

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

**AMİNOGUANİDİN TÜREVLERİYLE ASETİLENDİKARBOKSİLAT
TÜREVLERİNİN REAKSİYONUN MEKANİSTİK İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hilal İNCİ ETE
133101008**

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye SABANCI

**AĞUSTOS-2019
SİİRT**

TEZ KABUL VE ONAYI

Hilal İNCİ ETE tarafından hazırlanan “**Aminoguanidin Türevleriyle Asetilendikarboksilat Türevlerinin Reaksiyonun Mekanistik İncelenmesi**” adlı tez çalışması 21/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Giray TOPAL

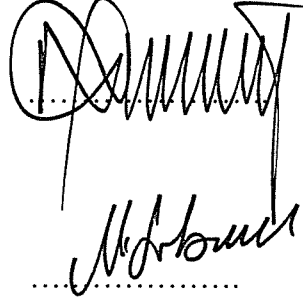
Danışman

Dr. Öğr. Üyesi. Nazmiye SABANCI

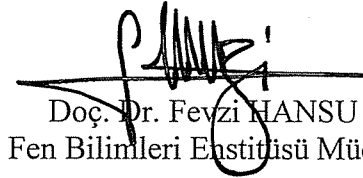
Üye

Doç. Dr. İbrahim TEĞİN

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım.



Doç. Dr. Fevzi HANSU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖN SÖZ

Guanidin türevlerinden biri olan aminoguanidin, pimagedin olarak bilinir. Diyabetik hastalıklarda kullanılır ve hidrazinler ile ortak özelliklere sahip olduğundan genellikle bir hidrazin türevi olarak da adlandırılır. Kristal yapıya sahip olan aminoguanidin, su ve alkolde çözünür fakat eterde çözünmez. Kuvvetli baz özelliğine sahiptirler. Yapısında bulunan dört farklı nükleofilik merkez organik reaksiyonlarda aminoguanidini avantajlı kılmaktadır. Pimagedin olarak da bilinen aminoguanidin diyabetik nefropati tedavisi için araştırma altında olan bir ilaçtır. Bu özelliğinden dolayı muhtemel diyabetik nefropati ilacı olabilecek aminoguanidin türevleri sentezlemek daha çok önem kazanmıştır. Çevre dostu bir yöntemle sentezlenen aminoguanidin türevleri dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) ve dietil asetilendikarboksilat (DEAD) ile reaksiyona sokularak yeni, biyolojik olarak aktif bir molekül olduğu düşünülen imidazolidin türevleri daha önce yapılan bir çalışmada sentezlenmiştir. Bu deneysel çalışmaya ait reaksiyon mekanizmasının, mekanistik olarak yoğunluk fonksiyoneli teorisi ile incelenmesi, önerilen teorik reaksiyon mekanizmasındaki başlangıç maddeleri, geçiş halleri ve ürünler için çeşitli enerji hesaplamalarının yapılması, bu hesaplamalar sonucunda deneysel ve teorik verilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu tezin hazırlanması ve tüm çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesinden yararlandığım ve benden manevi desteğini esirgemeyen, büyük bir özveri ile çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye SABANCI 'ya ve Kimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. İbrahim TEĞİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan değerli eşim Hüseyin Rahmi ETE, yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bana yol gösteren azmimi arttıran değerli aileme ve çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen yüksek lisans arkadaşım Gülcan KARATAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hilal İNCİ ETE
SİRT-2019



İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Aminoguanidin Kimyası.....	2
1.2. Hesaplamalı Kimyanın Kapsamı	4
1.2.1. Moleküler mekanik yöntemler.....	5
1.2.2. Kuantum mekaniksel yöntemler	6
1.2.2.1. Semi empirik (yarı deneysel) yöntemler.....	8
1.2.2.2. Ab Initio yöntemleri.....	9
1.2.2.3. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT)	10
1.2.3. Geometrik optimizasyon	10
1.2.4. Geçiş hali	12
1.3. Temel Setler	14
1.3.1. Minimal set	16
1.3.2. Split valans set	16
1.3.3. Polarize set.....	16
1.3.4. Diffüz set.....	17
1.3.5. Korelasyon-tutarlılık	17
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	18
3. MATERYAL METOD	20
4. BULGULAR.....	21
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	37
6. KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	44

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4. 1. Guanilhidrazonun tautomerlerinin enerji değerleri.....	26
Tablo 4. 2. Atomlar arası mesafe, açđ, dihedral değerleri	27
Tablo 4. 3. Atom y¼k¼	30
Tablo 4. 4. H6'nın Z ve E izomerlerinin enerji değerleri.....	35



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1. Aminoguanidin yapısı	3
Şekil 1. 2. Asetilenkarboksilatın yapısı	3
Şekil 1. 3. İmidazolidinin yapısı	4
Şekil 1. 4. Temel setlerin alt basamakları	15
Şekil 4. 1. İlk olası reaksiyon mekanizması	22
Şekil 4. 2. İkinci olası reaksiyon mekanizması	23
Şekil 4. 3. AG'nin tautomerleri	24
Şekil 4. 4. Optimize edilmiş DMAD yapısı.....	24
Şekil 4. 5. Guanilhidrazonun azin formu (H2 bileşiği)	25
Şekil 4. 6. Guanilhidrazonun hidrazon formu (H1 bileşiği)	25
Şekil 4. 7. Reaksiyon mekanizmasındaki TS1'in yapısı	26
Şekil 4. 8. Optimizasyon sonrası H4 yapısı.....	32
Şekil 4. 9. TS2 yapısı.....	32
Şekil 4. 10. Optimizasyon sonrası H5 yapısı.....	33
Şekil 4. 11. TS3 yapısı.....	34
Şekil 4. 12. H6 Yapısı.....	35
Şekil 4. 13. Optimizasyon sonrası H6 yapısının Z izomeri.	36
Şekil 4. 14. Optimizasyon sonrası H6 yapısının E izomeri	36

KISALTMALAR VE SİMGELER

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklamalar</u>
AG	: Aminoguanidin
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AM1	: Austin Model 1
AO	: Atomik Orbital
B3LYP	: LYP Korelasyon Enerjili 3 Parametreleri Becke-Lee Yang Karma Metodu
IR	: İnfrared
UV	: Ultraviyole
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
HF	: Hartree-Fock
SCF	: Öz Uyum Alanı Metodu
CNDO	: Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali
INDO	: Diferansiyel Örtüşmenin Yarı Yarıya İhmali
MINDO	: Değiştirilmiş Diferansiyel Örtüşmenin Yarı Yarıya İhmali
NDDO	: Diatomik Diferansiyel Örtüşme İhmali
MNDO	: Düzenlenmiş Diatomik Örtüşme İhmali
ZNDO	: Zerner Diferansiyel Örtüşmenin Yarı Yarıya İhmali
PM3	: Parametrik Model 3
MM	: Moleküler Mekanik
KM	: Kuantum Mekaniği
GO	: Geometri Optimizasyonu
PES	: Potansiyel Enerji Düzeyi
STQN	: Senkron Transit Klavuzlu Quasi-Newton

- IRC** : İntinsik reaksiyon yolu
MO : Moleküler orbital
STO : Slater tipi orbitaler
GTO : Gaussian tipi orbital



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AMİNOGUANİDİN TÜREVLERİYLE ASETİLENDİKARBOKSİLAT TÜREVLERİNİN REAKSİYONUN MEKANİSTİK İNCELENMESİ

Hilal İNCİ ETE

Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye SABANCI

2019, 54 Sayfa

Bu çalışmada AG türevleriyle asetilendikarboksilat türevlerinin reaksiyon mekanizması, elektronik özelliklerinin daha iyi bir şekilde tespit edilmesi adına elektron yoğunluğunu daha iyi dikkate alan ve bu elektron yoğunluğu üzerinden istenilen dataları üreten Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (Density Functional Theory, DFT) ile kuantum kimyasal olarak incelenmiştir. Bu teori ile reaksiyon ortamında yer alan türlerin elektronik, geometrik yapı ve buna bağlı özellikleri hesaplanmıştır. Tepkime mekanizmaları incelenirken geçiş halleri tayin edilmiştir. Geçiş hallerinin belirlenmesi, frekans ve IRC hesaplamaları yöntemleriyle teyit edilmiştir. Teorik hesaplamalar Gaussian 09 paket programı kullanılarak B3LYP metodu ve 6-31G temel seti kullanılarak gaz fazında gerçekleştirilmiştir.

Literatürde önerilen iki mekanizmadan ilkinin geçiş haline ait entalpi değişimi endotermik iken, ikinci mekanizmanın ilk basamağındaki geçiş halinin oluşumu ekzotermiktir. Bu sebeple ilk mekanizmada reaksiyonun başlaması için gerekli olan enerjinin ikinciye kıyasla daha fazla olması sebebiyle, ikinci mekanizma üzerinde durulmuştur. Deneysel ve teorik reaksiyon mekanizmasının karşılaştırılarak, deneysel olarak önerilen mekanizmanın teorik olarak uygunluğu değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aminoguanidin, DFT, imidazolidin, mekanizma.

ABSTRACT

MS THESIS

MECHANISTIC INVESTIGATION OF THE REACTIONS BETWEEN AMINO GUANIDINE DERIVATIVES AND ACETYLENEDICARBOXYLATE DERIVATIVES

Hilal İNCİ ETE

**The Graduate School of Natural and Applied Science of Siirt University
The Degree of Master of Science
In Chemistry**

Supervisor: Asst. Prof. Nazmiye SABANCI

2019, 54 Pages

In this study, Density Functional Theory (DFT), which takes into consideration electron density and produces desired data over this electron density, has been used in order to determine the reaction mechanism and electronic properties of AG derivatives and acetylenedicarboxylate derivatives. With this theory, electronic, geometric structure and related properties of the species in the reaction medium were calculated. Transition states were determined when the reaction mechanisms were examined. The determination of the transition states was confirmed by IRC calculations. The theoretical calculations were performed in gas phase using the Gaussian 09 package program using the B3LYP method and the 6-31G basis set.

While the enthalpy change of the first of the two mechanisms given in the literature is endothermic, the formation of the transition state in the first step of the second mechanism is exothermic. Therefore, the second mechanism has been emphasized since the energy required to start the reaction in the first mechanism is higher than the second mechanism. Methanol was used as solvent in the reaction, but calculations were carried out in the gas phase. As the next steps of this study, performing the calculations in the solvent environment, comparing the experimental and theoretical reaction mechanism, the theoretical suitability of the proposed experimental mechanism was evaluated.

Keywords: Aminoguanidine, DFT, imidazolidine, mechanism

1. GİRİŞ

Aminoguanidin (AG), guanidin türevlerinden biridir ve pimagedin olarak bilinir. Hidrazinler ile ortak özelliklere sahip olduğundan genellikle bir hidrazin türevi olarak da adlandırılır. Diyabetik hastalıklarda kullanılır. (Karataş, 2016)

AG oluşumu ve hazırlanması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler; indirgeme, hidrazinasyon, hidrazinoliz olmak üzere üç ana grup altında toplanabilir.

Thiele AG'yi nitroguanidinin indirgenmesi yoluyla elde eden ilk kişidir (Thiele, 1892). Bir asetik asit çözeltisinden nitroguanidin'in çinko tozu ile indirgenmesi sonucu elde etmiştir (Davis, 1932; Smith ve ark., 1931). Daha sonra bu işlemin değiştirilmiş biçimi Conard ve Shriner tarafından ortaya konulmuştur (Conard ve Shriner, 1933). AG'nin indirgenme yoluyla sentezine ait çok sayıda çalışma mevcuttur (Wyler, 1935,1939; Fuller ve ark., 1937). Bunlardan bir tanesi hidrazinasyonun hidrazin ile birlikte kullanılarak özellikle hidrazin halkasındaki atomların bir diamin oluşturmak üzere ikili bağa katılmaları şeklinde gerçekleşir (Pellizzari ve Gaitera, 1914; Hofmannk ve Ehrhart, 1911; Fantl ve Silbermashn, 1928).

AG'lerin sentezi ve bunların biyolojik önemine dair çok fazla deneysel çalışma bulunmasına rağmen bu bileşiklere ait reaksiyon mekanizmalarının aydınlatılması ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmalar arasında yer alan Solis-Calero ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AG'nin metilglioksal ile olan reaksiyonuna ait mekanizma ele alınmıştır (Solís ve Calero, ve ark., 2014) ve bu reaksiyona ait ara ürünler, geçiş hallerinin yapıları ve serbest enerji profilleri reaksiyonun tüm temel adımları için DMol3 programı ile PBE (Perdew–Burke–Ernzerhof) yöntemi (Perdew ve ark., 1992) ve DNP (double numerical with polarization) temel seti (Delley, 1990) kullanılarak hesaplanmıştır. DNP temel seti Gaussian 6-31G (d,p) temel seti ile karşılaştırılabilir.

Bir başka çalışmada ise AG'nin konjuge guanilhidrazon oluşturmak üzere asidik şartlarda 1,3-diaril-propen-2-on ile reaksiyonu hem deneysel hem de teorik olarak incelenmiştir. Guanilhidrazonun halka-zincir izomeri mekanizması YFT yöntemi ile B3LYP/6-311+G(d) düzeyinde çalışılmıştır. Yaptıkları hesaplamalar sonucunda halka izomerinin açık zincirli izomerden daha kararlı olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Kathuria ve ark., 2018).

50'lerin sonunda bilgisayarlar, kimyasal uygulamalar için uygun hale gelerek hız ve güçteki hızlı büyümeleri ile kuantum kimyasında önemli bir değişiklik sağlamıştır. Bilgisayar olmadan kullanılamayacak kadar zor ve karmaşık olan kuantum mekanik yöntemlerini uygulama olasılığı ile bu yöntemlerin, lazer kaynakların kullanımına dayalı olanlar, senkrotron radyasyonu, güçlü manyetik alanlar, kollektif moleküler kırılgarlar gibi yeni spektroskopik tekniklerin sonuçlarını yorumlamak, oluşturmak, bunları geliştirmek için uygulama imkânı yeni kuantum mekanik yöntemleri ile mümkün olmuştur.

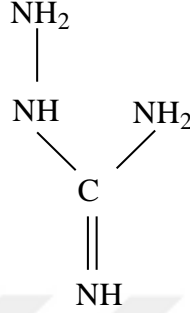
Hesaplamalı kimya, kuantum mekaniğinin yöntemlerini kullanarak molekülleri içeren molekülleri ve işlemleri inceleyen bilimdir. Kuantum kimyasının sadece bir kimya dalı değil aynı zamanda kimyasal maddelerin ve bu maddeleri içeren işlemlerin derinlik özelliklerini yorumlayabilen kavramsal bir çerçeve vermeyi amaçlamaktadır (Colle, 1991).

1.1. Aminoguanidin Kimyası

AG ve türevleri, birçok önemli, ilginç ve verimli araştırmaların konusu olmuştur. Thiele, 1892'de AG'yi ilk kez hazırlayan kişi olarak literatüre geçmiş ve Pellizzari, Hantzsch, Curtius ve diğer tanınmış kimyagerler gibi bu bileşimler hakkında bilgi vererek bilime katkı sağlamıştır. Aslında, belirli sınıfa ait ilk bileşiklerin çoğu ana madde olarak AG'den türetilmiştir ve AG üzerine yapılan çalışmalar heterosiklik bileşikler, yüksek hidronitrojenler, guanaziller, azidler ve nitron hakkında sahip olunan bilgilere katkı sağlamıştır (Lieber ve Smith, 1939).

Son zamanlarda AG 'nin önemli biyolojik etkileri ortaya çıkmıştır. İlk keşfedilen etki, putresin ve histamin gibi biyolojik açıdan aktif diaminlerin bozulmasını katalize eden diamin oksidaz enziminin inhibisyonudur (Nilsson, 1999; Ou ve Wolff, 1993). İkinci olarak AG'nin biyolojik etkisi, nitrik oksit sentaz enziminin inhibisyonudur (Jianmongkol ve ark., 2000; Raza ve ark., 2003). İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE'lerin) inhibisyonu AG'nin en önemli etkisidir (Thornalley ve ark., 2000). Glikasyon, bir şeker ve bir proteinin bir amino grubu arasındaki çapraz bağlanma reaksiyonudur (Kalousova ve ark., 2002). İleri glikasyon son ürünü, hücrenin normal olarak çalışabilme kabiliyetini engeller. Ayrıca diyabetik problemlerde önemli rol oynamaktadır (Singh ve ark., 2001; Agardh ve ark., 2002). AGE, nöronlarda önemli bozukluklara neden olarak Alzheimer hastalığının gelişimini tetikler (Rahbar ve Figarola, 1999; Kuhla ve ark., 2006).

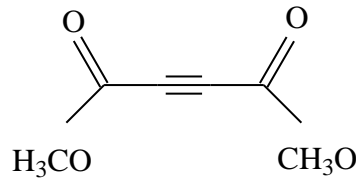
Guanidin türevlerinden biri olan AG pimagedin olarak da bilinir. Diyabetik hastalıklarda kullanılır ve hidrazinler ile ortak özelliklere sahip olduğundan genellikle bir hidrazin türevi olarak da adlandırılır. Kristal yapıya sahip olan AG, su ve alkolde çözünür fakat eterde çözünmez. Kuvvetli baz özelliğine sahiptirler. Yapısında bulunan dört farklı nükleofilik merkez organik reaksiyonlarda AG'yi avantajlı kılmaktadır.



Şekil 1. 1. Aminoguanidin yapısı

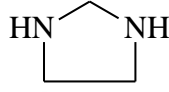
Bir guanidin analogu olarak AG organik reaksiyonlarda elverişlidir, ancak AG'nin dört asimetrik nükleofilik merkez bulunduğu için, ürün çeşitliliği oldukça fazladır ve verim guanidin bazlı reaksiyona göre daha düşüktür. Bu nedenle organik sentezde guanidin kadar tercih edilmez. Bu sorunun üstesinden gelmek ve bileşiklerin çeşitliliğini artırmak için Karataş tarafından bazı AG türevleri (guanilhidrazonlar) çevre dostu bir yöntemle sentezlenmiştir (Karataş, 2016).

Asetilendikarboksilat türevleri, iki ester grubuna sahip eksi elektronlu asetilenik moleküllerdir. Kolay ve pratik olarak heterosiklizasyona giren ayrıcalıklı ve uygun bileşiklerdir. İki ester grubuna sahip oldukları için, farklı boyutlarda halkaya sahip heterosiklik moleküllerin sentezlenmesine bir olanak sağlayan Michael katılmasına kolaylıkla uğrar. Asetilenkarboksilat türevleri kullanılarak bazı önemli birleşik heterosiklik sistemlerin sentezi oldukça kolay elde edilirken alternatif yollarla sentezlenmesi çok zordur (Heravi ve Alishiri, 2014).



Şekil 1. 2. Asetilenkarboksilatın yapısı

İmidazolidin fonksiyonel grubu birçok biyolojik olayda önemli rol oynamaktadır. Primakin türevi olarak, sıtma hastalığına karşı önemli bir rol oynar (Araujo ve ark., 2005). Doğada bulunmaları, kimyasal aktiviteleri ve ilaç geliştirme için uygun sayısız biyolojik özellikleri nedeniyle ilgi çekici moleküllerdir. İmidazolidin halkasındaki yapısal değişiklikler, moleküllere antibakteriyel, anti-inflamatuar, antifungal, şistozomisitler, hipoglisemik ve antikanser gibi çeşitli farmakolojik özellikler getirir (Reddy ve ark., 2010).



Şekil 1. 3. İmidazolidinin yapısı

İmidazolidinler ara sıra, aldehitlerin türevleri olarak da elde edilmiştir. Örneğin, 1,2-bis (pmetoksibenzilamino) etan kullanılarak aldehitlerden sentezlenen kristalimsi imidazolidinler, incelenen sekiz alifatik ve aromatik ketonda sadece aseton, aynı koşullar altında aldehitler için kullanılanlar, diamin ile reaksiyona girmiştir (Billman, 1952).

4-imidazolinonlar sitotoksik potansiyeli kanıtlanmış başka bir heterosiklik bileşik sınıfıdır (Moorkoth ve ark., 2013). Al-Madi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada imidazolinonların AIDS'e bağlı lenfoma (ARL) tümör hücrelerine ve başka birkaç lenfoma hücrelerine karşı dikkate değer bir etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Al-Madi ve ark., 2001).

1.2. Hesaplamalı Kimyanın Kapsamı

Hesaplamalı kimya, moleküler sistemlerin bilgisayar destekli simülasyonu olarak tanımlanabilen ve bu sistemlerin kimyasal davranışlarını ve özelliklerini araştırmak için kullanılan kuantum mekaniğine, klasik mekanik ve diğer matematiksel tekniklere dayanan formalizmler aracılığıyla kullanılan bir kimya dalıdır. Ayrıca moleküler modelleme olarak da adlandırılır. Bilgisayarların gittikçe artan hızları nedeniyle, hesaplamalı kimya, denemenin olanaksız, çok tehlikeli veya çok pahalı

olduğu durumlarda kimyasal deneylere uygulanabilir bir alternatif haline gelmiştir (Tollenaere ve ark., 2003).

Hesaplama olarak sıkça araştırılan sorular:

- Moleküler geometri: moleküllerin şekilleri - bağ uzunlukları, açılar ve dihedraller.
- Moleküllerin ve geçiş durumlarının enerjileri: bu bize hangi kararlı izomerlerin tercih edildiğini ve (geçiş durumundan ve reaktan enerjilerinden) reaksiyonun ne kadar hızlı olması gerektiğini söyler.
- Kimyasal reaktivite: örneğin, elektronların nerede yoğunlaştığını (nükleofilik bölgeler) ve nereye gitmek istediklerini (elektrofilik alanlar) bilmek, çeşitli türlerin bir moleküle nerede saldıracağını tahmin etmemizi sağlar.
- IR, UV ve NMR spektrum: Molekülün yapısı bilinmiyorsa yapı tanımlamak amacıyla kullanılabilir.
- Bir substratın bir enzim ile etkileşimi: bir molekülün bir enzimin aktif bölgesine nasıl uyduğunu görmek, daha iyi ilaçların tasarlanmasında kullanılan bir metottur.
- Maddelerin fiziksel özellikleri: bunlar birbirinden farklı moleküllerin özelliklerine bağlıdır. Örneğin, bir polimerin (herhangi bir plastik) mukavemet katsayısı ve erime noktası, moleküllerin birbirine ne kadar iyi uyduğuna ve aralarındaki kuvvetlerin ne kadar güçlü olduğuna bağlıdır.

Hesaplama kimya, ilaç endüstrisinde, potansiyel ilaçların biyomoleküller ile etkileşimlerini araştırmak için kullanılır. Ayrıca malzeme bilimindeki katıların (örneğin plastiklerin) özelliklerini araştırmak için de kullanılır.

Hesaplama kimya araçları çeşitli yöntemlere sahiptir. Mevcut yöntemler moleküler mekanik (MM) ve kuantum mekaniği (KM) olmak üzere iki sınıfa ayrılır (Lewars, 2011a).

1.2.1. Moleküler mekanik yöntemler

Bağlar ile bir araya getirilmiş atomlar topluluğu olan bir molekül modeline dayanmaktadır. Normal bağ uzunlukları ve aralarındaki bağ açıları ile bağları germek ve bükme için ne kadar enerji gerektiği biliniyorsa, belirli bir molekülün belirli bir atom ve bağ enerjisi de o derece hesaplanabilir. En düşük enerji bulunana kadar geometriyi

değiştirmek, bir GO yapmamıza, yani molekül için bir geometri hesaplamamıza olanak sağlar. MM hızlı bir yöntemdir: Steroid (örneğin, kolesterol, $C_{27}H_{46}O$) gibi oldukça büyük bir molekül, iyi bir bilgisayarda saniyeler içinde optimize edilebilir. MM yöntemler proteinler ve nükleik asitler gibi çok büyük moleküllerin geometrilerini ve enerjilerini hesaplarken elektronik özellikleri hakkında bilgi vermez (Lewars, 2011a).

1.2.2. Kuantum mekaniksel yöntemler

Kuantum kimyasının başlangıcı olarak görülen ve Hitler-Londra 1927'deki hidrojen molekülü hakkında, kuantum kimyasının temelde "değerlik teorisi" ile ilgili aşağıdaki sorulara temel cevabı vermeyi amaçlayan bir teori olmuştur. Sorulan sorular: Neden moleküller oluşur? Neden aynı atomlar kesin fakat farklı oranlarda farklı bileşikler oluşturur? Moleküllerin stereokimyasının kökeni nedir? gibi sorular bu yıllarda yeterli öngörü yeteneğine sahip olduğundan sağlam teoriler geliştirerek yukarıdaki soruları derinlemesine cevaplayabilmiştir.

Derin bir anlamda, bir moleküldeki bağların tanımı basitçe elektronların çekirdek etrafındaki dağılımının açıklaması olduğundan, değerlik teorisi temel olarak zamana bağlı Schrödinger denkleminin temel durum için yaklaşık çözümlerini elde etme yöntemine dayanmaktadır.

Kuantum kimyasının kimyasal sorunlara uygulanmasıyla elde edilebilecek sonuçların kalitesi esas olarak iki unsura bağlıdır. Birinci unsur, gerçek sistemlerin modellenmesi ikinci unsur, bu modeli incelemek için kullanılan yöntemlerdir. İki adımda gerçekleşir;

Birinci adım, maddenin kısmı ve problem için önemli olan fiziksel etkileşimler tanımlanmalı ve hesaplanacak olan niceliklerin kendine has özelliklerini ve deneyde elde edilen doğruluk derecesini dikkate alan bir model oluşturulmalıdır. Bununla birlikte, teori ve deney arasındaki sürekli geri besleme, kuantum kimyasının önemi ve canlılığının güçlü bir göstergesidir.

İkinci adım, sorunu incelemek için uygun olan kuantum mekaniksel yöntemin seçimidir. Bu, esasen, Schrödinger denkleminin kesin çözümlerine yaklaşmak için gerekli olan yaklaşımların seçimi ve hesaplamanın doğruluğunun derecesini tahmin etme kabiliyeti anlamına gelir. Şu anda mevcut kuantum mekaniksel yöntemler, küçük ve orta boylu moleküller için kabul edilen kimyasal doğruluk standardını garanti etmektedir. Üstelik, yaklaşık 10 elektronlu moleküllerin elektronik, dönebilir ve

çarpışmalı spektrumları için, kuantum kimyası karşılaştırılabilir veya bazı durumlarda deneysel olandan daha iyi bir hassasiyet derecesine ulaşır.

Kuantum mekaniksel yöntemlerin temeli Schrödinger denklemine dayanır. Bu, modern fiziğin temel denklemlerinden biridir ve bir moleküldeki elektronların nasıl davrandığını açıklar. Schrödinger denklemi, birden fazla elektronlu herhangi bir molekül için tam olarak çözülemez. Bu durumda bazı yaklaşımlarda bulunulur. Bu yaklaşımlar ne kadar az olursa, hesaplama seviyesinin o kadar yüksek olduğu söylenir. Schrödinger denkleminin çözümünü basitleştiren yaklaşımlara Hartree-Fock Yaklaşımları denir. Bunlardan iki tanesi Born-Oppenheimer yaklaşımı ve Hartree-Fock Yaklaşımıdır (Colle, 1991).

Born-Oppenheimer yaklaşımı, çekirdek hareketini elektronik hareketten ayırmaktan ibarettir. Çekirdeklerin elektronlardan çok daha ağır olması sebebiyle, elektronlar etraflarında hareket ettikçe durağan olarak kabul edilirler. Born-Oppenheimer yaklaşımı, moleküllerin temel haldeki kuantum kimyasal davranışının hesaplanmasında oldukça iyidir (Tollenaere ve ark., 2003).

Hartree-Fock yaklaşımı: Kural gereği, katı içindeki elektronların tamamıyla kuantum mekaniksel davranışını açıklamak için, sistemin çok elektronlu dalga fonksiyonu hesaplamak gerekir. Bu ise prensip olarak zamandan bağımsız Schrödinger denkleminde elde edilebilir. Gerçekte birbirinden uzakta olan elektronlar, birbirine yakın olan elektronlardan daha zayıf etkileşmeler içindedir.

Tüm elektronların Schrödinger denklemini çözmek çok zordur. Çünkü bunun için aynı anda 2310 civarında diferansiyel denklemi çözmek gerekir. Gerçekte bu problem çözülebilir görünse de günümüzde bu tür hesaplamalar bilgisayarın kapasitesinden oldukça yüksektir. Bu problemi çözmek adına ilk adım Hartree tarafından atılmıştır. Hartree Fock, cisim dalga fonksiyonlarını, tek elektron dalga fonksiyonlarının formu hakkında varsayım yaparak yapmıştır. Yani çok elektronlu bir sistemin dalga fonksiyonunu tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının toplamı olarak açıklar. Bunu ise Slater determinantı denilen bir determinant ile ifade eder. Bu dalga fonksiyonları, homojen (değişmeyen) bir sistem içinde, basit düzlem dalgalar olarak alınabilir. Sistem taban durum özelliklerini oldukça doğru bir şekilde açıklayan parametre değerlerinin bir seti, aynı zamanda toplam enerjiyi minimize eden parametrelerdir.

Hartree-Fock yaklaşımı aynı zamanda öz uyum alanı metodu (SCF) (Self Consistent Field) olarak da bilinir. Bu metod çok elektronlu sistem problemini, diğer elektronlar tarafından üretilen ortalama bir potansiyel alanda hareket eden tek elektronlu bir sisteme indirger (Lewars, 2011a).

Burada hesaplamalar iteratif işlemler ile gerçekleştirilir. İterasyon minimum ve sabit bir enerji değeri elde edilinceye kadar sürer. Varılan son duruma denir (Erdem, 2006).

1.2.2.1. Semi empirik (yarı deneysel) yöntemler

Yarı-deneysel kuantum mekaniksel yöntemler Schrödinger denkleminde dayanmaktadır. Bu yöntemler diğer kuantum kimyasal yöntemlerden çok daha hızlıdır. Çünkü ele alınan integrallerinin bazılarının göz ardı edilmesi ve diğerlerinin de deneysel nicelikler vasıtasıyla yaklaşımlarda bulunulması sebebiyle, esas olarak ele alınan integral sayısı büyük oranda azalmıştır. Kullanılan programlar, bazı hesaplanmış türlerin deneysel değerlerine en uygun olan bulunarak hazırlanan bir tür integral kütüphanesinden yararlanır (Lewars, 2011b).

Yarı deneysel yöntemlerin dezavantajları sonuçların değişken olabilmesi ve daha az özelliğin sağlıklı bir şekilde tahmin edilebilmesidir. Eğer hesaplanan molekülün yapısı metodu parametrize etmek için kullanılan moleküllere benzer ise sonuçlar çok iyi olabilir. Eğer molekül parametrizasyondaki moleküllerden oldukça farklıysa sonuç çok iyi olmayabilir (Young, 2001).

Artan karmaşıklık sebebiyle, geliştirilen SCF semi empirik yöntemlerinden bazıları şunlardır: Hückel, genişletilmiş Hückel (EH), PPP (Pariser-Parr-Pople), CNDO (diferansiyel örtüşmenin tamamen ihmali), INDO (diferansiyel örtüşmenin yarı yarıya ihmali), MINDO (değiştirilmiş diferansiyel örtüşmenin yarı yarıya ihmali), NDDO (diatomik diferansiyel örtüşme ihmali), MNDO (düzenlenmiş diatomik örtüşme ihmali), ZINDO (Zerner diferansiyel örtüşmenin yarı yarıya ihmali) (Young, 2001).

Günümüzde en popüler SCF semi empirik metodları, deneysel niceliklerle örtüşen parametrize edilmiş AM1 (Austin Model 1) ve PM3 (Parametrik Model 3) metodlarıdır. AM1 metodu organik bileşiklerin modellenmesinde sıklıkla kullanılır. Oluşum ısısını MNDO yönteminden daha doğru bir şekilde tahmin eder PM3 metodu da AM1 metodu ile yaklaşık olarak aynı eşitlikleri kullanır. Bu yöntem de organik sistemler için oldukça popülerdir. Hidrojen bağ açıları için AM1'den daha doğru, AM1

ise hidrojen bağ enerjileri için PM3'den daha doğrudur (Young, 2001). AM1 (RM1) ve PM3 (PM6) 'nın son zamanlardaki uzantıları önemli iyileştirmeler göstermektedir ve yakın zamanda standart semi empirik yöntemler haline gelecek gibi görünmektedir (Lewars, 2011b).

Yarı deneysel yöntemler MM'den daha yavaştır ancak diğer kuantum kimyasal yöntemlerden çok daha hızlıdır. Yarı moleküler hesaplamalar, MM hesaplamalarından yaklaşık 100 kat, ab initio hesaplamaları ise semi empirik hesaplamalardan kabaca 100-1000 kat daha fazla zaman alır. Semi empirik yöntemle bir steroide ait (GO) bir bilgisayarda birkaç saniye alır (Lewars, 2011b).

1.2.2.2. Ab Initio yöntemleri

Schrödinger denkleminde dayanmaktadır. Ab initio yöntemi Schrödinger denklemini bir molekül için çözer ve bize bir enerji ve dalga fonksiyonunu verir. Dalga fonksiyonu, elektron dağılımını hesaplamak için kullanılacak matematiksel bir fonksiyondur. Elektron dağılımına bakılarak da molekülün ne kadar polar olduğu ve hangi kısımlarının nükleofiller veya elektrofiller tarafından saldırıya uğraması muhtemel olduğu rahatlıkla söylenebilir (Lewars, 2011b).

Ab initio hiçbir deneysel parametre içermeyen doğrudan teorik temellerden geliştirilmiştir. Sadece matematiksel yaklaşımlar kullanılmıştır (Young, 2001). Gerekli yaklaşımların niteliği hesaplamaların seviyesini belirler. En basit yaklaşım olan Hartree-Fock yönteminde, toplam moleküler dalga fonksiyonuna, dolu spin orbitallerinden oluşan bir Slater determinantı olarak yaklaşılmaktadır (Lewars, 2011b).

Ab initio yönteminin ana kullanımları moleküler geometrileri, enerjileri, titreşim frekanslarını, spektrumları, iyonlaşma potansiyellerini, elektron afinitesi ve elektron dağılımına bağlı dipol momentleri gibi özellikleri hesaplamaktır. Bu hesaplamalar teorik ve pratik uygulama alanı bulmaktadır. Hesaplama sonuçlarının görselleştirilmesi bunların yorumlanmasında çok önemli olabilir (Lewars, 2011b).

Bu yöntemin çok büyük moleküllere uygulanması hesaplamaların çok uzun sürmesi sebebiyle mümkün olmamaktadır. Atom sayısının ve hesaplama seviyesinin artması süreyi daha da arttırmaktadır. Daha güvenilir ve hassas sonuçlar yüksek seviyedeki hesaplamaları gerektirmektedir (Young, 2001).

1.2.2.3. Yoğunluk fonksiyonel teorisi (YFT)

YFT de ab initio ve yarı deneysel yöntemler gibi Schrödinger denkleminde dayanır. Ancak, diğer iki yöntemden farklı olarak, YFT geleneksel bir dalga fonksiyonunu hesaplamaz, onun yerine doğrudan doğruya elektron dağılımını türetir (elektron yoğunluk fonksiyon).

Yoğunluk fonksiyonel hesaplamaları genellikle ab initio'dan daha hızlıdır ancak yarı deneysel yöntemlerden daha yavaştır. YFT, diğerlerine göre daha yenidir (ciddi YFT hesaplamalı kimyası 1980'lere dayanırken, ab initio ve yarı ampirik yaklaşımlarla hesaplamalı kimya 1960'larda yapılmıştır).

Moleküler dinamik hesaplamaları, hareket yasalarını moleküllere uygular. Böylece, bir enzimin substrata bağlanırken meydana gelen şekil değişikliği veya bir çözünen molekülünün etrafındaki bir su moleküllerinin hareketi taklit edilebilir. Kuantum mekanik moleküler dinamik hesaplamaları, ayrıca gerçek kimyasal reaksiyonların modellenmesini sağlar (Lewars, 2011).

YFT, enerji de dahil olmak üzere, bir kimyasal sistemin tüm elektronik özelliklerinin, elektronik yoğunluktan elde edilebildiği bir hesaplama yöntemidir. Oldukça popüler olan yerel YFT, elektron korelasyonunu hesaba katar. Çok daha büyük atom ve moleküler sistemlerle uğraşmayı mümkün kılan ab initio hesaplamalarından çok daha az bilgisayar zamanı ve disk alanı gerektirir (Young, 2001).

1.2.3. Geometrik optimizasyon

Kimyasal yapılar ve reaksiyonlar MM ya da KM gibi fizik kanunlarına dayanarak taklit edilebilir. Kararlı kimyasal yapılar, geçiş hali gibi kararsız ara ürünler de bu yolla modellenilebilir.

Atom sistemlerinin termodinamik özellikleri ve birbirleriyle olan etkileşimlerinin MM ya da KM yöntemleri kullanarak taklit edilmesine modelleme denir.

Modelleme kapsamı içerisinde yer alan optimizasyon terimi ise verilen bir başlangıç yapısına yakın, en düşük enerjili konformasyonu bulmayı amaçlar. Geometrik optimizasyon (GO) adım adım ilerler ve her basamakta atomların üzerine etki eden kuvvetlere bağlı olarak atomların pozisyonlarının değişmesiyle başlangıçtaki yapının geometrisi de değişime uğrar. Adım adım gerçekleşen geometrik düzen bozulması, optimizasyonda önceden belirlenmiş eşik değerlerine ulaşıncaya kadar devam eder.

Atomlar arası elektrostatik etkileşimler sebebiyle moleküler sistemde yer alan atomlar üzerine etki eden kuvvetlere bağlı olarak, optimizasyon boyunca bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açısı değiştirilerek enerji hesaplanır.

Optimizasyonun her basamağında enerji yüzeyinde ne kadar uzaklığa ve hangi yönde gideceğini belirlemek için, enerjinin koordinata (eğime) ve kuvvetlere göre türevi hesaplanır. Enerjinin koordinata göre ikinci türevi ise kuvvet sabitlerini verir ve Hessian matrisi olarak adlandırılır. Bu, aynı zamanda enerji diyagramı yüzeyinde atılan adımın büyüklüğünü tespit etmek için kullanılır. Böylece optimizasyonun bir sonraki basamağı belirlenir. Bu şekilde enerji yüzeyinde, eğimi sıfır olan minimum nokta bulunur. Bu nokta kararlı nokta (stationary point) olarak adlandırılır. GO'nun amacı da enerji yüzeyindeki global minimum olan noktayı ve dolayısıyla da en düşük enerjili yapıyı bulmaktır. Bu işleme aynı zamanda minimizasyon adı da verilir. Eğer enerji yüzeyinde tek bir minimum yok ise, optimizasyon sırasında lokal minimum karşılık gelen istenmeyen başka bir yapıyı (konformasyonu) bulma olasılığı vardır. Bu sebeple global minimum noktasının bulunması için başlangıç yapısının uygun ve doğru şekilde belirlenmesi önem arz etmektedir.

Bir kimyasal reaksiyonun enerji profile, reaksiyonda yer alan türlerin enerji değerleri kullanılarak oluşturulabilir. Bu türler; reaktanlar, ürünler, ara ürünler ve geçiş halleridir.

GO ile kimyasal yapıların enerjileri hem MM hem de kuantum mekaniksel yöntemlerle hesaplanabilir. Verilen bir sistemde yer alan atomların çekirdek ve elektronları arasındaki etkileşime bağlı olarak enerjiler belirlenir. MM, klasik fizik kurallarıyla birlikte elektrostatik etkileşimler için bazı kuvvet sabitlerini ve her atom için, bulunduğu kimyasal sisteme bağlı olarak, önceden tanımlanmış termodinamik parametreleri kullanır. Ayrıca bağ açıları, bağ uzunlukları, dihedral açıları ve kısmi yükler de her molekül için tanımlanır. Önceden tanımlanmış bu değerlerin hepsi kuvvet sabitleri ile ifade edilir. MM, elektronlar yerine atom çekirdekleri arasındaki etkileşimleri ele alır. Elektronların etkisi dolaylı olarak kuvvet sabitleri içerisinde yer alır. Bu ise deneysel sonuçlara bağlı olarak parametrize edilerek yapılır. Elektronlar dikkate alınmadığı için, MM yöntemler hesapsal olarak basittir ve büyük sistemler için kullanılır. Fakat bu yaklaşımlar doğru olmayan sonuçlara yol açar. Bağ oluşumu/kırılması içeren kimyasal reaksiyonların modellenmesi için uygun değildirler.

1.2.4. Geçiş hali

Geçiş hali, reaktanları ve ürünleri ayıran moleküler konfigürasyondur. Tek boyutlu bir sistemde, bu nokta potansiyel enerji fonksiyonunun maksimumudur. Bu maksimum enerji ve kararlı reaktan konfigürasyonu ile ilişkili minimum enerji arasındaki fark, reaksiyonun aktivasyon enerjisi olup en önemli parametre olan reaksiyon hızını belirler. Bir geçiş yapısının geometrisi, reaksiyon mekanizmasını tanımlamak için önemlidir.

Molekülün geçiş yapısı, basit, tek boyutlu bir reaksiyon koordinat diyagramında potansiyel enerji eğrisinin tepesine karşılık gelen moleküler bir türdür. Reaksiyona karşı enerji seviyesini ve dolayısıyla reaksiyon hızını belirlemek için bu türün enerjisine ihtiyaç vardır. Genel kural olarak 21 kcal / mol veya daha az bir enerjiyle reaksiyonların oda sıcaklığında kolayca tepkimeye girmemesi ile geçiş yapısının geometrisi reaksiyon mekanizmasını tanımlamak için önemlidir.

Bir geçiş yapısı matematiksel olarak, çekirdeklerin her birini hareket ettirmek için sıfır enerji türevine sahip olan ve negatif eğriliği olan bir geometrik hareket dışında pozitif bir ikinci enerji türevine sahip olan geometri olarak tanımlanmaktadır. Fakat bu açıklama bir reaksiyon geçişinden başka birçok yapıyı tarif eder.

Bir geçiş yapısının neye benzeyeceğini tahmin etmek bilgisayar yardımı olmadan zordur. Geçiş yapısı etrafındaki potansiyel enerji yüzeyi genellikle sabit bir geometri etrafındaki yüzeyden çok daha fazla düzdür. Bu nedenle, geçiş yapısı geometrisinde benzer enerjiye sahip çok benzer iki reaksiyon arasında büyük farklılıklar olabilir.

Deneyel olarak, yakın zamanda femtosaniye darbeleri lazer spektroskopisi kullanarak reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi mümkün olmuştur. Bu tekniklerin hesaplamalı olarak erişilebilen tüm bileşiklere uygulanması biraz zaman alacaktır. Ayrıca, bu deneyel teknikler geçiş yapısı için gerçek bir geometriden ziyade titreşimsel bilgi sağlar (Young, 2001). Bazen geçiş hali ve geçiş yapısı arasında bir ayrım yapılmaktadır (Houk ve Evanseck 1992). Daha açık bir ifadeyle, geçiş hali reaktanlarla bir çeşit dengede olan türlere ait termodinamik bir kavramdır (Atkins, 1998). Denge sabitleri serbest enerji farkları ile belirlendiğinden, geçiş yapısı, bir reaksiyon koordinatı boyunca serbest enerjinin maksimum olduğu noktadır. Bu aynı zamanda aktive edilmiş bir kompleks olarak da adlandırılır. Geçiş yapısı, teorik olarak hesaplanmış potansiyel enerji yüzeyi (PES)'ndeki eyer noktasıdır (Barden C.J., 2003).

Bir frekans hesaplaması, bir kuvvet sabitinin karekökünü (Eq. 2.16) almayı içerdiğinden ve negatif bir sayının karekökü imajiner bir sayı olduğundan, bir geçiş hali, reaksiyon koordinatına karşılık gelen tek bir imajiner frekansa sahiptir. Genel olarak, bir birinci dereceden bir eyer noktası (bir birinci dereceden tepe), bir tür sabit noktadan diğerine harekete karşılık gelen n negatif normal mod kuvvet sabitine ve dolayısıyla hayali frekanslara sahiptir.

Belirli bir yapının geçiş hali olup olmadığına karar vermek için şu kriterler dikkate alınır:

- Bir geçiş durumunun yapısı, tepkenlerin ve ürünlerin arasında bir yerde bulunmalıdır;
- Tek bir imajiner frekansa sahip olmalı,
- İmajiner frekans, reaksiyon koordinatına karşılık gelmelidir. Bu genellikle frekansın karşılık geldiği hareketten anlaşılır (bir frekansa karşılık gelen hareket, germe, bükme, büküm, çeşitli programlar ile görselleştirilebilir). Geçiş durumunun hangi iki türü birbirine bağladığı bilgisayar görsellerinden net görünmüyorsa, intrinsik reaksiyon koordinat (intrinsic reaction coordinate, IRC) hesaplamasına başvurulabilir (Foresman, 1996).
- Geçiş durumunun enerjisi, bağladığı iki türün enerjisinden daha yüksek olmalıdır.

Gaussian geçiş yapılarını bulmak için Senkron Transit Klavuzlu Quasi-Newton (STQN) yöntemini içerir. H. B. Schlegel ve arkadaşları tarafından uygulanan bu yöntem, geçiş durumunun ikinci dereceli bölgesine yaklaşmak için ikinci dereceden senkronize bir geçiş yaklaşımı kullanır ve daha sonra optimizasyonu tamamlamak için yarı-Newton veya özvektör takip eden bir algoritma kullanır. QST2, girdi olarak reaktifler ve ürünler içeren iki molekül tanımlanması gerektirirken; QST3, reaktifler, ürünler ve tahmini geçiş halini içeren üç molekül tanımlanması gerektirir. Atomların sırası, tüm molekül tanımlamalarında aynı olmalıdır.

Geçiş durumunu hesaplamak için kullanılan bazı Gaussian anahtar kelimeleri şunlardır:

Opt = TS : Berny optimizasyon yöntemini kullanarak yerel bir minimumdan ziyade geçiş hali optimizasyonu gerçekleştirir.

Opt=QST2: STQN yöntemi kullanılarak bir geçiş yapısı aranır Bu yöntem girdi olarak reaktant ve ürünlerin yapılarını gerektirir. İki yapıda atomların aynı sırada belirtilmesi gerekir. Opt = QST2, reaktifler ve ürünler arasında ortadaki geçiş yapısı için bir tahmin oluşturur, daha sonra bu başlangıç yapısını otomatik olarak birinci dereceden bir eyer noktasına optimize etmek için devam eder. TS, QST2 ile birlikte kullanılamaz.

Ops=QST3: STQN yöntemi kullanılarak bir geçiş yapısı aranır. Bu yöntem girdi olarak ardışık şekilde verilen reaktan, ürün ve başlangıç geçiş hali yapılarını gerektirir. Atomların üç yapı içinde aynı sırada belirtilmesi gerekir.

Reaksiyon yolu: Bir geçiş yapısı elbette reaksiyon yolu üzerindeki maksimumdur. İyi tanımlanmış bir reaksiyon yolu, en az enerjili veya intrinsik reaksiyon yolu (IRC) 'dir.

Benzer şekilde, denge geometrisinden geçiş yapısına kadar olan reaksiyon yolu takip edilerek bir geçiş yapısı elde edilebilir. Bu teknik özdeğer izlemesi olarak bilinir, çünkü kullanıcı hangi titreşim modunun bir reaksiyona yol açması gerektiğini belirler. Bu, ne bir IRC elde etmenin en iyi yolu ne de bir geçiş yapısı bulmanın en hızlı veya en güvenilir yolu değildir. Bununla birlikte, atomların uyumlu hareketleri veya geçiş yapısının nasıl görüneceği hakkında varsayımlarda bulunmama avantajına sahiptir.

Diğer bir teknik ise sözde bir reaksiyon koordinatının kullanılmasıdır. Bu kullanıcı için oldukça zor olabilir ve belirtilen diğer tekniklerin çoğundan daha fazla bilgisayar zamanı gerektirir. Ancak, çok güvenilir olma avantajına sahiptir ve bu nedenle diğer tüm teknikler başarısız olduğunda çalışacaktır. Bir sahte reaksiyon koordinatı ilk önce reaksiyonla yakından ilgili olan geometrik bir parametre seçilerek hesaplanır (örneğin oluşan veya bozulan bir bağ için bağ uzunluğu). Daha sonra, bu parametrenin, reaktanlarla ilişkili olan ve bunun arasındaki farklı değerlerde sabit tutulan ve ürünleri karakterize eden bir dizi hesaplama yapılır ve diğer tüm geometrik parametreler optimize edilir. Bu, gerçek bir reaksiyon koordinatı vermez, ancak onu yalnızca denge geometrileri ve geçiş yapısında eşleştirir.

IRC yöntemi; anahtar sözcüğü takip edilmesi istenen reaksiyon yolunu ifade eder. Başlangıç geometrisi (molekül özellikleri bölümünde verilen) geçiş haline karşılık gelir ve bu noktada tek bir yöne veya iki yönde reaksiyon yolu takip edilebilir. Varsayılan olarak, ileri yön tanımlanmıştır. Varsayılan olarak, bir IRC hesaplaması yol boyunca $0,1 \text{ amu} \cdot 1 / 2 \text{ bohr}^2$ luk adımlarla ileri yönde 6, ters yönde 6 basamak kullanır.

1.3.Temel Setler

Temel set, atomik orbitallerin (AO) şeklini tanımlayan bir dizi dalga işlevidir. Moleküler orbitaller (MO), seçilen teorik model kullanılarak AO'ları (LCAO) doğrusal olarak birleştirilerek hesaplanır. Tüm teorik modeller, kullanıcının çalışmak için belirlenmiş bir temel seçmesini gerektirmez. Örneğin, PMn ($n = 3, \dots, 6$) modelleri dahili bir temel seti kullanırken, ab initio veya yoğunluk fonksiyonel teorisi bir temel

set özelliği gerektirir. Hesaplamanızın yaklaşıklık seviyesi, kullanılan temel seti ile doğrudan ilgilidir. Yapma seçeneği, sonuçların doğruluğu ile CPU zamanı arasındaki bir dengedir (Young, 2001).

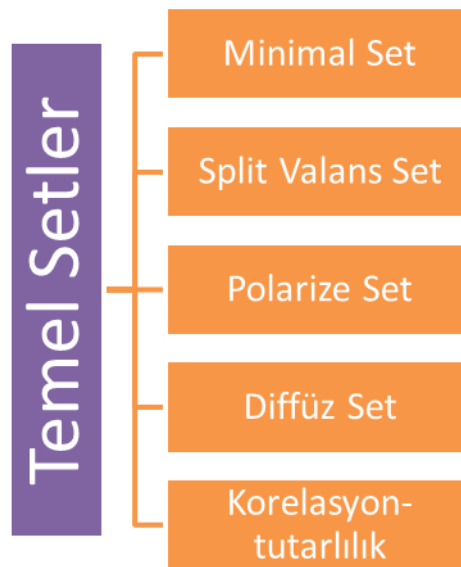
Slater Tipi Orbitaler (STO'lar) ile Gaussian Tip Orbitaler (GTO'lar) temel fonksiyonlar olarak tanımlanır. Hem Slater Tipi Orbitaler (STO'lar) hem de Gaussian Tip Orbitaler (GTO'lar) AO'ları tanımlamak için kullanılır. STO'lar AO'ların şeklini GTO'lardan daha yakın olarak tanımlamaktadır, ancak GTO'ların rakipsiz bir üstünlüğü vardır: hesaplanması çok daha kolaydır. Aslında, birkaç GTO'yu hesaplamak ve bunları bir STO'yu hesaplamak yerine bir yörüngeyi tanımlamak için birleştirmek daha hızlıdır. Bu nedenle, GTO'ların kombinasyonları, sırasıyla AO'ları ve STO'ları tanımlamak için yaygın olarak kullanılır.

Temel fonksiyonlar sayı ve tür bakımından STO-3G, 3-21G, 6-31G*, 6-311+G(d,p).....gibi sembollerle gösterilir (Şen, 2011).

Seviye olarak dört temel küme vardır. Bunlar örnekleriyle birlikte aşağıda verilmiştir.

- 1-Minimal Set (STO-nG) : STO-3G, STO-4G
- 2-Split-Valence Set : 4-21G, 6-31G
- 3-Polarization Set : 6-31G*, 6-31G**
- 4-Difüzyon Set : 6-31+G*, 6-31+G** (Erdem, 2006)

Aşağıda Şekil 1.4'de temel setlerin alt basamakları gösterilmiştir;



Şekil 1. 4. Temel setlerin alt basamakları

1.3.1. Minimal set

Minimal temel sette, her AO için yalnızca bir işlev kullanır. STO-nG ($n = 2, \dots, 6$), n GTO'ların bir STO tanımlamak için kullanıldığı ve bir AO (tek Zeta) tanımlamak için yalnızca bir STO kullanıldığı anlamına gelir. Genellikle $n < 3$ çok düşük sonuçlar verir, bu yüzden STO-3G, minimal temel seti olarak adlandırılır. Minimal baz kümeleri, kalitatif sonuçlar, çok büyük moleküller veya çok küçük moleküller (atomlar) için kantitatif sonuçlar için kullanılır.

Kuantum kimyasal hesaplamalarda belirlenen asgari bir temel, bir atomun tüm elektronlarını barındırmak için gerekli olan sadece bu sayıdaki fonksiyonlardan (Gaussian) oluşan mümkün olan en küçük yörünge kümesidir. Karbon gibi bir atom için belirlenen minimum baz 1s, 2s, 2px, 2py, 2pz'dir. Minimal baz kümeleri, küresel olmayan moleküler elektron dağılımlarını yeterince tanımlayamaz (Tollenaere ve ark., 2003).

1.3.2. Split valans set

Bu baz kümelerine Pople baz kümeleri de denir. Çekirdek ve değer elektronları için ayrı ayrı kullanılacak GTO'ların sayısını belirlemeye yarar (boyut ayarlanabilir). Bunlar çift Zeta (AO başına 2 fonksiyon) veya üçlü Zeta'dır.

POPLE bazlı setler genellikle organik moleküller için kullanılır:

3-21G: İç kabuk için 3 GTO, iç değerlik için 2 GTO, dış değerlik için 1 GTO

3-21G: İç kabuk için 3 GTO, iç değerlik için 2 GTO, dış değerlik için 1 GTO

4-31G

4-22G

6-21G

6-31G

6-311G: Çekirdek orbital için 6 GTO, iç değerlik için 3 GTO, dış değerlik için 2 farklı GTO (üçlü zeta)

7-41G

1.3.3. Polarize set

Pople bazlı setleri, birlikte çalışılan sistemi daha iyi tanımlayan bir yaklaşım elde etmek için değiştirilebilir. Bu, örneğin AO'ların orijinal şeklinin bozulmasına izin

verilerek yapılabilir (çevrenin etkisi altında kutuplaşır). Polarizasyon * veya (d) olarak eklenebilir.

(d) veya * type: Hidrojen dışındaki atomlara eklenen d-tipi fonksiyonlar ve geçiş metallere eklenen f-tipi fonksiyonlar

(d, p) veya ** type: Hidrojene eklenen p-tipi fonksiyonlar, diğer tüm atomlara eklenen d-tipi fonksiyonlar, geçiş metallere eklenen f-tipi fonksiyonlar. Örn: 6-31G (d) veya 6-31G **

1.3.4 Diffüz set

Pople bazlı setler, elektronun çekirdekten uzaklaşarak dağınık orbitaller oluşturmasıyla da değiştirilebilir. Bu modifikasyon, anyonlarla, uyarılmış hallerle ve yalnız çiftlere sahip moleküller ile çalışırken faydalıdır. Yayılma işlevleri GTO'ların önüne + veya ++ olarak eklenebilir.

+: Hidrojen dışındaki atomlara eklenen dağınık fonksiyonlar

++: Tüm atomlara eklenen diffuse fonksiyonlar

Örn: 6-31 + G (d) veya 6-31 ++ G (d)

1.3.5. Korelasyon-tutarlılık

Şimdiye kadar açıklanan temel setlerin tümü bir Hartree Fock seviyesinde optimize edildi. Bununla birlikte, bu optimizasyonun ilişkili hesaplamalar için uygun değildi. Thom Dunning, korelasyonlu (CISD) dalga fonksiyonlarını kullanarak optimize edilmiş bir dizi temel set yarattı. Bu set; Cc-pVXZ olarak adlandırılır, burada:

cc = korelasyon tutarlı bir temel olduğunu gösterir.

pV = polarize bir değerlik temeli olduğunu gösterir

XZ = Zeta sayısını gösterir (X = D için iki, Üç için T, dört için Q, 5,6,7)

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Solis-Calero ve ark. (2014) bu çalışmada; Dmol3/DFT hesaplamalarını gerçekleştirerek, aminoguanidin (AG) ile metilglükoksal (MG) arasındaki reaksiyon mekanizmasını incelemiş, reaksiyonun tüm temel aşamaları için ara maddeler, geçiş-durum yapıları ve serbest enerji profilleri elde etmişlerdir. Tasarlanan modeller, reaktanların etrafındaki hidrojen bağ ağlarını oluşturan açık su solventi ve reaksiyon mekanizmasının bazı adımlarındaki molekül içi proton transferini kolaylaştıran ara molekül moleküllerini içermektedir. Tepkime dört aşamada gerçekleşir:

- (1) AG ve MG'nin yoğunlaştırılması ile bir guanilhidrazon-asetilkarbinol ilave maddesi oluşturulması;
- (2) adüktün dehidrasyonu;
- (3) halka kapatma yoluyla bir 1,2,4-triazin türevinin oluşturulması;
- (4) nihai ürün olarak 5-metil 3-amino-1, 2,4-triazin oluşumu ile dehidrasyon

Bir mikrokinetik bakış açısından, ilk dehidrasyon adımının, reaksiyonun, 12.65 kcal mol⁻¹ görünür bir aktivasyon enerjisine sahip olduğu reaksiyon için hız belirleyici adım olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, bir fosfatidiletanolamin (PE) yüzeyinin üzerindeki reaksiyonu değerlendirmek için, Amadoridilenmiş fosfatidiletanolamin (Amadori-PE) otomatik oksidasyonunda olası bir ara madde olan AG ve 2,3-dikarbonil-fosfatidiletanolamin arasındaki reaksiyon için bazı ara yapılar ve geçiş durumları elde etmişlerdir. Buldukları sonuçlar diğer yazarların elde ettiği deneysel sonuçlar ile uyumludur ve AG'nin metilglükoksal gibi dikarbonil bileşiklerinin yakalanmasında etkili olduğunu ve bu moleküllerin yüzeyler ve sulu ortamlarındaki PE gibi biyomoleküllere katıldığını göstermektedir.

Mirjana ve ark. (2017) yaptıkları bu çalışmada; Bilinen iki nitrat tuzu ve önemli biyolojik aktivitesi nedeniyle çok önemli bileşik olan piridoksiliden aminoguanidini (PLAG) tek kristaller formunda elde etmişlerdir. Böylece, bu ligand ilk kez yapısal olarak karakterize edilir. Buna ek olarak, PLPAG · HCl · 2H₂O formülüne sahip, B6 vitamini aktif formundaki aminoguanidin'in bir Schiff tabanının yapısındaki ilk veri, yani piridoksal-fosfat sunulmuştur . PLAG'ın iki yeni kare piramidal Cu (II) kompleksi sentezlendi ve fizikokimyasal ve yapısal özellikleri analiz edilmiştir. Bu komplekslerde PLAG, protonuz fenolik OH grubunun oksijen atomu ve aminoguanidin parçasının azometinin ve imino grubunun nitrojen atomları vasıtasıyla üçlü bir ONN tarzında

zwitter-iyon olarak koordine edilmiştir. İlk kez, ligand tuzlarının ve koordine edilmiş ligandın yapısal özelliklerinin karşılaştırmalı analizi yapılmış ve bu nedenle koordinasyonun etkileri açık bir şekilde belirtilebilmiştir. Ligand yapılarında karşılaşılan yaygın fragmanlar, yarı-normal olasılık grafikleriyle karşılaştırılmıştır. Yoğunluk fonksiyonel teori hesaplamaları, araştırılan moleküllerin reaktif özelliklerini anlamaya yönelik olarak yapılmıştır. Reaktif özelliklere ilişkin daha fazla bilgi edinmek için moleküler elektrostatik potansiyel, ortalama lokal iyonizasyon enerjisi yüzeyleri ve Fukui fonksiyonları hesaplanmıştır

Soliman (2014), yaptığı bu çalışmada; Nitrik oksit (NO) hemorajik şoktan (HS) sonra arttığını göstermiş, Peroksinitrit'in NO'nun reaktif oksijen türleriyle reaksiyonuyla üretildiğini ve nitrosatif stres aracılı organ yaralanmasına yol açtığını vurgulamıştır. Ayrıca; HS sıçan modelinde NO sentaz, aminoguanidin (AG) 'nin güçlü bir inhibitörü olan miyokardiyal ve çoklu organ yapısındaki koruyucu etkilerini incelemiştir.

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmada, AG'nin dimetilasetilendikarboksilat ile reaksiyonuna ait mekanizma kuantum kimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Reaksiyonda yer alan reaktanlar, ürünler, ara ürünler ve geçiş hallerinin GO'yu DFT/B3LYP metodu ve 6-31G temel seti kullanılarak Gaussian 09W programı ile gerçekleştirildi. GO'yu takiben optimize olmuş geometrilerin titreşim frekansları analiz edildi ve önerilen kimyasal mekanizmaya karşılık gelen Gibb's Serbest Enerji ve potansiyel enerji profilleri belirlendi. Geçiş hallerinin tespit edilmesi için frekans hesaplamaları sonucu elde edilen titreşim frekansları incelendi. Geçiş hali olduğu tahmin edilen yapıların tek bir imajiner frekansa sahip olması gerekmektedir. Aynı zamanda bu imajiner frekans, reaksiyonun meydana gelmesi için ilgili atomların bir noktadan diğer bir noktaya hareketini içermelidir (bağ oluşması, bağ kopması gibi). Geçiş hali optimize edildikten ve tek bir negatif frekansa sahip olduğu belirlendikten sonra bu geçiş halinin doğru geçiş halini yansıtmadığı IRC hesaplamaları ile kontrol edilmiştir (Becke, 1996). Ayrıca, bu mekanizmadaki geçiş hallerinin bağ uzunluğu, bağ açısı, torsiyon açısı gibi yapısal özellikleri ortaya konulmuştur.

Tüm geometri optimizasyonları ve frekansları gaz fazında yapılmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada yer alan mekanizmaya ait deneysel çalışmalarda çözücü olarak metil alkol kullanılması nedeniyle hesaplanan enerji bariyerleri atom yükleri ve diğer termodinamik özellikler deneysel değerlere kıyasla farklılık gösterebilir. Bu sebeple çalışmada ele alınan reaksiyon yolunun belirlenmesine ait hesaplamalar gelecekte çözücü varlığında yeniden hesaplanması planlanmaktadır.

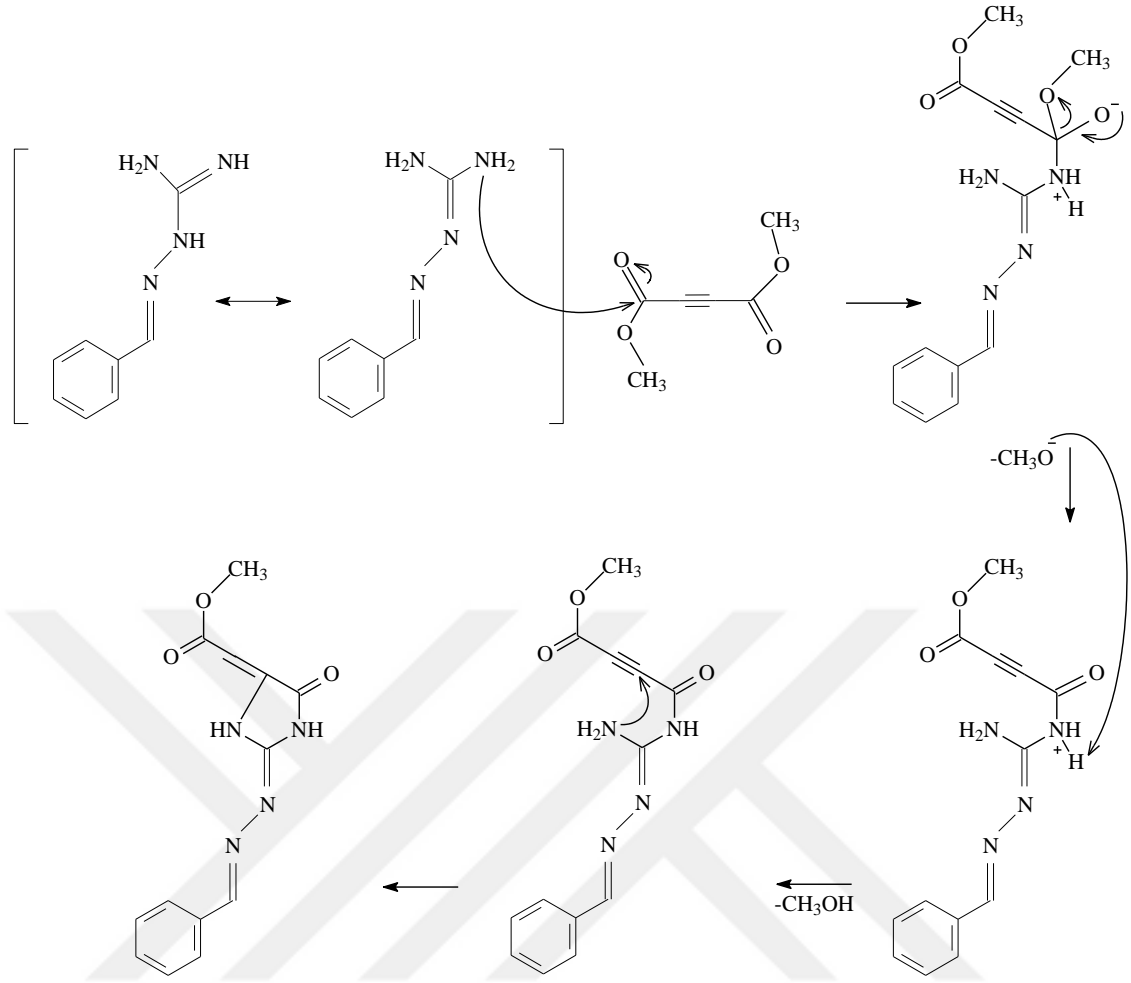
4. BULGULAR

Heterosiklik bileşikler, en az bir atomu hetero atom olan halkalı organik bileşiklerdir. En yaygın hetero atomlar N, O ve S olmakla birlikte diğer atomları içeren bileşikler de bulunmaktadır. Heterosiklik bileşikler, birçok hastalığa karşı aktivite göstermeleri sebebiyle birçok biyolojik ve farmakolojik alanda kullanılan organik bileşiklerin en önemli sınıflarından biridir. Antifungal, antibakteriyel, antikonvulsant, antialerjik, enzim inhibitörleri, anti-HIV, antidiyabetik ajanları içeren birçok biyomolekül, enzim, vitamin, doğal ürünler ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin büyük bir kısmında heterosiklik bileşikler bulunmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin önemli kullanım alanları olması nedeniyle, bu çalışmada bir heterosiklik bileşik olan imidazolin türevlerinin dimetilasetilendikarboksilat ve aminoguanidinden sentezine ait reaksiyon mekanizması incelenmiştir.

Elektronca fakir asetilenik molekül olan dimetilasetilendikarboksilat, çok çeşitli dienlerle kolaylıkla sikloadisyona uğrayabilen yaygın bir dienofildir. Yapıda yer alan üçlü bağ, ikili bağın oluşmasına yol açar ve oluşan metil ester ürünü mutlaka cis yapıdadır. İki ester grubu üçlü bağı elektronca fakir yapar ve bu nedenle sikloadisyon reaksiyonları için çok uygundur.

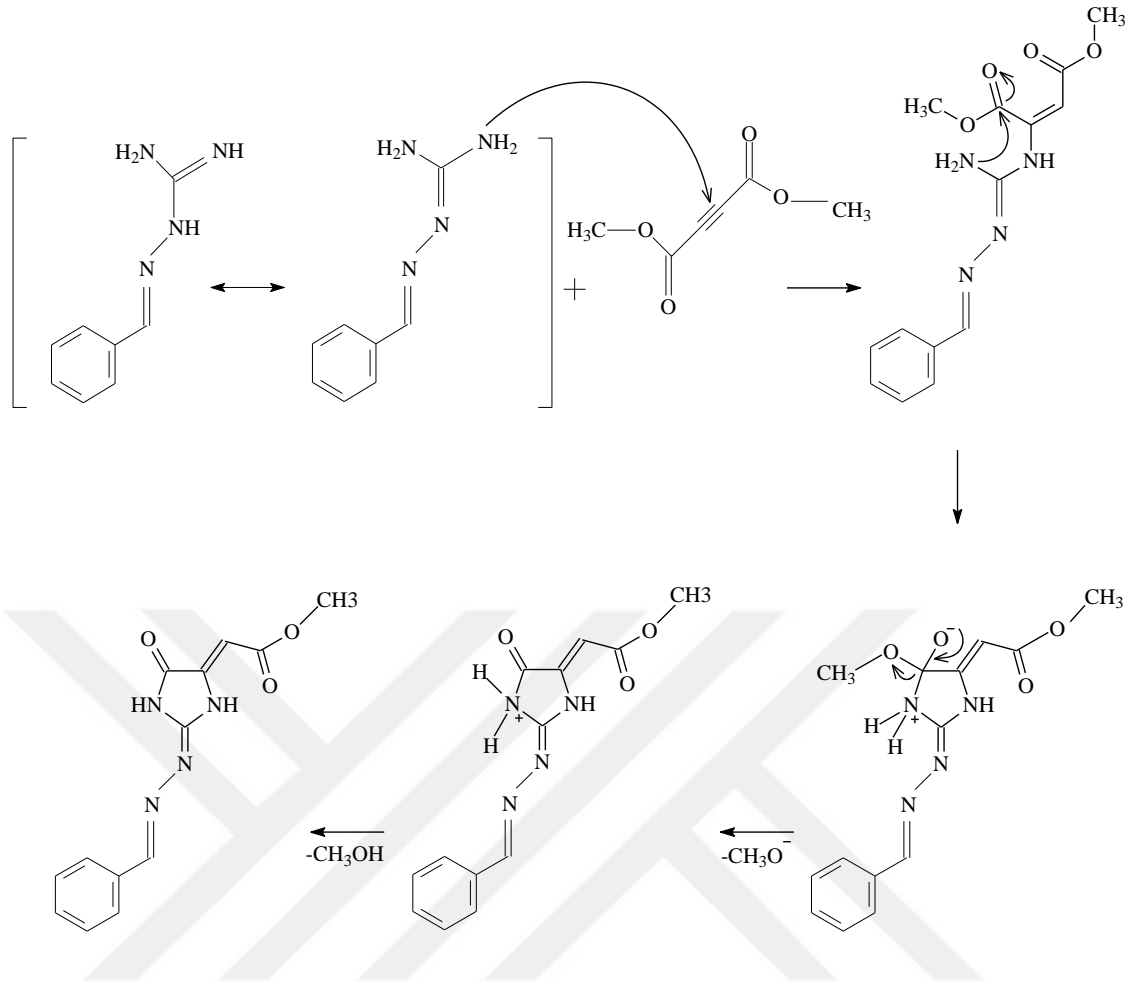
AG, dört nükleofilik merkez içeren bir hidrazin bileşiğidir. Yapısında yer alan serbest elektron çiftlerine sahip N atomları, AG'ye nükleofil özelliği kazandırmaktadır.

Karataş tarafından yapılan çalışmada, bu reaksiyona ait iki mekanizma önerilmektedir. Bunlardan ilkinde, nükleofilik amino grubu elektronca fakir karbonil grubuna atak eder ve oksijene ait çift bağın açılmasına yol açar. C=O çift bağının tekrar kapanması sonucu alkoksi grubu ayrılır ve bir amid bağı oluşur. AG'deki diğer nükleofilik amino grubu elektronca fakir alkin karbonuna saldırır ve Michael katılmasını başlatır.



Şekil 4. 1. İlk olası reaksiyon mekanizması

Olası ikinci mekanizmada ise nükleofilik saldırının sırası yer değiştirir. Yani önce AG'deki nükleofilik amino grubu elektronca fakir alkin grubuna saldırır. Sonrasında ise AG'deki diğer nükleofilik amino grubu DMAD'deki C=O grubuna saldırır. Bunun sonucunda da alkoksi grubu ayrılarak halka kapanması gerçekleşir.

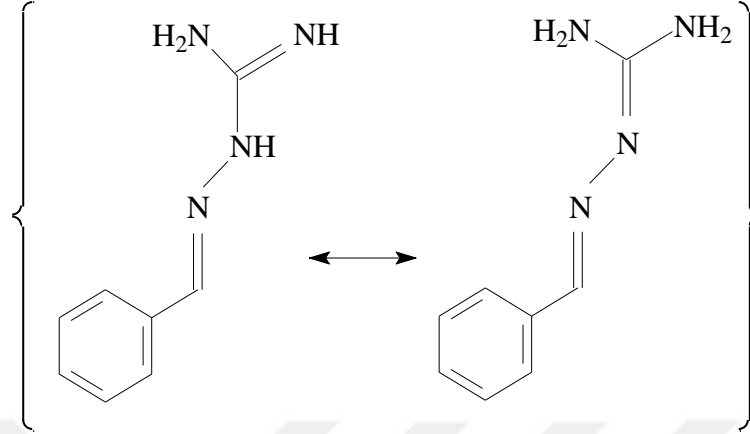


Şekil 4. 2. İkinci olası reaksiyon mekanizması

Michael katılmasındaki geçiş hali bilinmemektedir. Literatürde yer alan bilgilere göre ikinci mekanizma daha olasıdır (Shu ve ark., 2015). Bununla birlikte ilk mekanizma için yapılan bazı hesaplamalarda, reaksiyonun ilk adımında amin grubunun nükleofil olarak DMAD'deki C=O grubuna nükleofilik saldırısı sonucu oluşan geçiş haline ait entalpi değişimi endotermik iken, ikinci mekanizmanın ilk basamağındaki geçiş halinin oluşumu ekzotermiktir. Bu ise ilk mekanizmada reaksiyonun başlaması için gerek enerjinin ikinciye kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çalışmada daha olası olması sebebiyle, ikinci mekanizma üzerinde durulmuştur. Bu mekanizmaya ait sonuçlar sunulmuştur.

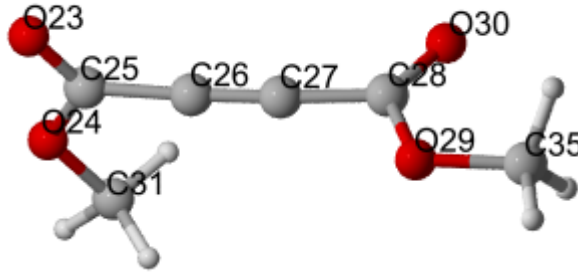
Ele alınan reaksiyonda çözücü olarak metanol kullanılmıştır. Fakat hesaplamalar gaz fazında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın ileriki adımları olarak hesaplamaların çözücü ortamında gerçekleştirilmesi ve her iki mekanizmanın da karşılaştırılması olarak ele alınması planlanmaktadır.

Çalışmada ele alınan ve hidrazin bileşiği olan AG iki tautomer halinde bulunmaktadır.



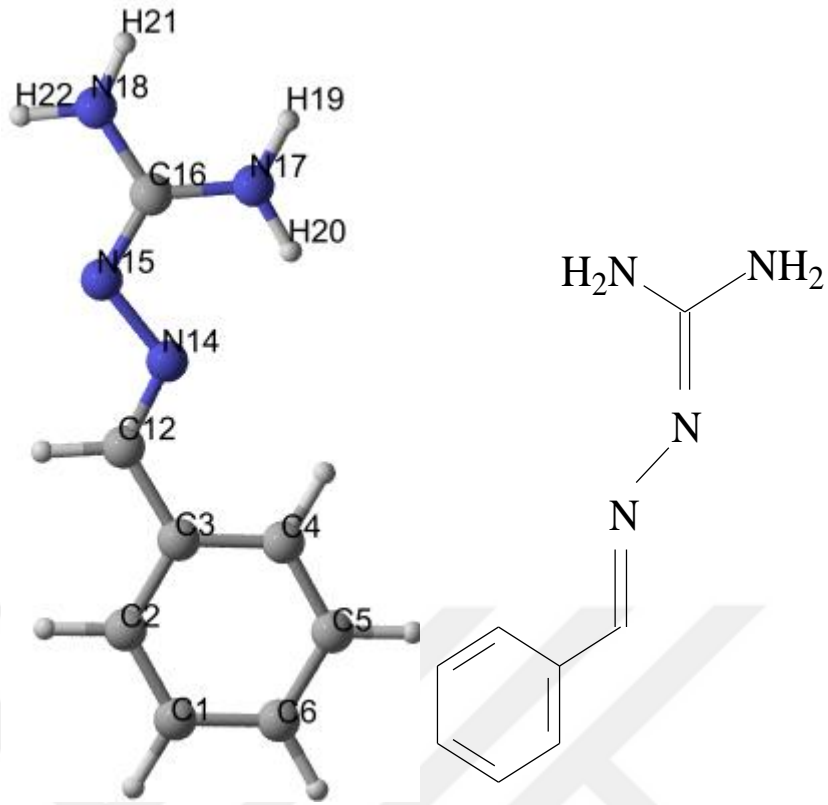
Şekil 4. 3. AG'nin tautomerleri

Reaksiyonda yer alan reaktanlar, ara ürünler, geçiş halleri ve ürünler YFT/B3LYP metodu ile 6-31G temel seti kullanılarak optimize edilmiştir. Reaksiyonda yer alan reaktanlardan DMAD'nin optimize edilmiş yapısı Şekil 4.4 'de verilmiştir.

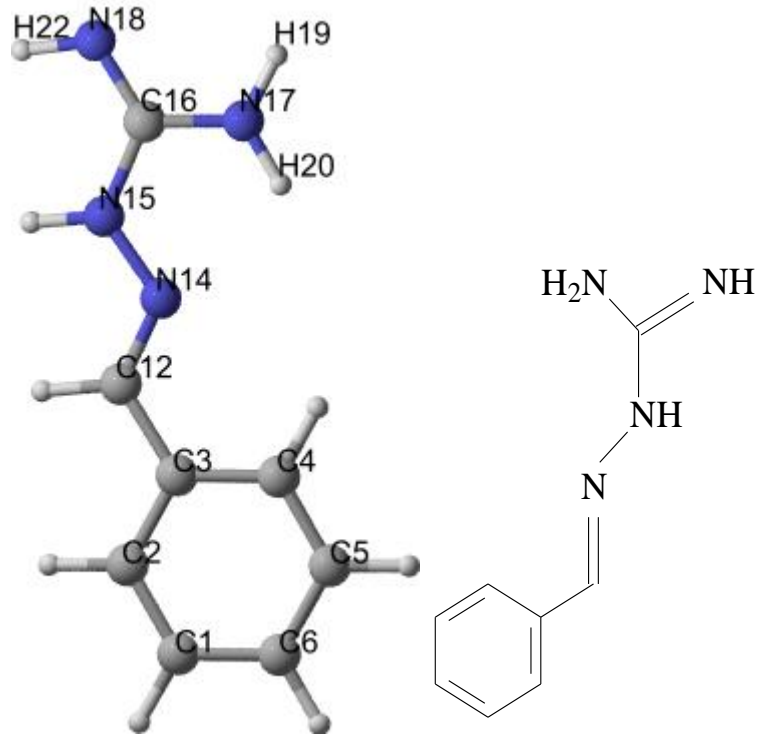


Şekil 4. 4. Optimize edilmiş DMAD yapısı

Diğer reaktan guanilhidrazon ise yapısında yer alan çift bağlar ve azot atomları sebebiyle iki tautomere sahiptir. Bu bileşik 1,3-H kaymasına uğrayarak azin \rightleftharpoons hidrazon tautomerini gösterir. Tautomerlerden biri azin formunda (Şekil 4.5) diğeri ise hidrazon formundadır (Şekil 4.6). Azin ve hidrazon formuna ait enerji değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Enerji değerlerine bakıldığında azin formunun hidrazon formundan 7.42 kcal/mol daha kararlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle reaksiyon mekanizmasına ait hesaplamalar yapılırken azin yapısı dikkate alınmıştır.



Şekil 4. 5. Guanilhidrazonun azin formu (H2 bileşiği)

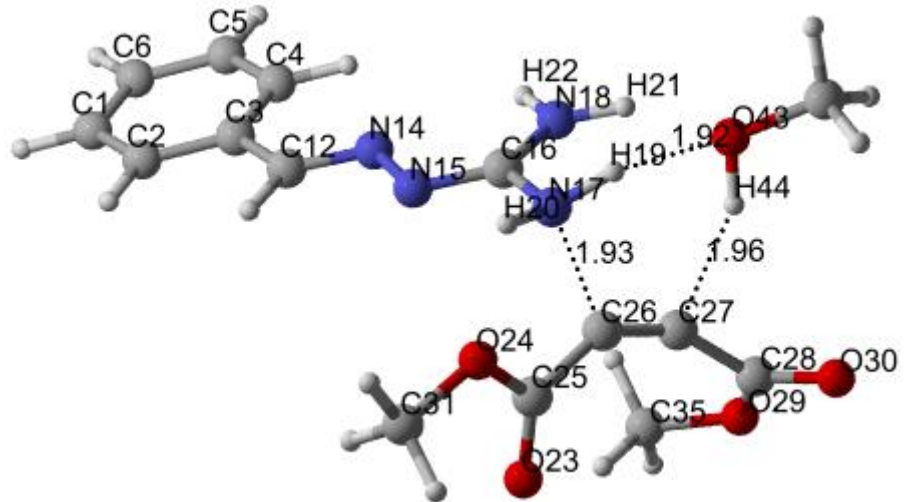


Şekil 4. 6. Guanilhidrazonun hidrazon formu (H1 bileşiği)

Tablo 4. 1. Guanilhidrazonun tautomerlerinin enerji değerleri

	E (kcal/mol)	ΔE_{rel}
Azin formu	-332395.29	0.00
Hidrazon formu	-332387.87	7.42

Reaksiyonun ilk adımı R1'in nükleofilik amino grubunun DMAD'nin üçlü bağına saldırısı ile başlamaktadır. Amino grubu üçlü bağa katılırken çözücü molekülü CH₃OH ise C≡C bağına yaklaşmaktadır. Aşağıda Şekil 4.7'de reaksiyonun ilk adımına ait geçiş hali (TS1) görölmektedir. TS1'de C≡C bağına amino grubu katılırken aynı zamanda -NH₂ grubuna ait H CH₃OH oksijenine transfer olmakta, alkolün -OH hidrojeni ise üçlü bağın diğer karbonuna katılmaktadır. Geçiş halinde çözücü molekülü ve reaktanlar yaklaşık olarak heksagonal bir yapı oluşturmakta ve geçiş halini daha kararlı kılmaktadır. Tablo 4.2 (mesafe, aç, dihedral tablosu) incelendiğinde TS1'de C26-C27 bağ uzunluğu uzayarak 1.26Å'a ulaşmaktadır. Bu değer C=C (1.34Å) bağı ile C≡C (1.20Å) bağ uzunlukları arasında yer almaktadır. Diğer taraftan C26-N17 mesafesi 1.93Å, O43-H19 mesafesi 1.92Å, O43-H44 bağ uzunluğu yaklaşık 1Å ve C27-H44 mesafesi 1.96Å'dur. Tablo 4.2'deki aç değerleri de (H44-O43-H19:86°, H19-N17-C26:100°, N17-C26-C27:115.76°, H44-C27-C26:106.46°) incelendiğinde TS1'de yer alan moleküller yaklaşık olarak altılı halkaya benzer bir düzlem oluşturmakta ve geçiş halinin kararlılığını arttırmaktadır. Tespit edilen geçiş hali tek bir imajiner frekansa sahiptir ve bu frekans ile karşılık geldiği titreşim hareketi uyum iğerisindedir.



Şekil 4. 7. Reaksiyon mekanizmasındaki TS1'in yapısı

Tablo 4. 2. Atomlar arası mesafe, açı, dihedral değerleri

Parametre	H1	H2	H1 tautomer	H3	TS1	H4	TS2	H5	TS3	H6
Bağ Uzunluğu										
N14-N15	1.364	1.409	1.356	-	1.417	1.407	1.421	1.422	1.421	1.421
N15-C16	1.141	1.324	1.373	-	1.314	1.319	1.307	1.298	1.295	1.297
C16-N17	1.365	1.367	1.346	-	1.423	1.397	1.394	1.392	1.387	1.388
C16-N18	1.295	1.371	1.328	-	1.351	1.370	1.386	1.384	1.402	1.394
N18-H21	-	1.005	1.009	-	1.016	1.011	1.393	-	-	-
N18-H22	1.023	1.006	1.382	-	1.008	1.009	1.018	1.005	1.006	1.007
N17-H19	1.004	1.005	1.004	-	1.028	-	-	-	-	-
N17-H20	1.005	1.009	1.010	-	1.020	1.025	1.015	1.013	1.013	1.009
C25-C26	-	-	-	1.446	1.461	1.509	1.518	1.533	1.492	1.503
C26-C27	-	-	-	1.216	1.267	1.370	1.363	1.357	1.356	1.354
C27-C28	-	-	-	1.439	1.428	1.451	1.451	1.454	1.456	1.453
C28-O29	-	-	-	1.376	1.385	1.390	1.398	1.384	1.380	1.398
N17-C26	-	-	-	-	1.929	1.377	1.370	1.372	1.382	1.383
N18-C25	-	-	-	-	-	-	1.999	1.454	1.376	1.394
C25-O24	-	-	-	1.374	1.379	1.365	1.350	1.419	1.952	1.236
C25-O23	-	-	-	1.231	1.237	1.236	1.334	1.439	1.337	1.236
O23-H38	-	-	-	-	-	-	-	-	1.159	-
O23-H21	-	-	-	-	-	-	1.888	-	-	-
O24-H38	-	-	-	-	-	-	-	-	1.340	-
C27-H44	-	-	-	-	1.958	-	-	-	-	-
O43-H44	-	-	-	-	0.998	-	-	-	-	-
O43-H19	-	-	-	-	1.919	-	-	-	-	-

Tablo 4.2 (devamı). Atomlar arası mesafe, açı, dihedral değerleri

Açı											
N17-C16-N18	121.53	117.75	134.00	-	115.76	120.71	110.61	106.38	105.60	106.02	
N18-C16-N15	124.70	117.47	102.07	-	116.01	117.24	124.02	124.04	123.17	123.53	
N17-C16-N15	113.76	124.77	123.92	-	128.16	121.98	125.35	129.56	131.21	130.43	
H21-N18-C16	-	121.83	126.74	-	120.55	120.44	118.04	-	-	-	
H22-N18-C16	114.66	116.60	78.779	-	116.53	113.71	114.41	121.96	123.27	123.10	
H21-N18-H22	-	118.99	154.47	-	122.85	117.63	120.62	-	-	-	
C25-C26-C27	-	-	-	176.36	140.92	115.05	119.52	125.31	126.71	124.43	
C26-C27-C28	-	-	-	176.74	151.79	128.92	126.77	120.10	120.09	125.72	
C26-C25-O23	-	-	-	122.77	123.04	122.16	118.24	114.88	126.47	128.58	
C27-C28-O29	-	-	-	124.61	117.64	113.74	113.47	119.30	119.35	113.01	
C16-N17-C26	-	-	-	-	110.65	131.27	119.29	112.43	111.71	111.90	
N17-C26-C25	-	-	-	-	-	120.02	113.49	107.09	105.44	105.67	
C26-C25-O24	-	-	-	-	114.53	118.61	119.42	107.28	101.76	-	
N17-C26-C27	-	-	-	-	115.76	124.59	126.81	-	127.83	129.89	
C16-N18-C25	-	-	-	-	-	-	-	112.57	111.74	112.02	
N17-C16-N18	-	-	-	-	115.76	120.71	110.61	106.38	105.60	106.02	
N17-C16-N15	-	-	-	-	116.01	121.98	125.35	129.56	131.21	130.43	
N18-C16-N15	-	-	-	-	128.16	117.24	124.02	124.04	123.17	123.53	
N18-C25-O23	-	-	-	-	-	-	-	111.60	123.04	127.13	
N18-C25-C26	-	-	-	-	-	-	-	101.16	104.99	104.34	
H44-C27-C26	-	-	-	-	106.46	-	-	-	-	-	
C27-C26-N18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
H44-O43-H19	-	-	-	-	86.18	-	-	-	-	-	
H19-N17-C26	-	-	-	-	100.37	-	-	-	-	-	
O23-C25-O24	-	-	-	120.14	122.39	119.08	115.63	106.20	82.58	-	
C25-O23-H38	-	-	-	-	-	-	-	-	90.24	-	
O24-H38-O23	-	-	-	-	-	-	-	-	125.02	-	

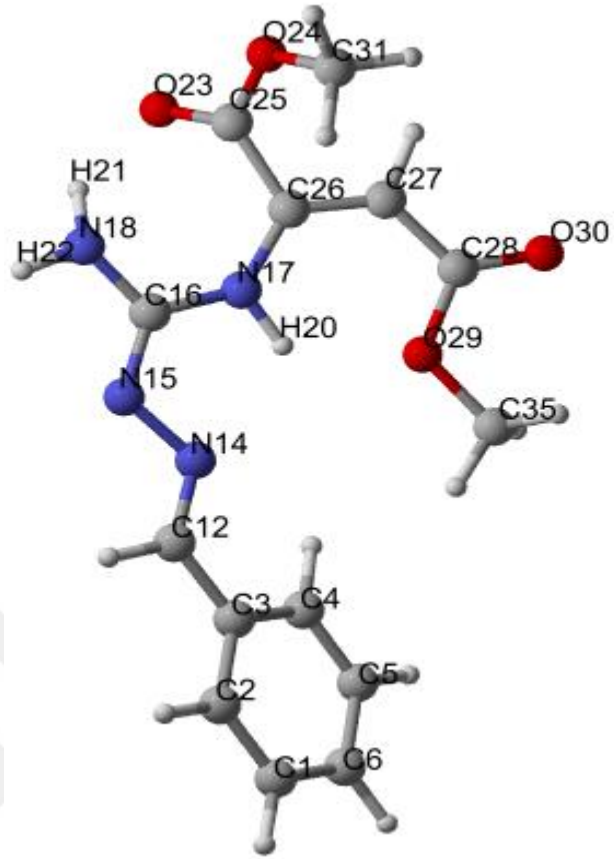
Tablo 4.2 (devamı). Atomlar arası mesafe, açı, dihedral değerleri

Torsiyon Açısı											
H22-N18-C16-N15	0.00	-1.150	0.001	-	0.06	-145.16	26.59	5.21	-2.70	0.00	
H22-N18-C16-N17	-179.99	-19.29	0.006	-	177.03	-174.76	-152.56	-175.85	176.50	0.00	
N18-C16-N15-N14	179.99	175.82	-179.98	-	-0.74	-179.54	-178.11	178.79	178.82	-179.99	
C26-C27-C28-O29	-	-	-	172.87	83.21	0.64	0.20	-179.32	179.47	0.00	
C28-C27-C26-C25	-	-	-	-90.40	-11.02	-176.68	-173.88	179.85	-179.85	-179.99	
O23-C25-C26-C27	-	-	-	-2.18	-18.94	121.83	94.90	55.00	18.13	-0.02	
O24-C25-C26-C27	-	-	-	177.80	159.19	-53.95	-55.21	-62.85	-71.28	-	
C16-N17-C26-C27	-	-	-	-	79.39	166.36	173.83	-178.20	-174.58	179.99	
C16-N17-C26-C25	-	-	-	-	-98.80	-20.46	-10.90	1.632	4.47	-0.01	
N17-C26-C25-O23	-	-	-	-	158.48	-51.95	-80.73	-124.84	-160.93	-	
C16-N18-C25-C26	-	-	-	-	-	-	-	6.09	6.89	-0.01	
C16-N18-C25-O23	-	-	-	-	-	-	-	128.74	162.16	-179.97	
O30-C28-C27-C26	-	-	-	-	-99.84	-177.77	-179.53	0.89	-0.32	179.99	
H44-C27-C26-N18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
H44-O43-H21-N18	-	-	-	-	65.74	-	-	-	-	-	
C25-O23-H38-O24	-	-	-	-	-	-	-	-	5.01	-	
C31-O24-C25-O23	-	-	-	179.29	-3.27	161.57	171.22	58.40	124.08	-	
H38-O23-C25-N18	-	-	-	-	-	-	-	-	108.14	-	

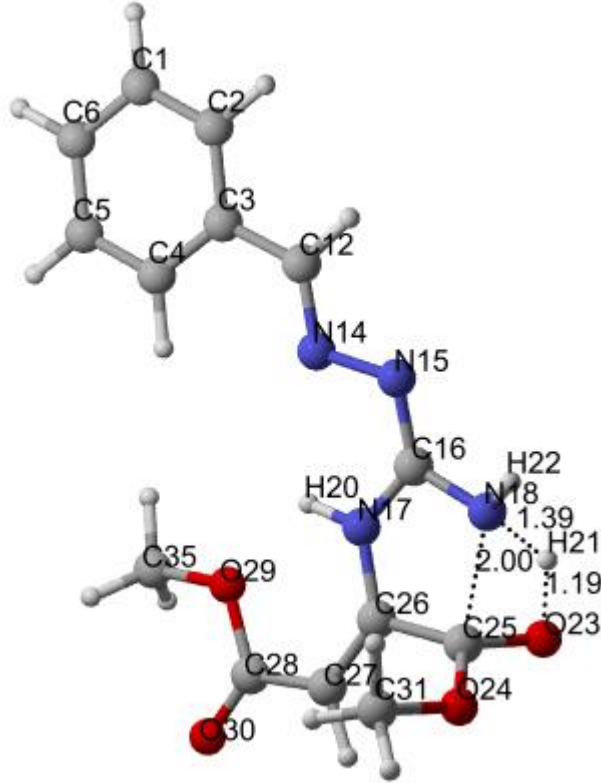
Tablo 4.3. Atom yükü

Atom yükü	H1	H2	HT	H3	TS1	H4	TS2	H5	TS3	H6
N17	0.536	-0.736	-0.720	-	-0.736	-0.755	-0.704	-0.727	-0.753	-0.748
H19	-	0.312	0.331	-	0.367	-	-	-	-	-
H20	0.230	0.351	0.354	-	0.349	0.422	0.394	0.390	0.391	0.381
N18	-0.744	-0.747	-0.744	-	-0.754	-0.748	-0.809	-0.714	-0.711	-0.729
H21	0.330	0.313	0.281	-	0.373	0.357	0.442	-	-	-
H22	0.342	0.335	0.392	-	0.385	0.333	0.316	0.338	0.357	0.357
C28	-	-	-	0.583	0.509	0.472	0.505	0.460	0.545	0.484
O29	-	-	-	-0.347	-0.405	-0.407	-0.548	-0.556	-0.602	-0.395
C22	-	-	-	-0.150	0.090	0.334	0.343	0.396	0.411	0.350
C23	-	-	-	0.043	-0.155	-0.185	-0.166	-0.180	-0.188	-0.166

DMAD'nin guanilhidrazona katılması sonucu H4 ara ürünü oluşmaktadır. Bu ara ürünün optimize edilmiş yapısı Şekil 4.8'de görülmektedir. H4'ün oluşumunu halka kapanması izlemektedir. Bu basamakta kısmi negatif yüklü N18 atomu (-0.748) kısmi pozitif yüklü C25 atomuna (0.472) saldırılmaktadır. Diğer taraftan C25=O23 ikili bağı açılmakta ve -NH₂ grubundaki H atomu, negatif yüklü O23 (-0.407) atomuna eş zamanlı olarak transfer olmaktadır. Halka kapanması ve H transferinin eş zamanlı gerçekleştiğini gösteren geçiş hali TS2 ve ilgili atomlar arasındaki mesafeler Şekil 4.9'da görülmektedir. H4'te 2.88Å olan N18-C25 mesafesi TS2'de 2.0Å'e kısalmaktadır. Diğer taraftan 1.01Å olan N18-H21 bağı uzunluğunun ise 1.39Å'a uzaması bağı kopmakta olduğuna işaret etmektedir. H4 yapısındaki C25-O23 bağı uzunluğunun ise ikili bağı değeri olan 1.24Å'den 1.33Å'e uzaması, ikili bağı koparak tekli bağına dönüştüğünü göstermektedir. C-O bağına uzaması ve O23-H21 mesafesinin 1.19Å'e yaklaşması H atomunun O23 atomuna transfer olduğunu belirtmektedir. TS2 geçiş halinde N18, C16, N17, C26 ve C25 atomlarının oluşturmak üzere olduğu halka düzlemsel bir yapı meydana getirmektedir. Tablo 4.2'deki dihedral açıları incelendiğinde TS2'de N18, C16, N17 ve C26 atomlarının oluşturduğu düzleme ait açı 10°'dir. C26, C25, N18 ve C16 atomları için dihedral açısı 0.15°'dir.

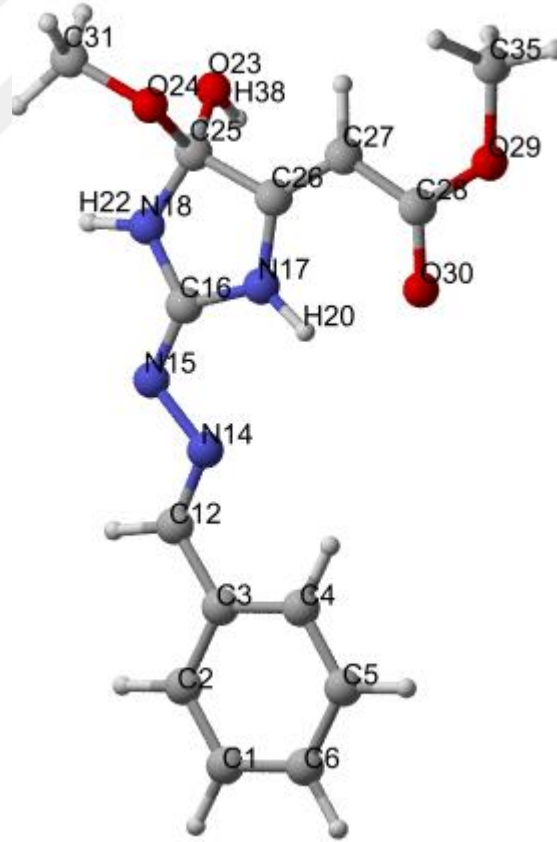


Şekil 4. 8. Optimizasyon sonrası H4 yapısı



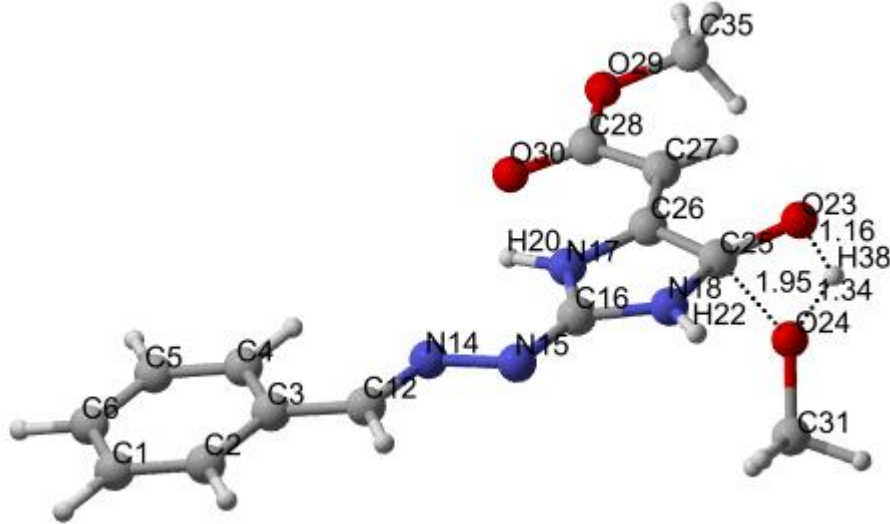
Şekil 4. 9. TS2 yapısı

TS2 geçiş hali üzerinden gerçekleşen halka kapanmasını takiben H5 ara ürünü oluşmaktadır. H5 ara ürününe ait optimize edilmiş yapı Şekil 4.10'da yer almaktadır. Karataş tarafından önerilen mekanizmada bu ara ürün yerine Şekil 4.2'de görülen, oksijen atomu üzerinde negatif yük, azot atomu üzerinde ise pozitif yük ayrımının olduğu bir yapı verilmektedir. Fakat yapılan hesaplamalarda yük ayrımının fazla olduğu böyle bir yapı için kararlı bir ürün elde edilememiştir. Aksine böyle bir yapının optimizasyon hesaplamaları sonucunda elde edilen yapıda, oksijen atomu negatif yüklü olmak yerine C=O bağı oluşturmayı tercih etmiş, azot atomu ise halka oluşturmak suretiyle pozitif yüklü olmak yerine halka oluşturmadan kalmıştır. Bu nedenle ara ürün olarak, yük ayrımının fazla olduğu bir yapı yerine Şekil 4.10'da verilen H5 yapısının olduğu düşünülmektedir. İmidazolidin halkasının olduğu H5'te, O23-H38 bağ uzunluğu 0.98Å, C25-O23 bağı 1.44Å, C25-O24 bağı ise 1.42Å'dur.



Şekil 4. 10. Optimizasyon sonrası H5 yapısı

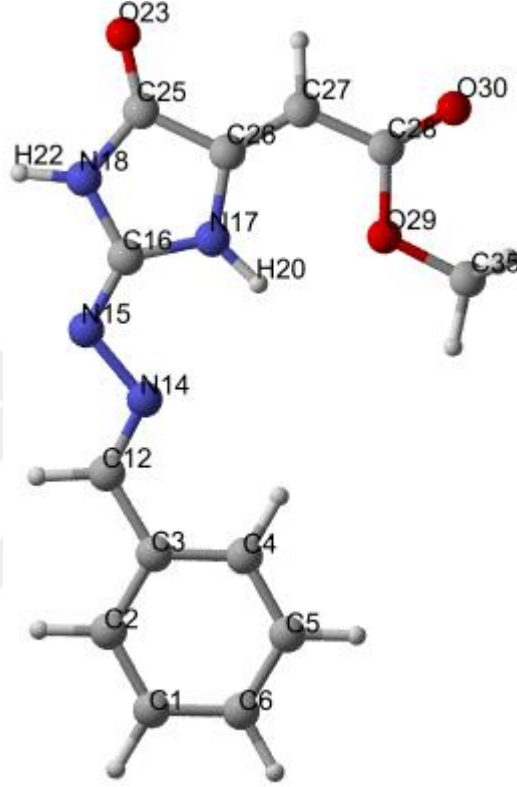
Reaksiyonun bir sonraki basamağında ise H5 yapısında O23 atomuna bağlı olan H38 atomu, O24 atomuna transfer olmak suretiyle yeniden C=O bağı oluşmaktadır. Alkoksi grubunun oksijeni, H atomunu alarak CH₃OH şeklinde yapıdan ayrılmaktadır. C-O bağının yeniden C=O grubunu oluşturduğu ve metil alkolün yapıdan ayrılmasını içeren geçiş hali TS3 ile temsil edilmiştir. Bu geçiş haline ait yapı Şekil 4.11’de gösterilmektedir. TS3 yapısına bakıldığında, O23-H38 bağı uzunluğu 0.98Å’den 1.16Å’ye yükselmiştir. Yani H atomunun O atomundan kopmakta olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda C25-O24 bağı uzunluğu 1.95Å’e artmış, C25-O23 bağı uzunluğu ise 1.33Å’dur. Bağ uzunluklarına bakıldığında, geçiş halinde C25 ve O23 atomları arasında yeniden C=O bağının oluşmaya başladığı, O23-H38 bağının kopmakta olduğu ve O24 ile H38 arasında bağı oluşmaya başladığı gözlenmektedir.



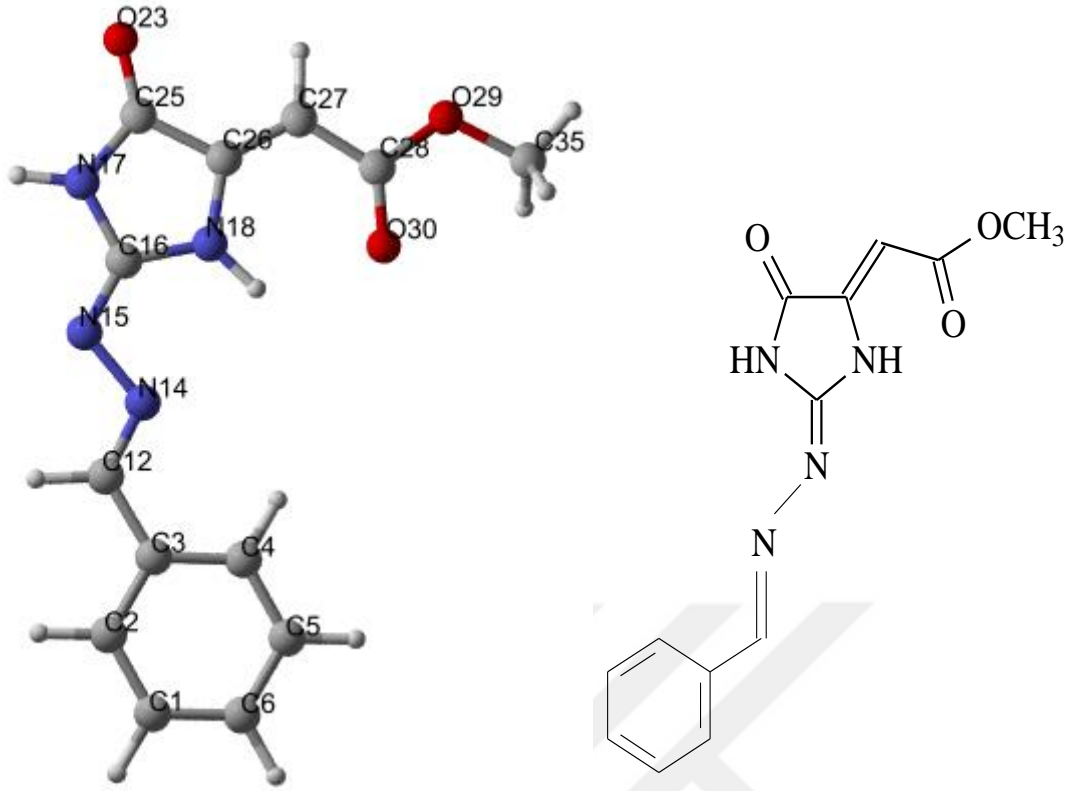
Şekil 4. 11. TS3 yapısı

TS3 yapısı üzerinden metil alkolün ayrılması ile oluşan imidazolidin türevi ürün H6 yapısı ile temsil edilmektedir. AG türevlerinin DMAD ile reaksiyonu sonucu oluşan ürün için iki izomer elde edilebilir. Bunlardan Z izomer, C=O oksijeni ve enamin hidrojeni arasında molekül içi H-bağı oluşturmaktadır. Ayrıca oluşan H-bağının altıgen şeklinde bir yapı oluşturması ürünü daha kararlı kılmaktadır.

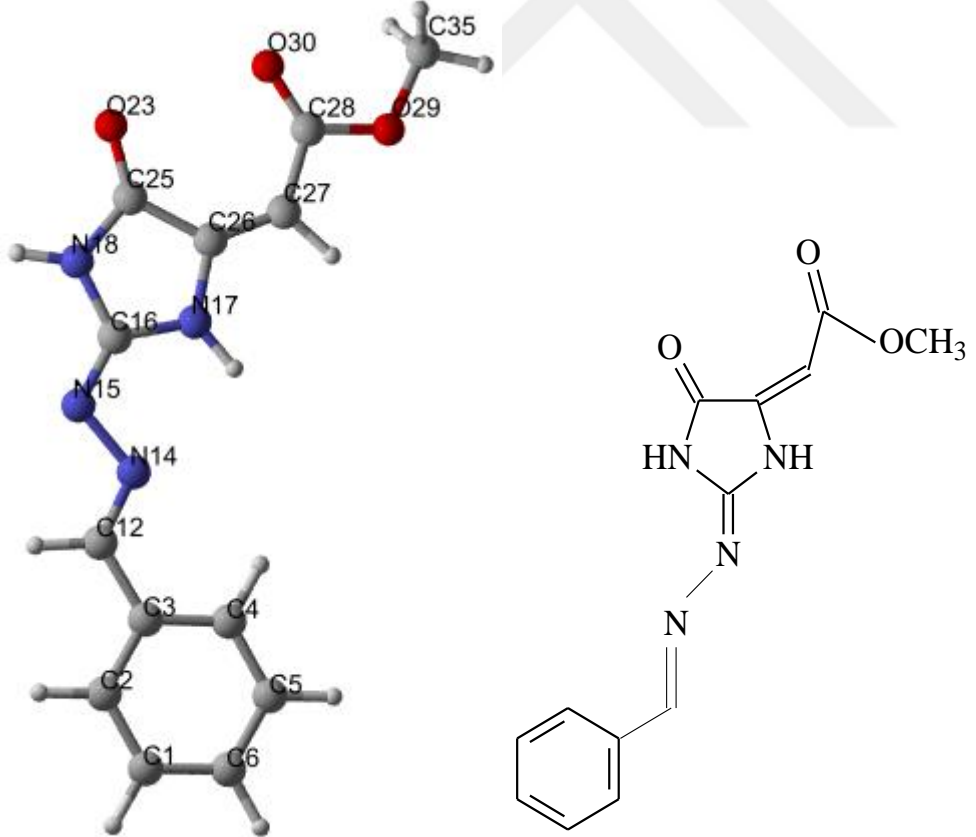
Tablo 4.4. H6'nın Z ve E izomerlerinin enerji değerleri		
	E (kcal/mol)	ΔE_{rel}
Z izomer	-594248.29	0.00
Z-izomer (2.konformer)	-594246.29	2.00
E izomer	-594236.12	12.17



Şekil 4. 12. H6 Yapısı



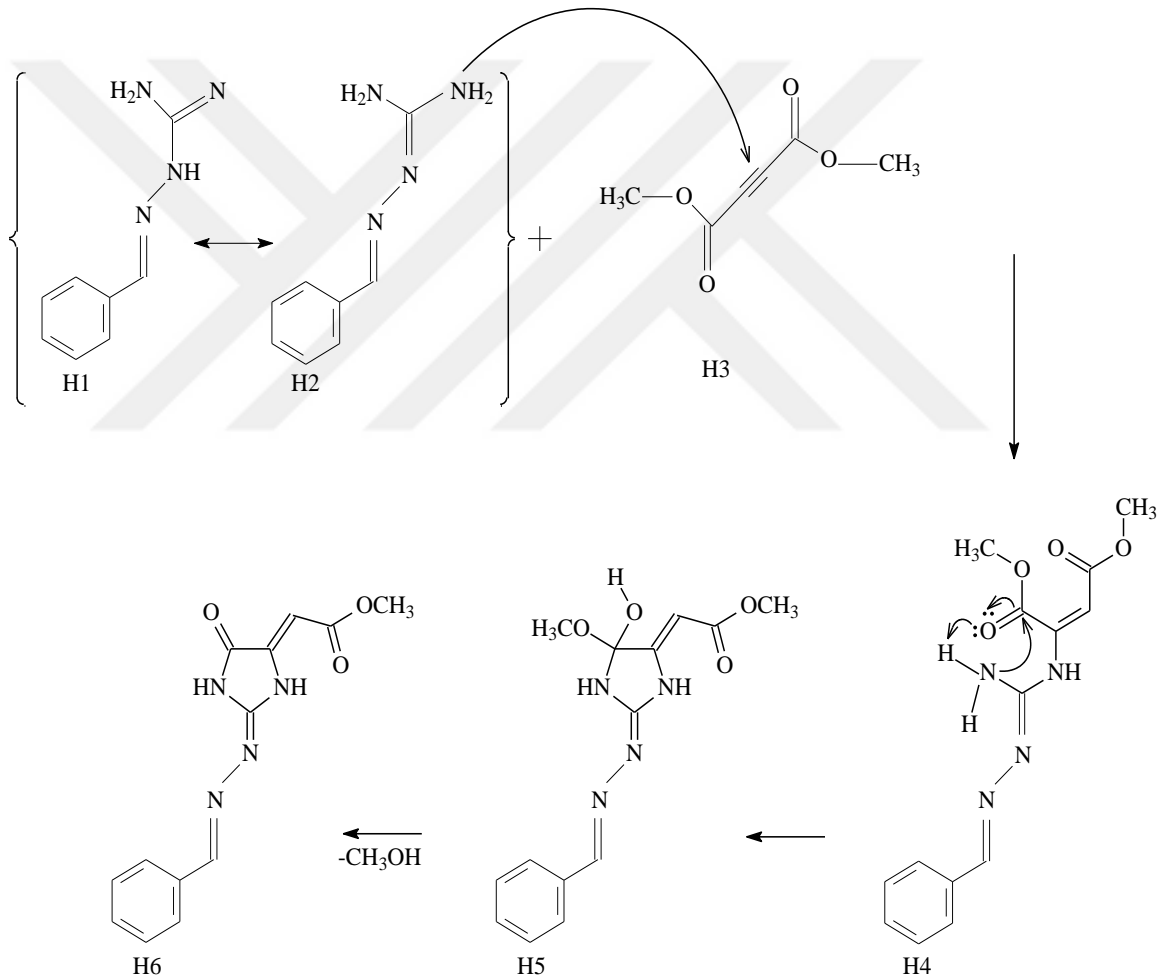
Şekil 4. 13. Optimizasyon sonrası H6 yapısının Z izomeri.



Şekil 4. 14. Optimizasyon sonrası H6 yapısının E izomeri

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Heterosiklik moleküllerin yaşamımızdaki farklı kullanımı ve özellikle de ilaç öncüleri olarak kullanımları çok yönlü ve ucuza uygun malzemelerden elde etmeleri nedeniyle önemli bir yere sahiptir. İki reaktif ester grubuna sahip, elektron eksikliği olan ve asetilenik moleküller olan asetilendikarboksilatların kullanımı, heterosiklizasyonun kolayca gerçekleştirilmesinde avantaj sağlar. İki ester elektron çeken bir fonksiyonel grubun varlığından dolayı, çeşitli halka boyutlarına sahip fonksiyonel heterosiklik moleküller elde etmek için heterosiklizasyonla sonuçlanan Michael ilavesini kolaylıkla gerçekleştirir.



Yapılan bu çalışmada; yapısında yer alan çift bağlar ve azot atomları sebebiyle iki tautomere sahip olan Guanilhidrazon'un azin formunun enerji değeri hidrazon formundan daha kararlı olması sebebiyle azin formu dikkate alınarak reaksiyon

başlatılmıştır. AG'deki nükleofilik amino grubu DMAD'deki elektronca fakir alkin grubuna saldırarak çözücü molekülü olarak kullanılan CH_3OH , $\text{C}\equiv\text{C}$ bağına yaklaşmaktadır. Sonrasında AG'deki diğer nükleofilik amino grubu DMAD'deki $\text{C}=\text{O}$ grubuna saldırır. Atak sonucu N-C bağı oluşurken; $\text{C}=\text{O}$ çift bağının açılmasıyla N atomuna bağlı H atomu, ortaklanmamış elektron çiftine sahip O atomuyla bağ yapar. Bunun sonucunda da alkoksi grubu ayrılarak halka kapanması gerçekleşir.

Bu deneysel çalışmaya ait reaksiyon mekanizmasının, mekanistik olarak yoğunluk fonksiyoneli teorisi ile incelenmiş, teorik hesaplamalar için Gaussian 09 paket programı kullanılmıştır. Reaksiyonda yer alan reaktanlar, ara ürünler, geçiş halleri ve ürünler YFT/B3LYP metodu ile 6-31G temel seti kullanılarak optimize edilmiştir. Optimizasyon sonucunda moleküllerin bağ uzunlukları, bağ açıları, torsiyon açıları, atom yükleri, ve enerji değerleri incelenmiştir. Sonuçlar tablolar halinde hazırlanmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Agardh, C. D., Stenram, U., Torffvit, O., Agardh E., 2002. Effects of inhibition of glycation and oxidative stress on the development of diabetic nephropathy in rats. *Journal of Diabetes and its Complications*, 16(6):395-400.
- Alam, K., Nagi, M. N., Al-Shabanah, O. A., Al-Bekairi, A. M., 2001. Beneficial effect of nitric oxide synthase inhibitor on hepatotoxicity induced by allyl alcohol, *Journal Of Biochemical and Molecular Toxicology*, 15(6): 317-21.
- Al-Madi, S.H., Al-Obai, A.M., El-Subbagh, H.I., 2001. The in vitro antitumor assay of 5-(Z)-arylidene-4-imidazolidinones in screens of AIDS-related leukemia and lymphomas. *Anticancer Drugs*, 12:835-9.
- Araujo, M.J., Bom J., Capela R., Casimiro C., Chambel P., Gomes P., Iley J., Lopes F., Morais J., Moreira R., de Oliveira E., do Rosário V., Vale N., 2005. Imidazolidin-4-one derivatives of primaquine as novel transmission-blocking antimalarials, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(3): p. 888-92.
- Atkins, P., 1998. Physical chemistry, 6th edn. *Freeman*, New York, pp 830–844.
- Barden C.J., 2003., Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, Accuracy and Applicability of Quantum Chemical Methods, Lab 4 Transition states and reaction paths Theoretical background, *Utrecht*, Hollanda, 1169.
- Becke, A.D., 1996. Density-functional thermochemistry, IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing, *The Journal of chemical physics*, 104(3), 1040-1046.
- Bharatam, P. V., Iqbal P., Malde A., Tiwari, R., 2004. Electron Delocalization in Aminoguanidine: A Computational Study, *The Journal of chemical physics*, A 108, 10509-10517.
- Billman, J. H., Ho, J. Y. J., Caswell L.R., 1952. The Formation Of Solid Derivatives Of Aldehydes. I. 2-Substituted-1,3-Bis(P-Methoxybenzyl)-Tetrahydroimidazoles. *Journal of organic chemistry*, 17(10): p. 1375-1378.
- Brownlee, M., 1992. Glycation Products and the Pathogenesis of Diabetic Complications, *Diabetes Care*, 15, 1835.
- Cantini, C., Kieffer, P., Corman, B., Liminana, P., Atkinson, J., 2001. Lartaud-Ldjouadiene, I. *Hypertension*, 38, 943.
- Colle, R., 1991. Schrödinger Equation And Quantum Chemistry The World Of Chemistry – Vol. I - Schrodinger Equation and Quantum Chemistry - Dipartimento di Chimica Applicata, *Università di Bologna*, Italy, 1-4.
- Conardv, A. and Shrinerr, L. J., 1933. The Chemistry Of Aminoguanidine And Related Substances, Department of Chemistry, *Polytechnic Institute of Brooklyn*, SOC6. 6, 2867.

- DAVIS, 1932. The Chemistry Of Aminoguanidine And Related Substances John Wiley and Sons, Inc., Organic Syntheses, *Collective Volume 1*, p New York. 392.
- Delley, B., 1990. An all-electron numerical method for solving the local density functional for polyatomic molecules, *The Journal of Chemical Physics*, 92, 508–517.
- Doursont, M.F., Davidson, E. M., Szmuch, P., Liang, Y. Y., Chelly, J. E., 2001. *Portland Press Proceedings 16 (Biology of Nitric Oxide, Part 7)*, 189.
- Du, Y., Smith, M. A., Miller, C. M., Kern, T. S. 2002. Diabetes induced nitrate stress in the retina, and correction by aminoguanidine. *Journal of neurochemistry*, 80(5), 771-779.
- Erdem, S., 2006. Hesapsal Organik Kimya Ders Notları, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, 3-78.
- Fantl, P. and Silbermann, H., 1928. The Chemistry Of Aminoguanidine And Related Substances, Department of Chemistry, *Polytechnic Institute of Brooklyn*, Brooklyn, New York 467, 283.
- Foresman J.B. and Frisch \AA , 1996. Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, and Edn. *Gaussian Inc., Pittsburgh, PA*, pp 173–211.
- Fuller., P., Lieber, E., Smith, G. B. L. 1937. Reduction of Nitroguanidine. VIII The Formation of Aminoguanidine by Reduction in Liquid Ammonia Solution, *Journal of the American Chemical Society*, 59, 1150-1152.
- Gorlach, C., Hartobagyi, T., Hartobagyi, S., Benyo, Z., 2000. The Chemistry Of Aminoguanidine And Related Substances John Wiley and Sons, *Restorative Neurology and Neuroscience*. 17, 7.
- Heravi, M.M. and Alishiri T., 2014. Dimethyl Acetylenedicarboxylate As A Building Block In Heterocyclic Synthesis. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol 113, 113: p. 1-66.
- Hofmann K.A. and Ehrhart O., 1911. Azo Dyes from Aminoguanidine, *Purdue university, Lafayette, Industrial and engineering chemistry* Ber. 44, 2713.
- Hong, H.J., Shin, H., Yen, M.H., 2000. Suppression of the development of hypertension by the inhibitor of inducible nitric oxide synthase, *British Journal of Pharmacology* 131, 631.
- Houk K.N., Li Y., Evanseck, J.D., 1992. Transition Structures of Hydrocarbon Pericyclic Reactions, *Angewandte Chemie International Edition in English homepage* 31:682.
- Jianmongkol, S., Vuletic, J.L., Bender, A.T., Demady D.R., Osawa Y., 2000. Aminoguanidine-Mediated Inactivation And Alteration Of Neuronal Nitric-Oxide Synthase, *Journal of Biological Chemistry*, 275(18): p. 13370-6.

- Kalousova, M., Zima T., Tesar V., Lachmanová J.,2002. Advanced Glycation End Products And Advanced Oxidation Protein Products İn Hemodialyzed Patients. *Blood Purification*, 20(6): p. 531-6.
- Karataş, H., 2016. Aminoguanidin Türevleriyle Asetilendikarboksilat Türevlerinin Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* Ağustos, 1-2.
- Kathuria, D, Chourasiya, S.S., Mandal, S. K., Chakraborti, A.K., Beifuss, U., Bharatam, P.V., 2018 Ring-Chain Isomerism In Conjugated Guanylhydrazones, *Experimental and theoretical study Tetrahedron* 74 2857e2864.
- Kuhla, B., Lüth H.J., Haferburg D., Weick M., Reichenbach A., Arendt T., Münch G.,2006. Pathological effects of glyoxalase I inhibition in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Journal of Neuroscience Research*, 83(8): p. 1591-600.
- Lewars, 2011a., Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics, Peterborough Ontario, *Kluwer Academic Publishers*, Canada-1600.
- Lewars, 2011b., Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics Chapter 5 Ab initio Calculations, *Kluwer Academic Publishers*, Canada-1600
- Lieber, E. and Smith, G. B. L., 1939. The Chemistry Of Aminoguanidine And Related Substances, *Chemical Reviews*, 25(2), 213-271.
- Mirjana M. Radanović, Marko V. Rodić, Stevan Armaković, Sanja J. Armaković, Ljiljana S. Vojinović-Ješić & Vukadin M. Leovac, 2017. Pyridoxylidene aminoguanidine and its copper(II) complexes – Syntheses, structure, and DFT calculations, *Journal of Coordination Chemistry*, 70:16, 2870-2887
- Moorkoth, S., Joseph, A., Srinivasan, K.K., Gopalan, K.N., 2013. Synthesis and evaluation of biological activity of imidazolidinone analogues of 2-aminochromone. *International Journal of Pharma Bioscience and Technology*, 1(3), 130–141.
- Nilsson, B.O., 1999. Biological effects of aminoguanidine: An update, Department of Physiological Sciences, *Lund University*, Sweden.48,509-515.
- Ou, P. and Wolff S.P., 1993. Aminoguanidine: A Drug Proposed For Prophylaxis In Diabetes İnhibits Catalase and Generates Hydrogen Peroxide İn Vitro. *Biochem Pharmacol.* 46(7): p. 1139-44.
- Pellizzari, G., and Gaitera, A., 1914. The Chemistry Of Aminoguanidine And Related Substances, Department of Chemistry, *Polytechnic Institute of Brooklyn*, New York 467, 283.
- Perdew, J. P., Burke, K., Ernzerhof, M., 1996. Density functional theory is straying from the path toward the exact functional, *Physical Review Letters* 77:3865–3868.

- Perdew, J. P., Chevary J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J., Fiolhais, C., 1992. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation *Physical Review Letters* 46:6671–6687.
- Rahbar, S. and Figarola, J. L., 1996. Novel Inhibitors Of Advanced Glycation Endproducts, *Archives of biochemistry and biophysics*. 1;419(1):63-79.
- Raza, M., Ahmad M., Gado, A., Al-Shabanah O.A., 2003. A Comparison Of Hepatoprotective Activities Of Aminoguanidine and N-Acetylcysteine In Rat Against The Toxic Damage Induced By Azathioprine, *Comparative Biochemistry and Physiology - Part C: Toxicology*, 134(4): p. 451-6.
- Reddy, Y.T., Reddy, P.N., Koduru, S., Damodaran C., Crooks, P.E., 2010. Aplysinopsin Analogs: Synthesis and Anti-Proliferative Activity Of Substituted(Z)-5-(N-Benzylindol-3-ylmethylene)imidazolidine-2,4-Diones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(10): p. 3570-3574.
- Rezende, M. C., Martinez, J. A. B., Capelozzi, V. L., Simoes, M. J., Beppu, O. S., 2000. *Fundamental Clinical Pharmacology*., 14, 561.
- Saraiva M.A., Borges C.M., Florêncio M.H., 2012. Reactions Of Aminoguanidine With A-Dicarbonyl Compounds Studied By Electrospray Ionization Mass Spectrometry, *European Journal of Mass Spectrometry*, 18(4):385–397.
- Shostak, A., Wajsbrodt, V., Gotloib, L., 2001. Protective effect of aminoguanidine upon capillary and submesothelial anionic sites, *Department of Nephrology & Hypertension, Ha'Emek Medical Center, Afula, Israel*, 61, 166.
- Shu, W. M., Zheng K. L., Ma, J. R., Wu, A. X., 2015. Transition-Metal-Free Multicomponent Benzannulation Reactions For The Construction Of Polysubstituted Benzene Derivatives. *Organic Letters*, 17(21): p. 5216-5219.
- Singh, R., Barden A., Mori T., Beilin L., 2001. Advanced Glycation End-Products: A Review. *Diabetologia*, 44(2): p. 129-46.
- Smith, G. B. L., Sabetta, V. J., Stembach, O. F., JR., 1931. Quantitative Study of the Preparations of Guanidine Nitrate and Nitroguanidine, *Industrial and Engineering Chemistry*, 23, 1124.
- Soliman, Mona. M., 2014. Effects of aminoguanidine, a potent nitric oxide synthase inhibitor, on myocardial and organ structure in a rat model of hemorrhagic shock, *Journal of Emergencies, trauma, and Shock*, 190–195.
- Solís-Calero, C., Ortega-Castro, J., Hernández-Laguna, A., Muñoz, F. 2014. DFT study of the mechanism of the reaction of aminoguanidine with methylglyoxal. *Journal of molecular modeling*, 20(4), 2202.

- Şen, İ., 2011. Bazı Aromatik Amit Bileşiklerinin Ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi, Doktora Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Balıkesir, 19
- Thiel, W., 2005. Semiempirical Quantum-Chemical Methods In Computational Chemistry, Clifford Dykstra Gernot Frenking Kwang Kim Gustavo Scuseria Teory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years, *Elsevier Science*, Amsterdam, Chapter 21, 559-580.
- Thiele, J., 1892. Ueber Nitro- und Amidoguanidin, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 270, 1
- Thornalley, P.J., Yurek-George A., Argirov O.K., 2000. Kinetics And Mechanism Of The Reaction Of Aminoguanidine With The Alpha-Oxoaldehydes Glyoxal, Methylglyoxal, and 3-Deoxyglucosone Under Physiological Conditions. *Biochemical Pharmacology*, 60(1): p. 55-65.
- Tollenaere, J. P., Bultinck, P., Winter, H. D., Langenaeker, W., Moret, E. E., 2003. Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, *Marcel Dekker Inc Glossary*, Utrecht, Hollanda, 1169
- Wyler, J. A., U. 8. patents 1,990,511 (1935); 2,123,032 (1939).
- Young, D., 2001. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems; *John Wiley & Sons, inc*: USA, 435.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı Hilal İNCİ ETE
Doğum Yeri ve Tarihi Kulp- 04.04.1990
Telefon 05466497471
E-posta hilalete@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Fatih Lisesi, Bağlar, Diyarbakır	2007
Üniversite	: Siirt Üniversitesi	2013
Yüksek Lisans	: İstanbul Gelişim Üniversitesi İSG Tezsiz Y.L Siirt Üniversitesi	2018 2019