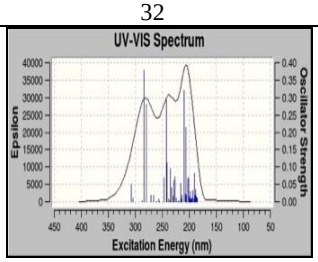
30



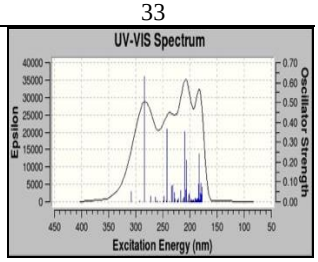
31



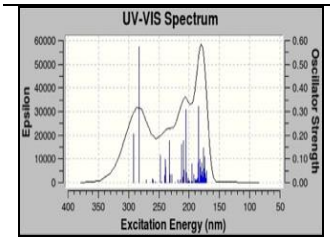
32



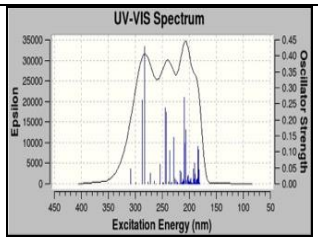
33



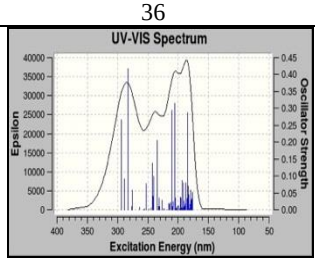
34



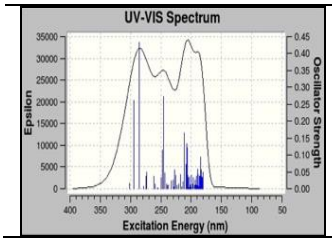
35



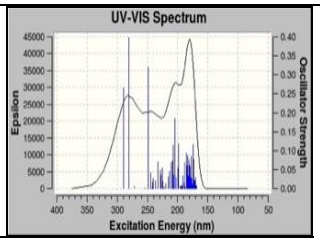
36



37



38

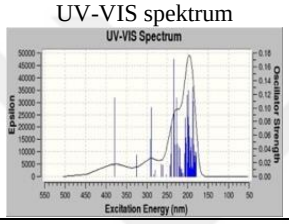
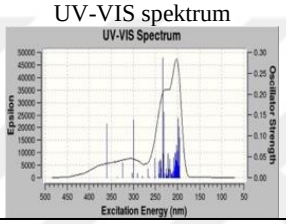
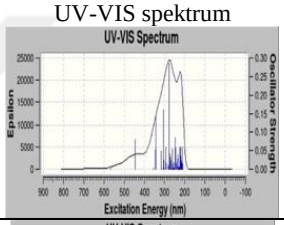
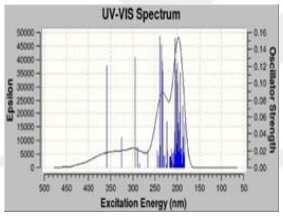
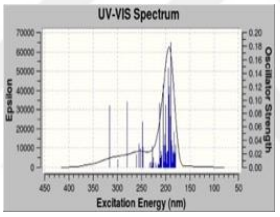
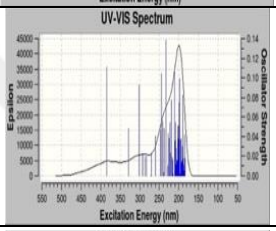
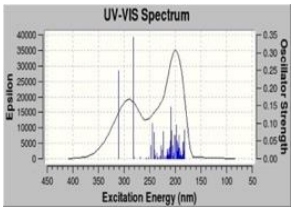
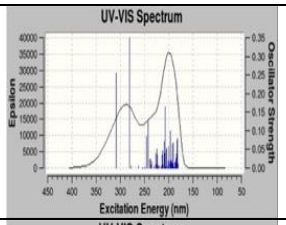
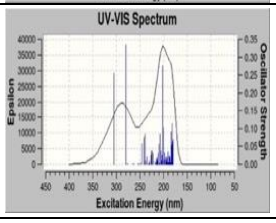
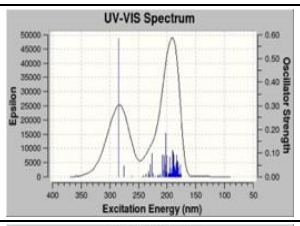
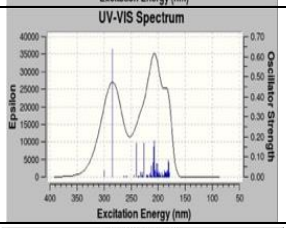
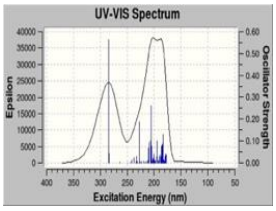
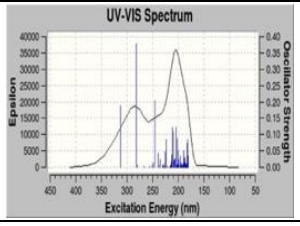
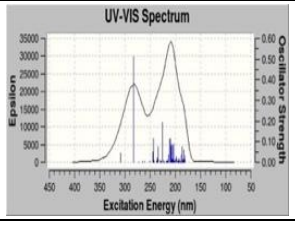
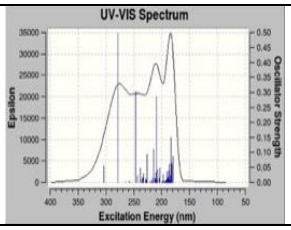


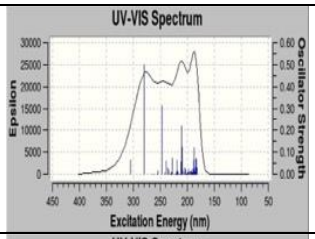
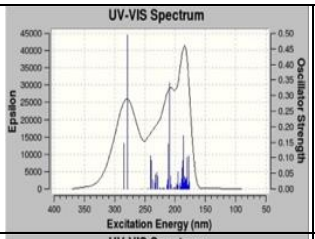
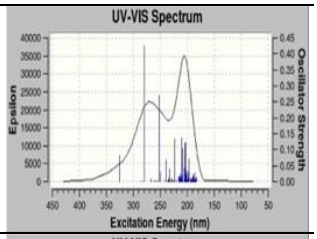
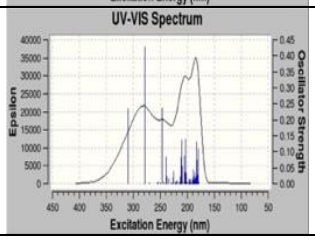
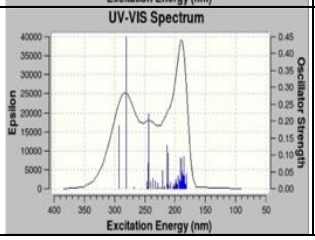
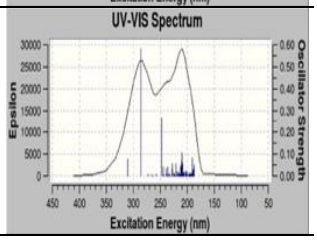
39

40	41

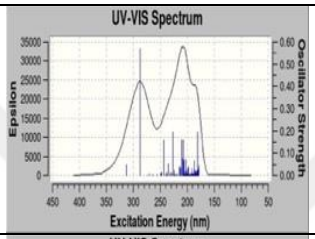
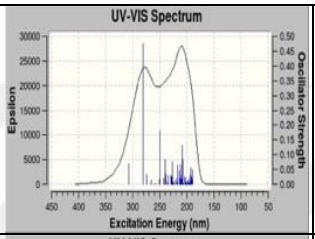
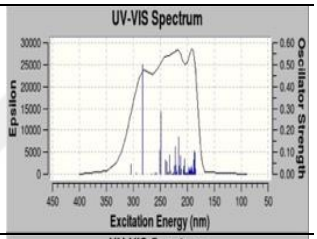
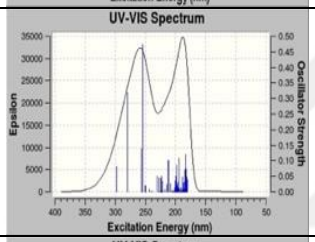
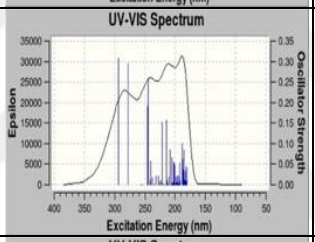
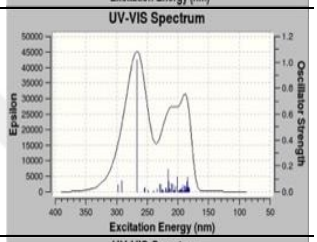
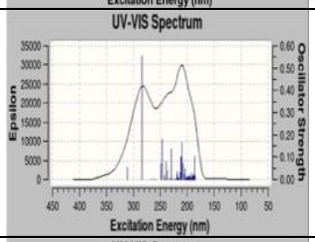
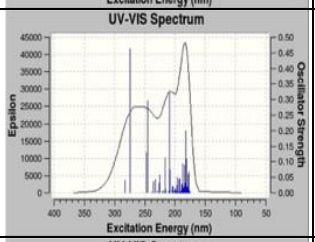
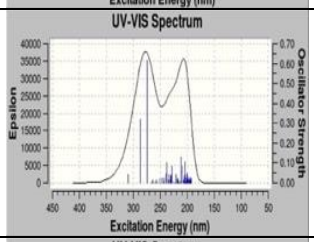
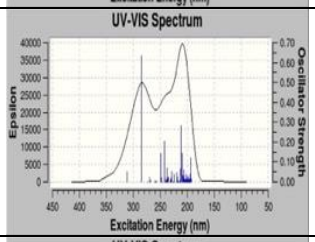
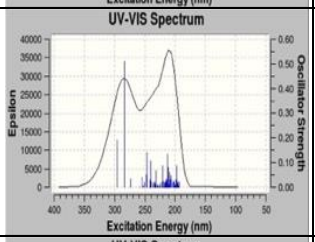
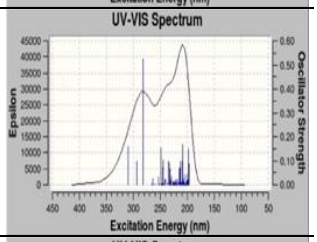
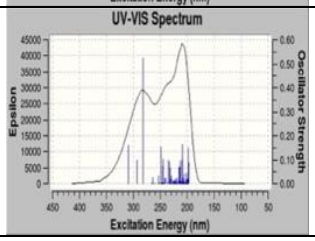
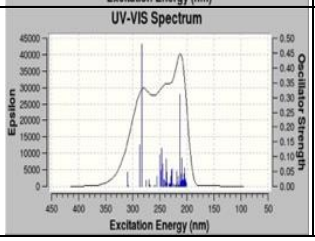
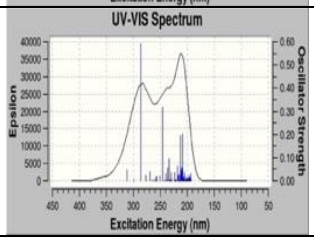
EK F devamı

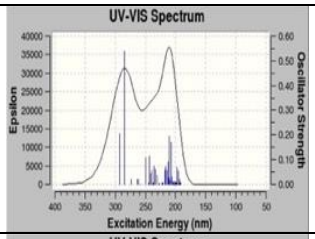
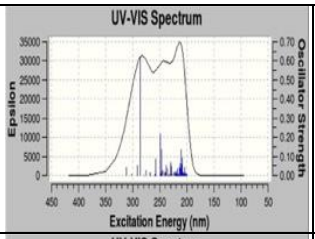
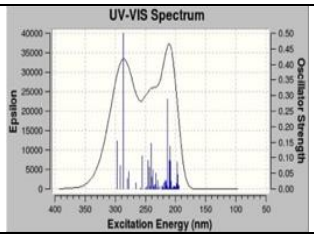
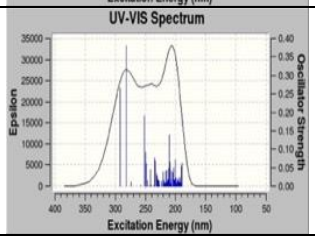
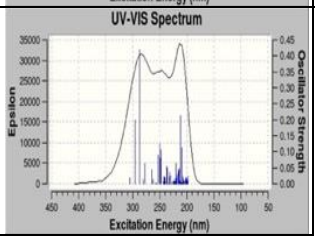
2. Gaz fazında 6-311G(2d,2p) baz seti kullanılarak araştırılan tüm Benzimidazol türevleri için UV-VIS spektrumu

	UV-VIS spektrum		UV-VIS spektrum		UV-VIS spektrum
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	

16		17		18	
19		20		21	

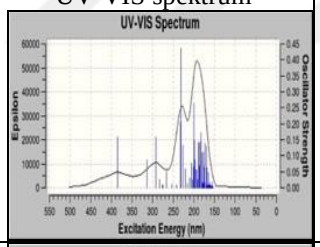
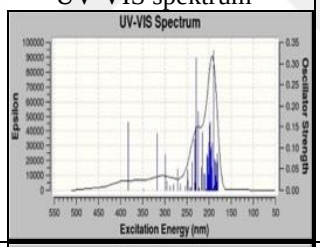
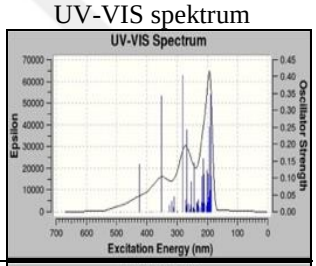
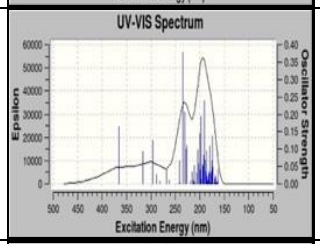
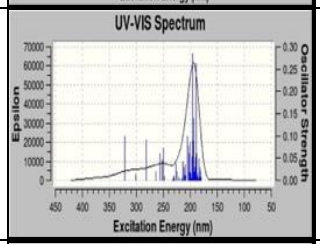
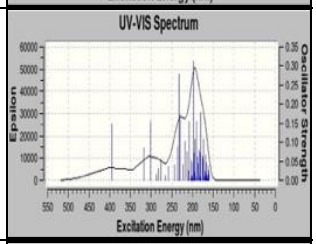
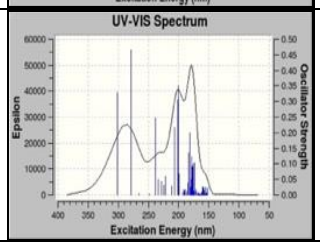
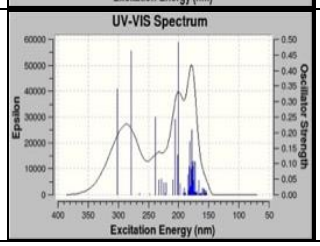
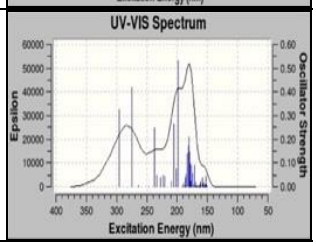
EK F devamı

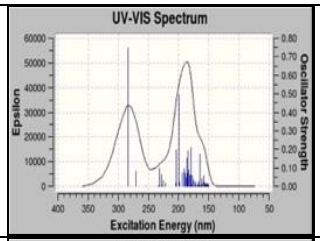
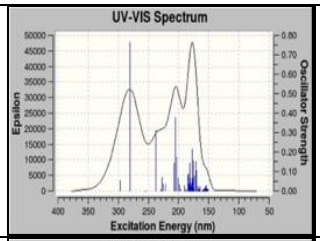
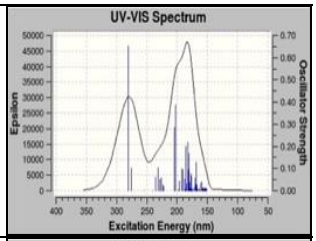
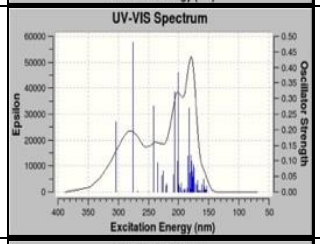
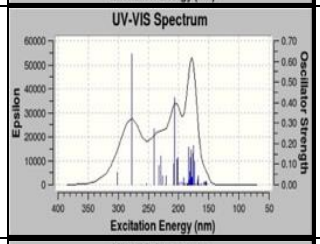
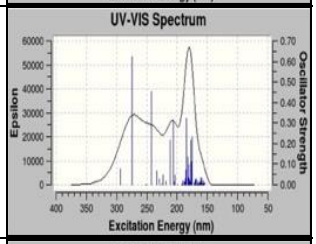
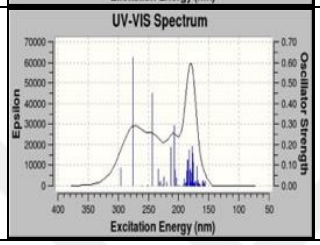
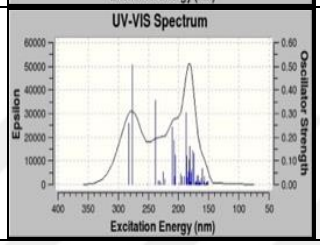
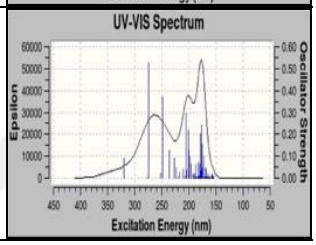
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

37		38		39	
40		41			

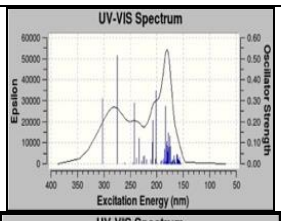
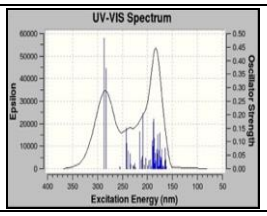
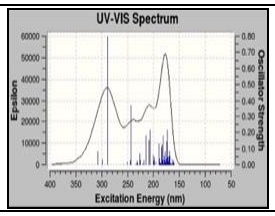
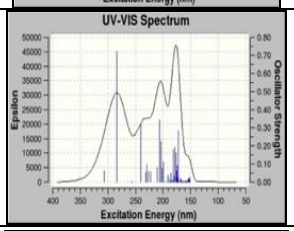
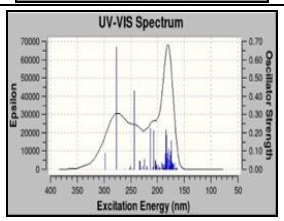
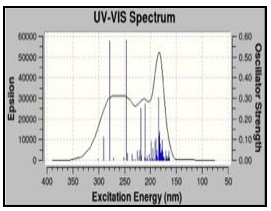
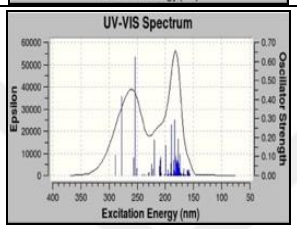
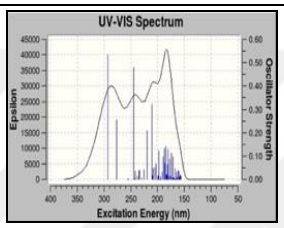
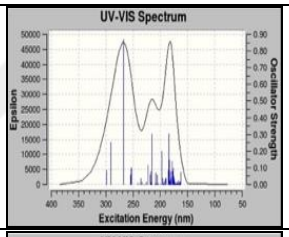
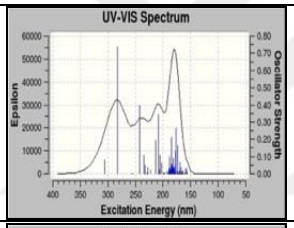
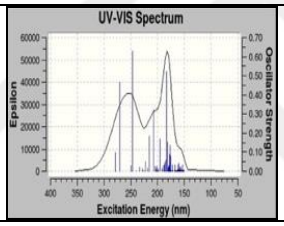
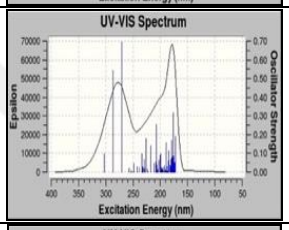
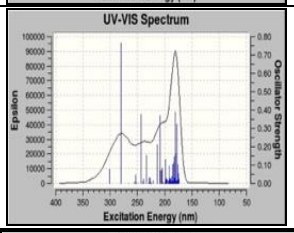
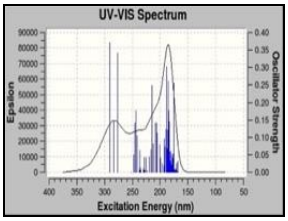
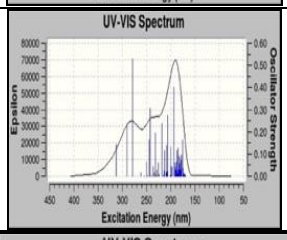
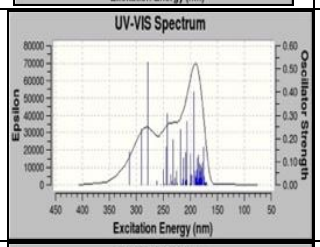
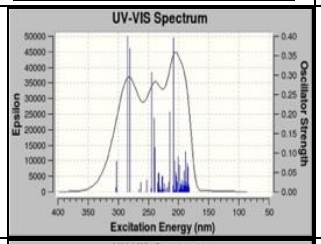
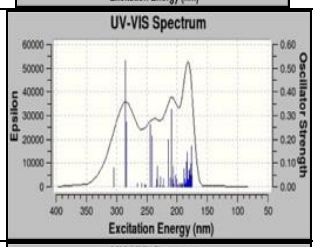
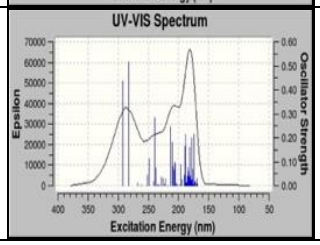
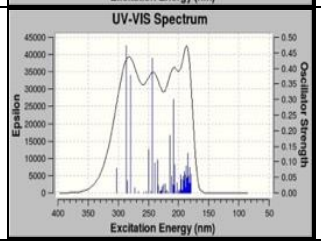
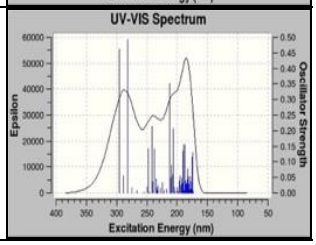
EK F devamı

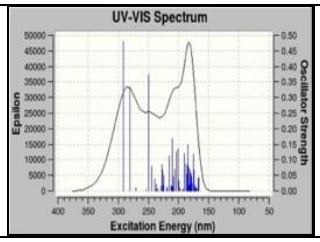
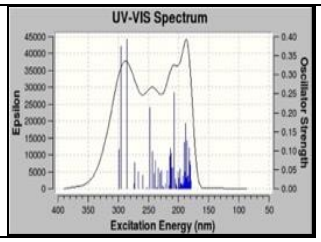
3. Su fazında 6-311G(d,p) baz seti kullanılarak araştırılan tüm Benzimidazol türevleri için UV-VIS spektrumu

	UV-VIS spektrum		UV-VIS spektrum		UV-VIS spektrum
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	

10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	

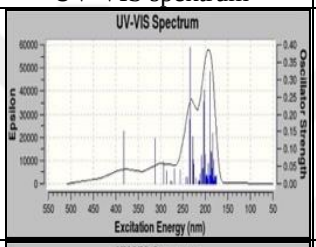
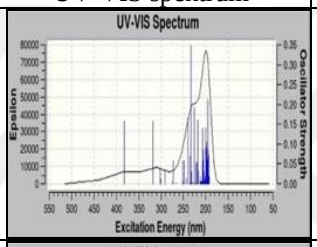
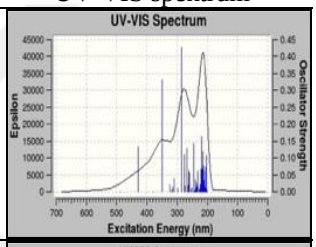
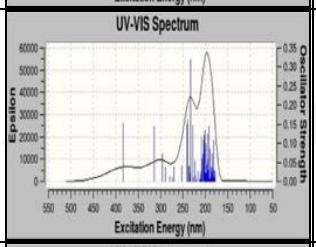
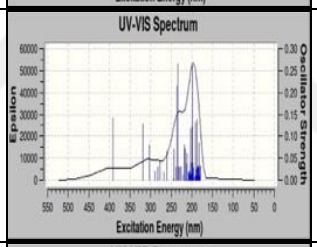
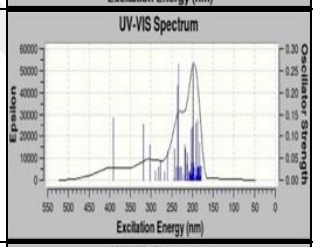
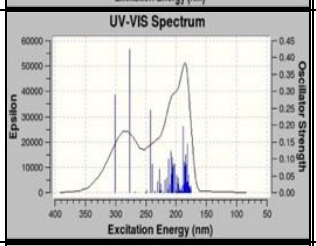
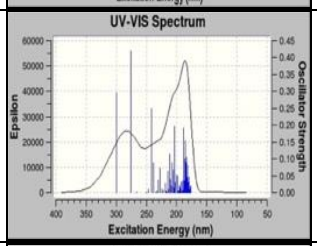
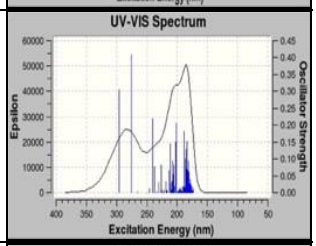
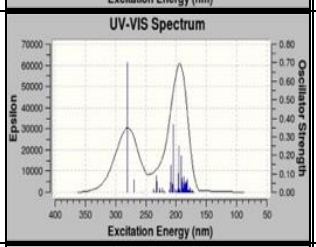
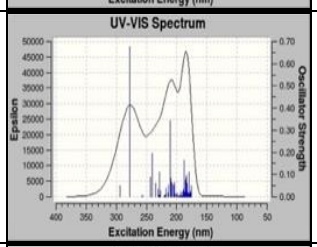
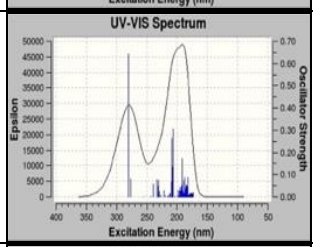
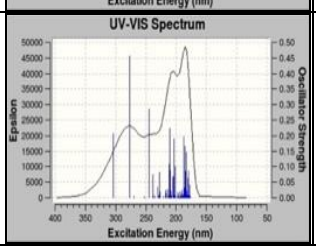
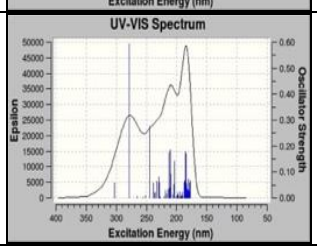
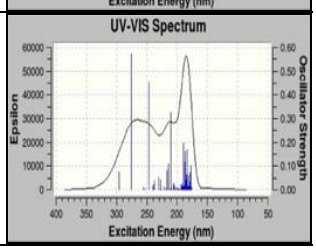
EK F devamı

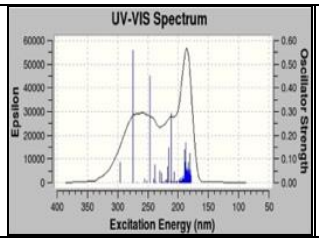
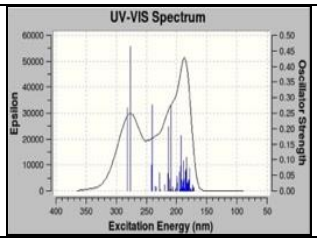
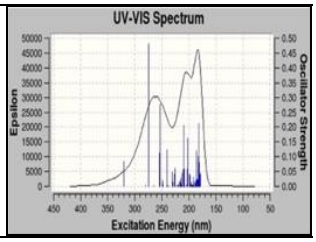
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	

40		41	

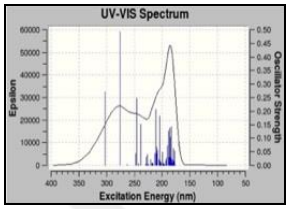
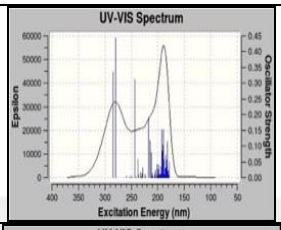
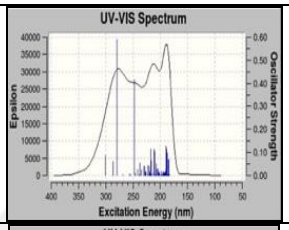
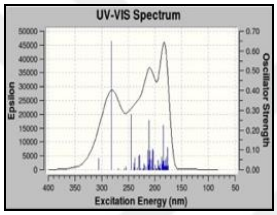
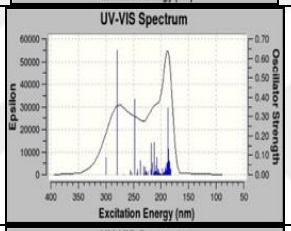
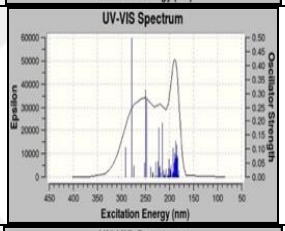
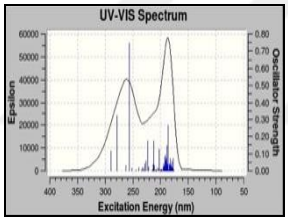
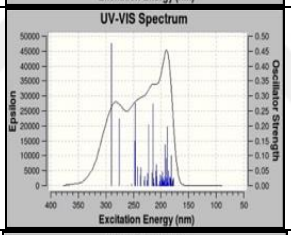
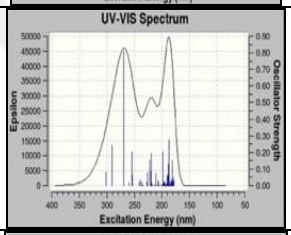
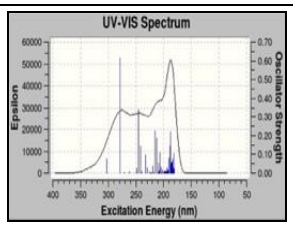
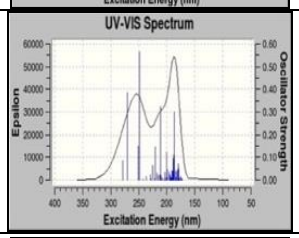
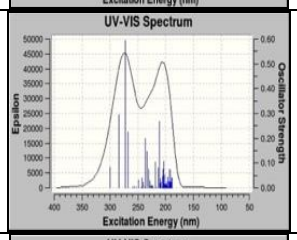
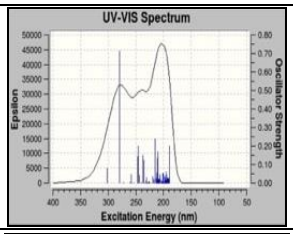
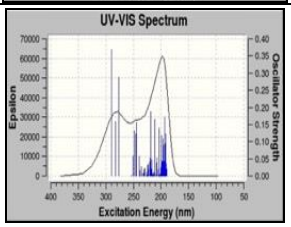
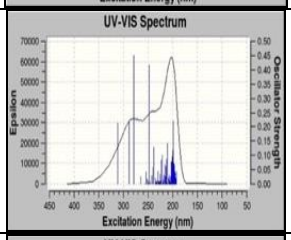
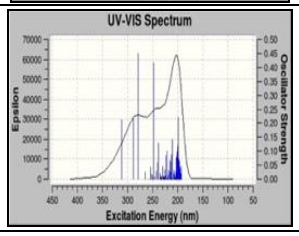
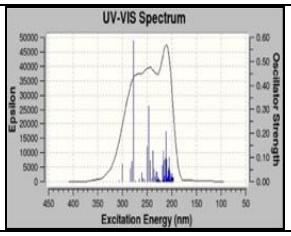
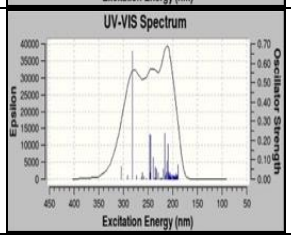
EK F devamı

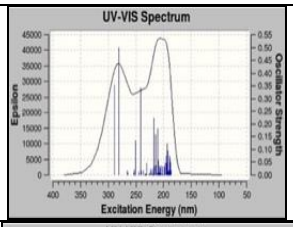
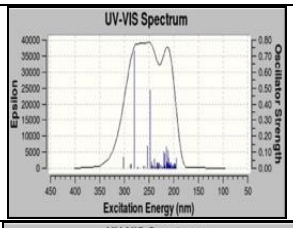
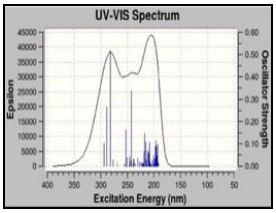
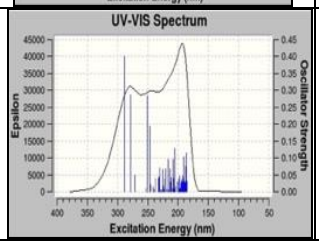
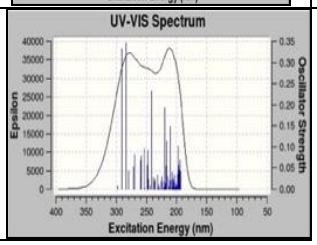
4. Su fazında 6-311G(2d,2p) baz seti kullanılarak araştırılan tüm Benzimidazol türevleri için UV-VIS spektrumu

	UV-VIS spektrum		UV-VIS spektrum		UV-VIS spektrum
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	

16		17		18	

EK F devamı

19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

37		38		39	
40		41			

EK G. NPA analizi

1. B3LYP/6-311G(2d,2p) ile gaz fazında araştırılan tüm bileşikler için NPA analizi

1		2		3		4		5		6	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C5	0,07	C4	0,08	C3	0,22	C4	0,22	C1	0,20	C4	0,22
C6	-0,98	C5	0,70	C4	-0,12	C5	-0,13	C2	0,07	C5	-0,13
C7	0,20	C6	-0,11	C5	0,31	C6	0,31	C3	0,23	C6	0,31
C9	0,21	C8	0,80	C7	0,26	C8	0,81	C4	0,74	C8	0,81
C5	0,07	C4	0,08	C3	0,22	C4	0,22	C1	0,20	C4	0,22
C6	-0,98	C5	0,70	C4	-0,12	C5	-0,13	C2	0,07	C5	-0,13
C8	-0,75	C7	-0,24	C6	-0,22	C7	-0,24	C5	-0,31	C7	-0,24
C12	-0,01	C9	-0,42	C8	-0,20	C9	-0,19	C6	0,04	C9	-0,01
C13	-0,32	C10	-0,19	C9	-0,20	C10	-0,20	C12	-0,06	C10	-0,23
C14	-0,21	C11	0,27	C10	0,30	C11	0,29	C13	-0,17	C11	0,31
C15	-0,13	C12	-0,10	C11	-0,09	C12	-0,09	C14	-0,21	C12	-0,09
C16	-0,16	C13	-0,14	C12	-0,14	C13	-0,14	C15	-0,18	C13	-0,15
C17	-0,20	C14	-0,18	C13	-0,18	C14	-0,18	C17	-0,02	C14	-0,18
C18	-0,20	C15	-0,20	C14	-0,20	C15	-0,21	C19	-0,20	C15	-0,21
C19	-0,21	C16	-0,20	C15	-0,21	C16	-0,20	O32	-0,55	C16	-0,20
C20	-0,01	C44	-0,02	C16	0,00	C17	0,00			C17	0,00
O1	-0,71	C45	-0,24	C43	-0,02	O1	-0,62			O1	-0,62
O44	-0,58	C46	-0,23	C44	-0,25	O34	-0,56			O43	-0,68
		C47	0,33	C45	-0,24						
		C49	-0,17	C46	0,35						
		C51	-0,28	C48	-0,16						
		O1	-0,62	C50	-0,30						
		O34	-0,57	O33	-0,55						
		O54	-0,57	O53	-0,56						
		O61	-0,74	O60	-0,73						
7		8		9		10		11		12	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	-0,37	C1	0,15	C1	0,15	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,89
C2	-0,16	C2	0,07	C2	0,07	C2	0,11	C2	0,13	C2	-0,35
C43	0,36	C44	0,41	C33	0,36	C33	0,37	C32	0,39	C32	0,42
C1	-0,37	C1	0,15	C1	0,15	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,89
C2	-0,16	C2	0,07	C2	0,07	C2	0,11	C2	0,13	C2	-0,35
C3	0,23	C3	0,33	C3	0,34	C3	-0,19	C3	-0,23	C3	-0,21
C4	-0,64	C4	-0,39	C4	-0,31	C4	-0,22	C4	-0,21	C4	-0,21

C5	-0,22	C5	-0,19	C5	-0,19	C5	-0,21	C5	-0,30	C5	-0,22
C6	-0,42	C6	-0,27	C6	-0,27	C6	-0,24	C6	0,31	C6	-0,22
C23	-0,16	C12	-0,14	C13	-0,71	C12	-0,65	C11	-0,29	C11	-0,19
C24	-0,18	C13	-0,18	C14	-0,23	C13	-0,24	C12	-0,21	C12	-0,19
C25	-0,26	C14	-0,26	C15	0,39	C14	0,39	C13	-0,94	C13	-0,17
C26	-0,21	C15	-0,21	C16	-0,23	C15	-0,23	C14	-0,23	C14	-0,20
C28	-0,27	C17	-0,27	C18	-0,55	C17	-0,52	C16	-0,52	C16	-0,20
C30	-0,02	C19	-0,01	C20	-0,04	C19	-0,04	C18	-0,04	C18	-0,01
O11	0,11	O32	-0,58	O11	-0,53	O38	-0,60			O37	-0,60
		O37	-0,60								
13		14		15		16		17		18	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,93	C1	-0,38	C1	0,11	C1	-0,45	C1	0,10	C1	0,11
C2	-0,39	C2	0,00	C2	0,09	C2	0,02	C2	0,15	C2	0,09
C31	0,26	C31	0,57	C31	0,38	C31	-0,23	C31	0,32	C31	0,27
C1	0,93	C1	-0,38	C1	0,11	C1	-0,45	C1	0,10	C1	0,11

EK G devamı

C2	-0,39	C2	0,00	C2	0,09	C2	0,02	C2	0,15	C2	0,09
C3	0,32	C3	-0,73	C3	-0,05	C3	-0,17	C3	-0,17	C3	0,32
C4	-0,30	C4	0,22	C4	-0,23	C4	-0,24	C4	-0,17	C4	-0,29
C5	-0,20	C5	-0,72	C5	-0,29	C5	-0,29	C5	-0,29	C5	-0,28
C6	-0,31	C6	0,24	C6	0,31	C6	0,26	C6	0,33	C6	0,28
C11	0,45	C11	-0,21	C11	-0,56	C11	0,71	C11	0,41	C11	0,75
C12	0,20	C12	-0,16	C12	0,45	C12	-0,90	C12	-0,62	C12	-0,91
C13	-0,59	C13	-0,18	C13	-0,91	C13	-0,55	C13	0,17	C13	-0,59
C14	-0,50	C14	-0,21	C14	-0,34	C14	0,23	C14	-0,36	C14	0,25
C16	-0,24	C16	-0,21	C16	-0,36	C16	-0,25	C16	-0,44	C16	-0,25
C18	-0,03	C18	-0,02	C18	-0,09	C18	-0,49	C18	-0,08	C18	-0,50
O36	-0,60	O36	-0,60	O36	-0,60	O36	-0,61	O36	-0,60	O36	-0,60
O47	-0,53	O43	-0,57	O43	-0,55	O43	-0,57	O43	-0,55	O43	-0,55
										O48	-0,53
19		20		21		22		23		24	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,12	C1	0,12	C1	0,11	C1	0,38	C1	0,12	C1	-0,31
C2	0,09	C2	0,09	C2	0,10	C2	-0,46	C2	0,10	C2	0,78
C31	0,40	C31	0,40	C31	0,39	C31	-0,04	C31	0,42	C30	0,21
C1	0,12	C1	0,12	C1	0,11	C1	0,38	C1	0,12	C1	-0,31
C2	0,09	C2	0,09	C2	0,10	C2	-0,46	C2	0,10	C2	0,78
C3	0,34	C3	0,34	C3	0,32	C3	-0,76	C3	-0,13	C3	-0,36
C4	-0,29	C4	-0,29	C4	-0,30	C4	0,22	C4	-0,21	C4	-0,55
C5	-0,22	C5	-0,22	C5	-0,24	C5	-0,73	C5	-0,29	C5	-0,35
C6	-0,09	C6	-0,09	C6	-0,10	C6	0,10	C6	0,31	C6	0,31
C11	-0,29	C11	-0,29	C11	-0,32	C11	-0,11	C11	-0,23	C10	-0,12
C12	-0,79	C12	-0,79	C12	-0,81	C12	-0,16	C12	-0,62	C11	-0,52
C13	-0,87	C13	-0,87	C13	-0,85	C13	-0,19	C13	-0,80	C12	0,21
C14	-0,23	C14	-0,23	C14	-0,25	C14	-0,20	C14	-0,39	C13	-0,27
C16	-0,49	C16	-0,49	C16	-0,51	C16	-0,20	C16	-0,22	C15	-0,50
C18	-0,03	C18	-0,03	C18	-0,04	C18	-0,01	C18	-0,03	C17	-0,03
O36	-0,60	O36	-0,60	O36	-0,63	O32	-0,57	O32	-0,55	O35	-0,60
								O42	-0,64	O42	-0,55
25		26		27		28		29		30	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,12	C1	0,90	C1	-0,41	C1	0,11	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,10	C2	-0,31	C2	-0,36	C2	0,11	C2	0,12	C2	0,11
C30	0,29	C30	0,45	C30	0,94	C30	0,43	C30	0,29	C30	0,44
C1	0,12	C1	0,90	C1	-0,41	C1	0,11	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,10	C2	-0,31	C2	-0,36	C2	0,11	C2	0,12	C2	0,11
C3	-0,09	C3	-0,37	C3	-0,51	C3	-0,11	C3	-0,18	C3	-0,10
C4	-0,18	C4	-0,08	C4	0,06	C4	-0,05	C4	-0,15	C4	-0,08

C5	-0,27	C5	-0,34	C5	-0,72	C5	-0,29	C5	-0,28	C5	-0,27
C6	0,32	C6	0,07	C6	0,13	C6	0,32	C6	0,32	C6	0,32
C10	0,49	C10	-0,10	C10	-0,71	C10	-0,17	C10	0,43	C10	-0,11
C11	-0,65	C11	-0,15	C11	-0,38	C11	-0,27	C11	-0,61	C11	-0,21
C12	0,26	C12	-0,18	C12	-0,35	C12	-0,87	C12	0,19	C12	-0,85
C13	-0,39	C13	-0,20	C13	-0,25	C13	-0,42	C13	-0,34	C13	-0,37
C15	-0,47	C15	-0,20	C15	-0,23	C15	-0,89	C15	-0,47	C15	-0,21
C17	-0,08	C17	0,00	C17	-0,01	C17	-0,10	C17	-0,08	C17	-0,05
O35	-0,60	O35	-0,60	O35	-0,61	O35	-0,60	O35	-0,60	O35	-0,60
O42	-0,55	O42	-0,56	O42	-0,56	O42	-0,55	O42	-0,55	O42	-0,55
31		32		33		34		35		36	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	-0,18	C1	0,09	C1	0,09	C1	0,09	C1	-0,05	C1	-0,44
C2	-0,40	C2	0,24	C2	0,15	C2	0,15	C2	-0,54	C2	0,90
C30	0,11	C30	0,05	C30	0,42	C30	0,42	C30	0,40	C30	0,59
C1	-0,18	C1	0,09	C1	0,09	C1	0,09	C1	-0,05	C1	-0,44

EK G devamı

C2	-0,40	C2	0,24	C2	0,15	C2	0,15	C2	-0,54	C2	0,90
C3	-0,68	C3	-0,79	C3	-0,26	C3	-0,26	C3	0,30	C3	-0,33
C4	-0,70	C4	0,43	C4	0,02	C4	0,02	C4	0,46	C4	-0,08
C5	-0,36	C5	-0,50	C5	-0,31	C5	-0,31	C5	-0,86	C5	-0,29
C6	-0,13	C6	0,18	C6	0,32	C6	0,32	C6	0,28	C6	0,30
C10	-0,51	C10	0,35	C10	-0,13	C10	-0,13	C10	-0,34	C10	-0,98
C11	-0,56	C11	-0,28	C11	-0,38	C11	-0,38	C11	-0,54	C11	0,26
C12	-0,22	C12	-0,30	C12	-0,20	C12	-0,20	C12	-0,53	C12	-0,27
C13	0,23	C13	-0,39	C13	-0,47	C13	-0,47	C13	0,25	C13	0,19
C15	-0,28	C15	-0,27	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,36	C15	-0,51
C17	-0,52	C17	0,59	C17	-0,20	C17	-0,20	C17	-0,43	C17	-0,54
C48	-0,31	C52	0,61	C52	-0,05	C52	-0,05	C51	-0,10	C51	-0,07
C49	-0,04	C55	-0,25	C55	-0,29	C55	-0,29	C52	-0,47	C52	0,06
C52	-0,20	C56	-0,52	C56	-0,21	C56	-0,21	C53	-0,18	C53	-0,16
C53	-0,20	C57	0,09	C57	0,31	C57	0,31	C54	-0,27	C54	-0,23
C54	-0,20	C59	-0,14	C59	-0,27	C59	-0,27	C55	-0,22	C56	0,05
C56	-0,19	C62	0,16	C62	0,29	C62	0,29	C57	-0,19	O35	-0,60
O35	-0,61	O35	-0,38	O35	-0,60	O35	-0,60	O35	-0,60	O42	-0,55
O42	-0,57	O42	-0,50	O42	-0,62	O42	-0,62	O42	-0,56		
		O61	-0,49	O61	-0,53	O61	-0,53	O62	-0,49		
				O65	-0,53	O65	-0,53				
37		38		39		40		41			
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük		
C1	0,80	C1	0,82	C1	-0,09	C1	0,29	C1	0,77		
C2	-0,47	C2	-0,37	C2	-0,34	C2	-0,36	C2	-0,17		
C30	-0,24	C30	0,09	C30	0,53	C30	0,05	C30	0,37		
C1	0,80	C1	0,82	C1	-0,09	C1	0,29	C1	0,77		
C2	-0,47	C2	-0,37	C2	-0,34	C2	-0,36	C2	-0,17		
C3	-0,38	C3	-0,66	C3	-0,40	C3	-0,72	C3	-0,59		
C4	0,01	C4	-0,68	C4	-0,02	C4	-0,17	C4	-0,07		
C5	-0,38	C5	-0,39	C5	-0,36	C5	-0,41	C5	-0,39		
C6	0,04	C6	0,02	C6	-0,14	C6	-0,13	C6	0,01		
C10	-0,13	C10	-0,10	C10	-0,19	C10	-0,17	C10	-0,11		
C11	-0,15	C11	-0,15	C11	-0,18	C11	-0,17	C11	-0,16		
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,20	C12	-0,19	C12	-0,19		
C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,22	C13	-0,20	C13	-0,20		
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20		
C17	-0,01	C17	-0,01	C17	-0,02	C17	-0,01	C17	-0,01		
C50	-0,10	C50	-0,08	C50	-0,09	C50	-0,09	C51	-0,47		
C51	0,56	C51	0,08	C51	0,07	C51	0,05	C52	0,16		
C52	-0,16	C52	-0,14	C52	-0,15	C52	-0,15	C57	-0,51		
C53	-0,27	C53	-0,26	C53	-0,27	C53	-0,26	C58	-0,21		

C55	0,06	C55	0,07	C55	0,07	C55	0,07	O35	-0,60
O35	-0,60	O35	-0,60	O35	-0,60	O35	-0,60	O42	-0,63
O42	-0,61	O42	-0,59	O42	-0,57	O42	-0,59		
O59	-0,55					O64	-0,68		

EK G devamı

2. B3LYP/6-311G(d,p) ile su fazında araştırılan tüm bileşikler için NPA analizi

1		2		3		4		5		6	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C5	0,21	C4	0,23	C3	0,22	C4	0,23	C1	0,19	C4	0,21
C6	-0,13	C5	-0,13	C4	-0,12	C5	-0,14	C2	0,07	C5	-0,13
C7	0,32	C6	0,33	C5	0,33	C6	0,33	C3	0,24	C6	0,33
C9	0,81	C8	0,82	C7	0,29	C8	0,82	C4	0,74	C8	0,82
C5	0,21	C4	0,23	C3	0,22	C4	0,23	C1	0,19	C4	0,21
C6	-0,13	C5	-0,13	C4	-0,12	C5	-0,14	C2	0,07	C5	-0,13
C8	-0,23	C7	-0,23	C6	-0,22	C7	-0,24	C5	-0,33	C7	-0,24
C12	-0,26	C9	-0,20	C8	-0,20	C9	-0,19	C6	0,06	C9	-0,01
C13	-0,18	C10	-0,19	C9	-0,19	C10	-0,19	C12	-0,06	C10	-0,22
C14	0,32	C11	0,29	C10	0,30	C11	0,29	C13	-0,18	C11	0,31
C15	-0,09	C12	-0,09	C11	-0,09	C12	-0,10	C14	-0,21	C12	-0,10
C16	-0,16	C13	-0,15	C12	-0,15	C13	-0,16	C15	-0,19	C13	-0,16
C17	-0,18	C14	-0,18	C13	-0,18	C14	-0,18	C17	-0,01	C14	-0,18
C18	-0,21	C15	-0,21	C14	-0,21	C15	-0,21	C19	-0,21	C15	-0,21
C19	-0,20	C16	-0,21	C15	-0,21	C16	-0,21	O32	-0,57	C16	-0,21
C20	0,00	C17	0,00	C16	0,01	C17	0,01			C17	0,00
O1	-0,69	C44	-0,02	C43	-0,02	O1	-0,66			O1	-0,67
O44	-0,53	C45	-0,26	C44	-0,26	O34	-0,57			O43	-0,69
		C46	-0,24	C45	-0,24						
		C47	0,34	C46	0,34						
		C49	-0,17	C48	-0,17						
		C51	-0,30	C50	-0,30						
		O1	-0,66	O33	-0,56						
		O34	-0,57	O53	-0,57						
		O54	-0,57	O60	-0,75						
		O61	-0,75								

7		8		9		10		11		12	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,15	C1	0,15	C1	0,15	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,13
C2	0,07	C2	0,07	C2	0,07	C2	0,12	C2	0,13	C2	0,12
C43	0,43	C44	0,43	C33	0,43	C33	0,44	C32	0,44	C32	0,44
C1	0,15	C1	0,15	C1	0,15	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,13
C2	0,07	C2	0,07	C2	0,07	C2	0,12	C2	0,13	C2	0,12
C3	0,33	C3	0,33	C3	0,33	C3	-0,21	C3	-0,25	C3	-0,23
C4	-0,33	C4	-0,32	C4	-0,33	C4	-0,23	C4	-0,20	C4	-0,22
C5	-0,18	C5	-0,18	C5	-0,19	C5	-0,21	C5	-0,31	C5	-0,22
C6	-0,28	C6	-0,28	C6	-0,28	C6	-0,24	C6	0,31	C6	-0,04
C23	-0,11	C12	-0,11	C13	-0,11	C12	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,11
C24	-0,19	C13	-0,19	C14	-0,19	C13	-0,19	C12	-0,18	C12	-0,18
C25	-0,16	C14	-0,16	C15	-0,16	C14	-0,16	C13	-0,16	C13	-0,17
C26	-0,21	C15	-0,21	C16	-0,21	C15	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,20
C28	-0,20	C17	-0,20	C18	-0,20	C17	-0,20	C16	-0,21	C16	-0,21
C30	-0,01	C19	-0,01	C20	-0,01	C19	0,00	C18	0,00	C18	0,00
O11	-0,56	O32	-0,56	O11	-0,53	O38	-0,59	O37	-0,58	O37	-0,58
		O37	-0,59								

13		14		15		16		17		18	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,15	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,11
C2	0,08	C2	0,13	C2	0,10	C2	0,10	C2	0,15	C2	0,09
C31	0,43	C31	0,44	C31	0,45	C31	0,45	C31	0,45	C31	0,43
C1	0,15	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,11
C2	0,08	C2	0,13	C2	0,10	C2	0,10	C2	0,15	C2	0,09
C3	0,32	C3	-0,05	C3	-0,05	C3	-0,12	C3	-0,21	C3	0,30

C4	-0,32	C4	-0,21	C4	-0,23	C4	-0,23	C4	-0,17	C4	-0,31

EK G devamı

C5	-0,19	C5	-0,30	C5	-0,29	C5	-0,29	C5	-0,30	C5	-0,29
C6	-0,07	C6	0,30	C6	0,31	C6	0,31	C6	0,33	C6	0,28
C11	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,11
C12	-0,19	C12	-0,16	C12	-0,16	C12	-0,16	C12	-0,16	C12	-0,16
C13	-0,16	C13	-0,19	C13	-0,18	C13	-0,18	C13	-0,18	C13	-0,19
C14	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,21
C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20
C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00
O36	-0,59	O36	-0,59	O36	-0,59	O36	-0,59	O36	-0,59	O36	-0,59
O47	-0,53	O43	-0,54	O43	-0,54	O43	-0,54	O43	-0,53	O43	-0,55
										O48	-0,53

19		20		21		22		23		24	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,12	C1	0,12	C1	0,12	C1	0,10	C1	0,12	C1	0,11
C2	0,10	C2	0,10	C2	0,10	C2	0,13	C2	0,10	C2	0,12
C31	0,44	C31	0,46	C31	0,44	C31	0,43	C31	0,45	C30	0,45
C1	0,12	C1	0,12	C1	0,12	C1	0,10	C1	0,12	C1	0,11
C2	0,10	C2	0,10	C2	0,10	C2	0,13	C2	0,10	C2	0,12
C3	0,33	C3	-0,09	C3	-0,12	C3	-0,05	C3	-0,12	C3	-0,16
C4	-0,31	C4	-0,23	C4	-0,23	C4	-0,21	C4	-0,23	C4	-0,11
C5	-0,21	C5	-0,22	C5	-0,29	C5	-0,30	C5	-0,29	C5	-0,32
C6	-0,07	C6	-0,11	C6	0,31	C6	0,30	C6	0,31	C6	0,33
C11	-0,11	C11	-0,12	C11	-0,11	C11	-0,11	C11	-0,12	C10	-0,11
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,16	C12	-0,16	C12	-0,16	C11	-0,16
C13	-0,16	C13	-0,16	C13	-0,18	C13	-0,18	C13	-0,18	C12	-0,18
C14	-0,20	C14	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,21	C14	-0,21	C13	-0,21
C16	-0,21	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	C16	-0,20	C15	-0,20
C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C18	0,00	C17	0,00
O36	-0,59	O36	-0,59	O32	-0,54	O32	-0,54	O32	-0,54	O35	-0,59
O43	-0,52							O42	-0,68	O42	-0,53

25		26		27		28		29		30	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,13	C1	0,10	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,17	C2	0,10	C2	0,11	C2	0,14	C2	0,11
C30	0,45	C30	0,45	C30	0,46	C30	0,44	C30	0,44	C30	0,45
C1	0,13	C1	0,10	C1	0,14	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,17	C2	0,10	C2	0,11	C2	0,14	C2	0,11
C3	-0,09	C3	-0,24	C3	-0,07	C3	-0,11	C3	-0,21	C3	-0,10
C4	-0,19	C4	-0,05	C4	-0,21	C4	-0,04	C4	-0,16	C4	-0,07
C5	-0,27	C5	-0,33	C5	-0,25	C5	-0,30	C5	-0,29	C5	-0,28
C6	0,32	C6	0,35	C6	0,32	C6	0,32	C6	0,32	C6	0,32
C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,12	C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11
C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18
C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20
C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00
O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59
O42	-0,53	O42	-0,53	O42	-0,53	O42	-0,54	O42	-0,54	O42	-0,54

31		32		33		34		35		36	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,11	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,16	C2	0,16	C2	0,16	C2	0,11	C2	0,11
C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45
C1	0,11	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,11	C1	0,11
C2	0,11	C2	0,16	C2	0,16	C2	0,16	C2	0,11	C2	0,11
C3	-0,11	C3	-0,22	C3	-0,22	C3	-0,22	C3	-0,11	C3	-0,11

C4	-0,03	C4	0,04	C4	0,04	C4	0,04	C4	-0,03	C4	-0,03

EK G devamı

C5	-0,30	C5	-0,31	C5	-0,31	C5	-0,31	C5	-0,30	C5	-0,30
C6	0,32	C6	0,34	C6	0,34	C6	0,34	C6	0,32	C6	0,33
C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11
C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,17
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18
C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20
C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00
C48	-0,42	C52	-0,07	C52	-0,04	C52	-0,04	C51	-0,06	C51	-0,06
C49	-0,03	C55	0,33	C55	-0,29	C55	-0,29	C52	-0,18	C52	0,06
C52	-0,21	C56	-0,20	C56	-0,22	C56	-0,22	C53	-0,19	C53	-0,16
C53	-0,20	C58	-0,29	C57	0,30	C57	0,30	C54	-0,23	C54	-0,23
C54	-0,20	C59	-0,24	C59	-0,29	C59	-0,29	C55	-0,22	C56	0,05
C56	-0,19	C62	-0,18	C62	0,29	C62	0,29	C57	-0,19	O35	-0,58
O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O42	-0,54
O42	-0,54	O42	-0,53	O42	-0,53	O42	-0,53	O42	-0,54		
O65	-0,53	O57	-0,54	O61	-0,53	O61	-0,53	O62	-0,67		
						O65	-0,53				

37		38		39		40		41	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,09	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,10
C2	0,17	C2	0,11	C2	0,17	C2	0,16	C2	0,16
C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45	C30	0,45
C1	0,09	C1	0,11	C1	0,10	C1	0,10	C1	0,10
C2	0,17	C2	0,11	C2	0,17	C2	0,16	C2	0,16
C3	-0,22	C3	-0,11	C3	-0,22	C3	-0,22	C3	-0,21
C4	0,04	C4	-0,03	C4	0,04	C4	0,03	C4	0,03
C5	-0,32	C5	-0,30	C5	-0,32	C5	-0,31	C5	-0,31
C6	0,35	C6	0,33	C6	0,35	C6	0,35	C6	0,34
C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11	C10	-0,11
C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16	C11	-0,16
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,18
C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20
C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00
C50	-0,10	C50	-0,08	C50	-0,08	C50	-0,08	C51	-0,46
C51	0,56	C51	0,11	C51	0,11	C51	0,08	C52	0,18
C52	-0,15	C52	-0,15	C52	-0,15	C52	-0,15	C57	-0,48
C53	-0,27	C53	-0,25	C53	-0,26	C53	-0,25	C58	-0,20
C55	0,07	C55	0,07	C55	0,07	C55	0,07	O35	-0,59
O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O35	-0,59	O42	-0,53
O42	-0,53	O42	-0,54	O42	-0,53	O42	-0,53		
						O64	-0,67		

EK G devamı

3. B3LYP/6-311G(2d,2p) ile su fazındaaraştırılan tüm bileşikler için NPA analizi

1		2		3		4		5		6	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C5	0,01	C4	0,45	C3	-0,13	C4	-0,22	C1	0,18	C4	-0,12
C6	0,16	C5	-0,47	C4	-0,42	C5	-0,18	C2	0,08	C5	-0,20
C7	0,06	C6	1,45	C5	0,84	C6	0,28	C3	0,25	C6	0,01
C9	0,73	C8	1,92	C7	0,26	C8	0,35	C4	0,73	C8	0,80
C5	0,01	C4	0,45	C3	-0,13	C4	-0,22	C1	0,18	C4	-0,12
C6	0,16	C5	-0,47	C4	-0,42	C5	-0,18	C2	0,08	C5	-0,20
C8	0,12	C7	-0,09	C6	-0,24	C7	-0,26	C5	-0,33	C7	-0,25
C12	-0,18	C9	-0,03	C8	-0,64	C9	-0,42	C6	0,07	C9	-0,40
C13	0,03	C10	-0,02	C9	0,21	C10	-0,34	C12	-0,08	C10	-0,21
C14	-0,03	C11	0,59	C10	0,30	C11	0,80	C13	-0,17	C11	0,28
C15	0,46	C12	-0,31	C11	-0,23	C12	-0,10	C14	-0,20	C12	-0,12
C16	-0,09	C13	0,05	C12	-0,16	C13	-0,15	C15	-0,20	C13	-0,16
C17	-0,21	C14	0,03	C13	-0,19	C14	-0,19	C17	-0,02	C14	-0,19
C18	-0,31	C15	-0,17	C14	-0,21	C15	-0,21	C19	-0,20	C15	-0,21
C19	-0,17	C16	-0,17	C15	-0,21	C16	-0,20	O32	-0,58	C16	-0,21
C20	0,54	C17	0,15	C16	0,00	C17	0,01			C17	0,00
O1	-0,60	C44	0,17	C43	-0,13	O1	-0,76			O1	-0,71
O44	-0,49	C45	-0,29	C44	-0,27	O34	-0,83			O43	-0,70
		C46	-0,26	C45	-0,25						
		C47	0,87	C46	0,33						
		C49	0,11	C48	-0,17						
		C51	-0,27	C50	-0,30						
		O1	-1,42	O33	-0,55						
		O34	-1,24	O53	-0,58						
		O54	-1,21	O60	-0,76						
		O61	-0,78								

7		8		9		10		11		12	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,15	C1	0,15	C1	0,15	C1	0,14	C1	-0,04	C1	0,89
C2	0,05	C2	0,05	C2	0,08	C2	0,10	C2	0,27	C2	-0,35
C43	0,21	C3	0,31	C3	0,33	C33	0,39	C32	0,86	C32	1,10
C1	0,15	C4	-0,41	C4	-0,31	C1	0,14	C1	-0,04	C1	0,89
C2	0,05	C5	-0,20	C5	-0,20	C2	0,10	C2	0,27	C2	-0,35
C3	0,32	C6	-0,27	C6	-0,27	C3	-0,21	C3	-0,20	C3	-0,24
C4	-0,41	C12	0,35	C13	-0,95	C4	-0,23	C4	-0,21	C4	-0,22
C5	-0,20	C13	-0,41	C14	-0,94	C5	-0,22	C5	-0,09	C5	-0,23
C6	-0,27	C14	0,04	C15	-0,21	C6	-0,24	C6	0,29	C6	-0,21
C23	0,36	C15	-0,22	C16	-0,22	C12	-0,66	C11	0,15	C11	-0,20
C24	-1,18	C17	-0,54	C18	-0,26	C13	-0,25	C12	-0,04	C12	-0,19
C25	0,05	C19	-0,02	C20	0,00	C14	0,39	C13	-0,09	C13	-0,18
C26	-0,22	O32	-0,61	O11	-0,56	C15	-0,24	C14	-0,20	C14	-0,20
C28	-0,55	O37	-0,61			C17	-0,51	C16	-0,20	C16	-0,20
C30	-0,02					C19	-0,03	C18	0,62	C18	0,00
O11	-0,61					O38	-0,62	O37	-0,41	O37	-0,61
								O44	-0,49		

13		14		15		16		17		18	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,93	C1	0,07	C1	-0,42	C1	0,11	C1	-0,09	C1	-0,39
C2	-0,40	C2	0,09	C2	0,00	C2	0,08	C2	0,32	C2	0,02
C31	0,43	C31	0,25	C31	-0,11	C31	0,28	C31	0,91	C31	-0,21
C1	0,93	C1	0,07	C1	-0,42	C1	0,11	C1	-0,09	C1	-0,39
C2	-0,40	C2	0,09	C2	0,00	C2	0,08	C2	0,32	C2	0,02
C3	0,30	C3	-0,16	C3	-0,17	C3	-0,13	C3	-0,35	C3	0,29

C4	-0,31	C4	-0,22	C4	-0,58	C4	-0,23	C4	0,04	C4	-0,30

EK G devamı

C5	-0,20	C5	-0,30	C5	-0,30	C5	-0,29	C5	-0,42	C5	-0,28
C6	-0,31	C6	0,30	C6	0,26	C6	0,32	C6	0,34	C6	0,28
C11	-0,11	C11	0,76	C11	-0,99	C11	0,75	C11	-0,06	C11	-0,41
C12	-0,19	C12	-0,87	C12	-0,24	C12	-0,91	C12	-0,02	C12	-0,33
C13	-0,17	C13	-0,61	C13	-0,94	C13	-0,53	C13	-0,03	C13	-0,26
C14	-0,20	C14	0,25	C14	-0,30	C14	0,25	C14	-0,14	C14	0,33
C16	-0,20	C16	-0,25	C16	-0,19	C16	-0,26	C16	-0,14	C16	-0,33
C18	0,00	C18	-0,51	C18	-0,08	C18	-0,49	C18	0,12	C18	-0,54
O36	-0,61	O36	-0,61	O36	-0,62	O36	-0,61	O36	-0,98	O36	-0,71
O47	-0,55	O43	-0,56	O43	-0,56	O43	-0,55	O43	-1,23	O43	-0,55
										O48	-0,61

19		20		21		22		23		24	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,13	C1	-0,73	C1	-0,41	C1	-0,42	C1	0,11	C1	-0,31
C2	0,08	C2	0,65	C2	0,04	C2	-0,04	C2	0,09	C2	0,76
C31	0,42	C31	-0,24	C31	0,60	C31	0,63	C31	0,37	C30	0,08
C1	0,13	C1	-0,73	C1	-0,41	C1	-0,42	C1	0,11	C1	-0,31
C2	0,08	C2	0,65	C2	0,04	C2	-0,04	C2	0,09	C2	0,76
C3	0,33	C3	-0,32	C3	-0,20	C3	-0,78	C3	-0,14	C3	-0,37
C4	-0,29	C4	-0,29	C4	-0,25	C4	0,25	C4	-0,21	C4	-0,55
C5	-0,22	C5	-0,26	C5	-0,29	C5	-0,73	C5	-0,29	C5	-0,35
C6	-0,09	C6	-0,18	C6	0,27	C6	0,23	C6	0,32	C6	0,32
C11	-0,25	C11	0,06	C11	-0,46	C11	-0,18	C11	0,38	C10	-0,09
C12	-0,80	C12	-1,33	C12	-0,61	C12	-0,19	C12	-0,72	C11	-0,83
C13	-0,66	C13	-0,51	C13	-0,22	C13	-0,23	C13	0,27	C12	0,16
C14	-0,22	C14	-0,25	C14	-0,90	C14	-0,21	C14	-0,27	C13	-0,39
C16	-0,40	C16	-0,29	C16	-0,24	C16	-0,21	C16	-0,35	C15	-0,54
C18	-0,01	C18	0,00	C18	-0,17	C18	-0,01	C18	-0,02	C17	-0,17
O36	-0,61	O36	-0,63	O32	-0,55	O32	-0,56	O32	-0,55	O35	-0,61
O43	-0,55							O42	-0,70	O42	-0,55

25		26		27		28		29		30	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,41	C1	0,90	C1	0,19	C1	0,01	C1	0,91	C1	0,12
C2	-0,31	C2	-0,31	C2	0,02	C2	-0,55	C2	-0,35	C2	0,11
C30	0,18	C30	0,46	C30	0,95	C30	0,41	C30	0,44	C30	0,46
C1	0,41	C1	0,90	C1	0,19	C1	0,01	C1	0,91	C1	0,12
C2	-0,31	C2	-0,31	C2	0,02	C2	-0,55	C2	-0,35	C2	0,11
C3	-0,15	C3	-0,39	C3	0,57	C3	0,51	C3	-0,21	C3	-0,11
C4	-0,21	C4	-0,08	C4	-0,21	C4	-0,67	C4	-0,16	C4	-0,08
C5	-0,32	C5	-0,33	C5	-0,32	C5	-0,34	C5	-0,29	C5	-0,27
C6	-0,17	C6	0,08	C6	0,93	C6	0,31	C6	0,10	C6	0,33
C10	0,74	C10	-0,11	C10	-0,10	C10	-0,13	C10	-0,11	C10	-0,12
C11	-0,86	C11	-0,16	C11	-0,02	C11	-0,24	C11	-0,16	C11	-0,22
C12	-0,48	C12	-0,18	C12	-0,02	C12	-0,87	C12	-0,18	C12	-0,85
C13	0,24	C13	-0,20	C13	-0,15	C13	-0,39	C13	-0,20	C13	-0,37
C15	-0,26	C15	-0,20	C15	-0,15	C15	-0,21	C15	-0,20	C15	-0,21
C17	-0,49	C17	0,00	C17	0,13	C17	-0,05	C17	0,00	C17	-0,05
O35	-0,61	O35	-0,61	O35	-0,98	O35	-0,61	O35	-0,61	O35	-0,61
O42	-1,24	O42	-0,55	O42	-1,25	O42	-0,55	O42	-0,56	O42	-0,55

31		32		33		34		35		36	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	-0,95	C1	0,27	C1	-0,41	C1	-0,41	C1	0,15	C1	-0,45
C2	0,36	C2	-0,68	C2	-0,41	C2	-0,41	C2	-0,29	C2	0,03
C30	-0,04	C30	1,06	C30	-0,10	C30	-0,10	C30	0,42	C30	-0,21
C1	-0,95	C1	0,27	C1	-0,41	C1	-0,41	C1	0,15	C1	-0,45
C2	0,36	C2	-0,68	C2	-0,41	C2	-0,41	C2	-0,29	C2	0,03
C3	-0,85	C3	0,21	C3	-0,51	C3	-0,51	C3	-0,69	C3	-0,15

C4	-0,67	C4	-0,56	C4	-0,06	C4	-0,06	C4	-0,08	C4	-0,08

EK G devamı

C5	-0,40	C5	-0,47	C5	-0,66	C5	-0,66	C5	-0,32	C5	-0,30
C6	-0,17	C6	-0,14	C6	0,61	C6	0,61	C6	-0,05	C6	-0,28
C10	-0,63	C10	-0,17	C10	-0,16	C10	-0,16	C10	-0,15	C10	0,71
C11	-0,64	C11	-0,18	C11	-0,18	C11	-0,18	C11	-0,55	C11	-0,92
C12	-0,69	C12	-0,21	C12	-0,22	C12	-0,22	C12	-0,19	C12	-0,53
C13	0,24	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	-0,21	C13	0,31	C13	0,22
C15	-0,40	C15	-0,20	C15	-0,21	C15	-0,21	C15	-0,29	C15	-0,25
C17	-0,48	C17	0,00	C17	-0,01	C17	-0,01	C17	-0,41	C17	-0,50
C48	-,0,32	C52	-0,08	C52	-0,15	C52	-0,15	C51	-0,07	C51	-0,07
C49	-0,05	C55	0,33	C55	-0,73	C55	-0,73	C52	-0,20	C52	0,05
C52	-0,21	C56	-0,20	C56	-0,24	C56	-0,24	C53	-0,19	C53	-0,15
C53	-0,20	C58	-0,28	C57	0,20	C57	0,20	C54	-0,23	C54	-0,23
C54	-0,21	C59	-0,24	C59	-0,27	C59	-0,27	C55	-0,22	C56	0,05
C56	-0,20	C62	-0,19	C62	0,28	C62	0,28	C57	-0,19	O35	-0,61
O35	-0,69	O35	-0,61	O35	-0,62	O35	-0,62	O35	-0,61	O42	-0,56
O42	-0,60	O42	-0,58	O42	-0,96	O42	-0,96	O42	-0,56		
		O57	-0,56	O61	-0,58	O61	-0,58	O62	-0,70		
				O65	-0,55	O65	-0,55				

37		38		39		40		41	
Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük	Atom	Yük
C1	0,79	C1	0,82	C1	0,31	C1	0,40	C1	-0,08
C2	-0,50	C2	-0,38	C2	-0,39	C2	-0,31	C2	0,33
C30	-0,22	C30	0,09	C30	0,39	C30	0,19	C30	0,90
C1	0,79	C1	0,82	C1	0,31	C1	0,40	C1	-0,08
C2	-0,50	C2	-0,38	C2	-0,39	C2	-0,31	C2	0,33
C3	-0,42	C3	-0,67	C3	0,56	C3	-0,47	C3	-0,39
C4	-0,06	C4	-0,67	C4	-0,21	C4	-0,72	C4	0,20
C5	-0,62	C5	-0,39	C5	-0,61	C5	-0,82	C5	-0,51
C6	0,02	C6	0,03	C6	-0,18	C6	-0,25	C6	1,14
C10	-0,13	C10	-0,11	C10	-0,13	C10	-0,98	C10	-0,05
C11	-0,17	C11	-0,16	C11	-0,17	C11	-0,19	C11	-0,03
C12	-0,18	C12	-0,18	C12	-0,19	C12	-0,21	C12	-0,04
C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,20	C13	-0,14
C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,20	C15	-0,14
C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,00	C17	0,12
C50	-0,11	C50	-0,08	C50	-0,11	C50	-0,10	C51	0,05
C51	0,56	C51	0,09	C51	0,05	C51	0,05	C52	0,88
C52	-0,15	C52	-0,14	C52	-0,15	C52	-0,15	C57	0,10
C53	-0,27	C53	-0,26	C53	-0,26	C53	-0,25	C58	0,36
C55	0,06	C55	0,06	C55	0,06	C55	0,07	O35	-0,98
O35	-0,61	O35	-0,61	O35	-0,61	O35	-0,62	O42	-1,22
O42	-0,62	O42	-0,59	O42	-0,58	O42	-0,59		
O59	-0,56					O64	-0,70		

EK H. Mikrodenetleyici Programlama ve Kodlama

```
#include <LiquidCrystal.h>
const int needle=13;
const int m1_r=12;
const int m1_l=11;
const int m2_r=10;
const int m2_l=9;
float ldr;
int shake=0;
//////////////color code ///////
#define S0 4
#define S1 5
#define S2 6
#define S3 7
#define sensorOut 8
int frequency = 0;
//////////////////////////////////
void setup() {
pinMode(needle,OUTPUT);
pinMode(m1_r,OUTPUT);
pinMode(m1_l,OUTPUT);
pinMode(m2_r,OUTPUT);
pinMode(m2_l,OUTPUT);
pinMode(S0, OUTPUT);
pinMode(S1, OUTPUT);
pinMode(S2, OUTPUT);
pinMode(S3, OUTPUT);
pinMode(sensorOut, INPUT);
digitalWrite(S0,1);
digitalWrite(S1,0);
Serial.begin(9600);
```

```
}
EK H devamı
void loop() {
ldr=analogRead(A0);
ldr=ldr*(5.0/1023.0);
if(ldr>2.5){digitalWrite(13,1);shake=1;} //finger detect is true
else{digitalWrite(13,0);shake=0;}
if(shake==1){
for(int i=0;i<=1000;i++){delay(7200);}
for(int j=0;j<=6;j++){
digitalWrite(m1_r,1);digitalWrite(m1_l,0); // shake motor 1 for right
digitalWrite(m2_r,1);digitalWrite(m2_l,0); // shake motor 2 for right
delay(5000);
digitalWrite(m1_r,0);digitalWrite(m1_l,1); // shake motor 1 for left
digitalWrite(m2_r,0);digitalWrite(m2_l,1); // shake motor 2 for left
delay(5000);
}
shake=0;
}
color();
}
void color()
{
digitalWrite(S2,LOW);
digitalWrite(S3,LOW);
frequency = pulseIn(sensorOut, LOW);
Serial.print("R= ");
Serial.print(frequency);
Serial.print(" ");
lcd.setCursor(0,0);
lcd.print("R= ");
lcd.print(frequency);
delay(100);
```

```
digitalWrite(S2,HIGH);
EK H devamı
digitalWrite(S3,HIGH);
frequency = pulseIn(sensorOut, LOW);
Serial.print("G= ");
Serial.print(frequency);
Serial.print(" ");
lcd.setCursor(0,0);
lcd.print("G= ");
lcd.print(frequency);
delay(100);
digitalWrite(S2,LOW);
digitalWrite(S3,HIGH);
frequency = pulseIn(sensorOut, LOW);
Serial.print("B= ");
Serial.print(frequency);
Serial.println(" ");
lcd.setCursor(0,0);
lcd.print("B= ");
lcd.print(frequency);
delay(100);
}
```