

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2-SÜBSTİTÜE-METİLTİYOETİLAMİN  
TÜREVLERİNİN KONFORMASYONEL ANALİZİ

136738

Mehmet DURMUŞ  
(141102620000035)

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI  
ORGANİK KİMYA PROGRAMI

DANIŞMAN  
Doç.Dr. Safiye ERDEM

İSTANBUL 2003

136738

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KABUL VE ONAY BELGESİ**

**2-SÜBSTİTÜE-METİLTİYOETİLAMİN  
TÜREVLERİNİN KONFORMASYONEL ANALİZİ**

Mehmet DURMUŞ'un 2-Süstitüe-Metiltiyoetilamin Türevlerinin Konformasyonel Analizi isimli Lisansüstü tez çalışması, M.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 7.7.2003 tarih ve 2003/13-35 sayılı kararı ile oluşturulan jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik kimya Programında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak Kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Safiye ERDEM

Marmara Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Kemal YELEKÇİ

Kadir Has Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Viktorya AVIYENTE

Boğaziçi Üniversitesi

Tezin Savunulduğu Tarih : 11.07.2003

*Safiye ERDEM*  
*Kemal YELEKÇİ*  
*Viktorya AVIYENTE*

**ONAY**

M.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 28.7.2003 tarih ve 2003/15-2 sayılı kararı ile Mehmet DURMUŞ'un Kimya Anabilim Dalı Organik kimya Programında Y.Lisans (MSc.) derecesi alması onanmıştır.

Marmara Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü *Ve K.*

İMZA

MÜHÜR

*Prof. Dr. Kemal Yelekçi*  
*Kemal Yelekçi*

# ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında benden engin bilgisini, tecrübesini ve sabrını esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Safiye Sağ ERDEM'e;

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

Ayrıca çalışmam süresince bana yardımlarıyla destek olan arkadaşım İbrahim YILDIZ'a, bilgisayarları ile hesaplamalarima yardımcı olan Mehmet DOĞAN ve Bircan ECİK'e, evde rahat çalışmam için yardımcı olan Cafer DURMUŞ'a, çalışmalarımı yapabilmem için gerekli hassasiyeti gösteren okul müdürümüz Cevher KAHRAMAN ve tüm öğretmen arkadaşlarıma, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen harika dostlarıma, bu günlere gelmemde çok emeği geçen aileme sonsuz teşekkürler.

Temmuz 2003

Mehmet DURMUŞ

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VI
YENİLİK BEYANI .....	VII
SEMBOL LİSTESİ .....	VIII
KISALTMALAR .....	X
ŞEKİL LİSTESİ .....	XI
TABLO LİSTESİ .....	XIV
BÖLÜM I. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
BÖLÜM II. GENEL BİLGİLER.....	3
II.1. ENZİMLER VE ÖNEMİ.....	3
II.2. ENZİM AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER..	5
II.2.1. pH .....	6
II.2.2. Sıcaklık .....	6
II.2.3. Allosterik Etki.....	7
II.2.4. Substrat Konsantrasyonunun Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi.....	7
II.3. ENZİM İNHİBİSYONU .....	8
II.3.1. Tersinmez (İrreversibl) Enzim İnhibitörleri.....	9
II.3.2. Tersinir (Reversibl) Enzim İnhibitörleri .....	10
II.3.2.1. Kompetatif İnhibisyon .....	10
II.3.2.2. Nonkompetatif İnhibisyon .....	11

II.3.2.1. Unkompetatif İnhibisyon .....	12
<b>II.3.3. Mekanizmaya Dayalı Enzim İnaktivatörleri.....</b>	<b>12</b>
<b>II.4. İLAÇ DİZAYNINDA ENZİM İNAKTİVATÖRLERİNİN ROLÜ.....</b>	<b>12</b>
<b>II.5. MONOAMİN OKSİDAZ ( MAO ) ENZİMİ.....</b>	<b>14</b>
<b>II.5.1. MAO Enziminin Oksidasyon Mekanizmaları.....</b>	<b>17</b>
II.5.1.1. Tek Elektron Transferli Mekanizma.....	17
II.5.1.2 Enzim-Substrat Ara Ürünlerinin İnaktivasyonda Rollerini .....	18
<b>II.6. KONFORMASYONEL ANALİZ .....</b>	<b>21</b>
<b>II.6.1. Eş Yükselti Eğrileri .....</b>	<b>23</b>
<b>II.7. KONFORMASYONEL ETKİLER.....</b>	<b>24</b>
<b>II.7.1. Sterik Etkileşimler .....</b>	<b>24</b>
<b>II.7.2. Gauche Etkisi .....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.3. Anomerik Etki.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.4. Hidrojen Bağı.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.5. Çözücü Etkisi .....</b>	<b>27</b>
<b>II.8. BOLTZMANN FAKTÖRÜ.....</b>	<b>28</b>
<b>II.8.1. Boltzmann Dağılımını Kullanarak Konformerlerin Yüzde Hesabı.....</b>	<b>29</b>
<b>BÖLÜM III. YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
<b>III.1.HESAPSAL YÖNTEMLER.....</b>	<b>31</b>
<b>III.1.1. Moleküler Mekanik.....</b>	<b>31</b>
<b>III.1.2. Kuantum Mekanik.....</b>	<b>32</b>
III.1.2.1. Hartree-Fock Modelleri.....	33
III.1.2.2. Hartree-Fock “Self-Consistent Field” Metodu (HF-SCF).....	35
<b>III.2. AB INITIO MOLEKÜLER ORBİTAL TEORİSİ.....</b>	<b>37</b>
<b>III.2.1. Basis Set.....</b>	<b>37</b>
<b>III.3. YOĞUNLUK FONKSİYONELİ TEORİSİ, DFT.....</b>	<b>39</b>
<b>III.4. SEMİ-EMİRİK YÖNTEMLER.....</b>	<b>40</b>
<b>III.5. PROGRAMLAR NASIL ÇALIŞIR?.....</b>	<b>40</b>
<b>III.6. GEÇİŞ KONUMUNUN DOĞRULANMASI.....</b>	<b>41</b>
<b>III.7. HESAPLAMALAR.....</b>	<b>42</b>
<b>BÖLÜM IV. SONUÇLAR.....</b>	<b>44</b>
<b>IV.1. KULLANILAN MODEL MOLEKÜLLER .....</b>	<b>44</b>
<b>IV.2. DİHEDRAL AÇILAR .....</b>	<b>45</b>
<b>IV.3. KONFORMASYONLARIN BULUNMA YÜZDELERİ..</b>	<b>49</b>
<b>IV.4. DÖNME ENERJİ BARIYERLERİ .....</b>	<b>50</b>
<b>IV.5. BAĞ UZUNLUKLARI .....</b>	<b>51</b>
<b>IV.6. ELEKTRONİK YÜKLER .....</b>	<b>54</b>
<b>BÖLÜM V.TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER.....</b>	<b>57</b>

<b>V.1. DÖNME ENERJİ ENGELLERİ</b> .....	<b>57</b>
<b>V.1.1. Enerji Engeline Sübstitüentin Etkisi</b> .....	<b>59</b>
<b>V.1.2. Amino Grubunun Metillenmesinin Etkisi</b> .....	<b>60</b>
<b>V.2. KONFORMASYONEL TERCİHLER</b> .....	<b>60</b>
<b>V.2.1. Sübstitüent Etkisi</b> .....	<b>61</b>
<b>V.2.2. Amino Grubunun Metillenmesinin Etkisi</b> .....	<b>63</b>
<b>V.3. İNTRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER</b> .....	<b>63</b>
<b>V.3.1. Anomerik Etkileşim</b> .....	<b>63</b>
<b>V.3.2. Hidrojen Bağı Etkileşimi</b> .....	<b>65</b>
<b>V.3.3. Bağısız (Non Bonded) Etkileşimler</b> .....	<b>67</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>70</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>75</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>83</b>



## ÖZET

### 2-SÜBSTİTÜE-METİLTİYOETİLAMİN TÜREVLERİNİN KONFORMASYONEL ANALİZİ

Monoamin Oksidaz biyolojik aminlerin oksitlenmesi işlevini yürüten önemli bir enzimdir. Bu enzimi inhibe eden bileşikler depresyon tedavisinde ve Parkinson hastalığında ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada Monoamin oksidaz enziminin inhibisyonu sırasında olduğu öne sürülen enzim-substrat ara ürünleri kuantum kimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Çalışmanın esas olarak odaklandığı nokta enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılıkları arttıkça enzimin ayrılarak tekrar aktif haline dönmesinin yavaşlayacağı ve böylece daha uzun süre inhibe edileceği hipotezidir. Enzim-substrat ara ürünlerini modellemek üzere seçilen 2-süstitüe-metiltiyoetilamin türevlerinin farklı konformasyonlarının enerjileri, Gaussian 98W programı ile ab initio HF/6-31G\* yöntemi kullanılarak hesaplandı. Kontur haritalar oluşturularak düşük enerjili konformerler tespit edildi. Bu moleküllerin kararlılığına etki eden faktörler, 3-boyutlu yapıları detaylı olarak incelenerek tespit edildi. Sonuçlar, optimize edilmiş yapılardan elde edilen bağ uzunlukları ve atomik yüklerle doğrulandı. Yine potansiyel enerji yüzeyleri yardımıyla, moleküllerin kararlı konformerleri arasındaki geçişler için gerekli olan, dönme enerji bariyerleri hesaplandı.

Seçilen model moleküller ile sterik, elektronik ve bazı olası intramoleküler etkileşimlerin, enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılığına etkisi incelendi. Amino grubunun metillenmesi ile oluşan sterik etkileşimler, enzimin ayrılması için elverişli konformasyona çevrilmesi sırasında gerekli olan dönme enerji bariyerini arttırmıştır. Ayrıca sekonder aminler, enzim-substrat ara ürünün kararlı konformasyonlarının neredeyse tamamını, ayrılma gerçekleşmeyen konumlarda bulundurmaktadırlar. Elektronik etkileşimlerin ise enzim-substrat ara ürünün kararlılığını az bir miktarda arttırdığı görülmüştür. Bazı model bileşiklerde, bağ yapmayan çekici intramoleküler etkileşimler tespit edilmiştir.

## ABSTRACT

### CONFORMATIONAL ANALYSIS OF 2-SUBSTITUED-METHYLTHIOETHYLAMINE

Monoamin oxidase is an important enzyme which is responsible for the oxidation of biological amines. The compounds which inhibit this enzyme are used as drugs in the treatment of depression and for parkinson's disease. In this study, enzyme-substrate adducts that are proposed to form during the inhibition of the monoamine oxidase enzyme were investigated using quantum chemical methods. The main focus of this work is the hypothesis that as the stability of the increases, the breakdown of the adduct to the active enzyme will be slower and therefore the inhibition will take longer time. In order to model enzyme-substrate intermediates, the energies of different conformations of 2-substitued-methylthioethylamine derivatives were calculated by Gaussian 98W program. Using ab initio HF/6-31G\* method. Conformers with lower energy are found from the contour maps that are formed. The factors that stabilize these molecules are determined through careful investigation of their three dimensional structures. The results were confirmed from optimized bond lengths and atomic charges. In order to find the required activation energy to pass from one stable conformer to another, the potential energy surfaces are examined.

The effects of steric, electronic and some probable intra-molecular interactions to the stability of enzyme-substrate intermediates were analyzed for selected model molecules. The steric interactions due to the methylation of amino group increased the rotational energy barrier. In addition, secondary amine enzyme intermediates are in such conformations that amines cannot leave the enzyme. Electronic effects increase the stability of enzyme-substrate intermediates slightly. In some model compounds, non-bonded intra-molecular attractive interactions were determined.

Temmuz 2003

Mehmet DURMUŞ

# YENİLİK BEYANI

## 2-SÜBSTİTÜE-METİLTİYOETİLAMİN TÜREVLERİNİN KONFORMASYONEL ANALİZİ

Literatürde MAO inhibisyonu ile ilgili oldukça fazla çalışma bulunmasına rağmen inhibisyon mekanizması hala tartışılan bir konudur. MAO'ın inhibe edilme derecesi, inhibisyon sırasında oluşan enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılıkları ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde şu ana kadar yapılan çalışmalarda enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılıkları, enzim reaktivasyon hızları karşılaştırılarak indirek yollarla ve varsayımlara dayanarak tartışılmıştır. Direk olarak bunları ölçebilecek bir yöntem geliştirilmemiştir. İlk olarak bu çalışma ile konformasyonel değişikliklerin, sterik etkileşimlerin, elektronik etkileşimlerin ve bazı olası intramoleküler etkileşimlerin, enzim-substrat ara ürün kararlılığına etkisi güvenilir hesapsal yöntemlerle çalışılmıştır.

Temmuz 2003

Doç.Dr.Safiye ERDEM

Mehmet DURMUŞ

## SEMBOL LİSTESİ

- $V_{\max}$  : Maksimum hız noktası
- $K_m$  : Michaelis sabiti
- $S$  : Substrat
- $E$  : Enzim
- $I$  : İnhibitör
- $P$  : Ürün
- $^{\circ}C$  : Santigrat derece
- $R$  : Alkil grubu
- $Et$  : Etilen
- $Ph$  : Fenil
- $V$  : Atomların hareketlerinin potansiyel enerjisi
- $V_{\text{gerilme}}$  : Bağların esneyip gerilmesinden kaynaklanan potansiyel enerji
- $V_{\theta}$  : Bağların bükülmesinden kaynaklanan potansiyel enerji
- $V_{\text{vdw}}$  : Van der Walls etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel enerji
- $V_{\text{es}}$  : Elektrostatik etkileşimden kaynaklanan potansiyel enerji
- $V_w$  : Molekül içindeki tekli bağların dönmesinden kaynaklanan potansiyel enerji
- $H$  : Hamilton operatörü
- $E$  : Enerji
- $\Psi$  : Dalga fonksiyonu
- $\frac{1}{\sqrt{n!}}$  : Normalizasyon sabiti
- $X_i$  : Spin orbitalleri
- $C_i$  : Orbital katsayıları
- $\phi_{\mu}$  : Atomik orbitaller (basis fonksiyonları)
- $E_0$  : En düşük enerji

- $\Psi_0$  : Temel durum moleküler dalga fonksiyonu
- $a$  : Fonksiyon çapının büyüklüğünü gösteren sabit bir sayı
- $\nabla^2$  : Laplace operatörü
- $Z$  : Atom numarası
- $h$  : Planck sabiti
- $e$  : Yük
- $r$  : Uzaklık
- $m_e$  : Elektron kütlesi
- $m_a$  : Proton kütlesi
- $x_i$  : Fonksiyon kümesi
- $a_i, b_i$  : SCF işlemleri ile bulunan katsayılar
- $H_{\mu\nu}$  : Elektronların kinetik enerjisi ile elektronlar ve çekirdekler arasındaki çekim gücünden doğan potansiyel enerji
- $P_{\mu\nu}$  : Moleküler orbital katsayılarının karelerinin toplamından meydana gelen yoğunluk matrisi
- $J_{\mu\nu}$  : Elektronların birbirini itmesinden doğan potansiyel enerji
- $X_{\mu\nu}$  : Dalga fonksiyonunu antisimetrik yapmak için gerekli matematiksel terimler
- $E^T$  : Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerji
- $E^V$  : Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerji
- $E^J$  : Elektron-elektron itmesine ait terim
- $E^{XC}$  : Diğer elektron-elektron etkileşimlerini kapsayan değişim-korelasyon terimi
- $E^X$  : Değişim fonksiyoneli
- $E^C$  : Korelasyon fonksiyoneli

## KISALTMALAR

<b>MAO</b>	: Monoamin oksidaz
<b>FAD</b>	: Flavin Adenin Dinükleotid kofaktörü
<b>NMR</b>	: Nükleer Magnetik Rezonans
<b>IR</b>	: İnfrared (kızıl ötesi) spektroskopisi
<b>SET</b>	: Tek elektron transferli mekanizması
<b>HAT</b>	: Hidrojen atomu transferli mekanizma
<b>DFT</b>	: Density Functional Theory
<b>MO</b>	: Moleküler Orbital
<b>HF</b>	: Hartree Fock
<b>LCAO</b>	: Lineer Combination of Atomic Orbitals
<b>SCF</b>	: Self-Consistent Field
<b>GTF</b>	: Gaussian Tipi Fonksiyon
<b>AO</b>	: Atomik Orbital
<b>STO</b>	: Slater Tipi Orbitaller

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
<b>Şekil II.1</b>	Enzim-katalizli Reaksiyonların Substrat Konsantrasyonuna [S] Bağlı Hız Değişimi ..... 8
<b>Şekil II.2</b>	Kompetitif Enzim İnhibisyonunun Kinetik Şekli ..... 11
<b>Şekil II.3</b>	MAO-A ve MAO-B Enzimlerinin Aktif Bölgeleri ..... 15
<b>Şekil II.4</b>	Biyolojik Amin Olan Bazı Nörotransmitterler ..... 15
<b>Şekil II.5</b>	MAO Enziminin, Biyolojik Aminleri Oksidatif Deaminasyon ile İmine Dönüştürme Mekanizması ..... 16
<b>Şekil II.6</b>	MAO'ın Aminleri Farklı Yollarla İminlere Dönüştürme Mekanizması ..... 17
<b>Şekil II.7</b>	Enzim-Ara Ürün Bileşiklerinin Konformasyonlarının Newman Projeksiyonları ..... 18
<b>Şekil II.8</b>	Silverman tarafından çalışılan enzim-ara ürün model molekülü (15) ve literatürdeki diğer benzer amin bileşikleri ..... 19
<b>Şekil II.9</b>	Çalışılan Model Bileşikler, 2-Süstitüemetiltiyoetilaminler ..... 20
<b>Şekil II.10</b>	Klorobütan Molekülünde İç Dönme Hareketi Yapabilecek Bağlar ..... 22
<b>Şekil II.11</b>	Etanın Potansiyel Enerji-Dihedral Açısı Grafiği ..... 23
<b>Şekil II.12</b>	3-Boyutlu Potansiyel Enerji Yüzeyleri ve Kontur Haritalar ..... 24
<b>Şekil II.13</b>	Gauche Etkisinin Newman Projeksiyonu ile Gösterimi ..... 25
<b>Şekil II.14</b>	Gauche Etkisinde Orbital Etkileşmesi ..... 25
<b>Şekil II.15</b>	Anomerik Etki ile Oksijenin Boş Elektron Çiftlerinin X Süstitüentine Elektron Aktarımı ..... 26
<b>Şekil II.16</b>	Anomerik Etkinin Rezonans Yapıları ile Gösterimi ..... 26
<b>Şekil II.17</b>	1,2-Dihidroksietanda İnamoleküler Hidrojen Bağları ..... 27
<b>Şekil III.1</b>	Hesapsal Yöntemler ..... 31

<b>Şekil III.2</b>	<b>Çalışılan Model Bileşiklerin Yapabilecekleri İç Dönme Hareketleri.....</b>	<b>42</b>
<b>Şekil IV.1</b>	<b>Hesaplamalarda Kullanılan Model Moleküller .....</b>	<b>45</b>
<b>Şekil V.1</b>	<b>Dönme Enerji Engeli Grafiği .....</b>	<b>58</b>
<b>Şekil V.2</b>	<b>Antiperiplanar Olan ve Olmayan Minimumlar ve Geçiş Konumlarının Kontur Harita Üzerinde Gösterimi .....</b>	<b>59</b>
<b>Şekil V.3</b>	<b>Flor Süstitüe Metiltiyoetilamin Bileşiğinde, Antiperiplanar Olmayan Konumdan Antiperiplanar Olan Konuma Geçişle, Enzim-Ara Ürün Model Molekülünün Ayrılması .....</b>	<b>61</b>
<b>Şekil V.4</b>	<b>Anomerik Etkiye Sahip Konformasyonlardan Örnekler .....</b>	<b>64</b>
<b>Şekil V.5</b>	<b>Hidrojen Bağı Etkileşimine Sahip Konformasyonlardan Örnekler.....</b>	<b>66</b>
<b>Şekil V.6</b>	<b>Bağısız Etkileşime Sahip Önemli Konformasyonlar.....</b>	<b>68</b>



## TABLO LİSTESİ

### SAYFA NO

<b>Tablo IV.1</b>	2-Süstitüe-metiltiyoetilaminlerin Minimum Konformasyonlarının Dihedral Açılı ve Enerjileri .....	46
<b>Tablo IV.2</b>	2-Süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)aminlerin Minimum Konformasyonlarının Dihedral Açılı ve Enerjileri .....	47
<b>Tablo IV.3</b>	2-Süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyo)etilaminlerin Minimum Konformasyonlarının Dihedral Açılı ve Enerjileri .....	48
<b>Tablo IV.4</b>	Konformasyonların Boltzmann Dağılım Formülünden Hesaplanan Bulunma Yüzdeleri .....	49
<b>Tablo IV.5</b>	Antiperiplanar Durmayan Konformasyonlar ile Antiperiplanar Duranlar Arasındaki Dönme Enerji Engelleri .....	50
<b>Tablo IV.6</b>	2-Süstitüe-metiltiyoetilaminlerde Önemli Bağ Uzunlukları ve İnamoleküler Etkileşim Uzaklıkları .....	51
<b>Tablo IV.7</b>	2-Süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)aminlerde Önemli Bağ Uzunlukları ve İnamoleküler Etkileşim Uzaklıkları .....	52
<b>Tablo IV.8</b>	2-Süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyo)etilaminlerde Önemli Bağ Uzunlukları ve İnamoleküler Etkileşim Uzaklıkları .....	53
<b>Tablo IV.9</b>	2-Süstitüe-metiltiyoetilaminlerde Önemli Atomlara Ait Mulliken Yükleri .....	54
<b>Tablo IV.10</b>	2-Süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)aminlerde Önemli Atomlara Ait Mulliken Yükleri .....	55
<b>Tablo IV.11</b>	2-Süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyo)etilaminlerde Önemli Atomlara Ait Mulliken Yükleri .....	56
<b>Tablo A.1</b>	Metiltiyoetilamin bileşğinin kontur haritası.....	75
<b>Tablo A.2</b>	F-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 60 <sup>0</sup> kontur haritası.....	76
<b>Tablo A.3</b>	F-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 180 <sup>0</sup> kontur haritası.....	76
<b>Tablo A.4</b>	F-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 300 <sup>0</sup> kontur haritası .....	76
<b>Tablo A.5</b>	Cl-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşğinin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 60 <sup>0</sup> kontur haritası .....	77
<b>Tablo A.6</b>	Cl-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşğinin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 180 <sup>0</sup> kontur haritası .....	77
<b>Tablo A.7</b>	Cl-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşğinin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 300 <sup>0</sup> kontur haritası .....	77
<b>Tablo A.8</b>	N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin kontur haritası .....	78

<b>Tablo A.9</b>	F-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 60 <sup>0</sup> kontur haritası .....	78
<b>Tablo A.10</b>	F-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 180 <sup>0</sup> kontur haritası .....	78
<b>Tablo A.11</b>	F-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 300 <sup>0</sup> kontur haritası .....	79
<b>Tablo A.12</b>	Cl-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 60 <sup>0</sup> kontur haritası .....	79
<b>Tablo A.13</b>	Cl-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 180 <sup>0</sup> kontur haritası .....	79
<b>Tablo A.14</b>	Cl-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 300 <sup>0</sup> kontur haritası .....	80
<b>Tablo A.15</b>	N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin kontur haritası .....	80
<b>Tablo A.16</b>	F-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 60 <sup>0</sup> kontur haritası .....	80
<b>Tablo A.17</b>	F-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 180 <sup>0</sup> kontur haritası .....	81
<b>Tablo A.18</b>	F-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 300 <sup>0</sup> kontur haritası .....	81
<b>Tablo A.19</b>	Cl-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 60 <sup>0</sup> kontur haritası .....	81
<b>Tablo A.20</b>	Cl-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 180 <sup>0</sup> kontur haritası .....	82
<b>Tablo A.21</b>	Cl-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 300 <sup>0</sup> kontur haritası .....	82

# BÖLÜM I

## GİRİŞ VE AMAÇ

Monoamin Oksidaz (MAO) biyolojik aminlerin oksitlenmesi işlevini yürüten önemli bir enzimdir. Serotonin, dopamin, norepinefrin gibi nörotransmitterler bu enzimin substratları arasındadır. Bu enzim MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki çeşittir. Her ikisinin de substrat oksitleme mekanizmasının aynı olduğu sanılmakta ancak oksitleme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Norepinefrin ve serotonin parçalanması için seçici olan MAO-A enzimini inaktive eden bileşikler anti depresyon özelliği gösterirler. Dopamin parçalanmasında rolü olan MAO-B enzimini inaktive eden bileşikler ise Parkinson hastalığının tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır[1,2].

Enzimlerin aktivitesi değişik fonksiyonel gruplar içeren kimyasal bileşiklerle kısmen veya tamamen durdurulabilir. MAO'nun aktivitesinin inhibe edilmesi MAO'nun substratı olan aminlerin seviyesinin yükselmesine sebep olur. MAO'nun inhibe edilme miktarı, inhibisyon sırasında oluşan enzim-substrat ara ürünlerinin kararlılıkları ile ilişkilendirilmektedir[3-9].

Primer aminlerin MAO enzimi için iyi substrat olup MAO'yu tersinir olarak inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Sekonder ve tersiyer aminler ise MAO'nun iyi substratı değildirler ve bazılarının MAO'yu tersinmez olarak inhibe ettikleri düşünülmektedir[1]. Bazı çalışmalarda, yapılarında elektron çeken grupların

bulunması halinde enzim-substrat ara ürününün kararlılığının arttığı belirtilmiştir[3,5,6,9]. Ancak elektron çeken grupların inhibisyonda etkisinin olmadığını belirten çalışmalara da rastlanmaktadır[10,11]. Kısacası elektron çeken grupların ve aminin primer, sekonder, tersiyer durumlarının MAO'nun inhibisyonundaki rolleri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Bu çalışmanın amacı ise enzim-substrat ara ürünlerini modellemek üzere seçilen 2-sübstitüe-metiltiyoamin türevlerinin farklı konformasyonlarının enerjilerini hesaplayarak, bu moleküllerin kararlılığına etki eden faktörleri araştırmaktır. Potansiyel enerji yüzeyleri oluşturularak olası bazı intramoleküler etkileşimler detaylı olarak incelenecektir. Ayrıca molekülün kararlı konformerleri arasındaki geçişler için gerekli olan dönme enerji bariyeri hesaplanacaktır.

Bu çalışma sayesinde MAO enziminin inhibisyon mekanizması hakkında yeni bilgiler elde edilmesi beklenmektedir. Yapı-aktive ilişkilerinin incelenmesi daha aktif yeni ilaçların tasarlanabilmesine olanak sağlanacaktır.

Ayrıca moleküllerin elektronik yapılarının ve etkileşimlerinin incelenmesi bilime doğrudan katkıda bulunacaktır.

# BÖLÜM II

## GENEL BİLGİLER

### II.1. ENZİMLER VE ÖNEMİ

Biyolojik reaksiyonları hızlandıran biyokatalizatörler için “hücrede bulunan” anlamına gelmek üzere ilk kez “enzim” deyimini Willy Kühne (1878), kullanmıştır[12]. Enzimler, karmaşık moleküllerin yapısını bozmayacak fiziksel ve kimyasal koşullarda, kimyasal tepkimeleri mümkün kılan ve biyokimyasal reaksiyonları katalize edip hızlarını artıran moleküllerdir. Enzimler proteinlerden yapılmıştır[13]. Enzim ekstraktlarının da besin ve fermantasyon endüstrisinde kullanılmaları oldukça eskidir. Örneğin, besin endüstrisinde kullanılan, arpadan elde edilen malt özütünün nişastayı çözünürleştirdiği çok eskiden beri biliniyordu. Enzimin teknolojik olarak üretilmesi oldukça önemlidir. Bunu ilk başaran kişi Blumenthal'dir (1985). 1908'de Wallenstein enzimlerin endüstriyel amaçlarda kullanılmasının mümkün olduğunu çalışmalarında göstermiştir.

Canlılık olayları enzimler sayesinde düzenlenmekte ve yaşam devam etmektedir. Enzimler olağanüstü katalitik aktiviteye sahip moleküllerdir. Örneğin; Karbonik anhidraz C enzimi dakikada 36 milyon molekülü değişikliğe uğratmaktadır.

Günümüzde enzimler hala bilimsel araştırma konularının çoğunluğunu oluşturmaktadırlar. Hastalıkların teşhisinde bir yardımcı olarak incelenirlerken, etkilerinin çok seçici olması nedeniyle analitik reaktif olarak çok değerlidirler. Enzimler devam eden ve büyüyen pek çok proseste çok eski zamanlardan beri kullanılmış olup endüstriyel olarak yaygın kullanılmaktadır. Bu gün 2000 i aşkın enzim bilinmekte ve bunların pek çoğu da biyolojik ortamlardan izole edilerek saf halde satışa sunulmuş bulunmaktadır.

Canlı bünyesinde meydana gelen kimyasal reaksiyonlar dar sıcaklık aralığında olmaktadır. Bu sıcaklık dereceleri ise birçok reaksiyonun başlayabilmesi için gerekli olan aktivasyon enerjisini üretecek kadar yüksek değildir. Bu durumda canlılarda kimyasal reaksiyonların başlaması ve devamının sağlanması için katalizörlerin yardımı gereklidir[14] . Su dahil birçok kimyasal madde, katalizör olarak görev yapabilir. Canlılarda görülen kimyasal reaksiyonların hemen hepsinde katalizör görevini proteinler yapmaktadır. İşte katalizör görevi yapan bu proteinler enzimlerdir. Bir enzimin yapısında protein molekülünün yanında mineraller (örneğin demir) ve vitaminler (özellikle B vitaminleri) gibi başka moleküllerde bulunabilir. Bir enzim, mineraller ve vitaminler olmadan görevini yerine getiremez. Yediğimiz besin maddeleri içinde mineral ve vitaminlerin bol miktarda bulunması, bu sebeple önem kazanmaktadır.

Enzimlerin etkinlikleri akıllara durgunluk verecek derecededir; örneğin, sığır karaciğerinden elde edilen ve bir molekül demir içeren katalaz enzimi, bir dakikada, 0 C°de 5000000 hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijen moleküllerine parçalayabilir. Enzimin etki ettiği bileşiğe "Substrat" denir; bu durumda hidrojen peroksit katalazın substratıdır. Enzimin saniyede etki ettiği substrat molekül sayısına Enzimin Etkinlik Değeri = Turnover Sayısı denir. Bu 0 C°de katalaz enzimi için 5000000 dür. Bazı enzimler tepkimelerde yan ürün olarak vücutta hidrojen peroksit meydana getirdiğinden ve bu da vücut için zehirli olduğundan, katalaz enzimi onları sürekli parçalayarak hücreleri korur. Bir molekül katalaz enziminin parçaladığı hidrojen peroksiti demir atomu yalnız başına ancak 300 senede parçalayabilir. Ya da mol başına aktivasyon enerjisi için 18000 kalori vermek gerekir. Kolloidal platin bu aktivasyon enerjisini 11700 Kal./Mol.'a, katalaz enzimi de 5500 Kal./Mol.'a düşürür[15].

Enzimlerin, bir canlının bünyesinden ayrıldıktan sonra da görev yapabilecekleri kanıtlanmış ve bu buluş birçok biyolojik olayın açıklık kazanmasında

yardımcı olmuştur. Zira bir kimyasal reaksiyonun organizmanın içinde gerçekten meydana gelip gelmediğini tespit etmek pek kolay değildir. Oysa bir deney tüpüne konulmuş cansız bir madde ile bir enzim arasındaki reaksiyonu gözlemek ve anlamak daha kolaydır. Böylece, araştırılmak istenen bir reaksiyon, bir hücre içinde aynı anda süregelen çeşitli reaksiyonların etkileşiminden arınmış olarak gözlenebilmekte ve açıklanabilmektedir.

Her enzimin katalizlediği belli bir reaksiyon vardır. Bir enzimin hangi reaksiyonu katalizleyeceği, bu enzimin moleküler yapısı ve şekli tarafından belirlenir. Bazı enzimler çok özgündür; yalnız bir substrata etki eder. Örneğin, üreaz yalnız üreye etki ederek onu amonyak ve karbondioksit parçalar. Halbuki bazıları çeşitli substratlara etki eder; dolayısıyla daha az özgündürler, örneğin peroksidaz başta hidrojen peroksit olmak üzere birçok bileşiğe etki eder. Bazı enzimler yalnız bazı bağlar için özgündür, örneğin pankreastan salgılanan lipaz, yağlardaki ester bağlarına etki eder[15]. Bu olay, kilit ile ona ait olan anahtar ilişkisine benzemektedir.

Enzimlerin hücre ve canlı metabolizmasındaki önemi inanılmayacak kadar fazladır. Bunun için de tıp, biyokimya ve biyolojide çok geniş ve yaygın araştırma alanı bulmuştur. Enzimlerin bazı hastalıklar ile çok yakın ilgileri vardır. Bu nedenle, kanda ve öteki biyolojik ortamlardaki enzim aktivitelerinin ölçülmesi, tıpta tanı yönünden büyük kolaylıklar sağlamaktadır.

Endüstriyel önemi bulunan pek çok reaksiyon, laboratuvar ortamında gerçekleştirilmesi nerdeyse imkansızken biyolojik ortamda çok daha kolay ve ılımlı koşullarda oluşabilmektedirler. Öyle ise enzimlerin endüstride kullanılmasının, çok yüksek basınç ve sıcaklık gibi fazla enerjiye gereksinme gösteren koşulları gerektirmeyeceği için, büyük ekonomik ve pratik yararlar sağlayacağı açıktır. Bugün, 120'nin üstünde enzim endüstriyel amaçla kullanılmaktadır.

Enzimlerin elde edilmesinde kullanılan üç ana kaynak vardır. Bunlar; hayvansal, bitkisel ve mikrobiyolojik kaynaklardır. Bu üç kaynak arasında en önemlisi, üretimi ve uygulanmasındaki kolaylık bakımından mikroorganizmalardır.

## **II.2. ENZİM AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Enzimler tarafından katalizlenen reaksiyonların hızını etkileyen faktörler arasında pH, ısı, ışık ve diğer fiziksel faktörler, enzim konsantrasyonu, substrat

konsantrasyonu, zaman, reaksiyon ürünleri, ortamda çeşitli iyonların varlığı, hormonların ve diğer biyokimyasal faktörlerin etkisi sayılabilir. Bunlardan bazılarını inceleyelim:

### **II.2.1. pH**

Enzimin reaksiyon hızı, ortamın pH'ına bağlıdır. Belirli bir pH alanında enzimin etkisi daha fazladır. Bir enzimin reaksiyonu en fazla hızlandırdığı pH'a enzimin optimum pH'ı denir. Örneğin pH yaklaşık 1-2 arasında en kuvvetli etki gösteren pepsin nötral ve alkali ortamda hiç etkili değildir. Optimum pH'sı 8 olan tripsin ise asidik pH da etkili değildir. Alkalen fosfataz pH 10'da en aktiftir. Optimum pH'nın aşağısında ve yukarısında reaksiyon hızı azdır. Belirli bir pH da enzim tamamen etkisiz kalır ve çok defa tahrip olur. Enzimlerin çoğunun optimum pH'sı 4-11 arasında olmakla beraber, istisnalar da mevcuttur[13].

### **II.2.2. Sıcaklık**

Sıcaklık 10 °C yükseldiğinde tepkime hızı iki misli artar; yani tepkime hızının yükselmesi, sıcaklıkla orantılıdır. Fakat belirli bir noktadan itibaren düşmeye başlar ve tamamen durur. En iyi çalışabileceği sıcaklığa Optimum Sıcaklık denir. Yüksek sıcaklıklarda enzimler etkisizdirler (genellikle 55-60 °C'de). Bazı ılıcalarda yosunlar 80 °C'de yaşabilirler; fakat bunun üzerindeki sıcaklıklarda enzimleri tamamen koagüle olur ve bir daha etkili hale geçemez. Sütün kaynatılmasında, bakteri enzimlerinin etkisiz hale geçmesi ile ekşime önlenir; bu yoldan teknikte büyük ölçüde yararlanır (konserve vs. yapımında). Düşük sıcaklıklar enzimin etkinliğini azaltır. 0°C'de enzim ya hiç ya da pek az işlev gösterir; fakat soğğun enzimin yapısını bozduğu görülmemiştir. Sıcaklık eski hale döndüğünde etkinlik yine başlar (dondurmak suretiyle besin maddelerinin saklanması, yine enzimlerin etkisiz hale geçirilmesiyle sağlanır), insan vücudunda, daha doğrusu sabit sıcaklıklı hayvanlardaki enzimler çoğunluk 37°C'de optimum etkindirler. Daha yüksek sıcaklıklarda (çocuklarda 42, yetişkinlerde 41 °C) enzimler etkisizleşirler; çok defa da koagüle olurlar[13,15].

### II.2.3. Allosterik Etki

Invitro enzim reaksiyonu devam ettikçe reaksiyon ürünlerinin enzimi inhibe ettiği görülmektedir. Bundan dolayı enzim reaksiyonunun hızı azalır. Çünkü enzim reaksiyonu geri döner özelliindedir :



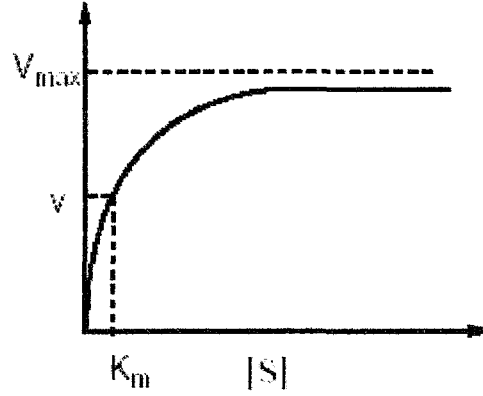
B ve C oluşur oluşmaz ortamdan uzaklaştırılırsa, reaksiyon % 100 oranında tamamlanır. Aksi durumda reaksiyon ürünlerinden bir kısmı substrat ile yapısal benzerlik gösterebilir ve enzimle birleşerek onun bir kısmını inhibe edebilir. Bu inhibisyona sebep, reaksiyon ürünlerinin molekül yapısı bakımından substratı andırması ve enzime substrattan daha fazla bağlanmasıdır. Reaksiyon ürünü, enzim proteini ile substratın birleştiği yerin dışında bir yerde birleşebilir. Bu yere allosterik yer denir. Allosterik yere bağlanan madde enzimin etkili bölgesinde biçimsel bir değişiklik meydana getirebilir. Bunun sonucu olarak enzim proteininin şeklinin değişmesi nedeniyle enzimin substratla birleşmesi, substratın yapısına ve konsantrasyonuna bağlı olarak inhibisyona sebep olabileceği gibi aktivasyona da sebep olabilir. Bu etkiye allosterik etki denir. Eğer inhibisyon oluşuyorsa bu inhibisyon şekline allosterik inhibisyon veya son ürün inhibisyonu, son ürün tarafından inhibe edilen enzime de allosterik enzim denir[13].

### II.2.4. Substrat Konsantrasyonunun Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi

Enzim konsantrasyonu sabit tutularak substrat konsantrasyonuna bağlı olarak ulaşılan maksimum hız noktası  $V_{\max}$  adını alır. İdeal enzim aktivite ölçümü, hız sabitleştiğinde yapılmalıdır. İlk hızın sabit olabilmesi için substrat konsantrasyonunun yüksek olması gerekir. Reaksiyon hızının sabit olması gerekir. Reaksiyon hızının sabit olduğu ve substrat konsantrasyonundan etkilenmediği bu noktada sıfır derece kinetiği söz konusudur.

Çoğu kez hız eğrisinden  $V_{\max}$ 'ın ulaşıldığı noktayı tespit etmek hatalı sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle  $V_{\max}$ 'ın yarısına denk gelecek ölçümler yapılır. Reaksiyon hızının  $V_{\max}$ 'ın yarısına ulaştığı zamanki substrat değerine de Michaelis Konstantı denir ve  $K_m$  ile gösterilir[16].

Substrat konsantrasyonu  $K_m$  'e eşit olduğu zaman reaksiyon hızı maksimal hızın yarısına ve reaksiyon hız da kendi maksimal hızının eşittir.



Şekil II.1 Enzim-katalizli Reaksiyonların Substrat Konsantrasyonuna [S] Bağlı Hız Değişimi

Yukarıdaki şekilde bir eğri elde edildiğinde maksimum hızın yarısına karşılık düşen substrat konsantrasyonu enzimin söz konusu substrat için Michaelis sabitini ( $K_m$ ) verir.  $K_m$  değerinin 10 katı, hatta daha da iyisi 100 katı substrat konsantrasyonlarında maksimum hızı ( $V_{max}$ ) büyük ölçüde ulaşılır ve reaksiyonun sıfır derece kinetiğine uyması sağlanır.  $K_m$ 'in 10 katı konsantrasyonda substrat kullanıldığında teorik maksimum hızın yaklaşık % 91'ine ulaşılır.

Substrat konsantrasyonu açısından bir önemli durum da, aşırı miktarda ortamda var olan substratın enzimi inhibe etmesidir. Ortamda çok fazla miktarlarda substrat bulunması, substrat moleküllerinin enzime bağlanmasını zorlaştırır. Buna aşırı substrat inhibisyonu denir. Enzim analizlerinde substrat konsantrasyonu belirlenirken, buna dikkat edilmelidir[17].

### II.3. ENZİM İNHİBİSYONU

Bir enzimin etkisini artıran maddelere bu enzimin aktivatörleri veya daha doğru bir deyişle akselatörleri denir. Bu aktivatör veya akselatörler çok defa inorganik iyonlar ve bazen de organik gruplardır.

Enzimin aktivitesi kimyasal ajanlarla (değişik fonksiyonel grup içeren maddeler) inhibe edilebilir, yani aktivitesi kısmen veya tamamen durdurulabilir [18,19]. Vücutta görülen hastalıkların genel sebebi, metabolit eksikliği veya

fazlalığından kaynaklanmaktadır. Bu şekilde oluşan hastalığı yok etmek ise metabolit seviyesini normal konum getirmekle tedavi edilebilir. Enzimlerin inhibisyonu ile metabolit seviyesini ayarlamak mümkündür. İnhibitörler bir enzimin etkisini azaltan maddelerdir. Yukarıda anlatılanları şu şekilde örneklendirebiliriz; Eğer bir hücrede, hedef amin için substrat eksikliği nedeniyle hastalık oluşuyorsa, bu aminin konsantrasyonunu artırmak için, amini hedefleyen enzimin başka bir madde ile inhibe edilmesi hastalığın iyileşmesine neden olur. Benzer bir olay Gut hastalığında da vardır. Aşırı ürikasit Gut hastalığına yol açabilir, Ksantin oksidaz ( ksantin'in ürik aside dönüşümünü katalizleyen enzim) ın inhibisyonu ürik asit konsantrasyonunu azaltır ve bir antihiperüremik etki ile sonuçlanır.

Enzim inhibisyonu, yeni ilaçların veya yolların keşfinde ümit verici olmaktadır. Birçok ilacın spesifik enzimi inhibe ederek terapötik etki hareketlerini sarf etmesine rağmen, bu ilaçların bir çoğunun çalışma prensibi, ilaçların terapötik özelliklerinin keşfedilmesinden sonra belirlenmiştir.

İdeal enzim inhibitörlerinin ve enzim hedeflerinin sahip olması gereken özellikler vardır. İdeal bir enzim inhibitörü tam olarak bir hedef enzim için spesifik olmalıdır. Bu durum nadir olmasına rağmen eğer elde edilirse, yüksek seçici inhibisyon daha çok amaçlanan bir hedeftir. Bu enzim inhibitörünün yan etkilerinin mümkün olduğunca az olması gerekmektedir.

Enzimin yapısının parçalanmasıyla sonuçlanan inhibitör fiksasyonu ile irreversibl inhibitörler veya inhibitörün etkisi durunca aktivitenin yeniden ortaya çıkışıyla ilgili olarak reversibl inhibitörler olmak üzere iki türlü inhibitör vardır.

### **II.3.1. Tersinmez (İrreversibl) Enzim İnhibitörleri**

İrreversibl inhibisyonunda inhibitör, enzim molekülünün katilitik aktivitesi için gerekli fonksiyonel grubuna bağlanır ve fonksiyonel grubu tahrip eder. Enzim inhibitör ile kovalent bağ ile birleşmiştir ve bağlar kolaylıkla kırılmaz. Enzim-inhibitör kompleksi kalıcı olarak inaktiftir ve enzim zehirlenmiştir. Ağır metallerle zehirlenmeleri irreversibl bir inhibisyonudur.

Bu tür inhibisyon Michaelis-Menten prensiplerine uymaz. İrreversibl inhibisyon çoğu kez enzimin normal kinetik reaksiyonuna göre daha yavaş olarak başlar. İnhibisyon başlangıçta tam değildir. Ancak zamanla devamlı olarak artar.

Çünkü enzim moleküllerinin kimyasal modifikasyona uğrayan kısımları devamlı olarak artmaktadır.

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

## **II.3.2. Tersinir (Reversibl) Enzim İnhibitörleri**

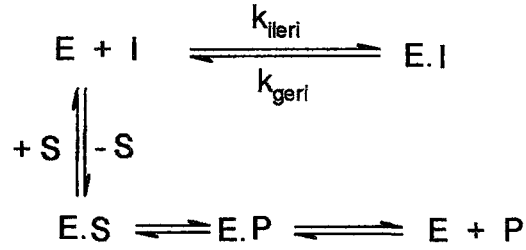
Bilinen enzim inhibitör ilaçları reversibl tipte reaksiyonlar verirler [19,20]. Reversibl inhibitörlere bağlı olarak oluşan inhibisyon ise kompetitif, nonkompetitif ve unkompetitif olarak üç şekilde incelenmektedir.

### **II.3.2.1. Kompetitif İnhibisyon**

Kompetitif inhibisyonda inhibitörün ( I ) yapısı substrata ( S ) benzer ve enzimin ( E ) aktif merkezi için inhibitör ve substrat yarışır. Aşırı substrat inhibisyonu da bir tür kompetitif inhibisyonudur. Ürün inhibisyonu da bir tür kompetitif inhibisyonudur.

Kompetitif inhibisyona klasik bir örnek olarak süksinat dehidrogenaz'ın malonat anyonu (Malonik asitle) tarafından inhibisyonudur. Süksinat dehidrogenaz sitrik asit siklusu enzimlerindedir. Bu enzim etkisiyle süksinik asit, fumarik aside çevrilir. Malonik asidin yapısı süksinik aside benzemektedir ve iki karboksil grubu ile süksinik aside benzer bileşik yapabilmektedir.

Kompetitif inhibisyon Michaelis-Menten teorisi ile kantitatif olarak tayin edilebilir. Kompetitif inhibisyonda enzimin inhibitör ile bağlanması reverzibldir, substrat konsantrasyonunun artması ile bu ilişki kopabilir. Bu tür inhibisyonda maksimum hız değişmez ancak Km artar.



**Şekil II.2 Kompetitif enzim inhibisyonunun kinetik şekli**

Denge sabiti  $K_i$  ( $K_{ileri} / K_{geri}$ ), E-I kompleksinin bozulmasındaki ayrışma sabitidir. Böylece I için olan küçük  $K_i$  değeri, daha iyi bir inhibitördür. İnhibitör aktif bölgeye bağlandığında (substrat bağlanma bölgesi) bir kompetitif inhibitördür. E-I kompleksi substratın ürüne dönüşmesindeki katalitik dönüşümü durdurur.

Eğer enzim inhibitörleri bir ilaçsa maksimum farmakolojik etkinin görülmesi için enzimin aktif bölgesinde ilaç konsantrasyonunun doygunluk sınırında olması gerekmektedir. İlaç metabolize edildikçe yani inhibitör konsantrasyonu azaldıkça, ilacın ortama tekrar verilmesi gerekmektedir. Bu olay ilaçların neden günde birkaç kez alınması gerektiğini açıklamaktadır. Bir ilaç bir enzim inhibitörü olarak dizayn edilirse genellikle kompetitif bir inhibitör olacaktır. Enzimin üç boyutlu yapısı bilinirse, grafik tabanlı teknikler ile bilgisayarda ilaç tasarımı mümkün olabilmektedir.

### II.3.2.2. Nonkompetitif İnhibisyon

Nonkompetitif inhibisyonda, inhibitörün yapısı substrata benzemez. İnhibitör enzimin aktif yerinin dışında bir yerde bağlanarak enzimi inhibe eder. Dolayısıyla substratın enzime bağlanmasını etkilemez, ama substratın enzime bağlanmasıyla oluşan enzim-substrat kompleksinin ürün ve enzime ayrışmasını önler. Bu tür inhibisyona örnek Enolaz'ın florür iyonu ile inhibisyonudur.

Bu tür inhibisyonda enzim moleküllerinin substratla reaksiyona girme hızında bir azalma meydana gelmektedir. Halbuki kompetitif inhibisyonda sadece reaksiyona giren enzim moleküllerinin sayısı azalmaktadır. Böylece maksimum hız ( $V_{max}$ ) azalır fakat  $K_m$  değişmez[13].

### II.3.2.3. Unkompetitif İnhibisyon

Bu inhibisyonda inhibitör serbest enzime değil de enzim-substrat kompleksine bağlanır. Daha önce bildirildiği üzere kompetitif inhibisyonda sadece  $K_m$ , nonkompetitif inhibisyonda ise yalnızca  $V_{max}$  değişmektedir. Unkompetitif inhibisyonda ise hem  $V_{max}$  hem de  $K_m$  değişmektedir[13].

### II.3.3. Mekanizmaya Dayalı Enzim İnaktivatörleri

Bir mekanizmaya dayalı [19,20] enzim inaktivatörü, enzimin ürünü ya da substratı ile yapısal benzerlik gösteren inaktif bir bileşiktir. Bu bileşik bir kez enzime bağlandığında bu enzim, normal katalitik mekanizma ile reaktif bir ürüne dönüşür. İnaktivatör olan bileşik ayrılmadan önce enzimle kovalent bir bağ oluşturur. Dolayısıyla enzim inaktif hale gelmiş olur. Mekanizmaya dayalı inaktive ediciler genellikle, geri dönüşümsüz olarak kendini inaktif edici türe bağlanmak için bir basamağa ihtiyaç duyarlar.

Mekanizmaya dayalı inaktivatörlerin zamanla enzim aktivitesi düşer. Enzim inaktivatör ile doyuruluncaya kadar reaksiyon hızı inaktivatör konsantrasyonuna bağlıdır. Yine substrat eklenmesi inaktivasyonu yavaşlatır.

Mekanizmaya dayalı inaktivatör kullanımı enzim mekanizması çalışmaları ile ilaç dizaynında oldukça fayda sağlarlar. Mekanizmaya dayalı inaktivatörler enzimin aktif bölgesinde başka bir yapıya çevrilip substrat gibi katalitik mekanizma ile enzimi inaktif yaparlar. Dolayısıyla mekanizma hakkındaki bilgi, enzimin çalışma prensibini oldukça iyi aydınlatır[20]. Eğer diğer biomoleküllerle olan reaksiyonları sınırlı ve partitasyon fonksiyonları düşükse mekanizmaya dayalı inaktivatörler özgün özelliklere sahip düşük toksinliği olan ilaç özellikleri taşıyabilirler[21].

## II.4. İLAÇ DİZAYNINDA ENZİM İNAKTİVATÖRLERİNİN ROLÜ

Antidepresan ilaçların etki mekanizması, sinapstaki kimyasal mesaj iletici (nörotransmitter)'lerin etkilerini fonksiyonel olarak değiştirmek şeklindedir.

Nörotransmitterler, nöronların birbirleriyle ve diğer hücre tipleri ile iletişimine aracılık eden amino asit, nöropeptid v.b. yapısında kimyasal maddelerdir ve özel reseptörlerle etkileşmek üzere sinir ucundan salınırlar. Reseptörler, nörotransmitterlerle çok selektif bağlanma yeteneği olan yüksek ölçüde özelleşmiş proteinler olup, hücrelerin dış yüzeyinde bulunurlar[22].

Birincil ulak olarak nörotransmitterler ilişkili reseptörlerini uyardıklarında, G proteinlerini ve enzimlerini harekete geçirerek ikincil ulak sistemi oluştururlar[22]. Nörotransmitter- reseptör-G proteini kompleksinin reseptörün bulunduğu hücre membranının diğer elemanları ile eşleşmesi sonucu, alıcı nöron içinde yeni moleküllerin sentezi, hedeflenen amaca uygun kimyasal veya elektriksel değişiklikler olur.

Mekanizmaya dayalı enzim inaktivatörleri reaktif olmayan bileşikler olduklarından ilaç dizaynında oldukça uygun yapıdadırlar. Sonuç olarak, diğer proteinlerin nonspesifik alkilenme ve açillenmeleri problem olmamalıdır. İdeal durumda, sadece hedef enzim, inaktivatörlerin aktifleşmiş türlere uygun dönüşümünü katalizlemeye mukabil olacaktır ve partiyon oranı sıfır olacaktır (inaktivasyon olayı başına hiç metabolit oluşmaması).

Partiyon oranı sıfırdan büyük olduğunda, ayrılan aktifleşmiş türler diğer proteinlerle reaksiyona girerek muhtemelen toksik bir ürün meydana getirirler. Bu durumda inaktivatör, metabolitik olarak aktifleşmiş inaktivatör olarak adlandırılır. Alternatif olarak, diğer biyomoleküller ile ayrılmış türler sulu ortamla hidroliz olabilirler. Fakat oluşan ürün toksik olabilir ya da diğer toksik maddelere metabolize olabilir. Yukarıda bahsedilen ideal koşullar altında, inaktivatörler güçlü bir ilaç adayı olabilir, çünkü yüksek enzim spesifikliğı ve düşük toksisite çok önemlidir. Mekanizma bazlı inaktivatörlerin aktivasyonunun, hedef enzimlerinin katalitik mekanizmalarına bağlı olması sebebi ile, inaktivatörler rasyonel bir organik mekanistik yaklaşım ile dizayn edilebilir.

## II.5. MONOAMİN OKSİDAZ ( MAO ) ENZİMİ

MAO, izoenzimleri bulunan mitokondrilerde yerleşik halde ve adrenerjik, dopa-minerjik ve serotonerjik sinir sonlarıyla karaciğer ve barsak çeperinde bulunan bir enzimdir. Sinir sonlarında bulunan MAO veziküllerden sızan monoaminlerin oksidatif deaminasyonla yıkımına neden olur. Bir kısım monoaminde bu yıkımdan kurtularak sinaptik aralıktan reuptake yoluyla geri dönen monoaminleri de yıkarak veziküllere girmesini engeller. Böylece MAO sinir sonlarıyla monoaminleri baskı altında tutucu bir görev üstlenir.

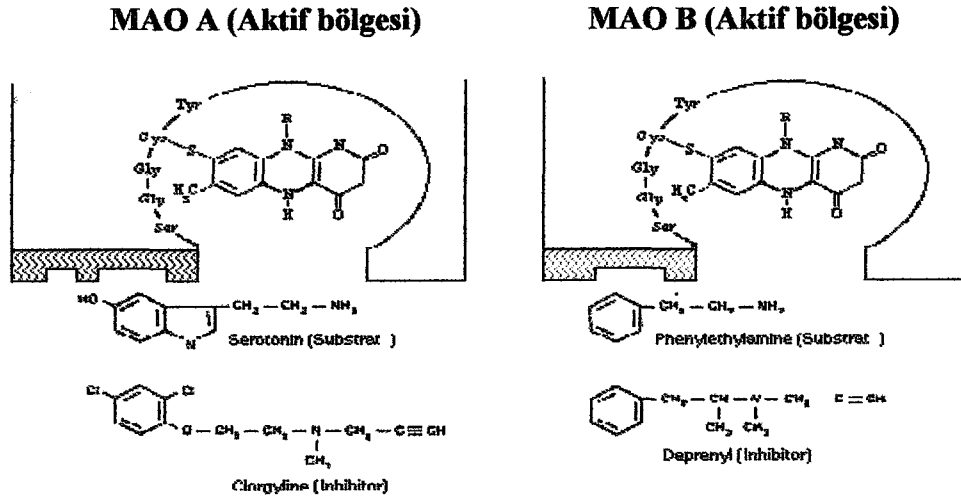
Karaciğer ve barsak çeperindeki MAO'nun ise besinlerle alınan tirozin ve feniletilamin gibi toksik monoaminlerin dolaşıma geçmelerine engel olmak gibi bir görevi vardır[23]. Monoamin Oksidaz, flavin ihtiva eder ve biyojenik aminlerin katabolizmasından (parçalanmasından) sorumlu bir enzimdir. MAO, biyojenik aminleri oksitler[24-27]. Oksitlenen ürün imine dönüştürülür, bu da hidroliz olarak aldehid ürününü verir.

Şekil II.3 de görüldüğü gibi MAO aktif bölgesindeki Flavin Adenin Dinükleotid (FAD) kofaktörü 8 $\alpha$  pozisyonundan bir sistein amino asit kalıntısına kovalent olarak bağlıdır.

MAO'nun en az iki tipi vardır. İnsanda MAO-A serotonin ve noradrenalinin, MAO-B ise dopamin ve feniletilaminin yıkımını gerçekleştirir. İlkinin inhibitörü klorjilin, ikincisinin inhibitörü deprenildir. Şekil II.3 de her iki enzimin substratı ve inhibitörü olan örnek yapılar gösterilmiştir. İnsan beynindeki MAO'nun %80'i MAO-B'dir. Trombositlerde bu oran %98'dir. MAO-A ise karaciğer ve barsak çeperinde yerleşmiştir. Tiramin ve feniletilaminin karaciğerde yıkımından sorumludur[23]. Her iki formunun da substrat oksitleme mekanizmasının aynı olduğu düşünülmekte ancak oksitleme mekanizması tam olarak bilinmemektedir[19,25,26].

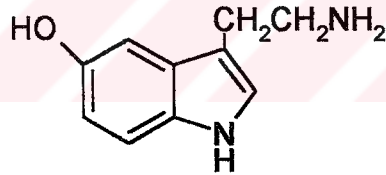
MAO dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi transmitterlerle, feniletilamin maddelerinin metabolizmasından sorumludur. Trombositlerde daha çok MAO-B tipi enzim bulunur. İskelet kası ve lenfositlerde de bu tip enzim bulunmaktadır. Bu dağılım daha çok insanlarda yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara bağlıdır. Hayvan çalışmalarından alınan sonuçlar bu dağılıma uygunluk göstermez. O nedenle MAO enzimi ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarını insan modeli olarak kullanmak

uygun değildir. Murphy ve Wyatt'ın şizofren hastalarda azalmış MAO aktivitesini tespit etmelerinden bu yana bu sahada oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır.

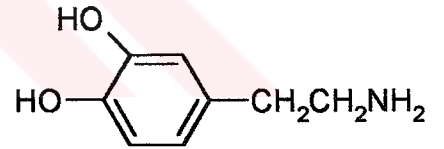


**Şekil IL3 MAO A ve MAO B enzimlerinin aktif bölgeleri**

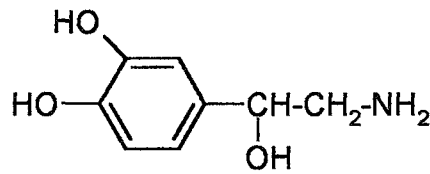
Kronik olarak depresyona girmiş kişilerde, çeşitli biyojenik aminlerin konsantrasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Bu aminler Serotonin, dopamin, norepinefrin (noradrenalin) ve epinefrin (adrenalin) gibi nörotransmitterlerdir.



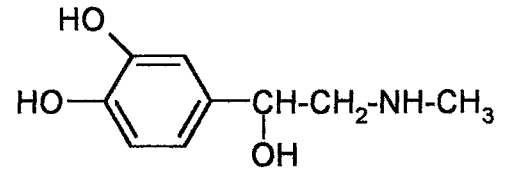
**5-Hidroksitriptamin  
(Serotonin)**



**3,4-Dihidroksi-feniletilamin  
(Dopamin)**



**Norepinefrin**



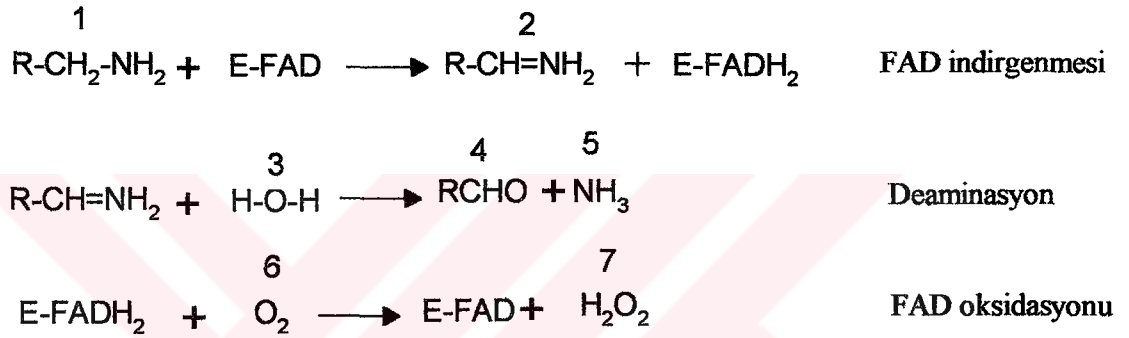
**Epinefrin**

**Şekil IL4 Biyolojik amin olan bazı nörotransmitterler**

MAO'nun inhibisyona uğraması, MAO'nun substratı olan aminlerin seviyesinin yükselmesine neden olur. Bu nedenle depresyon tedavisinde MAO-A

inhibitörleri ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Zira depresyon anında nörotansmitterlerin seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir. Norepinefrin ve serotonin'in parçalanmasında etkili olan MAO-A enzimini inaktive eden bileşikler, antidepresyon özelliği gösterirler. MAO-B inhibitörleri ise Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu enzim ise dopaminin parçalanmasında etkin rol oynar. MAO enzimini inhibe edebilecek yeni maddelerin sentezi açısından bu enzimin, biyolojik aminleri oksitleme mekanizmasının aydınlatılması büyük önem taşımaktadır.

MAO biyolojik aminleri oksidatif deaminasyonla iminlere dönüştürür. Oluşan bu iminler hidroliz olup aldehitleri oluştururlar[28]. Bu olayı aşağıdaki şu şekilde gösterebiliriz;



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

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

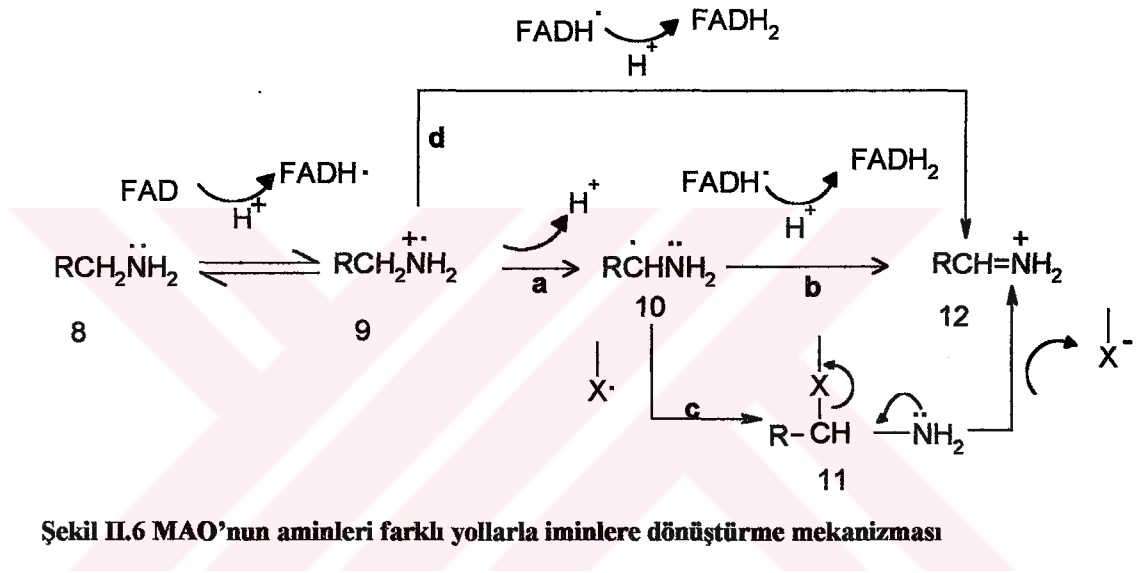
## II.5.1. MAO Enziminin Oksidasyon Mekanizmaları

Biyolojik aminlerin oksidasyonu için üç ana mekanizma önerilmiştir; [29,30]

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

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

### II.5.1.1. Tek Elektron Transferli Mekanizma



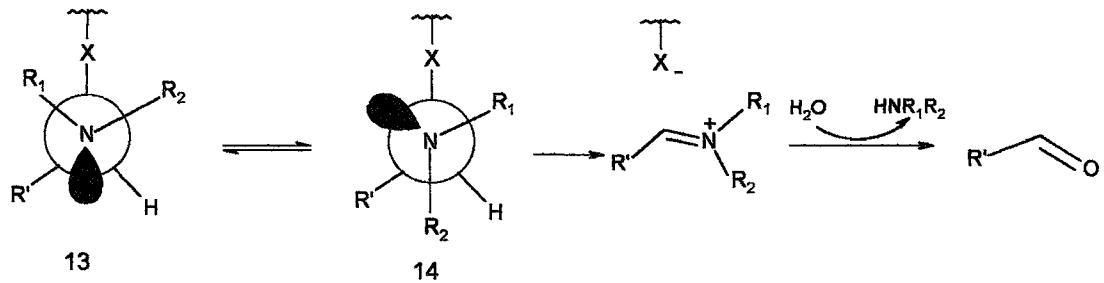
Şekil II.6 MAO'nun aminleri farklı yollarla iminlere dönüştürme mekanizması

Şekil II.6'da gösterilen mekanizmada, substrat olan monoaminin (8) azot atomundaki eşleşmemiş elektron çiftinden bir elektron flavine transfer olur. Radikal amin katyonu (9) ve flavin semikinon (FADH•) oluşur. Burada Silverman önerisine göre aminlerin  $\alpha$ -karbon oksidasyonu tek elektron transferi ile başlar. Radikal amin katyonunun  $\alpha$ -karbonundaki hidrojenin ayrılması ile "a yolunu" izleyen bileşik  $\alpha$ -amino radikale (10) dönüşür. 10 bu aşamada iki yol izleyebilir; "b yoluna" göre, ikinci elektronu semi kinona transfer edip iminyum (12) iyonuna dönüşebilir veya "c yoluna" göre enzimin başka bir bölgesindeki bir radikalle, radikal birleşme yaparak X ile kovalent bağlı 11 bileşiğine dönüşebilir. "c yolunda oluşan 11 bileşiği de  $\beta$ -eliminasyonu ile iminyum iyonuna (12) dönüşür.

## II.5.1.2 Enzim Substrat Ara Ürünlerinin İnaktivasyonda Rollerini

Alkil ve aril alkil pirmer aminler MAO'nun mükemmel substratlarıdır. Son 20 yılda MAO'nun inaktivatörü olan okzazolidinonlar, dihidrofuran-2(3H)-on'lar ve piroolidinonlar gibi çeşitli bileşikler tespit edilmiştir[1,5-9,31-34]. Bu konuda en çok çalışmaları bulunan Silverman'nın önerisine göre aminometilmetilen grubuna yakın pozisyonda elektron çekici grubun bulunması halinde, böyle bileşikler enzimi inaktive etmektedirler. İnaktivasyonun sebebinin, Şekil II.6 daki 11 numaralı kovalent ara ürünün, elektron çekici grubun indüktif etkisinden dolayı kararlılığının artması olarak düşünülmektedir[1,3,4]. Enzimdeki X grubunun bir sistein amino asidi kalıntısı olabileceği literatürde rapor edilmiştir[30]. Bu sistein radikalinin sistein tiyolden filavin semikinon radikal anyonuna hidrojen atomu transferi ile ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Primer amin substratlarının N-metillenmeleri ve N,N-dimetillenmeleri bazı istisnalar dışında bunların pek çoğunu, MAO'nun pseudo birinci mertebeden zamana bağlı inhibitörlerine dönüştürür. Bu sonuçlara dayanarak Silverman şu hipotezi önermiştir: sekonder ve tersiyer amin anaologlarının enzimi inaktive etmelerinin nedeni enzim ile kovalent bağ yaparak kararlı bir enzim substrat ara ürünü oluşturmalarıdır. Primer amin substratlarının oluşturacağı bu çeşit ara ürünler, daha kararsız olup kolayca iminyum iyonu ve serbest enzime dönüşür (bkz Şekil II.6 c yolu). Primer ve tersiyer aminlerin enzim substrat ara ürünlerinin kararlılıklarının niçin farklı olduğu Şekil II.7'de



Şekil II.7 Enzim-ara ürün bileşiklerinin konformasyonlarının Newman projeksiyonları

Newman projeksiyonları incelenerek anlaşılabilir. Primer amin ara ürünleri anomerik etkiden (bkz. bölüm II.7.3) dolayı 13 konformasyonunu tercih eder. Bu konformasyon, ayrılan grubun yani aktif bölgedeki amino asit kalıntısının kolayca



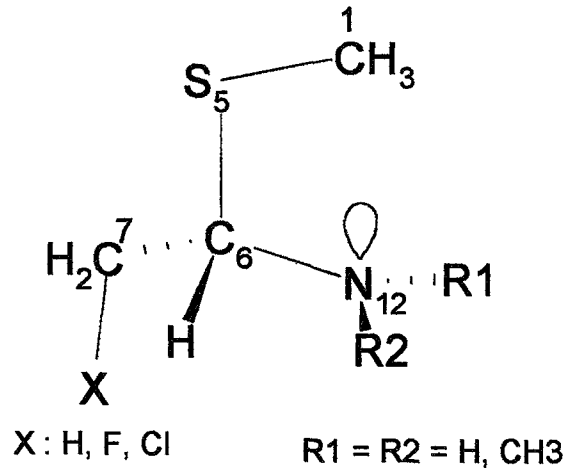
(R=piperidino) kolayca sentezlenebilmiştir. Ancak onun sekonder aminometil sülfid benzeri (R=sikloheksil amino) sentezlenememiştir.

Yukarıdaki örneklere rağmen yalnızca bağ dönmesi ve basit stereo elektronik etkiler ile bütün bulguları açıklamak mümkün değildir. Hem stereo elektronik hem de indüktif etkiler birlikte göz önüne alındığında sonuçlar daha anlamlı hale gelmektedir.

Literatürdeki bazı çalışmalarda, enzim substrat ara ürününde aminometilmetilen grubuna yakın pozisyonda elektron çekici grubun bulunması halinde enzimin daha kuvvetli inaktive olduğu belirtilmektedir[5,6]. Sübstitüent sabiti ve partiyon oranı arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiş ve korelasyon katsayısının ( $r$ ) değerinin 0,93 olduğu bulunmuştur[5]. Diğer bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişkiden söz edilemeyeceği rapor edilmektedir[10,11].

Sonuç olarak elektron çekici grupların enzimi inaktive etmekteki rolü hakkında literatürde çelişkili bilgiler verilmektedir. Dönme bariyeri ile ilgili hesaplamalar ise çok basit ve kabaca yapıldığından elde edilen bilgilerin doğrulanabilmesi için daha güvenilir yüksek seviye yöntemler ile çalışılması gerekmektedir. Açıklanan nedenlerden dolayı, bu tez çalışmasında Şekil II.6'da c yolunda oluşan 11 bileşiğinin moleküler modellemesi ab initio yöntemi ile yapılacak ve bu bileşiğin kararlılığına etki eden faktörler incelenecektir. Bu faktörler:

1. Elektronik etkileşim
2. Sterik etkileşim
3. Enzim-amin ara ürünleri içerisinde oluşabilecek intramoleküler etkileşimlerdir.



Şekil II.9 Çalışılan model bileşikler, 2-sübstitüemetiltiyoetilaminler

Bu faktörleri Şekil II.9'da gösterilen model molekülle incelemek mümkündür. Şekilde görülen molekülün S-CH<sub>3</sub> kısmı enzimin aktif bölgesindeki sistein kalıntısını, molekülün geri kalan kısmı ise enzim ile birleşerek onu geçici bir süre inhibe edebilecek ara ürünü simgelemektedir. Bu molekülde X süstitüenti için H, F, Cl atomları kullanılarak elektronik etkileşimler, R1 ve R2 grupları ile sterik etkileşimler incelenecektir. Elde edilen sonuçlardan, enzim ile ara ürün içerisinde oluşabilecek intramoleküler etkileşimlerin, enzim-ara ürün kararlılığına etkisi araştırılacaktır.

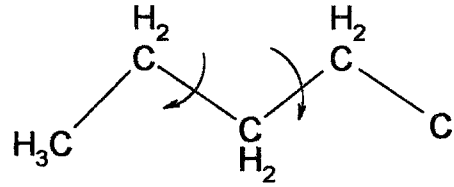
## II.6. KONFORMASYONEL ANALİZ

Moleküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri genellikle üç boyutlu yapılarına yani konformasyonlarına bağlıdır. Konformasyonel analiz; moleküllerin konformasyonlarını ve bunların molekülün özelliklerine etkilerini inceler. Deneysel olarak konformasyonel analiz IR, NMR, X-IŞINI kristalografisi gibi tekniklere incelenir. Aynı zamanda deneysel veriler olmadan hesapsal metotlarla konformasyonel analiz yapılabilir.

Konformasyon moleküldeki tek bağların dönmesiyle atomların birbirine göre mesafeleri ve açılarının değişmesidir. Konformasyonel analizde esas amaç enerji bakımından tercih edilen ve molekülün özelliklerini belirleyen konformasyonların bulunmasıdır. Bu durum enerji yüzeyinde minimum noktalara gelen konformasyonların bulunmasını gerektirir. Enerjinin minimize edilmesi konformasyonel analizde temel noktalardan biridir. Enerjinin minimize edilirken verilen geometriye en yakın minimum nokta elde edilir. Bu yüzden gerçek minimum noktaları bulmak için farklı geometriler verilmelidir. Fakat bir molekülün birçok konformasyonu olabilir. Hepsinin bulunması zor ve gereksiz bir işlem olabilir. Bunun yerine konformasyonların birbirlerine göre göreceli yüzdeleri istatistiksel olarak Boltzmann dağılımıyla bulunabilir. Bir enerji yüzeyinde bulunamayacak kadar çok sayıda minimum olması durumunda, örneğin protein moleküllerinde, doğada bulunan konformasyon en düşük enerjili konformasyon olarak kabul edilir. Buna *global minimum enerji konformasyonu* denir[35]. Asıl amaç global minimumu bulmaktır. Fakat kimyasal hesaplamalardaki en sık karşılaşılan problem de budur. Çünkü bir kimyacıнын hayal gücü bir molekülün sahip olabileceği bütün olası

geometrilerini göz önüne alamayabilir ki bu durumda global minimum farkına varılmadan atlanılmış olur. Sonuç olarak, molekülün en kararlı yapısını elde edebilmek için bütün olası konformasyonlarının hesaplanması gerekmektedir.

Tipik olarak 4 bağ yapmış bir atom üç değişik stager konformasyonu oluşturur (Eklips konformasyonları daha yüksek enerjili olacağından hesaba katılmaz). Bir molekülde N tane iç dönme hareketi yapabilecek bağ varsa  $3^N$  sayıda konformasyonu vardır[36]. Örneğin, klorobütan :



**Şekil II.10 Klorobütan molekülünde iç dönme hareketi yapabilecek bağlar**

$N=2$  ise  $3^2 = 9$  konformasyon vardır. Bu konformasyonların her biri potansiyel enerji yüzeyinde bir minimumu gösterir. Bu minimumların hepsine “lokal minimum” denir.

Konformasyonel analizde molekülde dönebilen bütün bağlar tespit edilir. Daha sonra bu bağların her biri sistematik olarak belirli bir derece döndürülerek enerji minimizasyonu yapılır. Mümkün olan bütün dihedral açı kombinasyonlarıyla konformasyonlar minimize edilir. böylece bütün olası minimumlar bulunur.

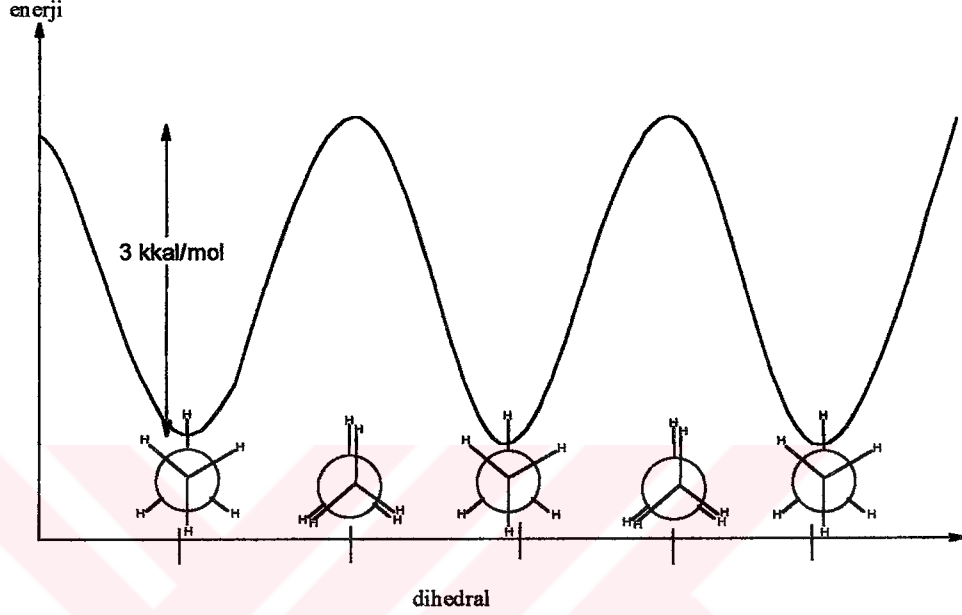
Bazı yöntemleri kullanarak konformasyonel analiz yapılabilir. Literatürde 5 çeşit yöntem vardır[35].

1. Sistematik Konformasyonel Analizi
2. Rastgele Konformasyonel Analizi
3. Rastgele Dehidral Analizi
4. Mesafe Geometrisi
5. Moleküler Dinamik

Her metodun kendi içinde avantajları ve dezavantajları vardır.

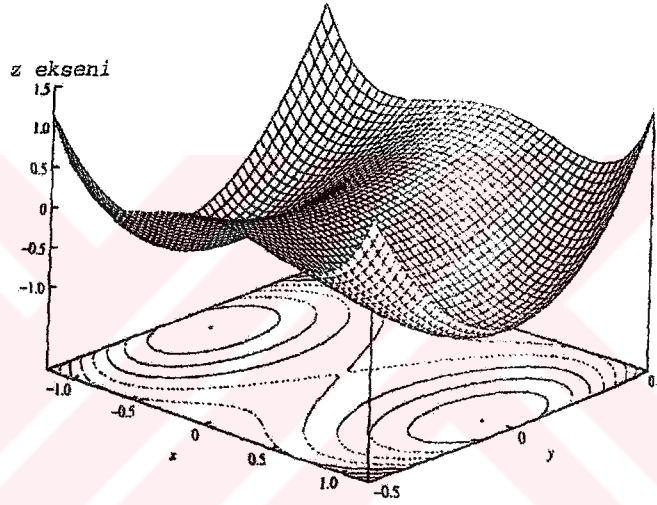
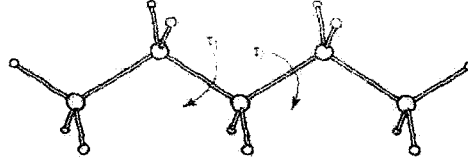
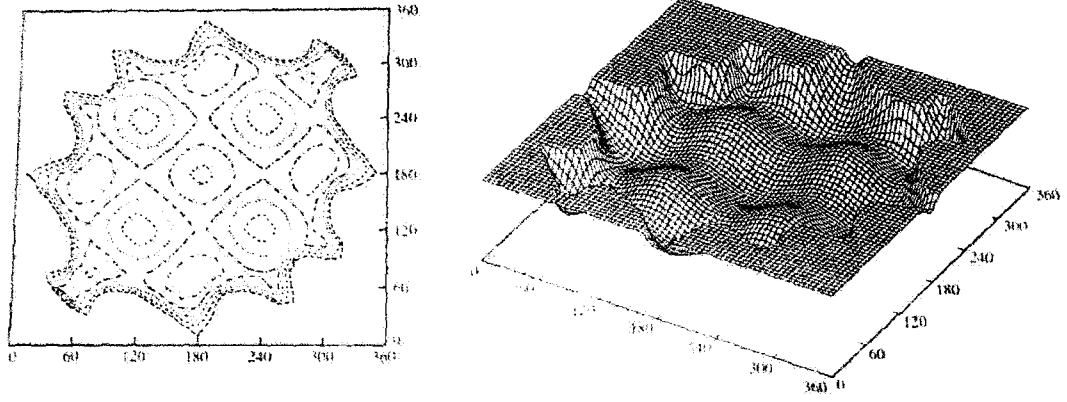
## II.6.1. Eş Yükselti Eğrileri

Potansiyel enerji yüzeyleri tek değişken kullanıldığında (tek bir bağın dönmesi gibi) bizim aşına olduğumuz grafikler oluşur. Örneğin etanın potansiyel enerji grafiği şekil II.11'da görülmektedir[37].



Şekil II.11 Etanın potansiyel enerji-dihedral açısı grafiği

Eğer bu yüzeyler iki değişken kullanılarak çizilirse Şekil II.12'de verilen 3-boyutlu grafikler meydana gelir. Ayrıca bu 3-boyutlu yüzeylerin z-ekseninden bakılarak çizilmiş kontur haritaları ( eş yükselti eğrileri) de şekilde görülmektedir. Bu haritalar oluşturulurken aynı enerjiye sahip noktalar birleştirilerek eş enerji eğrileri elde edilmiştir. İstenilirse bu eğriler üzerine enerji değerleri yazdırılabilir. Bu değerler izlenerek, haritada oluşmuş olan yuvarlakların, potansiyel enerji yüzeyinde bir minimumu mu veya maksimumu mu gösterdiği tespit edilir.



Şekil II.12 3-Boyutlu potansiyel enerji yüzeyleri ve kontur haritalar[35]

## II.7. KONFORMASYONEL ETKİLER [36]

### II.7.1. Sterik Etkileşimler

Konformasyonel analizin genel olarak dayandığı nokta atomların büyüklüğü ile bağlantılı olan sterik etkileşimlerdir. Sterik itmeleri göz önüne alarak konformerlerin relatif kararlılıklarını, reaktivliklerini, ürün stereokimyasını vb. bir çok olayı tahmin edebiliriz. Eklips etkileşimler bu gruba ait iyi bir örnektir. Sterik engel moleküldeki veya moleküller arasındaki kalabalık gruplardaki elektron bulutlarının bir birini itmesiyle ortaya çıkar. Molekülün kalabalık bir grubu aynı moleküldeki veya başka

moleküllerdeki grupları iter buda bağdaki dönmeye direnç gösterir. Aynı zamanda buna bükülme gerginliği denir. Konformasyonel aktivasyon enerjisi etan için 3 kkal/moldür ki (Şekil II.11) bu da oda sıcaklığında etan moleküllerinin rahatça aşabileceği ve tek bağlar etrafında dönebileceği bir bariyerdir. Bu dönmeler çok hızlı olduğu için alkenlerdekinin tersine aklanlarda konformasyonlar izole edilemez.

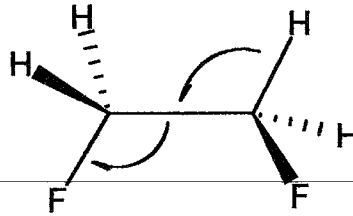
## II.7.2. Gauche Etkisi

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



Şekil II.13 Gauche etkisinin Newman projeksiyonu ile gösterimi

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

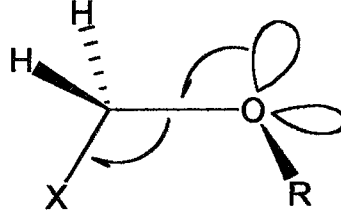


Şekil II.14 Gauche etkisinde orbital etkileşmesi

Şekil II.14'de görüldüğü gibi Gauche konformasyonunda, C-H bonding orbitalleri ile C-F antibonding orbitalleri etkileşir. Bu olayın gerçekleşmesi için F-C-C-H'in aynı düzlemde ve F ve H'in zıt yönde durmaları gerekir ki bu konuma "antiperiplanar" duruş denir.

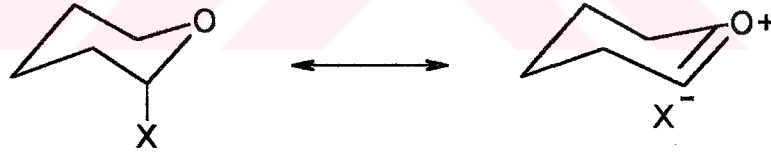
### II.7.3. Anomerik Etki

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



Şekil II.15 Anomerik etki ile oksijenin boş elektron çiftlerinin X süstitüentine elektron aktarımı

Şekil II.15'deki oksijenin boş elektron çiftlerinden biri, oksijen, karbon ve süstitüent birbirlerine antiperiplanar durumdadır. Yani Gauche etkisinde açıkladığımız gibi ama burada C-H bağı yerine oksijen ve onun elektron çifti bulunur. Anomerik etkinin temelinde bu antiperiplanar sıralanış vardır. Anomerik etkiyi meydana getiren sebep oksijenin boş elektron çiftlerinden X süstitüentine doğru elektron aktarılmasıdır. Örneğin piran halkasındaki X-süstitüenti ekvatoryel pozisyonu değil aksiyel pozisyonu tercih etmektedir. Buna sebep olan anomerik etkiyi abartılı rezonans yapısı ile aşağıdaki gibi gösterebiliriz.



Şekil II.16 Anomerik etkinin rezonans yapıları ile gösterimi

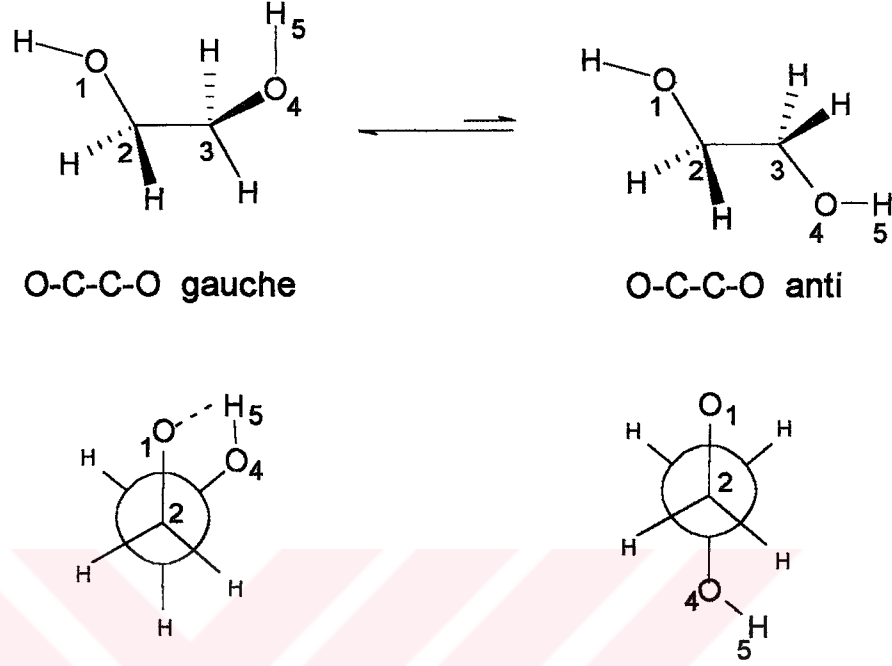
Bu olayı destekleyen direk kanıtlar vardır. Örneğin C-O bağının kısalığı ve C-X bağının uzadığı X-ışını kristal yapı tayinlerinde gözlenmiştir.

### II.7.4. Hidrojen Bağı

Konformasyon dengelerinde intramoleküler hidrojen bağı baskın olarak rol oynar. Hidrojen bağı elektronegatif bir atoma bağlı hidrojenin, yakınında bulunan diğer elektronegatif atomlar ile etkileşmesinden meydana gelir. Hidrojen bağının

gerçekleşebilmesi için gerekli elektronegatiflik miktarını sağlayabilen atomlar F, O ve N dur.

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



Şekil II.17 1,2-Dihidroksietanda intramoleküler hidrojen bağları

Deneysel yöntemler (elektron difraksiyonu, mikrodalga, IR, NMR) bu molekülün gauche konumunda durduğunu göstermektedir.

## II.7.5. Çözücü Etkisi

Çözücü ve çözünen arasındaki etkileşimlerden kaynaklanır. Ve temelinde elektrostatik etkileşimler vardır. Genellikle dipol momentleri küçük olan konformerler dielektrik sabiti düşük olan çözücüler (apolar) içinde daha kararlıdır. Sonuç olarak konformasyonel dengenin yönü, molekülün içinde bulunduğu çözücünün çeşidine göre değişebilir. Örneğin 2-halo sikloheksanların konformasyonel dengelerinin buldukları ortamın polaritesine göre yön değiştirdiği hem deneysel hem de hesapsal yöntemlerle tespit edilmiştir.

## II.8. BOLTZMANN FAKTÖRÜ

Arrhenius teorisine göre, sadece aktifleşmiş olan moleküller yan yana gelince reaksiyon verebilirler. O halde sabit sıcaklıkta, reaksiyon hızı, aktifleşmiş moleküllerin kesri ile orantılı olmalıdır. Reaktantların derişimi 1 mol/litre olup sabit olsa, reaksiyon hızı, hız sabiti olan  $k$  ile orantılı olmalıdır.  $k$  ise aktifleşmiş çarpışmaların sayısı ile orantılı olmalıdır[17]:

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

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

$$e^{-E_a/RT} \quad (II.2)$$

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

$$k = Z \cdot e^{-E_a/RT} \quad (II.3)$$

Bir çok reaksiyon için Boltzmann faktörünün değeri çok küçüktür. Örneğin aktifleşme enerjisi 24 kcal/mol olan bir reaksiyon için, Boltzmann faktörünün değeri 300 °C de  $4,27 \times 10^{-16}$ , 400 °C de  $9,33 \times 10^{-12}$  dir. Aktifleşme enerjisi 80 kJ/mol (16,6 kcal/mol) olan bir reaksiyon için 25 °C de Boltzman faktörünün değeri  $10^{-14}$  civarındadır. Yani aktifleşmiş çarpmanın kesri  $10^{-14}$  dir. Bunun anlamı her  $10^{14}$  çarpmadan sadece biri aktifleşmiştir. Kimyasal reaksiyonların niçin yavaş olduğunu şimdi daha iyi anlayabiliriz. Çünkü normal bir molekül aktifleşebilmek için  $10^{14}$  çarpma yapmak zorundandır. Öte yandan çarpma sabiti  $Z$ , molekül başına  $10^{11}$  olduğundan, bir molekülün reaksiyon vermek için harcadığı zaman

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

demektir.

## II.8.1. Boltzmann Dağılımını Kullanarak Konformerlerin Yüzde Hesabı [38]

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

$P_a$  = Konformer a' nin popülasyonu

$P_b$  = Konformer b' nin popülasyonu

$P_c$  = Konformer c' nin popülasyonu

$E_a$  = Konformer a' nin enerjisi

$E_b$  = Konformer b' nin enerjisi

$E_c$  = Konformer c' nin enerjisi

%a = Konformer a' nin yüzdesi

%b = Konformer b' nin yüzdesi

%c = Konformer c' nin yüzdesi

T = Sıcaklık = 309.5

R = Gaz sabiti = 1.9872 kal.K<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>

$$P_a = \frac{e^{-E_a/RT}}{e^{-E_a/RT} + e^{-E_b/RT} + e^{-E_c/RT}} \quad (\text{II.4})$$

$$\frac{1}{P_a} = \frac{e^{-E_a/RT} + e^{-E_b/RT} + e^{-E_c/RT}}{e^{-E_a/RT}} \quad (\text{II.5})$$

$$\frac{1}{P_a} = 1 + e^{(E_a - E_b)/RT} + e^{(E_a - E_c)/RT} \quad (\text{II.6})$$

$$P_a = \frac{1}{1 + e^{(E_a - E_b)/RT} + e^{(E_a - E_c)/RT}} \quad (\text{II.7})$$

Denklem ( II.4 ), ( II.5 ), ( II.6 ), ( II.7 ) de a konformerleri için yapılan işlemlerin aynısı, b ve c konformerleri için yapılacak olursa;

$$P_b = \frac{1}{1 + e^{(E_b - E_a)/RT} + e^{(E_b - E_c)/RT}} \quad (\text{II.8})$$

$$P_c = \frac{1}{1 + e^{(E_c - E_a)/RT} + e^{(E_c - E_b)/RT}} \quad (\text{II.9})$$

denklemleri elde edilir. Konformerlerin yüzdeleri

$$\% a = 100 \times P_a \quad (\text{II.10})$$

$$\% b = 100 \times P_b \quad (\text{II.11})$$

$$\% c = 100 \times P_c \quad (\text{II.12})$$

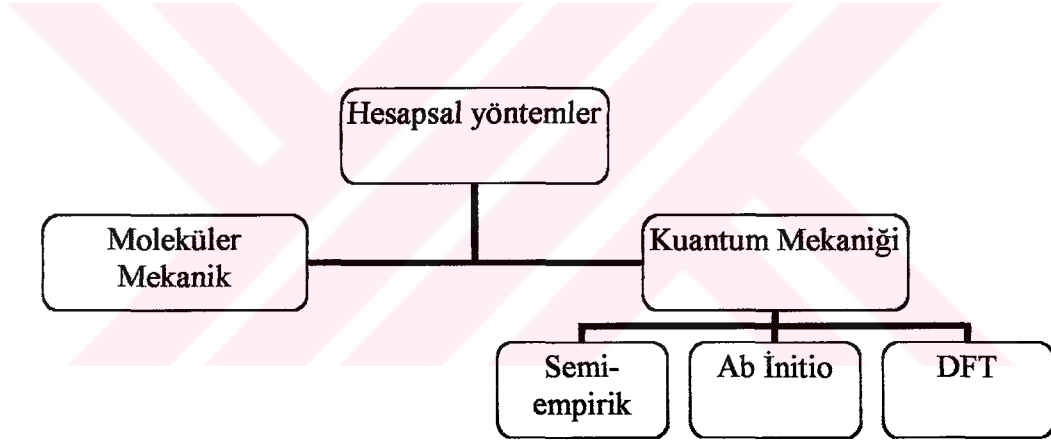
ile bulunur.

# BÖLÜM III

## YÖNTEM

### III.1. HESAPSAL YÖNTEMLER

Hesapsal yöntemler iki ana gruba ayrılır.



Şekil III.1 Hesapsal yöntemler

#### III.1.1. Moleküler Mekanik

Molekül yapılarını klasik mekanik yöntemlerle hesaplar. Molekölü birbirlerine bağlanmış atomlar olarak düşünür ama bağlı olmayan atomlar arasındaki etkileşimleri de göz önüne alır. Molekülün atomların hareketlerinin potansiyel enerjisini (V) 5 katkıya göre hesaplar[36];

$$V = V_{\text{gerilme}} + V_{\theta} + V_{\text{vdw}} + V_{\text{es}} + V_{\text{w}} \quad (\text{III.1})$$

$V_{\text{gerilme}}$  = bağların esneyip gerilmesi,

$V_{\theta}$  = bağların bükülmesi,

$V_{\text{vdw}}$  = Van der Walls etkileşimleri,

$V_{\text{es}}$  = elektrostatik etkileşimi,

$V_{\text{w}}$  = molekül içindeki tekli bağların dönmesinden,

oluşan terimlerdir.

Bu yöntemde, molekülün şekli yavaş yavaş değiştirilerek molekülde tek şekillenim işlemi yapılır. Molekülün yapısında etkili olan veya molekülü tanımlayan fonksiyonlar kullanılarak enerji hesaplamaları yapılır. Bu fonksiyon potansiyel enerji fonksiyonları olarak adlandırılır.

Moleküler mekanikte birçok değer bilmesine gerek vardır. Bunlar programa **parametre** olarak verilir. Bu veriler denge durumundaki bağ uzunlukları, denge durumundaki bağ açıları, kuvvet sabitleri ve döndürülen bağ için torsiyon açılarının dejenereliğidir. Molekülde birbirine bağlı atomlar için bir tip belirlenmelidir[39].

### III.1.2. Kuantum Mekanığı

Kuantum mekaniği hesaplama yöntemleri moleküler mekanik yöntemlerine göre çok daha karmaşık ve uzun hesaplamalar yaparlar. Kuantum mekaniğinin yöntemleri, modern elektronik yapı tespit etme yöntemleridir. Kısaca tanımlamak gerekirse, atom altı parçacıklarının fiziksel yapılarını (Konum, momentum,...gibi), matematiksel bazı denklemlerle açıklama sistematiğidir. Bu yöntemin oluşum basamakları aşağıda belirtilen Schrödinger denklemine dayanır.

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{III.2})$$

H= Hamilton operatörü

E= Enerji

$\Psi$ = Dalga fonksiyonu

Schrödinger'in dalga denklemi ve kuramın yardımcı postulatları, bir atomik sistemin koordinatları ve zamanı üzerinde bazı fonksiyonlarının belirlenmesini sağlar. Bu fonksiyonlara Schrödinger dalga fonksiyonları yada olasılık genlik fonksiyonları denir. Verilen bir dalga fonksiyonunun mutlak değerinin karesi, incelenen sistemin koordinatlarının olasılık dağılım fonksiyonu olarak yorumlanır.

Dalga denklemi ikinci mertebeden bir diferansiyel denklem olup klasik kuramdaki dalga denklemine biraz benzemektedir. Schrödinger (Nobel, 1933) denklemi, dalga fonksiyonu yada olasılık genliği dışında, sistemin kararlı hallerindeki enerjisinin hesaplanması yöntemini sağlar. Bu kuramda kuantum sayıları, gelişigüzel postulatlar önermeden, dalga denkleminin yetkin çözümleri için gerekli tam sayılar halinde otomatik olarak ortaya çıkar. Hamilton operatörü moleküldeki parçacıkların kinetik enerjisinin ve bütün parçacıkların birbirleri arasındaki elektrostatik etkileşimleri simgeler. Aynı zamanda kinetik enerji ve potansiyel enerji operatörünün toplamına eşittir.

Atom ve molekül yapısı ile ilgili bilgiler Schrödinger denkleminin çözümünden bulunur. Schrödinger denklemi hidrojen atomu için tam olarak çözülebilmştir. Bu çözümlerin sonucunda s, p, d, f gibi atomik orbitaller elde edilir. Bu denklemi çok elektronlu atomlar ve moleküller için kolayca yazabiliriz. Ancak tam olarak çözümlenebilmek için bazı yaklaşımların yapılması gerekir. Aksi halde çözümü şu an imkansızdır. Çok elektronlu Schrödinger denklemini daha basit ve pratik hale getiren üç önemli yaklaşım vardır ki bunları kullanan yöntemlere “Hartree-Fock” modelleri denir[36].

### III.1.2.1. Hartree-Fock Modelleri[40]

1. Born-Oppenheimer yaklaşımı:  $H_2$  gibi küçük bir molekül için bile kuantum mekaniği kullanılarak hesaplar yapılması ve belirli bir sonuç elde edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle moleküler eşitliklerin yazılmasında “Born-Oppenheimer” yaklaşımı kullanılır. Bu yaklaşıma göre çekirdekler elektronlardan daha ağırdır ve bu nedenle hareketleri çok yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilebilir.

2. Atomik orbitallerin lineer kombinasyonu metodu ( LCAO yaklaşımı ):

Bir molekülde bulunan çekirdekler birbirinden çok uzak mesafede iseler, kovalent bağları oluşturan elektronlar atomik orbitallerde bulunurlar. Bu nedenle LCAO yaklaşımında molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılır.

$$\Psi = c_1X_1 + c_2X_2 + \dots + c_nX_n \quad ( III.3 )$$

Bu eşitlikte  $\Psi$  moleküler dalga fonksiyonu,  $X_1, X_2, \dots, X_n$  ( $X_i$ ) atomik dalga fonksiyonları,  $c_1, c_2, \dots, c_n$  ( $c_i$ ) de katsayılarıdır.

Bu yaklaşım sayesinde problem en iyi fonksiyonu bulmak yerine basitleşerek en iyi lineer katsayıları bulmak haline dönüşür.

$X_i$ 'yi s,p,d,f vs. gibi atomik orbitaller olarak düşünebiliriz. Aslında bunlar "Gaussian basis fonksiyonları" denilen fonksiyonların lineer kombinasyonlarıdır. Gaussian basis fonksiyonları x,y,z cinsinden polinomların  $r^2$ 'li bir exponezyel ile çarpımlarıdır.

$$x^l y^m z^n \exp(-a r^2)$$

a = sabit bir sayıdır ve fonksiyonun çapının büyüklüğünü gösterir. Polinomun derecesine göre bu fonksiyonlar s,p,d vs. diye isimlendirilir.

Üslerdeki tamsayıların (l,m,n) toplamları 0 ise, "s"

Üslerdeki tamsayıların (l,m,n) toplamları 1 ise, "p"

Üslerdeki tamsayıların (l,m,n) toplamları 2 ise, "d" vs. fonksiyonları oluşur.

3. Hartree-Fock Yaklaşımı (Elektronların hareketlerinin ayrıştırılması): Çok elektronlu dalga fonksiyonu, tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının toplamları halinde yazılır ve bir determinanta dönüştürülür. (Slater determinanı)

n= elektron sayısı

$$X_i = \Phi(r)\alpha$$

$$X_i = \Phi(r)\beta$$

} Spin-orbitalleri

$$\frac{1}{\sqrt{n!}} = \text{normalizasyon sabiti}$$

$X_i = X_1, X_2, X_3$  orbitaller

(n)=(1),(2),(3) elektronlar

$$\Psi_{\text{determinant}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} X_1(1) & X_2(1) & X_3(1) & X_4(1) & \dots & X_n(1) \\ X_1(2) & X_2(2) & X_3(2) & X_4(2) & \dots & X_n(2) \\ X_1(3) & X_2(3) & X_3(3) & X_4(3) & \dots & X_n(3) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_1(n) & X_2(n) & X_3(n) & X_4(n) & \dots & X_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{III.4})$$

### III.1.2.2. Hartree-Fock “Self-Consistent Field” Metodu (HF-SCF)[41]

Hesapsal yöntemler kuantum mekaniği prensiplerine dayanarak HF-SCF metodunu kullanarak Schrödinger denklemini çözerler ve moleküllerin enerjilerini bulurlar. Bu denklemin çözümünü kolaylaştırmak için yukarıda bahsi geçen yaklaşımlar kullanılır.

$$H\psi = E\psi$$

Moleküler Hamilton genelleştirilerek şöyle yazılabilir.

$$H = \underbrace{-\frac{\eta^2}{2} \sum_a \frac{1}{m_a} \nabla_a^2}_{1.\text{terim}} - \underbrace{\frac{\eta^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2}_{2.\text{terim}} + \underbrace{\sum_a \sum_{b>a} \frac{Z_a Z_b e^2}{r_{ab}}}_{3.\text{terim}} - \underbrace{\sum_a \sum_i \frac{Z_a C^2}{r_{ia}}}_{4.\text{terim}} + \underbrace{\sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}}}_{5.\text{terim}}$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (\text{Laplace operatörü}) \quad (\text{III.5})$$

a, b çekirdekler  $Z_a, Z_b$  atom numaraları

i, j elektronlar  $\eta = \frac{h}{2\pi}$

1.terim: Çekirdeklerin kinetik enerjilerine ait kısım.

2.terim: Elektronların kinetik enerjilerine ait kısım.

3.terim: Çekirdekler arası itme enerjisine ait kısım.

4.terim: Elektronlar ve çekirdeklerin çekimlerinin potansiyel enerjisine ait kısım.

5.terim: Elektronlar arası itmenin potansiyel enerjisine ait kısım.

Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılarak 1. ve 3. terimler sadeleştirilerek elektronik Hamilton operatörü elde edilir.

$$H_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_a \sum_i \frac{Z_a e^2}{r_{ia}} + \sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (\text{III.6})$$

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

Hartree-Fock yaklaşımına göre elektronların hareketleri ayrıştırılarak çok elektronlu dalga fonksiyonları tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının toplamı olarak yazılır. Elektron-elektron itmesi molekülün bir orbitalindeki elektronun, diğer bütün elektronlarının ortalama etkisinin oluşturacağı itme potansiyeline göre hesaplanır.

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

Enerjinin minimize edilmesi “varyasyon teoremi” sayesinde olur.

$$E_0 = \frac{\int \psi_0^* H \psi_0 d\tau}{\int \psi_0^* \psi_0 d\tau} \quad (\text{III.7})$$

$E_0$  = En düşük enerji (molekülün temel durumdaki enerjisi)

$\psi_0$  = Temel durum moleküler dalga fonksiyonu

Varyasyon teoremine göre denklem III.7 de  $\psi_0$  yerine herhangi bir başka moleküler dalga fonksiyonu koyarak enerji hesaplanırsa,

$$E_\psi = \frac{\int \psi^* H \psi d\tau}{\int \psi^* \psi} \quad (\text{III.8})$$

elde edilen enerji,  $E_0$  ‘dan mutlaka daha büyük olacaktır. Varyasyon teoremi işte bu  $E_\psi \geq E_0$  ilişkisine dayanır. Dalga fonksiyonları tek tek yukarıdaki eşitliğe konarak bir enerji bulunur. Denenen  $\psi$ ,  $\psi_0$ ’ a ne kadar yakın ise elde edilen  $E_\psi$  de  $E_0$  ‘ye o kadar yakındır. [36].

## III.2. AB INITIO MOLEKÜLER ORBİTAL TEORİSİ

Ab initio kelimesi anlamı itibariyle moleküler orbital teorisi prensiplerinin direkt olarak kullanılması anlamına gelir. Fakat yine de hesaplamaları kolay yapabilmek için bazı yaklaşımlar kullanır. Buna rağmen semi-empirik yöntemlerden daha hassas sonuçlar bulabilir. Ab initio hesaplamalarıyla güvenilebilir kimyasal hesaplamalar yapılabilmektedir. Ancak bu yöntemler, hesaplamaları zaman açısından çok uzun bir sürede yapmaktadır. Bu yüzden çalışılan moleküller az sayıda atom içermelidir. Semi-empirik yöntemler gibi hesaplamalarında Born-Oppenheimer yaklaşımlarını kullanır. Ab initio hesapları yapabilen bilgisayar programları HF-SCF teorisini kullanarak Schrödinger denklemini çözerler[42].

### III.2.1. Basis Set[36,40]

Roothan 1951 yılında HF orbitallerini, bilinen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğini önerdi. Buna basis fonksiyon yada basis set denir. Li atomu için 1s ve 2s HF orbitalleri aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$f = \sum_i a_i x_i \quad g = \sum_i b_i x_i \quad (\text{III.9})$$

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

Atomik HF hesaplamaları için iki çeşit fonksiyon kullanılabilir.

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

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

4 derece basis set vardır:

- 1- Minimal Basis Set (STO-nG) : STO-3G, STO-4G gibi.
- 2- Split-Valence Basis Set : 4-21G, 6-31G gibi.
- 3- Polarizasyon Basis Set : 6-31G\*, 6-31G\*\* gibi.
- 4- Difüzyon Fonksiyonları : 6-31+G\*, 6-31+G\*\* gibi.

Basis setlerin seviyesi arttıkça yapılan hesaplamaların hassaslığı artmaktadır.

Ab initio metodunda bir molekülün enerjisi kısaca aşağıdaki denklemle ifade edilebilir;

$$E_{HF} = \sum_{\mu\gamma} P_{\mu\gamma} H_{\mu\gamma} + \sum_{\mu\gamma\lambda\sigma} P_{\mu\gamma} P_{\lambda\sigma} (J_{\mu\gamma\lambda\sigma} - X_{\mu\gamma\lambda\sigma}) + V \quad (\text{III.10})$$

H =elektronların kinetik enerjisi ile elektronlar ve çekirdekler arasındaki çekim gücünden doğan potansiyel enerjiyi kapsayan terimler

P = moleküler orbital katsayılarının karelerinin toplamından meydana gelen yoğunluk matrisi

$$P_{\mu\gamma} = 2 \sum_i^{doluMO'lar} C_{i\mu} C_{i\gamma} \quad (\text{III.11})$$

J = elektronların birbirini itmesinden doğan potansiyel enerjiyi kapsayan terimler

X = fiziksel bir anlam içermez. Dalga fonksiyonunu antisimetrik yapmak için gerekli matematiksel terimler. ( Kuantum mekaniği kurallarına göre dalga fonksiyonunda bir elektron başka bir elektronla yer değiştirirse fonksiyonun işareti değişmelidir. )

V = Çekirdek çiftlerinin itişmesinden oluşan potansiyel enerjiye ait terimler ( Kinetik enerjileri Born-Openheimer yaklaşımı ile ihmal ediliyor.)

Moleküler orbital katsayılarını bulmak için formüldeki enerji moleküler orbital katsayılarına göre minimize edilir. N sayıda elde edilen denklem dögüsel işlemlerle çözülür. (N: basis set sayısı ; AO sayısı ) Böylece N tane MO elde edilir. Bunların düşük enerjili n/2 tanesi elektronlarla doludur ( n : toplam elektron sayısı ), diğer n/2 MO ise boştur.

Enerji ifadesinde hesaplanması en zor olan terimler J ve X tir. J terimi hesaplanırken, bir elektronun hareket ederken diğer elektronların hepsiyle itişerek

potansiyel enerji yaratacağı düşünülür. Böylece bir elektron dışında diğer elektronların hareketi ihmal edilir ve o anda sabit durdukları farz edilir. Ab initio yöntemin hassasiyetini azaltan da bu yaklaşımdır.

### III.3. YOĞUNLUK FONKSİYONELİ TEORİSİ, DFT[35]

DFT, atom ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemek için geliştirilmiş bir yaklaşımdır. DFT nin oluşum fikri, toplam elektronik enerji ile toplam elektronik yoğunluk arasında bir ilişkinin var olduğudur. 1964'te Hohenberg ve Kohn bir sistemin temel durum enerjisi ve diğer özelliklerinin elektron yoğunluğu ile tanımlanabileceğini gösterdiler. Yani enerji,  $E$ , elektron yoğunluğu  $\rho(r)$  nin tek bir fonksiyoneliidir. Bu teorinin Hartree-Fock (HF) yaklaşımından farkı, HF teorisinde çok-elektronlu dalga fonksiyonu Slater determinantı ile ifade edilir. Slater determinantı  $N$  tane elektronu olan molekül için, tek-elektronlu  $N$  tane dalga fonksiyonunu kapsayacak şekilde kurulur ve  $N$ -elektronlu dalga fonksiyonu hesaplanır. DFT yaklaşımı da tek-elektronlu dalga fonksiyonlarını kullanır. Ancak, yalnızca toplam elektronik enerjiyi ve elektronik yoğunluk dağılımını hesaplamaya çalışır.

DFT metotları elektronik enerjiyi birkaç terimin toplamı olarak tanımlanır.

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (III.12)$$

$E^T$  = Kinetik enerji terimi

$E^V$  = Çekirdek-çekirdek ve çekirdek-elektron etkileşimine ait potansiyel enerji terimi

$E^J$  = Elektron-elektron itmesine ait terim

$E^{XC}$  = Değişim-korelasyon terimi ( geriye kalan diğer elektron-elektron etkileşimlerini içine alır.

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

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho) \quad (III.13)$$

Denklem III.13 teki her terim yine birer fonksiyoneldir.  $E^X(\rho)$  değişim fonksiyoneli,  $E^C(\rho)$  ise korelasyon fonksiyonelidir.

### III.4. SEMİ-EMPIRİK YÖNTEMLER

Kuantum mekaniği prensiplerini kullanarak SCF hesaplamaları yaparlar. Ancak Schrödinger denklemini çözerken çok sayıda yaklaşım yaparlar. İntegrallerin bazılarını hesaplama zorluğu nedeniyle ihmal edip, bazılarının yerine deneysel parametreler kullanırlar. Bu deneysel parametreler atomik spektra, iyonlaşma enerjisi gibi birçok verilerdir. Bu nedenle “semi-empirik” yöntemler (yarı-deneysel) olarak adlandırılırlar. Bu yöntemlerin temelinde Hückel MO teorisi vardır. SCF teorisi de devreye sokularak birçok semi-empirik yöntem geliştirilmiştir.

Semi-empirik yöntemler daha hızlı hesap yapabildiklerinden ucuzdurlar ve büyük moleküllere de uygulanabilirler. Ancak, sonuçlar her zaman güvenilir değildir. Bu özellikleri nedeniyle ab initio veya DFT gibi üst hesaplara başlamadan yol gösterici olarak kullanılabilirler.

### III.5. PROGRAMLAR NASIL ÇALIŞIR?[43]

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

1. Verilen geometriden faydalanarak  $x$ ,  $y$ ,  $z$  kartezyen koordinat sistemine atomları yerleştirerek atom numaraları, toplam elektron sayısı vs. bulurlar.
2. Programlar, bir küme deneme moleküler orbital üreterek başlangıç tahmini yaparak SCF hesaplarının başlangıç noktasını oluştururlar. Semi-empirik yöntemler genellikle elektronları atomik orbitallere eşit olarak bölüp MO'leri SCF işlemine bırakırlar. Ab initio programları ise gelişmiş Hückel hesapları yaparak başlangıç noktasını oluştururlar.
3. Programlar, SCF denklemlerinin çözümleri, kendi içinde tutarlı, enerjinin minimuma ulaştığı bir değere varana kadar devam eder.

4. Geometrinin optimize olup olmadığı atomik kuvvetler hesaplanarak kontrol edilir. Optimize olmamış ise, geometrisi biraz değiştirilerek tekrar yeni geometrinin enerjisi SCF yöntemi ile hesaplanır. Bu işlem, geometri optimize edilene kadar devam eder.

5. Geometri optimizasyonu tamamlandıktan sonra, program son olarak populasyon analizi yapar, elektron ve yük yoğunluklarını hesaplar.

### III.6. GEÇİŞ KONUMUNUN DOĞRULANMASI

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

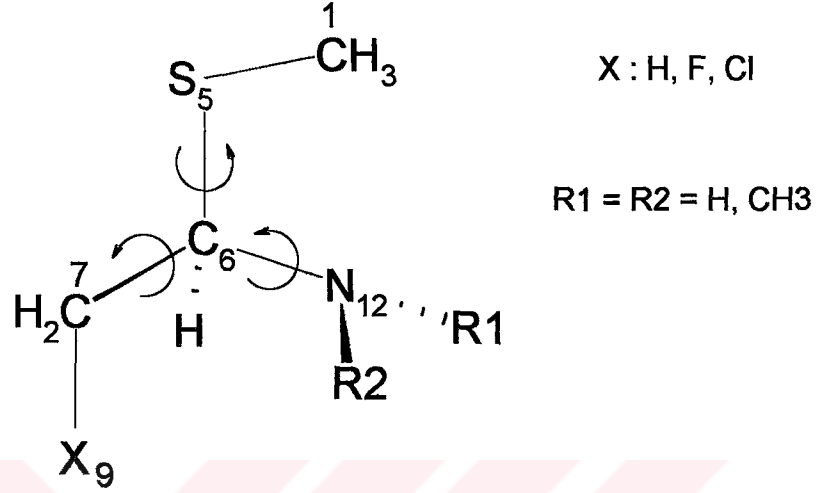
Bir geçiş konumu oluşturulduğu zaman, hem ilgili işlemlere benzediğini hem de matematiksel olarak doğru olduğunu saptamak için yapılması gereken iki test vardır[44].

1. Hessian sadece bir negatif frekans vermelidir. Aksi takdirde sonuçlar anlamsız olacaktır. Negatif frekans  $400-2000\text{ cm}^{-1}$  dahilindedir; “Normal” gerçek titreşim frekansına benzer bir şekilde moleküllerin esnek rotor içermesi durumunda, metil grupları veya esnek halkalarda olduğu gibi; analizler çok küçük değerlerde ( $<100\text{cm}^{-1}$ ) bir veya daha fazla ek negatif frekans verebilir. Bunlar tipik olarak düşük enerji bağlarının hareketlerine benzer ve gerçek reaksiyonlarda önemsenmeyebilir. Böyle yapmadan önce bu küçük negatif frekansların neye tekabül ettiğinden emin olmak gerekir.
2. Negatif frekansa uyan koordinat, düzgünce, giren ve ürünlerin arasında olmalıdır. Bunu yapmanın en iyi yolu ise, negatif frekansa ait hareketi animasyon ile izlemektir.

Başka bir yaklaşım ise reaksiyona ait geçiş konumunu reaktant ve ürüne kadar takip etmektir. Bunu yapmaya yönelik olanlar “Intrinsic Reaction Coordinate” kısaca IRC metotları diye adlandırılır[45].

### III.7. HESAPLAMALAR

Bu çalışmada, metiltiyoetilamin bileşiğinin, Gaussian 98W[46] programı ile HF/6-31G\* yöntemi kullanılarak konformasyonel analiz çalışması yapılmıştır.



Şekil III.2 Çalışılan model bileşiklerin yapabilecekleri iç dönme hareketleri

Şekil III.2'deki molekülde ok ile işaretli bağlar 60 ar derece döndürülerek konformasyonlar oluşturuldu. R1 ve R2 grupları H iken (primer amin), X substitüenti H için 36, F ve Cl için de 216 şar tane Z-matris yazılarak her bir konformerin enerjisi “#rhf/6-31g(d) geom=connectivity” komutu ile hesaplandı. Aynı işlemler R1 grubu metillenerek (sekonder amin), R1 ve R2 grupları metillenerek (tersiyer amin) yapıldı. Dolayısıyla 9 farklı molekül için 1404 tane konformerin enerjisi hesaplandı. Sulu ortamı hesaba katmak için aynı işlemler scrf=(ipcm,solvent=Water) anahtar sözcüğü eklenerek tekrarlandı. Her molekül için ayrı ayrı aşağıdaki işlemler uygulandı:

1. Hesaplamalar sonucu oluşan output dosyasından gaz fazı ve sulu faz için enerji ve dipol momentler tek tek alınarak Microsoft Excel programına kaydedildi.
2. Microsoft Excel programı ile elde edilen konformerler artan enerjilere göre sıralanıp en küçük enerjiye sahip molekül baz alınarak relatif enerjisi hesaplandı. Çıkan sonuçlar kontur haritada kolay okunabilmesi için 10000 kat büyütüldü. Bu işlemler solventsiz (gaz fazı) ve solventli (sulu faz=I-PCM MODEL WATER : 78.39) olmak üzere her ikisi içinde yapıldı.

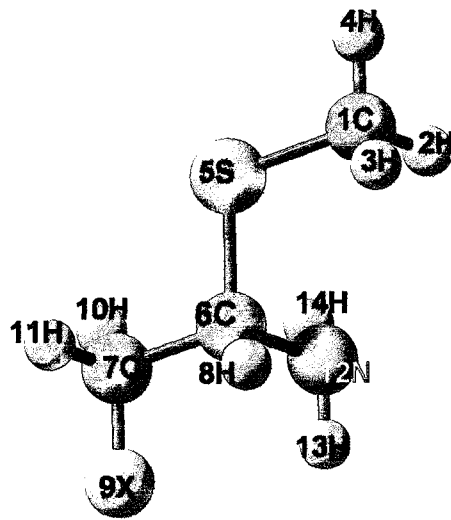
3. Elde edilen değerler Sigmaplot 4.01 programına aktarılarak kontur haritaları çizildi. Solventli ve solventsiz haritalar karşılaştırıldı.
4. Bu kontur haritalardan faydalanılarak elimizdeki molkülün minimum ve maksimum noktaları belirlendi ve her bir durağan noktayı optimize etmek için input dosyaları oluşturuldu.
5. Solventsiz konformerler için minimum noktalar “# OPT rhf/6-31g(d) geom=connectivity” anahtar kelimesi kullanılarak optimize edildi. Bulunan enerji değerleri ve geometri Excel programına aktarılıp tekrar enerjilerine göre sıralama yapıldı.
6. Boltzman dağılımını kullanan “scal.exe” adlı program[38] ile vücut sıcaklığında (36.5) minimum konformasyonların bulunma yüzdeleri hesaplandı.
7. Maksimumlar için geçiş konumu hesapları: “%chk=met\_13\_F180\_ts3.chk  
#rhf/6-31g(d) geom=connectivity # rhf/6-31g(d) opt =  
(ts,noeigen,nrscale,calcfc,maxcycle=600) guess=read geom=check”  
komutları ile hesaplanıp, “# rhf/6-31g(d) freq=noraman guess=read  
geom=check” komutu ile frekans hesapları yapılarak geçiş konumları tek bir negatif titreşim frekansı göstererek doğrulanmıştır.
8. Minimum ve maksimumlar kontur harita üzerinde işaretlendi. Minimum ve maksimumlar arasındaki dönme enerji bariyerleri kkal/mol cinsinden hesaplandı.

# BÖLÜM IV

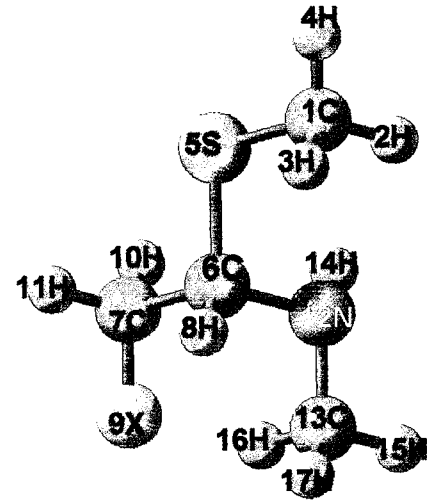
## SONUÇLAR

### IV.1. KULLANILAN MODEL MOLEKÜLLER

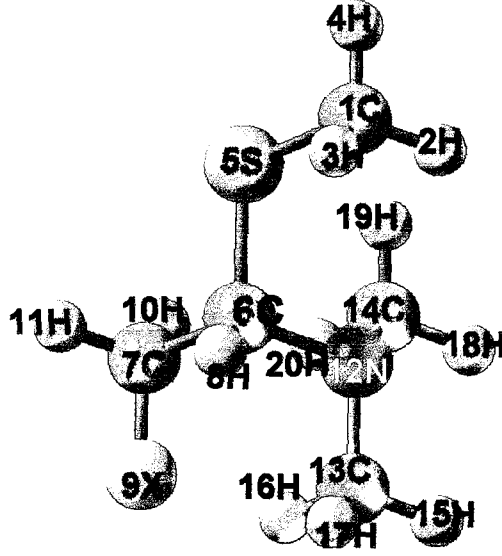
Bu çalışmada kullanılan model moleküller aşağıda şekil IV.1'de gösterilmiştir. X süstitüentleri sırayla H, F, Cl olmak üzere, aşağıdaki primer, sekonder ve tersiyer aminlere takılmıştır. Dolayısıyla dokuz model molekül oluşmuştur. Primer aminler I, sekonder aminler II, tersiyer aminler III ile simgelenmiştir.



2-süstitüe-metiltiyoeilamin (I-X)



2-süstitüe-N-metil-(metiltiyoeil)amin (II-X)



2-sübstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyo)etilamin (III-X)

Şekil IV.1 Hesaplamalarda kullanılan model moleküller

## IV.2. DİHEDRAL AÇILAR

Hesaplamalar sonucunda elde edilen kararlı konformerlerin (minimumlar), dihedral açıları ve bu konformerlere ait enerji değerleri Tablo IV.1, IV.2 IV.3'te verilmiştir.

Bu bölümdeki tablolar hazırlanırken Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan, konformerlerin bulunma yüzdesi 1-2 değerinden yüksek olanlar alınmıştır. Tablolarda belirtilen harfler kararlılık sırsına göre verilmiştir. Ayrıca antiperiplanar konumda olan konformerler kalın harfler ile gösterilmektedir.

**Tablo IV.1 2-sübstitüe-metiltiyoetilaminlerin minimum konformasyonlarının dihedral açıları ve enerjileri**

		Dihedral Açılar (°)			
		X9-C7-C6-S5	C7-C6-S5-C1	H13-N12-C6-S5	Enerjiler (kkal/mol)
I-H	a	-	173.49	-55.64	-358178.5260
	b	-	67.87	-63.16	-358178.1971
	c	-	173.97	175.29	-358178.1148
	d	-	-63.42	58.92	-358177.5224
	e	-	-63.52	-70.19	-358177.5163
I-F	a	-176.61	-68.62	63.40	-420206.5550
	b	72.08	-70.01	-72.68	-420206.3256
	c	179.25	171.07	179.47	-420206.2828
	d	-60.33	75.17	-55.26	-420206.2111
	e	65.97	166.14	-59.28	-420205.6265
	f	-178.48	85.88	66.72	-420205.5234
	g	65.82	70.96	-66.21	-420205.4662
	h	66.98	170.77	172.99	-420205.0344
	i	-57.53	176.87	-45.43	-420204.8551
I-Cl	a	-176.33	172.68	174.73	-646143.4625
	b	-171.08	-67.71	59.91	-646143.2750
	c	-173.94	84.08	64.06	-646142.4281
	d	-169.33	73.68	-58.36	-646141.5945
	e	66.53	163.40	-57.11	-646141.5668
	f	64.80	64.84	-63.78	-646141.4066
	g	68.32	167.03	175.05	-646141.3547
	h	-167.21	175.48	-48.23	-646141.1640
	i	-68.07	88.43	-57.53	-646140.8939

**Tablo IV.2 2-sübstitüe-N-metil-(metiltiyöetil)aminlerin minimum konformasyonlarının dihedral açıları ve enerjileri**

		Dihedral Açılar (°)			
		X9-C7-C6-S5	C7-C6-S5-C1	C13-N12-C6-S5	Enerjiler (kcal/mol)
II-H	a	-	173.93	167.43	-382667.7382
	b	-	-65.57	73.43	-382667.1940
	c	-	171.81	-60.21	-382666.9753
	d	-	80.55	80.92	-382665.9661
	e	-	70.74	-66.06	-382665.9497
II-F	a	-176.86	-71.15	73.89	-444696.4659
	b	-178.24	87.66	78.95	-444695.4281
	c	68.05	170.70	166.73	-444694.7884
	d	-173.59	173.64	163.69	-444694.6251
	e	-63.02	81.55	-59.13	-444693.8265
	f	54.93	162.11	-58.52	-444693.6068
	g	70.47	-71.56	77.85	-444693.5481
	h	-65.67	174.32	164.79	-444693.4057
	i	-63.81	86.58	76.37	-444693.2247
II-CI	a	-170.33	-70.64	73.71	-670632.8577
	b	-172.93	84.67	79.80	-670632.0439
	c	70.21	166.75	170.78	-670631.2967
	d	-171.18	177.57	148.60	-670630.2326
	e	-73.48	174.24	165.24	-670630.1474
	f	-171.69	173.06	-57.40	-670629.9921
	g	-172.19	79.75	-62.64	-670629.8827
	h	-72.19	172.55	-55.29	-670629.2079
	i	-65.82	-64.84	67.90	-670629.2034

**Tablo IV.3 2-sübstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyo)etilaminlerin minimum konformasyonlarının dihedral açıları ve enerjileri**

		Dihedral Açılar ( $^{\circ}$ )			Enerjiler (kkal/mol)
		X9-C7-C6-S5	C7-C6-S5-C1	C13-N12-C6-S5	
III-H	a	-	172.62	155.00	-407156.9486
	b	-	137.96	-63.96	-407155.8599
	c	-	76.44	-60.95	-407155.8373
	d	-	-40.22	-63.16	-407155.1791
	e	-	-67.06	68.08	-407154.2728
III-F	a	-179.92	171.00	150.15	-469184.2556
	b	-62.44	85.55	-54.98	-469184.0739
	c	55.52	165.47	155.25	-469183.2726
	d	51.86	135.43	-62.18	-469182.9008
	e	-172.84	88.54	-57.29	-469182.7813
	f	177.44	124.66	-65.52	-469182.6360
	g	67.20	-47.59	-61.45	-469182.6232
	h	-69.33	171.77	153.70	-469182.4936
	i	56.64	76.20	-58.12	-469182.2395
III-CI	a	-171.35	84.59	-57.32	-695120.2418
	b	-171.47	174.67	144.00	-695120.1091
	c	-70.95	106.16	-57.82	-695119.4117
	d	-75.38	172.56	154.95	-695119.3210
	e	-166.15	-44.07	-61.01	-695118.4555
	f	-62.74	-36.93	-59.24	-695117.9885
	g	-173.43	60.32	135.24	-695117.6936
	h	55.80	162.37	156.97	-695117.5902
	i	-152.89	-70.57	71.46	-695116.3112

### IV.3. KONFORMASYONLARIN BULUNMA YÜZDELERİ

Hesaplamalar sonucu elde edilen konformasyonların Boltzmann dağılım formülü ile (bkz. Bölüm II.8) hesaplanan bulunma yüzdeleri Tablo IV.4'te verilmiştir.

**Tablo IV.4 Konformasyonların Boltzmann dağılım formülünden hesaplanan bulunma yüzdeleri**

		Bulunma Yüzdeleri					
		H		F		Cl	
		Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar	Antiperiplanar Duranlar	Antiperiplanar Durmayanlar
I	a	39.71			28.10		46.27
	b	23.26		19.34			34.53
	c		20.35		18.12		8.67
	d		7.77	16.17		2.21	
	e	7.69		6.20		1.65	
	f		0.89		4.78	1.50	
	g		0.20	2.37			1.10
	h		0.11		1.77	0.71	
	i		0.02	0.74		0.71	
	<b>Toplam</b>	<b>70.66</b>	<b>29.34</b>	<b>45.85</b>	<b>54.15</b>	<b>8.32</b>	<b>91.68</b>
II	a		54.69		73.82		71.36
	b		22.58		13.61		19.12
	c	15.82			4.81		5.65
	d		3.07		3.71		1.01
	e	2.99		1.01			0.87
	f		0.42	0.71		0.68	
	g	0.36			0.64	0.57	
	h		0.08		0.51	0.19	
	i				0.38		0.19
	<b>Toplam</b>	<b>19.17</b>	<b>80.83</b>	<b>2.15</b>	<b>97.85</b>	<b>1.58</b>	<b>98.42</b>
III	a		70.85		40.32	41.75	
	b	12.07		30.09			33.25
	c	11.63			8.19	10.83	
	d	3.99		4.49			9.35
	e		0.91	3.69		2.27	
	f		0.39	2.89		1.06	
	g		0.14	2.85			0.66
	h				2.31		0.56
	i			1.51			0.07
	<b>Toplam</b>	<b>27.69</b>	<b>72.31</b>	<b>47.23</b>	<b>52.77</b>	<b>56.01</b>	<b>43.99</b>

## IV.4. DÖNME ENERJİ BARIYERLERİ

Potansiyel enerji yüzeylerinden faydalanılarak bulunan antiperiplanar durmayan konformerlerin, geçiş konumlarını aşarak, antiperiplanar duran konformerlere dönüşümü Tablo IV.5'te verilmiştir. İlk harfler antiperiplanar durmayan, ts'ler geçiş konumları, ikinci harfler antiperiplanar duran konformerlerdir.

**Tablo IV.5 Antiperiplanar durmayan konformasyonlar ile antiperiplanar duranlar arasındaki dönme enerji engelleri**

DÖNME ENERJİ BARIYERLERİ						
	İzlenen yol	H (kkal/mol)	İzlenen yol	F (kkal/mol)	İzlenen yol	Cl (kkal/mol)
I	c → ts1 → b	6.18	a → ts2 → k	6.75	a → ts5 → d	6.74
	d → ts1 → b	5.59	c → ts2 → o	6.47	b → ts5 → d	6.55
	c → ts2 → e	3.86	f → ts2 → s	5.72	g → ts2 → f	6.08
	d → ts2 → a	3.27	a → ts4 → k	5.69	o → ts1 → m	5.88
			j → ts1 → m	4.96	g → ts3 → f	5.71
			l → ts1 → d	4.78	c → ts5 → h	5.71
			c → ts6 → k	4.07	s → ts1 → i	5.47
			p → ts3 → g	3.60	a → ts9 → d	5.40
			f → ts6 → k	3.31	t → ts1 → m	5.22
II	a → ts2 → d	7.89	c → ts1 → o	9.93	a → ts2 → g	10.37
	a → ts3 → d	7.66	a → ts1 → n	8.78	b → ts2 → f	9.55
	b → ts3 → d	7.12	a → ts2 → n	8.74	c → ts3 → p	8.61
	c → ts1 → d	6.30	c → ts3 → o	8.58	a → ts6 → g	7.98
	a → ts5 → d	4.73	b → ts1 → y	7.74	e → ts1 → h	7.96
	c → ts5 → d	2.96	b → ts2 → n	7.71	d → ts2 → f	7.74
			h → ts2 → e	7.52	b → ts6 → f	7.17
			g → ts3 → o	7.34	i → ts1 → j	7.02
			s → ts1 → o	7.24	b → ts7 → o	7.00
			j → ts2 → u	7.05	c → ts5 → v	6.76
		d → ts2 → n	6.90	b → ts9 → g	6.59	
III	a → ts1 → c	13.09	a → ts1 → e	13.42	b → ts2 → a	13.65
	c → ts1 → d	10.41	k → ts1 → e	11.05	g → ts1 → a	12.46
	e → ts1 → d	9.26	m → ts1 → f	10.61	g → ts2 → a	11.23
	a → ts2 → d	7.95	n → ts1 → f	10.59	i → ts1 → e	11.08
	e → ts1 → d	7.86	h → ts2 → b	8.54	k → ts1 → e	10.85
	a → ts3 → c	7.49	c → ts3 → g	7.41	i → ts2 → e	9.85
	a → ts4 → b	6.64	p → ts2 → b	6.94	k → ts2 → a	9.62
	e → ts2 → b	5.28	h → ts4 → j	6.42	h → ts3 → t	8.18
	e → ts4 → b	3.96	s → ts2 → b	6.33	d → ts5 → f	7.39
	e → ts3 → b	3.67	t → ts2 → j	5.72	h → ts4 → t	6.55

## IV.5. BAĞ UZUNLUKLARI

Tablo IV.6, IV.7, IV.8’de, konformerlerin önemli bağ uzunlukları ve 3-boyutlu gösterimler ile tespit edilen intramoleküler etkileşimler verilmiştir. İnamoleküler etkileşim sütunlarında parantez içlerindeki rakam, etkileşime giren hidrojen atomunun numarasıdır.

**Tablo IV.6 2-sübstitüe-metiltiyoetilaminlerde önemli bağ uzunlukları ve intramoleküler etkileşim uzaklıkları**

		BAĞ UZUNLUKLARI (Å <sup>0</sup> )				İNTRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER		
		C1-S5	S5-C6	C6-C7	C6-N12	SCH <sub>3</sub> ...N	SCH <sub>3</sub> ...X	NH <sub>2</sub> ...X
I-H	a	1.809	1.844	1.524	1.441	-	-	-
	b	1.811	1.840	1.520	1.440	-	-	-
	c	1.809	1.822	1.529	1.451	2.713 (3)	-	-
	d	1.811	1.824	1.524	1.450	2.696 (2)	-	-
	e	1.810	1.847	1.524	1.441	-	-	-
I-F	a	1.814	1.820	1.516	1.445	2.640 (2)	-	2.362 (14)
	b	1.813	1.842	1.516	1.438	-	2.500 (3)	2.437 (13)
	c	1.810	1.819	1.522	1.445	2.737 (3)	-	2.480 (13)
	d	1.813	1.837	1.518	1.441	-	2.466 (2)	-
	e	1.810	1.840	1.510	1.430	-	-	2.480 (13)
	f	1.811	1.823	1.515	1.443	-	-	2.407 (14)
	g	1.813	1.837	1.518	1.441	-	-	2.421 (13)
	h	1.809	1.822	1.522	1.446	2.731 (3)	-	2.520 (14)
	i	1.809	1.836	1.521	1.442	-	-	-
I-Cl	a	1.810	1.826	1.530	1.441	2.713 (3)	-	2.840 (13)
	b	1.813	1.824	1.521	1.445	2.649 (2)	-	2.720 (14)
	c	1.811	1.827	1.521	1.443	-	-	2.753 (14)
	d	1.812	1.845	1.522	1.434	-	-	-
	e	1.809	1.841	1.523	1.437	-	-	2.833 (13)
	f	1.810	1.837	1.523	1.437	-	-	2.782 (13)
	g	1.809	1.821	1.531	1.442	2.737 (3)	-	2.850 (14)
	h	1.809	1.848	1.525	1.433	-	-	-
	i	1.813	1.840	1.525	1.445	-	-	-

**Tablo IV.7 2-sübstitüe-N-metil-(metiltiyetil)aminlerde önemli bağ uzunlukları ve intramoleküler etkileşim uzaklıkları**

		BAĞ UZUNLUKLARI (Å)				İNTRA MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER		
		C1-S5	S5-C6	C6-C7	C6-N12	SCH <sub>3</sub> ····N	SCH <sub>3</sub> ····X	NH <sub>2</sub> ····X
II-H	a	1.808	1.825	1.531	1.447	2.711 (3)	-	-
	b	1.810	1.831	1.525	1.446	2.703 (2)	-	-
	c	1.809	1.851	1.526	1.439	-	-	-
	d	1.809	1.835	1.524	1.443	-	-	-
	e	1.810	1.857	1.524	1.439	-	-	-
II-F	a	1.813	1.827	1.518	1.440	2.645 (2)	-	2.260 (14)
	b	1.811	1.830	1.517	1.439	-	-	2.317 (14)
	c	1.808	1.825	1.524	1.443	2.731 (3)	-	2.520 (14)
	d	1.808	1.829	1.525	1.440	2.692 (3)	-	-
	e	1.812	1.849	1.520	1.439	-	2.477 (2)	-
	f	1.809	1.847	1.520	1.438	-	-	-
	g	1.812	1.830	1.519	1.440	2.671 (2)	2.560 (3)	-
	h	1.808	1.823	1.526	1.443	2.720 (3)	-	-
	i	1.811	1.829	1.520	1.443	-	2.513 (2)	-
II-Cl	a	1.812	1.832	1.523	1.440	2.648 (2)	-	2.630 (14)
	b	1.811	1.833	1.522	1.439	-	-	2.679 (14)
	c	1.809	1.823	1.534	1.439	2.742 (3)	-	2.860 (14)
	d	1.807	1.840	1.530	1.434	2.667 (3)	-	-
	e	1.808	1.823	1.534	1.443	2.720 (3)	-	-
	f	1.809	1.857	1.526	1.429	-	-	-
	g	1.812	1.858	1.523	1.430	-	-	-
	h	1.809	1.843	1.529	1.441	-	-	-
	i	1.811	1.824	1.529	1.448	2.688 (2)	-	-

II-F-d minimumunda NCH<sub>3</sub>····X görülmüştür: 2.450 (H16)

II-F-f minimumunda NCH<sub>3</sub>····X görülmüştür: 2.456 (H17)

II-Cl-d minimumunda NCH<sub>3</sub>····X görülmüştür: 2.870 (H16)

**Tablo IV.8 2-sübstitüe-N,N-dimetil-(metiltiy)etilaminlerde önemli bağ uzunlukları ve intramoleküler etkileşim uzaklıkları**

		BAĞ UZUNLUKLARI (Å <sup>0</sup> )				İNTRA MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER	
		C1-S5	S5-C6	C6-C7	C6-N12	SCH <sub>3</sub> ····N	SCH <sub>3</sub> ····X
III-H	a	1.808	1.830	1.532	1.451	2.743 (3)	-
	b	1.813	1.862	1.528	1.440	-	-
	c	1.810	1.863	1.526	1.439	-	-
	d	1.813	1.860	1.526	1.442	-	-
	e	1.810	1.837	1.529	1.456	2.730	-
III-F	a	1.808	1.834	1.526	1.443	2.734 (3)	-
	b	1.812	1.852	1.522	1.440	-	2.489 (2)
	c	1.808	1.828	1.525	1.447	2.773 (3)	-
	d	1.813	1.856	1.522	1.439	-	-
	e	1.812	1.861	1.521	1.432	-	-
	f	1.813	1.864	1.524	1.431	-	-
	g	1.817	1.852	1.520	1.441	-	-
	h	1.807	1.828	1.528	1.448	2.756 (3)	-
	i	1.810	1.854	1.522	1.438	-	-
III-CI	a	1.812	1.863	1.525	1.430	-	-
	b	1.807	1.844	1.532	1.437	2.705 (3)	-
	c	1.812	1.855	1.530	1.442	-	3.090 (2)
	d	1.807	1.827	1.536	1.448	2.754 (3)	-
	e	1.816	1.861	1.525	1.432	-	-
	f	1.813	1.849	1.529	1.445	-	-
	g	1.813	1.845	1.528	1.436	-	-
	h	1.808	1.826	1.536	1.444	2.772 (3)	-
	i	1.811	1.842	1.531	1.451	2.672 (2)	-

III-F-d minimumunda NCH<sub>3</sub>····X görülmüştür: 2.315 (H17)

III-F-g minimumunda NCH<sub>3</sub>····X görülmüştür: 2.289 (H17)

III-F-i minimumunda NCH<sub>3</sub>····X görülmüştür: 2.272 (H17)

## IV.4. ELEKTRONİK YÜKLER

Konformerlerin kararlılığına katkı yapan etkileşimlerin gözlenebilmesi için, moleküllerin önemli atomlarına ait Mulliken yükleri Tablo IV.9, IV.10, IV.11'de verilmiştir.

**Tablo IV.9 2-süstitüe-metiltiyoetilaminlerde önemli atomlara ait Mulliken yükleri**

		ELEKTRONİK YÜKLER								
		C1	H2	H3	H4	S5	X9	N12	H13	H14
I-H	a	-0.645	0.187	0.178	0.203	0.091	0.190	-0.824	0.346	0.345
	b	-0.645	0.191	0.186	0.201	0.071	0.185	-0.832	0.346	0.355
	c	-0.636	0.183	0.220	0.190	0.105	0.161	-0.825	0.337	0.344
	d	-0.642	0.221	0.186	0.193	0.098	0.157	-0.833	0.351	0.339
	e	-0.641	0.176	0.192	0.203	0.082	0.188	-0.823	0.338	0.353
I-F	a	-0.646	0.229	0.186	0.198	0.104	-0.419	-0.847	0.354	0.362
	b	-0.637	0.179	0.214	0.197	0.083	-0.414	-0.838	0.360	0.359
	c	-0.637	0.190	0.226	0.196	0.103	-0.414	-0.828	0.357	0.345
	d	-0.640	0.219	0.186	0.194	0.076	-0.410	-0.846	0.352	0.364
	e	-0.653	0.191	0.186	0.206	0.100	-0.406	-0.846	0.366	0.360
	f	-0.651	0.190	0.192	0.205	0.132	-0.420	-0.848	0.356	0.362
	g	-0.640	0.219	0.186	0.194	0.076	-0.410	-0.846	0.352	0.364
	h	-0.640	0.182	0.223	0.194	0.128	-0.404	-0.828	0.339	0.363
	i	-0.647	0.189	0.179	0.207	0.119	-0.401	-0.844	0.354	0.356
I-Cl	a	-0.636	0.190	0.226	0.196	0.113	-0.110	-0.827	0.364	0.348
	b	-0.647	0.228	0.188	0.200	0.114	-0.119	-0.842	0.358	0.368
	c	-0.653	0.190	0.193	0.207	0.143	-0.123	-0.844	0.359	0.368
	d	-0.649	0.192	0.195	0.208	0.087	-0.089	-0.817	0.350	0.362
	e	-0.648	0.189	0.182	0.208	0.128	-0.103	-0.828	0.369	0.351
	f	-0.654	0.195	0.186	0.208	0.114	-0.100	-0.839	0.371	0.361
	g	-0.641	0.184	0.223	0.196	0.139	-0.102	-0.826	0.341	0.368
	h	-0.644	0.193	0.185	0.209	0.099	-0.081	-0.814	0.353	0.354
	i	-0.640	0.219	0.188	0.198	0.086	-0.105	-0.834	0.350	0.364

**Tablo IV.10 2-sübstitüe-N-metil-(metiltiyöetil)aminlerde önemli atomlara ait Mulliken yükleri**

		ELEKTRONİK YÜKLER								
		C1	H2	H3	H4	S5	X9	N12	C13	H14
II-H	a	-0.635	0.182	0.216	0.190	0.107	0.172	-0.685	-0.290	0.346
	b	-0.641	0.217	0.184	0.192	0.099	0.158	-0.691	-0.295	0.343
	c	-0.645	0.185	0.180	0.202	0.088	0.187	-0.688	-0.298	0.346
	d	-0.649	0.185	0.185	0.199	0.127	0.156	-0.696	-0.294	0.347
	e	-0.643	0.190	0.184	0.200	0.071	0.182	-0.692	-0.302	0.353
II-F	a	-0.645	0.226	0.185	0.197	0.102	-0.418	-0.708	-0.296	0.366
	b	-0.649	0.188	0.192	0.205	0.128	-0.418	-0.706	-0.296	0.365
	c	-0.639	0.181	0.219	0.194	0.129	-0.406	-0.688	-0.295	0.365
	d	-0.634	0.187	0.221	0.195	0.101	-0.408	-0.698	-0.287	0.348
	e	-0.642	0.219	0.183	0.195	0.078	-0.412	-0.701	-0.309	0.359
	f	-0.648	0.185	0.181	0.205	0.120	-0.402	-0.698	-0.300	0.348
	g	-0.634	0.221	0.204	0.185	0.097	-0.400	-0.692	-0.296	0.352
	h	-0.638	0.186	0.214	0.194	0.127	-0.400	-0.701	-0.291	0.351
	i	-0.649	0.215	0.183	0.195	0.127	-0.407	-0.710	-0.295	0.344
II-Cl	a	-0.645	0.226	0.186	0.199	0.113	-0.119	-0.703	-0.299	0.370
	b	-0.652	0.188	0.193	0.206	0.141	-0.122	-0.703	-0.299	0.369
	c	-0.640	0.183	0.219	0.196	0.139	-0.104	-0.685	-0.298	0.370
	d	-0.635	0.185	0.219	0.196	0.109	-0.102	-0.703	-0.284	0.353
	e	-0.639	0.188	0.215	0.195	0.136	-0.088	-0.695	-0.292	0.353
	f	-0.645	0.190	0.187	0.208	0.096	-0.083	-0.678	-0.300	0.354
	g	-0.647	0.191	0.192	0.207	0.087	-0.094	-0.676	-0.309	0.359
	h	-0.649	0.191	0.181	0.208	0.123	-0.086	-0.699	-0.300	0.355
	i	-0.650	0.218	0.189	0.199	0.136	-0.079	-0.701	-0.295	0.344

**Tablo IV.11 2-sübstitüe-N,N-dimetil-(metiltiy)etilaminlerde önemli atomlara ait Mulliken yükleri**

		ELEKTRONİK YÜKLER														
		C1	H2	H3	H4	S5	X9	N12	C13	C14	H15	H16	H17	H18	H19	H20
III-H	a	-0.634	0.181	0.211	0.190	0.108	0.172	-0.552	-0.284	-0.298	0.171	0.136	0.167	0.167	0.196	0.136
	b	-0.638	0.184	0.190	0.199	0.077	0.181	-0.540	-0.299	-0.290	0.167	0.163	0.172	0.171	0.161	0.150
	c	-0.641	0.188	0.184	0.200	0.073	0.179	-0.557	-0.298	-0.283	0.169	0.158	0.174	0.166	0.162	0.162
	d	-0.640	0.189	0.190	0.199	0.074	0.186	-0.539	-0.297	-0.292	0.171	0.153	0.166	0.167	0.165	0.162
	e	-0.637	0.214	0.185	0.192	0.099	0.172	-0.554	-0.300	-0.291	0.166	0.132	0.204	0.172	0.177	0.135
III-F	a	-0.634	0.186	0.217	0.196	0.103	-0.410	-0.558	-0.283	-0.308	0.164	0.166	0.162	0.171	0.190	0.151
	b	-0.643	0.218	0.183	0.196	0.083	-0.413	-0.570	-0.305	-0.287	0.176	0.168	0.170	0.170	0.167	0.166
	c	-0.640	0.180	0.213	0.195	0.137	-0.401	-0.559	-0.288	-0.293	0.177	0.136	0.166	0.160	0.206	0.145
	d	-0.645	0.183	0.192	0.202	0.114	-0.401	-0.553	-0.307	-0.291	0.163	0.165	0.196	0.175	0.160	0.153
	e	-0.642	0.189	0.191	0.205	0.075	-0.404	-0.543	-0.304	-0.287	0.177	0.160	0.175	0.172	0.167	0.160
	f	-0.638	0.189	0.193	0.203	0.072	-0.402	-0.529	-0.307	-0.291	0.173	0.159	0.182	0.175	0.163	0.155
	g	-0.631	0.197	0.204	0.191	0.080	-0.407	-0.550	-0.311	-0.291	0.169	0.150	0.198	0.171	0.163	0.164
	h	-0.637	0.185	0.210	0.195	0.128	-0.402	-0.563	-0.286	-0.305	0.176	0.137	0.173	0.173	0.201	0.135
	i	-0.649	0.190	0.184	0.205	0.108	-0.398	-0.568	-0.313	-0.284	0.167	0.157	0.206	0.170	0.160	0.164
III-Cl	a	-0.645	0.190	0.193	0.207	0.089	-0.099	-0.540	-0.303	-0.288	0.179	0.161	0.174	0.174	0.169	0.161
	b	-0.633	0.186	0.215	0.196	0.108	-0.102	-0.565	-0.277	-0.303	0.166	0.167	0.165	0.172	0.190	0.153
	c	-0.643	0.214	0.185	0.200	0.096	-0.104	-0.556	-0.306	-0.290	0.177	0.170	0.169	0.173	0.166	0.165
	d	-0.638	0.187	0.211	0.196	0.137	-0.086	-0.558	-0.288	-0.304	0.177	0.138	0.174	0.174	0.202	0.136
	e	-0.650	0.196	0.190	0.208	0.095	-0.087	-0.527	-0.299	-0.293	0.181	0.153	0.165	0.173	0.173	0.161
	f	-0.654	0.187	0.206	0.206	0.114	-0.088	-0.551	-0.300	-0.294	0.177	0.162	0.162	0.172	0.171	0.166
	g	-0.661	0.188	0.189	0.208	0.140	-0.110	-0.574	-0.276	-0.301	0.168	0.163	0.169	0.176	0.184	0.155
	h	-0.641	0.182	0.214	0.197	0.150	-0.097	-0.558	-0.289	-0.296	0.178	0.139	0.166	0.163	0.207	0.152
	i	-0.640	0.220	0.184	0.199	0.108	-0.106	-0.568	-0.304	-0.289	0.171	0.142	0.202	0.172	0.177	0.160

# BÖLÜM V

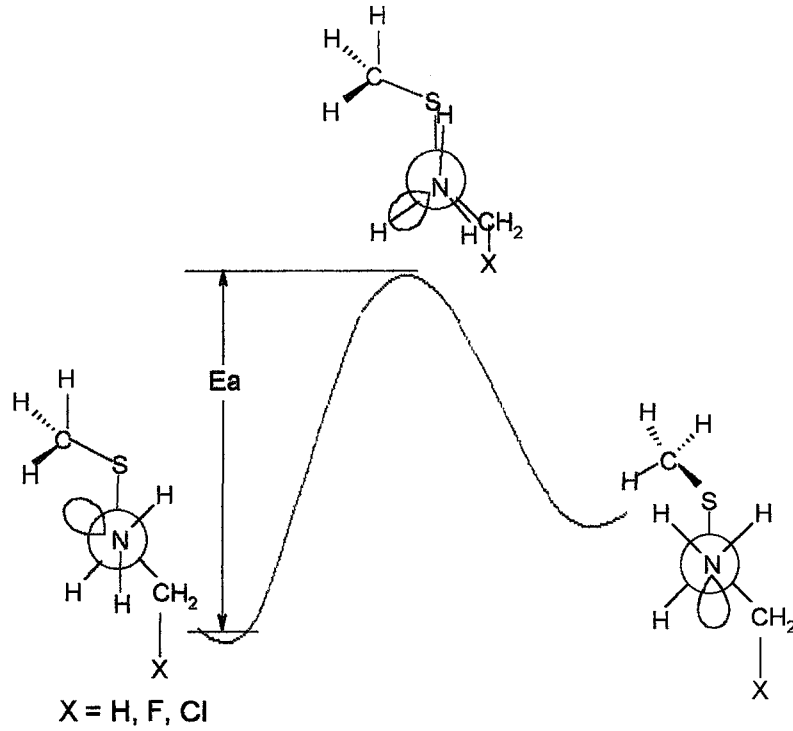
## TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRMELER

Sonuçlar üç ana bölüm altında ve şu iki açıdan bakılarak incelenecektir:

1. Sübstitüentin etkisi
2. Amino grubunun metillenmesinin etkisi

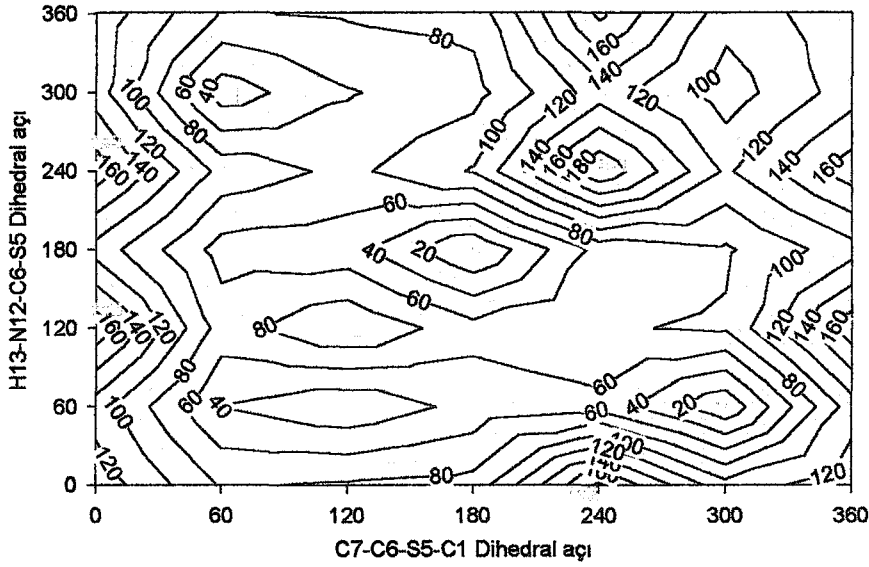
### V.1. DÖNME ENERJİ ENGELLERİ

Genel olarak oda sıcaklığında gerçekleşen tepkimelerin, yani bağ kırılması ve oluşması içeren değişimlerin, aktivasyon enerjileri 20 kkal/mol veya daha azdır. Bu değerden yüksek aktivasyon enerjisine sahip tepkimeler ısıtılmadan gerçekleşemez. Dönme enerji engeli ise, bir konformasyondan diğer bir konformasyona geçişte molekülün aşması gereken bir engeldir. Bu esnada hiçbir bağ kırılması ve oluşması söz konusu değildir. yalnızca bağ dönmeleri veya bükülmeleri gerçekleşir. Organik bileşiklerde tek bağ etrafında dönme hareketine ait enerji engeli yaklaşık 3-5 kkal/mol'dür. Bu düşük enerji engelinden dolayı, moleküllerde konformasyon değişiklikleri normal sıcaklıkta çok hızlı bir şekilde gerçekleşir. Dönme enerji engelinin sayısal değeri arttıkça söz konusu konformasyon değişimi daha uzun zaman alacaktır.



**Şekil V.1 Dönme enerji engeli grafiği**

Şekil II.6 daki 11 no'lu enzim-ara ürünü eğer antiperiplanar konformasyonda ise kolayca  $\beta$ -eliminasyon ile enzimin aktif hale dönmesini sağlar. Antiperiplanar olmayan konformasyonların antiperiplanar konuma dönmeleri için bir enerji engeli aşmaları gerekecektir. Bu engel ne kadar az ise enzim aktif haline o kadar çabuk dönecektir. Dönme engeli arttıkça bu olay daha çok zaman alacağından bu esnada enzim inhibe edilmiş olur. Bu çalışmada elde edilen minimumlar antiperiplanar olan ve olmayan şeklinde ikiye ayrılmıştır. Kontur haritalarda bu noktalar işaretlenip antiperiplanar olmayan konumdan olan konuma geçişlerin hangi yol üzerinden olacağı tespit edilmiştir. Buna göre dönme enerji engelleri hesaplanmıştır. Zira enzim-ara ürün kompleksinin zamanın çoğunu nerede geçirdiği inhibisyonda önemli bir rol oynar. Bu kompleksin antiperiplanar konumda ayrılması kolay diğer konumlarda ayrılması daha zordur.



**Şekil V.2 Antiperiplanar olan ve olmayan minimumlar ve geçiş konumlarının kontur harita üzerinde gösterimi**

Kontur haritadan faydalanılarak belirlenen geçişler Tablo IV.5'te belirtilmiştir. Bu tabloda ilk belirtilen minimumlar antiperiplanar olmayan konumları, ts'ler geçiş konumlarını, ikinci minimumlar ise antiperiplanar olan konumları göstermektedir. İncelenen dokuz modelin, bulunma yüzdesi bakımından %1-2'nin üstünde olan minimumları bu tabloda gösterilmiştir.

### V.1.1. Enerji Engeline Sübstitüentin Etkisi

Metiltiyoetilamin (I-H) bileşiğinin Tablo IV.5'te görüldüğü üzere enerji bariyeri 3.27 – 6.18 kkal/mol arasında değişmektedir.

Flor sübstitüe metiltiyoetilaminde (I-F) ise I-H'a göre 0.5kkal/mol'lük bir enerji artışı gözlenmektedir. Benzer bir artışta klor sübstitüe metiltiyoetilaminde de (I-Cl) kendini göstermektedir. Klor enerji engelini biraz daha daraltmıştır (5.22 – 6.74 kkal/mol). Yani genel olarak önemli katkısı olan minimumların enerji engelini arttırmış ama gerekli seviyeye getirememiştir. Buradan çıkan sonuç; sübstitüentin enerji engelini arttırmada önemli bir katkısı yoktur.

II-H, II-F, II-Cl karşılaştırıldığında II-F ve II-Cl, I-H'dan sırasıyla 2.04 ve 2.48 kkal/mol daha yüksek dönme engeline sahiptirler. Kısacası, N-metil-1-

metiltiyoetilaminlerin dönme enerji engelleri süstitüentten etkilenmektedir. Süstitüentin atom çapı büyüdükçe enerji engeli artmaktadır.

III-H, III-F, III-Cl karşılaştırıldığında, süstitüentin enerji engeli üzerindeki etkisi gözlenememektedir, çünkü her üç model molekülün de enerji engelleri, amino grubunun ikili metillenmesi sonucunda sterik etkilerden dolayı baskın bir artışa uğramıştır.

## V.1.2. Amino Grubunun Metillenmesinin Etkisi

Metiltiyoetilamin molekülünün metillenmesi enerji engelini bariz bir şekilde arttırmıştır. Tablo IV.5'den bu durum gözlenebilir. I-H molekülünün en yüksek enerji engeli 6.18 iken II-H molekülünde 7.89'a, III-H molekülünde ise 13.09'a kadar artma meydana gelmiştir.

Enerji artışı özellikle tersiyer aminde (III-H) daha net incelenebilir. Buradaki artış süstitüent olsun yada olmasın primer aminin (I-H) iki katının biraz fazlasıdır. Sekonder aminde (II-H) ise X süstitüenti için H yerine flor yada klor takıldığında primere göre en az 3 kkal/mol'lük bir artış ile yaklaşık 10 kkal/mol'e ulaşmıştır. Tablo IV.4'te görüldü gibi II-F ve II-Cl model moleküllerinin yaklaşık %98 antiperiplanar olmayan konumda buldukları dikkate alınacak olursa, sekonder aminlerin süstitüentlenmesi, inhibisyonda daha etkin rol oynamalarını sağlayabilir.

## V.2. KONFORMASYONEL TERCİHLER

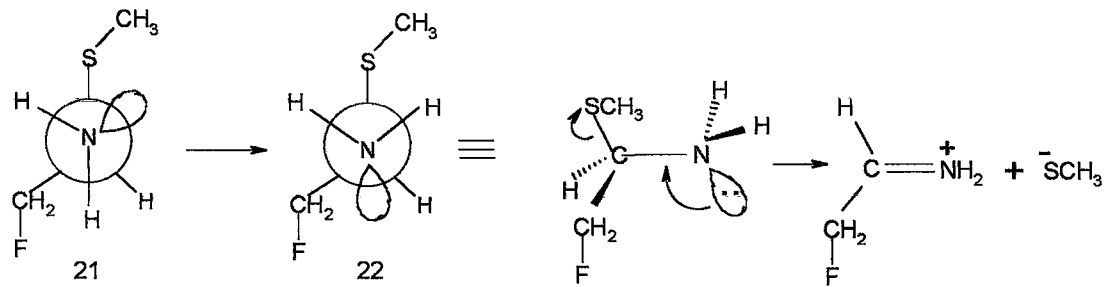
Kontur haritalardan elde edilen her bir minimum noktasına karşılık gelen konformasyonlar Tablo IV.1, IV.2, IV.3'te dihedral açıları verilerek harflerle sembolize edilmiştir. Bu konformasyonların her biri 3-boyutlu animasyonlarla bilgisayar ekranında incelenerek azotun eşleşmemiş elektron çiftinin kükürt atomu ile antiperiplanar konumda olup olmadığı tespit edilmiştir. H13-N12-C6-S5 dihedral açısının yaklaşık  $-60^0$ 'ye karşılık geldiği konformasyonlarda azotun eşleşmemiş elektronları kükürt ile  $180^0$  durduğundan, antiperiplanar konumda bulunur. Diğer konformasyonlarda azot elektronlarının antiperiplanar durması mümkün değildir. Optimize edilen konformasyonların enerji değerleri de kararlılık sırasına göre aynı tabloda gösterilmektedir. Bu değerler Boltzmann dağılımı (bkz bölüm II.8) formülüne

konularak her bir konformerin yüzde katkısı hesaplanmıştır. Tablo IV.4'te görüldüğü gibi, antiperiplanar duran veya durmayan konformasyonların ayrı ayrı toplam yüzdeleri bulunmuştur. Bunu yapmaktaki amacımız, incelediğimiz belirli bir molekülün, temel durumunda, hangi konformasyonda kalmayı daha çok tercih ettiğini gözleyebilmektir.

## V.2.1. Sübstitüent Etkisi

Metiltiyoetilamin (I) model bileşiklerinde konformasyonel tercihler sübstitüentten önemli ölçüde etkilenmektedir. Tablo IV.4'e bakıldığında, Metiltiyoetilaminin ~%70 oranında antiperiplanar konformasyonda zaman geçirdiği görülmektedir. O halde bu model moleküle benzeyen atom bağlantılarına sahip aminler giriş bölümünde açıklanan hipotezlere göre, MAO enzimini inhibe etmeleri yalnızca sahip olduğu konformasyonların %30'u ile mümkündür. Büyük çoğunluğu (%70) zaten antiperiplanar durduğundan ve bu konformasyonda iken C6-S5 bağı kolayca kırılıp SCH<sub>3</sub><sup>-</sup> olarak ayrılabilceğinden enzim derhal serbest ve aktif hale dönebilecektir.

Flor ve klor sübstitüe metiltiyoetilamin model molekülleri antiperiplanar konumda olmayan konformasyonlarda bulunmayı daha çok tercih etmektedirler. (%54.15 ve %91.68)



**Şekil V.3 Flor sübstitüe metiltiyoetilamin bileşiğinde, antiperiplanar olmayan konumdan antiperiplanar olan konuma geçişle, enzim-ara ürün model molekülünün ayrılması**

O halde bu bileşikler, şekil V.3'te görüldüğü gibi, önce -SCH<sub>3</sub>'ün ayrılabilmesi için, 21 konformasyonundan 22'ye geçerken bir zaman harcayacak ve ardından enzim aktivitesine geri dönecektir. Ancak böyle konformasyonlar arasındaki dönme enerji bariyerleri Tablo IV.5'te görüldüğü gibi oldukça düşük, (3.31 – 6.75) değerler olduklarından, bu değişim oda sıcaklığında çok hızlı bir

şekilde gerçekleşebilir. Bu nedenle antiperiplanar durmalarına rağmen flor ve klor süstitüe etilaminlere benzer bileşiklerin de MAO enzimini inhibe etmeleri beklenmez.

N-metil-1-metiltiyoetilamin(II) moleküllerinin konformasyonel tercihleri Tablo IV.4'te görüleceği gibi yüksek oranda antiperiplanar olmayan konumdan yanadır (%80 - %98). Enzimin serbest haline geçebilmesine izin veren antiperiplanar konuma geçebilmeleri için yaklaşık 6.5 – 10.4 kkal/mol'lük enerji engelini aşmaları gerekmektedir. Tablo IV.5'te görüldüğü gibi, bu enerji engelini sayısal değeri süstitüentten etkilenmekte ve  $H < F < Cl$  sırasına göre artış göstermektedir. Böylece flor ve klor süstitüe N-metiletılaminlere benzer bileşiklerin zamana bağlı inhibitör olma özelliği taşıyabilecekleri söylenebilir.

N,N-dimetil-1-metiltiyoetilamin(III-H) konformasyonlarının %72'si antiperiplanar olmayan konumda bulunmaktadır. Bunların dönme enerji engelleri 3.67 – 13.09 kkal/mol arasında değiştiğinden bazı konformasyonlarının enzim inhibisyonuna katkısı olacağı söylenebilir.

Flor ve klor süstitüe N,N-dimetil-1-metiltiyoetilaminlerin (III-F ve III-Cl) konformasyonları yaklaşık %50 oranında antiperiplanar olmayan konformasyonları tercih etmektedirler. Bu konformasyonların antiperiplanar konuma değişebilmeleri için 5.7 – 13.7 kkal/mol'lük enerji engelini aşmaları gerektiği Tablo IV.5'ten görülmektedir. O halde, böyle amin yapılarının da inhibitör gibi davranması gerekir. Tablo IV.4'te göze çarpan en belirgin özellik, II-F ve II-Cl model bileşiklerinin hemen hemen bütün konformasyonlarının (%~98) antiperiplanar olmayan duruşu tercih etmeleridir. Bunun sebebi, bu konformasyonlarda iken, flor ve klor atomlarının –NHCH<sub>3</sub> grubunun H14 ü ile H-bağı etkileşimleri yaparak kararlılık kazanabilmeleridir. Tablo IV.7'nin son sütununda, bu etkileşimlere sahip konformerlerde, H14 ile X atomu arasındaki uzaklıklar bunu doğrulamaktadır. Bu etkileşimlerin önemi III-F ve III-Cl model bileşiklerindeki % dağılımlarının II-F ve II-Cl'ye göre antiperiplanar olmayan konformerlerin yüzdelerinin azalması ile gözlenebilir. III-F ve III-Cl moleküllerinde, amino grubu dimetillenmiş olduğundan X ile H-bağı yapabilecek H atomu kalmamıştır. Böylece antiperiplanar olmayan konformasyonu tercih etmesini sağlayan faktörlerden biri ortadan kalkmıştır.

## V.2.2. Amino Grubunun Metillenmesinin Etkisi

I-H, II-H, III-H model bileşiklerinin konformasyonel tercihleri incelendiğinde I-H'nin antiperiplanar konformasyonları tercih ettiği, buna karşın metillenmiş olan II-H, ve III-H'nin diğer konformasyonları tercih ettiği gözlenmektedir. II-H ve III-H'nin antiperiplanar konuma geçebilmeleri için sırasıyla 3 - 8 kkal/mol ve 3.7 - 13 kkal/mol'lük enerji engellerini aşmaları gerekmektedir (Tablo IV.5). O halde bu sonuçlar daha önce literatürde bahsi geçen, primer aminlerin genelde MAO için substrat, sekonder ve tersiyer aminlerin ise inhibitör olarak davrandıkları görüşünü doğrulamaktadır.

Flor ve klor süstitüe bileşiklerde, metillemenin konformasyonel tercihlere etkisi ile ilgili genel bir eğilim gözlenmemektedir. Bu, büyük bir olasılıkla, II-F ve II-Cl da H-bağı etkileşimlerinin bulunup, III-F ve III-Cl da ise böyle etkileşimlerin mümkün olmamasındandır.

## V.3. İNTRAMOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER

İntramoleküler etkileşim Enzim-ara ürün kararlılığını arttırıcı bir faktör olarak incelenebilir. Enzim ile substratı olan yapı arasında gerçekleşecek olan etkileşimler bu yapının ayrılmasını zorlaştırır. Başka bir deyişle enzimin bağlı kalması daha uzun bir zaman aralığına yayılır ve inhibisyon özelliği artar.

Bu çalışmada göze çarpan üç intramoleküler etkileşim üzerinde durulacaktır:

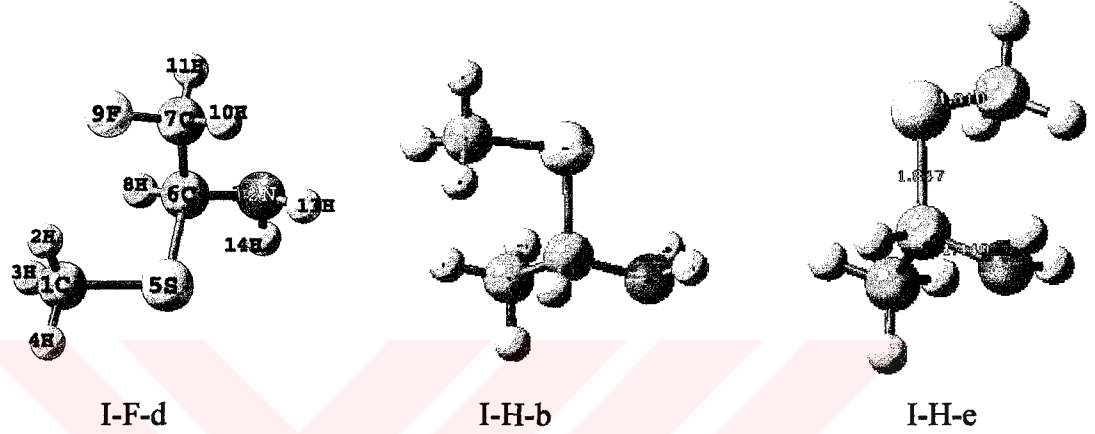
1. Anomerik etkileşim
2. Hidrojen bağı etkileşimi
3. Bağısız (non bonded) etkileşimler

### V.3.1. Anomerik Etkileşim

Anomerik etkileşim bölüm II.7.3'te bahsedildiği üzere, elektron çeken bir süstitüentin  $\alpha$  konumundaki oksijen, kükürt gibi atomların bağı yapmamış elektronları ile etkileşmesi sonucunda gerçekleşir.

Şekil V.3'de görüldüğü gibi azotun bağ yapmamış elektronları kükürt tarafından çekilmekte ve C6-N12 kuvvetlenip, S5-C6 bağı kopma seviyesine gelmektedir.

Model molekülde SCH<sub>3</sub> kısmının enzim olarak tasarlandığı düşünülürse, enzim-ara ürün kompleksinin, anomerik etkileşimin sağladığı rezonans formu ile enzimin ara üründen kolay ayrılabilceği söylenebilir. Bunun için kararlı diğer konformerlerin, anomerik etkinin olduğu konformerlere enerji engelini aşarak geçmesi gerekmektedir.



Şekil V.4 Anomerik etkiye sahip konformasyonlardan örnekler

Bu çalışmada anomerik etkileşime sahip moleküllerin rezonans yapısını gözlemlemek mümkündür. Rezonansa uğrayan molekülün bağ uzunlukları ve yüklerinde değişimler gözlenmesi kaçınılmaz bir sonuçtur. C6-N12 bağ uzunluğu incelenecek olursa, anomerik olmayan konformerler ile karşılaştırıldığında anomerik konformasyona sahip moleküllerde, bu bağın kısalması beklenir. Diğer yandan S5-C6 bağının neredeyse kopmuş olarak gösterildiği abartılmış çizim dikkate alınır da S5-C6 bağının uzaması beklenir. Atom yüklerinde de bu değişimler paralelinde, azotun bağ yapmamış elektronlarının C6-N12 bağına kayması, azot atomunun elektron yoğunluğunun azalması nedeniyle de - yükünün azalması beklenir. S5-C6 bağının elektronları kükürt üzerinde toplanıp elektron yoğunluğunu arttıracığına göre, kükürt atomundaki + yükün de azalması beklenir.

Tablo IV.1, IV.2, IV.3'te gösterilen kararlı konformerlerin H13-N12-C6-S5 dehidral açıları -60° civarında olan tüm moleküller anomerik etkileşime sahiptirler.

Tablo IV.6'dan faydalanılarak I-H molekülünün bağ uzunlukları incelendiğinde, S5-C6 bağı, anomerik etkileşime sahip konformasyonlarda (a, b, e) ortalama 1.844 (1.840 – 1.844 – 1.847) diğer konformerlerde ise ortalama 1.823'tür.

Açıkça görüldüğü gibi anomerik etkileşim olan konformerlerde sözü edilen bağ beklenene uygun olarak uzamıştır. Aynı tabloda C6-N12 bağı incelenirse anomerik konumlarda ortalama 1.441, diğer konumlarda ortalama 1.451 olduğu görülür. Bu bağda rezonans yapısına uygun bir biçimde kısalmıştır. Sonuç olarak I-H model molekülünün önemli katkı yapan konformasyonları anomerik etkileşimin paralelinde sonuçlar vermiştir. Molekül anomerik konuma ulaştığı zaman kolay ayrılabilir olduğu söylenebilir.

I-H, II-H, III-H modelleri Tablo IV.6, IV.7, IV.8'den incelenecek olursa amino grubunun metillenmesi, S5-C6 bağının uzunluğunu sterik etkenlerden dolayı arttırdığı görülmektedir. Sırayla anomerik etkileşime sahip moleküllerinin ortalama S5-C6 bağ uzunlukları 1.844, 1.851, 1.862' dir. C6-N12 bağ uzunluğu ise metillenme ile önemli bir değişikliğe uğramamıştır.

I-H, I-F, I-Cl modelleri Tablo IV.6'dan incelendiğinde metiltiyoetilamin molekülüne flor ve klor süstitüe olduğunda hem S5-C6 hem de C6-N12 bağlarının uzunluklarında önemli ve belirgin bir değişikliğe rastlanmamaktadır.

Sonuç olarak, anomerik etkileşime sahip olan tüm konformerlerin bağ uzunlukları Tablo IV.6, IV.7, IV.8'de açıkça görüldüğü gibi, rezonans yapıları ile uyumlu eğilimler göstermektedir.

Tablo IV.9, IV.10, IV.11'deki anomerik etkiye sahip konformasyonlar incelendiği takdirde kükürt atomunun + yükünün genel itibariyle azaldığı gözlenmektedir. Amino grubunun metillenmesi bu + yükün azalmasını ortalama olarak biraz daha desteklediği I-H, II-H, III-H modelleri incelenerek anlaşılabilir. I-H, I-F, I-Cl modelleri ile de + yük yoğunluğunun azaldığı görülür. Bu da ayrılmayı zorlaştıran bir durumdur.

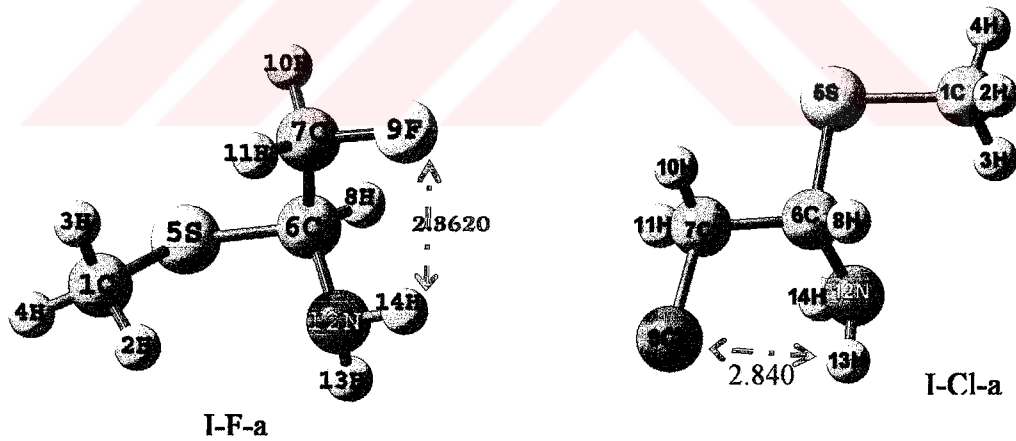
### **V.3.2. Hidrojen Bağı Etkileşimi**

Bazı hidrojen içeren bileşiklerde moleküler arası çekim kuvvetleri olağan üstü yükselir. Bu çekim kuvvetleri, hidrojenin atom çapı küçük ve çok elektronegatif olan elementlere kovalent bağlı olduğu bileşiklerde görülür. Böyle bir molekülün hidrojen atomu ile diğer bir molekülün elektronegatif elementinde bulunan bağ yapmamış elektron çifti birbirini çekerek bir hidrojen bağı oluşturur. Her hidrojen yalnızca bir hidrojen bağı yapabilir. Hidrojen bağlı bileşiklerde kaynama noktaları, donma noktaları, buharlaşma ısıları, viskozite gibi özelliklerinde değişimler meydana gelir.

Hidrojen bağları farklı moleküller arasında (intermoleküler) gerçekleşebileceği gibi, bir molekülün kendi içinde de gerçekleşebilir (intramoleküler). Bu çalışmada intramoleküler hidrojen bağları incelenecektir. Çünkü model molekülün kararlılığını arttırıcı etkileşimler, inhibisyonda etkin rol oynayacaklardır.

Bu çalışmada gözlenen intramoleküler hidrojen bağı, flor veya klor sübstitüe metiltiyoetilamin bileşiklerinde, amino grubunun hidrojeni ile flor veya klor arasında gerçekleşmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere bu etkileşim I-F, I-Cl, II-F, II-Cl model moleküllerinde yani flor veya klor sübstitüentlenmiş primer veya sekonder aminlerde gözlenebilir.

Model molekülümüzde tespit edilen hidrojen bağı etkileşimleri Tablo IV.6 ve Tablo IV.7 de  $\text{NH}_2 \cdots \text{X}$  sütununda gösterilmiştir. Her iki tabloda açıkça görüldüğü gibi bu etkileşim, her iki sübstitüente de enerjisi en düşük olan kararlı minimumlarda gözlenmektedir. X sübstitüenti ile hidrojenler arasındaki etkileşim esnasında beşli halka meydana gelmekte ve iki atom arası uzaklıklar, florda  $2.260 - 2.520 \text{ \AA}$  değerleri, klorda  $2.630 - 2.860 \text{ \AA}$  değerleri civarında değişmektedir. Bu değerler atomların çapları düşünüldüğünde makul değerlerdir. Klorun atom çapı flordan büyük olduğu için, hidrojen bağı uzunlukları klorda daha büyüktür.



Şekil V.5. hidrojen bağı etkileşimine sahip konformasyonlardan örnekler

Tablo IV.6 ve Tablo IV.7 de amino grubunun hangi hidrojenlerinin etkileşime girdiği parantez içinde belirtilmiştir. Bu hidrojenlerin yüklerinde hidrojen bağı nedeniyle, pozitif yönde artış olması beklenmektedir. Tablo IV.10'da II-F ve II-Cl modellerinin her ikisinin de ilk üç konformerlerinde H14 ile X9 arasında hidrojen bağı gözlenmekte ve bu atomların yüklerinde beklendiği gibi değişiklikler olmuştur.

II-F modelinde, H14 ortalama olarak 0.365 yükle diğer konformerlerden daha fazla + yüke sahiptir. Buna uygun olarak da Flor (X9) atomunun - yükü, diğer hidrojen bağı olmayan konformerlere göre, artış göstermektedir. Benzer durum II-Cl modelinde de gözlenmektedir. Bu modelde H14'ün + yükü ortalama 0.370'e pozitif yönde artış yaparak yükselmektedir. Klor (X9) atomunu - yükü de diğer konformerlere göre artış göstermiştir.

Tablo IV.6'da I-F ve I-Cl moleküllerinin çoğu konformerlerinde hidrojen bağına rastlanmaktadır. Bu çokluğun sebebi primer aminde hidrojen sayısının sekonder amine göre daha fazla olmasıdır. Bu iki model molekülde II-F ve II-Cl modelleri gibi yük açısından hidrojen bağına doğrulamaktadır. Hidrojen bağı yapan H13 ve H14 atomlarının + yükleri I-F ve I-Cl moleküllerinin her ikisinde de, hidrojen bağı yapmayan moleküllere nazaran genelde daha yüksektir. X9 atomlarının - yükleri ise her iki modelde de genel olarak artış göstermiştir.

Sonuç olarak bu bulgular model moleküllerde intramoleküler hidrojen bağına doğrulamakta ve bu etkileşim molekülün kararlılığını arttırmaktadır. Bu sayede yani molekülün süstitüentlenmesi ile, hidrojen bağı etkileşimlerinin oluşması sağlanarak, şekil II.6'da c yolunda gösterilen enzim-ara ürün kompleksinin kararlılığının artmasının sağlanması ile bağlanma süresi artacak ve inhibisyon da artacaktır.

### V.3.3. Bağısız (Non Bonded) Etkileşimler

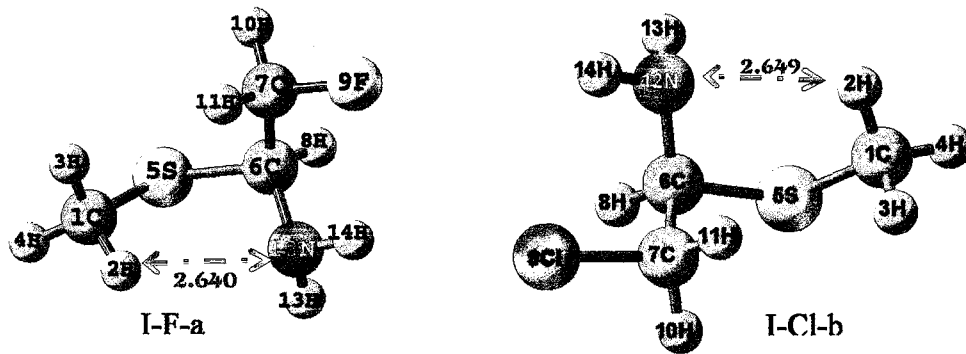
-CH<sub>3</sub> gruplarının hidrojenlerinin O,F,N gibi elektronegatif atomlarla hidrojen bağındakine benzer çekici bir etkileşim oluşturduğuna dair literatürde pek çok örnek mevcuttur. Bu örneklerin çoğunda -CH<sub>3</sub> grubu O, N gibi heteroatomlara bağlıdır[47-51]. Örneğin 1,2-dimetoksietan molekülünün kararlı konformasyonunda molekül içi - O - CH<sub>3</sub> .....O - R etkileşimleri tespit edilmiştir. H.....O - R arasındaki atomlar arası uzaklık yaklaşık 2.6 Å<sup>0</sup> dur. Bu mesafe gibi, hidrojen ve oksijen atomlarının van der Waals yarıçaplarının toplamına eşit yada daha kısa olduğu bir uzaklıkta, iki atom birbirine yaklaşabiliyor ise, sterik itmeye karşı koyan bir çekici etkileşimin var olduğu kabul edilir. Bu tarz etkileşimler literatürde bağ yapmayan, "non bonded" olarak anılır. Bağ yapmayan çekici etkileşimler de hidrojen bağları gibi moleküle fazladan kararlılık kazandırır.

Bu çalışmada elde edilen konformasyonlarda üç çeşit bağ yapmayan etkileşim tespit edilmiştir. (Tablo IV.6, IV.7, IV.8)

1. S-CH<sub>3</sub>·····N
2. S-CH<sub>3</sub>·····F
3. N-CH<sub>3</sub>·····F veya N-CH<sub>3</sub>·····Cl

Bu etkileşimlerde donör H ile elektronegatif atom arasındaki etkileşim mesafesi elektronegatif atomun van der Waals çapı büyüdükçe artacaktır. Bu nedenle Tablo IV.6, IV.7, IV.8'de klor ile olan etkileşimlerde atomlar arası mesafe daha uzundur.

S-CH<sub>3</sub>·····N tipi bağımsız etkileşim bu çalışmada en çok görülen etkileşim türüdür. Tablo IV.6, IV.7, IV.8'de görüldüğü gibi her bir molekülde bu etkileşime rastlamak mümkündür. Özellikle kararlı konformerlerde bağımsız etkileşimin olması, moleküle kararlılık kazandırdığının göstergesidir. S-CH<sub>3</sub>·····N tipi bağımsız etkileşimin görüldüğü moleküllerde CH<sub>3</sub>'ün etkileşime giren hidrojeninde, girmeyen hidrojenlere göre + yükünde fark edilebilir bir artış olması gerekmektedir[4]. Bununla beraber hidrojen ile azot atomu arasındaki uzaklığın makul bir seviyede olması kaçınılmaz durumdur. Tablo IV.6 da I-H modeli incelenecek olursa c ve d minimumlarına görülen bağımsız etkileşimin atomlar arası uzaklığı yaklaşık 2.7 Å civarındadır. Parantez içindeki sayılar azotun hangi hidrojen atomu ile etkileştiğini göstermektedir. Tablo IV.9'dan bu atomların yükleri incelenirse etkileşime giren hidrojenin yükü 0.220 civarında, girmeyenlerin yükü ise 0.180 – 0.190 civarında değişmektedir. Bağımsız etkileşime giren hidrojenin + yükü diğerlerine nazaran fark edilebilir artış göstermektedir. Benzer durum Tablo IV.6, IV.7 IV.8'den bağ uzunlukları ile etkileşime giren hidrojen tespit edilerek, yükler de Tablo IV.9, IV.10 IV.11'den incelenecek olursa, her bir konformasyonda görülmektedir.



Şekil V.6 Bağımsız etkileşime sahip önemli konformasyonlar

Tablo IV.6, IV.7 IV.8 sübstitüent olsun yada olmasın S-CH<sub>3</sub>.....N tipi bağısız etkileşiminde, H ile N arası uzaklık ortalama olarak primer ve sekonder aminlerde aynı, tersiyerde ise daha uzundur. Amino grubunun ikili metillenmesi sterik itmelerden dolayı bağısız etkileşimi zorlaştırmakta ve zayıflatmaktadır. Yine aynı tablolardan sübstitüentler karşılaştırılacak olursa H ile N arası uzaklık ortalama olarak, hangi sübstitüent olursa olsun değışmemektedir.

S-CH<sub>3</sub>.....F tipi bağısız etkileşim de I-F, II-F, III,F model moleküllerinde görülmüştür (Tablo IV.6, IV.7, IV.8). Hidrojen atomu ile flor atomu arası uzaklık 2.490 A<sup>0</sup> civarında olup, florun atom çapı azottan küçük olduğı için, S-CH<sub>3</sub>.....N tipi etkileşimlerdeki bağısız etkileşime sahip atomların arasındaki mesafeden daha kısadır. Bu etkileşimin görüldüğü atomlarda yine S-CH<sub>3</sub>.....N tipi etkileşime benzer şekilde etkileşime giren hidrojen atomunun yükünün pozitif yönde artması gerekmektedir. I-F, II-F, III,F model moleküllerinin, S-CH<sub>3</sub>.....F tipi etkileşime giren hidrojen atomlarının yükleri Tablo IV.9, IV.10 IV.11'den incelenecek olursa S-CH<sub>3</sub>.....N etkileşimine giren hidrojenler gibi davrandığı görülebilir. Yani etkileşimin varlığını desteklemektedir.

N-CH<sub>3</sub>.....F veya N-CH<sub>3</sub>.....Cl tipi etkileşimlerinin de varlığı II-F, III-F ve II-Cl modellerinde tespit edilmiştir. Ancak bu etkileşime sahip konformasyonların yüzde katkıları çok az olduğundan, bu etkileşimlerin diğeri kadar önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] Testa, B.; Kyburz, E.; Fuhrer, W.; Giger, R.: "Perspectives in Medicinal Chemistry", Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, (1993).
- [2] Silverman, R.B.: "Radical Ideas about Monoamine Oxidase", *Acc. Chem. Res.*, 28 (1995) 335-342.
- [3] Yelekçi, K.; Silverman, R.B.: *J. Enz. Inhib.*, 13 (1998) 31-36
- [4] Erdem, S.S.; Yelekçi, K.: "Computer Modeling of Oxygen Containing Heptylamines as Monoamine Oxidase Inactivators", *Journal of Molecular Structure (Teochem)*, 572 (2001) 97-106.
- [5] Nishimura, K.; Lu, X.; Silverman, R.B.: "Inactivation of Monoamine oxidase B by Analogues of the Anticonvulsant Agent Milacemide (2-(n-Pentylamino)acetamide)", *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 446-448.
- [6] Ding, C.Z.; Silverman, R.B.: "4-(Aminomethyl)-1-aryl-2-pyrrolidinones, a New Class of Monoamine Oxidase B Inactivators", *J. Enzyme Inhibition*, 6 (1992) 223-231.
- [7] Ding, C.Z.; Silverman, R.B.: "Selective Inactivation of Monoamine Oxidase B by Aminoethyl 3-Chlorobenzyl Ether", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 3 (1993) 2077-2078.
- [8] Silverman, R.B.; Nishimura, K.; Lu, X.: "Mechanism of Inactivation of Monoamine Oxidase-B by the Anticonvulsant Agent Milacemide", *Journal of the American Chemical Society*, 115 (1993) 4949-4954.
- [9] Ding, C.Z.; Lu, X.; Nishimura, K.; Silverman, R.B.: "Transformation of Monoamine Oxidase-B Primary Amine Substrates into Time Dependent Inhibitors. Tertiary Amine Homologues of Primary Amine Substrates", *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 1711-1715.

- [10] Walker, M.C.; Edmondson, D.E.: "Structure-Activity Relationships in the Oxidation of Benzylamine Analogues by Bovine Liver Mitochondrial Monoamine Oxidase B", *Biochemistry*, 33 (1994) 7088-7098.
- [11] Nandigama, R.K.; Edmondson, D.E.: "Structure-Activity Relationships in the Oxidation of Phenethylamine Analogues by Recombinant Human Liver Monoamine Oxidase A", *Biochemistry*, 39 (2000) 15258-15265.
- [12] Pelczer, M.J.; Chan, E.C.S.; Krieg, N.R.: "Microbiology", McGraw-Hill, 5 th Edition, Singapore (1986) 151-169.
- [13] <http://veteriner.selcuk.edu.tr/veteriner/patoloji/web2.htm> (Erişim tarihi: Mayıs 2003)
- [14] Çetin, E.T.: "Endüstriyel Mikrobiyoloji", İ.Ü.Tıp Fak.Vakfı , Bayda, 1. Baskı, İstanbul, Türkiye, (1983) 145-151.
- [15] <http://www.genetikbilimi.com/genbilim/enzimler.htm> (Erişim tarihi: Mayıs 2003)
- [16] Lehninger, A.L.: "Principles of Biochemistry", Worth Publishers Inc., New York, U.S.A., (1986)
- [17] Şenvar, C.: "Kimyasal Kinetik ve Makromoleküller", Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 4 (1986)
- [18] Silverman, R.B.: "The Organic Chem. of Drug Design and Drug Action", Academic press, 1 st Edition, London (1998) 147-181.
- [19] Kahraman, V.: "Biyolojik Aktif Amino Eter Sentezleri", *Doktora Tezi*, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (2001)
- [20] Franot, C.; Mabic, S.; Castognali, N.: "Chemical Model Studies on the Monoamine Oxidase-B Catalyzed Oxidation of 4-Substitued 1-Metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 5 (1997) 1519-1529
- [21] Williams, C.; Lawson, J.: "Mechanism-Based Inhibition of Monoamine Oxidase by 3-aryl- $\Delta^3$ -pyrrolines", *J. Biochem.* 336 (1998) 63-67
- [22] Battal, S.; Çetin, M.: "Depresyonun İlaçla Tedavisinde Temel İlkeler", *Klinik Psikofarmoloji Bülteni*, 8 (1998) 202-214.
- [23] <http://www.geocities.com/biyolojikpsikiyatri/sol22.htm> (Erişim tarihi: Mayıs 2003)
- [24] Johson, J.P.: "Some Observations upon a New Inhibitor of Monoamine Oxidase in Brain Tissue", *Biochem. Pharm.*, 17 (1968) 1285-1297.

- [25] Silverman, R.B.; Hoffman S.J.; Catus W.B.: "A Mechanism for Mitochondrial Monoamine Oxidase-Catalyzed Amine Oxidations", *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 7126-7128.
- [26] Silverman, R.B.: "Effect of  $\alpha$ -Methylation on the Inactivation of Mitochondrial Monoamine Oxidase by N-(1-methylcyclopropyl)benzylamine", *Biochemistry*, 23 (1984) 5206-5213.
- [27] Lu, X.; Silverman, R.B.; Yelekçi K.: "Electron spin resonance studies of monoamine oxidase B. First direct evidence for a substrate radical intermediate", *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 1138-1140.
- [28] Silverman, R.B.: "In The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic press, London (1992).
- [29] Miller, J.R.; Edmondson, D.E.: "Structure-Activity Relationships in the Oxidation of Para-Substituted Benzylamine Analogues by Human Liver Monoamine Oxidase A", *Biochemistry*, 38 (1999) 13670-13683.
- [30] Silverman, R.B.: "Electron Transfer Chemistry of Monoamine Oxidase", In *Advances in Electron Transfer Chemistry*, JAI Pres Inc., 2 (1992) 177-209
- [31] Annan, N.; Silverman, R.B.: "New Analogues of N-( $\alpha$ -Aminoethyl)-4-chlorobenzamide (Ro 16-6491). Some of the Most Potent Monoamine Oxidase-B Inactivators", *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 3968-3970.
- [32] Van Houten, K.A.; Kim, J.M.; Bogdan, M.A.; Feri, D.C.;Mariano, P.S.: "A New Strategy for the Design of Monoamine Oxidase Inactivators. Exploratory Studies with Tertiary Allylic and Propargylic Amino Alcohols", *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 5864-5872.
- [33] Silverman, R.B.; Zhou J.P.; Eaton, P.E.: "Inactivation of Monoamine Oxidase by (Aminomethyl)cubane. First Evidence for an  $\alpha$ -Amino Radical During Enzyme Catalysis", *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 8841-8842
- [34] Wouters, J.; Ooms, F.; Jegham, S.;Koenig, J.J.; George, P.;Durant, F.: "Reversible Inhibition of Type B Monoamine Oxidase. Theoretical Study of Model Diazo Heterocyclic Compounds", *Eur. J. Med. Chem.*,32 (1997) 721-730.
- [35] Leach, A.R.: "Molecular Modelling Principles and Applications", Pearson Education Limited, Second Ed., Edinburgh Gate, England, (2001).
- [36] Erdem, S.S.: "Hesapsal Organik Kimya Ders Notları", Marmara Üniv., (2001)
- [37] Hart, H.; Hart, D.; Craine, L.E.: "Organic Chemistry", Houghton Mifflin Company, Boston, Toronto, Ninth Ed., (1995).

- [38] Erdem, S.S.: “A Theoretical Investigation of Solvent Effect on the Conformational Equilibria of 2-Substitued Cyclohexanone Ketal Derivatives”, *Doktora Tezi*, Boğaziçi Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, (1995)
- [39] <http://fizikmuh.ankara.edu.tr/sayfa/akademik/mkabak/model/backgrnd.html>  
(Erişim tarihi: Mayıs 2003)
- [40] Hehre, W.J.; Radom, L. ; Schleyer, P.v.R.; Pople, J.A.: “Ab Initio Molecular Orbital Theory”, 1 st Ed, Wiley-Interscience Publication, New York, U.S.A., (1986), 350-359
- [41] Lowe, L.P.: “Quantum Chemistry”, 2 nd Ed., Academic Press, San Diego, CA, (1993) 350-359
- [42] Carey, F.A.; Sundberg, R.J.: “Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms”, 2 nd Ed., Plenum Press, New York, USA, (1985) 179-190.
- [43] Clark, T.: “A Handbook of Computational Chemistry, A Practical Guide to Chemical Structure and Energy Calculations”, 1 st Ed, Wiley-Interscience Publication, New York, U.S.A., (1985), 99-101.
- [44] Hehre, J.W.: “Spartan Plus”, WaveFunction, U.S.A., (1997) 129-136
- [45] Foresman, J.B.; Frisch, A.: “Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Second Ed., Gaussian, Inc., Pittsburg, U.S.A., (1996)
- [46] Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, J.A.; Stratmann, R.E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; Millam, J.M.; Daniels, A.D.; Kudin, K.N.; Strain, M.C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G.A.; Ayala, P.Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D.K.; Rabuck, A.D.; Raghavachari, K.; Foresman, J.B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Baboul, A.G.; Stefanov, B.B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D.J.; Keith, T.; Al-Laham, M.A.; Peng, C.Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P.M.W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M.W.; Andres, J.L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle E.S.; Pople, J. A.: “Gaussian 98, Revision A.9”, Gaussian, Inc, Pittsburg PA, U.S.A., (1998)
- [47] Tsuzuki, S.; Uchimaru, T.; Tanabe, K.: “Conformational Analysis of 1,2-Dimethoxyethane by ab Initio Molecular Orbital and Molecular Mechanics

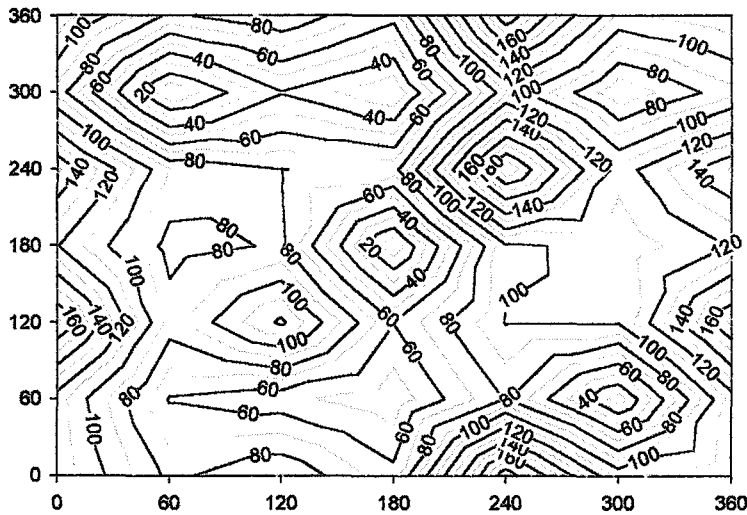
- Calculations: Stabilization of the TGG' Rotamer by the 1,5 CH<sub>3</sub>/O Nonbonding Attractive Interaction”, *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 1346-1350
- [48] Reynolds, C.H.: “Methyl Chloride/Formic Acid van der Waals Complex: A Model for Carbon as a Hydrogen Bond Donor”, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 7903-7908
- [49] Steiner, T.; Saenger, W.: “Role of C-H...O Hydrogen Bond in the Coordination of Water Molecules. Analysis Of Neutron Diffraction Data”, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 4540-4547
- [50] Wiberg, K.B.; Waldron, R.F.; Schulte, G.; Saunders, M.: “Lactones. 1. X-ray Crystallographic Studies of Nonanolactone and Tridecanolactone: Nature of C-H...O Nonbonded Interactions”, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 971-977
- [51] Taylor, R.; Kennard, O.: “Crystallographic Evidence for the Existence of C-H...O, C-H...N, and C-H...Cl Hydrogen Bonds”, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5063-5070

# EKLER

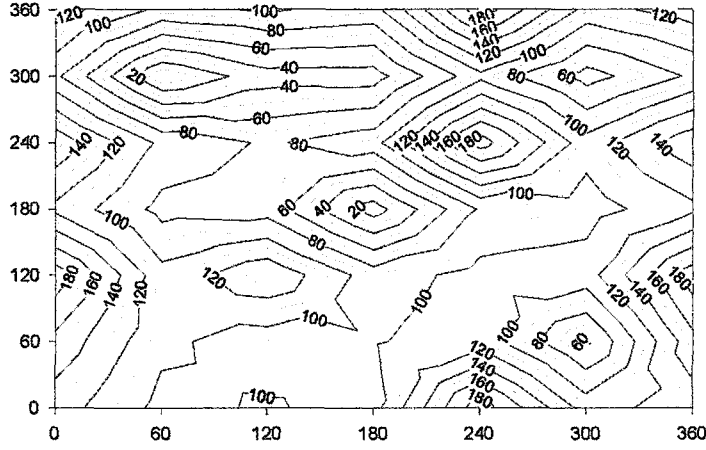
## A. KONTUR HARİTALAR

Minimum ve maksimum noktalar ve enerji bariyerleri hesaplamalarında kullanılan kontur haritalar bu bölümde sunulmuştur. X-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiğinde serbest dönme yapan üç bağ vardır. Bu bağlar şekil III.2' de gösterilmiştir. Dönen bağlar X9-C7-C6-S5, C7-C6-S5-C1, H13-N12-C6-S5 dihedral açıları ile 60 şar derece döndürülerek kontrol edilmiştir. X9-C7-C6-S5 dihedralinin değerlerine karşılık C7-C6-S5-C1, H13-N12-C6-S5 açıları ile kontur haritalar oluşturulmuştur. Bu bölüme X9-C7-C6-S5 dihedralinin, optimize edilmesinden sonra çapraz konumlara dönüşmesi nedeniyle, sadece çapraz konformerlerinin kontur haritaları yerleştirilecektir. Tablolarda verilen kontur haritaların x ekseni C7-C6-S5-C1 dihedral açısını, y ekseni ise H13-N12-C6-S5 dihedral açısını göstermektedir. Çizgiler üzerindeki enerji değerleri  $10^4$  ile çarpılarak au biriminden verilmiştir.

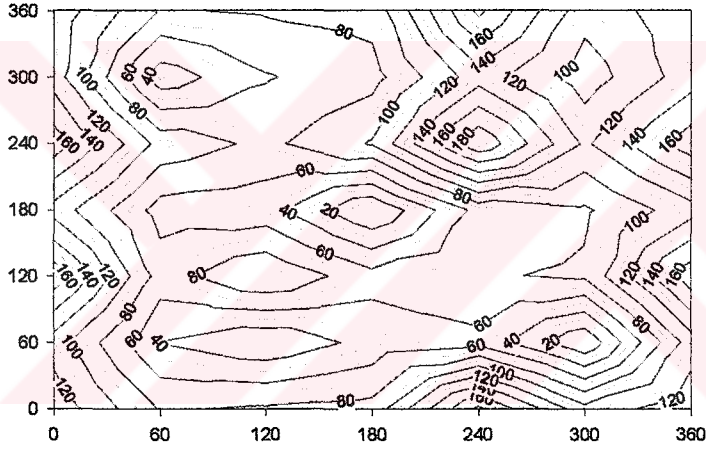
**Tablo A.1 Metiltiyoetilamin bileşiğinin kontur haritası**



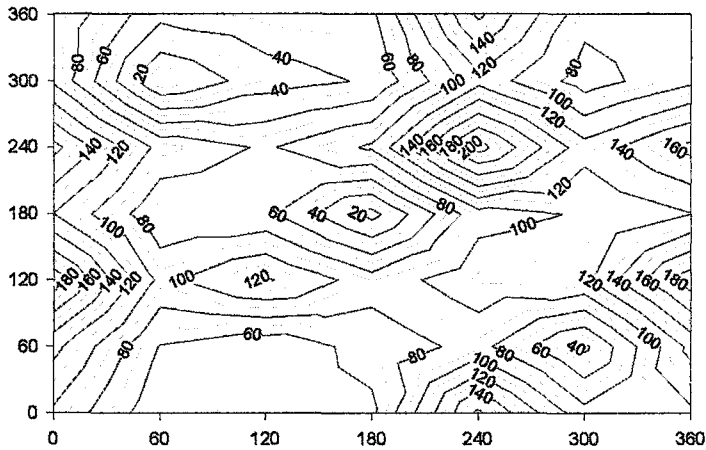
**Tablo A.2 F-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiginin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 60° kontur haritası**



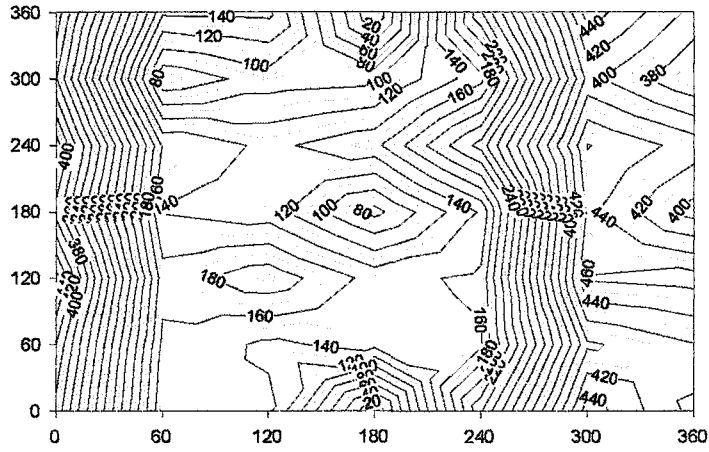
**Tablo A.3 F-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiginin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 180° kontur haritası**



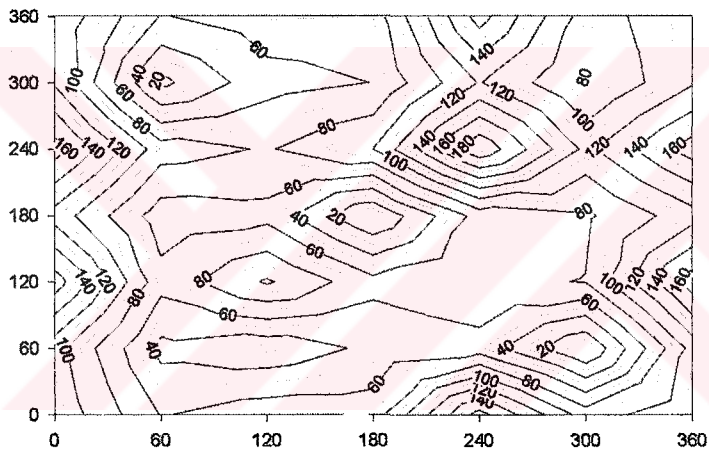
**Tablo A.4 F-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiginin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 300° kontur haritası**



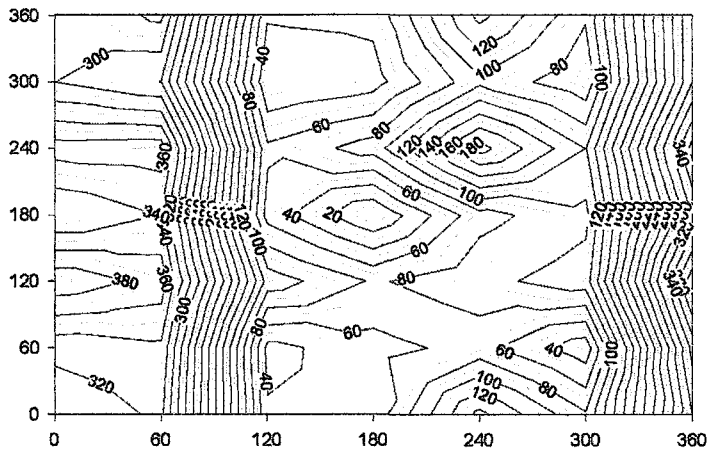
**Tablo A.5 Cl-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiginin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 60<sup>0</sup> kontur haritası**



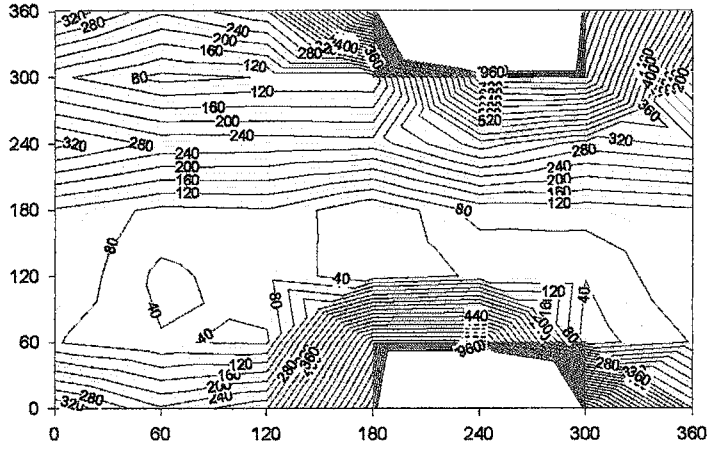
**Tablo A.6 Cl-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiginin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 180<sup>0</sup> kontur haritası**



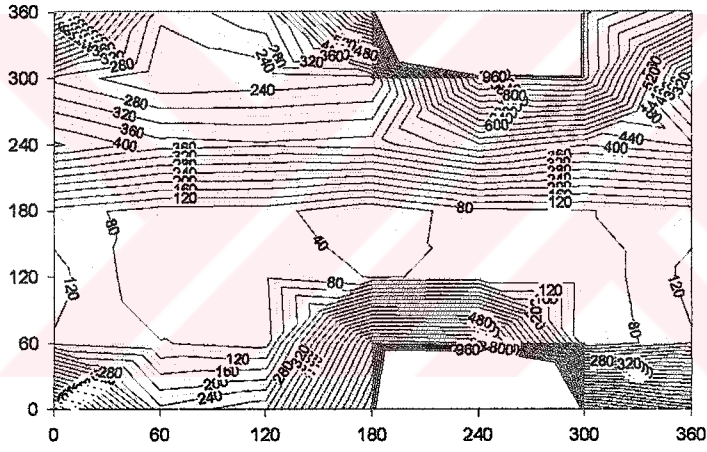
**Tablo A.7 Cl-süstitüe-metiltiyoetilamin bileşiginin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 300<sup>0</sup> kontur haritası**



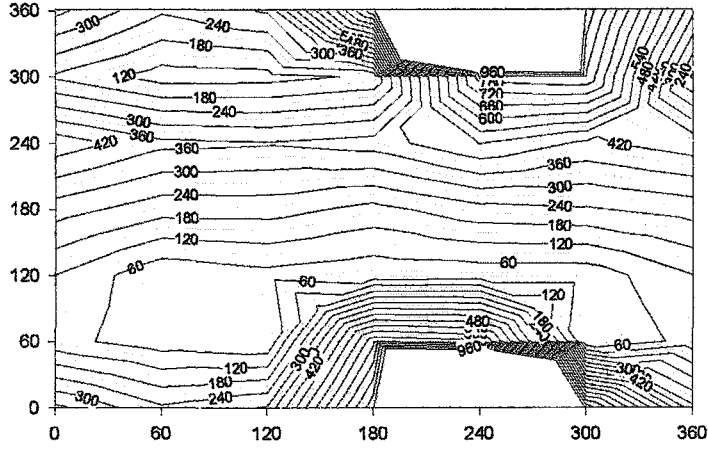
**Tablo A.8 N-metil-(metiltiyetil)amin bileşğinin kontur haritası**



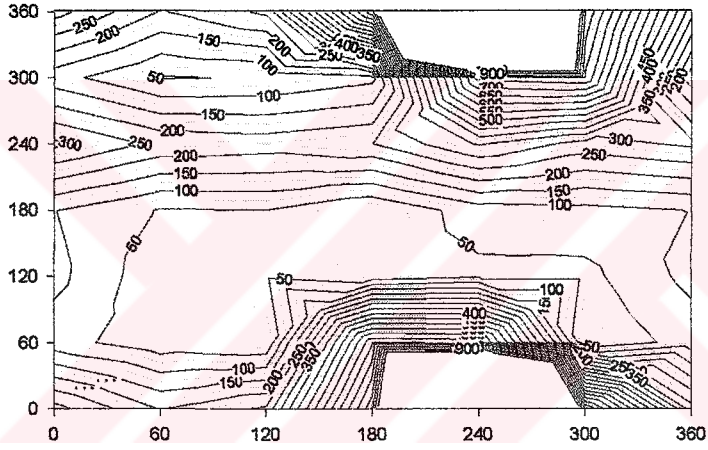
**Tablo A.9 F-sübstitüe-N-metil-(metiltiyetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 60° kontur haritası**



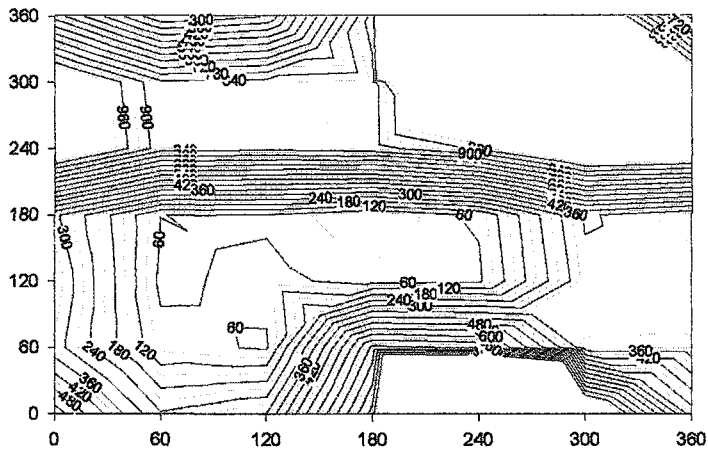
**Tablo A.10 F-sübstitüe-N-metil-(metiltiyetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 180° kontur haritası**



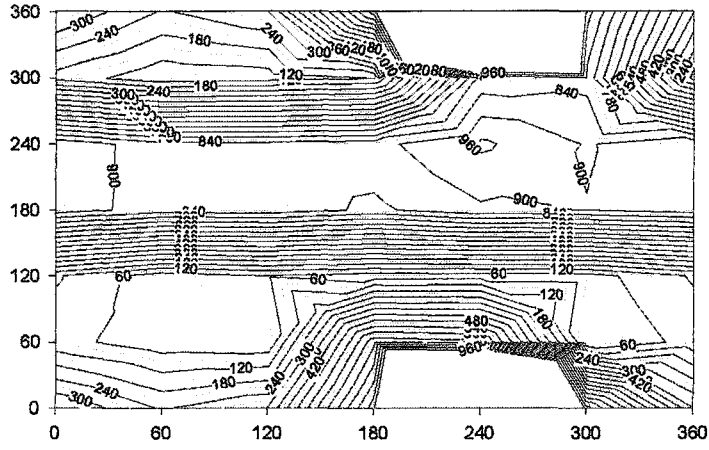
**Tablo A.11 F-sübstitüe-N-metil-(metiltiyoeetil)amin bileşiginin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 300<sup>0</sup> kontur haritası**



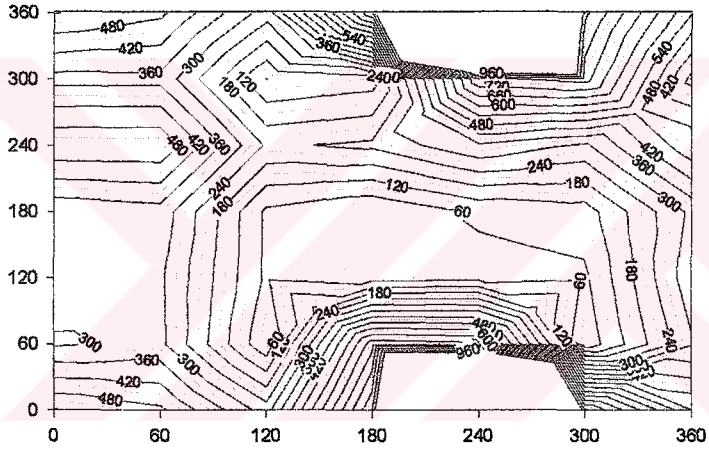
**Tablo A.12 Cl-sübstitüe-N-metil-(metiltiyoeetil)amin bileşiginin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 60<sup>0</sup> kontur haritası**



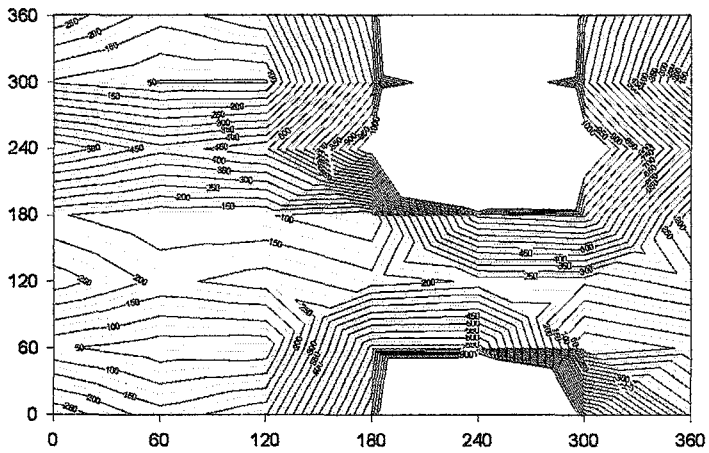
**Tablo A.13 Cl-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 180° kontur haritası**



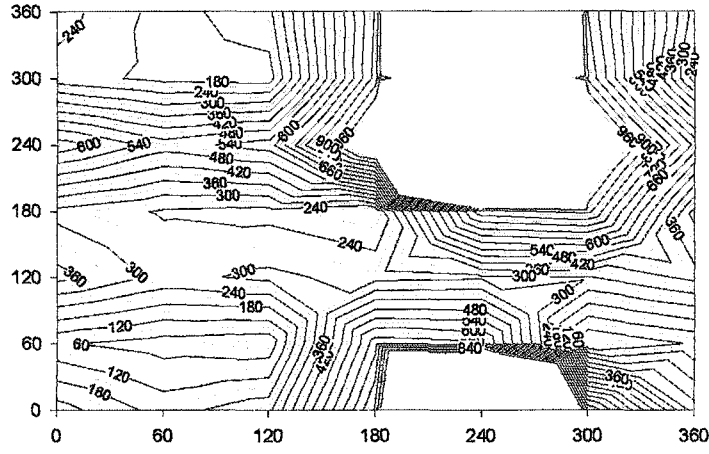
**Tablo A.14 Cl-süstitüe-N-metil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin C19-C7-C6-S5 dihedrali= 300° kontur haritası**



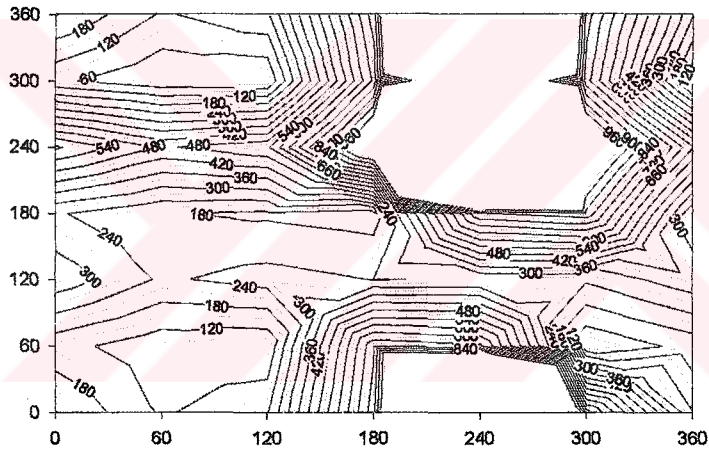
**Tablo A.15 N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin kontur haritası**



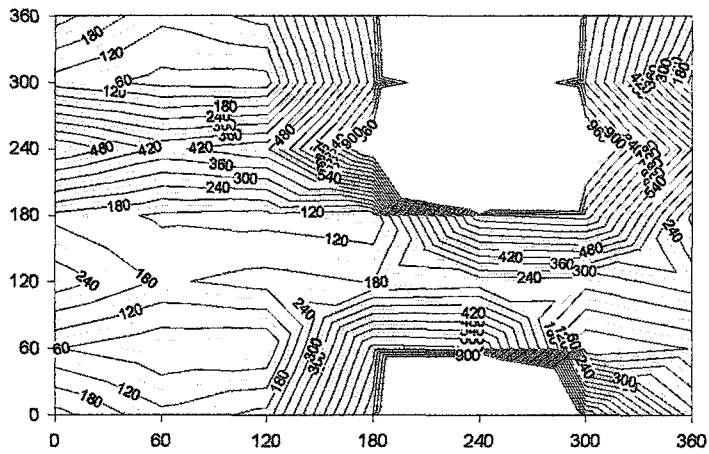
**Tablo A.16 F-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyoetil)amin bileşğinin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 60° kontur haritası**



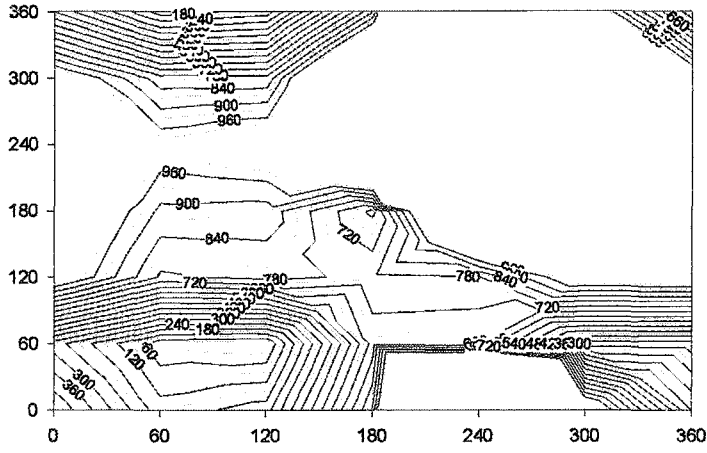
**Tablo A.17 F-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltioetil)amin bileşiginin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 180<sup>0</sup> kontur haritası**



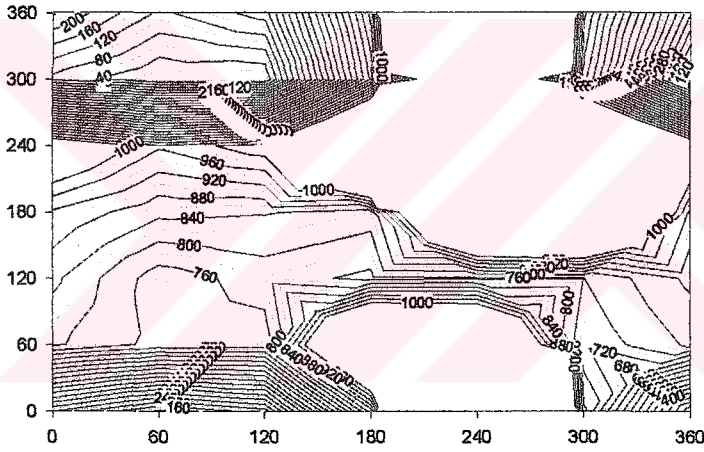
**Tablo A.18 F-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltioetil)amin bileşiginin F9-C7-C6-S5 dihedrali= 300<sup>0</sup> kontur haritası**



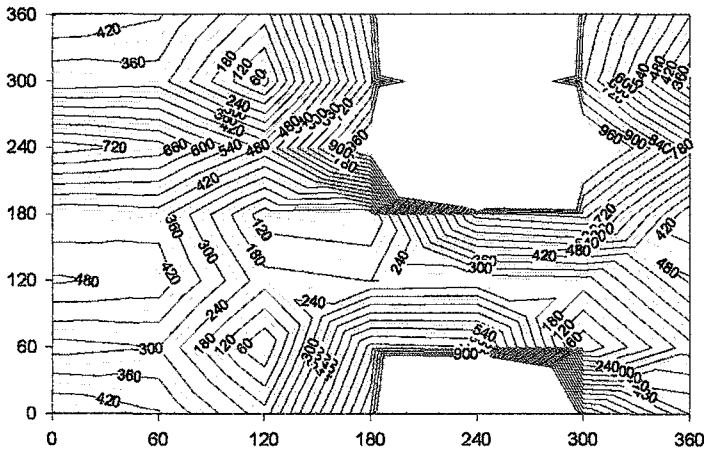
**Tablo A.19 Cl-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyöetil)amin bileşiginin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 60° kontur haritası**



**Tablo A.20 Cl-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyöetil)amin bileşiginin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 180° kontur haritası**



**Tablo A.21 Cl-süstitüe-N,N-dimetil-(metiltiyöetil)amin bileşiginin Cl9-C7-C6-S5 dihedrali= 300° kontur haritası**



## ÖZ GEÇMİŞ

### ŞAHSİ BİLGİLER

Adı- Soyadı : Mehmet DURMUŞ  
Doğum tarihi : 15/01/1979  
Doğum yeri : Denizli  
Medeni hali : Bekar  
Ev Adresi : Arakiyeci Cafer Mah. Hasan Bey Sok.  
Ayazoğlu apt. 31/6 Üsküdar/İstanbul  
Tel: 0 532 740 15 16

### EĞİTİM DURUMU

İlkokul : Merkezefendi İlkokulu  
Orta okul : Honaz Orta Okulu  
Lise : Denizli Lisesi  
Lisans : M. Ü. Kimya Öğretmenliği

### İŞ TECRÜBESİ

Milli Eğitim Bakanlığı Tokatköy İlköğretim Okulu (2000 - )