



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

FLUTAMIDE MOLEKÜLÜNÜN YAPISAL ÖZELLİKLERİ ve  
TİTREŞİMSSEL SPEKTRUMLARININ ANALİZİ

Cansu ARMAN

Fizik Anabilim Dalı

Atom ve Molekül Fiziği Programı

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Kubilay BALCI

Aralık, 2018

İSTANBUL

Bu çalışma, 18.12.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Anabilim Dalı, Atom ve Molekül Fiziğı Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



Prof. Dr. Kubilay BALCI(Danışman)  
İstanbul Üniversitesi  
Fen Fakültesi



Prof. Dr. Ayşen E. ÖZEL  
İstanbul Üniversitesi  
Fen Fakültesi



Prof. Dr. Sevim AKYÜZ  
İstanbul Kültür Üniversitesi  
Fen Edebiyat Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim ve bu tez çalışmasının yürütülmesi sırasında, büyük katkı ve emek sahibi olan çok değerli hocam Prof.Dr. Kubilay BALCI'ya gösterdiği her türlü destek ve yardımlarından dolayı en içten dileklerle teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen saygıdeğer hocamız sayın Prof.Dr.Sevim AKYÜZ'e teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans çalışmalarına başladığımdan beri desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Ayşen E. ÖZEL, Prof.Dr.Yasemin AKKAYA, Prof.Dr. Elif AKALIN, Prof.Dr.Gönül BAŞAR, Doç.Dr.İpek KANAT ÖZTÜRK'e ve Anabilim Dalımızdaki tüm hocalarıma değerli destek ve katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca benden hiçbir desteğini esirgemeyen aileme gösterdikleri sevgi ve duydukları güvenden dolayı sonsuz teşekkür ederim. Yüksek lisans öğrenimim boyunca gösterdikleri manevi destekten dolayı burada adını saymadığım değerli arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu tez çalışmasının yürütülmesi için gerekli olanakları sağlayan İstanbul Üniversitesi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Aralık 2018

Cansu ARMAN

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ .....	xii
ÖZET .....	xv
SUMMARY .....	xvii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. TEZ ÇALIŞMASININ AMACI VE ÖNEMİ .....	1
1.2. TEZİN KAPSAMI VE YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	2
1.2.1. Literatür Araştırması .....	2
1.2.2. Spektroskopik Ölçümler .....	2
1.2.3. Moleküler Modelleme Hesaplamaları .....	3
1.3. FLUTAMIDE MOLEKÜLÜ ÜZERİNE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR .....	6
1.3.1. Flor Elementinin Farmakolojideki Yeri ve Önemi.....	6
1.3.2. Flutamide Molekülünün Metabolize Edilmesi .....	8
1.3.3. Flutamide Molekülünün Androjen Reseptörü Üzerindeki Etkileri .....	9
1.3.4. Flutamide Molekülünün Kanser Tedavisindeki Yeri .....	10
1.3.5. Flutamide Molekülünün Diğer Farmakolojik Etkileri.....	14
1.3.6. Flutamide Molekülünün Yan Etkileri.....	16
1.3.7. Flutamide Üzerine Moleküler Spektroskopi ve Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	17
1.3.8. Flutamide-Nanotüp Yapıları Üzerine Moleküler Spektroskopi ve Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	21
<b>2. GENEL KISIMLAR.....</b>	<b>25</b>
2.1. ELEKTROMANYETİK DALGA, IŞIMA VE İLİŞKİLİ KAVRAMLAR .....	25
2.2. IŞIMANIN SPEKTRAL BÖLGELERİ.....	26
2.3. MOLEKÜLER SPEKTROSKOPİ.....	30
2.4. MOLEKÜLLER TİTREŞİMLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	32
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>36</b>

3.1. IR SPEKTROSKOPİSİ.....	36
3.1.1. Beer-Lambert Yasası .....	36
3.1.2. Klasik Mekanik Görüş Altında IR Aktiflik .....	37
3.1.3. IR Spektrumunun Kuantum Mekaniksel Açıklaması.....	39
3.1.4. Kırmızı-Altı (IR) Spektrometre Çeşitleri .....	41
3.1.4.1. Dispersif IR Spektrometrenin Çalışma Prensibi.....	42
3.1.4.2. FT-IR Spektrometrenin Çalışma Prensibi .....	43
3.2. RAMAN SPEKTROSKOPİSİ .....	46
3.2.1. Klasik Mekanik Görüş Altında Raman Aktiflik.....	47
3.2.2. Raman Spektrumunun Kuantum Mekaniksel Açıklaması .....	48
3.3. MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMİ.....	51
3.3.1. Molekülün Toplam Enerjisi.....	51
3.3.2. Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı .....	52
3.3.3. Molekülün Elektronik Enerjisi .....	55
3.3.3.1. Atomik Orbital Fonksiyonları.....	56
3.3.3.2. Molekül Orbitaleri, Spinörler ve Elektronik Dalga Fonksiyonu.....	61
3.3.3.3. Elektronik Enerji Hesaplama Metodları .....	62
3.3.3.4. HF-SCF Metodu .....	63
3.3.3.5. Moller-Plesset Pertürbasyon Metodları .....	69
3.3.3.6. DFT Hesaplama Metodları.....	72
3.3.3.7. Molekül Orbital Enerjilerinin Fiziksel Anlamı.....	81
3.3.3.8. Molekül Orbital Enerjilerine Bağlı Fiziksel Özellikler .....	83
3.3.4. Molekülün Titreşim Enerjisi.....	84
3.3.4.1. İki Atomlu Molekülün Titreşim Enerjisi .....	84
3.3.4.2. Çok Atomlu Molekülün Titreşim Enerjisi .....	87
3.3.4.3. Klasik Mekanik Görüş Altında Molekülün Titreşim Hareketi .....	88
3.3.4.4. İç Koordinat Sistemi .....	91
3.3.4.5. İç Koordinat Sisteminde Titreşim Hareketi .....	92
3.3.4.6. Kuvvet Sabitleri Matrisinin Tanımlanması.....	98
3.3.4.7. IR Soğurulma Şiddetlerinin Hesaplanması .....	99
3.3.4.8. Raman Saçılma Şiddetlerinin Hesaplanması.....	101
3.3.4.9. Hesaplanan Titreşimsel Spektral Verilerin Ölçeklendirilmesi.....	104
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>106</b>
4.1. HESAPLAMA BULGULARI .....	106

4.1.1. Flutamide Molekülünün Kararlı Konformerleri.....	107
4.1.2. Flutamide Molekülünün Elektronik Yapı Parametreleri .....	111
4.1.3. Flutamide Molekülünün Geometrik Parametreleri.....	115
4.1.4. Flutamide Molekülünün Kuvvet Sabiti Parametreleri.....	124
4.1.5. Flutamide Molekülünün Titreşimsel Spektral Verileri.....	134
4.2. DENEYSEL BULGULAR .....	167
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>171</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>175</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>189</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1.1: Flutamide molekülünün kimyasal yapısı. Element türleri, fonksiyonel gruplar, kovalent bağlar.....	4
Şekil 2.1: Elektromanyetik dalganın temel bileşenleri. ....	25
Şekil 2.2: Elektromanyetik dalgaların (ışınımaların) sınıflandırması ve karşılık gelen spektral bölgeler. [141].....	27
Şekil 2.3: Kırmızı-altı (IR) spektral bölge içinde yer alan alt spektral bölgeler. ....	28
Şekil 2.4: Bağ gerilmesi titreşimi için klasik model. ....	33
Şekil 2.5: Düzlemsel Açı bükülmesi titreşimi için klasik model. ....	33
Şekil 2.6: Düzlem Dışı Açı bükülmesi titreşimi için klasik model. ....	34
Şekil 2.7: Burulma (Torsiyon) titreşimi için klasik model. ....	34
Şekil 3.1: Bir ışınımın madde ortamı tarafından soğurulması (absorpsiyonu). ....	36
Şekil 3.2: Bir elektromanyetik dalga ile iki atomlu bir molekül arasındaki etkileşmenin klasik modeli. ....	39
Şekil 3.3: Dispersif spektrometreler için yapı bileşenlerini gösteren blok diyagram. ....	42
Şekil 3.4: Michelson İnterferometresinin iç yapısı ve çalışma prensibi. ....	43
Şekil 3.5: İnterferogram örnekleri. a) tek bileşenli (monokromatik) elektromanyetik dalgaya ait interferogram. b) çok bileşenli (polikromatik) elektromanyetik dalgaya ait interferogram. ....	44
Şekil 3.6: Kırmızı-altı spektrometreler için yapı bileşenlerini gösteren blok diyagram. ....	44
Şekil 3.7: IR soğurma ve Raman saçılma olaylarının mekanizmaları. ....	49
Şekil 3.8: Raman saçılması olayında gözlenen saçılma türleri. ....	50
Şekil 3.9: İki atomlu bir molekülün titreşim hareketinin klasik mekanik görüş altındaki bir modeli.....	84
Şekil 3.10: İki atomlu bir molekül için harmonik ve anharmonik titreşici modelleri ile tanımlanan potansiyel enerji eğrileri. ....	87
Şekil 4.1: Flutamide molekülü için model yapı. Atomların numaralandırma düzeni, fonksiyonel gruplar ve kovalent bağlar. ....	106



<b>Şekil 4.2 :</b> Serbest haldeki flutamide molekülü için B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde belirlenen kararlı konformerler. Kırmızı oklar elektriksel dipol moment vektörlerini gösterir. ....	107
<b>Şekil 4.3:</b> B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik IR spektrumları ; a) 400 - 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. b) 2500 - 3600 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir. ....	139
<b>Şekil 4.4:</b> B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik Raman spektrumları ; a) 25 - 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım; b) 2500 - 3600 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir.....	140
<b>Şekil 4.5:</b> B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik IR spektrumları ; a) 400 - 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım; b) 2500 - 3600 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir. ....	141
<b>Şekil 4.6:</b> B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik Raman spektrumları ; a) 25 - 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım ; b) 2500 - 3600 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir. ....	142
<b>Şekil 4.7:</b> Flutamide molekülünün oda sıcaklığındaki FT-IR spektrumu ; a) 400 – 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım; b) 2500 – 4000 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. ....	167
<b>Şekil 4.8:</b> Flutamide molekülünün oda sıcaklığında kaydedilen FT-Raman spektrumu ; a) 0 – 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım ; b) 2400 – 3600 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. ....	168
<b>Şekil 4.9:</b> Flutamide molekülünün 532 nm dalgaboylu (Yeşil renkli) laser kaynak kullanılarak oda sıcaklığında kaydedilen Dispersif Mikro Raman spektrumu ; a) 50 – 1880 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım ; b) 2345-3765 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. ....	169
<b>Şekil 4.10:</b> Flutamide molekülünün 785 nm dalgaboylu (Kırmızı renkli) laser kaynak kullanılarak oda sıcaklığında kaydedilen Dispersif Mikro Raman spektrumu ; a) 0 – 770 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım; b) 745 – 1420 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım c) 1394 – 1800 $\text{cm}^{-1}$ spektral aralığına ait kısım. ....	170

## TABLO LİSTESİ

Sayfa No

- Tablo 4.1:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için B3LYP hesaplama yöntemi, Pople ve Dunning-Huzinaga baz fonksiyonları kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan “Elektronik (SCF) enerji”, “Sıfır nokta” enerjisi”, “Toplam enerji” ve “Bağlı enerji” değerleri. ....109
- Tablo 4.2:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için “HF-SCF” ve “MP2” ab-initio hesaplama yöntemleri ve Pople Stil ve Dunning-Huzinaga Stil Baz fonksiyonları kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan “Elektronik (SCF) enerji” , “Sıfır nokta enerjisi”, “Toplam enerji” ve “Bağlı enerji” değerleri.....110
- Tablo 4.3:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için “B3LYP” hesaplama yöntemi, “Pople” ve “Dunning-Huzinaga” stil baz fonksiyon setleri kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan elektronik yapı parametreleri ; Dipol moment ( $\mu$ ), İyonlaşma potansiyeli (I), Eletron İlgisi (A), Elektronegatiflik ( $\chi$ ), Kimyasal Sertlik ( $\eta$ ) ve Band Genişliği ( $\Delta E$ ). ....112
- Tablo 4.4:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için “HF-SCF” ve “MP2” ab-initio hesaplama yöntemleri, “Pople” ve “Dunning-Huzinaga” stil baz fonksiyon setleri kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan elektronik yapı parametreleri ; Dipol moment ( $\mu$ ), İyonlaşma potansiyeli (I), Eletron İlgisi (A), Elektronegatiflik ( $\chi$ ), Kimyasal Sertlik ( $\eta$ ) ve Band Genişliği ( $\Delta E$ ) .....113
- Tablo 4.5:** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı konformeri (Konf.1)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir. ....116
- Tablo 4.6:** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı ikinci konformeri (Konf.2)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir. ....119
- Tablo 4.7:** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan ve ardından SQM-FF yöntemi ile iyileştirilen (ölçeklendirilen) köşegen kuvvet sabitleri. ....131

<b>Tablo 4.8:</b> Serbest haldeki flutamide molekülünün en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan ve iki farklı ampirik ölçekleme yaklaşımı ile ölçeklendirilen dalgasayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).....	144
<b>Tablo 4.9:</b> lutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları $\{v\}$ , Kırmızı altı şiddet $\{I(\text{IR})\}$ , Raman şiddet $\{I(\text{Ra})\}$ ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri. ....	147
<b>Tablo 4.10:</b> Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları $\{v\}$ , Kırmızı altı şiddet $\{I(\text{IR})\}$ , Raman şiddet $\{I(\text{Ra})\}$ ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri. ....	153
<b>Tablo 4.11:</b> Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.....	160
<b>Tablo 4.12:</b> Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.....	164

## SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
$\lambda$	: Elektromanyetik dalganın dalga boyu
$\nu$	: Elektromanyetik dalganın frekansı ; Bağ Gerilme Koordinatı
$\bar{\nu}$	: Dalga sayısı
$X$	: Kartezen koordinat sisteminde konum matrisi
$S$	: İç koordinat ; Üst üste binme integrali
$G$	: G matrisi
$T$	: Geçme oranı ; Kinetik Enerji Matrisi
$V$	: Potansiyel enerji matrisi
$M$	: Kütle matrisi
$F$	: Fock operatörü ; Kuvvet Sabitleri Matrisi ; Geri çağırıcı kuvvet
$c$	: Işık hızı ; Madde ortamının konsantrasyonu
$\text{Å}$	: Angström
$h$	: Planck sabiti
$I$	: Geçen elektromanyetik dalganın şiddeti (İletilen ışığa gücü)
$I_0$	: Gelen elektromanyetik dalganın şiddeti (Başlangıç ışığa gücü)
$\mu$	: Elektriksel dipol moment ; İndirgenmiş kütle ; Kimyasal potansiyel
$Q$	: Normal koordinat Matrisi ; Titreşim modu
$\phi$	: Faz sabiti
$k$	: Kuvvet sabiti
$m$	: Kütle
$\mu_{nm}$	: Geçiş dipol momentleri
$\tau$	: Torsiyon koordinatı
$\gamma$	: Düzlem Dışı Açılı Bükülme Koordinatı
$\beta$	: Hidrojenik Açılı Bükülme Koordinatı
$N$	: Molekül içerisindeki atomların sayısı
$\delta$	: Optik yol farkı ; Açılı bükülmesi titreşimi
$B$	: Manyetik alan ; Dönüşüm matrisi
$E$	: Enerji ; Elektrik alan
$\alpha$	: Kutuplanma tensörü
$\Psi$	: Dalga fonksiyonu
$H$	: Hamiltonian
$N$	: Normalizasyon sabiti
$Y_{l,m}$	: Küresel harmonikler
$g$	: Primitif Gaussian fonksiyonu
$\chi_i$	: Sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonu
$J$	: Coulomb potansiyel enerji operatörü
$K$	: Değiş tokuş potansiyel enerji operatörü
$\hat{P}$	: Projektör operatörü
$\phi$	: Tek elektron dalga fonksiyonu ; Molekül orbital fonksiyonu
$\epsilon$	: Molekül orbital enerjisi
$\rho$	: Elektron yoğunluğu ; Depolarizasyon oranı
$\nu_{xc}$	: Değiş tokuş-Korelasyon potansiyel enerji operatörü

$\delta_{ij}$	: Kronecker delta fonksiyonu
$E_{XC}$	: Değiş tokuş-Korelasyon enerjisi
$L$	: Lagrange fonksiyonu ; Normal Koordinat Dönüşüm Matrisi
$\omega$	: Açılal frekans
$D_e$	: Ayrışma enerjisi
$\nu$	: Titreşim kuantum sayısı
$A$	: Genlik ; Soğurma oranı
$\Lambda$	: Gama Köşegen enerji özdeğer matrisi
$\epsilon_0$	: Elektrik geçirgenlik sabiti
$\mu_0$	: Manyetik geçirgenlik sabiti
$a$	: Absorbtivite (Soğurma katsayısı)
$b$	: Örnek içerisinde e.m.d'nin aldığı yol uzunluğu
$U$	: Potansiyel enerji
$x$	: Yerdeğiştirme miktarı
$r$	: Elektronun uzaysal koordinatı
$\nu_e$	: Harmonik osilatör için denge frekansı; titreşim frekansı
$B_0$	: Dış manyetik alan
$D_e$	: Anharmonik potansiyel kuyusunun derinliği
$D_0$	: Kimyasal ayrışma enerjisi
$\chi$	: Elektronegatiflik
$\eta$	: Kimyasal sertlik
$I$	: İyonlaşma potansiyeli (İE) ; Bağlı Raman Şiddeti ; Işın şiddeti
$A$	: Elektron ilgisi (Eİ)
$\alpha_0$	: Denge noktasında polarizebilite
$\bar{\alpha}$	: Ortalama kutuplanma (polarizabilite)
$\gamma^2$	: Anisotropi
$S_i$	: Raman aktivitesi
$F_{ij}$	: Kuvvet sabiti
$A(\nu)$	: Absorpsiyon katsayısı
$B(\bar{\nu})$	: Spektral güç yoğunluğu
$\nu^{Dual}$	: İkili ölçek çarpanı Yöntemi ile ölçeklendirilmiş dalgasayısı
$\nu^{SQM}$	: SQM-FF yöntemi ile ölçeklendirilmiş dalgasayısı
$\nu^{Deney}$	: Deneysel olarak gözlenen dalgasayısı

#### Kısaltmalar Açıklama

<b>vd.</b>	: Ve diğerleri
<b>vb.</b>	: Ve benzeri
<b>nm</b>	: Nanometre uzunluk birimi
<b>eV</b>	: Elektron volt enerji birimi
<b>mdyn</b>	: Mili dyne kuvvet birimi
<b>e.m.d.</b>	: Elektromanyetik dalga
<b>IR</b>	: Kırmızı-altı (Infrared)
<b>FT-IR</b>	: Fourier Transform Infrared Spectroscopy
<b>I(IR)</b>	: IR Şiddeti
<b>I(Ra)</b>	: Raman Şiddeti
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans Yöntemi
<b>XRD</b>	: X-Ray Kırınım Yöntemi
<b>UV</b>	: Ultraviolet

<b>LCAO-MO</b>	: LCAO Yöntemi İle Molekül Orbital Tanımlaması
<b>STO</b>	: Slater Tipi Atomik Orbital
<b>GTO</b>	: Gaussian Tipi Atomik Orbital
<b>pGTO</b>	: Primitf Gaussian Tipi Atomik Orbital
<b>cGTO</b>	: Sıkıştırılmış Gaussian Tipi Atomik Orbital
<b>aug</b>	: Dağılım Fonksiyonu İlavesi
<b>cc-pvTZ</b>	: Korelasyon Uyumlu Valans Polarize Baz Fonksiyon Seti
<b>HF</b>	: Hartree-Fock
<b>HF-SCF</b>	: Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi
<b>DFT</b>	: Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
<b>B3LYP</b>	: B3LYP Hesaplama Metodu
<b>MP2</b>	: Moller-Pleeset İkinci Derece Pertürbasyon Metodu
<b>MM2</b>	: Moleküler Mekanik-2
<b>MM3</b>	: Moleküler Mekanik-3
<b>UBFF</b>	: Urey-Bredley Force Field
<b>MMFF</b>	: Merck Molecular Force Field
<b>HOMO</b>	: Elektronlarca İşgal Edilen Enyüksek Enerjili Molekül Orbitali
<b>LUMO</b>	: En Düşük Enerjili Boş Durumdaki Molekül Orbitali
<b>SQM-FF</b>	: Ölçeklendirilmiş Kuantum Mekaniksel Kuvvet Alanı Yöntemi
<b>DS</b>	: İkili Ölçek Çarpanı Yöntemi
<b>AM1</b>	: AM1 Hesaplama Yöntemi
<b>PM3</b>	: PM3 Hesaplama Yöntemi
<b>P.E.D.</b>	: Potansiyel Enerji Dağılımı
<b>P.E.S.</b>	: Potansiyel Enerji Yüzeyi
<b>S.S.</b>	: Standard Sapma
<b>TD-DFT</b>	: Zamana Bağlı DFT

## ÖZET

# FLUTAMIDE MOLEKÜLÜNÜN YAPISAL ÖZELLİKLERİ ve TİTREŞİMSSEL SPEKTRUMLARININ ANALİZİ

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Cansu ARMAN**

**İstanbul Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Fizik Anabilim Dalı**

**Danışman : Prof. Dr. Kubilay BALCI**

Bu tez çalışmasında, flutamide molekülünün kararlı konformerleri B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde “Potansiyel enerji yüzeyi taraması” olarak tanımlanan bir dizi sistematik geometri optimizasyonu hesaplamaları ile teorik olarak araştırıldı. Ardından, belirlenen konformerlerin herbirisi için farklı teori düzeylerinde “geometri optimizasyonu” ve “Hessian (harmonik frekans)” hesaplamaları gerçekleştirildi. HF-SCF, MP2 ve DFT-B3LYP hesaplama yöntemleri, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz fonksiyonlarının kullanıldığı bu sistematik hesaplamalar ile molekülün kararlı oldukları doğrulanan beş konformerinin bağıl enerjileri teorik olarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar molekülün tüm kararlı konformerlerinde fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) ve nitro (NO<sub>2</sub>) gruplarının birbirlerine göre “gauche” pozisyonda konumlandığını, bu iki fonksiyonel grubun “trans” pozisyonlarının molekülün kararsız durumlarına, “cis” pozisyonlarının ise molekülün geçiş durumlarına karşılık geleceğini göstermiştir.

Flutamide molekülünün belirlenen her bir kararlı konformeri için “Elektronik (SCF) enerji”, “Toplam enerji”, “Elektriksel dipol moment”, “İyonlaşma potansiyeli”, “Elektron ilgisi”, “Elektro-negatiflik” ve “Kimyasal sertlik” gibi bazı önemli elektronik yapı parametreleri, denge durumu geometri parametreleri ve titreşimsel spektral verileri (titreşimsel modlar ve karşılık gelen titreşimsel dalga sayıları, Kırmızı-Altı (IR) şiddet değerleri, Raman şiddet

değerleri ve Potansiyel enerji dağılımı değerleri) teorik moleküler modelleme hesaplamalarıyla yüksek bir doğrulukla elde edildi. Hesaplama sonuçları molekülün kararlı konformerlerinden ikisinin onun oda sıcaklığında kaydedilecek olan deneysel spektrumlarına ağırlıklı katkıyı sağlayacağına işaret etmiştir.

Tez çalışmasının deneysel kısmı flutamide molekülünün Kırmızı-altı (IR) ve Raman spektrumlarının oda sıcaklığında kaydedilmesi süreçlerinden oluşmaktadır. Katı ve KBr disk formda ayrı ayrı hazırlanan örneklerin IR ve Raman spektrumları araştırma laboratuvarımızda bulunan Jasco 6300 model FT-IR, Bruker MultiRAM model FT-Raman ve Jasco NRS 3100 model Dispersif Mikro-Raman spektrometre cihazları kullanılarak en yüksek çözünürlük değerlerini elde edecek biçimde kaydedilmiştir.

Teorik hesaplamalardan elde etmiş olduğumuz sonuçlar, flutamide molekülün sahip olduğu beş kararlı konformerden yalnızca ikisinin bu molekülün oda sıcaklığında ve daha düşük sıcaklıklarda kaydedilen titreşimsel spektrumlarına ağırlıklı katkıyı sağlayacağına, bu sıcaklık değerlerinde diğer üç konformerin popülasyonlarının ortamdaki toplam molekül popülasyonunun %10 'undan daha düşük olacağına işaret etmiştir. Bunun anlamı, bu üç konformerlerin molekülün kaydedilen spektrumlarına gözlenebilir bir katkı oluşturamayacaklarıdır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak, flutamide molekülün oda sıcaklığında kaydedilen deneysel titreşimsel spektrumlarının analizi yalnızca molekülün belirlenen en kararlı iki konformeri için elde edilmiş olan hesaplama sonuçlarına dayandırılmıştır. Bu iki konformere ait titreşim modları ve ilişkili spektral veriler "Harmonik titreşici" yaklaşımı içinde yukarıda belirtilen method ve baz fonksiyon setleri kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplandı. Bu yaklaşım içinde hesaplanan kuvvet alanı, dalgasayıları, IR ve Raman şiddet değerleri literatürde "SQM-FF" olarak adlandırılan ampirik bir ölçekleme tekniği kullanılarak iyileştirildi. Ayrıca, hesaplanan harmonik dalgasayıları literatürde "İkili ölçek çarpanı" olarak adlandırılan bir başka ampirik ölçekleme tekniği kullanılarak da doğrudan ölçeklendirildi.

İki ayrı ampirik ölçekleme tekniği ile iyileştirilen teorik titreşimsel spektral veriler temel alınarak, molekülün oda sıcaklığında kaydedilen IR ve Raman spektrumlarında gözlenen tüm temel bandlar için doğru bir işaretleme gerçekleştirildi.

Aralık 2018, 207. sayfa.

#### **Anahtar kelimeler:**

Flutamide , IR Spektroskopi , Raman Spektroskopi , Moleküler Titreşimler ;

Ab-initio ve DFT Hesaplar



## **SUMMARY**

### **STRUCTURAL PROPERTIES OF FLUTAMIDE MOLECULE AND ANALYSIS OF ITS VIBRATIONAL SPECTRA**

#### **M.Sc. THESIS**

**Cansu ARMAN**

**İstanbul University**

**Institute of Graduate Studies in Sciences**

**Department of Physics**

**Supervisor : Prof. Dr. Kubilay BALCI**

In this thesis study, the stable conformers of flutamide molecule were theoretically searched through a series of systematic geometry optimizations referred to as “Flexible Potential Energy Surface Scan”. Afterwards, “geometry optimization” and “Hessian (harmonic frequency)” calculations were performed at different levels of theory for each of the determined stable conformers. The relative energies of the five conformers of the molecule, whose stabilities were confirmed, were theoretically determined through these systematical calculations, in which the HF-SCF, MP2 and DFT-B3LYP calculation methods and the 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ and aug-cc-pvTZ basis sets were used. The obtained results have shown that in all the stable conformers of the molecule, the fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) and nitro (NO<sub>2</sub>) groups locate at “gauche” position to each other, and that the “trans” positions of these two functional groups correspond to the unstable states of the molecule, while their “cis” positions correspond to the transition states of the molecule.

For each of the determined stable conformers of flutamide molecule, some important electronic structure calculations such as “Electronic energy (SCF energy)”, “Total energy”, “Electrical dipole moment”, “First ionization energy”, “Electron affinity”, “Electronegativity”

and “Chemical hardness”, the equilibrium optimized geometry parameters and vibrational spectral data (vibrational modes and corresponding vibrational wavenumbers, Infrared (IR) intensity values, Raman intensity values and Potential energy distribution values) were obtained with a high accuracy by means of theoretical molecular modelling calculations. The calculation results have indicated that two of the stable conformers of the molecule provide the largest contribution to its experimental spectra recorded at room temperature.

The experimental part of the thesis study consists of the processes of recording the Infrared (IR) and Raman spectra of flutamide at room temperature. The IR and Raman spectra of the samples prepared of solid and KBr disc forms were recorded by using Jasco 6300 model FT-IR, Bruker MultiRAM model FT-Raman and Jasco NRS 3100 model Dispersif Mikro-Raman spectrometers in our research laboratory so as to obtain the highest resolution values.

The results we obtained from the theoretical calculations have indicated that only two of the five stable conformers of flutamide molecule provide the major contribution to its vibrational spectra to be recorded at room temperature and lower temperatures and that the populations of the other three conformers at these temperature values should be lower than the 10% of the total population of the molecules in the medium. This means that these three conformers cannot provide a measurable contribution to the recorded spectra of the molecule. Considering these results, the analysis of the experimental vibrational spectra of flutamide molecule, which were recorded at room temperature, have been based on only the calculation results obtained for the determined most stable two conformers of the molecule. The vibrational modes of these two conformers and the associated spectral data were calculated within the “Harmonic oscillator” approach at different levels of theory by using the methods and basis sets defined above. The force field, wavenumbers, IR and Raman intensity values calculated in this approach were refined by using an empirical scaling technique called “SQM-FF” in the literature. Also, the calculated harmonic wavenumbers were directly scaled by using another empirical scaling technique called “Dual Scaling Factors” in the literature.

A correct assignment for all the fundamental bands observed in the recorded room-temperature IR and Raman spectra of the molecule was achieved on the basis of the theoretical vibrational spectral data refined by using two different empirical scaling techniques.

December 2018, 207. pages.

**Keywords:**

Flutamide, IR Spectroscopy, Raman spectroscopy, Molecular Vibrations,

Ab-initio and DFT Calculations

# 1. GİRİŞ

## 1.1. TEZ ÇALIŞMASININ AMACI VE ÖNEMİ

Bir “Androjen hormon bloke edici molekül” olarak tanımlanan ve günümüzde ağırlıklı olarak Prostat kanserinin tedavisinde yaygın kullanılan flutamide molekülünün çok çeşitli farmakolojik etkileri ve buna bağlı olarak da tıp alanında geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında flutamide molekülünün oda sıcaklığındaki kararlı konformerlerinin belirlenmesi ve belirlenen konformerlerin herbirisi için karşılık gelen bazı moleküler yapı parametrelerinin (“Geometri”, “Kuvvet alanı”, “Elektronik enerji”, “Toplam enerji”, “Band genişliği”, “Elektriksel dipol moment”, “İyonlaşma potansiyeli”, “Elektronegatiflik”, “Kimyasal sertlik”) ve titreşimsel spektral verilerin (“Titreşimsel dalgasayısı”, IR şiddeti”, “Raman şiddeti”, “Potansiyel enerji dağılımı”) moleküler modelleme hesaplamaları yoluyla elde edilmesi ve elde edilen bu teorik verilerin ışığında molekülün oda sıcaklığında kaydedilen deneysel Kırmızı-altı (IR) ve Raman spektrumlarının doğru bir açıklamasının elde edilmesi amaçlanmıştır. Bilindiği gibi biyolojik açıdan aktif olan moleküller etkilerini ortam içindeki kararlı konformerleri ile ortaya koymaktadır. Bu durum flutamide molekülünün biyolojik aktivitelerinin doğru biçimde anlaşılmasında serbest formdaki kararlı konformerlerinin doğru biçimde belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Moleküllerin biyolojik aktiviteleri ile sahip oldukları elektronik yapıları ve buna bağlı olarak da kimyasal özellikleri arasında doğrudan ilişki olduğu bilinmektedir. Bu durum, bu tez çalışmasında elde edilen elektronik yapı parametrelerinin flutamide’in biyolojik aktifliğinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlayabileceğine işaret etmektedir. Çalışmada kullanılan deneysel IR ve Raman spektroskopi yöntemleri molekül sistemleri içindeki atom grupları ve fonksiyonel gruplar hakkında belirleyici veriler sağlamasının yanında, molekül içi ve moleküller arası etkileşmeler hakkında da çok detaylı ve güvenilir veriler sağlamaktadır. Bu bakımdan, bu tez çalışması içinde kaydedilen oda sıcaklığındaki FT-IR, FT-Raman ve Dispersif Raman spektrumlarından elde edilen orjinal deneysel verilerin ve sonuçların flutamide molekülünün yapısal özelliklerinin ve temel titreşimleri ile ilişkili spektral verilerin doğru bir açıklaması açısından literatüre önemli katkıları olabileceği düşünülmektedir.

## 1.2. TEZİN KAPSAMI VE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu yüksek lisans tezi içinde rapor edilen çalışmalar literatürde “Molekül Fiziği”, “Moleküler Spektroskopi”, “Titreşimsel Spektroskopi”, “IR ve Raman Spektroskopi Yöntemleri” ve “Moleküler Modelleme” olarak tanımlanan konu başlıkları kapsamında yer almaktadır. Çalışmalar, sırasıyla “1) Literatür araştırması”, “2) Spektroskopik ölçümler”, “3) Moleküler modelleme hesaplamaları” ve “4) Hesaplama verilerinin analizi ve deneysel bulguların açıklanması” olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır.

### 1.2.1. Literatür Araştırması

Tez çalışmasının ilk bölümünde ağırlıklı olarak üniversitemizin merkez kütüphanesi üzerinden erişim sağladığımız elektronik veritabanları (“Web of Science”, “Scopus” ve “Science Direct”) ve internet üzerindeki arama motorları (Google) kullanılarak detaylı bir literatür araştırması gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma çalışmasında flutamide molekülünün farmakolojik özellikleri ve farmakolojideki kullanım alanları, elektronik özellikleri, yapısal parametreleri, temel moleküler titreşimleri ve ilişkili spektral verileri üzerine literatürde yayınlanmış olan önceki çalışmalar incelenmiştir. Literatür araştırmamız flutamide’in bilimsel ve ticari açıdan değerli bir kimyasal olduğunu, molekülün yapısal ve titreşimsel spektral özelliklerinin doğru bir biçimde aydınlatılması açısından önemli bir boşluğun bulunduğunu ve bu tez çalışmasında rapor edilen bulgu ve sonuçların bu boşluğu doldurmada çok önemli katkılarının olabileceğine işaret etmektedir.

### 1.2.2. Spektroskopik Ölçümler

Spektral incelemeye konu olan örneklerin hazırlanması ve hazırlanan örneklerin IR ve Raman spektrumlarının kaydedilmesi işlemlerinden oluşan ikinci bölümdeki çalışmalarımızın aşamaları aşağıda maddeler halinde verilmektedir ;

i) “Sigma-Aldrich” isimli uluslararası üretici firma tarafından %99 ve üzerinde saflıta üretilen 3-4 mg flutamide (CAS No : 13311-84-7) ve 100 mg potasyum bromür (KBr ; CAS No : 7758-02-3) den oluşan karışım agat havan içinde bir pudra kıvamına ulaşana kadar uzunca bir süre öğütülmüş ve elde edilen toz karışım 10 bar basınç altında 10-15 dk süre ile preslenerek ince – şeffaf yuvarlak bir disk hazırlanmıştır. Ardından, hazırlanan bu örnek üzerinden oda sıcaklığında bir Kırmızı-Altı (IR) spektrum kaydı yapılmıştır. Spektrum kaydı Anabilim dalımızda bulunan “Jasco 6300” model Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrometre ile

yapılmıştır. Orta IR bölgede ( $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ) kaydedilen  $2 \text{ cm}^{-1}$  çözünürlükteki spektrum üzerinde yapılan “Arka plan (Background)” ve “Zemin çizgisi (Baseline)” düzeltmeleri sonunda, tez çalışmasında rapor edilen sonuç FT-IR spektrumu elde edilmiştir.

ii) Toz haldeki bir miktar saf flutamide preslenerek katı yapıda bir dairesel disk örnek hazırlanmış ve ardından bu örneğin dispersif Raman spektrumları oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Kırmızı ( $785 \text{ nm}$  dalgaboyu) ve yeşil ( $532 \text{ nm}$  dalgaboyu) renkli olmak üzere iki ayrı laser kaynağa sahip olan bir Jasco NRS-3100 model Mikro Raman spektrometre kullanılarak gerçekleştirilen bu ölçümlerde elde edilen spektrumların çözünürlükleri kullanılan “Spektral yarık (Slit distance) aralığı” na ve laser kaynağın dalgaboyuna bağlı olarak  $0.50 - 0.75 \text{ cm}^{-1}$  (yarık aralığı :  $0.01 \text{ mm}$  ; dalgaboyu :  $532 \text{ nm}$ ) ve  $2.2 - 2.5 \text{ cm}^{-1}$  (yarık aralığı :  $0.1 \text{ mm}$  ; dalgaboyu :  $785 \text{ nm}$ ) arasında değişmektedir. Kaydedilen spektrumlar üzerinde gerçekleştirilen “Zemin çizgisi (Baseline)” düzeltmelerinin ardından ilk kez bu tez çalışmasında rapor edilen sonuç dispersif Raman spektrumları elde edilmiştir.  $532 \text{ nm}$  dalgaboylu laser kaymak ile ( $50 - 1880 \text{ cm}^{-1}$ ) ve ( $2345 - 3765 \text{ cm}^{-1}$ ) spektral bölgelerini içine alan iki ayrı spektrum kaydedilirken,  $785 \text{ nm}$  dalgaboylu laser kaynak ile ( $50 - 770 \text{ cm}^{-1}$ ) , ( $745 - 1420 \text{ cm}^{-1}$ ) , ( $1394 - 1977 \text{ cm}^{-1}$ ) spektral bölgelerini içine alan üç ayrı spektrum kaydedilmiştir.

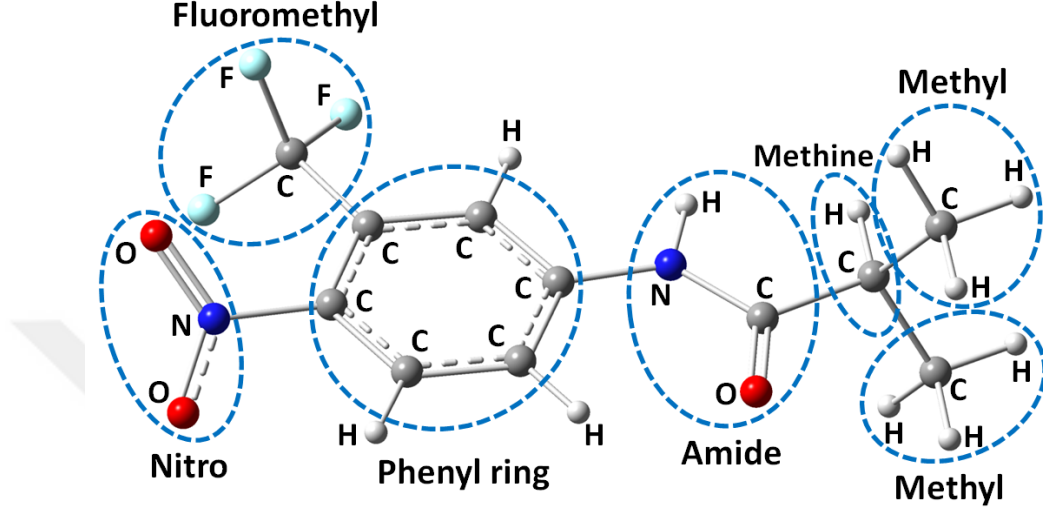
iii) %99 ve üzeri saflıktaki bir miktar toz haldeki flutamide örneğin FT-Raman spektrumu herhangi bir fiziksel veya kimyasal uygulama yapmadan doğrudan oda sıcaklığında kaydedildi. Bruker MultiRAM model FT-Raman spektrometre kullanılarak kaydedilen bu spektrum  $2 \text{ cm}^{-1}$  çözünürlüğe sahip olup,  $50 - 4000 \text{ cm}^{-1}$  arasındaki spektral bölgeyi içine almaktadır. Kaydedilen spektrum üzerinde gerçekleştirilen “Zemin çizgisi (Baseline)” ve “Arka plan (Background)” düzeltmelerinin ardından ilk kez bu tez çalışmasında rapor edilen sonuç FT-Raman spektrumu elde edilmiştir.

### 1.2.3. Moleküler Modelleme Hesaplamaları

Serbest haldeki flutamide molekülü üzerine gerçekleştirmiş olduğumuz Kuantum mekaniksel moleküler modelleme hesaplamalarından oluşan ikinci bölümdeki çalışmalarımızın aşamaları aşağıda maddeler halinde verilmektedir.

i) Flutamide molekülünün literatürde rapor edilen geometri parametreleri moleküler yapı tasarımında kullanılan grafiksel bir program olan “GaussView 5.0” [1] içinde kullanılarak

molekülün modelleme hesaplamalarımızda kullanılan ilk model bilgisayar ortamında oluşturuldu. Oluşturulan bu ilk model yapı (atom türleri, kovalent bağlar ve bağ tipleri) ve flutamide molekülü içindeki fonksiyonel gruplar Şekil 1.1. de gösterilmektedir.



**Şekil 1.1:** Flutamide molekülünün kimyasal yapısı. Element türleri, fonksiyonel gruplar, kovalent bağlar.

ii) Oluşturulan ilk model yapı üzerinden bir “Potansiyel Enerji Yüzeyi Taraması (Potansiyel Energy Surface Scan)” B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde Gaussian03 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Bu hesaplama üç adımda gerçekleştirildi. Birinci adımda amide grubunu phenyl halkasına bağlayan tekli CN bağı, amide grubunu methyl (CH<sub>3</sub>) ve methine (CH) gruplarına bağlayan tekli CC bağı, methine grubunu methyl gruplarına bağlayan tekli CC bağı etrafındaki torsiyon (dihedral) açıları sistematik olarak bir döngü içinde her bir adımda belirlenen optimum değerlerle (sırasıyla 180°, 30°, 30°) değiştirilmiştir. Amide grubunun daima düzlemsel bir yapıda tutulduğu bu potansiyel enerji yüzeyi taramasında herbir döngüde bir geometri optimizasyonu hesaplaması otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Bu hesaplama sonunda alifatik zincirin phenyl halkasına göre olası kararlı pozisyonları tespit edilmiştir. Enerji yüzeyi taramasının ikinci adımında ise, ilk adımında belirlenen kararlı geometrik yapıların herbirisi için ayrı ayrı potansiyel enerji taraması hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Aynı teori düzeyinde gerçekleştirilen bu ikinci seviye potansiyel enerji yüzeyi taramalarında, nitro (NO<sub>2</sub>) ve fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) gruplarını phenyl halkasına bağlayan tekli CC bağları etrafındaki torsiyon açıları sistematik olarak herbir döngüde 45° arttırılarak bir geometri optimizasyonu yapıldı.

iii) B3LYP/6-31G(d) teori düzeyindeki potansiyel enerji yüzeyi taraması sonucunda saptanan kararlı konformerlerin herbirisi için, Hartree-Fock (HF), Moller-Plesset İkinci Derece Pertürbasyon (MP2) ve DFT-B3LYP hesaplama yöntemleri kullanılarak “Geometri optimizasyonu” ve “Harmonik frekans (Hessian)” hesaplamaları Gaussian03 programı [2] ile gerçekleştirildi. Pople tipi 6-31G(d) ve 6-311++G(d,p) baz fonksiyon setleri ile Dunnin-Huzinaga tipi aug-cc-pvTZ ve m-aug-cc-pvTZ baz fonksiyon setlerinin kullanıldığı bu hesaplamalar sonucunda, serbest formdaki flutamide molekülünün oda sıcaklığındaki kararlı konformerlerinin herbirisi için denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri, bazı elektronik yapı parametreleri (“Elektronik enerji”, “Toplam enerji”, “Bağlı enerji”, “Elektriksel dipol moment ve türevleri”, “Kutuplanma ve türevleri”, “iyonlaşma potansiyeli”, “Elektron ilgisi”, “Elektronegatiflik”, “Kimyasal sertlik”, “Band genişliği”), kuvvet alanı parametreleri ve titreşimsel spektral verileri (“dalga sayısı”, “IR şiddeti” ve “Raman şiddeti”) teorik olarak elde edilmiştir.

iv) Farklı teori düzeylerinde hesaplanan “Bağlı enerji” değerleri üzerinden Maxwell-Boltzman dağılım fonksiyonu kullanılarak, serbest formdaki flutamide’in belirlenen kararlı konformerlerinin oda sıcaklığındaki bağlı nüfusları hesaplanmıştır. Bu hesaplama sonuçları molekülün deneysel spektrumlarına hangi konformerin yada konformerlerin ağırlıklı katkıyı sağladığının belirlenmesini sağlamıştır.

vi) Flutamide molekülün oda sıcaklığında kaydedilen spektrumlara ağırlıklı katkıyı sağlayacağı belirlenen kararlı konformerler için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan titreşim modları ve ilişkili veriler (kuvvet sabitleri, dalga sayıları, potansiyel enerji dağılımları, IR ve Raman şiddetleri) literatürde “Ölçeklendirilmiş Kuantum Mekaniksel Kuvvet Alanı (SQM-FF)” olarak tanımlanan [3] amprik bir ölçekleme yöntemi kullanılarak iyileştirilmiş ve ölçülen deneysel spektral veriler ile uyumlu hale getirilmiştir. FCART07 programı [4,5] kullanılarak gerçekleştirilen bu ölçekleme işleminin ilk adımında flutamide molekülünün sahip olduğu iç koordinatları (atomik yer değiştirme vektörleri üzerinden WILSON vd. [6] tarafından verilen “Bağ gerilmesi”, “Açı bükülmesi”, “Düzlem dışı açı bükülmesi” ve “Torsiyo” tanımları), atomik kütle değerlerini, atom numaralarını ve ölçeklemede kullanılan ölçek sabitlerini içeren bir giriş (input) dosyası flutamide molekülünün belirlenen en kararlı konformerleri için ayrı ayrı hazırlandı. Bu giriş dosyaları ile, Cartesian koordinat sisteminde B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-

311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde Gaussian03 programı kullanılarak hesaplanan kuvvet sabitleri (Hessian) matrisleri, dipol moment, dipol moment türevleri, kutuplanma (polarizability) ve türevleri üzerinden yapılan hesaplama sonucunda elde edilen çıkış (output) dosyaları iç koordinat sisteminde hesaplanan iyileştirilmiş kuvvet sabitlerini ve titreşimsel modlara ait potansiyel enerji dağılımı, dalgasayısı, IR ve Raman şiddet değerlerini içermektedir. FCART07 programı [4,5] kullanılarak hesaplanan kuvvet sabitleri üzerinden uygulanan SQM-FF ölçekleme işleminin yanında, ikinci bir amprik ölçekleme işlemi doğrudan hesaplanan harmonik dalgasayıları üzerinden gerçekleştirildi. Literatürde “İkili Ölçek Çarpanı” olarak tanımlanan bu ikinci ölçekleme işleminde  $1800 \text{ cm}^{-1}$  den daha küçük harmonik dalgasayıları bir ölçek çarpanı ile ölçeklenirken, bu ve üzerindeki dalgasayıları bir başka ölçek çarpanı ile ölçeklendirilmiştir [7].

### 1.3. FLUTAMIDE MOLEKÜLÜ ÜZERİNE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen literatür araştırması sonucunda flor elementinin farmakolojideki yeri, flor elementi içeren bir molekül olan ve ağırlıklı olarak prostat kanserinin tedavisinde kullanılan flutamide’in metabolize edilmesi, molekülün androjen reseptörü ve androjen hormonları üzerindeki etkileri, genel olarak kanser tedavisindeki yeri, üreme sistemi dışındaki diğer sistemler üzerindeki farmakolojik etkileri, “ters/yan” etkileri, ve molekül üzerine şu ana kadar yapılan moleküler spektroskopi ve moleküler modelleme çalışmaları, kapsamlı ve sistematik bir biçimde değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmeler ve elde edilen önemli bilgiler aşağıdaki alt başlıklarda özetlenmiştir.

#### 1.3.1. Flor Elementinin Farmakolojideki Yeri ve Önemi

Tıp alanındaki kimya uygulamalarında flor elementi metabolizma kararlılığını, biyolojik faydayı ve biyolojik hedef ile ilaç etken maddesi arasındaki etkileşmeyi daha iyiye götürmek amacıyla kullanılır. Sayısı hergeçen gün hızla artan anti-kanser ilaçlarının birçoğunda olduğu gibi, Flutamide (2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl] molekülü de flor içerikli bir moleküldür. Özellikle flutamide molekülü içinde de yer alan “fluoromethyl ( $\text{CF}_3$ )” fonksiyonel grubu ilaçların ve tarımsal kimyasalların etken maddeleri içinde en yaygın olarak bulunan flor içerikli bileşendir. Fluoromethyl grubu tüm sübstitentler (fonksiyonel gruplar) içinde “lipofilik (yağ absorbe edebilme)” özelliği en güçlü olandır ve “Cytochrome P450” enzimlerini bloke ederek metabolik bozunmayı yavaşlattığı bilinmektedir [8-11].



Flor elementi ve flor içerikli sübstientlerin, elementin eşsiz elektronegatiflik özelliği, boyut, yağ tutma kabiliyeti (lipofilik özellik) ve elektrostatik etkileşmelerinden dolayı organik bileşiklerin özellikleri üzerinde önemli etkiler oluşturduğu bilinmektedir. Elementin bu özellikleri sebebiyle flor içerikli ilaçların tüm ilaçlar içindeki yüzdesi giderek artmaktadır. 2001 de yapılan bir istatistiğe göre ilaçların %14.4 'ü flor elementi içermekte iken, 2014 de bu oran %25'e ulaşmıştır. Ağızdan emilim, metabolik reaksiyonların düzenlendiği anahtar önemdeki yerleşimler, oksidasyonun metabolik süreçlerinin bloke edilmesi gibi özellik ve fonksiyonlar, ilaç etken maddeleri içine flor atomlarının dahil edilmesi yoluyla iyileştirilebilir. Literatürde flor elementinin farmakolojideki yerini özetleyen önemli miktarda değerlendirme ("review") çalışması bulunmaktadır [12-20].

Metil grubu içindeki hidrojen atomlarının flor atomları ile yer değiştirmesi işlemi (trifluoromethyl sübstitüye edilmesi) ve "phenyl" yada diğer hetero halka ("heterocyclic") yapıları moleküller içindeki hidrojen atomlarının flor atomları ile yer değiştirmesi yeni bioaktif bileşiklerin keşfedilmesi için iyi bir strateji olarak görülmektedir. Kimyasal olarak, trifluoromethyl grubunun methyl grubuna kıyasla daha sterik ve elektrostatik yapısı, katalize olmuş metal-kompleks organik reaksiyonlarında atom ve moleküllerin uzaysal düzenini ("stereokimya") kontrol etme açısından "fluoromethyl" grubunu daha elverişli yapan temel etkenlerdir. Diğer yandan, phenyl halkasındaki beş hidrojen atomunun flor atomları ile yer değiştirmesi ile oluşan "pentafluorophenyl", yüksek seviyede bölgesel seçicilik (stereoselective) içeren reaksiyonların hazırlanmasında birdizi eşsiz nitelikte kimyasal özellikleri olan flor içerikli bir başka ilgi çekici bileşiktir [21-25].

Kimyasal bileşiklere flor atomu sübstitüye etmenin en önemli etkilerinden birisi bu atomun sübstitüye edildiği bileşiklerin asitlik ve bazlık derecelerini düzenlemesidir. MORGENTHALER vd. [26] flor elementinin amine ("R-NH") grubunun bazlık derecesi üzerindeki hafifletici etkisini üç halkalı thrombin inhibitörleri üzerinden kapsamlı bir biçimde açıklamıştır. Flor atomu sübstitüye edilerek bir bileşik üzerinde oluşturulan kimyasal değişimin, bileşiğin bağlanma kabiliyetini, farmakinetik özelliklerini ve biyolojik faydasını güçlü biçimde etkilediği literatürde rapor edilmiştir. Rapor edilen bir diğer önemli etki ise, flor elementinin sübstitüye edildiği bileşiklerin metabolik kararlılıklarını düzenlenmedeki faydadır. Özellikle, aromatik halka yapıları içeren bir ilaç etken maddesinde, halkalar içindeki hidrojenlerin flor atomları ile yer değiştirmesinin, o bileşiğin "Cytochrome P450" enzimleri

ile metabolizasyonunda ‘‘Oksidatif metabolik süreci’’ yavaşlatmada çok etkili bir strateji olduğu, bileşiklere flor süstitüye işleminin bu bileşiklerin hidrolitik metabolizasyonunu dikkate değer biçimde etkilediği rapor edilmiştir [11, 15, 27,28].

### 1.3.2. Flutamide Molekülünün Metabolize Edilmesi

‘‘Cytochrome P450’’ süper ailesi pekçok ilacın metabolizasyonuna dahil olan bir enzim grubunu tanımlamaktadır. Bu enzim ailesi üzerinde devam eden araştırmaların başlıca hedefi kanser tedavisi öncesinde farmakogenetik görüntülemeyi mümkün hale getirmektir. ‘‘Cytochrome P450-1A2 (CYP1A2)’’ insan karaciğerindeki toplam ‘‘CYP450’’ protein içeriğinin neredeyse %15’inden sorumludur. Erkeklerde ‘‘CYP1A2’’ nin kadınlara kıyasla daha yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. İnsan karaciğerinde ‘‘CYP450’’ proteinin büyük çoğunluğunu temsil eden ‘‘CYP3A’’ enzim ailesi pekçok dahili (testosteron, progesteron, costirol, oestradiol) ve harici bileşiklerin (steroidler, antidepressantlar, antibiyotikler, benzodiazepinler, kalsiyum kanal bloke ediciler, HMG-CoA enzim inhibitörleri ve anti-kanser ilaçları gibi, günümüzde kullanılan ilaçların %50 sinden fazlası) metabolize edilmesinden sorumludur [29-32].

Flutamide insanlarda ‘‘CYP1A2’’ enzimi ile ağırlıklı olarak ‘‘2-hydroxyflutamide’’ molekulne metabolize edilmektedir. Flutamide’in biyolojik aktivitesinin ve iyileştirici etkisinin onun ana metaboliti olan ‘‘2-hydroxyflutamide’’ ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Flutamide’in ‘‘Esteraz’’ enzimi yoluyla herhangi bir iyileştirici etkisi olmadığı rapor edilen ‘‘4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenylamine (FLU-1)’’ molekulne metabolize edildiği de bilinmektedir [33, 34-36]. Yakın bir zaman içinde GODA vd. [37] tarafından flutamide’in ‘‘FLU-1’’ metabolitinin insanlarda ‘‘CYP3A4’’ enzimi tarafından ‘‘N-hydroxyl FLU-1’’ isimli metabolite dnştrldğu rapor edilmiştir. Flutamide’in zararlı etkileri (‘‘toksikliği’’) ile onun metabolitleri arasındaki ilişki bir çok çalışmacı tarafından rapor edilmiştir. İnsanlarda ‘‘CYP1A2’’ enzim aktivitesinin bir işaretçisi olan ‘‘idrarda kafein metabolit oranı’’ parametresinin karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda aynı biçimde flutamide uygulanan normal karaciğer fonksiyonlarına sahip kontrol grubu üyelerine kıyasla önemli derecede daha düşük olduğu da OZONO vd. [38] tarafından açığa çıkarılmıştır. Bunun yanında, AIZAWA vd. [33] tarafından flutamide almakta olan prostat kanseri hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, karaciğer tahribatının (hepatositlik) ortaya çıkma sıklığı ile ‘‘FLU-1’’ plazma konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir.

SHET vd. [39] flutamide'in 2-hydroxyflutamide metabolize edilmesini sağlayan dominant cytochrome P450 enzimin CYP1A2 olduğu ancak aynı ailenin üyeleri olan CYP1A1 ve CYP1B1'inde sürece dahil olduğunu, karboksilesteraz enzimi tarafından metabolize edilen 4-nitro-3-(trifluoromethyl)-aniline (Flu-1)' in oluşumunun toksik etkiye doğrudan dahil olduğunu rapor etmiştir.

### 1.3.3. Flutamide Molekülünün Androjen Reseptörü Üzerindeki Etkileri

İnsan androjen reseptör geni kromozom Xq11-12 de yerleşen bir steroid hormon reseptör üyesidir. Bu gen benign epitel hücrelerinde ve de prostat kanserinin tüm aşama ve evrelerinde yer alır. Androjen reseptörü bir ligand-aktif transkripsiyon faktörüdür ve üç belirgin etki sahası ile tanımlanan 917 amino asit içeren bir makro moleküler yapıdır [40].

Androjen reseptör uyarımı bağlanan ligandlar ile başlatılır. Göreceli olarak zayıf bağlanma kabiliyeti olan testosteron hormonu doğal olarak bulunan bir androjen reseptör ligand'ıdır. Testosteron molekülü prostat içinde onun daha güçlü bir formu olan “dihydrotestosterone” molekülüne dönüştürülür [41,42].

Merkezi sinir sistemini de içeren çok çeşitli dokuların uygun biçimde gelişmesi ve fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için androjen hormonları gereklidir. Ayrıca, elde edilen kanıtlar yaşlanmaya bağlı androjen kaybının Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere sinir dokusunun bozunmasına bağlı olarak ortaya çıkan düzensizliklere katkı sağlayacağını göstermektedir. Organizma içinde oluşan iki başlıca androjen hormonu “testosteron” ve onun metaboliti “dihydrotestosterone (DHT)” dir. DHT'nin merkezi sinir sistemi içinde, “hipotalamusdaki nöronların farklılaşması”, “beyin korteksi”, “hipokampus filizlenmesi”, “uyarılara yanıt verebilirlik”, “sinir hücrelerinin stoplazmik uzantılarının gelişimi ve motor sinir hücrelerinin biçim ve yapılarının devamlılığı” gibi çok geniş ölçekli etkileri bulunmaktadır [43-56].

Her ne kadar bazı androjenik etkiler testosteron hormonunun estradiol'e dönüşümü sonrası östrojen hormon yolları ile açığa çıksa da, çoğu androjenik etkiler androjen reseptörünün (AR) doğrudan aktivite edilmesini gerektirir. Aktivite edilen androjen reseptörleri transkripsiyonu (klasik genom mekanizmaları) düzen içinde tutmak için hedef genlerde bulunan androjen yanıt elementleri ile etkileşime girebilir ve hücrel sinyal iletim yollarını aktivite edebilir [57-59].

Anti-androjen ajan moleküller (kısaca anti-androjenler) rekabetçi bir biçimde androjen reseptörlerine bağlanmak, androjen işbirliği ve fonksiyonunu engellemek için tasarlanırlar. Ancak bununla birlikte yeni veriler anti-androjenlerin sadece bir androjen karşıtı olarak işlev görmediğine işaret etmektedir. Anti-androjenler genel olarak “sterodial” ve “sterodial olmayan” şeklinde tanımlanan iki sınıfta toplanmaktadır [60,61].

Her ne kadar kısmi olarak androgen reseptörleri ile uyumlu içinde olan özellikler sergileseler de, sterodial anti-androjenler büyük oranda androjen reseptörlerine ve steroid reseptör ailesinin diğer üyelerine karşıt yönde işlevseliğe sahiptir. Bunun aksine, flutamide gibi sterodial olmayan anti-androjenler genel olarak androjen karşıtı aktivite sergilemeyen saf anti-androjenler olarak tanımlanır [62-63].

Flutamide keşfedilen ilk saf sterodial olmayan anti-androjen moleküldür. Flutamide molekülü ağızdan alındıktan kısa bir süre sonra onun farmakolojik etkisini ortaya koyan metaboliti olan “2-hydroxyflutamide” molekülüne metabolize edilir. Flutamide prostat içindeki androjen reseptörlerindeki androjen hormonlarının (testosterone and dihydrotestosterone) büyümeyi uyaran etkilerini bloke eden rekabetçi ve ters etkiye sahip kimyasal (“antagonist”) olarak davranır ve 1970 lerden itibaren prostat kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır [64-66].

Anti-androjen nitelikteki moleküller başlıca iki mekanizma ile etki gösterirler; bu mekanizmalardan birisi ligand yapıdaki androjen molekülünün androjen reseptöre bağlanmasının engellenmesi, diğeri ise, androjen reseptörünün androjen-bağımsız aktifliğinin engellenmesidir. İkinci mekanizma “hücre çekirdeğine ait koaktivatör proteinlerin etkinliğinin engellenmesi”, “baskılayıcıların aktivite edilmesi” ve “androjen hormonu tarafından düzenlenen çeşitli genlerin transkripsiyonunun engellenmesi” gibi çeşitli yollar ile ortaya çıkar [67]. LABRIE vd. [66] hem flutamide molekülünün hemde onun metaboliti olan 2-hydroxyflutamide’in bir androjen hormonu olan dihydrotestosterone’in hücrenin androjen reseptörüne bağlanmasını engellediğini ve onun hücre çekirdeğine taşınmasını azalttığını rapor etmiştir.

#### **1.3.4. Flutamide Molekülünün Kanser Tedavisindeki Yeri**

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletlerindeki erkeklerde en sık gözlenen kanser tipi olarak tanımlanmaktadır. Erken teşhisteki artışa karşın, hastalık hala erkeklerin %20 - %25 ‘nde metastaz oluşturmaktadır ve bu hastalarda 24 ila 36 ay arasında değişen bir yaşam ömrü

öngörülmektedir [68]. CHAN vd. [69] 2004 de yayınlanan çalışmalarında kanser'in erkek ölümlerinin ikinci başlıca sebebi olduğuna ve Amerika Birleşik Devletlerindeki erkek ölümlerinin sebepleri arasında prostat kanserinin beşinci sırayı aldığını rapor ettiler. JEMAL vd. tarafından 2008 de yapılan diğer bir istatistik çalışması tüm dünyada en sık gözlenen ikinci kanser türü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu istatistiğe göre dünyadaki erkek bireylerde gözlenen yeni kanser vakalarının %14'ünü prostat kanseri oluşturmaktadır [70].

Hasatlığın yaygınlığına karşın, prostat kanserinin oluşumunun tam mekanizması ve ilerleyişi hala belirsizdir. Normal hücre yapısından kötü huylu prostat epitel hücrelerine dönüşüm, normal hücre çoğalmasını ve başkalaşımını düzenleyen birkaç farklı moleküler yol içindeki, özellikle de androjen reseptör sinyalleşmesi içindeki, bir dizi genetik değişimleri içine alır. Prostat kanseri ile hücre içinde androjen duyarlılığı olan "MRP4/ABCC4" protein üretimi arasında doğrudan ilişki olduğu, kanserin ilerleyiş sürecinde bu protein'in üretiminde önemli artış olduğu, ancak androjen aktivitesi bloke edildiğinde "MRP4/ABCC4" protein üretiminde düşüş olduğu HO vd. [71] ve SHAND [72] vd. tarafından rapor edilmiştir.

Normal prostat hücrelerinden farklı olarak prostat kanser hücreleri tıbbi ve ilaç uygulaması altında androjen aktivitesinin azaltıldığı durumlarda hayatta kalmalarına imkan sağlayan moleküler değişimler oluşturabilmekte, seçici bir büyüme üstünlüğü kazanarak sonunda kanserin ilerlemesine ve hastanın ölüme sebebiyet vermektedir. Tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın, prostat kanserinin androjen-bağımlı durumdan androjen-bağımsız duruma evrilmesi için zorunlu olan hücresel ve moleküler olaylar hakkında bilgi miktarı hergeçen gün biraz daha artmaktadır [73].

Günümüzde prostat kanserinin tedavisinin temel dayanak noktası "Toplam Androjen Blokasyonu (Total Androjen Blockade - TAB)". Bu hormonal tedavinin amacı testis kaynaklı testosteron üretiminin engellenmesi ve böbrek üstü bezlerden kaynaklı androjen etkisinin bloke edilmesidir. Kısaca "TAB" olarak tanımlanan bu tedavi, cerrahi kastrasyon işlemi veya bir kimyasal kastrasyon işleminin ardından böbreküstü bezlerden kaynaklı androjenin prostat hücreleri içindeki androjen reseptörleri (tutucuları) yoluyla ortaya çıkan etkilerinin engellenmesinden oluşmaktadır. "Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTIC)" tarafından 1998 de verilen değerlendirme raporunda metastaz durumdaki prostat kanseri hastalarında "Goserelin Acetate" ve "Flutamide" uygulaması ile yapılan tedavinin cerrahi kastrasyona

kıyasla daha iyi sonuçlar verdiği açıklanmıştır. Bunun yanında “Birleşik Devletler Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG)” tarafından 1989 da yapılan değerlendirmede prostat kanseri tedavisinde “Leuprolide Acetate + Flutamide” uygulamasının “Leuprolide Acetate + Plasebo” uygulamasına kıyasla daha etkili olduğu ortaya koyulmuştur. Her ne kadar literatürde “TAB” olarak tanımlanan tedavi yöntemi konusunda tam bir anlaşma oluşmamış olsa da, şu ana kadar literatürde yer alan çalışmalar dikkate alındığında steroidal olmayan anti-androjenlerin içinde yer aldığı “TAB” tedavisinin faydalı olduğu konusunda yaygın bir kanı oluşmuştur [74].

Prostat kanserinin gelişimi başlangıçta androjen hormonuna bağımlılık gösterdiğinden, hastalığın ilerlemesini durdurmak/yavaşlatmak amacıyla yapılan androjen seviyesinin düşürülmesine dayalı tedavide “Flutamide”, “Nilutamide” ve “Bicalutamide” gibi içeriğinde flor elementi bulunan anti-androjen moleküller yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu moleküller tümör hücrelerinin programlı ölüm sürecini başlatabilmekte ve böylece prostat kanseri için iç salgı sistemine dayalı tedavinin temelini oluşturmaktadır [75-78].

Flutamide androjenik etkisini androjen hormonlarının hedef dokular içine alınmasının engellenmesi ve/veya androjen hormonlarının hedef dokulara bağlanmasının engellenmesi biçiminde sergiler. NERI [79] tarafından, günlük olarak kilogram başına 1-50 mg flutamide’in, üreme kabiliyeti etkilenmemiş erkek farelerin sperm keseciğini ve prostat ağırlıklarını küçülttüğü rapor edilmiştir. Bu araştırmacı flutamide’in farelerin prostatlarındaki DNA sentezi oranını diğer steroid anti-androjenlere kıyasla daha yüksek derecede düşürdüğünü rapor etmiştir. Aynı çalışmada ağızdan verilen flutamide’in dört hafta boyunca günde üç defa uygulanmasının iyi huylu prostat büyümesini (“benign” tip prostat hiperplazisi) ve habeş maymunu (“babun”) tipi prostat büyümesini azalttığını tespit edilmiştir.

GARCIA vd. [80] mesane kanserinin tedavisinde flutamide molekülünü içeren yeni bir tedavi yöntemi önermiştir. Araştırmacılar, anti-androjen flutamide ile “Protein aggregate magnesium-ammonium phospholinoleate-palmitoleate anhydride (P-MAPA)” molekülünü bir arada kullandıkları bu yöntemde mesane kanserine ilişkin semptomlarda ve hedef protein seviyelerinde diğer alternatif tedavilere kıyasla daha iyi sonuçlar elde ettiklerini rapor ettiler.

Cytochrome P450 (CYP1B1)” enziminin kanserojen maddelerin ve karaciğer için zararlı maddelerin metabolize edilmesine dahil olduğu ve insan “CYP1B1” proteinin farklı türden

tümörlü dokularda tespit edildiği ancak normal dokularda veya karaciğerde bulunmadığı ROCHAT vd. [81] tarafından rapor edilmektedir. Araştırmacılara göre bu durum “CYP1B1” proteininin özellikle hedef hücrelerde antikanser ajanlara dönüşebileceğine işaret etmektedir. Araştırmacılar klinik uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan 12 anti-kanser ilaç üzerinde yaptıkları incelemeler sonucunda, “CYP1B1” aktivitesini engelleyebilen dört ajandan birisinin (Flutamide, Paclitaxel, Mitoxantrone ve Docetaxel) flutamide olduğunu ve diğer üç ajana kıyasla çok daha düşük dozlarda bunu başarabildiğine işaret etmektedir.

LEE vd. [82] flutamide’in aktif metabolid’i olan “hydroxyflutamide” molekülünün “Androjen Reseptör negatif” olarak tanımlanan “DU145 prostat kanser” hücrelerinde mitojen aktivite edilmiş protein kinazını (“MAPK”) indükleyebileceğini gösterdiler. Bunun tersine, WANG vd. [83] flutamide’in “LNCaP” prostat kanseri hücrelerinde hücre döngüsünün ilerleyişini engelleyen bir inhibitör olan hücre döngüsü ile ilişkili “CDKN1A” geninin ekspresyonunu arttırdığını gösterdiler. Bu veriler prostat kanseri hücrelerinde flutamide’in gen ekspresyonu üzerinde hücre tipine bağlı kompleks etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

KOCH vd. [84] Amerika Birleşik Devletlerinin “Food and Drug Administration” kuruluşu (FDA) tarafından onaylı bir anti-androgen olan flutamide (ticari adı Euclexin) molekülünün aynı zamanda Aril hidrokarbon reseptörünün (AhR) transkripsiyon aktivitesini ve insan karaciğer kanseri hücrelerinde AhR-bağımsız büyümeyi engelleyen etkileri başlatan bir ligand olduğunu ve flutamide’in yalnızca androjen reseptör (AR)-pozitif kanser türlerinde değil aynı zamanda karaciğer kanseri gibi dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )’e duyarlı AhR-pozitif kanser türleri üzerinde de etkili olabileceğini rapor ettiler. Araştırmacılar çeşitli kanser hücrelerinin flutamide tedavisine verdikleri cevapları inceledikleri çalışmalarında, beklendiği gibi, flutamide’in “LNCaP” prostate kanseri ve “MCF-7” göğüs kanseri hücrelerinin yayılmasını önlediğini rapor ettiler. Flutamide’in tümör yayılmasını önlemede en güçlü etkilerinin insan karaciğer hücrelerini etkileyen ölümcül “HepG2” tümörlerinde gözlemlendiği aynı araştırmacı grubu tarafından rapor edilmiştir. Kanser hücrelerinin sayısındaki azalma, kanserli hücrelerin programlı hücre ölümü (“apoptosiz”) gerçekleştirilmesi veya yayılmalarının engellenmesinden kaynaklıdır. KOCH vd. [84] flutamide’in gözlenen etkilerinin bu iki yoldan hangisi ile gerçekleştiğini belirlemek için yaptıkları çalışmada, flutamide’in “HepG2” kanser hücrelerinde yayılmayı engelleyici etki sergilediğini, ancak apoptosiz oluşturmadığını belirlediler.

### 1.3.5. Flutamide Molekülünün Diğer Farmakolojik Etkileri

REINER vd. [85] tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada flutamide molekülünün androjen-bağımlı androjen reseptör toksitliği önleyici etki sergilediği, “Spinal” ve “bulb tipi (soğansı)” kas erimesi (SBMA) hastalığı olan farelerin yaşam ömürlerini önemli derecede uzattığı ve bu bulgulara bağlı olarak flutamide’in insanlarda SBMA hastalığının tedavisinde flutamide ve benzer anti-androjen moleküllerin iyileştirici potansiyeli olduğu rapor edilmiştir.

LU vd. [86] diş etindeki aşırı büyümede androjen reseptörünün rolünü anlamak amacıyla fareler üzerinde yaptıkları deneylerde, Flutamide molekülünün “Nifedipine” and “Interleukin-1b” etkisine bağlı olarak dişeti bağdokusu hücrelerinde gözlenen aşırı kolejen üretimini engellediği sonucuna varmıştır.

Flutamide’in tekrar eden kan zehirlenmesinden (“Septisemi”) kaynaklı ölümü azaltmak amacıyla bir destekleyici ilaç olarak kullanıldığı literatürdeden bilinmektedir. Güneş/sıcaklık çarpması pekçok açıdan septik şok’a benzerlikler içerdiğinden, güneş çarpması veya sıcaklık etkisiyle ortaya çıkan çoklu organ yetmezliği semptomlarının ve ilişkili ölümlerin sayısının flutamide tedavisi ile azaltılabileceği LIN vd. [87] tarafından rapor edilmiştir. Araştırmacılar sıcaklık çarpmasına maruz bırakılan fareler üzerinde yaptıkları bu çalışmada, flutamide’in i) total hipotermiyi önemli derecede hafiflettiği, ii) hipotalamus, dalak, karaciğer ve böbrek içindeki ölü hücre sayısını azalttığı, iii) toksik oksidasyona sebep olan radikallerin plazma indeksini düşürdüğü, organ tahribatının plazma indeksini azalttığı, v) plazma sistemik iltihaplaşmaya yanıt veren molekülleri azalttığı, vi) akciğerdeki parçalı çekirdekli nötrofil iltihaplanma indeksini azalttığı sonuçlarına ulaştılar. Araştırmacılar bu sonuçlara dikkate alarak, flutamide’in güneş/sıcaklık çarpması hastalığı olan farelerin veya sıcaklık çarpmasının ilk evresinde bulunan hastaların tedavisi için doğal bir ajan olabileceğini ileri sürmüştür.

Güncel literatürde flutamide molekülünün “Hirsutism (kılınma)”, “sivilce sebore (deri hastalığı)” gibi çeşitli hiperandrojen vakalarının ve “saç dökülmesinin (kellik)” tedavisinde başarılı biçimde kullanıldığını ortaya koyan yayınlanmış önemli sayıda çalışma mevcuttur [88-94].

Polikistik yumurtalık sendromu (“PKYS”) regil düzensizliklerinin en genel sebebi olup, kısırlık, regil seyrekliği veya yokluğu, hirsutizm ve sivilce yada sebore gibi semptomlar ile karakterize edilir. PKYS sendromu olan kadınların neredeyse yarısının obez, diğer yarısının



ise diabet olduğu ve insülin direncinin PKYS li hastalarda genel bir bozukluk olduğu rapor edilmiştir [95-97]. FRANK vd. [98] tarafından yapılan bir çalışma PKYS nin İtalyadaki genç kadınların %6 - %7'sini etkileyen genel bir klinik bozukluk olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada PKYS'nin kronik biçimde yumurtalıklarda yumurta oluşmaması ve hiperandrojenizm problemlerini de içine alan çok sayıda iç salgı bezleri ve metabolizma anormalileri ile kendini gösterdiği rapor edilmektedir. PARADİSİ vd. [99] tarafından hiperandrojen problemi olan PKYS hastalar için uzun vadede flutamide'in yumurtalıklarda kronik biçimde yumurta oluşmama sorununun tedavisinde ve regil döngüsündeki düzensizlikleri düzeltmede tatmin edici olduğu rapor etmiştir. MOGHETTI vd. [100], SHAW vd. [101] flutamide'in kadınlarda hirsutizm (kılınma), idopatik hirsutizm, polikistik yumurtalık sendromu ve sivilce gibi hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu rapor ettiler. MOGHETTI vd. [100] çalışmalarında serum Prostat Sifesifik Antijen (PSA) seviyelerinin hirsutizm sorunu yaşayan kadınlarda normal olanlara (kontrol grubu) kıyasla belirgin derece yüksek olduğunu ve flutamide'in serum PSA seviyelerini aşağıya çekmede etkili olduğuna ve hirsutizm probleminin tedavisinde kullanılabileceğine işaret ettiler. Flutamide'in standard ve düşük dozlarda kullanıldığında, idopatik hirsutizmi veya yumurtalıkta hiperandrojenizmi olan hastalarda saç büyümesini azaltmada etkili olduğu MOGHETTI vd. ve DODIN vd. tarafından rapor edilmiştir [100,102].

IBANEZ vd. [103] yumurtalıkta aşırı yüksek androjen sendromu olan ergenlerde düşük doz flutamide + metformin tedavisinin aşırı şişmanlık ve azalan yağ kütlesini içeren anormalliklerin büyük bir bölümünü hafiflettiğini rapor etmiştir. Düşük "bel / Kalça oranı" bayanlar açısından insülin hassasiyetinin, aşırı yüksek androjenin (hiperandrojenizm) ve hipersomatotropizm'in yokluğunun bir göstergesidir.

NIGYEN vd. [104] tarafından flutamide'in hücreleri seçici biçimde travmalara ve hasara karşı koruduğu, androjen hormonlarına benzer biçimde, flutamide tarafından sağlanan bu korumanın androjen reseptörleri vasıtasıyla ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bu araştırma grubu ve de diğerleri [57,105,106] tarafından nörotik olmayan hücreler üzerinde yapılan çalışmalar en azından bazı hücre tipleri için anti-androjenlerin androjenler tarafından uyarılan anlık hücresel sinyalleşme faaliyetleri için destekleyici özellikler sergileyebileceğine işaret etmektedir.

Fare deneyleri düşük dozda (10 mg – 30 mg) uygulanan Flutamide'in erkek bireylerde kan basıncı üzerinde herhangi bir etkisi olmazken dişi bireylerin kan basıncını önemli derecede düşürdüğünü ve dişilerde yüksek tansiyona karşı koruyucu etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Dişi fare yavruları üzerinde yapılan deneyler fluatmide'in tansiyon düşürücü (anti-hipertansiyon) etkisinin androjen bağımsız olduğuna işaret etmektedir [107]. Sprague Dawley" olarak isimlendirilen fareler üzerinde yapılan son deneyler uygulanan doza bağlı olarak flutamide'in ana atardamar ("aort") ve küçük kan damarları üzerinde geveşetici etkisi olduğunu ortaya koymuştur [108]. CAPLEA vd. tarafından [109] flutamide'in erkek farelerde sodyum etkisiyle kan basıncında gözlenen artışı tersine çevirebileceği ileri sürülmektedir.

#### 1.3.6. Flutamide Molekülünün Yan Etkileri

1989 dan bugüne prostat kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. İlaç olarak gösterdiği etkiye karşın, kişinin biyolojik yapısına özgün olarak %1 den daha az bir sıklıkla ortaya çıkan karaciğer tahribatına (hepatoksik etki) ilişkin tartışmalar devam etmektedir. Çoğu durumda, flutamide kaynaklı olarak meydana gelen karaciğer fonksiyon bozukluğu akut (ani) değildir ve kabaca 4 aylık gecikme dönemi ile gözlenmektedir. Flutamide safra kanalı tıkanmasına, sarılığa ve karaciğer nekrozuna sebep olabilmektedir. Karaciğer üzerindeki tahribatına bağlı olarak Amerika Birleşik Devletlerinin "Food and Drug Administration (FDA)" kurumu tarafından 1999 de flutamide üzerine bir "kara kutu uyarısı (black box warning)" konulmuştur [110].

KAUIDES vd. [111] yüksek doz flutamide uygulamasının nefes darlığı ve siyanoz (oksijen azlığına bağlı olarak deri mukozasının morarması) rahatsızlıklarına sebep olduğunu rapor ettiler.

Flutamide'in en sık gözlemlenen ters etkileri arasında jinekomasti (erkeklerde meme büyümesi; görülme sıklığı : >%10) ve geçici mide-bağırsak sistemi rahatsızlıkları (ishal, bulantı, kusma ; görülme sıklığı : ~%10) bulunmaktadır. Bu yan etkilerin yanında, ister tek ajan olarak isterse bir "LHRH" anti-hormon ilacı ile birlikte verilsin, flutamide'in genel olarak güvenli ve iyi biçimde tolere edilebilen bir ilaç etken maddesi olduğu rapor edilmektedir [112,113].

Prostat kanseri hastalarına flutamide uygulamasının "methemoglobinemi" ye sebep olduğu farklı araştırma grupları tarafından rapor edilmiştir. Methemoglobinemi'nin klinik işaretleri

ve belirtileri kan içindeki methemoglobin (Met-Hb) konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir; %15 den büyük konsantrasyon siyanoz (oksijensizliğe bağlı olarak deride morarma) ile ilişkilendirilir ve klinik olarak flutamide uygulaması ile bağlantılı bulunur. Konsantrasyon %20 - %45 arasında olduğunda baş ağrısı, atalet, taşikardi (kalp atış hızında artış), halsizlik ve baş dönmesi şikayetleri gözlenir. Yüksek konsantrasyonlar nefes darlığı, asidoz (kanın asitlenmesi), kardiak aritmi (kalp ritminde bozukluk), kalp yetmezliği, nöbetler ve koma'ya sebep olurken, %70 in üzerindeki konsantrasyonlarda ani ölüm de gerçekleşebilmektedir [114-121].

OMEZZINE vd. [122] ve MCINTYRE vd. [123] tarafından fareler üzerinde yapılan deneylerde Flutamide'in rahim içindeki yavru üzerine uygulanması sonucunda erkek farelerin testis gelişiminde ve yardımcı cinsel salgı bezleri üzerinde büyük değişimlerin gözleendiği rapor edilmiştir. Deneyler Flutamide'e maruz kalmanın, üreme organı ağırlığında azalmanın eşlik ettiği makroskobik lezyonlar, testislerde sperm üretiminde gözlenen orta seviyelerden ciddi seviyelere varan düşüş hikayeleri içeren anormal değişimlere sebep olabildiği rapor edilmiştir. Testislerde gözlenen bu tip lezyonların alınan flutamide dozajına bağlı olduğu, makroskopik seviyede testis ağırlığında gözlenen önemli düşüşün sperm oluşumu döneminde yüksek dozda (günde 50 mg / kg ) flutamide alındığında ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu yüksek dozun altındaki dozlarda testis ağırlığında flutamide'e bağlı önemli bir azalma gözlenmesede, testis içindeki "seminiferous" tüplerindeki üreme hücrelerindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan daralmayla karakterize olan lezyonlar gözlenebilmektedir.

### **1.3.7. Flutamide Üzerine Moleküler Spektroskopik ve Moleküler Modelleme**

#### **Çalışmaları**

Katı formdaki flutamide molekülünün geometri parametreleri CENSE vd. [124] tarafından deneysel X-Işını Kırınımı yöntemiyle belirlenmiştir. Araştırmacılar aynı çalışmada AM1 (Austin Model 1) ve PM3 (Parametrik Method 3) semi-empirik hesaplama yöntemleri kullanılarak elde ettikleri geometrik parametreleri deneysel olarak elde ettikleri değerlerle karşılaştırarak, AM1 ve PM3 hesaplama yöntemlerinin flutamide'in yapısal özelliklerinin belirlenmedeki performanslarını değerlendirmiştir. Fluoromethyl (CF<sub>3</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>) ve methyl (CH<sub>3</sub>) grupları dışında flutamide'in hemen hemen düzlemsel bir molekül olduğu rapor edilen çalışmada, nitro grubunun phenyl halka düzlemine göre 32° - 36° lik torsiyon açıları ile konumlandığı ve bu dikkate değer düzlem dışı konumlanmanın nitro ve fluoromethyl grupları

arasındaki sterik etkileşmelerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Araştırma grubunun X-Işınımı kırınımı tekniği ile elde ettiği sonuçlara göre, katı formdaki flutamide molekülleri arasında NH..O ve CH..O tipi hidrojen bağları mevcut olup, CH..O hidrojen bağları katı formda flutamide moleküllerinin çatallı bir heliks yapı oluşturmasına sebep olmaktadır. Çalışmada semi-empirik yöntemler ile belirlenen kararlı moleküler yapıların kristalografik olarak saptanan konformasyonlar ile iyi bir uyum sergilediği, PM3 yönteminin nitro grubuna ait geometrik parametreleri daha iyi modellediği ancak buna karşın, AM1 yönteminin PM3 yöntemine kıyasla moleküller arası CH..O hidrojen bağlarını daha iyi modellediği çalışmada yapılan önemli tespitlerdir. Phenyl halkası içindeki hidrojen atomları için AM1 ve PM3 yöntemleri ile hesaplanan etkin yüklerin bu atomların hidrojen bağı oluşturma eğilimlerini değerlendirmede kullanıldığı çalışmada, amide grubu içindeki carbonyl (C=O) ile phenyl halkası içindeki ona komşu hidrojen atomu arasında CH..O tipi iç hidrojen bağının varlığına ve amide grubunun düzlemsel yapısına işaret edilmiştir. Bununla birlikte Nitro (NO<sub>2</sub>) ve fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) grupları arasındaki etkileşmeleri ve dolayısıyla da flutamide'in konformasyon özelliklerini PM3 hesaplama yönteminin AM1'e kıyasla deneysel bulgularla daha iyim uyum sağlayacak biçimde modelleyebildiği, ancak molekül içi CH..O hidrojen bağının uzunluğunun AM1 yöntemiyle daha doğru biçimde modellenilebildiği de rapor edilmektedir.

MAHMOUD vd. [125] tarafından serbest haldeki flutamide molekülünün denge durumu geometrik parametreleri PM3 teori düzeyinde hesaplanmıştır. Flutamide için bu teori düzeyinde hesaplanan dipol moment, toplam enerji, Entalpi enerjisi ve iyonlaşma potansiyeli değerlerinin de rapor edildiği çalışmada, molekülün titreşimsel modlarına ait dalgasayıları ve karşılık gelen işaretlemeler verilmektedir. Teorik moleküler modelleme hesaplamalarına dayanan bu çalışmada herhangi bir deneysel ölçüm sonucu rapor edilmemiştir. Molekülün bazı titreşimsel modları için PM3 yöntemi ile hesaplanan dalgasayılarının karşılık gelen deneysel dalgasayılarından oldukça büyük miktarda saptığı görülmektedir; PM3 teori düzeyinde hesaplanan dalgasayıları C=O bağ gerilme titreşimi için 1940 cm<sup>-1</sup>, N-O gerilme titreşimi için 1911 cm<sup>-1</sup> ve phenyl halkasının nefes alma titreşimi için ("ring breathing") 1783 cm<sup>-1</sup> dir ve bu değerler molekülün bu üç temel titreşimi için deneysel olarak gözlenen değerleri çok üstündedir.

BAIAS vd. [126] “Castep” bilgisayar programını kullanarak gerçekleştirdikleri geometri optimizasyonu ve kimyasal kayma hesaplamalarından elde ettikleri teorik verileri ve deneysel  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümlerinden elde ettikleri spektral verileri flutamide molekülünün olası konformerlerinden en kararlı olanını saptamak için kullandılar. Genel Gradyent Düzeltilmiş Yaklaşımını (GGA) kullanan bir Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi olan PBE (Perdew Burke Ernzerhof) ile gerçekleştirilen bu hesaplamalarda molekül sisteminin elektronik dalga fonksiyonu düzlem dalga baz fonksiyonlarının bir lineer toplamı biçiminde tanımlanmıştır. Çalışmada flutamide’de kaydedilen deneysel  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında gözlenen bandların tam bir işaretlemesi verilmiştir.

Bir diğer önemli deneysel NMR çalışması TAKEGAMI vd. [127] tarafından rapor edilmiştir.  $^{19}\text{F}$  izotopu doğal biyolojik bileşikler içinde bulunmadığından ve buna bağlı olarak bu izotop ile ilişkili NMR bandların diğer elementlerden kaynaklanan NMR bandları ile etkileşimi söz konusu olmadığından, deneysel  $^{19}\text{F}$ -NMR tekniği içerisinde fluoromethyl grupları içeren bileşikler ve biyolojik aktif moleküller arasındaki etkileşimleri incelemeye kullanılan güçlü spektroskopik yöntemlerden birisi olarak görülmektedir. Araştırmacılar bu çalışmalarında  $^{19}\text{F}$ -NMR spektroskopik tekniği ile sulu çözeltiler içindeki flutamide molar konsantrasyonunun ( $K_p$  değeri) deneysel olarak saptanabileceğini gösterdiler.

Flutamide molekülünün denge durumundaki kararlı konformasyonlarının belirlenmesini, karşılıklı gelen geometrik parametrelerinin saptanmasını, oda sıcaklığında kaydedilen deneysel Infrared (IR) ve Raman spektrumlarının analizini amaçlayan önemli bir çalışma BADAWI vd. [128] tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar elde ettikleri deneysel spektrumların analizinde B3LYP/6-311G(d,p) ve MP2/6-311G(d,p) teori düzeylerinde elde ettikleri hesaplama sonuçlarına (harmonik dalgasayıları ve Potansiyel enerji dağılımı (PED) değerleri) ve daha önce literatürde flutamide için rapor edilen işaretlemeleri temel aldılar. Bu çalışmada hesaplanan harmonik dalgasayılarının deneysel olarak gözlenen dalgasayıları ile uyumlu hale getirilmesi için herhangi bir amprik düzeltme işlemi yapılmamıştır. Çalışmada kaydedilen ve hesaplanan IR ve Raman spektrumları arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmamış ancak, gözlenen ve hesaplanan dalgasayıları arasındaki oranlar rapor edilmiştir. Çalışmada flutamide molekülünün serbest halde dört farklı konformere sahip olduğu ve bunlardan ikisinin gaz fazda toplam molekül popülasyonunun sırasıyla %65 ve %28’ini oluşturduğu rapor edilmiştir. Bunun yanında aynı çalışmada molekülün belirlenen en kararlı

konformerleri için fluoromethyl ( $CF_3$ ) ve nitro ( $NO_2$ ) gruplarının birbirine göre ‘‘Cis’’ pozisyonda konumlandığı rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada gerçekleştirdikleri geometri optimizasyonu hesaplamalarında flutamide’in giriş (input) geometrisini daha önce CENSE vd. [124] tarafından yayınlanan X-Işını kırınımı yöntemiyle saptanan deneysel geometrik parametrelerden oluşturdular.

Flutamide molekülünün denge durumu geometrik parametrelerinin, NMR (kimyasal kayma değerleri) ve titreşimsel spektral verilerinin (harmonik dalgasayıları, IR şiddet değerleri ve modlara ait potansiyel enerji dağımlımları (PED)), B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde hesaplandığı önemli bir alışma MARIAPPAN vd. [129] tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, temel elektronik düzeydeki flutamide molekülünün denge durumu geometrik parametreleri, B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde Gaussian-03 bilgisayar programı ile gerçekleştirilen bir geometri optimizasyonu (Opt) hesaplaması ile teorik olarak elde edilmiştir. Bu hesaplamada flutamide için CENSE vd. [124] tarafından deneysel olarak belirlenen geometrik parametreler (X-işını kırınımı yöntemi ile elde edilmiş olan) hesaplamanın giriş verileri olarak (input data) kullanılmıştır. Çalışmada molekülün kararlı konformerlerinin belirlenmesini amaçlayan bir konformasyon analizi çalışması yer almamasına karşın, flutamide için teorik olarak elde edilen geometrik parametrelerinin molekülün oda sıcaklığında en kararlı durumuna karşılık geldiğı rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada belirledikleri kararlı yapı için yine Gaussian-03 programını kullanarak aynı teori düzeyinde ‘‘Harmonik frekans (Freq)’’, ‘‘NMR kimyasal kayma (GIAO) hesaplaması’’ ve ‘‘UV-Görünür bölge spektral geçiş (TD-DFT)’’ ve ‘‘Yük dağılımı (NBO)’’ hesaplamaları gerçekleştirmiştir. Gaussian-03 programı ile yapılan bu hesaplamaların yanında flutamide molekülünün normal titreşim modlarına ait potansiyel enerji dağılımı (PED) değerlerinin VEDA4 programı kullanılarak hesaplandığı rapor edilmiştir. Çalışmada B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde hesaplanan harmonik dalgasayıları ile bu dalgasayılarının bir ölçek çarpanı ile çarpımından elde edilen iyileştirilmiş dalgasayılarının deneysel olarak gözlenen IR ve Raman dalgasayıları ile olan uyumu rapor edilmektedir. Bu çalışmada ölçekleme işlemlerinin doğrudan hesaplanan dalgasayıları üzerinden gerekleştirildiğı ancak hesaplanan harmonik kuvvet sabitleri matrisi (Hessian matrisi) üzerinde ve dolayısıyla da hesaplanan PED değerleri, IR ve Raman şiddet değerleri üzerinde herhangi bir iyileştirme işlemi yapılmadığı görülmektedir. Bunun yanısıra, bu çalışmadaki hesaplamaların yalnızca B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde yapılmış olması, kullanılan teori düzeyine (method/baz

fonksiyon çifti) bağlı olarak oluşan hesapsal hataların (baz set etkisi, elektron korelasyonu etkisi, method içinde kullanılan yaklaşımların etkisi ve diğer faktörlerden kaynaklı hatalar) analizi açısından önemli bir eksikliklerdir. Çalışmada flutamide molekülü için bazı elektronik yapı parametrelerinin (band genişliği, stabilizasyon enerjisi) moleküler orbital teori ve Koopman Teoremi çerçevesinde ve B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde hesaplandığı, molekülün (ethanol ve methanol içinde) deneysel olarak kaydedilen UV-Görünür bölge spektrumlarında yer alan bandların bir açıklamasının aynı teori düzeyinde yapılan TD-DFT hesaplamalarının sonuçlarına dayandırıldığı görülmektedir.

Bu durum flutamide'in fotokimyasal davranışı ile ilgili yeterli miktarda verinin bulunmayışına bağlanmakta, ve bu açıdan SORTINO vd. [130] tarafından flutamide'in fotokimyasal davranışı üzerine yapılan çalışma literatüre önemli katkı sağlamaktadır; araştırmacılar bu çalışmalarında ZINDO semi empirik hesaplama yöntemi ile gerçekleştirdikleri elektronik yapı hesaplamalarından elde ettikleri teorik verileri flutamide'in kaydedilen UV spektrumunda gözlenen bandlarını işaretlemeye ve böylece molekülün fotokimyasal davranışını analiz etmeye kullandılar. Araştırmacılar fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) grubunun hem temel elektronik düzeyde hem de elektronik olarak uyarılmış düzeylerinde molekülün geometrisi üzerinde anahtar rol oynadığını, nitro (NO<sub>2</sub>) grubunun phenyl halkasına hemen hemen dik açıda konumlandığını, nitro grubu ile phenyl halkası arasında bir yük transferi ("kojugasyon") bulunmadığını rapor ettiler.

### **1.3.8. Flutamide-Nanotüp Yapıları Üzerine Moleküler Spektroskopi ve Moleküler Modelleme Çalışmaları**

Diğer anti-androjen ilaçlarda olduğu gibi flutamide de su ortamında düşük çözünürlüğe sahiptir. Molekülün ilaç etkisinin düşük çözünürlüğünden dolayı verimli biçimde kullanılamaması problemini aşmanın bir yolu olarak ilacın çözünürlüğü çok daha yüksek olan karbon nanotüplerine bağlanarak hücre ve dokulara aktarılması iyi bir yöntem olarak görülmekte ve literatürde bu amaçla yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Flutamide'in fonksiyonolize edilmiş olan "Tek duvarlı karbon nanotüpler (SWCNT)" tarafından absorpsiyonunu inceleyen bir çalışma KAMEL vd. [131] tarafından rapor edilmiştir; bu çalışmada araştırmacılar, flutamide ile karbon nanotüpler arasındaki hidrojen bağlarının enerjilerini, oluşan komplekslerin geometrik parametrelerini ve bazı elektronik yapı parametrelerini (Band genişliği, dipol moment, kimyasal sertlik, elektro negatiflik, elektroflik

indeks) Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) ne dayalı hesaplama yöntemlerini kullanarak hesapladılar. Bu bilgisayar temelli hesaplamalar “Gaussian-03” programı kullanılarak B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar aynı teori düzeyinde gerçekleştirdikleri “Natural Bonding Orbital (NBO)” hesaplamaları ile de inceledikleri “SWCNT” karbon nanotüp ve flutamide arasındaki yük transferlerini teorik olarak saptadılar. Diğer yandan araştırmacılar molekül içi yük dağılımını ve atomik yükleri belirlemek için BADER [132] in “Quantum theory of atoms in molecules (QTAIMs)” olarak tanımlanan hesaplama modelini B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde elde edilen verilere uyguladılar. Bu ikincil bilgisayar hesaplamalarında “AIM2000” programı [132] kullanılmıştır. Aynı çalışmada flutamide molekülleri ile karbon nanotüpleri arasındaki etkileşme üzerinde ayna simetrisi (“chirality”) etkisi, moleküler dinamik simülasyon (MD) hesaplamaları yardımıyla aydınlatılmıştır. Gromacs 4.5.5 programı [133] kullanılarak gerçekleştirilen bu bilgisayar simülasyonlarında, “CHARMM27” kuvvet alanı parametreleri kullanılmıştır.

ELGINDY vd. [134] laboratuvar ortamında (“in vitro”)  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD)’in ve hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrin (HP $\beta$ -CD) nanotüplerinin flutamide’in çözünürlüğünü artıran kompleks yapıları oluşturabilme kabiliyetlerini incelediler. “Differential scanning calorimetry (DSC)” ve and “X-ray diffractometry (XRD)” spektroskopi tekniklerinin kullanıldığı bu çalışmada araştırmacılar elde ettikleri flutamide-( $\beta$ -CD) ve flutamide-(HP $\beta$ -CD) kompleksleri içinde flutamide’in bütünüyle amorf bir yapı sergilediğini saptadılar. Çalışmada flutamide ile ( $\beta$ -CD) ve (HP $\beta$ -CD) nanotüpleri arasındaki etkileşmelerin analizinde FT-IR spektroskopi tekniği ile elde edilen deneysel IR spektrumlarından yararlanılmıştır. Rapor edilen IR verileri, flutamide ile ( $\beta$ -CD) ve (HP $\beta$ -CD) nanotüpleri arasındaki etkileşmenin liyofilize edilmiş (yüksek vakum altında dondurularak oluşturulan) kompleks içinde meydana geldiğini işaret etmiştir. Araştırmacılar bu çalışmaya konu olan flutamide- $\beta$ -CD ve flutamide-HP $\beta$ -CD komplekslerinin yapı ve boyutlarını “Scanning electron microscopy (SEM)” yöntemi ile de deneysel olarak incelemiştir. Çalışmada, HP $\beta$ -CD nanotüplerinin flutamide’in su içindeki çözünürlüğünü  $\beta$ -CD nanotüplerine kıyasla yaklaşık olarak 10 kat daha yukarıya çekebildiği, ve flutamide’in sudaki çözünürlüğünün ortamdaki cyclodextrin (CD) konsantrasyonuna lineer olarak bağlı olduğu rapor edilmiştir.

SMITH vd. [135] flutamide in ilaç olarak karakteristiklerini çeşitli çözücüler ve  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) içinde incelediler. Bu çalışmada flutamide molekülünün  $\beta$ -CD ile birlikte



yer aldığı kompleks yapılar UV-Görünür bölge, Florometri, Frourier Transform-Infrared (FT-IR), <sup>1</sup>H NMR, SEM, DSC ve AM1 yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada incelenen tüm çözeltilerde flutamide'in bir çift floresans geçiş sergilediği, bunlardan uzun dalga boylu olanının (band-A : 380 nm de gözlenen) molekül içi yük transferinin bir sonucu olduğu, diğerinin (band-B : 285 nm de gözlenen) ise, molekülün bölgesel olarak uyarılmasının bir sonucu olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada  $\beta$ -CD içindeki flutamide için gözlenen "band-A" geçiş şiddetindeki artışın,  $\beta$ -CD ortamında flutamide'in molekül içi yük transferindeki artışa işaret ettiğini rapor etmiştir. Araştırmacılar flutamide'in KBr-FT-IR spektrumunda 3360 cm<sup>-1</sup> de gözledikleri bandı literatür ile uyumlu biçimde amino (NH<sub>2</sub>) grubunun NH bağ gerilme titreşimleri ile ilişkilendirmiştir. Çalışmada bu temel titreşim bandının katı formdaki "flutamide -  $\beta$ -CD kompleks" için 3403, 3361 ve 3274 cm<sup>-1</sup> de gözlendiği rapor edilirken, bu temel IR bandlarının flutamide ile  $\beta$ -CD arasındaki etkileşimi ortaya koyan önemli bir işaretçi olduğu ortaya koyulmaktadır. Flutamide'in KBr spektrumunda 1611 cm<sup>-1</sup> de gözlenen temel band molekülün amino grubunun açılı bükülme titreşimleri ile ilişkilendirilirken, bu temel bandın "flutamide-( $\beta$ -CD) kompleks" için kaydedilen IR spektrumunda 1633 cm<sup>-1</sup> de gözlendiği rapor edilmiştir. Çalışmada flutamide'in KBr-IR spektrumunda 1541 cm<sup>-1</sup>, 1319 ve 1716 cm<sup>-1</sup> de gözlenen ve sırasıyla amide-NH açılı bükülmesi, amide-CN bağ gerilmesi ve karbonil-C=O bağ gerilme titreşimleri ile ilişkilendirilen üç temel bandın, "flutamide-( $\beta$ -CD) kompleks" için kaydedilen KBr-IR spektrumunda sırasıyla 1528, 1310 ve 1654 cm<sup>-1</sup> de gözlendiği rapor edilmiştir. Çalışmada kompleks oluşumun flutamide'in fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) grup titreşimleri üzerinde önemli etkileri olduğu işaret edilmiştir; flutamide'in KBr-IR spektrumunda 522, 554, 597, 655 cm<sup>-1</sup> de gözlenen temel bandlar fluoromethyl grubunun C-F bağ gerilme ve F-C-F açılı bükülme titreşimleri ile ilişkilendirilirken, flutamide-( $\beta$ -CD) kompleks" için kaydedilen KBr-IR spektrumunda karşılık gelen titreşimlerin sırasıyla 532, 578 ve 609 cm<sup>-1</sup> de gözlendiği rapor edilmiştir. Çalışmada flutamide KBr-IR spektrumunda 3055, 3127 ve 3201 cm<sup>-1</sup> de gözlenen temel bandlar phenyl CH gerilme titreşimleri ile ilişkilendirilirken, bu bandların flutamide ile  $\beta$ -CD arasındaki kompleksleşmeye zayıf bir duyarlılık gösterdiği rapor edilmiştir. Benzer bir değerlendirme fluoromethyl grubunun phenyl halkasına bağlayan C-C bağının gerilme titreşimi içinde yapılmıştır; flutamide'in bu titreşimi molekülün KBr-IR spektrumunda 1345 cm<sup>-1</sup> de gözlenirken, flutamide-( $\beta$ -CD) kompleksi için kaydedilen KBr-IR spektrumunda 1342 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir.

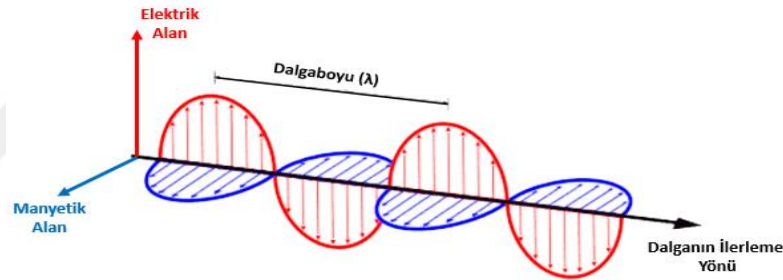
Flutamide molekülünü içine alan bu tür çalışmalar da mevcuttur. KAMEL vd. [136] tarafından yapılan çalışmada “Tek duvarlı karbon nanotüp (SWCNT)” ün dış yüzeyi tarafından flutamide molekülünün absorpsiyonuna ilişkin karakteristiklerin analiz edilmesi amacıyla, kararlı durumdaki flutamide-SWCNT yapıları için Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) ne dayalı elektronik yapı hesaplamaları gerçekleştirdiler. Araştırmacılar B3LYP/6-31g(d,p) teori düzeyinde gerçekleştirdikleri bu hesaplamalar ile flutamide ve SWCNT arasındaki bağ enerjisini teorik olarak saptadılar. Araştırmacılar sulu çözelti ortamında bu kompleks yapıların kararlılıklarındaki değişimi yine aynı teori düzeyinde teorik olarak belirlediler. Bunun yanında inceledikleri kararlı flutamide-SWCNT kompleksleri için “band genişliği”, “elektriksel dipol moment”, “kimyasal sertlik” gibi elektronik yapı parametrelerini Koopman Teoremi çerçevesinde B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeyinde hesapladılar. Bu çalışmada incelenen komplekslerin herbirisi için yük dağılımları “Doğal Bağ Orbitali (NBO)” ve “AIM” olarak tanımlanan iki ayrı yöntem ile aynı teori düzeyinde hesaplanmıştır. Çalışmada, SWCNT ve flutamide arasındaki etkileşmeler üzerinde çözücü (ethanol) etkisi moleküler dinamik (MD) simülasyon hesaplamaları yoluyla incelenmiştir.

TARASZEWSKA vd. [137] tarafından MM+ kuvvet alanı kullanılarak HyperChem6 yazılımı ile Flutamide ve cyclodextrin nanotüpleri arasındaki konuk-ziyaretçi türü etkileşmeler ile oluşan kompleks yapılar için geometrik ve termodinamik parametreler (kararlılık sabiti, entropi, Gibbs Serbest Enerjisi, Entalpi enerjisi) teorik olarak elde etmek ve flutamide içindeki hangi fonksiyonel grubun ağırlıklı olarak cyclodextrin nanotüpleri ile etkileşime girdiğini saptamak için hesaplamalar yapılmıştır. Çalışmada incelenen flutamide-cyclodextrin yapılarının farklı sıcaklıklarda kaydedilen UV-Görünür bölge absorpsiyon spektrumları analiz edilmiş, yapıların kararlılıkları MM+ kuvvet alanı ile hesaplanan teorik enerjileri üzerinden karşılaştırılmıştır

## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. ELEKTROMANYETİK DALGA, IŞIMA VE İLİŞKİLİ KAVRAMLAR

Uzayın herhangi bir yerinde titreşim hareketi yapan noktasal bir yük, zamana bağlı olarak bir sinüs fonksiyonu biçiminde değişen bir elektrik alan ( $\vec{E}$ ), ve bu elektrik alan ise, yine zamana bağlı olarak bir sinüs fonksiyonu biçiminde değişen bir manyetik alan ( $\vec{B}$ ) üretir. Birbirlerine ve ilerleme yönüne dik olan aynı fazlı elektrik ve manyetik alanların bileşkesi “elektromanyetik” alanı oluşturur. Elektromanyetik dalgalar yükten dışa doğru ortama yayımlanır ve bu olaya elektromanyetik ışımaya veya kısaca “Işıma/Işınım” adı verilir. Şekil 2.1 de bir elektromanyetik dalganın temel bileşenleri resimlendirilmiştir.



Şekil 2.1: Elektromanyetik dalganın temel bileşenleri.

Elektromanyetik ışımayı basitçe ifade etmek için, durgun halden bir kuvvetin etkisi ile harekete geçen noktasal bir yük göz önüne alınabilir. Bu ivmeli hareketin etkisi sonucunda noktasal yükten dışa doğru radyal doğrultuda yerleşen elektrik alan çizgilerinde meydana gelen değişim enine elektromanyetik dalgalar biçiminde ışık hızı ile ortama yayımlanır. Yükten uzak bölgelerde elektromanyetik dalganın baskın (etkili) bileşeni elektrik alan bileşenidir ve ortama yayımlanan enerjinin büyük bölümü bu bileşen ile taşınmaktadır.

Elektromanyetik dalgalar (ışınımlar) sahip oldukları enerji, frekans (veya dalgasayısı), dalgaboyu ve genlik gibi fiziksel büyüklükler üzerinden tanımlanırlar. *Genlik* : Bir dalga tepesi ya da çukurunun denge noktasına olan maksimum yüksekliğidir. *Frekans* ( $\nu$ ): Bir noktadan bir saniyede geçen tam dalga adedi olup, birimi Hertz ( $s^{-1}$ ) dir. Diğer bir tanımla, elektromanyetik dalganın kendini tekrarlama sıklığıdır. *Dalgasayısı* ( $\bar{\nu}$ ) :

spektrumlarda frekans yerine ağırlıklı olarak dalgasayısı skalası kullanılması avantajlıdır. Frekans gibi dalgaların sıklığı hakkında bilgi döndüren bu fiziksel büyüklük, birim uzunluk içinde bulunan tam dalga sayısını belirtir. Birim uzunluk yaygın olarak santimetre olarak seçildiği taktirde dalgasayısı birimi  $\text{cm}^{-1}$  olur. *Dalgaboyu* ( $\lambda$ ): Bir elektromanyetik dalga (e.m.d.) nin ardışık iki maksimumu (tepesi) ya da iki dalga minimumu (çukuru) arasındaki mesafe olarak tanımlanır. Elektromanyetik dalganın bir saniyede aldığı yol olarak da tanımlanan dalgaboyu'nun birimi tanımlamada kullanılan uzunluk birimine göre (metre, milimetre, mikrometre, nanometre, Angstrom vb.) belirlenir. Boşlukta doğrusal olarak ilerleyen bir e.m.d. için dalgaboyu ( $\lambda$ ), frekans ( $\nu$ ), dalgasayısı ( $\bar{\nu}$ ) ve ışık hızı ( $c$ ) arasındaki ilişki (2.1) bağıntısı ile verilir.

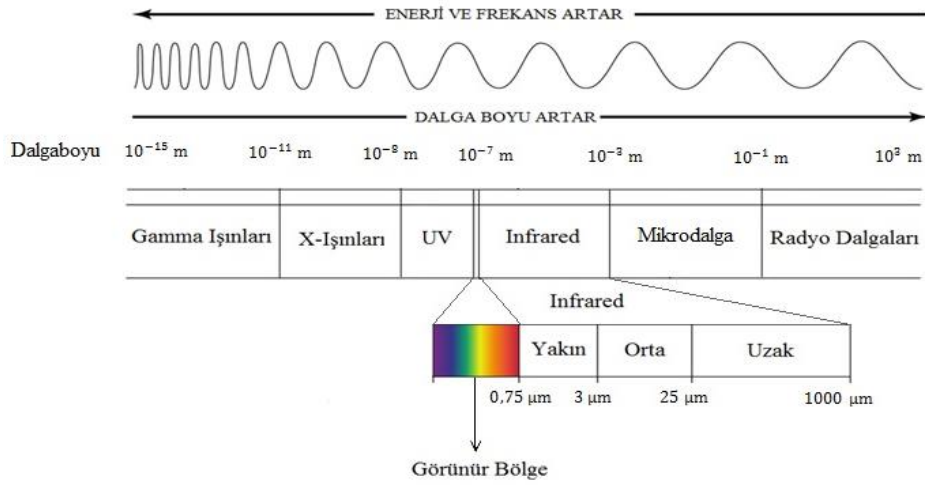
$$\bar{\nu} = 1/\lambda = \nu/c \quad (2.1)$$

*Işık hızı* ( $c$ ) : Maxwell'in elektromanyetik ışınım teorisinde hareketi bir dalga denklemi ile tanımlanan elektromanyetik dalganın boşluktaki yayılma hızı ( $c$ ), boşluğun dielektrik sabiti ( $\epsilon_0$ ) ve boşluğun manyetik geçirgenliği ( $\mu_0$ ) ne bağlı olarak (2.2) bağıntısı ile verilir ve büyüklüğü  $3 \cdot 10^8$  m/s dir. [138-140]

$$c = \frac{1}{\sqrt{\epsilon_0 \cdot \mu_0}} \approx 3 \cdot 10^8 \text{ m/s} \quad (2.2)$$

## 2.2. IŞIMANIN SPEKTRAL BÖLGELERİ

Elektromanyetik dalgaların (ışınım) enerji, frekans, dalgaboyu veya dalgasayısı özelliklerine göre azalan ya da artan bir sıra içinde sınıflandırılması “spektral bölge” kavramı doğurmuştur. Düşük enerji bölgesinden yüksek enerji bölgesine doğru elektromanyetik dalgaların (ışınımların) sınıflandırması ve karşılık gelen spektral bölge tanımları Şekil 2.2 de gösterilmektedir.



**Şekil 2.2:** Elektromanyetik dalgaların (ışınımaların) sınıflandırması ve karşılık gelen spektral bölgeler. [141]

#### *Gamma ışını bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumda  $10^{-11} - 10^{-15}$  m aralığındaki dalga boylarına sahip e.m.d. (ışınım) bölgesidir. Dalga boyu küçük, enerji ve frekansı yüksek olan gamma ışınları radyoaktif atomların çekirdeğinde meydana gelen, çekirdek enerji seviyeleri arasındaki geçişlerde ve çekirdek bozunumu gibi nükleer reaksiyonlar sırasında çekirdek tarafından yayınlanır ya da soğurur. Yüksek enerjili olmaları ve ortama nüfuz edebilme kabiliyetlerinin yüksek olması sebebiyle, gamma ışınları organik yapılar üzerinde tahrip edici etkilere sahiptir.

#### *X-ışınları Bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumda  $10^{-8} - 10^{-11}$  m aralığındaki dalga boylarına sahip e.m.d. (ışınım) lerin yerleştiği spektral bölge “X-ışınları” bölgesi olarak tanımlanır. Bu bölge içinde yer alan bir e.m.d. (ışınım) ağır bir atomun çekirdeğine yakın konumda bulunan iç kabuk elektronları ile etkileşime geçebilecek kadar yüksek enerjiye ve nüfuz edebilme kabiliyetine sahiptir. Hedef atom üzerine gönderilen e.m.d. (ışınım) enerjisine ve atomun elektronik yapısına bağlı olarak uyarılma veya elektron koparılma olayları gözlenebilir ve bu olayların sonucunda ise hedef atom tarafından ortama X-ışınları yayımlanır. Büyük kinetik enerjilere sahip yüklü serbest parçacıkların (elektron, proton vb.) yüksek bir ivme ile frenlenmesi veya tamamen durdurulması X-ışınları oluşturmak için kullanılan temel bir yöntemdir. Bu yöntemle oluşturulan X-ışınlarına “Frenleme (Brahm-Strahlung) ışınması” denildiği gibi, X-ışınlarını ilk keşfeden kişi olması sebebiyle Wilhelm Conrad Röntgen’in adına atfen “Röntgen ışınları” da denilmektedir. Kısa dalga boyu ve yüksek enerjiye sahip olan X-ışınları, atomları arasındaki

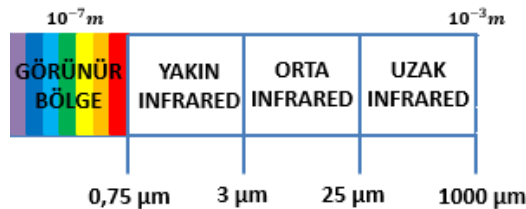
uzaklık  $1 \text{ \AA}$  mertebesinde olan kristal örgü yapılarının incelenmesinde ve zararlı olmakla birlikte insan sağlığı açısından özellikle tıp alanında pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılması bakımından önemli fayda sağlamamaktadırlar.

*Morüstü (Ultraviyole) - Görünür Bölge :*

Elektromanyetik spektrumun  $400 - 700 \text{ nm}$  dalgaboyu aralığı insan gözünün algılayabildiği çok dar bir spektral bölgeyi tanımlar ve “Görünür (optik) bölge” olarak isimlendirilir. Bu bölgeye üst sınırından komşu olan ve  $8 \cdot 10^{-7} - 2 \cdot 10^{-7} \text{ m}$  aralığındaki dalgalıboylarına sahip olan e.m.d. lerin yerleştiği spektral bölge “Morüstü (Ultraviyole)” bölge olarak isimlendirilir. Bu spektral bölgedeki e.m.d. (ışınım) ler atom veya molekül sistemlerinin dış (valans) kabuklarında yerleşen elektronların uyarılması ile meydana gelen elektronik geçişler sırasında ortama yayımlanır veya ortamdan absorbe edilirler.

*Kırmızı-altı (Infrared) Bölge :*

Elektromanyetik spektrumun  $7.5 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-3} \text{ m}$  aralığındaki dalgalıboylarına sahip e.m.d. (ışınımaların) leri içine alan bölgesidir. Görünür bölge olarak da adlandırılan  $400-700 \text{ nm}$  spektral bölgesinin alt sınırına ( $700 \text{ nm}$ ) komşu olan Kırmızı-altı (Kısaca, IR) bölge içindeki ışınımalar “Isıl ışınım (Termal Radyasyon)” olarak da tanımlanmaktadır. Tüm maddeler bu bölgedeki ışınımaları ortamdan soğurabilir ve ortama yayımlayabilir. Kırmızı-Altı (IR) bölgedeki e.m.d. (ışınımlar) ler moleküllerin titreşimsel enerji düzeyleri arasındaki geçişler ile ortama yayımlanır veya ortamdan absorbe edilirler. Titreşimsel geçişlere dönü enerji düzeylerindeki geçişler de eşlik edebilir. Bu bölgedeki ışınımaların absorpsiyonu madde ortamının iç enerjisinde ve sıcaklığında artışa neden olur. Kırmızı-altı (IR) spektral bölge kendi içerisinde “Yakın Kırmızı-altı”, “Orta Kırmızı-altı” ve “Uzak Kırmızı-altı” olarak isimlendirilen alt spektral bölgeleri barındırır (bakınız Şekil 2.3).



**Şekil 2.3:** Kırmızı-altı (IR) spektral bölge içinde yer alan alt spektral bölgeler.

### *Yakın IR Bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumda 0.75 - 3  $\mu\text{m}$  aralığındaki dalgalıboylarına (karşılık gelen dalgasayısı aralığı : 4000 – 10000  $\text{cm}^{-1}$ ) sahip olan e.m.d. lerin dahil olduğu ışımabölgesidir. Kırmızı-Altı (IR) spektral bölgenin “Görünür Bölge” olarak isimlendirilen spektral bölgeye komşu olan ucudur (bakınız, Şekil 2.3). Hidrojen atomu içeren kovalent karakterdeki kimyasal bağların (CH, OH, vb.) bulunduğu molekül yapılarında, bu bağların gerilme titreşimlerinden kaynaklı üstton geçişlerine ait zayıf şiddetli bandların gözlendiği spektral bölge olarak tanınır. Sahip oldukları çekirdek spini özelliklerine bağlı olarak bazı atomların elektronik enerji düzeylerinde “Aşırı ince yapı” olarak tanımlanan yarımalar gözlenmektedir. Aşırı ince yapı yarılmasına uğramış olan elektronik enerji düzeyleri arasında gözlenen ışımalı geçişler de bu spektral bölge (Yakın IR) içinde yerleşen e.m.d lerin ortama yayınlanması veya ortamdan soğurulması ile gözlenirler.

### *Orta IR Bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumda 3 – 25  $\mu\text{m}$  (karşılık gelen dalgasayısı aralığı : 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ ) aralığındaki dalgalıboylarına sahip e.m.d. lerin dahil olduğu ışımabölgedir. Moleküllerin titreşimsel enerji düzeyleri arasındaki “Temel geçişler” bu spektral bölgedeki e.m.d. lerin soğurulması ve yayınlanması yoluyla gerçekleşmektedir. Bu spektral bölgede gözlenen ışımalı geçişler ağırlıklı olarak soğurulma olayını temel alan IR ve saçılma olayını temel alan Raman spektroskopiyöntemleri ile analiz edilmektedir. Bu analizler incelenen molekül sistemleri içinde yer alan fonksiyonel gruplar ve ( $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , COOH vd.) bunlara ait titreşimleri ile ilişkili önemli veriler sağlamaktadır. Bazı fonksiyonel gruplar için titreşim hareketlerinin bir sınıflandırması Bölüm 2.3.2 de verilmektedir.

### *Uzak IR Bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumda 25-500  $\mu\text{m}$  (karşılık gelen dalgasayısı aralığı : 10 – 400  $\text{cm}^{-1}$ ) aralığındaki dalgalıboylarına sahip olan e.m.d. lerin dahil olduğu spektral bölgedir. Yalnızca ağır atomların (Hidrojen dışındakiler) dahil olduğu tekli kimyasal bağlar (CC, CO, CN, vb.) etrafındaki burulma (torsiyon) titreşimleri, Hidrojen bağlarının ( $\text{O}\cdots\text{H}$ ,  $\text{N}\cdots\text{H}$  vb.) ve metal-ligand bağların (Zn-N, Fe-O, Ni-O, vb.) gerilme titreşimleri, ağır atomların yer aldığı (CCC, CCN, CCO vb.) açılardan bükülme titreşimleri, kristal yapıların ve polimer yapıların örgü titreşimleri ile ilişkili temel geçişler bu bölgede yerleşen e.m.d. lerin soğurulması yada yayınlanması yoluyla gerçekleşir.

### *Mikrodalga Bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumda  $10^{-3}$  -  $10^{-1}$  m aralığındaki dalgalılarına sahip e.m.d. lerin dahil olduğu bölgedir. Moleküllerin dönü enerji düzeyleri arasındaki ışımali geçişler bu bölge içinde yerleşen e.m.d. lerin soğurulması ve yayınlanması yoluyla gerçekleşir. Elektronun çekirdek etrafındaki dönme hareketinden kaynaklı “Orbital açısal momentumu” ile, elektronun kendi etrafındaki dönü hareketinden (spin) kaynaklı “Spin açısal momentumu” arasındaki etkileşmeden dolayı, atomların temel elektronik düzeylerinde “İnce yapı” olarak tanımlanan enerji yarılmaları gözlenir. “İnce yapı” türü etkileşmelerin sonucunda oluşan yeni enerji düzeyleri arasındaki ışımali geçişler de mikrodalga bölgesi aralığına yerleşen e.m.d. lerin soğurulması veya yayınlanması yoluyla gerçekleşmektedir.

### *Radyo Dalgaları Bölgesi :*

Elektromanyetik spektrumun enerjileri en düşük (dalgalıları en büyük) e.m.d. lerin yerleştiği bölgesidir. Bu bölgedeki e.m.d. ler  $10^3$  -  $10^1$  m aralığındaki dalgalılarına sahiptir. Çekirdek spinine sahip atomlar yüksek bir manyetik alana içine girdiklerinde, bu atomların temel elektronik enerji düzeylerinde yarılmalar gözlemlenir. Dış manyetik alanın etkisiyle ortaya çıkan bu enerji düzeyleri arasındaki ışımali geçişler Radyo dalgaları bölgesinde yerleşen elektromanyetik dalgaların atom tarafından soğurulması veya ortama yayınlanması yoluyla gerçekleşir. [139, 141-147]

## **2.3. MOLEKÜLER SPEKTROSKOPİ**

Molekül sistemlerinin elektronik yapıları, simetri özellikleri, yük dağılımları, atomik kütle bilgileri, spin özellikleri, yapısal parametreleri (“bağ uzunluğu”, “bağ açısı”, “dihedral açısı”), kuvvet alanı parametreleri, dönü parametreler, titreşim ve dönü hareketleri ile ilişkili spektral veriler ve diğer pekçok fiziksel ve kimyasal özellikleri bir dış etki (elektrik veya manyetik alan) kullanılarak analiz edilebilir. Bu dış etki incelenmek istenilen moleküler özelliğe bağlı olarak seçilir. Bir kuantum sistemi “Yüksek enerjili elektron, proton, nötron vb. parçacıklar ile bombardıman” ve “Elektromanyetik ışımali” olarak tanımlanan iki dış etkiden birisi kullanılarak uyarılabilir. Işımali yolu ile madde ortamı üzerinde yapılan uyarılmaları inceleyen bilim alanı “Spektroskopi” olarak isimlendirilirken, incelemeye konu olan kuantum sisteme (atom, atom çekirdeği, molekül vb.) bağlı olarak, bu bilim alanı “Nükleer spektroskopi”,



“Atomik spektroskopi” ve “Moleküler spektroskopi” olarak tanımlanan alt bilim alanlarına sahiptir.

*Elektromanyetik spektrum:* Elektromanyetik dalga (ışınım) madde ortamı ile etkileştiğinde madde ortamından geçen veya saçılan ışınımın dalgaboyu, dalgasayısı, frekans ve şiddet değerlerinde gelen ışınımına kıyasla değişimler gözlenir. Elektromanyetik spektrum madde ortamının özelliklerine bağlı olarak ışınım (detekte edilen) üzerinde gözlenen bu değişimleri gösteren yatay eksen enerji (eV), frekans (Hertz), dalgaboyu (nm / Å), dalgasayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) değerlerini, dikey eksen ise soğrulma miktarını (Absorpsiyon), geçiş oranı (% Transmittans) veya saçılma şiddetini gösteren iki boyutlu bir grafiktir.

*Spektroskopik Ölçüm Teknikleri :* Elektromanyetik dalga (ışınım) ile madde arasındaki etkileşimler soğrulma veya saçılma olayları şeklinde gözlenir. Spektroskopik ölçümler bu iki olaydan birisinin analizine dayanır ve kullanılan spektroskopik teknik de incelenen olaya bağlı olarak “Soğurma (Absorpsiyon) Spektroskopisi” ve “Saçılma Spektroskopisi” olarak isimlendirilir. Soğrulma ve saçılma olaylarını temel alan spektroskopik ölçüm yöntemleri sırasıyla “Soğurulma (Absorpsiyon) Spektroskopisi” ve “Saçılma Spektroskopisi” ana başlıkları altında gruplandırılır. Moleküler Spektroskopi alanında yaygın olarak kullanılan spektroskopik ölçüm yöntemleri ve temel aldıkları fizik olayları (“Soğrulma” veya “Saçılma”) aşağıda listelenmiştir.

- i) X-Işını Floresans Spektroskopisi (Soğurma Spektroskopisi)
- ii) UV-Görünür Bölge Spektroskopisi (Soğurma Spektroskopisi)
- iii) Kırmızı –altı (Infrared) Spektroskopisi (Soğurma Spektroskopisi)
- iv) Raman Spektroskopisi (Saçılma Spektroskopisi)
- v) Mikrodalga Spektroskopisi (Soğurma Spektroskopisi)

X-Işını floresans spektroskopisi atomların iç elektron kabuklarında yerleşen elektronların uyarılması sonucu açığa çıkan ışımalı geçişleri inceleyen ve element analizi çalışmalarında kullanılan bir soğurma spektroskopisi yöntemidir. Bir molekül sistemi üzerinde kullanıldığında bu yöntem molekül içindeki element çeşitliliği hakkında bilgi sağlamaktadır. UV-Görünür Bölge spektroskopisi, atomların veya moleküllerin dış elektron kabuklarında yerleşen elektronların uyarılması sonucu açığa çıkan ışımalı geçişleri inceleyen bir soğurma spektroskopisi yöntemidir. İncelenen yapının optik özellikleri hakkında bilgi almak için

kullanılan ve bu nedenle “Optik spektroskopisi” olarak da tanımlanan yöntem, molekül sistemleri üzerinde kullanıldığında konformasyonel çeşitlilik hakkında da bilgi verebilmektedir. Kırmızı-Altı (“Infrared”) ve Raman spektroskopisi yöntemleri, moleküllerin titreşim enerji seviyeleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopik yöntemlerdir. Kırmızı-Altı spektroskopisi bir soğurma spektroskopisi yöntemi olarak tanımlanırken, Raman spektroskopisi yöntemi bir saçılma spektroskopisi yöntemidir. Özellikle terslenme simetrisine sahip ve yüksek simetri özellikleri olan molekül sistemlerinde bu iki yöntem birbirini tamamlayıcı niteliktedir. Bu tip molekül sistemlerinde Kırmızı-Altı spektroskopisi elektriksel dipol momentin belirgin değişimine sebep olan antisimetrik titreşimler hakkında bilgi sağlarken, Raman spektroskopisi kutuplanma tensörünün belirgin değişimlerine sebep olan simetrik titreşimler hakkında bilgi sağlar. Titreşimsel spektroskopisi başlığı altında toplanan bu iki tamamlayıcı yöntem kullanılarak molekül sistemlerinin ve atom gruplarının grup titreşimleri ile ilişkili spektral verileri, simetri özellikleri ve kuvvet alanı özellikleri hakkında bilgiler elde edilmektedir. Bu iki yöntem molekül içi ve moleküller arası etkileşmelere son derece duyarlı olduğundan moleküllerin içinde buldukları ortamlarla olan etkileşmelerinin incelenmesinde yoğun biçimde kullanılmaktadır. Mikrodalga spektroskopisi molekül sistemlerinin dönü enerji seviyeleri arasındaki ışımali geçişleri inceleyen bir yöntemdir. Ağırlıklı olarak gaz faz durumundaki ve göreceli olarak küçük boyutlu molekül sistemlerinde kullanılan bu spektroskopisi yöntemi incelenen molekül sistemlerinin eylemsizlik momentleri ve geometrik parametreleri hakkında bilgi vermektedir. Yukarıda kısaca özetlenen tüm bu soğurma ve saçılma spektroskopisi yöntemleri moleküllerin yapısal özellikleri ile ilgili bilgilere ulaşmada birbirini tamamlar niteliktedir. [139, 148]

#### **2.4. MOLEKÜLLER TİTREŞİMLERİN SINIFLANDIRILMASI**

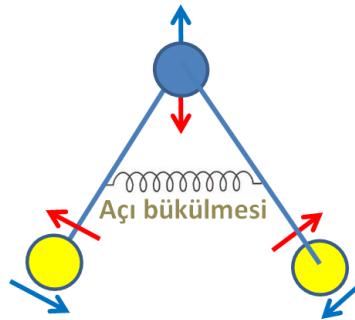
Temel moleküler titreşim hareketleri “Bağ gerilmesi”, “Açı bükülmesi”, “Düzlem-dışı açı bükülmesi” ve “Burulma (Torsiyon)” olarak tanımlanan dört ayrı sınıf altında toplanırlar. Bunların yanında bazı fonksiyonel gruplarla ilişkilendirilen “düzlem dışı sallanma (Wagging)”, “Düzlemsel sallanma (Rocking)” ve “Burgu hareketi (Twisting)” olarak tanımlanan, sırasıyla “Düzlem-dışı açı bükülmesi”, “Açı bükülmesi” ve “Burulma” sınıflarına dahil olan grup titreşimleri bulunmaktadır.

*Bağ gerilmesi* : Tüm moleküllerde bulunan temel titreşimlerden birisidir. Molekül içindeki bir kimyasal bağın uzunluğundaki değişimi tanımlar. Bağ gerilme titreşiminde bağın iki ucundaki iki atom molekülün kütle merkezini hareketsiz tutacak biçimde birbirlerine zıt yönde bağ doğrultusu boyunca eş fazlı olarak hareket ederler. Şekil 2.4 de bağ gerilmesi titreşimi gösterilmektedir. Şekilde gösterilen yay bu titreşim için karşılık gelen kuvvet sabitini temsil etmektedir.



**Şekil 2.4:** Bağ gerilmesi titreşimi için klasik model.

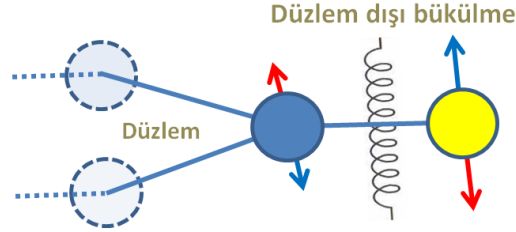
*Açı bükülmesi* : En az üç atomdan oluşan moleküllerde bulunan temel titreşimlerden birisidir. Molekül içindeki iki komşu kovalent bağ arasındaki bağ açısının değişimini tanımlar. Bu titreşim hareketi sırasında kimyasal bağların iki ucunda yerleşen iki atom bağ doğrultusuna dik doğrultuda hareket ederek bağ açısında maksimum değişime sebep olurlar. İki bağın birleştiği noktadaki (merkez atom) atomun hareketi ise molekülün kütle merkezini hareketsiz bırakacak biçimde gerçekleşir. Şekil 2.5 de düzlemsel açı bükülmesi titreşimi gösterilmektedir. Şekilde görülen yay bu titreşim için karşılık gelen kuvvet sabitini temsil etmektedir.



**Şekil 2.5:** Düzlemsel Açı bükülmesi titreşimi için klasik model.

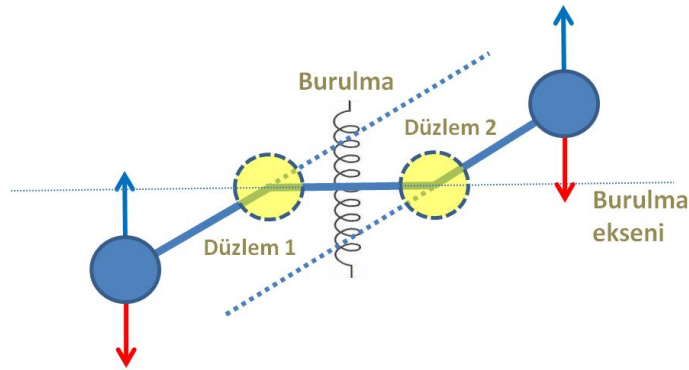
*Düzlem Dışı Açı Bükülmesi* : En az dört atomdan oluşan moleküllerde bulunan temel titreşimlerden birisidir. Molekül içinde üç kimyasal bağın birbirine bağlandığı bir merkez atom bulunduğunda bu atoma bağlı olan iki bağ bir düzlem tanımlar. Merkez atoma bağlı olan üçüncü bağın ucundaki atom düzleme dik doğrultuda hareket ederek bağ ile düzlem

arasındaki açıda (düzlemsiz açı) maksimum değişime sebep olur. Düzlem dışı açı bükülmesi titreşimi Şekil 2.6 da gösterilmektedir. Şekilde görülen yay bu titreşim için karşılık gelen kuvvet sabitini temsil etmektedir.



**Şekil 2.6:** Düzlem Dışı Açı bükülmesi titreşimi için klasik model.

*Burulma (Torsiyon)* : En az dört atomdan oluşan moleküllerde bulunan temel titreşimlerden birisidir. Molekül içinde üç kimyasal bağın doğrusal olarak birbirine bağlandığı durumda ortadaki bağ ile ona bağlı olan iki bağın herbirisi iki ayrı düzlem tanımlar. Ortadaki bağ bir giriş rolü oynayarak iki düzlemi birbirine bağlar. Ortadaki kimyasal bağa bağlı olan diğer iki bağın ucundaki atomlar içinde buldukları düzlemlere dik doğrultuda eş fazlı olarak aynı yönde hareket ederek ortadaki kimyasal bağ üzerinde bir burulmaya (torsiyon hareketi) sebep olurlar. Bu hareket iki düzlem arasındaki açının maksimum miktarda değişimine sebep olur. Burulma (Torsiyon) titreşimi Şekil 2.7 de gösterilmektedir. Şekilde görülen yay bu titreşim için karşılık gelen kuvvet sabitini temsil etmektedir.



**Şekil 2.7:** Burulma (Torsiyon) titreşimi için klasik model.

Moleküller içerisinde çok sık biçimde yer bulan bazı atom grupları ile ilişkili titreşimsel spektral verilerin (IR ve Raman spektrumlarında gözlenen bandlar) sınıflandırılması ve özel isimlerle adlandırılması moleküllerin kaydedilen deneysel IR ve Raman spektrumlarının analizinde son derece kullanışlı ve güvenilir bilgiler sağlayabilmektedir. Fonksiyonel gruplar

olarak da tanımlanan bu atom gruplarının temel titreşimleri, içinde buldukları molekül sistemdeki diğer atom gruplarının temel titreşimlerinden iyi biçimde ayrışmakta ve bunun sonucunda da kaydedilen IR ve Raman spektrumlarında varlıklarını açığa çıkaran karakteristik bandlar verebilmektedirler. Bu karakteristik bandlara ait frekans (dalga sayısı) değerlerinin sınıflandırılması “Grup frekansı” kavramını doğurmuştur. Grup frekansı kavramı içinde atom gruplarının temel titreşimleri “Bağ gerilmesi”, “Düzlemsel açı bükülmesi”, “Düzlem dışı açı bükülmesi”, “Burulma (Torsiyon)” olarak dört ana başlık altında sınıflandırılır. Bağ gerilmesi türündeki grup titreşimleri (XH hidrojenik gerilmesi), ( $X\equiv X$  üçlü bağ gerilmesi), ( $X=X$  ikili bağ gerilmesi), ( $X-X$  tekli bağ gerilmesi), ( $X\cdots H$  hidrojen bağı gerilmesi) ve (M-L metal ligand bağı gerilmesi) olarak sınıflandırılabilir. Düzlemsel açı bükülme titreşimleri grup içindeki atomların türlerine ve aralarındaki bağ türüne göre ( $X=X=X$ ), ( $X-X-X$ ), ( $X-X-H$ ), ( $H-X-H$ ) tipi açı bükülme titreşimleri (X : Hidrojen dışı bir atom ; H : Hidrojen atomu) olarak sınıflandırılırken, bazı karakteristik açı bükülme titreşimleri özel isimlerle tanımlanmıştır; düzlemde sallanma (rocking) ; makaslama (scissoring), şemsiye (umbrella) bunlardan en sık olarak rastlanılan üçüdür. Düzlem dışı açı bükülme titreşimleri XX düzlem dışı bükülme ve XH düzlem dışı bükülme titreşimleri biçiminde sınıflandırılırken, bazı özel düzlem dışı açı bükülme titreşimleri özel isimlerle tanımlanmaktadır; düzlem dışı sallanma (wagging) ve tivist hareketi (twisting) bunlardan en sık olarak rastlanılan ikisidir. [6, 149]

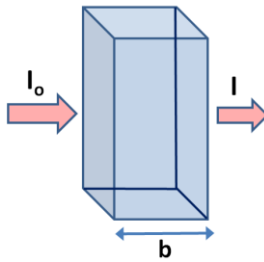
### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. IR SPEKTROSKOPİSİ

Moleküler yapıların analizi ve moleküler davranış ve bilinmeyen organik kimyasal maddeler ve karışımların belirlenmesi ile ilgili olan problemlerin çözümünde IR Spektroskopisi günümüzde en sık kullanılan ve en verimli spektroskopi yöntemlerinden biridir. Bu spektroskopi yönteminde, moleküllerin, atom gruplarının ve kristal örgü yapılarının IR aktiflik koşulunu sağlayan temel titreşimleri (titreşim modları) ve onlarla ilişkili ışımali geçişler incelenebilir. IR aktifliğe sahip olan titreşim modları kaydedilen IR spektrumunda “band” olarak tanımlanan izler bırakır. IR spektroskopisi ile incelenen bir molekülün elektriksel dipol momenti’nde molekülün bir titreşim moduna bağılı olarak değışim meydana geldiğinde, o mod için ‘IR aktiflik’ koşulu sağlanmış olur. Bu moleküler spektroskopi yönteminde temel mekanizma, incelenen molekülün elektriksel dipol momenti ile, üzerine gönderilen e.m.d (ışınım) nin elektrik alanı arasında oluşun etkileşme sonucunda, e.m.d nin molekül tarafından soğrulması olayıdır. Molekül tarafından soğrulan e.m.d nin şiddeti, maddenin yoğunluğu ve e.m.d nin madde içinde aldığı yola bağılıdır. Madde tarafından soğrulan ışınım oranı matematiksel olarak Beer-Lambert yasası ile ifade edilir. [143, 150]

##### 3.1.1. Beer-Lambert Yasası

Belirli bir ışınım gücüne (şiddet) sahip olan bir elektromanyetik dalga (e.m.d.) bir madde ortamından (örnek) geçiş yaptığında, madde ortamının soğurma özelliklerine ve ışınımın ortam içinde aldığı yola bağılı olarak gözlenen soğurulma olayı sonucu, e.m.d’nin şiddetinde düşüş gözlenir. Madde ortamından geçen bir ışınımın şiddetindeki değışim Şekil 3.1 de resimlendirilmiştir.



Şekil 3.1: Bir ışınımın madde ortamı tarafından soğurulması (absorpsiyonu).

Şekil 3.1 de, görülen gelen ışınımın şiddeti ( $I_0$ ) ile madde ortamını geçen ışınımın şiddeti ( $I$ ) arasındaki ilişki Beer-Lambert Yasası olarak isimlendirilen (3.1) bağıntısı ile verilir.

$$I = I_0 \cdot e^{-abc} \quad (3.1)$$

(3.1) bağıntısında yer alan “a”, “b” ve “c” parametreleri sırasıyla, a : soğurma (absorpsiyon) katsayısı, b : e.m.d'nin örnek içerisinde aldığı yol, c : örneğin konsantrasyonu olarak tanımlanır. Madde ortamına gelen ışınım için “Geçme oranı (Transmittans)”, örnekten geçen ışınımın şiddetinin gelen ışınımın şiddetine oranı olarak tanımlanır ve (3.2) bağıntısı ile verilir.

$$T = e^{-abc} \quad (3.2)$$

Diğer yandan, madde ortamına gelen ışınım için “Soğrulma oranı (Absorbans) Transmittans’ a bağlı olarak (3.3) bağıntısı ile tanımlanır. Absorbans madde ortamından geçen e.m.d'nin soğurulma yüzdesini gösterir [143, 144].

$$A = \ln \frac{1}{T} = abc \quad (3.3)$$

### 3.1.2. Klasik Mekanik Görüş Altında IR Aktiflik

Klasik elektromanyetik teoriye göre, madde ortamına bir elektromanyetik dalga (e.m.d) gönderildiğinde, ortamdaki moleküllerin elektriksel dipol momentleri ile e.m.d' nin elektrik alan vektörü etkileşir. Bir diğer etkileşme ortamdaki moleküllerin manyetik dipol momentleri ile gelen e.m.d. nin manyetik alan vektörü arasında oluşur. Bu etkileşmeler yoluyla madde ile e.m.d arasında enerji alışverişi gerçekleşir. Madde ortamındaki moleküller tarafından IR bölgede bir soğurma ya da yayınlama olayı gerçekleşebilmesi için, e.m.d. ile etkileşime giren molekülün elektriksel dipol momentinin molekülün titreşim modlarından (titreşim hareketini oluşturan temel titreşimler) en az birisine göre zaman içinde değişiyor olması zorunludur. Bir başka ifade ile, en az bir titreşimsel moduna bağlı olarak elektriksel dipol momentini zaman içinde periyodik olarak değişen bir molekül, IR bölgedeki bir e.m.d. nin elektrik alanı ile etkileşime geçtiğinde soğurulma veya yayınlama olayı gerçekleşir ve bunun sonucunda molekülün iki titreşim enerji düzeyi arasında ışımalı bir geçiş gözlenir. Bir molekülün elektriksel dipol momentinin (bir vektör) x, y ve z eksenlerindeki bileşenlerinin

büyükliklerinin molekülün sahip olduğu titreşim modlarına (“normal modları”) bağlı olarak tanımı bir Taylor serisi formunda (3.4) bağıntısında verilmektedir.

$$\mu_x = \mu_x^o + \sum_k^{3N-6} \left( \frac{\partial \mu_x}{\partial Q_k} \right)_o Q_k + \text{diğer terimler} \quad (3.4)$$

$$\mu_y = \mu_y^o + \sum_k^{3N-6} \left( \frac{\partial \mu_y}{\partial Q_k} \right)_o Q_k + \text{diğer terimler}$$

$$\mu_z = \mu_z^o + \sum_k^{3N-6} \left( \frac{\partial \mu_z}{\partial Q_k} \right)_o Q_k + \text{diğer terimler}$$

(3.4) bağıntısında,  $\mu_x^o$ ,  $\mu_y^o$  ve  $\mu_z^o$ , molekülün denge durumunda elektriksel dipol momentinin x, y ve z eksenlerindeki bileşenlerinin büyüklükleridir. “ $Q_k$ ” molekülün sahip olduğu 3N-6 (veya 3N-5) adet titreşim modundan “k” ncı titreşim modunu göstermektedir. Bu titreşim modu için karşılık gelen tanımlama (3.5) bağıntısında verilmektedir. Bağıntı içinde verilen “ $\nu_k$ ” ve “ $\varphi_k$ ”, sırasıyla, k’ncı titreşim moduna ait frekans ve faz değerlerini göstermektedir.

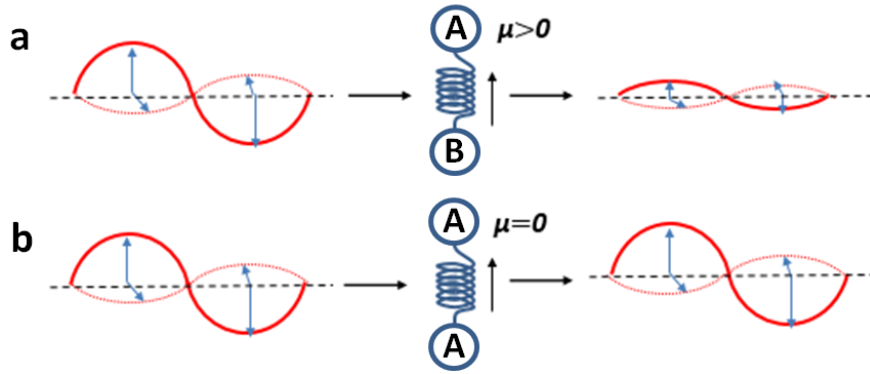
$$Q_k = Q_k^o \cos(2\pi\nu_k t + \varphi_k) \quad (3.5)$$

Bir molekülün k’ncı titreşim modunun IR aktif olabilmesi için, molekülün elektriksel dipol momentin x, y ve z eksenlerindeki bileşenlerinin büyüklükleri için (3.4) bağıntısında verilen birinci dereceden türev ifadelerinden en az birisinin sıfırdan farklı olması gereklidir. Bu durum (3.6) bağıntısı ile ifade edilmektedir.

$$\text{IR aktiflik koşulu : } \left( \frac{\partial \mu_x}{\partial q_k} \right)_o \neq 0 \text{ veya } \left( \frac{\partial \mu_y}{\partial q_k} \right)_o \neq 0 \text{ veya } \left( \frac{\partial \mu_z}{\partial q_k} \right)_o \neq 0 \quad (3.6)$$

Şekil 3.2 de iki atomlu bir molekül ile bir e.m.d. arasındaki etkileşmenin klasik bir modeli verilmektedir. Şekil 3.2(a) da verilen iki atomlu molekül, elektronegatiflikleri birbirinden farklı olan iki atomdan (A ve B) oluşmakta ve bu atomlar belirli bir frekans ( $\nu$ ) ile denge konumu civarında küçük genlikli harmonik titreşim hareketi gerçekleştirmektedir. Bu molekülün elektriksel dipol momentini sıfırdan farklı olup, A ve B atomlarının harmonik titreşim hareketi (Bağ gerilmesi titreşimi) ile uyumlu biçimde harmonik olarak değişmektedir.





**Şekil 3.2:** Bir elektromanyetik dalga ile iki atomlu bir molekül arasındaki etkileşimin klasik modeli.

Şekil 3.2(a) daki molekül üzerine elektrik alanı aynı frekans ile ( $\nu$ ) harmonik olarak değişen bir e.m.d. gönderildiğinde (rezonans durumu), molekülün dipol momenti ile e.m.d. nin elektrik alan vektörü çiftlenir. IR aktiflik koşulu sağlandığından (bakınız 3.6 bağıntısı), çiftlenme sonucunda molekül titreşime zorlanır ve bunu sağlayan e.m.d. molekül tarafından soğurulur. Bu soğurulma olayının sonucunda kaydedilen IR spektrumunda bir iz (soğurulma bandı) gözlenir. Şekil 3.2(b) de verilen ikinci molekül sistemi için durum farklıdır. Sürekli bir dipol momenti bulunmayan ( $\mu_0 = 0$ ) bu sistem için IR aktiflik koşulu sağlanmadığından, bu ikinci molekül üzerine gönderilen e.m.d. ile molekülün dipol momenti arasında bir çiftlenme oluşamaz. Sonuç olarak, böyle bir durumda herhangi bir enerji transferi (soğulma olayı) gerçekleşmediğinden, e.m.d. nin elektrik alanında herhangi bir değişim oluşmaz. [6, 151]

### 3.1.3. IR Spektrumunun Kuantum Mekaniksel Açıklaması

Bir molekül uygun enerjili bir e.m.d'nin etkisi altında kaldığında IR aktiflik koşulunun sağlandığı durumlarda gelen e.m.d. nin enerjisi moleküle transfer edilir. Bu enerji transferi molekülün iki enerji düzeyi (titreşim veya titreşim+dönü düzeyleri) arasındaki fark kadarlık bir enerjinin soğurulması şeklinde gerçekleşir. Enerji transferi ile uyarılmış bir düzeye çıkan molekül daha kararlı bir alt enerji düzeyine geçiş yapar ve bu geçiş sırasında ortama bir e.m.d. paketi (ışınım) yayımlar (ışınım olayı). Bu soğurulma ve yayınlama olaylarının izleri molekülün kaydedilen IR spektrumlarında bandlar biçiminde gözlemlenir. Bir molekülün IR spektrumunda gözlenen bandlar "Kuantum mekanik görüş" altında açıklanabilmektedir.

Bir molekülün IR spektrumlarında sahip olduğu bir titreşim modu ile ilişkili bir band gözlenebilmesi için, o titreşim modu için IR aktiflik koşulunun sağlanması gerekir. Kuantum

mekanik görüşe altında, bir molekülün IR aktif titreşim modları molekülün dipol momentinde değişime sebep olan titreşim modlarıdır. Bir molekülün sahip olduğu bir titreşim modu ile ilişkili olan “n” titreşim enerji düzeyinden aynı modla ilişkili bir diğer “m” titreşim düzeyine uyarılabilmesi (soğurulma olabilmesi) için bu iki enerji düzeyi arasındaki geçiş sırasında molekülün değişen bir elektriksel dipol momente sahip olması gerekir. Daha kısa bir tanımla, belirtilen titreşim modu için geçiş dipol momentinin ( $\mu_{nm}$ ) sıfırdan farklı olması gereklidir. Kuantum görüş altında molekülün bir titreşim modu için IR aktiflik koşulu olarak bilinen bu koşul (3.7) bağıntısı ile verilir.

$$\mu_{nm} = \langle \psi_n | \mu | \psi_m \rangle \neq 0 \quad \text{veya} \quad \mu_{nm} = \int \psi_n^* \mu \psi_m d\tau \neq 0 \quad (3.7)$$

(3.7) bağıntısında  $\psi_n$  ve  $\psi_m$  molekülün bir titreşim modu ile ilişkili “n” ve “m” titreşim enerji düzeylerine ait dalga fonksiyonları, “ $\mu$ ” elektriksel dipol moment operatörü ve “ $d\tau$ ” ise tüm uzay üzerinden alınan integral ifadesinde hacim elemanını gösterir. Bir titreşimsel modla ilişkili n’inci ve m’inci düzeyler arasındaki geçiş için “Geçiş olasılığı”, geçiş dipol momentinin karesi ( $|\mu_{nm}|^2$ ) ile verilir.

(3.7) bağıntısında verilen “ $\mu$ ” elektriksel dipol moment operatörü için molekülün titreşim modlarına bağlı (normal koordinat sistemi) bir tanımlamanın yapılması gerekir. Kuantum mekaniksel görüş altında iki atomlu bir molekülün elektriksel dipol moment operatörü için böyle bir tanım, molekülün sahip olduğu tek titreşim modu (normal koordinat) üzerinden (3.8) bağıntısı ile verilir.

$$\mu(Q) = \mu_0 + \left( \frac{\partial \mu}{\partial Q} \right)_0 Q + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 \mu}{\partial Q^2} \right)_0 Q^2 + \frac{1}{6} \left( \frac{\partial^3 \mu}{\partial Q^3} \right)_0 Q^3 + \text{diğer terimler} \quad (3.8)$$

(3.8) bağıntısında verilen “ $\mu_0$ ” terimi molekülün elektriksel dipol momentinin denge konumundaki büyüklüğünü, “Q” molekülün titreşim modunu (normal koordinat) gösterirken, dipol momentin Q koordinatına göre türevlerinin denge konumundaki değerleri  $\left( \frac{\partial \mu}{\partial Q} \right)_0$ ,  $\frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 \mu}{\partial Q^2} \right)_0$  ve  $\left( \frac{\partial^3 \mu}{\partial Q^3} \right)_0$  ile gösterilmektedir. İfadede yer alan ilk iki terim diğerlerinden daha büyük değerler alır ve ağırlıklı katkıyı sağlar. (3.8) bağıntısındaki ilk iki terim dışındaki terimlerin katkıları göreceli olarak çok küçüktür ve bu terimler ihmal edilebilir. Böyle bir ihmal içinde, geçiş dipol momentini için karşılık gelen ifade (3.9) bağıntısı ile verilir.

$$\mu_{nm} = \int \psi_n^* \mu_0 \psi_m d\tau + \left( \frac{\partial \mu}{\partial Q} \right)_0 \int \psi_n^* Q \psi_m d\tau \quad (3.9)$$

Bağıntıda yer alan  $\psi_n$  ve  $\psi_m$  titreşimsel dalga fonksiyonları arasındaki “diklik ilişkisi” sebebiyle, ilk terim sıfır değerlidir. Bu durumda geçiş dipol momentinin sıfırdan farklı olabilmesi için ikinci terim sıfır değerli olmamalıdır. Bunun sağlanabilmesi için ise iki koşul vardır. Birinci koşul  $(\partial \mu / \partial Q)_0$  teriminin sıfırdan farklı olması, ikinci koşul ise, ikinci terimde yer alan integral ifadesinin sıfır değer almamasıdır. İntegral ifadesinin sıfır değer almaması için  $\psi_n$  ve  $\psi_m$  titreşimsel dalga fonksiyonlarından birisinin tek diğeri çift pariteli olması gerekir. Bir diğeri değişle dalga fonksiyonlarına ait “n” ve “m” titreşim kuantum sayılarından birisi tek sayı diğeri çift sayı olmalıdır. “n” ve “m” kuantum sayıları arasındaki fark ( $\Delta v$ ) geçişlerin sınıflandırılmasında kullanılan bir değerdir. Harmonik titreşici modelinde yalnızca  $\pm 1$  değerleri izinli olurken, Anharmonik titreşici modelinde  $\Delta v$  için,  $\pm 1$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 3$ , .... ve sonraki değerler izinlidir.

İki atomlu moleküller için yukarıda verilen bağıntılar çok sayıda titreşim moduna (normal koordinat) sahip olan çok atomlu (üç ve daha fazla atomdan oluşan) moleküller için genelleştirilebilir. Bu durumda geçiş dipol momentini üzerinde molekülün herbir titreşim moduna bağlı katkılar dikkate alınarak geçiş dipol momentini (3.10) bağıntısı ile verilir.

$$\mu_{nm} = \int \psi_n^* \mu_0 \psi_m d\tau + \sum_i^{3N-6} \left( \frac{\partial \mu}{\partial Q_i} \right)_0 \int \psi_n^* Q_i \psi_m d\tau \quad (3.10)$$

Simetrik yapıdaki titreşim modları molekülün elektriksel dipol momentini üzerinde önemli bir değişim yaratmadıkları veya çok küçük değişimlere neden oldukları için, bu modlar ile ilişkili ışımali geçişler molekülün kaydedilen IR spektrumunda ya hiç gözlenmez (IR inaktif) ya da çok zayıf bandlar şeklinde gözlenirler. Buna karşın, antisimetrik yapıdaki titreşim modları ise molekülün elektriksel dipol momentinde önemli değişimlere neden olabilir ve bu modlar ile ilişkili ışımali geçişler molekülün kaydedilen IR spektrumunda genelde şiddetli bandlar şeklinde gözlenirler. [151, 152]

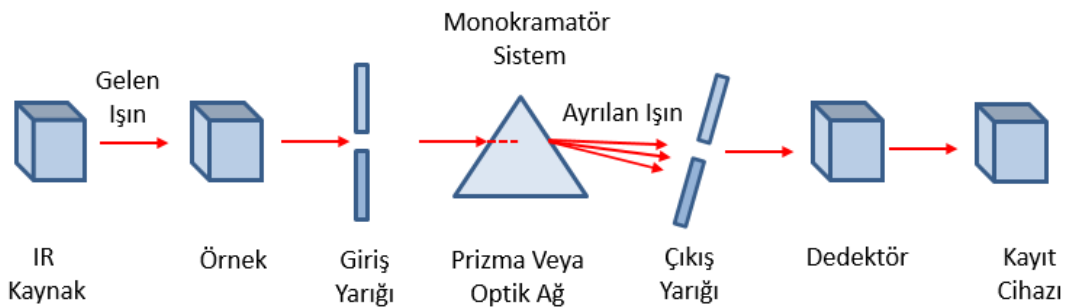
### 3.1.4. Kırmızı-Altı (IR) Spektrometre Çeşitleri

IR spektrometrelerde 1940’lerden itibaren dispersif eleman olarak prizma kullanılırken, 1950’lerden itibaren üretilen spektrometrelerde çözücülük (ayırıştırma) güçleri prizmalara kıyasla çok daha yüksek olan kırınım ağları (grating) dispersif ortam olarak kullanılmaya

başlamıştır. Ayırıştırma güçlerinde önemli iyileşmeler gözlemlense de üretilen bu yeni dispersif IR spektrometrelerin hala bazı önemli dezavantajı bulunmaktaydı. Ayırıştırma güçlerinin beklentileri karşılamaması, bilgisayar temelli bir ölçüm ve kayıt sisteminden yoksun olmaları, spektrum kayıt işleminin uzun zaman alıyor olması bunlardan bazılarıdır. 1980'lerden sonra, IR spektrometrelerinde kullanılan dispersif eleman yerini Michelson Interferometresine bırakmıştır. Dispersif ortamın interferometre ile yerdeğiştirdiği bu yeni nesil spektrometrelerde detektörde ölçülen ışınım şiddeti "Interferogram" olarak tanımlanır. Interferogram kaynaktan gelen ışınımın interferometre sistemi içinde yer alan hareketli aynanın harmonik hareketi ile modüle edilmesi sonucu elde edilir. Bu modülasyon işlemi detektöre ulaşan ışınımın dedektörün ölçüm yapabileceği spektral aralığa çekilebilmesi açısından da önemlidir. Detektörde ölçülen interferogram önce elektrik sinyaline dönüştürülür ve ardından da bilgisayar ortamında gerçekleştirilen "Fourier dönüşümü" yoluyla spektruma dönüştürülür. Bu yeni tekniği kullanılan IR spektrometreleri "Fourier Transform Infrared spektrometre" veya kısa tanımı ile "FT-IR" spektrometre olarak isimlendirilirler. [153, 154]

### 3.1.4.1. Dispersif IR Spektrometrenin Çalışma Prensipleri

Dispersif spektrometrelerde 1950'li yıllara kadar, Farklı dalgaboyuna sahip birden fazla bileşen içeren bir e.m.d (ışınım) yi kendisini oluşturan bileşenlerine ayırmak amacıyla sodyum klorür (NaCl) prizmalar kullanılmıştır. 1950'li yıllardan sonra teknolojilerdeki gelişmelerle birlikte daha ucuz ve ayırma gücü prizmalara göre daha iyi olan kırınım ağı (Grating) kullanılmaya başlanmıştır. Şekil 3.3 de bir dispersif IR spektrumunun blok diyagramı gösterilmektedir.



Şekil 3.3: Dispersif spektrometreler için yapı bileşenlerini gösteren blok diyagramı.

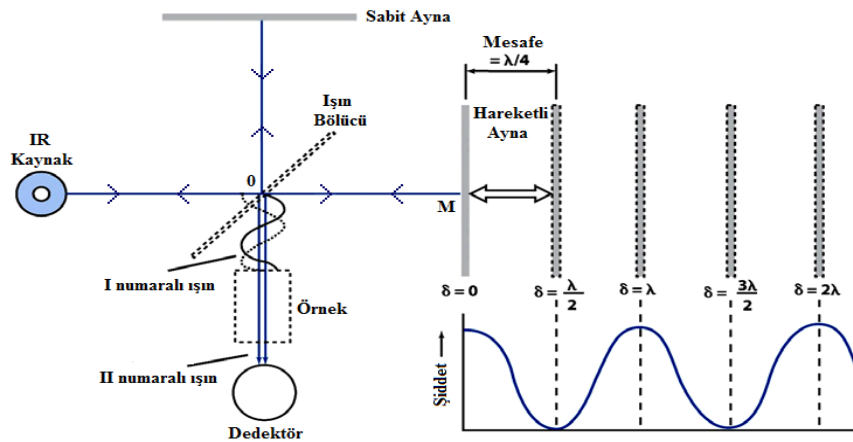
Şekil 3.3 de verilen bileşenlerden oluşan bir dispersif IR spektrometre cihazında, dispersif eleman monokromatör (analizör) olarak tanımlanır. Böyle bir spektrometrede, IR kaynaktan çıkan çoklu dalgaboyuna sahip e.m.d (ışınım) incelenen örnek içinden geçirilerek giriş

yarığına yönlendirilir. Bir sonraki aşamada monokromatörden (prizma ya da kırınım ağı) geçen e.m.d dispersiyona uğrayarak bileşenlerine ayrışır. Bileşenlerine ayrılan ışın çıkış yarığına yansıtılır ve buradan da dedektöre ulaşır. Dedektöre ulaşan e.m.d elektrik sinyaline dönüştürülerek bir kayıt cihazı aracılığı kaydedilir ve IR spektrumu elde edilir.

Yüksek çözünürlükte IR spektrumları elde edebilmek için, yüksek ayırma gücüne sahip monokromatörler kullanılmalıdır. Giriş yarığının dar olması monokromatörün ayırma gücünü artırır ancak bununla birlikte dedektöre ulaşan ışının şiddetini de azaltır. Yüksek ışın şiddetli bir IR kaynak kullanılarak bu sorun belirli ölçüde çözülebilse de, her bir dalgaboyu için ayrı ayrı ölçüm alınması zorunluluğu spektrumun elde etme süresini ciddi biçimde uzatmaktadır ve bu durum dispersif spektrometreler için önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. [153]

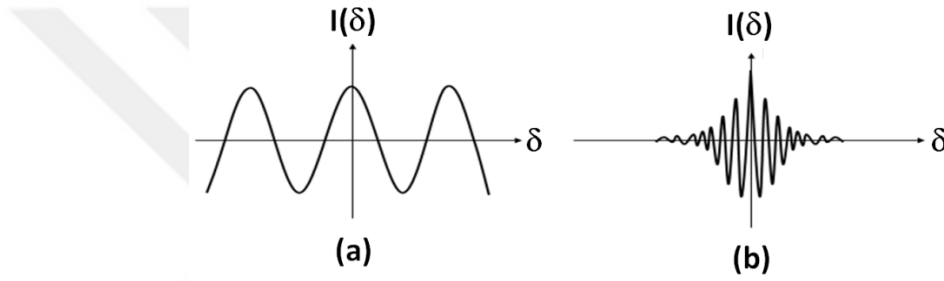
### 3.1.4.2. FT-IR Spektrometrenin Çalışma Prensibi

Günümüzde dispersif spektrometreler yerine daha kısa sürede kaliteli spektrumlar veren FT-IR (Fourier Transform Infrared Spektrometreler) kullanılmaktadır. Prizma ya da kırınım ağlarının kullanıldığı dispersif spektrometrelerden farklı olarak FT-IR spektrometrelerde Michelson interferometresi kullanılmaktadır. Michelson interferometresi biri sabit diğeri hareketli olan iki ayna ve yarı geçirgen ışın bölücüdür. Şekil 3.4 de Michelson interferometresinin yapısı ve çalışma prensibi gösterilmektedir. Şekilden görüldüğü gibi, IR kaynaktan interferometreye paralel olarak yönlendirilen ışın demeti (e.m.d paketleri) yarı geçirgen ışın bölücüyü ulaştığında yarısı ışın bölücüdür geçerek sabit aynaya, diğer yarısı ise ışın bölücüdür yansıtılarak hareketli aynaya ulaşır. Her iki aynadan da yansıyan ışınlar (e.m.d. paketleri) tekrar ışın bölücüdür geçerek örneğe buradan da dedektöre ulaşır.



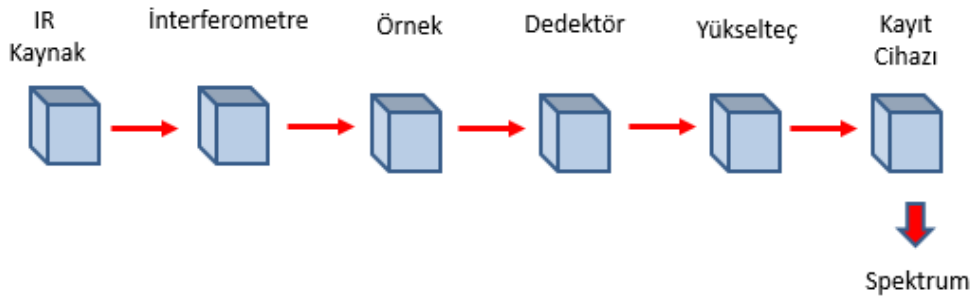
Şekil 3.4: Michelson İnterferometresinin iç yapısı ve çalışma prensibi.

Sabit  $v$  hızı ile hareket eden aynanın oluşturduğu yol farkından dolayı iki ışın demeti arasında yapıcı ve yıkıcı girişimler gözlenmektedir. Dedektörde ölçülen sinyal bu girişimlerin bir sonucudur. Yol farkının ( $\delta$ ) bir fonksiyonu olarak dedektörde ölçülen bu sinyale “İnterferogram” denilir. İnterferogram matematiksel bir yöntem olan Fourier Dönüşümü ile bilgisayar ortamında spektruma dönüştürülür. Şekil 3.4 da monokromatik (tek dalgaboylu) ve polikromatik (çok dalgaboylu) kaynaklar için elde edilen interferogram (girişim deseni) görülmektedir. Grafiklerde yatay eksen yol farkını, düşey eksen ise optik yol farkına bağlı ışın şiddetini göstermektedir. Şekil.3.5(a) da monokromatik, Şekil.3.5(b) de ise polikromatik bir ışınım için interferogramlar görülmektedir.



**Şekil 3.5:** İnterferogram örnekleri. a) tek bileşenli (monokromatik) elektromanyetik dalgaya ait interferogram. b) çok bileşenli (polikromatik) elektromanyetik dalgaya ait interferogram.

Şekil 3.6 da FT-IR spektrometresinin blok diyagramı gösterilmektedir. Böyle bir IR spektrometrede, siyah-cisim ışıması yapan bir kaynaktan çıkan IR ışın demeti enerjiyi kontrol eden bir yarıktan geçerek spektral kodlamanın yapıldığı interferometreye ulaşır. İnterferometrede oluşturulan interferogram sinyali (girişim deseni) örnek kompartımanına yönlendirilir ve burada örneğin özelliğine ve analizin tipine göre geçirilir veya yansıtılır.



**Şekil 3.6:** Kırmızı-altı spektrometreler için yapı bileşenlerini gösteren blok diyagram.

Örneği oluşturan moleküllerin titreşimsel modlarına ait frekanslar ile aynı frekanslara sahip olan e.m.d. bileşenleri örnek tarafından soğurulur. Örnek kompartımanından çıkan ışın demeti son ölçme için dedektöre geçer. Ölçülen sinyal dijital (sayısallaştırma) hale getirilir ve bilgisayara gönderilir. Bilgisayar ortamına aktarılan dijital sinyal burada bir ters Fourier dönüşüm işlemi ile bir FT-IR spektrumuna dönüştürülür. Şekil 3.6 da verilen interferometrede yalnızca  $\bar{\nu}$  dalgasayılı e.m.d. paketleri yayımlayan bir ışın kaynağı (tek bileşenli monokromatik kaynak) kullanıldığında, dedektörde ölçülecek olan şiddet (İnterferogram), bir kosinüs fonksiyonu formunda bağıntı (3.11) ile verilir.

$$I(\delta) = B(\bar{\nu}) \cos(2\pi\bar{\nu}\delta) \quad (3.11)$$

(3.11) bağıntısında,  $B(\bar{\nu})$  terimi interferogramdaki ( $\bar{\nu}$ ) dalgasayılı ışın şiddetini, ( $\delta$ ) terimi hareketli aynanın bir tam periyodu içinde aldığı yolu, bir başka deyişle ışın bölücü tarafından oluşturulan iki ışın demeti arasındaki yol farkını,  $I(\delta)$  terimi yol farkının fonksiyonu olarak dedektörde ölçülen ışın şiddetini (İnterferogram) ifade eder.

İkinci bir örnek olarak, dalgasayıları  $\bar{\nu}_1$  ve  $\bar{\nu}_2$  olan iki bileşenden oluşan bir karmaşık ışınımın oluşturacağı interferogram için karşılık gelen bağıntı (3.12) de verilir.

$$I(\delta) = B_1(\bar{\nu}_1) \cdot \cos(2\pi\delta\bar{\nu}_1) + B_2(\bar{\nu}_2) \cdot \cos(2\pi\delta\bar{\nu}_2) \quad (3.12)$$

İnterferogram farklı dalga sayılarına sahip olan iki veya daha fazla bileşenden oluşur. Siyah cisim ışınması yapan bir kaynak kullanıldığında interferogram, (3.11) de verilen formda sonsuz sayıda terimin toplamından oluşur ve bu terimlerin toplamı bir sürekli toplam (integral) işlemi gerektirir. Sıfır (0) ile sonsuz ( $+\infty$ ) aralığında bütün dalgasayılarını içerecek şekilde yol farkının fonksiyonu olarak dedektöre düşen toplam ışın şiddeti (interferogram) en genel formda (3.13) bağıntısı ile verilir.

$$I(\delta) = \int_0^{\infty} B(\bar{\nu}) \cos(2\pi\bar{\nu}\delta) d\bar{\nu} \quad (3.13)$$

İnterferometreye giren ışın şiddeti  $\{B(\bar{\nu})\}$  frekansa (veya dalgasayısına), dedektörde algılanan ışın şiddeti  $\{I(\delta) : \text{interferogram}\}$  ise hem yol farkı hem de frekansa (veya dalgasayısına) bağlıdır. Yukarıdaki bağıntıya ters Fourier dönüşüm yöntemi uygulandığında çok bileşenli (polikromatik) ışınımın toplam şiddetine kendisini oluşturan her bir bileşenin bireysel katkısı matematiksel olarak (3.14) bağıntısı ile verilir.

$$B(\bar{\nu}) = \int_{-\infty}^{+\infty} I(\delta) \cdot \cos(2\pi\bar{\nu}\delta) d\delta \quad (3.14)$$

(3.14) bağıntısı, yatay eksenini dalgasayısını ( $\bar{\nu}$ ), düşey eksenini ise bileşenlerin şiddet  $B(\bar{\nu})$  değerlerini gösteren, içerisinde kaynaktan gelen polikromatik ışınımı oluşturan bileşenlerin şiddetlerinde soğurulma sonucu meydana gelen düşüşler hakkında bilgi veren piklerin (bandların) yer aldığı FT-IR spektrumunun elde edilmesinde kullanılır [143, 148, 153].

### 3.2. RAMAN SPEKTROSKOPİSİ

Elektronik olarak temel düzeydeki moleküllerin titreşimsel özelliklerinin incelenmesi için kullanılan Raman spektroskopisi, madde ortamına gönderilen uygun dalgaboyuna sahip bir ışınımın ortamdaki moleküller tarafından saçılması sonucunda oluşan ve ortama gönderilen ışınımından farklılaşan (saçılmaya neden olan moleküllerin karakteristik özelliklerine bağlı olarak) ikincil ışınların (“Stokes” ve “Antistokes” olarak tanımlanan) ölçülmesi ve analiz edilmesi prensibine dayanır. Raman olayı olarak adlandırılan bu olay adını aldığı Hintli bilimadamı olan C.V. RAMAN tarafından 1928’de keşfedilmiş ve bu keşifi 1930’da kendisine nobel ödülü getirmiştir.

Bir soğurma spektroskopisi olan Kırmızı-altı (IR) spektroskopisinden farklı olarak Raman spektroskopisi bir saçılma spektroskopisidir. Raman olayında madde üzerine madde moleküllerinin soğuramayacağı bir frekansta yani geçirgen olduğu bölgede (yakın IR, UV veya Görünür) monokromatik (tek renkli) ışık gönderilir (bir laser kaynaktan) ve molekül tarafından saçılan ışık incelenir.

Raman spektroskopisi ile katı, sıvı ve gaz fazındaki örnekler (madde ortamları) incelenebilir. İncelenen örneğin özellikleri dikkate alınarak, istenilen kalitede bir Raman spektrumu elde etmek için, “Fourier Transform” tekniğini kullanan FT-Raman spektrometreleri veya Dispersif Raman spektrometreleri kullanılmaktadır. Raman spektrumunda gözlenen bandlar, madde ortama gönderilen ışınım ile ortamdaki moleküller arasında meydana gelen saçılma olayları esnasında saçıcı moleküller ve ışınımı oluşturan fotonlar (e.m.d. paketleri) arasında gerçekleşen enerji alışverişinin bir sonucudur [6, 142, 155]



### 3.2.1. Klasik Mekanik Görüş Altında Raman Aktiflik

Genliği “E” olan ve bir kosinüs fonksiyonu şeklinde zamana (t) bağlı olarak “v” frekansı ile değişen bir elektrik alan bileşeni olan bir e.m.d. için elektrik alan şiddetinin (genliğin) zamana bağlı değişimi (3.15) bağıntısı ile verilir. Bu bağıntıda, t=0 anında elektrik alan şiddeti  $E_0$  terimi ile temsil edilmiştir.

$$E = E_0 \cos 2\pi vt \quad (3.15)$$

(3.15) bağıntısı ile verilen e.m.d. lerden oluşan bir ışınım (e.m.d. paketleri) madde ortamındaki moleküller ile etkileşime girdiğinde, gelen e.m.d. lerin elektrik alanları moleküllerin mevcut yük dağılımında değişime sebep olur. Bu değişim molekülün sahip olduğu ilk elektriksel dipol momente ilave (indüklenmiş) bir elektriksel dipol moment kazanmasına neden olur ve molekülün sonuç elektriksel dipol momentini bu iki dipol momentin vektörel toplamından oluşur. İndüklenen elektriksel dipol moment “ $\vec{\mu}_{ind}$ ” temsil edilir ve büyüklüğü (3.16) bağıntısı ile ifade edilir.

$$\mu_{ind} = \alpha \cdot E = \alpha \cdot E_0 \cos 2\pi vt \quad (3.16)$$

(3.16) bağıntısında “ $\alpha$ ” kutuplanma sabiti (polarizebilite) olarak adlandırılır.

İki atomlu bir molekülün titreşimi göz önüne alındığında, molekülün sahip olduğu tek titreşim modunun (normal koordinat) zamana bağlı değişimi (3.17) bağıntısı ile verilir.

$$Q = Q_0 \cos 2\pi v_i t \quad (3.17)$$

Burada  $Q_0$  titreşimsel modun genliğidir. Küçük genlikli titreşimleri için böyle bir molekülün kutuplanma sabiti ( $\alpha$ ), onun normal koordinatına (Q) bağlı bir Taylor serisine açılabilir ve bir lineer fonksiyon olarak (3.18) bağıntısı ile verilir.

$$\alpha = \alpha_0 + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial Q}\right)_0 Q + \text{diğer terimler} \quad (3.18)$$

(3.18) bağıntısında kutuplanma sabitinin denge noktasındaki değeri ( $\alpha_0$ ) terimi ile, kutuplanma sabitinin molekülün normal koordinatına göre birinci dereceden türevinin denge konumundaki değeri  $\left(\frac{\partial \alpha}{\partial Q}\right)_0$  terimi ile temsil edilmektedir. (3.18) bağıntısı ile verilen

kutuplanma sabiti (diğer terimler olarak tanımlanan küçük değerli terimler ihmal edilerek) (3.16) bağıntısında kullanıldığında, (3.19) bağıntısı elde edilir.

$$\mu_{ind} = \alpha_0 E_0 \cos 2\pi vt + \frac{1}{2} \left( \frac{\partial \alpha}{\partial Q} \right)_0 Q_0 E_0 [\cos(2\pi(v + v_i)t) + \cos(2\pi(v - v_i)t)] \quad (3.19)$$

(3.19) daki ilk terim e.m.d. nin elektrik alan bileşeninin etkisi altında “v” frekansıyla titreşen bir elektriksel dipolü tanımlar ve Raman spektrumunda Rayleigh çizgisi olarak isimlendirilen bandın açıklaması olarak görülür. Diğer yandan, ikinci terim ise Raman spektrumunda gözlenen  $v+v_i$  (Antistokes) ve  $v-v_i$  (Stokes) frekanslı bandların açıklaması olarak görülür. Bağıntıdaki,  $\left( \frac{\partial \alpha}{\partial Q} \right)_0 = 0$  olması durumunda ikinci terim sıfır değerini alır ve herhangi bir katkı sağlamaz. Bu nedenle molekülün kutuplanma sabiti üzerinde değişme sebep olmayan titreşimleri Raman aktif değildir. [142, 151, 152]

### 3.2.2. Raman Spektrumunun Kuantum Mekaniksel Açıklaması

Bir madde ortamına (örnek) monokromatik bir ışınım (bir laser kaynaktan) gönderildiğinde, gelen ışını oluşturan ve elektrik alanları zamana bağlı olarak “ $\nu_0$ ” frekansı ile periyodik olarak değişen e.m.d. paketlerinin madde ortamı içindeki moleküllerin yük dağılımları üzerinde meydana getirdiği kutuplanmanın (polarizasyon) sonucunda, madde ortamı tarafından ortama farklı frekanslarda ışınımın (e.m.d paketleri) saçıldığı gözlenir. Saçılan ışınımın bir grubu madde ortamına (örnek) gönderilen ışınım ile aynı frekansa sahiptir ve “Rayleigh bileşeni” olarak tanımlanırlar. Bu ışınımın madde ortamından saçılan ışınımın içinde en yüksek şiddete sahip olanlardır. Saçılan ışınımın ikinci grubu ise “Stokes bileşeni” olarak tanımlanır. Bu grup içinde yer alan ışınımın frekansları ( $\nu_{stokes}$ ) ortama gönderilen ışınımın frekanslarından (“ $\nu_0$ ”) daha küçük olup (3.20) bağıntısı ile ifade edilirler ; iki frekans değeri arasındaki fark madde ortamındaki (örnek) moleküllerin titreşim veya titreşim + dönü enerji düzeyleri arasındaki farklardan birisine ( $\nu_{örnek}$ ) eşittir. Stokes bileşeni olarak tanımlanan ve saçılma sonucu gözlenen bu ışınımın şiddetleri Rayleigh bileşeni olarak tanımlananlara kıyasla çok daha düşüktür.

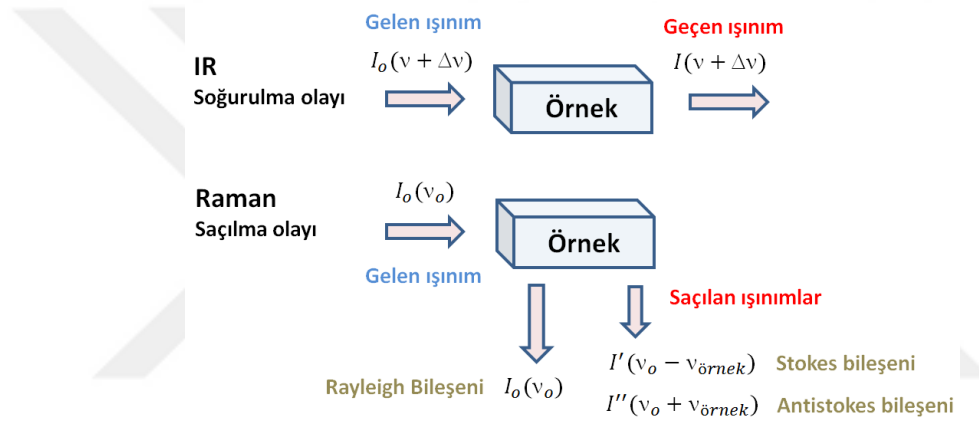
$$\nu_{stokes} = \nu_0 - \nu_{örnek} \quad (3.20)$$

Saçılma sonucu gözlenen ışınların üçüncü grubu “Antistokes bileşeni” olarak tanımlanır. Bu grup içinde yer alan ışınımın frekansları ortama gönderilen ışınımın frekanslarından

(“ $\nu_o$ ”) daha büyük olup (3.21) bağıntısı verilirler. Antistokes bileşeni olarak tanımlanan saçılan ışınımın şiddetleri Stokes bileşenlerine kıyasla daha düşüktür. Madde ortamının sıcaklığı arttırıldıkça, Antistokes ışınım şiddetlerinde artış, stokes ışınım şiddetlerinde ise azalma gözlenir.

$$\nu_{Antistokes} = \nu_o + \nu_{örnek} \quad (3.21)$$

Şekil 3.7 de IR ve Raman spektrumlarının elde edilmesinde kullanılan “Soğurulma (Absorpsiyon)” ve “Raman saçılması” olaylarının işleyiş mekanizmaları ve aralarındaki farklar gösterilmektedir.



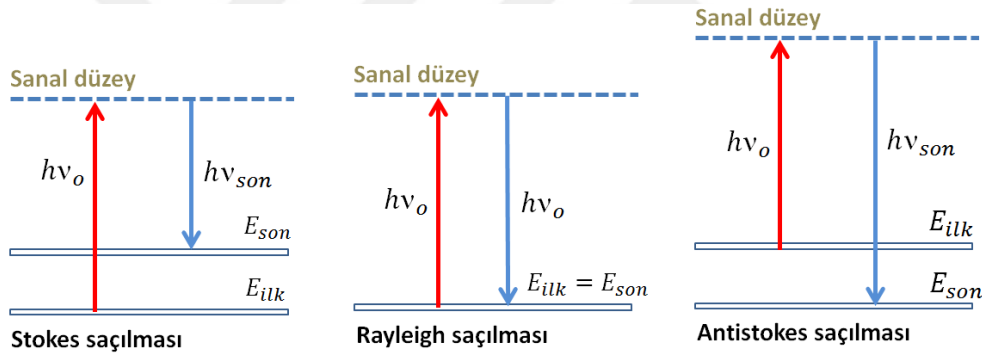
Şekil 3.7: IR soğurma ve Raman saçılma olaylarının mekanizmaları.

Madde ortamına (örnek) gönderilen ışınım ve saçılan ışınımın Rayleigh bileşeni yakın-IR, Görünür veya UV spektral bölgede yerleşebilir. Rayleigh bileşeni bir referans olarak değerlendirilerek, örneğin kaydedilen Raman spektrumunda Stokes ve Antistokes bileşenlerine ait bandlar, “Raman kayması (Raman shift)” olarak tanımlanır. Madde ortamı içinde bulunan bir molekül ile ortama gönderilen  $h\nu_o$  enerjili bir e.m.d. paketi (foton) arasında iki farklı türden Raman saçılması olayı gözlenebilir. Bunlardan birisi, e.m.d. paketi (foton) ile molekül arasında herhangi bir enerji alışverişinin olmadığı ve bir uyarılmanın gerçekleşmediği “Elastik saçılma” olarak tanımlanan olaydır. Saçılma sonrası gözlenen Rayleigh ışınımını bu olay ile ilişkilendirilirler. “İnelastik saçılma” olarak tanımlanan bir diğer Raman saçılması olayında ise durum farklıdır. Bu olayda e.m.d. paketi (foton) ile molekül arasında bir enerji transferi gerçekleşir ve bunun sonucu olarak ortama saçılan e.m.d. paketlerinin frekansları (dalgasayıları) saçılma olayında kullanılan e.m.d. ninkine kıyasla belirli değerlerle (molekülün titreşim veya titreşim+dönü enerji düzeyleri arasındaki farklar

ile) farklılaşır. “Stokes” ve “Antistokes” olarak tanımlanan saçılmalar bu ikinci tür Raman saçılması ile ilişkilendirilir. Bir Raman saçılması olayında e.m.d. paketi ile ortamdaki bir molekül arasındaki meydana gelen etkileşme kuantum mekaniksel bakış altında (3.22) bağıntısı ile ifade edilir.

$$\hbar\nu_0 + E_{ilk} = \hbar\nu_{son} + E_{son} \quad (3.22)$$

Bu ifadede yer alan  $E_{ilk}$  ve  $E_{son}$  terimleri, sırasıyla, molekülün saçılma öncesinde ve saçılma sonrasında içinde bulunduğu enerji düzeylerinin (titreşim veya titreşim+dönü enerji düzeyleri) enerjilerini göstermektedir. Şekil 3.8 de gösterildiği gibi bu iki enerji değerinin eşit olduğu durumlarda Rayleigh saçılması olarak tanımlanan Raman saçılması olayı gözlenirken,  $E_{ilk} < E_{son}$  ve  $E_{ilk} > E_{son}$  durumlarında ise, sırasıyla, “Stokes” ve “Antistokes” saçılmaları olarak tanımlanan Raman saçılması olayı gözlenir.



Şekil 3.8: Raman saçılması olayında gözlenen saçılma türleri.

Özellikle düşük sıcaklıklarda temel titreşim düzeyinde bulunan moleküllerin sayısı, uyarılmış titreşim düzeylerinde bulunan moleküllerin sayısına göre çok daha fazladır. Bu sebeple özellikle düşük sıcaklıklarda Stokes türü Raman saçılma olaylarının meydana gelme olasılığı Antistokes türü Raman saçılma olaylarının meydana gelme olasılığından çok daha yüksektir. Bu durumun sonucu olarak düşük sıcaklıklarda kaydedilen Raman spektrumlarında Antistokes saçılma olayları ile ilişkili bandlar ya çok zayıf şiddetlerde gözlenir yada hiç gözlenemezler. Raman spektrumları üzerinde yapılan incelemeler ağırlıklı olarak Stokes türü Raman saçılma olayları sonucu gözlenen bandlar üzerine yoğunlaşır. Ortam sıcaklığı arttırıldığında Antistokes türü Raman saçılması olaylarının oluşma olasılığı artarken Stokes türü Raman saçılmalarının olasılığı düşüş gösterir. Bu durum yüksek sıcaklıklarda kaydedilen Raman spektrumlarında açık biçimde görülebilir. [142, 151, 152]

### 3.3. MOLEKÜLER MODELLEME YÖNTEMİ

#### 3.3.1. Molekülün Toplam Enerjisi

Bir molekül sisteminin sahip olduğu toplam enerjii tanımlayan uygun bir matematiksel bağıntı bazı temel yaklaşımlar altında verilebilir. Böyle bir bağıntıda molekül sistemi içinde yer alan atom çekirdeklerinin ve elektronların hareketleri ve aralarındaki etkileşimleri en iyi biçimde tanımlayan enerji ifadeleri yer alır. Molekül sisteminin toplam enerjisi için yeterli bir bağıntı oluşturabilmek için aralarında mertebeye önemli farkların olduğu enerji terimleri arasındaki göreceli olarak çok küçük olarak tanımlanabilecek etkileşimlerin ihmal edilmesi ve molekül sistemi için toplam enerjinin sistemdeki elektronlar ve atom çekirdekleri ile ilişkili enerji terimlerinin bir toplamı biçiminde tanımlanması uygun bir yaklaşım olabilir. Elektronlar ve çekirdekler ile ilişkili enerji terimlerinin birbirinden bağımsız olarak hesaplandığı böyle bir yaklaşım “Adiyabatik Yaklaşım” olarak veya daha yaygın olarak “Born-Oppenheimer Yaklaşımı” olarak bilinir. Bu yaklaşım içinde bir molekülün enerjisi ( $E_{molekül}$ ) elektronlardan kaynaklı elektronik enerji ( $E_e$ ) ve çekirdeklerden kaynaklı titreşim ( $E_v$ ), dönü ( $E_r$ ) ve ötelenme ( $E_t$ ) enerjileri için verilen terimlerin bir toplamı biçiminde (3.23) bağıntısı ile verilir. Bu bağıntıda kuantize değerlere sahip olan elektronik, titreşim ve dönü hareketleri ile ilişkili enerji terimleri arasındaki etkileşimler bütünüyle ihmal edilmekte ve herbir enerji terimi diğerlerinden bağımsız olarak yürütülen bir hesaplama süreci sonunda elde edilmektedir.

$$E_{molekül} = E_e + E_v + E_r + E_t \quad (3.23)$$

(3.23) bağıntısındaki ilk terim olan elektronik enerjinin hesaplanması toplam enerjinin belirlenmesi sürecinin ilk adımınıdır. Bu adımda molekül sistemi için belirlenen çekirdek koordinatları birer sabit olarak kabul edilerek “Zamandan Bağımsız Elektronik Schrödinger Dalga Denklemi” oluşturulur ve yaklaşıklık içinde çözümlenir. Kuantum mekaniksel bakış altında oluşturulan bu dalga denkleminde yer alan Hamiltonian enerji operatörü değişken elektron koordinatları ( $r_1, r_2, r_3, \dots, r_{3n}$ ) ve sabit çekirdek koordinatları ( $R_1, R_2, R_3, \dots, R_{3N}$ ) üzerinden tanımlanan bir Hermitsel operatör, molekül sistemi için tanımlanan elektronik dalga fonksiyonu ise yalnızca elektron koordinatları üzerinden verilen bir deneme fonksiyonu niteliğindedir. Oluşturulan özdeğer denklemi bir dizi ikincil yaklaşım (elektronlararası

etkileşmeler için yapılması zorunlu olan) içinde çözümlenerek elektronik enerji  $\{E_e(\mathbf{R})\}$  belirlenen çekirdek koordinatları (konformasyon) için hesaplanır. [156-159]

### 3.3.2. Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı

Atom çekirdekleri ve onları çevreleyen elektronlardan oluşan son derece kompleks bir yapıya sahip olan kararlı bir molekül sistemi için karşılık gelen toplam enerjinin kuantum mekanik çerçevede hesaplanabilmesi için sistemdeki tüm parçacıkların hareketlerinin, aralarındaki etkileşimlerin ve korelasyonun içerisinde tanımlandığı bir zamandan bağımsız Schrödinger Dalga Denkleminin oluşturulması ve bu denklemin çözülmesi gerekir. Ancak bunun yapılması kesinlikle söylendiği kadar basit bir iş değildir. Elektronların ve atom çekirdeklerin kütleleri arasındaki büyük farklılaşmaya bağlı olarak bu parçacıkların momentumları ve dolayısıyla dalga karakterleri de birbirinden çok farklılaşır. Atom çekirdeklerinin ve elektronların spin özellikleri arasındaki farklılık da göz önünde bulundurulduğunda, bu farklı dalga karakterine sahip ve birbirleriyle etkileşim içinde olan iki parçacık grubunu içine alan bir genel dalga fonksiyonu oluşturmak ve bu genel dalga fonksiyonu üzerinden bir genel Schrödinger dalga denklemi oluşturarak çözümlenmek pratik olarak olanaksızdır. Neyse ki uygun fiziksel koşullar altında, böyle güç bir problemle yüzleşmek zorunda kalmadan bir molekül sisteminin toplam enerjisi elektron ve çekirdeklerden kaynaklı enerjilerin birbirinde bağımsız olarak hesaplandığı bir sürece indirgenebilir ve toplam enerji bu enerjilerin basit bir toplamı olarak verilebilir. Böyle bir süreç içinde yalnızca elektronlarla ilişkili olan bir Schrödinger Dalga denklemi oluşturularak çözümlenir. Ardından atom çekirdeklerinin titreşim ve dönü hareketleri ile ilişkili iki ayrı Schrödinger Dalga Denklemi oluşturulur ve çözülür. Molekülün bütün olarak yaptığı ötelenme hareketi ile ilişkili ötelenme enerjisi kuantize olmadığından klasik mekanik çerçevede belirlenebilir. Sonunda, molekülün toplam enerjisi birbirinden bağımsız olarak hesaplanan bu enerji terimlerinin basit bir toplamı olarak verilebilir. Moleküler hesaplamalarda kullanılan ve “Born-Oppenheimer Yaklaşımı” olarak tanımlanan bu en temel yaklaşımın dayanak noktası atom çekirdekleri ile elektronların hızları arasındaki büyük farktır. Atom çekirdekleri elektronlara kıyasla çok daha büyük ( $10^3 - 10^5$  kat) kütle değerlerine sahiptir ve elektronlara kıyasla hareket hızları çok küçüktür. Bu büyük hız farkı, iyi bir yaklaşım olarak, elektronların hareketine kıyasla atom çekirdeklerinin hareketsiz kabul edilmesine olanak verir. Özellikle, çekirdek hareketlerinin daha yavaş hızlar ve daha küçük genliklerle gerçekleştiği mutlak sıfır sıcaklığında (0 K) veya buna yakın düşük sıcaklıklarda Born-Oppenheimer Yaklaşımı daha sağlam bir zemin bulmaktadır.

Özetle, Born-Oppenheimer Yaklaşımında molekül sistemi tüm atom çekirdeklerinin hareketsiz olduğu ve elektronların bu durağan durumdaki atom çekirdekleri etrafında hareket ettikleri bir sisteme indirgenir. Elektronlar ile çekirdekler arasındaki korelasyonun ihmal edilmesi gibi önemli bir sonucu açığa çıkaran bu yaklaşım içinde molekül sisteminin toplam enerjisi elektronik enerjisi ile durağan durumdaki atom çekirdekleri arasındaki sabit itmel potansiyel enerjinin bir toplamıdır. Bir başka deyişle molekülün toplam enerjisi verilen atom çekirdeklerinin sabit konumları için (konformasyon) hesaplanmıştır. Molekülün kararlı durumdaki konformasyonlarının herbirisi için karşılık gelen toplam enerji değerleri de birbirinden farklılaşır. Bu farklı enerji değerleri molekül sistemi için tanımlanan Potansiyel Enerji Yüzeyleri üzerindeki ayrı birer noktadır. Bir diğer deyişle molekül sistemleri için tanımlanan Potansiyel Enerji Yüzeyleri Born-Oppenheimer Yaklaşımının bir sonucudur.

Bir molekül sistemin toplam enerji operatörü (toplam Hamiltonyen), (3.24) bağıntısı ile tanımlıdır.

$$\hat{H}_{molekül} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (3.24)$$

(3.24) bağıntısında yer alan  $\hat{T}_n$ ,  $\hat{T}_e$ ,  $\hat{V}_{ne}$ ,  $\hat{V}_{ee}$  ve  $\hat{V}_{nn}$ , sırasıyla, “Elektronların kinetik enerji operatörü”, “Çekirdeklerin kinetik enerji operatörü”, “Elektron-çekirdek çekimsel potansiyel enerji operatörü”, “Elektron-elektron itme potansiyel enerji operatörü”, ve “Çekirdek-çekirdek itme potansiyel enerji operatörü” olarak tanımlanır.

Born-Oppenheimer yaklaşımı çerçevesinde çekirdekler hareketsiz kabul edildiği için (3.24) bağıntısındaki çekirdek kinetik enerji operatörü ( $\hat{T}_n$ ) sıfır değerini alırken, çekirdek-çekirdek itme potansiyel enerji operatörü ( $\hat{V}_{nn}$ ) bir sabit olarak denklemde yer alır. Böylece molekül sistemi için toplam Hamiltonian operatörü (3.25) bağıntısında verilen daha basit bir forma dönmüştür.

$$\hat{H}_{molekül} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \text{sabit} \quad (3.25)$$

Born-Oppenheimer yaklaşımı toplam enerjinin hesaplanması probleminin göreceli daha basit bir hal almasına olanak sağlar. Bu formda verilen molekülün toplam Hamiltonian operatörünün ilk üç terimi molekül sisteminin elektronik hamiltonian operatörü olarak tanımlanır ve açık formu atomik birim sisteminde (3.26) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{H}_e(R, r) = -\frac{1}{2} \sum_i^n \nabla_i^2 - \sum_I^N \sum_i^n \frac{1}{r_{Ii}} + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_j^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.26)$$

Elektronik Hamiltonyen operatörü sabitlenmiş çekirdek alanında elektron hareketini tanımlayan ve bağıntı (3.27) de verilen elektronik Schrödinger dalga denkleminde kullanılır. Bağıntı içinde verilen “R” ve “r” sırasıyla atom çekirdeklerinin ve elektronların koordinatlarını temsil etmektedir.

$$\hat{H}_e(R, r)\Psi(r)_e = E_e(R)\Psi(r)_e \quad (3.27)$$

(3.27) bağıntısı ile verilen özdeğer denkleminin çözümlenmesi verilen sabit çekirdek koordinatları için (konformasyon) molekül sisteminin elektronik enerjisini  $\{E_e(R)\}$  verir. Born-Oppenheimer yaklaşımı içinde hesaplanan elektronik enerji daha sonra atom çekirdekleri ile ilişkili enerjilerin hesaplanması sürecinde molekülün toplam potansiyel enerjinin tanımında kullanılır. Atom çekirdeklerinin hareketleri ile ilişkili enerji hesaplamasında kullanılan molekülün toplam Hamiltonian operatörü (3.28) bağıntısı ile verilmektedir.

$$\hat{H}_{molekül} = \hat{T}_n(R) + \hat{V}_{toplamlam}(R) \quad (3.28)$$

(3.28) bağıntısında yer alan toplam potansiyel enerjinin açık formu atomik birim sisteminde (3.29) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{V}_{toplamlam}(R) = E_e(R) + \frac{1}{2} \sum_I^N \sum_J^N \frac{1}{R_{IJ}} \quad (3.29)$$

(3.29) bağıntısındaki birinci terim molekülün elektronik enerjisini, ikinci terim ise atom çekirdekleri arasındaki itme potansiyel enerjisini temsil ediyor. (3.29) bağıntısında verilen Hamiltonyen operatörü atom çekirdeklerinin dönü, titreşim ve ötelenme hareketleri ilişkili enerjileri hesaplamada kullanılan Schrödinger Dalga denklemlerinde kullanılır.

Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı çekirdek ve elektron hareketlerinin birbirinden bağımsız olarak ele alınmasına imkan sağlar. Böylece bir yaklaşım altında, molekül sisteminin toplam dalga fonksiyonu (3.30) bağıntısı ile, çekirdekler ve elektronlar için ayrı ayrı tanımlanan dalga fonksiyonlarının bir çarpımı biçiminde verilebilir.

$$\Psi_{molekül} = \Psi(r)_e \cdot \Psi(R)_n \quad (3.30)$$



Bağıntıda yer alan  $\Psi(r)_e$  elektronik dalga fonksiyonu,  $\Psi(R)_n$  ise çekirdeklerin toplam dalga fonksiyonudur. Molekül sistemi için (3.30) bağıntısı ile verilen dalga fonksiyonu ve (3.28) bağıntısı ile verilen toplam Hamiltonian operatörleri kullanılarak yazılan Schrödinger dalga denklemi (3.31) bağıntısı ile verilir. Bu bağıntıda elektronlar ve çekirdek arasındaki korelasyon ilişkisi ihmal edilmektedir.

$$\hat{H}_{molekül} \Psi_{molekül} = [E_n(R) + E_e(R)] \Psi(r)_e \cdot \Psi(R)_n \quad (3.31)$$

Sonuç olarak molekül sisteminin toplam enerjisi, sistemdeki çekirdekler ve elektronlar ile ilişkili enerjilerinin bir toplamı şeklinde (3.32) bağıntısı ile verilir.

$$E_{molekül} = E_n(R) + E_e(R) \quad (3.32)$$

Atom çekirdekleri ile ilişkili enerji terimi  $\{E_n(R)\}$ , molekülün titreşim, dönü ve öteleme enerjilerinin toplamından oluşur ve (3.33) bağıntısı ile verilir.

$$E_n(R) = E_v(R) + E_r(R) + E_t(R) \quad (3.33)$$

(3.33) bağıntısında verilen  $E_v(R)$ ,  $E_r(R)$  ve  $E_t(R)$  sırasıyla atom çekirdeklerinin titreşim, dönü ve öteleme enerjilerini temsil etmektedir ve atom çekirdeklerinin konumlarının (R) bir fonksiyonudur. [156--161]

### 3.3.3. Molekülün Elektronik Enerjisi

Bir molekül sisteminin elektronik enerjisinin kuantum mekanik bakış altında hesaplanabilmesi için iki temel matematiksel ifadeye gereksinim duyulur. Bunlardan birisi sistemin elektronik Hamiltonyen operatörü, diğeri ise onun bir öz fonksiyonu olan elektronik dalga fonksiyonudur. Tek elektronlu bir sistem olan hidrojen atomu için tanımlanan elektronik Hamiltonian operatörü üzerinden oluşturulan elektronik Schrödinger dalga denklemi için “Tam çözüm” mevcuttur. Bu tam çözüm sonucunda hidrojen atomu için izinli enerji durumları (dalga fonksiyonları) ve bunlara karşılık gelen izinli enerji değerleri tam olarak belirlenebilmektedir. Neyazık ki, böyle bir “tam çözüm” çok elektronlu kuantum sistemler için (çok elektronlu atomlar veya moleküller) mevcut değildir. Sonuç olarak, molekül sistemlerinin elektronik olarak izinli durumlarını tanımlayan bir dalga fonksiyonu seti ve bunlara karşılık gelen izinli enerji değerleri tam olarak belirlenemez. Elektronik Schrödinger dalga denklemi için “tam çözüm” vermeyen bu sistemler için deneme niteliğinde

dalga fonksiyonları tanımlamak ve bunları uygun bir yöntem içinde (Varyasyon / Pertürbasyon tekniklerine dayanan) optimize etmek günümüzde pratik olarak izlenebilecek tek çözüm yoludur.

### 3.3.3.1. Atomik Orbital Fonksiyonları

Atomik orbitalleri temsil etmek amacıyla oluşturulacak olan deneme niteliğindeki fonksiyonlar belirli sayıdaki basit bir forma sahip baz fonksiyonların doğrusal bir toplamı biçiminde tanımlanabilir. Teoride kusursuz bir tanımlama için sonsuz sayıda baz fonksiyon kullanılması gerekir, ancak bilgisayar ortamında yapılan atomik orbital temsillerinde sınırlı sayıda baz fonksiyon kullanılabilir. Günümüzde, kullanılan baz fonksiyon profili ve adetlerine bağlı olarak farklı isimlerle tanımlanan çok sayıda “Baz fonksiyon seti” mevcuttur. Bunlar “Slater tipi” veya “Gaussian tipi” olarak isimlendirilen basit matematiksel fonksiyonlardan (baz fonksiyonlar) oluşmaktadır. Atomik orbitallerin temsilinde kullanılan baz fonksiyonlara “Atomik baz fonksiyonları” veya “Atomik orbital fonksiyonları” denilmektedir.

#### Slater Tipi Atomik Orbital Fonksiyonları :

Hidrojen atomu için Schrödinger Dalga denkleminin çözümünden elde edilen gerçek dalga fonksiyonları, uygun biçimde iyoninasyona uğramış Hidrojen benzeri (tek elektronlu) atomlar için de başarılı biçimde kullanılabilir. Bu hidrojen benzeri (iyonlaşmış) atomların tek elektron dalga fonksiyonlarının (spinörler) tam olarak olmasa da hidrojen atomu için elde edilenlerle aynı profile sahip oldukları kabul edilir. Hidrojen atomunun gerçek dalga fonksiyonları üzerinden türetilen ve Hidrojene benzer iyon yapıdaki atomlar için önerilen bu dalga fonksiyonları bu atomların nötral formları (çok elektronlu halleri) için uygun değildir. Ancak hidrojen atomunun gerçek dalga fonksiyonları uygun biçimde modifiye edilerek çok elektronlu nötral formdaki atomlar için de kullanılabilen bir fonksiyon seti elde edilebilir. Slater tipi atomik orbitaller (STO) böyle bir bakış açısı ile Jhon Clarke Slater tarafından üretilmiştir. Bir STO fonksiyonu için genel profil (3.34) bağıntısında verildiği gibidir.

$$\psi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = N \cdot Y_{l,m}(\theta, \varphi) \cdot r^{n-1} \cdot e^{-\zeta r} \quad (3.34)$$

(3.34) bağıntısında “N” normalizasyon sabitini, “ $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ ” küresel harmonikler olarak tanımlanan fonksiyon, “ $\zeta$ ” atomik orbital fonksiyonun yaygınlığını belirleyen bir sabiti ve “n, l , m” sırasıyla “baş kuantum sayısı”, “orbital açısal momentum kuantum sayısı” ve “orbital manyetik kuantum sayısı”dır.

STO tipi atomik orbital fonksiyonları küresel simetriye sahip yük dağılımına sahip olan atomik sistemlerde, sisteminin fiziksel özelliklerinin başarılı biçimde belirlenmesine imkan verirken, eksensel simetriye sahip olan molekül sistemleri için bu fiziksel özelliklerin belirlenmesinde aynı seviyede başarılı değildirler. Bunun yanında, molekül sistemleri için yapılan hesaplamalarda STO tipi fonksiyonlar hesaplama süresini uzatmaları sebebiyle de dezavantajlıdır. STO tipi orbital fonksiyonların molekül sistemlerindeki başarısızlıkları veya yetersizlikleri Gaussian tipi (GTO) orbital fonksiyonları ile önemli ölçüde giderilebilir.

*Gaussian Tipi Atomik Orbital Fonksiyonları :*

Samuel Francis Boys tarafından önerilen Gaussian Tipi Orbital (GTO) fonksiyonları molekül sistemleri için yapılan elektronik enerji hesaplamalarında ve bu sistemlerin yük dağılımlarının belirlenmesinde STO fonksiyonlarına kıyasla önemli avantajlara sahiptir. Atom merkezli STO fonksiyonlarından farklı olarak, yine atom merkezli olan GTO fonksiyonları matematiksel açıdan çok daha basit bir formdadır ve buna bağlı olarak elektron-elektron etkileşimleri ile ilişkili olan iki elektron integrallerinin hesaplanmasında önemli avantajlar sağlamaktadır. Göreceli olarak ilkel bir yapıya sahip olan GTO fonksiyonları (kısaca *p-GTO* olarak tanımlanır) tek başlarına bir atomik orbitalin temsilinde yetersizdir. Ancak bu ilkel fonksiyonların uygun bir seti üzerinden alınan bir doğrusal toplam istenilen bir atomik orbitali iyi bir biçimde temsil edilebilir. "*p-GTO*" fonksiyonları için karşılık gelen matematiksel ifade (3.35) bağıntısı ile verilmektedir.

$$g_{ijk}(r - r_o) = (x - x_o)^i (y - y_o)^j (z - z_o)^k e^{-\alpha(r-r_o)^2} \quad (3.35)$$

Bu ifadede yer alan *i*, *j* ve *k* indisleri pozitif tam sayı değerleri almaktadır. "*x<sub>o</sub>*, *y<sub>o</sub>*, *z<sub>o</sub>*" atom merkezli koordinat sisteminin orjin koordinatlarını, "*x*, *y*, *z*" ise orjin koordinatlarına göre elektronun koordinatlarını temsil etmektedir. "*α*" pozitif değer alan ve GTO nun yaygınlığını gösteren bir katsayıdır. Primitif Gaussian fonksiyonları (*p-GTO*), "*i*, *j*, *k*" tamsayılarının toplam değerine göre isimlendirilir. Aşağıda bu isimlendirme sistemine örnekler verilmektedir.

$$i + j + k = 0 \text{ ise, } \underline{s\text{-tipi GTO}} \quad i + j + k = 1 \text{ ise, } \underline{p\text{-tipi GTO}}$$

$$i + j + k = 2 \text{ ise, } \underline{d\text{-tipi GTO}} \quad i + j + k = 3 \text{ ise, } \underline{f\text{-tipi GTO}}$$

Birden fazla  $p$ -GTO fonksiyonunun bir doğrusal toplamı olarak tanımlanan GTO fonksiyonları “Sıkıştırılmış (Contracted) GTO” olarak adlandırılır ve kısaca “ $c$ -GTO” olarak tanımlanırlar. “ $c$ -GTO” fonksiyonları “ $p$ -GTO” fonksiyonları üzerinden alınan doğrusal toplam ile (3.36) bağıntısı ile verildiği şekilde ifade edilir.

$$\chi_{\mu}(r) = \sum_b d_{b\mu} \cdot g_b(r) \quad (3.36)$$

(3.36) bağıntısında,  $\chi_{\mu}(r)$ ,  $g_b(r)$  ve  $d_{b\mu}$  terimleri, sırasıyla, “ $\mu$ ’üncü  $c$ -GTO”, “ $b$ ’inci  $p$ -GTO” ve “ $b$ ’nci  $p$ -GTO’nun katkı oranı”dır.

LCAO yaklaşımı altında, bir  $\psi_k(r)$  atomik orbital fonksiyonu sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonları ( $c$ -GTO) nın bir lineer toplamı şeklinde (3.37) bağıntısı ile verilebilir.

$$\psi_k(r) = \sum_{\mu} c_{\mu k} \cdot \chi_{\mu}(r) \quad (3.37)$$

Atomik orbital fonksiyonlarının iyi bir temsili için, mümkün olduğu kadar fazla ve farklı tipte  $p$ -GTO fonksiyonu ile tanımlanan çok sayıda  $c$ -GTO fonksiyonu kullanılması avantajlı olup, çoğu durumda bir gerekliliktir. Herbir element grubu (aynı atomik orbital fonksiyonlarına sahip olan elementler) için hesaplamada kullanılacak olan  $c$ -GTO fonksiyon sayıları diğer element gruplarından önemli ölçüde farklılaşabilmektedir. Elementlerin açık kabuklarındaki (valans kabuğu) atomik orbitallerin temsilinde kullanılan  $c$ -GTO fonksiyon adetleri ile kapalı kabuklarındaki atomik orbitallerin temsilinde kullanılan  $c$ -GTO fonksiyon adetleri önemli derecede farklılaşabilir. Açık ve kapalı kabuk atomik orbitallerin temsilinde kullanılan  $c$ -GTO fonksiyon adedine ve bunların tanımlanmasında kullanılan  $p$ -GTO adetlerine göre baz fonksiyon setleri sınıflandırılmaktadır. “Pople Stil Baz Fonksiyon Setleri” ve “Dunning-Huzinaga Stil Baz Fonksiyon Setleri” günümüzde standard hesaplamalarda (sistem içindeki tüm elektronların hesaplamalara dahil edildiği) en yaygın olarak kullanılan baz fonksiyon setleridir. Bu tez çalışmasında 6-31G(d), 6-311++G(d,p) Pople stil baz fonksiyon setleri ile m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz fonksiyon setleri kullanılmıştır.

#### *Pople Stil Baz Fonksiyon Setleri :*

Pople Stil Gaussian baz setleri kendi içinde “m-npG” formatında tanımlanan “ikili zeta” baz setleri ve “m-np1G” formatında tanımlanan “üçlü zeta” baz setleri olmak üzere iki alt sınıfta toplanır. Bu tanımda yer alan “G” terimi Gaussian, “m,n ve p” ise sıfırdan farklı pozitif tam sayıları temsil etmektedirler. İkili zeta baz set kullanılıyorsa; Kapalı kabuk (iç kabuk)

orbitalleri “m” adet primitif Gaussian fonksiyonundan (*pGTO*) oluşan bir adet sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonu (*cGTO*) ile temsil edilir. Açık kabuktaki atomik orbitalleri temsil etmek içinse birisi “n” adet ve diğeri “p” adet *pGTO* oluşturulan iki ayrı sıkıştırılmış Gaussian fonksiyonu kullanılır. 3-21G, 4-31G, 6-31G baz setleri Pople stil ikili zeta baz fonksiyon setlerine örnektir. Pople stil üçlü zeta baz fonksiyon setlerinde, kapalı kabuk (iç kabuk) orbitalleri “m” adet *pGTO* dan oluşturulan bir adet *cGTO* ile temsil edilir. Bu baz setlerde açık kabuk orbitallerini tanımlamak içinse birincisi “n” adet, ikincisi “p” adet ve üçüncüsü “1” tane *pGTO* dan oluşan üç ayrı *cGTO* baz fonksiyonu kullanılır. Pople stil baz fonksiyon setlerine ilave *pGTO* fonksiyonlar dahil edilebilir. İlave edilen bu fonksiyonlar kutuplanma (polarizasyon) ve dağılım (diffuse) tipi fonksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Dağılım fonksiyonları baz fonksiyon seti tanımlamasında “+” karakteri ile temsil edilir. Kutuplanma fonksiyonlarının tipleri parantez içinde tanımlanır. Bu tez çalışmasında kullanılan 6-31G(d) baz fonksiyon seti ile yapılan hesaplamalarda hidrojen dışı elementlerin dış kabuklarındaki “p” tipi atomik orbitalleri kutuplamak için ilave bir adet “d” tipi kutuplanma fonksiyonu kullanılmıştır. Diğer yandan 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak yapılan hesaplamalarımızda hem hidrojen hem de hidrojen dışı elementlerin dış kabuklarındaki atomik orbitallerin tanımlanmasında birer adet ilave dağılım fonksiyonu (+) dahil edilirken, hidrojen atomlarının “1s” atomik orbitallerini kutuplamak için bir adet “p” tipi polarizasyon fonksiyonu ve hidrojen dışındaki elementlerin dış kabuklarındaki “p” tipi atomik orbitalleri kutuplamak için “d” tipi ilave kutuplanma fonksiyonları kullanılmıştır.

Bir baz fonksiyon seti izotropik, polarizasyon ve diffuse fonksiyonları olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. 6-311++G(d,p) baz seti örneğinde “6-311” kısmı izotropik kısım, “++” diffuse ve “(d,p)” polarizasyon kısımlarını ifade etmektedir. Polarizasyon fonksiyonları dahil edildikleri atomik orbitalleri kutuplandırarak tanımlanan molekül orbital fonksiyonlarının biçimsel özellikleri üzerinde değişime sebep olurlar. Buna karşın, dağılım (diffuse) fonksiyonları ise dahil edildikleri atomik orbital fonksiyonlarının yaygınlıklarını artırarak tanımlanan molekül orbitallerinin daha geniş bir uzay bölgesine yayılmasını sağlarlar. Kutuplanma fonksiyonları molekül içindeki hiptileşmelerin doğru biçimde modellenmesi için önemlidir. Dağılım fonksiyonları ise molekül içi ve moleküller arası zayıf etkileşmelerin doğru biçimde modellenmesi açısından önemlidir.

*Dunning-Huzinaga Stil Baz Fonksiyon Setleri :*

Bir molekül sistemi içindeki tüm elektronların ve aralarındaki etkileşmelerin hesaplamaya dahil edildiği, ab initio ve DFT metodları ile yapılan enerji hesaplamalarında elektronlar arası korelasyonun daha iyi optimize edilebilmesi açısından Pople stil baz fonksiyon setlerine kıyasla daha iyi bir alternatif olarak Thom H. Dunning ve Sigeru Huzinaga tarafından önerilen “Korelasyon Uyumlu” baz fonksiyon setlerinin kullanılması faydalı olabilir. Bu sınıf içinde yer alan baz fonksiyon setleri Pople Stil baz fonksiyon setlerine kıyasla çok daha fazla sayıda (*cGTO*) fonksiyonu içerirler. Ayrıca, üretilen (*cGTO*) fonksiyonları da daha fazla sayıda (*pGTO*) da içermektedir. Dunning-Huzinaga Stil baz fonksiyon setlerine Pople stil baz fonksiyonlarındakine kıyasla daha fazla sayıda dağılım ve kutuplanma fonksiyonları belirli bir sistematik içinde ve elektronlar arasındaki korelasyonu daha iyi karşılayacak biçimde dahil edilebilmektedir. Dunning-Huzinaga baz fonksiyon setleri “cc-pvNZ” formatı ile tanımlanırlar. Bu tanım içinde yer alan “cc”, “pVNZ” terimleri sırasıyla “Korelasyon uyumlu” ve “N nci derece Polarize Valans Zeta” anlamına gelmektedir. Pople Stil baz fonksiyon setlerinden farklı olarak kutuplanma (polarizasyon) fonksiyonları Dunning-huzinaga stil baz fonksiyonlarına doğrudan dahil edilmiştir. Aşağıda, açık kabuk (Valans kabuğu) atomik orbitallerini tanımlamada kullandıkları kutuplanma tipi (*cGTO*) fonksiyonu adetlerine göre isimlendirilen Dunning-Huzinaga sınıfındaki baz fonksiyonları listelenmektedir.

- cc-pVDZ* : Korelasyon Uyumlu - İkili Polarize Valans Zeta baz fonksiyonudur.
- cc-pVTZ* : Korelasyon Uyumlu - Üçlü Polarize Valans Zeta baz fonksiyonu
- cc-pVQZ* : Korelasyon Uyumlu - Dörtlü Polarize Valans Zeta baz fonksiyonu
- cc-pV5Z* : Korelasyon Uyumlu - Beşli Polarize Valans Zeta baz fonksiyonu
- cc-pV6Z* : Korelasyon Uyumlu - Altılı Polarize Valans Zeta baz fonksiyonu

Yukarıda listelenen Dunning-Huzinaga baz fonksiyon setlerine dağılım (diffuse) fonksiyonları dahil edilerek aşağıda listelenen baz fonksiyon setleri oluşturulmaktadır. Tanım içinde verilen “m-aug” terimi “Yalnızca valans kabuğundaki atomik orbitaller için birer adet dağılım fonksiyonu ekleneceğini”, “aug” terimi “İç ve dış kabuklardaki atomik orbitallere birer adet dağılım fonksiyonu ekleneceğini” ve “d-aug” terimi ise “İç ve dış kabuklardaki atomik orbitallere ikişer adet dağılım fonksiyonu ekleneceğini” göstermektedir. “Aug” ifadesi “Augmentation” kelimesinin bir kısaltmasıdır. [159, 160, 162]

### 3.3.3.2. Molekül Orbitalleri, Spinörler ve Elektronik Dalga Fonksiyonu

Elektron sayısı “n” olan bir molekül sistemi için “n” adet tek elektron dalga fonksiyonu tanımlanabilir. Elektronlar özdeş parçacıklar oldukları için, bu tek elektron dalga fonksiyonları belirli bir elektron ile ilişkilendirilemez. Diğer yandan elektronlar bir fermion oldukları için tanımlanan bu tek elektron dalga fonksiyonları elektronların uzay koordinatlarının yanında spin koordinatlarının da bir fonksiyonu olması zorunludur. Bu tek elektron dalga fonksiyonlarına “spinör” adı verilir. Bir spinör fonksiyonu bir molekül orbitali ile bir spin fonksiyonunun çarpımından oluşur ve (3.38) bağıntısı ile verilir.

$$\overline{\psi(r,s)} = \phi(r) \cdot \alpha(s) \quad \text{veya} \quad \overline{\psi(r,s)} = \phi(r) \cdot \beta(s) \quad (3.38)$$

(3.38) bağıntısında verilen  $\overline{\psi(r,s)}$  terimi bir spinör fonksiyonu olup elektronların uzay koordinatlarının (“r”) ve spin koordinatlarının (s) bir fonksiyonudur.  $\phi(r)$  terimi bir “Molekül orbital” fonksiyonu olup, elektronların uzay fonksiyonları (“r”)nın bir fonksiyonudur.  $\alpha(s)$  ve  $\beta(s)$  terimleri sırasıyla yukarı yönlü ve aşağı yönlü spinler için karşılık gelen spin fonksiyonlarıdır ve yalnızca spin koordinatlarının (“s”) bir fonksiyonudur.

(3.38) bağıntısındaki gibi bir  $\phi(r)$  molekül orbital fonksiyonu bir deneme fonksiyonu formunda molekül sisteminde yer alan atomların “Atomik orbital” fonksiyonlarının bir doğrusal toplamı biçiminde tanımlanabilir. Bu yaklaşım literatürde kısaca “LCAO-MO Yaklaşımı” olarak bilinir. Bu yaklaşımda molekül sistemindeki tüm elektronların uzayın herhangi bir bölgesinde lokalleşmeden molekül içinde serbestçe dolaşabildikleri kabul edilir. LCAO-MO yaklaşımında tanımlanan bir  $\phi_b(r)$  molekül orbitalinin açık ifadesi (3.39) bağıntısı ile verilir.

$$\phi_b(r) = \sum_k^m c_{kb} \psi_k(r) \quad (3.39)$$

(3.39) bağıntısında  $\psi_k$  terimi “k” ıncı atomik orbital fonksiyonu (bakınız bölüm 3.3.3.1) dur. Aynı bağıntıda yer alan  $c_{kb}$  katsayısı “ $\psi_k(r)$ ” atomik orbitalinin  $\phi_b(r)$  molekül orbitaline katkısını gösterir. Sürekli toplam işlemi “m” adet atomik orbital {gerçekte onları temsil eden belirli sayıda (cGTO) fonksiyonu} üzerinden alınır. Tanımlanan “m” adet molekül orbitalinin herbirisi normalize olmuş bir fonksiyondur ve aralarında diklik ilişkisi olan bir fonksiyon setini (“Orthonormal set”) oluştururlar. Normalizasyon ve diklik ilişkisi korunacak biçimde

molekül orbitalleri “Varyasyon Prensi” içinde optimize edilebilir ve molekül sistemi için en iyi molekül orbital seti ve dolayısıyla en iyi elektronik dalga fonksiyonu tanımlanabilir.

Temel elektronik enerji düzeyinde bulunan “n” adet elektronu olan bir kapalı kabuk molekül sisteminin (toplam spini sıfır olan nötral durumdaki bir molekül) toplam elektronik dalga fonksiyonu (3.38) bağıntısı ile tanımlanan spinörler üzerinden bir “Slater Determinantı” formunda (3.40) bağıntısı ile verilir.

$$\Psi_e(1,2,3, \dots n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{pmatrix} \phi_1(1)\alpha(1) & \phi_1(1)\beta(1) & \phi_2(1)\alpha(1) & \dots & \phi_{n/2}(1)\beta(1) \\ \phi_1(2)\alpha(2) & \phi_1(2)\beta(2) & \phi_2(2)\alpha(2) & \dots & \phi_{n/2}(2)\beta(2) \\ \phi_1(3)\alpha(3) & \phi_1(3)\beta(3) & \phi_2(3)\alpha(3) & \dots & \phi_{n/2}(3)\beta(3) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n)\alpha(n) & \phi_1(n)\beta(n) & \phi_2(n)\alpha(n) & \dots & \phi_{n/2}(n)\beta(n) \end{pmatrix} \quad (3.40)$$

(3.40) bağıntısı ile verilen elektronik dalga fonksiyonu bir antisimetrik fonksiyonu göstermektedir ve bir fermion sisteminden beklendiği gibi “Pauli dışarlama ilkesi” ni karşılamaktadır. [161, 163]

### 3.3.3.3. Elektronik Enerji Hesaplama Metodları

Bir molekül sisteminde elektronlar arasındaki anlık etkileşmeler sistem için yazılan elektronik Schrödinger dalga denkleminin “tam çözümü” nü olanaksız hale getirir. Bir molekül sistemi için tanımlanan elektronik hamiltonyen operatörü temel olarak iki ana terimden oluşur. Bunlardan birincisi, hareketleri arasında korelasyon bulunan elektronların kinetik enerjilerinin toplamını veren toplam kinetik enerji operatörüdür. İkincisi ise, molekül içindeki parçacıklar arasındaki (elektronlar ve atom çekirdekleri) tüm elektriksel etkileşmeleri içine alacak biçimde tanımlanan toplam elektriksel potansiyel enerji operatörüdür. Toplam potansiyel enerji operatörü içinde iki-elektron koordinatına bağlı olan elektron-elektron itme potansiyel enerji operatörü yer alır. Elektronlar arasındaki etkileşmeleri tanımlayan bu operatör sistemin hidrojen atomunda olduğu gibi küresel simetriye sahip bir elektriksel potansiyele sahip olmasını engeller. Böyle bir potansiyel enerji operatörüne sahip olan Hamiltonian üzerinden yazılan bir Schrödinger dalga denkleminin (gerçek problem) çözümü yoktur.

Elektronik enerji hesaplamalarında kullanılan metodlar “tam çözümü” olmayan Schrödinger denkleminin çözümünde kullandıkları çeşitli matematiksel yaklaşımlara göre karakterize edilir ve sınıflandırılır. Moleküllerin kararlı durumdaki enerjilerini, geometrik yapılarını,



kuvvet alanlarını ve elektronik yapılarıyla ilişkili olan diğer tüm özelliklerini belirlemek için kullanılan elektronik yapı hesaplama metodları “Ab-initio metodları”, “Semi-empirik metodlar” “Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (Density Functional Theory) metodları” olarak tanımlanan üç ana sınıf altında toplanırlar. “Ab-initio” ve “Semi Empirik” olarak tanımlanan sınıflar altında yer alan hesaplama metodları kısaca “*HF-SCF*” olarak bilinen “Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi” ne dayalı hesaplama metodlarıdır. Ab initio metodları içinde elektron-elektron korelasyonu etkilerini hesaplamalarına dahil edenler ise, Post-SCF metodları olarak tanımlanmıştır. Bu metodlar içinde “Moller-Plesset Perturbasyon Teorisi” ni temel alanlar pertürbasyon derecesine bağlı olarak MP2, MP3, MP4, MP5, MP6 ve MP7 metodları olarak tanımlanmıştır. Genel olarak “MPn” adı altında sınıflandırılan bu metodlar incelenen kuantum sistemin (atom veya molekül) elektronik dalga fonksiyonunu çok sayıda “Slater Determinantı” nın bir lineer toplamı biçiminde tanımlar. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisini temel alan ve kısaca “DFT” olarak tanımlanan hesaplama metodları kendi içinde “Saf DFT metodları”, “Hibrid DFT metodları” ve “Semi Empirik DFT” metodları olarak üç ana sınıf altında toplanabilir. DFT metodlarının tamamı elektron-elektron korelasyonu etkilerini hesaplamalarına dahil eder ve incelenen kuantum sistemin (atom veya molekül) elektronik dalga fonksiyonunu tek bir Slater Determinantı’ndan oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında serbest flutamide molekülün elektronik enerjisinin ve ilişkili yapısal parametrelerin hesaplanmasında, HF-SCF metodu, post SCF sınıfında yer alan MP2 ve Hibrid DFT sınıfında yer alan B3LYP hesaplama metodları kullanılmıştır. Bu metodlar hakkındaki bilgiler aşağıda verilmektedir. [163, 164]

#### **3.3.3.4. *HF-SCF* Metodu**

“Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan (*HF-SCF*)” olarak tanımlanan ab-initio hesaplama metodunda, “tam çözüm” vermeyen “n” elektronlu kuantum sisteme (molekül) ait “Schrödinger dalga denklemi” problemi, herbiri içerisinde sadece 1 adet elektron içeren (hidrojen atomuna benzer nitelikte) “n” adet model sistem için ayrı ayrı tanımlanan ve birbiriyle ilişkili olarak çözülebilen “n” adet Schrödinger dalga denklemi problemlerine indirgenir. Bir başka deyişle çözümsüz “n” parçıklı sistem problemi, birbiriyle ilişkili olarak çözülebilen “n” adet tek parçacıklı sistem problemlerine indirgenir. Böyle bir yaklaşım içinde, molekül sistemi içinde yer alan herbir elektron için bir etkin Hamiltonian operatörü tanımlanır ve bu tek elektron hamiltonian operatörüne Fock operatörü adı verilir. Böyle bir hamiltonian

operatörü içinde tanımlanan etkin potansiyel enerji operatörü yalnızca tek elektron koordinatına bağlı terimlerden oluşur ve hidrojen atomuna benzer biçimde küresel simetriye sahip bir potansiyel (*büyüklüğü elektronun konum vektörünün büyüklüğüne bağlı olan ancak yönelimine bağlı olmayan bir potansiyel*) verir. Fock Operatörü elektronlar arasındaki anlık etkileşmeleri ve dolayısıyla elektron korelasyonunu ihmal eder. Bu yöntem, moleküldeki her bir elektronun, kendisi dışında kalan elektronların ve atom çekirdeklerinin oluşturduğu ortalama bir potansiyel alanda hareket ettiği kabulüne dayanır. Bir molekül sistemi içinde yer alan “1” nci elektron için Fock operatörü (3.41) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{f}(1) = \hat{h}(1) + \sum_b^{n-1} \hat{j}_b(1) - \hat{K}_b(1) \quad (3.41)$$

(3.41) bağıntısındaki ilk terim, elektronlar arasındaki etkileşmelerin ihmal edilmesi durumunda “1” nci elektron için tek elektron hamiltonian operatörüdür ve “Core hamiltonian” olarak tanımlanır.  $\hat{j}_b(1)$  ve  $\hat{K}_b(1)$  terimleri sırasıyla, “1” nci elektronunun diğer elektronlar (“2” ile sembolize edilen) ile arasındaki etkileşmeleri tanımlayan “Coulomb” ve “Değiştokuş (Exchange)” potansiyel enerji operatörleridir. Bağıntı içinde verilen sürekli toplam, 1’inci elektronun yerleştiği spinör dışında kalan en düşük enerjili  $n-1$  adet spinör üzerinden alınmıştır. “Coulomb” ve “Değiştokuş” operatörlerinin açık ifadeleri  $\overline{\psi_b(2)}$  spinörleri (diğer elektronların yerleştiği spinörler) üzerinden sırası ile (3.42) ve (3.43) bağıntıları ile verilir.

$$\hat{j}_b(1) = \langle \overline{\psi_b(2)} | r_{ij} | \overline{\psi_b(2)} \rangle \quad (3.42)$$

$$\hat{K}_b(1) = \langle \overline{\psi_b(2)} | r_{ij} | \overline{\psi_b(1)} \rangle \quad \text{veya} \quad \hat{K}_b(1) = \langle \overline{\psi_b(2)} | r_{ij} \hat{P} | \overline{\psi_b(2)} \rangle \quad (3.43)$$

(3.43) bağıntısında  $\hat{P}$  projektör operatörüdür ve “1” nci elektron ile diğer (“2”) elektronların koordinatlarını değiş tokuş eder. Böyle bir işlem  $\hat{K}_b(1)$  operatörünün de  $\hat{j}_b(1)$  operatöründe olduğu gibi yalnızca diğer elektronlardan birinin (“2” nolu elektron) koordinatına bağlı bir operatör olmasını sağlar. Tek elektron koordinatına bağlı bu iki operatörün toplamı olarak tanımlanan etkin potansiyel enerji hidrojen atomundakine benzer biçimde küresel simetriye sahip bir potansiyel tanımlar. HF-SCF metodunda her bir elektron için ayrı ayrı (3.41) bağıntısıyla verildiği gibi tanımlanan tek elektron hamiltonian operatörlerinin toplamı molekülün etkin elektronik hamiltonian operatörünü verir ve molekülün gerçek elektronik hamiltonian operatörünün yerini alır. HF-SCF metodunda “n” adet elektrona sahip olan bir molekül sisteminin etkin elektronik hamiltonian operatörü (3.44) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{F} = \sum_i^n \hat{f}_i(1) \quad (3.44)$$

(3.43) bağıntısı ile verilen etkin elektronik hamiltonian ve (3.40) bağıntısı ile verilen elektronik dalga fonksiyonu üzerinden tanımlanan özdeğer denklemi (3.45) bağıntısında verilmektedir.

$$\langle \Psi_e(1,2,3, \dots, n) | \hat{F} | \Psi_e(1,2,3, \dots, n) \rangle = \sum_a^n \varepsilon_a \quad (3.45)$$

(3.45) bağıntısında verilen  $\varepsilon_a$  terimi elektronlarca işkal edilen spinörlerin enerjisini temsil eder. İfadede verilen sürekli toplam elektronlarca işkal edilen ve enerjileri en düşük olan “n” adet spinör üzerinden alınmıştır. Spinör enerjileri (“ $\varepsilon_a$ ”) nin toplamı doğrudan molekül sisteminin toplam elektronik enerjisini vermez ancak bir düzeltme işlemi ile bu sağlanabilir. Bu düzeltme işlemi “çift sayma” olarak tanımlanan ve herbir elektronun etkin potansiyel enerjisinin hesaplanması sürecine bir yerine iki kez dahil edilmesinden kaynaklanan problemin çözülmesini ve molekülün elektronik enerjisinin (3.46) bağıntısı ile verilmesini sağlar.

$$E_o^{HF} = \sum_a^n \varepsilon_a - \sum_{a,b}^{n-1} (J_{ab} - \frac{1}{2} K_{ab}) \quad (3.46)$$

Bağıntıda verilen  $J_{ab}$  ve  $K_{ab}$  sırasıyla “Coulomb” ve “Değiş tokuş” iki elektron integralleri olarak tanımlanırlar. Bağntı içinde verilen sürekli toplamlar elektronlarca işkal edilen (dolu) ve en düşük enerji değerlerine sahip “n” adet spinör üzerinden alınmaktadır. Boş durumdaki diğer spinörlerin elektronik enerji tanımına herhangi bir katkısı yoktur.

Molekül sistemi için önerilen elektronik dalga fonksiyonu ( $\Psi_e$ ) bir deneme fonksiyonu niteliğindedir. Diğer yandan molekül sistemi için önerilen etkin hamiltonian operatörü ( $\hat{F}$ ) sistemin gerçek Hamiltonian operatöründen farklı olarak anlık electron-electron etkileşmelerini ve elektronlar arasındaki korelasyonu hesaplamadan dışarıda bırakmaktadır. Bu durum (3.46) bağıntısı ile hesaplanan elektronik enerjinin molekülün gerçek elektronik enerjisinden daima daha büyük değerler almasına sebep olur. Molekülün elektronik dalga fonksiyonu ne kadar iyi optimize edilebilirse, elektronik enerjinin hesaplanan değeri ile gerçek değeri arasındaki fark o kadar az olacaktır. “Varyasyon Prensi” olarak bilinen bu ilişki (3.47) bağıntısı ile tanımlıdır.

$$E_o^{Hesap} \geq E_o^{gerçek} \quad (3.47)$$

Molekülün deneme fonksiyonu niteliğindeki elektronik dalga fonksiyonu ( $\Psi_e$ ), yine deneme fonksiyonu niteliğinde olan “Molekül orbital” fonksiyonları üzerinden tanımlandığından, molekülün gerçek elektronik dalga fonksiyonuna yakın bir deneme  $\Psi_e$  tanımı için, tanımda kullanılan molekül orbitallerinin en iyi biçimde optimize edilmesi gerekir. HF-SCF metodunda elektronik dalga fonksiyonu  $\Psi_e$  nin tanımında yer alan bir  $\phi_a$  molekül orbitalinin optimize edilmesinde kullanılan tek elektron Schrödinger dalga denklemi Bra-Ket notasyonu içinde (3.48) bağıntısında verilen formdadır.

$$\langle \phi_a(1) | \hat{f}(1) | \phi_a(1) \rangle = \varepsilon_a \langle \phi_a(1) | \phi_a(1) \rangle \quad (3.48)$$

(3.48) bağıntısında  $\hat{f}(i)$  terimi “1” nci elektron için tanımlanan Fock operatörü,  $\varepsilon_a$  ise “1” nci elektron tarafından işkal edilen  $\phi_a$  molekül orbitalinin enerjisini temsil eder. Deneme fonksiyonu niteliğindeki  $\phi_a$  molekül orbitali ne kadar iyi optimize edilirse, karşılık gelen  $\varepsilon_a$  enerji değeri de o kadar küçük değer alır ve böylece molekülün elektronik enerjisi de daha küçük (daha negatif) değerlere çekilebilir.  $\phi_a$  molekül orbitalinin optimize edilmesi işlemi onu tanımlamada kullanılan baz atomik baz fonksiyonlara ait ( $c_a$ ) katsayılarının optimizasyonu anlamına gelir. Bir başka deyişle ( $c_a$ ) katsayılarının bir fonksiyonu olarak ifade edilen  $\varepsilon_a$  enerji değerinin minimum değeri aldığı en iyi ( $c_a$ ) katsayılarının belirlenmesi sürecidir.  $\phi_a$  molekül orbitalinin ( $c_a$ ) katsayılarına bağlı açık formu {bakınız (3.39) bağıntısı}, (3.48) bağıntısında kullanılırsa tek elektron özdeğer denklemi (3.49) bağıntısı ile verilen yeni şeklini alır.

$$\langle \sum_k^m c_{ka} \cdot \psi_k(1) | \hat{f}(1) | \sum_l^m c_{la} \cdot \psi_l(1) \rangle = \varepsilon_a \langle \sum_k^m c_{ka} \cdot \psi_k(1) | \sum_l^m c_{la} \cdot \psi_l(1) \rangle \quad (3.49)$$

(3.49) bağıntısı  $\varepsilon_a$  enerji değerinin ( $c_a$ ) katsayılarının bir fonksiyonu olduğunu açık olarak göstermektedir. Bu noktada  $\varepsilon_a$  enerjisinin tanımına dahil olan ( $c_a$ ) katsayılarının herbirisinin bir dögüsel süreç içinde değiştirilmesi ve bu değişimin sonucunda  $\varepsilon_a$  enerji değerini mümkün olan en küçük değere (en negatif değere) ulaşması beklenir. Bu sürecin matematiksel karşılığı ise (3.50) bağıntısında verilen türev ifadesidir.

$$\left( \frac{\partial \varepsilon_a}{\partial c_{at}} \right) = 0 \quad (3.50)$$

(3.50) bağıntısında verilen birinci dereceden türev  $c_{ta}$  katsayısı üzerinden verilmiştir ve bu katsayısı,  $\phi_a$  molekül orbitalinin tanımında yer alan “m” adet ( $c_a$ ) katsayısından yalnızca birisidir.  $c_{ta}$  katsayısı üzerinden alınan Türev işlemi sonucunda (3.51) bağıntısında verilen seküler denklem elde edilir.

$$\sum_k^m f_{kt} c_{ka} = \varepsilon_a \sum_k^m S_{kt} c_{ka} \quad (3.51)$$

(3.51) bağıntısında verilen  $f_{kt}$  ve  $S_{kt}$  integral terimleri Fock matrisi ve Üst üste binme matrisi olarak tanımlanan “F” ve “S” matrislerinin birer elemanını temsil eder.  $\phi_a$  molekül orbitalinin tanımında yer alan diğer ( $c_a$ ) katsayıları için de ayrı ayrı (3.50) bağıntısındaki gibi türev ifadeleri yazılır ve herbirisi için (3.51) bağıntısı ile aynı formda olan toplam “m” adet seküler denklem elde edilir. Birbirinden bağımsız olarak,  $\phi_a$  molekül orbitalinin tanımına dahil olan ( $c_a$ ) katsayıları için elde edilen bu denklemler bir seküler denklem seti oluşturur. Oluşan bu seküler denklem setinin matris temsili 3.52 bağıntısında verilmektedir.

$$FC_a = \varepsilon_a SC_a \quad (3.52)$$

(3.52) bağıntısı , “1” nci elektron tarafından işkal edilen  $\phi_a$  molekül orbitali için verilen bir matris ifadesidir. Molekül sistemi için “m” adet atomik orbital fonksiyonu üzerinden LCAO-MO yaklaşımı altında tanımlanan “m” adet molekül orbitalinin her birisi için benzer bir matris ifadesi yazılabilir. Bu matris ifadelerinin tamamı tek bir genel matris ifadesi olarak (3.53) bağıntısı ile verilir.

$$FC = \varepsilon SC \quad (3.53)$$

Bir matris çarpımı gösteren (3.53) bağıntısı molekül sistemi için “Genel seküler denklem seti” olarak tanımlanır ve açık formu (3.54) bağıntısı ile verilmektedir. ifade içinde yer alan  $f_{kt}$  ve  $S_{kt}$  matris elemanları (bağıntı 3.51) kartezyen koordinat uzayında atomik baz fonksiyonlar üzerinden hesaplanan integral değerleridir.

$$\begin{pmatrix} f_{11} & f_{12} & \cdot & f_{1m} \\ f_{21} & f_{22} & \cdot & f_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ f_{m1} & f_{m2} & \cdot & f_{mm} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdot & c_{1m} \\ c_{21} & c_{22} & \cdot & c_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ c_{m1} & c_{m2} & \cdot & c_{mm} \end{pmatrix} = \\
\begin{pmatrix} \varepsilon_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & 0 & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \varepsilon_m \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} & \cdot & S_{1m} \\ S_{21} & S_{22} & \cdot & S_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ S_{m1} & S_{m2} & \cdot & S_{mm} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdot & c_{1m} \\ c_{21} & c_{22} & \cdot & c_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ c_{m1} & c_{m2} & \cdot & c_{mm} \end{pmatrix} \quad (3.54)$$

(3.54) bağıntısında eşitliğin sağ tarafında yer alan ilk matris olan “ $\varepsilon$ ” matrisi bir köşegen kare matristir ve “enerji öz değer matrisi” olarak tanımlanır. Bu matrisin köşegen elemanları “ $m$ ” adet molekül orbitalinin enerjilerini göstermektedir. Bağıntının sağ tarafında yer alan enerji öz değer matrisini denklemden yalnız bırakmak için “Schmidt Dikleştirme Yöntemi” kullanılabilir. Bu dikleştirme işleminin ilk adımında “ $F$ ” matrisi soldan ve sağdan  $S^{-1/2}$  matrisi ile çarpılır. Elde edilen yeni matris Fock matrisi (“ $F'$ ”) soldan uygun bir üniter dönüşüm matrisi (“ $U$ ”) ile sağdan ise bunun transpoz matrisi ile çarpılır. Üniter dönüşüm matrisi “ $U$ ”, bilgisayar ortamında molekül sisteminin uygun biçimde döndürülmesi sonucunda elde edilir. Böyle bir dönü işleminin sonunda molekül yeni bir koordinat merkezine yerleşirken katsayılar matrisi ( $C$ ) bir birim matris dönüşür. Üniter dönüşüm işlemi sonucunda, bir köşegen kare matris olan ve köşegen elemanları molekül orbitallerinin enerjilerinden oluşan enerji özdeğer matrisi (3.55) bağıntısı ile elde edilir.

$$\varepsilon = U(S^{-1/2}FS^{-1/2})U^T \quad (3.55)$$

(3.55) bağıntısı ile elde edilen enerji öz değer matrisinde en küçük değerleri (en büyük negatif değerler) alan “ $n$ ” adet eleman elektronlarca işgal edilen molekül orbitallerinin enerjilerine, diğerleri ise boş durumdaki molekül orbitallerinin enerjilerine karşılık gelir. Dolu molekül orbitallerin enerjileri üzerinden molekülün elektronik enerjisi (3.46) bağıntısı kullanılarak hesaplanır. Bir sonraki adımda katsayılar matrisi ( $C$ ) nin elemanları sistematik olarak değiştirilir ve bu değişen katsayılarla bağlı olarak değişen molekül orbital enerjileri yukarıdaki anlatılan süreç içinde yeniden hesaplanır. Hesaplanan yeni elektronik enerji değeri hesaplanan bir önceki değer ile karşılaştırılır. Aralarındaki fark belirli bir limit değere (Hartree-Fock Kesme değeri) ulaştığında, katsayılar matrisi ( $C$ ) ni değiştirme süreci sonlandırılır ve hesaplanan son enerji değeri molekülün mutlak sıfır sıcaklığındaki (0 K) elektronik enerjisi olarak belirlenir. [157, 163]

### 3.3.3.5. Moller-Plesset Pertürbasyon Metodları

Hartree-Fock yaklaşımı altında bir atom veya molekül sistemindeki belirli bir elektronun hareketi incelenirken, sistemdeki diğer elektronların ve atom çekirdeklerin hareketsiz olduğu ve hareketi incelenen elektronun bu durağan parçacıkların oluşturduğu ortalama bir potansiyel altında bulunduğu kabul edilir. Böyle bir durum elektronlar arasındaki korelasyonu ve dolayısıyla anlık etkileşimleri ihmal etmek anlamına gelir. Hartree-Fock yaklaşımı altında ihmal edilen korelasyon etkilerinin, enerji hesaplamalarına dahil etmenin belirli yolları bulunmaktadır. Bunlardan biri elektronik dalga fonksiyonunu HF-SCF metodundan farklı olarak tek bir Slater determinantı yerine (bakınız bağıntı 3.40) çok sayıda Slater determinantı üzerinden tanımlamaktır. Bu yaklaşımda, dalga fonksiyonu tanımına dahil edilen farklı karakterlerdeki Slater determinantlarının katkı derecelerini gösteren katsayıların Lineer Varyasyon yöntemi ile belirlenmesi gerekir. HF-SCF metodu ile hesaplanan elektronik enerjiye “Dinamik olmayan korelasyon (Non-dynamic correlation)” düzeltmesi getiren böyle bir yaklaşımda, molekül sistemi için önerilen deneme niteliğindeki elektronik dalga fonksiyonu üzerinde ve böylece hesaplanan elektronik enerjide önemli iyileşme sağlanabilir.

HF-SCF metodu ile hesaplanan elektronik enerjiye korelasyon düzeltmesi getirmenin bir diğer yolu ise pertürbasyon tekniğini kullanmaktır. Moller ve Plesset tarafından önerilen ve pertürbasyon tekniğini kullanılan MPn sınıfı Post SCF hesaplama metodlarında, kuantum sistem (atom/molekül) içindeki elektronlar arasındaki anlık etkileşimleri içine alan gerçek potansiyel enerji operatörü ile HF-SCF metodunda kullanılan etkin potansiyel enerji operatörü arasındaki farkı gösteren bir pertürbasyon operatörü ( $\hat{H}'$ ) tanımlanır. Bu operatör (3.56) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{H}' = \sum_{i,j}^n \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i^n \sum_b^{n-1} \hat{j}_b(i) - \hat{K}_b(i) \quad (3.56)$$

(3.56) bağıntısı ile verilen pertürbasyon operatörü ile HF-SCF metodu içinde verilen ve etkin hamiltonian operatörü olarak tanımlanan Fock operatörünün ( $\hat{F}$ ) toplamı MPn metodlarında sistemin etkin hamiltonian operatörü olarak tanımlanır ve (3.57) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{H}_e = \hat{F} + \hat{H}' \quad (3.57)$$

MPn sınıfı içindeki metodlar arasında molekül sistemleri üzerine yapılan enerji hesaplamalarında en yaygın olarak kullanılanı MP2 olarak tanımlanan metottur. HF-SCF

metodunu temel alan ve elektron korelasyon etkilerini ikinci derece pertürbasyon ile hesaplamalara dahil eden bu metod daha genel bir yöntem olan Rayleigh-Schrödinger Pertürbasyon yönteminin Hartree-Fock hesaplamalarındaki bir uygulamasıdır. MP2 metodu ile yapılan bir hesaplamanın ilk adımını HF-SCF metodu kullanılarak yapılan enerji hesaplaması oluşturur. Bu ön hesaplama içinde tanımlanan molekül orbitalleri arasında enerjisi en küçük olan “n” tanesi elektronlarca işgal edilenler, diğerleri ise boş durumdaki molekül orbitalleridir. HF-SCF metodu içinde tanımlanan elektronik dalga fonksiyonu ( $\phi^{HF}$ ) yalnızca dolu durumdaki molekül orbitalleri üzerinden tanımlanan bir adet Slater determinantından oluşur. Fock operatörü ( $\hat{F}$ ) ve  $\phi^{HF}$  dalga fonksiyonu üzerinden (3.58) bağıntısında verilen enerji ifadesi MP2 metodu içinde pertürbe olmamış sisteminin elektronik enerjisi olarak tanımlanır.

$$E_0^0 = \langle \phi^{HF} | \hat{F} | \phi^{HF} \rangle \quad (3.58)$$

(3.58) bağıntısında  $\phi^{HF}$  ve  $\hat{F}$  için karşılık gelen ifadeler (bakınız 3.40, 3.41 ve 3.44 bağıntıları) yerine koyulup gerekli olan integral alma işlemleri tamamlandığında, pertürbe olmamış sistemin (gerçek molekül sistemi) elektronik enerjisi yalnızca dolu durumdaki molekül orbitallerinin enerjilerinin bir toplamı biçiminde (3.59) bağıntısı ile verilir.

$$E_0^0 = \sum_a^n \varepsilon_a \quad (3.59)$$

HF-SCF metodu içinde tanımlanan ancak elektronik dalga fonksiyonu tanımına dahil edilmeyen daha yüksek enerjili molekül orbitallerinin içinde yer alabildiği yeni Slater determinantları üretilebilir. Bu yeni determinantlar, yalnızca dolu durumdaki molekül orbitallerini içinde barındıran Hartree-Fock determinantındaki ( $\phi^{HF}$ ) bir veya daha fazla sayıdaki molekül orbitali, boş durumda bulunan (HF-SCF metodunda enerji ve dalga fonksiyonu tanımına katkı vermeyen) molekül orbitalleri ile değiş tokuş edilerek (dolu orbital boş, boş olan dolu hale getirilerek) üretilir. Değiş tokuş edilen orbital adedine göre, üretilen Slater determinantları, tekli, ikili, üçlü, .... ve daha yüksek mertebeli determinantlar olarak isimlendirilirler. “Condon-Slater Kuralı” ve “Brillouin Teoremi” nin getirdiği sınırlamalara bağlı olarak, MP2 metodunda temel elektronik düzey elektronik dalga fonksiyonu ve enerji için verilen pertürbasyon düzeltme terimleri yalnızca “ikinci mertebeden Slater determinantları” üzerinden tanımlanır. Tekli, üçlü ve diğer tüm yüksek mertebeli determinantların bu düzeltme terimlerine katkısı yoktur. Aralarında diklik ilişkisi bulunan



molekül orbitalleri üzerinden tanımlandıklarından, bu yeni Slater determinantları arasında da diklik ilişkisi mevcuttur. Bu ilişki (3.60) bağıntısı ile verilmektedir.

$$\langle \phi_A^0 | \phi_B^0 \rangle = \delta_{AB} \quad (3.60)$$

Bağıntıda verilen  $\delta_{AB}$  Kronecker delta fonksiyonudur. Üretilen yeni Slater determinantları ( $\phi_0^{HF}$  dan farklı), MP2 metodu içinde pertürbe olmuş (elektron korelasyonunu içeren gerçek sistem) sistemin dalga fonksiyonu ( $\Psi_0^{MP2}$ ) nu tanımlamada kullanılır. Bu yeni determinantlar pertürbe olmamış sistemin dalga fonksiyonuna ( $\phi_0^{HF}$ ), 1. ve 2. derece düzeltme terimlerini ( $\Psi_0^{(1)}$  ve  $\Psi_0^{(2)}$ ) tanımlamada kullanılırlar. Pertürbe olmuş sistemin temel düzey elektronik enerjisi, Hartree-Fock dalga fonksiyonu ( $\phi_0^{HF}$ ) ve buna yapılan pertürbasyon düzeltmelerinin ( $\Psi_0^{(1)}$  ve  $\Psi_0^{(2)}$ ) toplamı olarak (3.61) bağıntısı ile verilir.

$$\Psi_0^{MP2} = \phi_0^{HF} + \Psi_0^{(1)} + \Psi_0^{(2)} \quad (3.61)$$

(3.61) bağıntısında verilen birinci ve ikinci derece pertürbasyon düzeltme terimlerinin açık ifadeleri sırasıyla (3.62) ve (3.63) bağıntılarında verilmiştir.

$$\Psi_0^{(1)} = \sum_{A>0} \left[ \frac{\langle \phi_A^0 | \hat{H}' | \phi_0^{HF} \rangle}{E_0^0 - E_A^0} \right] \phi_A^0 \quad (3.62)$$

$$\Psi_0^{(2)} = \sum_{\substack{A \neq 0 \\ B \neq 0}} \left[ \frac{\langle \phi_A^0 | \hat{H}' | \phi_B^0 \rangle \langle \phi_B^0 | \hat{H}' | \phi_0^{HF} \rangle}{(E_0^0 - E_A^0)(E_0^0 - E_B^0)} - \frac{\langle \phi_A^0 | \hat{H}' | \phi_0^{HF} \rangle \langle \phi_0^{HF} | \hat{H}' | \phi_A^0 \rangle}{(E_0^0 - E_A^0)^2} \right] \phi_B^0 \quad (3.63)$$

MP2 metodu içinde bir molekül sisteminin (pertürbe sistem) temel düzey elektronik enerjisi, pertürbe olmamış model sistemin (HF-SCF metodu ile tanımlanan molekül sistemi) enerjisine ( $E_0^0$ ) pertürbasyon düzeltme terimleri eklenilerek tanımlanır ve (3.64) bağıntısıyla verilir.

$$E_0^{MP2} = E_0^0 + E_0^{(1)} + E_0^{(2)} \quad (3.64)$$

Bağıntıda verilen  $E_0^{(1)}$  ve  $E_0^{(2)}$  terimleri sırasıyla pertürbe olmamış sistemin enerjisine ( $E_0^0$ ) birinci ve ikinci dereceden pertürbasyon düzeltme terimleridir ve açık ifadeleri (3.65) ve (3.66) bağıntıları ile verilir.

$$E_0^{(1)} = \langle \phi_0^{HF} | \hat{H}' | \phi_0^{HF} \rangle \quad (3.65)$$

$$E_0^{(2)} = \langle \phi^{HF} | \hat{H}' | \Psi_0^{(1)} \rangle \quad (3.66)$$

Bu iki bağıntıdan anlaşılacağı gibi, MP2 metodunda elektronik enerjiye 1. dereceden düzeltme (“ $E_0^{(1)}$ ”) yalnızca Hartree-Fock determinanı ( $\phi_0^{HF}$ ) üzerinden hesaplanırken, aynı enerjiye ikinci dereceden düzeltme (“ $E_0^{(2)}$ ”), hem ( $\phi_0^{HF}$ ) hemde düzeltme terimi ( $\Psi_0^{(1)}$ ) üzerinden hesaplanır.

Kolayca görülebileceği gibi, MP2 metodu içinde dalga fonksiyon ve enerji için verilen bu düzeltmelerin başarısı doğrudan doğruya HF-SCF metodu kapsamında tanımlanan molekül orbitallerine ve onların enerji değerlerine bağlıdır. Elektronlar arasındaki korelasyonun çok güçlü etkilerinin gözlemlendiği molekül sistemlerinde HF-SCF metodu yetersiz kalabilir. Bu kuantum sistemler için MP2 metodu ile elde edilen elektronik enerji değerleri ve ilişkili diğer parametrelerin güvenilirliği göreceli olarak düşüktür.

MP2 metodu içinde tanımlanan Hamiltonian operatörü içinde bir korelasyon düzeltme operatörü ( $\hat{H}'$ ) nün yer alıyor olması, elektronlar arası korelasyonu hesaplamaya dahil etmek için getirilen iyileştirmenin yalnızca dalga fonksiyonu temelinde yapılan bir düzeltmeden (Dinamik olmayan korelasyon) ibaret olmadığını, elektronlar arasındaki etkileşimler için verilen potansiyel enerji operatörüne yönelik bir korelasyon düzeltmesini (“Dinamik korelasyon”) de içerdiğini göstermektedir. MP2 metodu ile hesaplanan korelasyon enerjisi aynı baz fonksiyon seti kullanılarak HF-SCF metodu ile hesaplanan elektronik enerji bir referans olarak kabul edilerek (3.67) bağıntısı ile verilir. [157, 160, 161, 164]

$$E_{Korelasyon}^{MP2} = E_0^{MP2} - E_0^{HF-SCF} \quad (3.67)$$

### 3.3.3.6. DFT Hesaplama Metodları

Elektronik enerji hesaplamalarında kullanılan “ab-initio” ve “semi-empirik” hesaplama metodları Hartree-Fock yaklaşımını temel alan metodlardır. Bu hesaplama metodlarında, incelenen kuantum sistemin (atom ve molekül) elektronik enerjisi, o sistem için önerilen dalga fonksiyonu  $\Psi(1,2,3,\dots,n)$  ’nin bir fonksiyoneli (“ $E_e[\Psi]$ ”) dir ve bu sebeble literatürde “Dalga fonksiyonu temelli” hesaplama metodları olarak tanımlanırlar. Farklı olarak, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) ne dayalı hesaplama metodlarında incelenen kuantum sistemin

elektronik enerjisi o sistem için önerilen toplam yoğunluk fonksiyonu  $\rho(r)$  'nin bir fonksiyoneli (“ $E_e[\rho(r)]$ ”) dir.

Enerjinin dalga fonksiyonu üzerinden ifade edildiği semi-empirik ve ab-initio metodlarına kıyasla, enerjinin yoğunluk fonksiyonu üzerinden ifade edildiği DFT metodları çok önemli avantajlara sahiptir. Bunlar içinde, incelenen sistemin elektronik enerjisi ile elektron yoğunluğu (ölçülebilen fiziksel bir büyüklük) arasında doğrudan bir ilişki kurmaları, elektronlar arası korelasyonun etkilerini hesaplamalarına daha etkin biçimde dahil edebilmeleri ve hesaplama sürelerinin çok daha kısa oluşu en öne çıkan avantajlarıdır. Bu avantajlarının yanında DFT metodlarının bazı önemli dez avantajları da bulunmaktadır. Örneğin, ab-initio ve semi-empirik metodlar içinde tanımlanan tek elektron dalga fonksiyonları (molekül orbitalleri) için hesaplanan enerji değerleri Koopman Teoremi çerçevesinde açık bir fiziksel bir anlama sahiptir, buna karşın, DFT metodları içinde tanımlanan tek elektron dalga fonksiyonları için aynı durum geçerli değildir. DFT metodlarının moleküller arasındaki zayıf etkileşmeleri (polarizasyon ve dispersiyon olarak tanımlanan) değerlendirmede önemli yetersizlikleri olduğu bilinmektedir. Bu tür etkileşmeler açısından MPn sınıfı içinde yer alan hesaplama metodlarının DFT metodlarına kıyasla daha başarılı oldukları bilinmektedir. DFT metodları için bir diğer önemli dez avantaj ise, elektron korelasyonu etkilerini hesaplamalarına dahil etmek amacıyla kullandıkları “değiş-tokuş (exchange-correlation)” potansiyel enerji ifadesinin belirli formal bir tanımının olmamasıdır.

Günümüzde, molekül sistemleri üzerine yapılan hesaplamalarda en yaygın olarak kullanılan DFT metodları “Hohenberg-Kohn Teoremleri” ne dayanan ve “Kohn-Sham Yaklaşımı” nı kullanan DFT metodlarıdır. “Varlık teoremi (Existence theorem)” olarak bilinen birinci Hohenberg-Kohn teoremi incelenen kuantum sistemin temel düzey elektronik enerjisinin, sistemin elektron yoğunluğunun  $\{\rho_o(r)\}$  nun bir fonksiyoneli olduğunu kanıtlar. Birinci Hohenberg teoremi ile bir molekül sisteminin temel düzey elektronik enerjisi (3.68) bağıntısı ile verilir.

$$E_e[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + \Delta V_{ee}[\rho(r)] \quad (3.68)$$

(3.68) bağıntısının sağ tarafında yer alan birinci terim kinetik enerji fonksiyoneli, ikinci terim elektronlar ile atom çekirdekleri arasındaki çekimsel potansiyel enerji fonksiyoneli, üçüncü terim elektronlar arasındaki klasik Coulomb potansiyel enerji fonksiyoneli ve dördüncü terim

ise, klasik karşılığı olmayan türden elektronlar arası etkileşmeleri {"Korelasyon–değiş tokuş (exchange-correlation)" etkileşmeleri"} temsil eden fonksiyoneldir.

"Varyasyon teorem" olarak isimlendirilen ikinci Hohenberg-Kohn teoremi ise, incelenen kuantum sistem (atom, molekül) için önerilen deneme niteliğindeki bir yoğunluk fonksiyonu  $\{\rho(r)\}$  üzerinden tanımlanan elektronik enerji  $\{E_e[\rho(r)]\}$  'nin sistemin gerçek (ölçülen) temel düzey elektron yoğunluk fonksiyonu  $\{\rho_o(r)\}$  üzerinden hesaplanan elektronik enerji  $\{E_e[\rho_o(r)]\}$  den daima daha büyük veya en iyi durumda ona eşit olacağını kanıtlar. İkinci Hohenberg teoremi (3.69) bağıntısı ile verilir.

$$E_e[\rho(r)] \geq E_e[\rho_o(r)] \quad (3.69)$$

Birinci Hohenberg-Kohn teoremi (bakınız 3.66 bağıntısı) yük yoğunluğu  $\rho(r)$  ile elektronik enerji arasındaki bağlantıyı açık olarak ortaya koymasına karşın, enerji ifadesi içinde yer alan Kinetik enerji fonksiyoneli  $\{T[\rho(r)]\}$  nin ve klasik olmayan türdeki elektron-elektron etkileşmelerini temsil eden  $\Delta V_{ee}[\rho(r)]$  fonksiyonelinin içeriği hakkında herhangi bir bilgi vermez.

Hohenberg-Kohn teoremlerini temel alan DFT hesaplama metodları Kohn-Sham yaklaşımı içinde geliştirilmiştir. Bu önemli yaklaşımın en önemli dayanak noktasını "incelenen kuantum sistemin (atom, molekül) yük yoğunluğu ile, sistem içindeki pozitif yüklü atom çekirdeklerinin oluşturduğu potansiyel (dış potansiyel olarak isimlendirilen) arasında eşsiz bir ilişkinin bulunduğu" varsayımdır. Bu varsayımın geçerliliği Kohn ve Sham tarafından matematiksel olarak kanıtlanmıştır. Kısaca ifade edilir ise, bu "eşsiz ilişki" kuantum sistemin yük yoğunluğu ile dış potansiyeli arasında ayırt edici bir eşleşmenin olduğuna işaret eder; bir dış potansiyel yalnızca tek bir yük yoğunluk fonksiyonu ile ilişkilendirilirken, tersi de doğrudur. Bir molekül sisteminde dış potansiyel doğrudan çekirdek koordinatlarının bir fonksiyonudur ve molekül sistemi içindeki etkileşmelerden bağımsız bir tanıma sahiptir. Dış potansiyel ile elektron yoğunluğu arasında bulunduğu kanıtlanan "eşsiz ilişki" çerçevesinde, aralarında etkileşmelerin olduğu "n" adet elektronun oluşturduğu gerçek bir kuantum sistem (atom, molekül) ile, bu gerçek sistem ile aynı dış potansiyele sahip olan ve aralarındaki etkileşmelerin yok sayıldığı aynı sayıda elektrondan oluşan bir model sistemin aynı yük yoğunluk fonksiyonuna sahip olacağı sonucu açığa çıkar. Bu kritik önemdeki sonuç günümüzde kullanılan DFT hesaplama metodlarının temel çıkış noktasını oluşturmuştur.

Kohn-Sham Yaklaşımı içinde bir molekül sisteminin temel düzey elektronik enerjisi içinde yer alan fonksiyoneller (3.70) bağıntısında gösterilmiştir.

$$E_e[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + V_{ext}[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (3.70)$$

(3.70) bağıntısında verilen kinetik enerji fonksiyoneli  $T_s[\rho(r)]$ , gerçek sistem ile aynı dış potansiyele sahip olan, elektronlar arası etkileşmelerin yok sayıldığı bir model sistem için hesaplanan yoğunluk fonksiyonu  $\rho(r)$  üzerinden hesaplanır. Model sistem (referans sistem) için hesaplanan yoğunluk fonksiyonu gerçek sistemin yoğunluk fonksiyonu olarak kabul edilir. Elektronlar arası etkileşmelerin yok sayıldığı böyle bir referans sisteminin yoğunluk fonksiyonu  $\rho(r)$  sistemdeki her bir elektron için ayrı ayrı verilen tek elektron Schrödinger dalga denklemlerinin (3.71 bağıntısı ile verilen) çözümlerinden elde edilen Kohn-Sham tek elektron orbital fonksiyonları üzerinden tanımlanır.

$$\left[ -\frac{\nabla_1^2}{2} + \hat{v}_{ext}(r_1) \right] \phi_a^{KS}(1) = \varepsilon_a \phi_a^{KS}(1) \quad (3.71)$$

Referans sistem içindeki “1” nolu elektron için (3.71) bağıntısı ile verilen Schrödinger dalga denklemi hidrojen atomu için verilene benzer formdadır ve kolaylıkla çözümlenebilir. Köşeli parantez içinde verilen ifade, “1” nci elektronun kinetik enerji operatörü ile “1” nci elektron üzerinde pozitif yüklü atom çekirdeklerinin oluşturduğu dış potansiyel operatörünün toplamıdır. Bu denklemde verilen  $\phi_a^{KS}$  tek elektron orbital fonksiyonları HF-SCF metodunda olduğu gibi LCAO-MO yaklaşımı içinde (bakınız, bölüm 3.3.3.3a) tercih edilen bir atomik baz fonksiyon seti  $\{cGTO$  fonksiyonlarından oluşan} üzerinden tanımlanır ve tanımda kullanılan baz fonksiyonlar için optimum katsayı seti “Doğrusal varyasyon” yöntemi ile belirlenir. Referans sistem için tanımlanan diğer Kohn-Sham dalga fonksiyonları için de aynı süreç tekrar eder ve sonunda referans sistemin yük yoğunluğunu tanımlamada kullanılan Kohn-Sham tek elektron orbital fonksiyonları elde edilir. Referans sistemin yoğunluk fonksiyonu  $\{\rho(r)\}$  ile aynı sistem için tanımlanan  $\phi_a^{KS}$  tek elektron orbital fonksiyonları arasındaki ilişki (3.72) bağıntısı ile verilir.

$$\rho(r) = \sum_a^n \left| \phi_a^{KS}(r) \right|^2 \quad (3.72)$$

(3.72) bağıntısında verilen sürekli toplam yalnızca elektronlarca işgal edilen Khon-Shan orbitalleri üzerinden alınmıştır. Bir deneme fonksiyonu olarak yukarıdaki bağıntı ile verilen yoğunluk fonksiyonu  $\rho(r)$  için iki temel koşul bulunmaktadır. “Sınır koşulları” olarak tanımlanan bu iki koşul (3.73) ve (3.74) bağıntıları ile verilmektedir.

$$\text{Birinci sınır koşulu : } \rho(r) \geq 0 \quad (3.73)$$

$$\text{İkinci sınır koşulu : } \int \rho(r).dr = n \quad (3.74)$$

Bir sonraki aşama, referans sistem için (3.72) bağıntısı ile belirlenen ve “Eşsiz ilişki” gereğince gerçek sistemin de yoğunluk fonksiyonu olarak kabul edilen  $\rho(r)$  nin tanımında kullanılan tek elektron orbital fonksiyonları ( $\phi^{KS}$  seti), elektron-elektron etkileşmelerini içeren tek elektronlu model sistemin enerjisini minimum yapacak biçimde yeni bir optimizasyon süreci içine sokulur. Elektron-elektron etkileşmelerini içeren bu tek elektronlu model sistem (HF-SCF metodundaki gibi ancak etkin potansiyel operatör tanımı farklı olan) için karşılık gelen Shrödinger dalga denklemi atomik birim sisteminde (3.75) bağıntısı ile verilir.

$$\left[ -\frac{\nabla_1^2}{2} + \hat{v}_{ext}(1) + \hat{j}(1) + v_{xc}(1) \right] \phi_a^{KS}(1) = \varepsilon_a \phi_a^{KS}(1) \quad (3.75)$$

Yukarıdaki bağıntıda köşeli parantez içinde verilen ifade, sırasıyla, “1” nci elektron için tanımlanan “kinetik enerji”, “dış potansiyel”, “Cloumb potansiyel” ve “Değiş-tokuş (exchange-correlation) potansiyeli” operatörlerinin bir toplamıdır. Bu operatörlerin açık formları (3.76) – (3.78) bağıntılarında verilmektedir.

$$\hat{v}_{ext}(1) = -\sum_I^N \frac{Z_I}{r_{I1}} \quad (3.76)$$

$$\hat{j}(1) = \int \frac{\rho(2)}{r_{12}} dr_2 \quad (3.77)$$

$$v_{xc}(1) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r_1)]}{\partial \rho(r_1)} \quad (3.78)$$

(3.76) bağıntısında verilen sürekli toplam sistemdeki “N” adet atom çekirdeği üzerinden verilir. Bu bağıntıdaki “ $Z_I$ ” ve “ $r_{I1}$ ” terimleri sırasıyla “I” nci atom çekirdeğinin atom numarasını ve “1” nci elektronun bu çekirdeğe göre konumunu gösterir.

(3.77) bağıntısındaki integral “1” elektronu dışında kalan diğer tüm elektronların ( “2” ile temsil edilen) koordinatları üzerinden verilir. Bağıntıdaki  $\rho(2)$  terimi “1” inci elektronun bulunduğu konumun ( $r_1$ ) dışındaki konumlardaki yük yoğunluğunu verir. Bağıntıdaki  $r_{12}$  terimi “1” inci elektron ile diğer elektronların ( “2” ile temsil edilen) konum vektörleri arasındaki fark vektörünün büyüklüklerini verir.

(3.78) bağıntısındaki  $E_{xc}[\rho(r)]$  terimi “değiş tokuş-korelasyon” enerjisini tanımlar. Bu enerji teriminin birinci dereceden türevi “1” inci elektronun üzerinde etkili olan “değiş tokuş-korelasyon potansiyelini verir.  $E_{xc}[\rho(r)]$  enerji terimi “değiş tokuş (exchange)” ve “korelasyon (correlation)” enerji terimlerinin bir toplamı biçiminde (3.79) bağıntısı ile tanımlanır.

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (3.79)$$

DFT metodları yukarıdaki bağıntıda verilen  $E_x[\rho(r)]$  “değiş tokuş” ve  $E_c[\rho(r)]$  “korelasyon” enerji fonksiyonellerini tanımlamada kullandıkları yaklaşımlara göre kendi içinde sınıflandırılırlar. Bu tez çalışmasında kullanılan Becke’nin üç parametrelili Hibrid DFT (B3LYP) metodunda, kullanılan “değiş tokuş” fonksiyoneli  $E_x^{B3LYP}[\rho(r)]$  ve “korelasyon” fonksiyoneli  $E_c^{B3LYP}[\rho(r)]$  için karşılık gelen ifadeler sırasıyla (3.80) ve (3.81) bağıntıları ile verilir.

$$E_x^{B3LYP}[\rho, \nabla\rho] = (1 - a - b)E_x^{LSDA}[\rho] + a.E_x^{HF} + b.E_x^{B88}[\rho, \nabla\rho] \quad (3.80)$$

$$E_c^{B3LYP}[\rho, \nabla\rho] = (1 - c)E_c^{LSDA}[\rho] + c.E_c^{LYP}[\rho, \nabla\rho] \quad (3.81)$$

Bu iki bağıntıda yer alan “a”, “b” ve “c” parametreleri ampirik sabitler olup, fonksiyonellerin katkı oranlarını gösteren bu üç sabit için belirlenen optimum değerler, 0.20, 0.72 ve 0.81 dir. (3.80) bağıntısında verilen  $E_x^{LSDA}[\rho]$  terim “Lokal Spin Yoğunluk Fonksiyonu Yaklaşımı” çerçevesinde tanımlanan “değiş tokuş” fonksiyoneli,  $E_x^{HF}$  terimi HF-SCF metodu içinde tanımlanan “değiş tokuş” enerjisini ve  $E_x^{B88}[\rho, \nabla\rho]$  terimi Becke tarafından verilen “Gradient Düzeltmeli Yaklaşım (yoğunluk fonksiyonunun kendisinin yanında birinci derece türevi ile ilişkili parametrelerden oluşan)” içinde verilen “değiş tokuş” fonksiyoneli temsil ediyor. (3.81) bağıntısında verilen  $E_c^{LSDA}$  terimi “Lokal Spin Yoğunluk Fonksiyonu Yaklaşımı” çerçevesinde tanımlanan “korelasyon” fonksiyoneli,  $E_c^{LYP}$  terimi ise, Lee, Yang ve Parr

tarafından “Gradient Düzeltmeli Yaklaşım” içinde verilen “korelasyon” fonksiyoneli temsil ediyor.

(3.80) ve (3.81) bağıntıları ile verilen “değiştokuş” ve “korelasyon” fonksiyonelleri (3.79) bağıntısında yerine koyularak oluşturulan  $E_{xc}^{B3LYP}[\rho(r)]$  “değiştokuş-korelasyon” fonksiyoneli, (3.78) ve (3.75) bağıntıları içinde kullanılır ve B3LYP metodu içinde optimum Kohn-Sham  $\phi_a^{KS}$  orbitalleri elde edilir. B3LYP metodu içinde optimum Kohn-Sham  $\phi_a^{KS}$  tek elektron orbital fonksiyonunun belirlenmesi için kullanılan tek elektron Schrödinger dalga denklemi (3.82) bağıntısı ile verilir.

$$\hat{h}^{KS}(1)\phi_a^{KS}(1) = \left[ -\frac{\nabla_1^2}{2} + \hat{v}_{ext}(1) + \hat{j}(1) + \hat{v}_{xc}^{B3LYP}(1) \right] \phi_a^{KS}(1) = \varepsilon_a \phi_a^{KS}(1) \quad (3.82)$$

(3.82) bağıntısında verilen  $v_{xc}^{B3LYP}(1)$  terimi B3LYP metodu içinde “1” nci elektron için tanımlanan “değiştokuş-korelasyon” potansiyel operatörünü temsil eder. Bu denklemin sol tarafından  $\phi_a^{KS}(1)$  ile çarpılarak tüm uzay üzerinden integrali alındığında  $\phi_a^{KS}$  orbitalini işkal eden “1” inci elektron için (3.83) bağıntısı ile verilen öz değer denklemi elde edilir.

$$\langle \phi_a^{KS}(1) | \hat{h}^{KS}(1) | \phi_a^{KS}(1) \rangle = \varepsilon_a \langle \phi_a^{KS}(1) | \phi_a^{KS}(1) \rangle \quad (3.83)$$

(3.83) bağıntısı ile verilen öz değer denkleminde yer alan  $\phi_a^{KS}$  Kohn-Sham orbital fonksiyonu, HF-SCF metodunda molekül orbitalleri için yapıldığı gibi, seçilen uygun bir atomik baz fonksiyon seti üzerinden, (3.84) bağıntısı ile tanımlanabilir.

$$\phi_a^{KS}(1) = \sum_k^m c_{ka} \psi_k(1) \quad (3.84)$$

(3.84) bağıntısı (3.83) bağıntısında yerine koyulduğunda, (3.83) bağıntısı ile verilen öz değer denklemi atomik orbital fonksiyonları üzerinden (3.85) bağıntısı ile verilir.

$$\langle \sum_k^m c_{ka} \psi_k(1) | \hat{h}^{KS}(1) | \sum_l^m c_{la} \psi_l(1) \rangle = \varepsilon_a \langle \sum_k^m c_{ka} \psi_k(1) | \sum_l^m c_{la} \psi_l(1) \rangle \quad (3.85)$$

(3.85) bağıntısında verilen  $\varepsilon_a$  terimi  $\phi_a^{KS}$  orbital fonksiyonunun enerjisini temsil eder. Bir deneme fonksiyonu niteliğindeki bu fonksiyon optimum “ $c_a$ ” katsayıları üzerinden tanımlandığında  $\varepsilon_a$  enerjisi minimum değerine ulaşır. Optimum değerlerin elde edilmesi için HF-SCF metodunda olduğu gibi “Doğrusal varyasyon” yöntemi (3.85) bağıntısı üzerinde



işletilir. Doğrusal varyasyon yöntemi içinde “1” nci elektron tarafından işkal edilen  $\phi_a^{KS}$  orbitali için optimum “ $c_a$ ” katsayılarını veren doğrusal varyasyon ifadesi (3.86) bağıntısı ile verilir.

$$\left( \frac{\partial \varepsilon_a}{\partial c_{at}} \right) = 0 \quad (3.86)$$

(3.86) bağıntısında verilen birinci dereceden türev “ $c_{ta}$ ” katsayısı üzerinden verilmiştir ve bu katsayısı,  $\phi_a^{KS}$  molekül orbitalinin tanımında yer alan “m” adet “ $c_a$ ” katsayısından yalnızca birisidir.  $c_{ta}$  katsayısı üzerinden alınan Türev işlemi sonucunda (3.87) bağıntısında verilen seküler denklem elde edilir.

$$\sum_k^m h_{ka}^{KS} c_{ka} = \varepsilon_a \sum_k^m S_{kt} c_{ka} \quad (3.87)$$

(3.87) bağıntısında verilen  $h_{ka}^{KS}$  ve  $S_{kt}$  integral terimleri Kohn-Sham enerji matrisi ve Üst üste binme matrisi olarak tanımlanan “h” ve “S” matrislerinin birer elemanını temsil eder.  $\phi_a$  molekül orbitalinin tanımında yer alan diğer ( $c_a$ ) katsayıları için de ayrı ayrı (3.86) bağıntısındaki gibi türev ifadeleri yazılır ve herbirisi için (3.87) bağıntısı ile aynı formda olan toplam “m” adet seküler denklem elde edilir. Birbirinden bağımsız olarak,  $\phi_a$  molekül orbitalinin tanımına dahil olan ( $c_a$ ) katsayıları için elde edilen bu denklemler bir seküler denklem seti oluşturur. Oluşan bu seküler denklem setinin matris temsili 3.88 bağıntısında verilmektedir.

$$h^{KS} C_a = \varepsilon_a S C_a \quad (3.88)$$

(3.88) bağıntısı , “1” nci elektron tarafından işkal edilen  $\phi_a$  molekül orbitali için verilen bir matris ifadesidir. Molekül sistemi için “m” adet atomik orbital fonksiyonu üzerinden LCAO-MO yaklaşımı altında tanımlanan “m” adet Kohn-Sham orbitalinin her birisi için benzer bir matris ifadesi yazılabilir. Bu matris ifadelerinin tamamı tek bir genel matris ifadesi olarak (3.89) bağıntısı ile verilir.

$$h^{KS} C = \varepsilon S C \quad (3.89)$$

Bir matris çarpımı gösteren (3.89) bağıntısı molekül sistemi için “Genel seküler denklem seti” olarak tanımlanır ve açık formu (3.90) bağıntısı ile verilmektedir. Bu ifade içinde yer alan  $h_{kt}^{KS}$

ve  $S_{kt}$  matris elemanları kartezyen koordinat uzayında atomik baz fonksiyonlar üzerinden hesaplanan integral değerleridir.

$$\begin{pmatrix} h_{11}^{KS} & h_{12}^{KS} & \cdot & h_{1m}^{KS} \\ h_{21}^{KS} & h_{22}^{KS} & \cdot & h_{2m}^{KS} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ h_{m1}^{KS} & h_{m2}^{KS} & \cdot & h_{mm}^{KS} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdot & c_{1m} \\ c_{21} & c_{22} & \cdot & c_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ c_{m1} & c_{m2} & \cdot & c_{mm} \end{pmatrix} =$$

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & 0 & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \varepsilon_m \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} & \cdot & S_{1m} \\ S_{21} & S_{22} & \cdot & S_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ S_{m1} & S_{m2} & \cdot & S_{mm} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \cdot & c_{1m} \\ c_{21} & c_{22} & \cdot & c_{2m} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ c_{m1} & c_{m2} & \cdot & c_{mm} \end{pmatrix} \quad (3.90)$$

(3.90) bağıntısında eşitliğin sağ tarafında yer alan ilk matris olan “ $\varepsilon$ ” matrisi bir köşegen kare matristir ve “enerji öz değer matrisi” olarak tanımlanır. Bu matrisin köşegen elemanları “m” adet molekül orbitalinin enerjilerini göstermektedir. Bağıntının sağ tarafında yer alan enerji öz değer matrisini denklemde yalnız bırakmak için, HF-SCF metodunda olduğu gibi “Schmidt Dikleştirme Yöntemi” (bakınız bölüm 3.3.3.3a) kullanılabilir. Dikleştirme işlemi sonrasında Köşegen elemanları Kohn-Sham orbitallerinin enerjilerinden oluşan enerji öz değer matrisi elde edilir. Köşegenleştirilmiş Kohn-Sham matrisi olarak da adlandırılan bu matris için karşılık gelen ifade (3.91) bağıntısı ile verilir.

$$\varepsilon = U(S^{-1/2}h^{KS}S^{-1/2})U^T \quad (3.91)$$

“n” elektronlu bir molekül sistemi için (3.91) bağıntısı ile tanımlanan “ $\varepsilon$ ” enerji öz değer matrisinin köşegen elemanlarından en küçük değerleri alan “n” eleman, elektronlarca işgal edilen Kohn-Sham orbital fonksiyonlarına ait enerji değerlerine, geriye kalan diğer köşegen elemanlar ise boş durumdaki Kohn-Sham orbital fonksiyonlarının enerji değerlerine karşılık gelir. HF-SCF metodunda da olduğu gibi, elektronlarla ilişkili “Çift sayma problemi” sebebiyle dolu orbitallerin enerjilerinin toplamı doğrudan molekül sisteminin elektronik enerjisine karşılık gelmez, ancak küçük bir düzeltme ile bu toplam üzerinden sistemin elektronik enerjisi (3.92) bağıntısı ile tanımlanır [157, 163]

$$E_o^{KS}[\rho(r)] =$$

$$\sum_a^n \varepsilon_a - \frac{1}{2} \left[ \int \rho(r_1) \hat{v}_{ext}(1) \cdot dr_1 + \int \int \frac{\rho(r_1) \cdot \rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 \cdot dr_2 + \int \rho(r_1) \hat{v}_{xc}(1) \cdot dr_1 \right] \quad (3.92)$$

### 3.3.3.7. Molekül Orbital Enerjilerinin Fiziksel Anlamı

Molekül orbitallerinin fiziksel anlamı “Koopman Teoremi” çerçevesinde açığa kavuşur. Bu teorem, “n” elektronlu bir molekül sistemi için HF-SCF metodu ile tanımlanan molekül orbitallerinin sistemden bir elektron koparıldığında da geçerliliklerini koruyacakları varsayımına dayanır. HF-SCF metodu ile tanımlanan “m” adet (kullanılan baz fonksiyon adedi) molekül orbitalinden “n/2” tanesi elektronlarca işgal edilirken geriye kalanlar boş durumdadır. Dolu durumdaki molekül orbitalleri içinde enerjisi en yüksek olan kısaca “HOMO” olarak tanımlanırken, enerjisi bundan daha düşük olanlar ise sırasıyla, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, ..., biçiminde tanımlanırlar. Diğer yandan boş molekül orbitalleri içinde enerjisi en küçük olan kısaca “LUMO” olarak tanımlanırken, enerjileri bundan büyük olanlar sırasıyla, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, ..., biçiminde tanımlanırlar. Böyle bir kuantum sistemde, “k” ncı spinörü (HOMO üzerinden tanımlı) işgal eden bir elektronu sökmek (İyonlaştırmak) için sisteme aktarılması gereken enerji o molekül orbitalinin enerjisine eşittir. Bu durum (3.93) bağıntısı ile gösterilmiştir.

$$E^n - E^{n-1} = \Delta E = \varepsilon_k \quad (3.93)$$

Burada  $E^n$ , “n” elektronlu nötral bir sistemin enerjisini gösterirken, sistemden bir elektron sökülerek (“k” ncı spinörü işgal eden elektron sökülüyor) iyonize edilen sistemin yeni enerjisi  $E^{n-1}$  olarak tanımlanır. Bu iki durum için karşılık gelen toplam enerji değerleri arasındaki fark ( $\Delta E$ ) elektronun söküldüğü molekül orbitalinin enerjisi ( $\varepsilon_k$ ) ni verir. “n” elektronlu bir molekül sistemi için HF-SCF metodu ile verilen toplam enerji (3.94) bağıntısı ile verilir. Bağıntı içinde verilen toplam ifadesi elektronlarca işgal edilen “n” adet spinör üzerinden verilmektedir.

$$E_{HF}^n = \left( \sum_a^n h_{aa} + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^n \sum_{b \neq a}^n J_{ab} - K_{ab} \right) + V_{NN} \quad (3.94)$$

Diğer yandan, bu sistemde “k” ncı spinörü işgal eden elektron söküldüğünde (sistem iyonize edildiğinde) sistemde “n-1” adet elektron bulunurken, Koopman teoremine göre, elektron sökülme anında diğer spinörler (ve ilişkili molekül orbitalleri) için verilen tanımlamalar geçerliliğini korur ve bu spinörlerdeki elektron popülasyonu değişmeden kalır. Koopman teoremi çerçevesinde iyonlaşma anında sistemin toplam enerjisi HF-SCF metodu ile (3.95) bağıntısı ile verilir. Bağıntı içinde verilen toplam ifadesi elektronlarca işgal edilen “n-1” adet spinör üzerinden verilmektedir.

$$E_{HF}^{(n-1)} = \left( \sum_{a \neq k}^n h_{aa} + \frac{1}{2} \sum_{a \neq k}^n \sum_{\substack{b \neq a \\ b \neq k}}^n J_{ab} - K_{ab} \right) + V_{NN} \quad (3.95)$$

(3.94) ve (3.95) bağıntılarında verilen enerji ifadeleri (3.93) bağıntısında yerine koyulduğunda “k” ncı spinörün fiziksel anlamını açığa çıkaran (3.96) bağıntısı elde edilir.

$$E^n - E^{n-1} = \Delta E = h_{kk} + \sum_{b \neq a}^n J_{ab} - K_{ab} = \varepsilon_k \quad (3.96)$$

(3.96) bağıntısında verilen “ $\varepsilon_k$ ” terimi “k” ncı spinörün ve bununla ilişkili molekül orbitalinin enerjisine karşılık gelir. Bu enerjinin negatifi molekül sisteminin iyonlaşma enerjilerinden birisine karşılık gelir.

Molekül sisteminden elektron sökülmesi olayı için yukarıda Koopman teoremi çerçevesinde elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar “n” elektronlu nötral bir molekül sistemine dışarıdan bir elektron aktarılması durumu için de üretilebilir. Molekül sistemine elektron aktarılması durumunda sistemden dış ortama aktarılan enerji elektron ilgisi olarak tanımlanır ve endotermik bir süreç olan iyonlaşma olayından farklı olarak bu bir exotermik sürece karşılık gelir. “n” elektronlu molekül sistemine bir adet elektron eklendiğinde bu elektron molekülün en düşük enerjiye sahip olan “k” ncı spinörünü işgal eder bu spinör kısaca “LUMO” olarak isimlendirilen molekül orbitali üzerinden tanımlıdır. Sisteme bir elektron eklendiğinde elektron sayısı (n+1) olurken, sistemin enerjisi (3.97) bağıntısı ile verilir.

$$E_{HF}^{n+1} = \left( \sum_a^{n+1} h_{aa} + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^{n+1} \sum_{b \neq a}^{n+1} J_{ab} - K_{ab} \right) + V_{NN} \quad (3.97)$$

(3.97) bağıntısı içinde verilen toplam ifadesi elektronlarca işgal edilen “n+1” adet spinör üzerinden verilmektedir. Toplam ifadesi içinde kullanılan spinörlerden yalnızca birisi {elektronun aktarıldığı “k” ncı spinör} (3.94) bağıntısında verilen toplam ifadesinde yer alan spinörlerden farklıdır. (3.97) bağıntısı ile (3.94) bağıntısı arasındaki fark (3.98) bağıntısı ile verilir.

$$E^{n+1} - E^n = \Delta E = h_{kk} + \sum_{b \neq a}^{n+1} J_{ab} - K_{ab} = \varepsilon_k \quad (3.98)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $\varepsilon_k$ ” terimi molekül sisteminin “k” ncı spinörünün ve bu spinörle ilişkili molekül orbitalinin (LUMO) enerjisine karşılık gelir. Bu enerjinin negatifi molekül sistemine bir elektron aktarıldığında, sistemden ortama aktarılan enerjiye (“Elektron ilgisi”) karşılık

gelir. Koopman Teoremi çerçevesinde verilen (3.96) ve (3.98) bağıntıları molekül orbitallerinin fiziksel bir (ölçülebilir) bir anlamı olduğuna işaret eder. [164, 165]

### 3.3.3.8. Molekül Orbital Enerjilerine Bağlı Fiziksel Özellikler

*İyonlaşma Enerjisi* : Koopman Teoremi çerçevesinde, bir molekül sisteminin birinci iyonlaşma enerjisi, HOMO olarak tanımlanan molekül orbitalinin enerjisine bağlı olarak (3.99) bağıntısı ile verilir.

$$I = -\varepsilon_{HOMO} \quad (3.99)$$

*Elektron ilgisi (Affinite) Enerjisi* : Koopman Teoremi çerçevesinde, bir molekül sisteminin elektron ilgisi (affinite), LUMO olarak tanımlanan molekül orbitalinin enerjisine bağlı olarak (3.100) bağıntısı ile verilir.

$$A = -\varepsilon_{LUMO} \quad (3.100)$$

*Elektronegatiflik*: Bir kuantum sistemin (atom, molekül) elektron sayısında ortaya çıkabilecek olan değişime karşı gösterdiği direncin bir ölçüsüdür. Elektronegatiflik değerinin yüksek olması kuantum sistemin kararlılığının bir ölçüsü olarak değerlendirilir. Bunun yanında, Elektronegatiflik bir molekül içerisinde yer alan atomların elektronları kendilerine doğru çekme kabiliyetinin bir ölçüsü olarak da değerlendirilir. Koopman Teoremi çerçevesinde, bir molekül sisteminin “elektronegatiflik” olarak tanımlanan elektronik yapı parametresi HOMO ve LUMO orbitallerinin enerjileri üzerinden (3.101) bağıntısı ile verilir.

$$\chi = \frac{1}{2}(I + A) \cong -\frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}) \quad (3.101)$$

*Kimyasal potansiyel* : Koopman Teoreti çerçevesinde bir kuantum sisteminin (atom, molekül) kimyasal potansiyeli o sistem için tanımlanan elektronegatiflik parametresinin negatifi olarak tanımlanır ve (3.102) bağıntısı ile verilir.

$$\mu = -\chi = \frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}) \quad (3.102)$$

*Kimyasal sertlik* : Bir kuantum sistem (atom, molekül) içindeki yük dağılımında meydana gelebilecek olan değişime sistemin gösterdiği direncin bir diğer ölçütü “Kimyasal sertlik” olarak tanımlanan parametredir. “Elektronegatiflik” olarak tanımlanan yapı parametresi ile

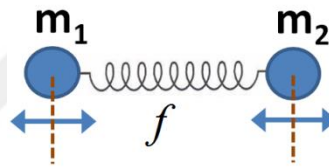
doğrudan ilişkili olan bu yapı parametresi de kuantum sistemin kararlılığının bir ölçütü olarak değerlendirilir ve (3.103) bağıntısı ile verilir. [166, 167]

$$\eta \approx \frac{1}{2} (I - A) \approx \frac{1}{2} (\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \quad (3.103)$$

### 3.3.4. Molekülün Titreşim Enerjisi

#### 3.3.4.1. İki Atomlu Molekülün Titreşim Enerjisi

Şekil 3.9 da, tek bir titreşim moduna (bağ gerilmesi titreşimi) sahip olan iki atomlu bir molekülün titreşim hareketinin “klasik mekanik görüş” altındaki bir modeli gösterilmektedir. Bu modelde yer alan “ $m_1$ ” ve “ $m_2$ ”, atomik kütleleri, “ $f$ ” kütleleri birbirine bağlayan ideal bir yayın kuvvet sabitini gösterirken, oklar ise atomların denge konumları civarındaki küçük genlikli ve aynı fazdaki harmonik hareketlerini göstermektedir.



**Şekil 3.9:** İki atomlu bir molekülün titreşim hareketinin klasik mekanik görüş altındaki bir modeli.

İki atomlu bir molekülün titreşim hareketi Şekil 3.9 daki gibi klasik görüş altında modellendiğinde, molekülü oluşturan iki atomun birbirlerine ideal esneklikteki bir yay (Hooke Yasasına uyan) ile bağlı olduğu ve bu atomların denge konumları civarında çok küçük genliklerle bir harmonik hareket yaptıkları kabul edilir. Böyle bir modelde hareketinin harmonik titreşim frekansı (3.104) bağıntısı ile verilir.

$$\nu_e = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{f}{\mu}} \quad (3.104)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $f$ ” terimi ideal yayın kuvvet sabiti, “ $\mu$ ” terimi indirgenmiş kütlelerdir. İndirgenmiş kütle tanımlaması iki veya daha fazla parçacıktan oluşan bir sistem için verilen harmonik titreşim hareketini tek kütleli harmonik hareketine indirger. “ $m_1$ ” ve “ $m_2$ ” kütlelerinden oluşan bir sistem için karşılık gelen indirgenmiş kütle değeri (3.105) bağıntısı ile hesaplanır.

$$\frac{1}{\mu} = \frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_2} \quad (3.105)$$

İki atomlu bir molekülün titreşimsel enerjisi harmonik titreşici modeli kullanılarak tanımlanan ve (3.104) bağıntısı ile verilen harmonik frekans ve (3.105) bağıntısı ile verilen indirgenmiş kütle ifadeleri üzerinden kuantum mekaniksel bir görüş altında (3.106) bağıntısı ile verilir.

$$E_{\nu} = \left(\nu + \frac{1}{2}\right) h\nu \quad (3.106)$$

(3.106) bağıntısında “ $\nu$ ” molekülün titreşimsel olarak bulunduğu enerji düzeyini temsil eden titreşim kuantum sayısını, “ $E_{\nu}$ ” ise, bu titreşimsel düzeydeki molekülün titreşim enerjisidir. Bağıntıda yer alan “ $h$ ” ve “ $\nu$ ” terimleri sırasıyla “Plank sabiti” ve “harmonik titreşim frekansı”dır.

İki atomlu bir molekül için harmonik titreşici modeli altında tanımlanan potansiyel enerjisi klasik mekanik görüşü altında (3.107) bağıntısı ile tanımlanır.

$$U = \frac{1}{2} f \cdot |\Delta R|^2 \quad (3.107)$$

Bu bağıntıda yer alan  $\Delta R$  terimi, titreşim sırasında iki atomlu molekülün bağ uzunluğunda meydana gelen değişimi gösterir. Molekül içindeki iki atom denge konumundan geçerken  $|\Delta R|$  sıfır ve dolayısıyla potansiyel enerji sıfır değerini alır.  $|\Delta R|$  nin maksimum değerini aldığı konumda potansiyel enerji de maksimum değerine ulaşır.

Harmonik titreşici modeli içinde (3.107) bağıntısı ile verilen potansiyel enerjinin  $|\Delta R|$  ye göre değişimini gösteren eğri (“Potansiyel enerji eğrisi”) ikinci dereceden bir parabolüdür. Harmonik titreşici modeli içinde (3.107) bağıntısı ile tanımlanan bir potansiyel enerjiye sahip olan iki atomlu bir molekül sisteminde (model sistem), molekülü oluşturan parçacıklar sonsuz duvarları olan bir potansiyel kuyusunun içerisine hapsolmuş durumdadır. Potansiyel kuyusunun duvarlarının sonsuz yükseklikte olması kararlı bir molekül sisteminin oluşabileceğine ancak asla parçalanamayacağına işaret eder, ancak böyle bir durum deneysel gözlemler ile uyumsuz. Bu durum “Harmonik titreşici modeli” içinde verilen bir potansiyel enerji ifadesinin molekülün potansiyel enerjisini ifade etmede tam bir başarı sağlayamadığını ortaya koyar. Bir molekülün potansiyel enerjisini tam olarak temsil edebilecek olan bir bağıntının “Anharmonik titreşici modeli” ni temel alması zorunludur. Bununla uyumlu

biçimde, bir molekülün titreşim hareketi önemli ölçüde “Anharmonik” karaktere sahiptir. Anharmonik titreşici modeli içinde tanımlanan bir potansiyel enerji eğrisine sahip olan iki atomlu bir molekül sonlu değer alan belirli bir ayrışma enerjisine sahiptir. Anharmonik titreşici modeli içinde iki atomlu moleküller için geçerli bir potansiyel enerji (3.108) bağıntısı ile verilir.

$$U = D_e \cdot [1 - e^{-a(\Delta R)}]^2 \quad (3.108)$$

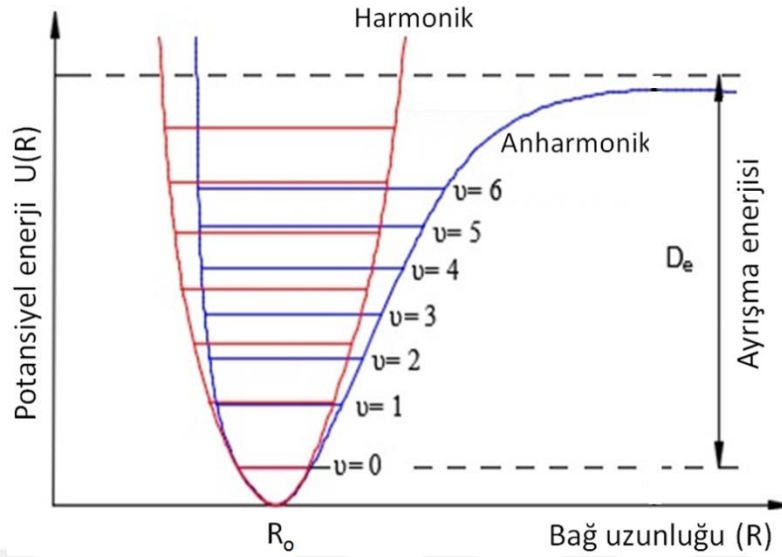
Morse potansiyeli olarak isimlendirilen bu bağıntıda, “ $D_e$ ”, “ $a$ ” ve  $\Delta R$  terimleri, sırasıyla, “Molekülün spektroskopik ayrışma enerjisi”, “Morse potansiyeli sabiti” ve “Bağ uzunluğundaki değişim” dir. “Anharmonik titreşici” modeline dayanan ve (3.108) bağıntısı ile verilen bir potansiyel enerji ile tanımlanan iki atomlu bir molekülün titreşim enerjisi, (3.109) bağıntısı ile verilir.

$$E_v = \left(v + \frac{1}{2}\right) h\nu - \chi \left(v + \frac{1}{2}\right)^2 h\nu \quad (3.109)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $\chi$ ” terimi, titreşim enerjisi için “Anharmonik” düzeltme sabitidir.

Şekil 3.10 da iki atomlu bir molekül için Harmonik titreşici ve Anharmonik titreşici modelleri çerçevesinde (3.107) ve (3.108) bağıntılarında verilen potansiyel enerji ifadelerine ait potansiyel enerji eğrileri karşılaştırılmaktadır. [161]





**Şekil 3.10:** İki atomlu bir molekül için harmonik ve anharmonik titreşici modelleri ile tanımlanan potansiyel enerji eğrileri.

#### 3.3.4.2. Çok Atomlu Molekülün Titreşim Enerjisi

İki atomlu bir molekülün göreceli olarak çok basit olan ve tek bir titreşim modundan oluşan titreşim hareketine (bakınız Şekil 3.9) kıyasla, çok sayıda (üç veya daha fazla) ve farklı tipte atomdan oluşan büyük boyutlu bir molekül sisteminin kompleks titreşim hareketini tanımlamak ve karşılık gelen titreşimsel enerjiyi teorik olarak hesaplamak çok daha zordur. Böyle bir problemin çözümü çok atomlu bir molekülün karmaşık titreşim hareketini çok sayıda ve birbirinden bağımsız olarak çözümlenebilecek “Basit harmonik hareket” problemlerine (iki atomlu moleküller için verilene benzer biçimde) indirgemek olacaktır. Başka bir ifade ile, çok atomlu bir molekül sisteminin doğrudan çözümü olmayan karmaşık titreşimsel problemi, çözümsel süreçleri birbirinden bağımsız olarak gerçekleşecek ve göreceli olarak çok daha basit olan harmonik titreşici (titreşim modu) problemlerine indirgenir. Bu bakış açısı içinde, molekülün titreşimsel hareketi onun için tanımlanan temel titreşim hareketlerinin üst üste bindirilmesi (süperpozisyon) olarak görülmekte ve titreşim enerjisi de bu temel titreşimlerin enerjilerin toplamı olarak verilmektedir. Molekülün titreşim hareketini oluşturan bu temel titreşimlere molekülün titreşim modları da denilmektedir. Özetlenecek olursa, çok atomlu bir molekülün (üç veya daha fazla atoma sahip moleküller) titreşim enerjisi molekülün titreşim modlarının enerjilerinin bir toplamı olarak tanımlanır. Herbir titreşim modu için karşılık gelen frekans ve enerji diğer titreşim modlarından bağımsız olarak “Harmonik titreşici” modeli içinde hesaplanır. Günümüzdeki bilgisayar olanakları ile,

özellikle büyük boyutlu moleküller için titreşimsel problemin çözümünü kuantum mekaniksel bakış altında gerçekleştirmek pratik olarak olanaksızdır. Bu sebeple, titreşim modlarına ait frekansların (veya dalgasayıları) klasik mekanik görüş altında harmonik titreşici modeli kullanılarak hesaplanması yaygın bir tercihtir. Gaussian03 programı kullanılarak bu tez çalışması içinde Flutamide molekülü üzerine yapılan titreşimsel frekans hesaplamalarında da aynı yol izlenmiştir. [144]

### 3.3.4.3. Klasik Mekanik Görüş Altında Molekülün Titreşim Hareketi

Klasik mekanik görüş altında, bir molekül sisteminin toplam enerjisi kinetik ve potansiyel enerji terimlerinin toplamından oluşur. Kartezyen koordinat sisteminde “N” atomlu bir molekülün kinetik enerjisi molekül içindeki her bir atomun kinetik enerjilerinin toplamı biçiminde (3.110) bağıntısı ile verilir.

$$T = \frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^N m_{\alpha} (\Delta \dot{x}_{\alpha}^2 + \Delta \dot{y}_{\alpha}^2 + \Delta \dot{z}_{\alpha}^2) \quad (3.110)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $\Delta x$ ”, “ $\Delta y$ ” ve “ $\Delta z$ ” terimleri atomların yerdeğiştirme vektörlerinin üç boyutlu kartezyen koordinat sistemindeki bileşenlerini göstermektedir. Bu bileşenler kinetik enerji ifadesini daha basit bir formda yazabilmek amacıyla “Kütle Ağırlıklı Kartezyen Koordinat Sistemi” içinde yeniden tanımlanabilir. Kütle ağırlıklı kartezyen koordinat sisteminde atomların yerdeğiştirme vektörleri (3.111) bağıntısındaki biçimde verilmektedir.

$$\begin{aligned} q_1 &= \sqrt{m_1} \Delta x_1, & q_2 &= \sqrt{m_1} \Delta y_1, & q_3 &= \sqrt{m_1} \Delta z_1, \\ q_4 &= \sqrt{m_2} \Delta x_2, & q_5 &= \sqrt{m_2} \Delta y_2, & q_6 &= \sqrt{m_2} \Delta z_2, \dots \dots \dots q_{3n} &= \sqrt{m_n} \Delta x_n \end{aligned} \quad (3.111)$$

Bu bağıntıda verilen ifadeler (3.110) bağıntısında verilen kinetik enerji ifadesinde yerine konulduğunda kinetik enerji için daha basit bir ifade (3.112) bağıntısı ile verilir.

$$T = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{3N} \dot{q}_j^2 \quad (3.112)$$

Diğer taraftan, molekül sisteminin potansiyel enerjisi sistemindeki atomların denge noktası civarındaki küçük genlikli harmonik hareketleri için Taylor serisine açılarak, kütle ağırlıklı Kartezyen koordinat sisteminde (3.113) bağıntısı ile verilir.

$$V(q_1, q_2, q_3, \dots, q_{3N}) = V_0 + \sum_{i=1}^{3N} \left( \frac{\partial V}{\partial q_i} \right)_0 q_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j}^{3N} \left( \frac{\partial^2 V}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0 q_i q_j + \dots \quad (3.113)$$

Bu bağıntıdaki ilk terim olan “ $V_0$ ”, molekülün denge konumundaki potansiyel enerjisidir ve değeri sıfır olarak seçilebilir. Denge durumunda potansiyel enerji en küçük değerini alır. Bağıntıdaki  $\left(\frac{\partial V}{\partial q_i}\right)_0$  ifadesi denge konumunda potansiyel enerjinin birinci dereceden türevidir ve sıfır değerini alır. Bağıntıdaki üçüncü ve sonraki terimler “Anharmoniklik” terimleri olarak tanımlanır. Anharmoniklik terimlerinin potansiyel enerjiye katkısı göreceli olarak çok küçüktür. Titreşim problemi “Harmonik titreşici” modeli içinde ele alındığında, “anharmoniklik” terimlerinin potansiyel enerjiye katkısı ihmal edilir. Harmonik titreşici modelinde molekülün toplam potansiyel enerjisi yalnızca (3.113) bağıntısındaki üçüncü terim üzerinden (3.114) bağıntısı ile verilir.

$$V(q_1, q_2, q_3, \dots, q_{3N}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j}^{3N} \left(\frac{\partial^2 V}{\partial q_i \partial q_j}\right)_0 q_i q_j \quad (3.114)$$

Bu bağıntıda yer alan  $\left(\frac{\partial^2 V}{\partial q_i \partial q_j}\right)_0$ , potansiyel enerjinin ikinci dereceden türevinin denge noktasındaki değeridir. Fiziksel bir karşılığı olmayan bu türev ifadesi kütle ağırlıklı Kartezyen koordinat sisteminde molekülün kuvvet sabitlerinden birisi olarak tanımlanır ve “ $f_{ij}$ ” ile temsil edilir. (3.114) bağıntısının daha formal bir formu (3.115) bağıntısı ile verilir.

$$V(q_1, q_2, q_3, \dots, q_{3N}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j}^{3N} f_{ij} q_i q_j \quad (3.115)$$

“N” atomlu bir molekül için Lagrange hareket denklemi molekülün kinetik enerjisi (T) ve potansiyel enerjisi (V) üzerinden (3.116) bağıntısı ile verilir.

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{dT}{dq_j}\right) + \frac{dV}{dq_j} = 0 \quad (3.116)$$

Bu bağıntıda “ $dt$ ” terimi zamana göre birinci dereceden türev işlemine işaret ederken, “ $dq_j$ ” ve “ $d\dot{q}_j$ ” terimleri ise, sırasıyla “ $q_j$ ” koordinatına ve onun zamana göre birinci dereceden türevi olan “ $\dot{q}_j$ ” ya göre birinci dereceden türev işlemlerine işaret etmektedir. (3.112) ve (3.115) bağıntılarıyla verilen kinetik ve potansiyel enerji ifadeleri (3.116) de kullanılır ve gerekli türev alma işlemleri yapılırsa, (3.117) bağıntısı ile verilen formda 3N adet diferansiyel denklem elde edilir.

$$\ddot{q}_j + \sum_i^{3N} f_{ij} q_i = 0 \quad (3.117)$$

Yukarıdaki formda verilen  $3N$  adet diferansiyel denklem birbirinden bağımsız olarak çözülür. Bu çözümler “ $k$ ” ncı titreşim modu için, molekül sistemi içindeki atomların kütle ağırlıklı Kartezyen koordinat sistemindeki yerdeğiştirmelerini verir. Kütle ağırlıklı koordinat sisteminde “ $k$ ” ncı titreşim modu için atomların yer değiştirmeleri (3.118) bağıntısı ile verilir.

$$q_i(t) = A_{ik} \cos(\sqrt{\lambda_k} t + \phi_k) \quad (3.118)$$

(3.118) bağıntısında, “ $A_{ik}$ ” terimi “ $k$ ” ncı titreşim modunda  $q_i(t)$  yerdeğiştirmesinin genliğini, “ $\lambda_k$ ” terimi “ $k$ ” ncı titreşimin modunun frekansı ile ilgili özdeğeri ve “ $\phi_k$ ” terimi aynı titreşim modu için  $q_i(t)$  yerdeğiştirmesinin faz sabitini temsil etmektedir. “ $q_i(t)$ ” yerdeğiştirmesi için verilen (3.118) bağıntısı (3.117) bağıntısında verilen türev ifadesinde kullanıldığında, “ $k$ ” ncı titreşim modu için (3.119) bağıntısı ile verilen doğrusal denklem elde edilir.

$$(-\lambda_k A_{jk} + \sum_{i=1}^{3N} f_{ij} A_{ik}) \cos(\sqrt{\lambda_k} t + \phi_k) = 0 \quad (3.119)$$

Bu bağıntıdaki  $\cos(\sqrt{\lambda_k} t + \phi_k)$  terimi daima sıfırdan farklı değer almalıdır. Bu çerçevede (3.119) bağıntısının daha sade bir formu (3.120) bağıntısı ile verilir.

$$(-\lambda_k A_{jk} + \sum_{i=1}^{3N} f_{ij} A_{ik}) = 0 \quad \text{veya} \quad (\sum_{i=1}^{3N} f_{ij} - \lambda_k \delta_{ij}) A_{ik} = 0 \quad (3.120)$$

(3.120) bağıntısında “ $\delta_{ij}$ ” kronocker delta fonksiyonudur ve bağıntıda verilen formda  $3N$  adet denklem üretilir. Bu birbirinden bağımsız  $3N$  denklemden oluşan gruba “Seküler Denklem Seti” adı verilir.  $3N$  adet denklemi aynı an da sağlayan  $\lambda_k$  özdeğerleri katsayılar determinantının sıfıra eşitlenmesi ile üretilen ve (3.121) bağıntısı ile verilen seküler determinant üzerinden hesaplanır.

$$\begin{vmatrix} f_{1,1} - \lambda & f_{1,2} & f_{1,3} & \cdot & \cdot & f_{1,3N} \\ f_{2,1} & f_{2,2} - \lambda & f_{2,3} & \cdot & \cdot & f_{2,3N} \\ f_{3,1} & f_{3,2} & f_{3,3} - \lambda & \cdot & \cdot & f_{3,3N} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ f_{3N,1} & f_{3N,2} & f_{3N,3} & \cdot & \cdot & f_{3N,3N} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (3.121)$$

“Seküler Determinant”, 6 tanesi sıfır değerli olan  $3N$  adet  $\lambda_k$  özdeğeri döndürür. Sıfır değerli 6 adet kök molekülün dönü ve ötelenme hareketlerine aittir. Geriye kalan  $3N-6$  adet sıfırdan farklı kök değer ise molekülün titreşim modları (veya normal modları) na aittir. Molekülün titreşim modları için elde edilen bu özdeğerler ile titreşim modlarının frekansları arasındaki ilişki (3.122) bağıntısı ile verilir.

$$\lambda_k = 4\pi^2\nu_k^2 \quad \text{veya} \quad \nu_k = \frac{\sqrt{\lambda_k}}{2\pi} \quad (3.122)$$

Bağıntıda yer alan “ $\nu_k$ ” titreşimsel frekansları üzerinden molekülün toplam titreşim enerjisi harmonik titreşici modeli içinde (3.123) bağıntısı ile verilir.

$$E_v = \sum_k^{3N-6} \left( \nu_k + \frac{1}{2} \right) h \nu_k \quad (3.123)$$

Bu bağıntıda parantez içinde yer alan “ $1/2$ ” değeri moleküllerin titreşim hareketlerinin mutlak sıfır sıcaklığında bile devam ettiğine işaret etmektedir. 0 K sıcaklığında molekülün sahip olacağı titreşimsel enerji “Sıfır nokta enerjisi” olarak tanımlanır ve kuantum mekaniksel görüş altında molekülün titreşimsel modları için hesaplanan frekans değerleri üzerinden (3.124) bağıntısı ile verilir. [6, 149]

$$E_o = \frac{1}{2} \sum_k^{3N-6} h \nu_k \quad (3.124)$$

#### 3.3.4.4. İç Koordinat Sistemi

Bir molekülün titreşim hareketini kütle ağırlıklı Kartezyen koordinat sistemi içinde modellemenin üç önemli dezavantajı vardır. Bunlardan birisi bu koordinat sisteminde molekülün dönü ve ötelenme hareketlerine ait sıfır değerli özdeğerlerin açığa çıkıyor olmasıdır. İkinci önemli dezavantaj bu koordinat sisteminde atomların yerdeğiştirmelerinin diğere atomların yerdeğiştirmelerinden bağımsız olarak tanımlanmasıdır ki, bu durum kütle ağırlıklı koordinat sisteminde bir “Normal koordinat analizi” yapılabilmesini engeller. Kütle ağırlıklı koordinat sisteminin üçüncü önemli dezavantajı, bu koordinat sisteminde tanımlanan kuvvet sabitlerinin fiziksel bir anlama sahip olmaması ve başka molekül sistemleri için kullanımlarının (transfer edilebilirlik) mümkün olmamasıdır. Titreşimsel problemi bu üç önemli dezavantajı ortadan kaldıran yeni bir koordinat sistemine taşımak çok önemli avantajlar sağlar. Bu yeni koordinat sistemi “İç koordinat sistemi” olarak tanımlanmaktadır. Bu yeni koordinat sisteminde atomların bireysel yerdeğiştirme hareketlerinin yerini atom

gruplarının bazı temel titreşim hareketleri alır. Bu temel titreşim hareketleri “Bağ gerilmesi”, “Açı bükülmesi”, “Düzlem dışı açı bükülmesi” ve “Burulma (torsiyon)” olarak tanımlanan titreşim hareketleridir. Problemin bu yeni koordinat sisteminde çözülmesi için, ilk aşamada molekülün sahip olduğu tüm iç koordinatların molekül içindeki atomların bireysel yer değiştirme vektörleri üzerinden WILSON vd. [6] tarafından verilen matematiksel bağıntılar kullanılarak tanımlanması gerekir. İkinci aşamada, molekülün toplam potansiyel ve kinetik enerjisinin bu yeni koordinat sisteminde tanımlanması ve ardından bu enerji terimlerinin iç koordinat sisteminde yazılan Lagrange hareket denkleminde yerine koyulması ve denklemin çözülmesi gerekir. Üçüncü aşamada Lagrange denkleminde elde edilen seküler denklem seti çözülünerek molekülün her bir titreşim moduna ait frekans değerleri elde edilir. Dördüncü aşamada, hesaplanan frekans değerleri “Seküler denklem seti” içinde kullanılarak her bir titreşim moduna iç koordinat katkı oranları hesaplanır (Normal koordinat analizi işlemi). İç koordinat sisteminde yürütülen bu çözüm süreci “GF Matris yöntemi” veya daha yaygın olarak “Normal Koordinat Analizi” olarak isimlendirilir. Bu koordinat sisteminde tanımlanan iç koordinatların herbirisi “bir ideal yay” olarak değerlendirilir. Bu ideal yayların herbirisi kendisine ait bir kuvvet sabitine sahiptir. Bunun yanı sıra yaylar birbirleriyle etkileşim içinde olduğundan, bu koordinat sistemi içinde yürütülen çözüm sürecinde yaylar arasındaki bu etkileşimleri karşılayan “Etkileşme kuvvet sabitleri” nin tanımlanması da gereklidir. Yayların kendilerine ait kuvvet sabitleri “Köşegen kuvvet sabitleri”, yaylar arasındaki etkileşimlere ait olanlar ise “Köşegen dışı kuvvet sabitleri” olarak isimlendirilir. Bu iki gruba ait kuvvet sabitleri bir kuvvet sabitleri (F) matrisi içinde toplanır. [6, 149]

### 3.3.4.5. İç Koordinat Sisteminde Titreşim Hareketi

WILSON vd. [6] tarafından verilen GF Matris yönteminde molekülün sahip olduğu  $3N-6$  adet bağımsız iç koordinattan “t” ncisi “ $S_t$ ” olarak temsil edilir. Bu yöntemde atomların “ $3N$ ” adet bireysel yerdeğiştirme vektöründen “i” incisi “ $X_i$ ” olarak temsil edilir ve  $3N-6$  adet  $S_t$  iç koordinatının herbirisi bu bireysel yerdeğiştirme vektörlerinin bir doğrusal toplamı olarak (3.125) bağıntısı ile verilir.

$$S_t = \sum_{i=1}^{3N} B_{ti} X_i \quad (3.125)$$

Bu bağıntıdaki “ $B_{ti}$ ” terimi “i” inci yerdeğiştirme ( $X_i$ ) vektörünün,  $S_t$  iç koordinatına olan oransal katkısını temsil etmektedir. (3.125) bağıntısı ile tanımlanan iç koordinatların matris notasyonundaki temsili ve aralarındaki dönüşümler (3.126) bağıntısı ile verilir.

$$S = BX \ ; \ \tilde{S} = \tilde{X}\tilde{B} \ ; \ X = B^{-1}S \ ; \ \tilde{X} = \tilde{S}\tilde{B}^{-1} \quad (3.126)$$

Burada “B” terimi Kartezyen koordinatlardan iç koordinatlara geçişi sağlayan dönüşüm matrisini temsil eder. “S” ve “X” terimleri ise sırasıyla “İç koordinat matrisi” ve Kartezyen koordinatlarda “Yerdeğiştirme matrisi” olarak tanımlanır. Bu iki matrisin zamana göre birinci dereceden türevleri (3.127) bağıntısı ile verilir.

$$\dot{S} = B\dot{X} \ ; \ \dot{\tilde{S}} = \tilde{X}\dot{\tilde{B}} \ ; \ \dot{X} = B^{-1}\dot{S} \ ; \ \dot{\tilde{X}} = \dot{\tilde{S}}\tilde{B}^{-1} \quad (3.127)$$

Molekülün kinetik enerjisi yukarıda tanımlanan “X” ve “S” matrislerinin türevleri üzerinden matris formda (3.128) bağıntısı ile verilir.

$$T = \frac{1}{2}\tilde{X}M\dot{X} \quad \Rightarrow \quad T = \frac{1}{2}\tilde{S}\tilde{B}^{-1}MB^{-1}\dot{S} \quad (3.128)$$

Bu bağıntıda yer alan  $\tilde{B}^{-1}MB^{-1}$  matris çarpımı “G<sup>-1</sup>” matrisi olarak tanımlanırsa, “G” matrisi için karşılık gelen ifade (3.129) bağıntısı ile verilir.

$$G = BM^{-1}\tilde{B} \quad (3.129)$$

“G” matrisi atom çekirdeklerinin kütle değerlerini ve molekülün geometrik parametrelerini içeren  $(3N-6 \times 3N-6)$  boyutunda köşegen olmayan bir kare matrisdir. “G” matrisi için verilen (3.129) bağıntısı (3.128) bağıntısında kullanıldığında iç koordinat sisteminde kinetik enerji matrisini veren (3.130) bağıntısı elde edilir.

$$T = \frac{1}{2}\tilde{S}G^{-1}\dot{S} \quad (3.130)$$

Diğer yandan, molekülün potansiyel enerjisinin matris temsili (3.126) bağıntısında tanımlanan “X” ve “S” matrisleri üzerinden (3.131) bağıntısı ile verilir.

$$V = \frac{1}{2}\tilde{X}fX \quad \Rightarrow \quad V = \frac{1}{2}\tilde{S}\tilde{B}^{-1}fB^{-1}S \quad (3.131)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $\tilde{B}^{-1}fB^{-1}$ ” ifadesi iç koordinat sisteminde kuvvet sabitleri matrisi (“F”) olarak adlandırılır ve molekülün potansiyel enerjisi “F” matrisi üzerinden (3.132) bağıntısı ile verilir.

$$V = \frac{1}{2}\tilde{S}FS \quad (3.132)$$

Titreşimsel probleminin “iç koordinatlar” olarak tanımlanan bu yeni koordinat sisteminde tanımlanması ile, molekül sistemi birbirlerine ideal yaylar (“Hook yasasına uyan”) ile bağlanmış noktasal kütlelerden oluşan klasik bir sistem olarak kabul edilir. Koordinat sisteminde yapılan bu değişiklik yukarıda belirtilen çok önemli avantajları beraberinde getirir de, titreşimsel problemin çözüm için yeterli değildir. Çünkü bu koordinat sisteminde tanımlanan potansiyel enerji matrisi köşegen bir formda değildir. Molekülün toplam enerjisini veren enerji özdeğer matrisi köşegen bir matris olduğundan, potansiyel enerji matrisinin köşegenleştirilmesi gerekir. Bu durum iç koordinat sisteminden “Normal Koordinat” sistemi olarak adlandırılan yeni bir koordinat sistemine geçişi zorunlu kılar.

*Normal Koordinat Dönüşümü:*

Molekülün enerji özdeğer matrisinin köşegen olması koşulunu sağlamak ve bu amaçla (3.130) ve (3.132) bağıntıları ile tanımlanan kinetik ve potansiyel enerji matrislerini köşegen hale getirmek için bir “Normal koordinat” dönüşümü zorunludur. Böyle bir koordinat dönüşümünde molekül için tanımlanan her bir iç koordinat ( $S_t$ ) “Normal koordinat” sisteminin elemanları ( $Q_j$ ) üzerinden bir doğrusal toplam biçiminde (3.133) bağıntısı ile yeniden tanımlanır.

$$S_t = \sum_j^{3N-6} l_{tj} Q_j \quad (3.133)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $l_{tj}$ ” terimi, “ $j$ ” inci normal koordinatın (“ $Q_j$ ”), “ $t$ ” nci iç koordinata (“ $S_t$ ”) oransal katkısını temsil eder. Benzer biçimde, “ $j$ ” inci normal koordinat (“ $Q_j$ ”),  $3N-6$  adet bağımsız iç koordinatın (“ $S_t$ ”) bir doğrusal toplamı biçiminde (3.134) bağıntısı ile verilir.

$$Q_j = \sum_t^{3N-6} l_{jt}^{-1} S_t \quad (3.134)$$

Elemanları “ $S_t$ ” iç koordinatlarından oluşan “ $S$ ” matrisi ve elemanları “ $Q_j$ ” normal koordinatlarından oluşan “ $Q$ ” matrisi arasındaki ilişki (3.135) bağıntısı ile verilir.

$$S = LQ \ ; \ \tilde{S} = \tilde{Q}\tilde{L} \ ; \ Q = L^{-1}S \ ; \ \tilde{Q} = \tilde{S}\tilde{L}^{-1} \quad (3.135)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $L$ ” matrisi iç koordinat matrisi (“ $S$ ”) yi normal koordinat terimleri için de tanımlamada kullanılan dönüşüm matrisidir.” $S$ ” ve “ $Q$ ” matrislerinin zamana göre birinci dereceden türevleri (3.136) bağıntısı ile verilir.



$$\dot{S} = L\dot{Q} \ ; \ \tilde{S} = \tilde{Q}\tilde{L} \ ; \ \dot{Q} = L^{-1}\dot{S} \ ; \ \tilde{Q} = \tilde{S}\tilde{L}^{-1} \quad (3.136)$$

Bu bağıntıda yer alan  $\dot{S}$  ve  $\tilde{S}$  matrilerisleri (3.130) bağıntısında verilen kinetik enerji ifadesinde kullanıldığında, kinetik enerji matrisinin normal koordinat sistemindeki tanımını veren (3.137) bağıntısı elde edilir.

$$T = \frac{1}{2} \tilde{Q} \tilde{L} G^{-1} L \dot{Q} \quad (3.137)$$

Kinetik enerji matrisinin köşegen bir matris olabilmesi için (3.137) bağıntısında yer alan  $\tilde{L}G^{-1}L$  matris çarpımının birim matrise ("I") eşit olması zorunludur. Bu durumda  $G^{-1}$  ve  $G$  matrislerine ait tanımlar (3.138) bağıntısı ile verilir.

$$G^{-1} = \tilde{L}^{-1}L^{-1} \quad \text{ve} \quad G = L\tilde{L} \quad (3.138)$$

Belirtilen koşul çerçevesinde normal koordinat sisteminde kinetik enerji matrisinin en sade formu (3.139) bağıntısı ile verilir.

$$T = \frac{1}{2} \tilde{Q} \dot{Q} \quad (3.139)$$

Diğer yandan (3.135) bağıntısı içinde tanımlanan  $S$  ve  $\tilde{S}$  matrilerisleri (3.131) bağıntısında tanımlanan potansiyel enerji ifadesinde kullanılırsa, potansiyel enerji matrisinin normal koordinat sistemindeki karşılığı olan (3.140) bağıntısı elde edilir.

$$V = \frac{1}{2} \tilde{Q} \tilde{L} \tilde{B}^{-1} f B^{-1} L Q \quad \text{veya} \quad V = \frac{1}{2} \tilde{Q} \tilde{L} F L Q \quad (3.140)$$

Bu bağıntıda yer "f" ve "F" sırasıyla "Kartezyen koordinat sisteminde kuvvet sabitleri matrisi" ve "İç koordinat sisteminde kuvvet sabitleri matrisi" olarak tanımlanır. Bağıntıda yer alan  $\tilde{L}FL$  matris çarpımı "Λ" matrisi olarak tanımlanır. Bu matris 3N-6 boyutunda bir köşegen matris olup, elemanları (3.122) bağıntısında verildiği biçimde molekülün titreşim modlarına ait frekans değerleri ile ilişkilidir. Molekülün toplam potansiyel enerjisinin normal koordinat sistemindeki matris temsili en sade biçimde (3.141) bağıntısı ile verilir.

$$V = \frac{1}{2} \tilde{Q} \Lambda Q \quad (3.141)$$

*Seküler Denklem Setinin Oluşturulması:*

Lagrange hareket denkleminin normal koordinat sistemindeki ifadesi (3.142) bağıntısı ile verilir.

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{dT}{d\dot{Q}_j} \right) + \frac{dV}{dQ_j} = 0 \quad (3.142)$$

Bağıntıda yer alan “ $Q_j$ ” terimi “ $j$ ” inci normal koordinatını (bir diğer ifade ile titreşim modu), “ $Q_j$ ” terimi ise onun zamana göre birinci dereceden türevini temsil eder. (3.142) bağıntısı ile verilen diferansiyel denklem molekül için tanımlanan  $3N-6$  adet normal koordinatın (“ $Q_j$ ”) herbiri için ayrı ayrı yazılır ve türev işlemleri yapılır. Bu işlemlerin sonunda  $3N-6$  adet bağımsız doğrusal denklem elde edilir. Bu denklemlerin oluşturduğu denklem grubuna “seküler denklem seti” adı verilir ve matris notasyonunda (3.143) bağıntısı ile verilir.

$$|GF - \Lambda|L = 0 \quad (3.143)$$

Molekülün titreşim modlarına ait frekans (veya dalgasayısı) değerlerinin belirlenmesi için (3.143) bağıntısında yer alan “ $L$ ” matrisinin sıfırdan farklı olduğu durumlar göz önünde bulundurulur ki, böyle bir durumda aynı bağıntıda yer alan “seküler determinant” ifadesinin sıfır değerini alması zorunlu olur. Bu koşullar altında, molekülün titreşimsel frekanslarının hesaplanmasında kullanılan denklemler (3.144) bağıntısı ile verilir.

$$|GF - \Lambda| = 0 \quad \text{ve} \quad L \neq 0 \quad (3.144)$$

(3.144) bağıntısında verilen birinci denklem (seküler determinant) çözümlendiğinde (3.145) bağıntısı ile verilen “ $\Lambda$ ” köşegen özdeğer matrisi elde edilir.

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & & & & & \\ & \lambda_2 & & & & \\ & & \lambda_3 & & & \\ & & & \cdot & & \\ & & & & \cdot & \\ & & & & & \lambda_{3N-6,3N-6} \end{bmatrix} \quad (3.145)$$

Elde edilen “ $\Lambda$ ” matrisinin elemanları (“ $\lambda_k$ ”) için karşılık gelen matematiksel tanımlama (3.146) bağıntısı ile verilir.

$$\lambda_k = \frac{1}{2} \sum_i^{3N-6} \sum_j^{3N-6} l_{ik} l_{kj} F_{ij} \quad (3.146)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $\lambda_k$ ” kök değeri ile molekülün “ $k$ ” ıncı normal koordinatının (titreşim modu) frekansı “ $\nu_k$ ” arasındaki ilişki (3.147) bağıntısı ile verilir.

$$\nu_k = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\lambda_k} \text{ veya açık olarak, } \nu_k = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} \left[ \sum_i^{3N-6} \sum_j^{3N-6} l_{ik} l_{jk} F_{ij} \right]^{1/2} \quad (3.147)$$

*Titreşim Modlarının Potansiyel Enerji Dağılımları (P.E.D.):*

Seküler determinantın çözümünden elde edilen “ $\Lambda$ ” özdeğer matrisi (3.143) bağıntısı ile verilen seküler denklem içerisinde yerine yazılarak titreşim modlarına, iç koordinat katkı derecelerini gösteren “ $L$ ” matrisi hesaplanır. Bu süreç bir titreşim moduna iç koordinat katkı oranlarını sayısal olarak veren “Potansiyel Enerji Dağılımı” hesaplaması olarak adlandırılır. Molekülün sahip olduğu  $3N-6$  adet normal koordinat (titreşim modu) içinde yer alan “ $k$ ” ıncı normal koordinat için (3.147) bağıntısı ile hesaplanan  $\lambda_k$  kök değeri köşegen olmayan kuvvet sabitleri ihmal edilerek yalnızca köşegen kuvvet sabitleri üzerinden düzenlenirse, molekülün “ $k$ ” ncı titreşim moduna herbir iç koordinatın bireysel katkı oranlarını belirlemede kullanılan (3.148) bağıntısı elde edilir.

$$\lambda'_k = \frac{1}{2} \sum_i^{3N-6} l_{ik}^2 F_{ii} \quad (3.148)$$

Bu bağıntıda yer alan  $l_{ik}^2$  değeri, “ $k$ ” ıncı titreşim modu ( $Q_k$ ) ya “ $i$ ” inci iç koordinatın (“ $S_i$ ”) katkı oranıdır. Molekülün “bağımsız (unredundant)” iç koordinatlarının “ $Q_k$ ” normal koordinatına katkı oranlarının toplamı “Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D.)” ifadesi olarak tanımlanır ve (3.149) bağıntısı ile verilir.

$$l_{1k}^2 + l_{2k}^2 + l_{3k}^2 + \dots + l_{3N-6,k}^2 = 1 \quad (3.149)$$

Bir titreşim modunun isimlendirmesi o titreşim moduna en yüksek katkıyı veren iç koordinat veya iç koordinatlar üzerinden yapılır. Örneğin, molekülün “ $S_1$ ” olarak tanımlanan iç

koordinatının bir burulma titreşimine karşılık geldiği ve bu iç koordinatın molekülün “k” inci normal koordinatına ( $Q_k$ ) olan katkısının diğer iç koordinatların katkılarında belirgin derecede daha büyük olduğu varsayılırsa, söz konusu normal koordinat ( $Q_k$ ) bir burulma titreşimi olarak tanımlanır. [6, 149, 151, 168]

#### 3.3.4.6. Kuvvet Sabitleri Matrisinin Tanımlanması

Klasik mekanik görüşü altında bir molekül sisteminin titreşim enerjisinin hesaplanması işlemi bölüm 3.3.4.3 de anlatıldığı gibi kütle ağırlıklı koordinat sisteminde veya bölüm 3.3.4.5 de anlatıldığı gibi iç koordinat sisteminde gerçekleştirilebilir. Her iki durumda da molekülün kuvvet alanını tanımlayan bir kuvvet sabitleri matrisine gereksinim vardır. Kuvvet sabitleri matrisini iç koordinat sisteminde tanımlamanın iki farklı yolu vardır. Bunlardan birisi farklı atom tiplerini, bağ türlerini ve molekül içi etkileşimleri karşılayacak biçimde yapılandırılmış olan standard kuvvet sabiti setlerinden birini kullanmaktır. Bu amaçla kullanılacak çok sayıda güvenilir kuvvet sabiti seti mevcuttur; Amber, Charmm, Gromacs, MMFF, Dreiding, MM2, MM3, UBFF en yaygın olarak kullanılan kuvvet sabiti setlerine örnektir. İkinci yol ise, molekülün kuvvet sabitleri matrisinin elektronik yapı hesaplama yöntemleri ile Kartezyen koordinat sisteminde hesaplanmasıdır. Bu ikinci yol içinde, bir molekülün harmonik kuvvet sabitleri matrisi molekülün hesaplanan toplam potansiyel enerjisinin atom çekirdeklerinin denge konumu civarındaki küçük genlikli yerdeğiştirmelerine göre ikinci dereceden türevlerinden oluşur ve bu matrisin her bir elemanı (3.150) bağıntısı ile tanımlıdır.

$$F_{ij} = \left( \frac{\partial^2 V_{toplam}}{\partial R_i \partial R_j} \right)_0 \quad (3.150)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $V_{toplam}$ ” terimi molekülün hesaplanan etkin potansiyel enerjisini temsil eder. Bu terim molekül içindeki “N” adet atom çekirdeğine ait “3N” adet koordinata bağlı olarak tanımlanır ve (3.151) bağıntısı ile verilir.

$$V_{toplam} = E_e(R) + V_{NN}(R) \quad \text{veya} \quad V_{toplam} = E_e(R) + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \frac{1}{R_{ij}} \quad (3.151)$$

Bu bağıntıdaki ilk terim olan  $E_e(R)$ , molekülün atom çekirdeklerinin koordinatlarının bir fonksiyonu olarak Born-Oppenheimer yaklaşımı çerçevesinde hesaplanan elektronik enerjini temsil eder ve toplam potansiyel enerjiye ağırlıklı katkıyı sağlayan terimdir. Elektronik enerjinin HF-SCF, MP2 ve B3LYP hesaplama methodları ile hesaplanması hakkında detaylı

bilgilendirme bölüm 3.3.3.3 de verilmektedir. Bağlıntıdaki ikinci terim olan  $V_{NN}(R)$  molekül içindeki atom çekirdekleri arasındaki itme potansiyel enerjisini temsil eder. Çekirdek-çekirdek itme potansiyeli  $V_{NN}(R)$ , elektronik enerji  $E_e(R)$  den çok daha küçüktür. Bunun yanında bu iki enerji teriminin atom çekirdeklerinin yerdeğiştirmelerine göre ikinci dereceden türevleri  $\{\partial^2 E_e(R)/\partial R_i \partial R_j$  ve  $\partial^2 V_{NN}(R)/\partial R_i \partial R_j\}$  karşılaştırıldığında, elektronik enerji ile ilişkili türev ifadelerinin çok daha büyük değerler aldığı olduğu görülür. Bu durumun sonucu olarak, çekirdek-çekirdek itme potansiyeli ile ilişkili türev ifadelerinden gelen katkılar ihmal edilebilir ve molekülün kuvvet sabitleri matrisinin elemanları yalnızca elektronik enerjinin ikinci derece türevleri üzerinden,  $F_{ij} = \partial^2 E_e(R)/\partial R_i \partial R_j$  biçiminde tanımlanabilir. Bu yaklaşım içinde tanımlanan kuvvet sabitleri matrisine “Hessian” matrisi adı verilir. Bu tez çalışmasında flutamide molekülü için Gaussian03 programı kullanılarak yapılan titreşimsel frekans hesaplamalarında molekülünün kuvvet sabitleri matrisi molekül için hesaplanan “Hessian” matrisi ile temsil edilmiştir. Bir molekülün Hessian matrisi ile temsil edilen kartezyen koordinat sisteminde tanımlı kuvvet sabitleri matrisi bölüm 3.3.4.5 de anlatıldığı gibi molekülün iç koordinatlardaki kuvvet sabitlerinin tanımlanmasında kullanılabilir. Bu çerçevede flutamide molekülünün iç koordinat sistemindeki kuvvet sabitleri matrisi Gaussian03 programı ile yapılan harmonik frekans hesaplamalardan elde edilen Hessian matrisi üzerinden bölüm 3.3.4.5 de anlatıldığı biçimde oluşturulmuştur. Bu işlem FCART07 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. [157, 164, 168, 169]

### 3.3.4.7. IR Soğurulma Şiddetlerinin Hesaplanması

Bir molekülün teorik olarak modellenen IR spektrumunda gözlenen band şiddetleri molekülün normal koordinatlarının (titreşim modları) herbirinin molekülün elektriksel dipol momenti üzerinde yarattığı değişim ile orantılıdır. Molekülün “k” ncı normal koordinatı (“ $Q_k$ ”) na bağlı olarak elektriksel dipol momentinde meydana gelen değişim ve bu normal koordinat ile ilişkili IR soğurulma şiddeti arasındaki ilişki (3.152) bağıntısı ile verilir.

$$I_k \sim (\partial \vec{M} / \partial Q_k)^2 \quad (3.152)$$

Ab-initio ve DFT metodları ile yapılan enerji hesaplamaları sonucunda molekülün elektronik enerjisi  $E_e(R)$ , molekül içindeki atom çekirdeklerinin koordinatlarının bir fonksiyonu olarak hesaplanır. Titreşim halinde bulunan atomların küçük genlikli yerdeğiştirme hareketleri molekülün elektronik enerjisinde değişime sebep olur ; molekülün “k” ncı titreşim moduna

("Q<sub>k</sub>") na bağılı olarak enerjideki değişim ("∂E<sub>e</sub>(R)/∂Q<sub>k</sub>") olarak tanımlanır. Molekülün sahip olduğu 3N-6 adet titreşim modunun herbirisi üzerinden benzer formda bir tanım verilebilir. Sonrasında, elektronik enerji üzerinden verilen bu türev ifadeleri molekülün elektriksel dipol momentinde aynı temel titreşim hareketleri sonucunda gözlenen değişimleri ("∂ $\vec{M}$ /∂Q<sub>k</sub>") tanımlamada kullanılır. Bu sürecin detayları referans [168] da verilmiştir.

Bir molekülün elektriksel dipol momentinin kimyasal bağlar doğrultusundaki bileşenleri ( $\vec{\mu}_i$ ) molekülün geometrik parametreleri kullanılarak hesaplanabilir. Hesaplanan bu bileşenler ( $\vec{\mu}_i$ ) ile elektriksel dipol moment vektörü ( $\vec{M}$ ) arasındaki ilişki (3.153) bağıntısı ile verilir.

$$\vec{M} = \sum_{i=1}^m \vec{\mu}_i \quad \text{veya} \quad \vec{M} = \sum_{i=1}^m \mu_i \vec{e}_i \quad (3.153)$$

Bu bağıntıda yer alan " $\vec{\mu}_i$ " terimi elektriksel dipol momentin "i" nci bağ doğrultusundaki bileşenini temsil eder. Bağıntının açık formunda "m" adet kimyasal bağdan birisi olan "i" inci bağ doğrultusundaki birim vektör " $\vec{e}_i$ " ile temsil edilirken aynı bağ doğrultusundaki dipol moment bileşeninin büyüklüğü " $\mu_i$ " ile temsil edilir. Molekülün "k" ıncı normal koordinatından ("Q<sub>k</sub>") kaynaklı olarak elektriksel dipol moment de gözlenen değişim " $\vec{\mu}_i$ " bileşenleri üzerinden (3.154) bağıntısı ile verilir.

$$\frac{\partial \vec{M}}{\partial Q_k} = \sum_i^m \frac{\partial \mu_i}{\partial Q_k} \vec{e}_i + \mu_i \frac{\partial \vec{e}_i}{\partial Q_k} \quad (3.154)$$

Bu bağıntıda yer alan "Q<sub>k</sub>" normal koordinatı ("S<sub>t</sub>") iç koordinatları üzerinden (3.133) bağıntısı ile tanımlıdır. (3.133) bağıntısında verilen tanım (3.154) bağıntısında yerine koyulursa, IR soğurulma şiddeti hesaplamasında kullanılan  $\frac{\partial \vec{M}}{\partial Q_k}$  türev ifadesini iç koordinat terimleri içinde veren (3.155) bağıntısı elde edilir.

$$\frac{\partial \vec{M}}{\partial Q_k} = \sum_i^m \sum_t^{3N-6} \left[ \vec{e}_i \left( \frac{\partial \mu_i}{\partial S_t} \right) l_{tk} \right] \quad (3.155)$$

Molekülün "k" ıncı normal kordinatı (titreşim modu) ile ilişkili olarak gözlenen IR soğurulma şiddeti bu türev ifadesi üzerinden (3.156) bağıntısı ile verilir.

$$I_k = \frac{N_o \pi}{3c^2 (4\pi\epsilon_o)} \left( \frac{\partial \vec{M}}{\partial Q_k} \right)^2 \quad (3.156)$$

Bu bağıntıda “ $N_o$ ” temel titreşim enerji düzeyindeki molekül nüfusunu, “ $c$ ” ışık hızını, “ $\epsilon_o$ ” boşluğun dielektrik sabitini gösterir. (3.155) bağıntısıyla verilen türev ifadesi (3.156) bağıntısında kullanıldığında, “ $k$ ” ıncı normal koordinat (“ $Q_k$ ”) ile ilişkili IR soğurulma şiddetini iç koordinat terimleri içinde veren (3.157) bağıntısı elde edilir. [149, 151, 168]

$$I_k = \frac{N_o \pi}{3c^2(4\pi\epsilon_o)} \sum_i^m \sum_{t,t'}^{3N-6} \left( \frac{\partial \mu_i}{\partial S_t} \right) \left( \frac{\partial \mu_i}{\partial S_{t'}} \right) l_{tk} \cdot l_{t'k} \quad (3.157)$$

### 3.3.4.8. Raman Saçılma Şiddetlerinin Hesaplanması

Spektroskopik inceleme altındaki madde ortamı içinde yer alan bir molekülün kutuplanma tensörü (“ $\alpha$ ”) üzerinde molekülün “ $k$ ” ıncı normal koordinatına (“ $Q_k$ ”) bağlı olarak meydana gelen değişim ve bu değişimin sonucu olarak molekülden ortama saçılan ışınımın şiddeti (Raman ışımaya şiddeti) arasındaki ilişki (3.158) bağıntısı ile verilir.

$$I_k \sim (\partial \bar{\alpha} / \partial Q_k)^2 \quad (3.158)$$

Kutuplanma tensörü kartezyen koordinat sisteminde 3 x 3 boyutlu bir matris olup (3.159) bağıntısında verilen formdadır.

$$\alpha = \begin{pmatrix} \alpha_{xx} & \alpha_{xy} & \alpha_{xz} \\ \alpha_{yx} & \alpha_{yy} & \alpha_{yz} \\ \alpha_{zx} & \alpha_{zy} & \alpha_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.159)$$

Kutuplanma tensörü içinde yer alan terimler molekülün yönelimine bağlılık göstermektedir. Bununla birlikte yönelimden bağımsız iki parametre tanımlanabilir. Bunlar ortalama kutuplanma (“ $\bar{\alpha}$ ”) ve anizotropi (“ $\gamma^2$ ”) olarak isimlendirilir ve açık ifadeleri (3.160) bağıntısı ile verilir.

$$\bar{\alpha} = (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) \quad (3.160)$$

$$\gamma^2 = [(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6(\alpha_{xy}^2 + \alpha_{xz}^2 + \alpha_{yz}^2)]/2$$

Küresel simetrik bir kutuplanma tensörüne sahip olan moleküllerde kutuplanma tensörünün köşegen dışı terimleri sıfırdır. Bu türden moleküller için  $\alpha_{xx} = \alpha_{yy} = \alpha_{zz}$  eşitliği mevcut olduğundan, (3.160) bağıntısında verilen anizotropi (“ $\gamma^2$ ”) parametresi de sıfırdır.

Raman saçılması olayında, incelenen örnek üzerine “ $x$ ” eksenini doğrultusunda bir ışınım gönderildiğinde bu doğrultuya dik bir doğrultuda (örneğin “ $z$ ” eksenini doğrultusunda)

konumlanan dedektör ile saçılan ışının şiddeti ölçülür. Ancak dedektörde ölçülen şiddet örnekten saçılan ışınların toplam şiddetine karşılık gelmez. Uyarma işleminde kullanılan (örneğe gönderilen) ışının “y” eksenini doğrultusunda polarize olduğu kabul edilirse, saçılan ışının toplam şiddeti (“ $I_T$ ”), “y” eksenine paralel doğrultuda saçılan bileşen (“ $I_{//}$ ”) ve “x” eksenine paralel doğrultuda saçılan bileşen (“ $I_{\perp}$ ”) için (3.161) bağıntısı ile verilen şiddet değerlerinin toplamından oluşur.

$$I_{//} \sim \alpha_{yy}^2 \quad ; \quad I_{\perp} \sim \alpha_{xy}^2 \quad \Rightarrow \quad I_T = I_{//} + I_{\perp} \quad (3.161)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $I_{//}$ ” ve “ $I_{\perp}$ ” terimleri sırasıyla paralel ve dikey şiddet bileşenleri olarak tanımlanır. Bu bileşenlerin oranı ise dipolarizasyon (“ $\rho$ ”) olarak isimlendirilen fiziksel büyüklüktür ve (3.162) bağıntısı ile verilir.

$$\rho = \frac{I_{\perp}}{I_{//}} \quad (3.162)$$

Bu bağıntıda verilen paralel ve dikey şiddet bileşenleri ile ilişkili “ $\alpha_{yy}^2$ ” ve “ $\alpha_{xy}^2$ ” terimlerinin açık ifadeleri (3.163) bağıntısı ile verilir.

$$\alpha_{yy}^2 = \alpha_{//}^2 = \frac{45\bar{\alpha}^2 + 4\gamma^2}{45} \quad \text{ve} \quad \alpha_{xy}^2 = \alpha_{\perp}^2 = \frac{3\gamma^2}{45} \quad (3.163)$$

Bu bağıntıda verilen “ $\alpha_{//}^2$ ” ve “ $\alpha_{\perp}^2$ ” nin toplamı toplam saçılma şiddetinin ortalama değerini tanımlamada kullanılan “ $\alpha_T^2$ ” parametresine eşit olup (3.164) bağıntısı ile verilir.

$$\alpha_T^2 = \alpha_{//}^2 + \alpha_{\perp}^2 \quad \text{veya} \quad \alpha_T^2 = \frac{45\bar{\alpha}^2 + 7\gamma^2}{45} \quad (3.164)$$

(3.158) bağıntısı ile gösterildiği gibi molekülün “k” ncı titreşim modu ile ilişkili saçılma şiddeti kutuplanma tensörünün elemanları (“ $\alpha_{ij}$ ”) ile değil onların türevleri ile ilişkilidir. Bu ilişki dikkate alınarak, molekülün “k” ncı titreşim modu ile ilişkili saçılma şiddeti (“ $I_k$ ”), (3.164) bağıntısı ile verilen “ $\alpha_T^2$ ” nin molekülün “k” ncı normal koordinata (“ $Q_k$ ”) göre birinci dereceden türevi olan “ $(\alpha_T^2)'_k$ ” üzerinden (3.165) bağıntısı ile verilir.

$$I_k = 2^4 \pi^4 I_o N (v_o - v_k)^4 \frac{b_k^2}{1 - e^{-h\nu_k/kT}} g_k (\alpha_T^2)'_k \quad (3.165)$$



Bu bağıntıda yer alan “ $I_o$ ” terimi örnek üzerine göndiren ışınımın şiddetini, “ $N$ ” terimi Birim hacimdeki saçıcı moleküllerin sayısını, “ $\nu_o$ ” ve “ $\nu_k$ ” sırasıyla gönderilen ışınımın frekansını ve “ $k$ ” ncı normal koordinatın (titreşim modu) frekansını, “ $g_k$ ” terimi “ $k$ ” ncı titreşim modunun dejenerelik derecesini, “ $k$ ” terimi Boltzman sabitini, “ $h$ ” terimi Planck sabitini, “ $T$ ” terimi ortamın mutlak sıcaklığını, “ $b_k$ ” terimi ise,  $b_k = h/16\pi^3 \nu_k$  olarak tanımlı bir katsayıyı gösterir.

(3.164) bağıntısı ile verilen “ $\alpha_T^2$ ” nın (“ $Q_k$ ”) normal koordinatına göre birinci dereceden türevi “ $(\alpha_T^2)_k$ ” (3.165) bağıntısında yerine koyulursa, ortalama saçılma şiddeti için (3.166) bağıntısı ile verilen en genel ifade elde edilir.

$$I_k = \frac{2^4 \pi^4}{45} I_o N (\nu_o - \nu_k)^4 \frac{b_k^2}{1 - e^{-h\nu_k/kT}} g_k [45(\overline{\alpha'}_k)^2 + 7(\gamma'_k)^2] \quad (3.166)$$

Bu bağıntıda köşeli parantez ile verilen ve kutuplanma tensörünün elemanlarının türevleri ile ilişkili olan kısım “ $k$ ” ncı titreşim modu ile ilişkili “*Standard saçılma şiddeti*” veya daha yaygın olarak “*Raman aktiflik*” olarak isimlendirilir. Saçıcı molekülün “ $k$ ” ncı titreşim modu için “*Raman aktiflik*” (“ $S_k$ ”), (3.167) bağıntısı ile verilir.

$$S_k = g_k [45(\overline{\alpha'}_k)^2 + 7(\gamma'_k)^2] \quad (3.167)$$

Bu tez çalışmasında kullanılan Gaussian03 programı Raman şiddeti hesaplamalarında (3.166) bağıntısı ile verilen mutlak saçılma şiddeti (“ $I_k$ ”) ifadesi yerine (3.167) bağıntısı ile verilen Raman aktiflik (“ $S_k$ ”) ifadesini kullanır. Özellikle düşük frekans (dalgasayısı) bölgesinde hesaplanan Raman aktiflik parametreleri deneysel olarak ölçülen Raman şiddet değerleri ile örtüşmez. Bu problemin giderilmesi ve hesaplanan Raman aktiflik (“ $S_k$ ”) değerlerinin Raman şiddet değerlerine dönüştürülmesi için, (3.166) bağıntısında verilen “ $I_k$ ” saçılma şiddeti ifadesine benzer bir formu olan yarı amprik bir ifade KRISHNAKUMAR vd. [171], MALIK vd. [172] tarafından (3.168) bağıntısı ile verilmiştir.

$$I_k = \frac{f(\nu_o - \nu_k)^4 S_k}{\nu_k [1 - \exp(-h\nu_k/kT)]} \quad (3.168)$$

Bu bağıntıda yer alan “ $f$ ” terimi  $10^{-12}$  mertebesinde büyüklüğe sahip amprik bir sabittir. Bu amprik terim dışında bağıntıda yer alan diğer tüm terimler (3.166) bağıntısında verilenler ile aynıdır. [149, 151, 168, 170-172]

### 3.3.4.9. Hesaplanan Titreşimsel Spektral Verilerin Ölçeklendirilmesi

Bir molekülün “Harmonik titreşici modeli” ile hesaplanan titreşimsel spektral verileri (dalgasayısı, IR ve Raman şiddetleri) deneysel olarak ölçülenlerden önemli derecede farklılaşabilir. Bunun en temel sebebi molekül titreşimlerinin “Harmonik” karakterlerinin yanında belirli derecede “Anharmonik” karaktere de sahip olmaları ve bu durumun göz ardı edilmesidir. Deneysel olarak gözlenen titreşimsel verilerle tam olarak uyumlu sonuçlar döndürebilecek bir modelde titreşimsel modların anharmonik karakterlerinin de hesaba katılması gerekir. Deneysel verilerden farklılaşmanın tek kaynağı hesaplamada kullanılan “Harmonik titreşici modeli” değildir, bunun yanında başka önemli etkenlerde mevcuttur; ab-initio ve DFT metodları ile gerçekleştirilen titreşimsel frekans hesaplamalarında molekülün kuvvet sabitleri matrisi (“Hessian matrisi”), molekülün bir dizi önemli yaklaşım içinde hesaplanan elektronik enerjisinin atom çekirdeklerinin küçük genlikli yerdeğiştirmelerine göre ikinci dereceden türevlerinden (bakınız bölüm ) oluşur. Elektronik enerjinin hesaplama sürecinde ortaya çıkan sistematik hatalara (ağırlıklı olarak kullanılan hesaplama metodu ve baz fonksiyon setinden kaynaklı) bağlı olarak, elektronik enerjinin ikinci dereceden türevleri ile tanımlanan kuvvet sabitleri yeterli doğrulukta olmayabilir. Bir molekülün titreşim modları üzerinde onun geometrik özelliklerinin de önemli etkileri vardır; geometrik parametreleri doğru biçimde hesaplanamayan bir molekülün titreşimsel spektral verilerinin hesaplanmasında da yeni hatalar ortaya çıkabilir. Belirtilen bu etkenlere bağlı olarak hesaplanan titreşimsel spektral verilerde gözlenen ve büyük ölçüde sistematik özellikteki hatalar önemli ölçüde azaltılabilir ve deneysel olarak gözlenen titreşimsel spektral verilerle uyumlu hale getirilebilir. Bu iyileştirme işlemine literatürde “ölçekleme (scaling) işlemi” olarak tanımlanır. Ölçekleme işlemi doğrudan hesaplanan harmonik dalgasayıları üzerinden yapılabileceği gibi, kısaca “SQM-FF” olarak tanımlanan yaklaşımda olduğu gibi hesaplanan harmonik kuvvet sabitleri üzerinden de yapılabilir. Birinci yaklaşım uygulanma açısından son derece kolay ancak getirdiği fayda açısından sınırlı bir yaklaşımdır. Böyle bir yaklaşımda hesaplanan harmonik dalgasayıları bir veya daha fazla ölçekleme çarpanı kullanılarak iyileştirilebilir. Örneğin, bu yaklaşımı temel alan ve literatürde “İkili Ölçek Çarpanı” olarak tanımlanan dalgasayısı ölçekleme yönteminde, 0 - 1800  $\text{cm}^{-1}$  arasındaki dalgasayıları ve 1800

$\text{cm}^{-1}$  den daha büyük dalgasayıları iki ayrı ölçekleme çarpanı ile ölçeklendirilerek deneysel dalgasayılarına uyumlu hale getirilir. Bu tez çalışmasında flutamide molekülü için hesaplanan harmonik dalgasayıları da “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemi kullanılarak ölçeklendirilmiştir. Yalnızca dalgasayıları üzerinde iyileştirme sağlayan bu tip bir ölçekleme işleminde molekülün kuvvet alanı ve diğer titreşimsel spektral verileri (IR ve Raman şiddeti ve P.E.D. değerleri) üzerinde herhangi bir iyileşme olmadığında, teorik ve deneysel titreşimsel spektrumlar arasında önemli uyumsuzluklar gözlenebilir ve bu durum deneysel spektrumların analizinde önemli hatalara sebebiyet verebilir. “SQM-FF” olarak tanımlanan, açık biçimiyle “Ölçeklendirilmiş Kuantum Mekaniksel - Kuvvet Alanı” yöntemi yalnızca dalgasayıları üzerinde değil tüm titreşimsel spektral veriler üzerinde iyileşme sağlar. Farklı olarak, bu ölçeklendirme yönteminde dalgasayıları üzerinde değil Hessian matrisi üzerinde ölçeklendirme yapılır ; Hessian matrisinin tüm elemanları (3.169) bağıntısı kullanılarak ölçeklendirilir.

$$F_{ij}^S = \sqrt{\lambda_i \lambda_j} \cdot F_{ij} \quad (3.169)$$

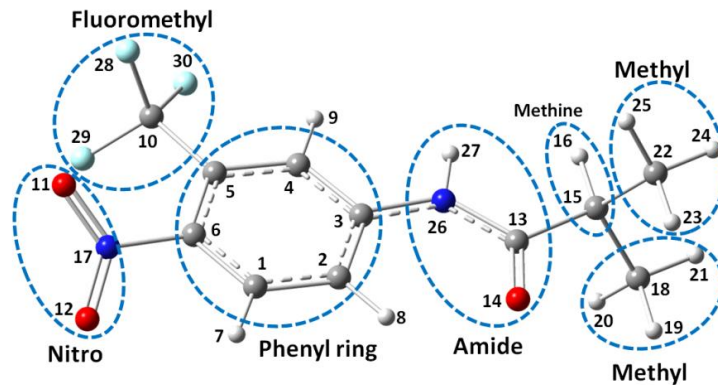
Bu bağıntıda yer alan “ $F_{ij}^S$ ” ve “ $F_{ij}$ ” terimleri sırasıyla “ölçeklendirilmiş” ve “ölçeklendirilmemiş” kuvvet sabitlerini temsil eder. Bağıntıda yer alan “ $\lambda_i$ ” ve “ $\lambda_j$ ” terimleri ise sırasıyla “i” inci ve “j” inci iç koordinatlara ait kuvvet sabitlerinin ölçeklendirilmesinde kullanılan ölçek çarpanlarıdır. Bu yöntemde kullanılan ölçek çarpanlarının adedi molekül için tanımlanan iç koordinatların çeşitliliğine bağlı olarak değişir. Flutamide molekülünün Gaussian03 programı ile hesaplanan Hessian matrisi üzerinde SQM-FF yöntemi ile yapılan ölçekleme işlemlerinde farklı iç koordinat tipleri için belirlenen 12 adet ölçek çarpanı kullanılmıştır. Bu süreç içinde kullanılan ölçek çarpanları SQM-FF hesaplamalarının yapıldığı FCART07 programının kütüphanesinden, aynı program içinde oluşturulan veri giriş dosyasına otomatik olarak aktarılmıştır. Özellikle büyük boyutlu molekül sistemlerinde uygulanması oldukça güç olsa da, SQM-FF yöntemi incelenen moleküllerin harmonik titreşici modeli içinde hesaplanan titreşimsel spektrumları üzerinde çok önemli iyileştirmeler sağlayabilir ve onları deneysel olarak kaydedilen spektrumlar ile uyumlu hale getirebilir. [3, 4, 5, 7, 173]

## 4. BULGULAR

Serbest formdaki flutamide molekülü için bu tez çalışması kapsamında rapor edilen tüm bulgular “Deneysel bulgular” ve “Hesaplama bulguları” olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Deneysel bulgularımız CENSE vd. [124] tarafından flutamide molekülü için rapor edilen deneysel (X-ışını kırınımı yöntemi ile elde edilen) geometri parametrelerinden ve anabilim dalımızda yer alan Moleküler Spektroskopi Laboratuvarında oda sıcaklığında kaydedilen FT-IR, FT-Raman ve Dispersif Raman spektrumlarından oluşmaktadır. Teorik bulgularımız ise, Anabilim dalımızda bulunan Moleküler Simülasyon Laboratuvarında gerçekleştirilen moleküler modelleme hesaplamalarımızın sonuçlarından oluşmaktadır.

### 4.1. HESAPLAMA BULGULARI

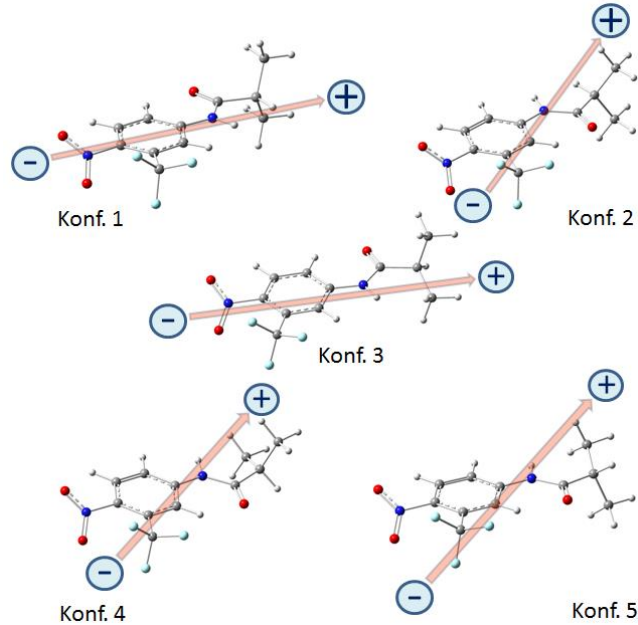
Serbest formdaki flutamide molekülü için gerçekleştirilen moleküler modelleme hesaplamalarında kullanılan “model yapı” ve bu yapı içinde yer alan atomların numaralandırılma düzeni Şekil 4.1 gösterilmektedir. Hesaplamalardan elde edilen bulgularımız bu kısımda “Flutamide Molekülünün Kararlı Konformerleri”, “Flutamide molekülünün elektronik yapı parametreleri”, “Flutamide molekülünün geometrik parametreleri”, “Flutamide Molekülünün Kuvvet Sabiti Parametreleri”, “Flutamide Molekülünün Titreşimsel Modları ve İlişkili Spektral Verileri” alt başlıkları altında verilmektedir.



Şekil 4.1: Flutamide molekülü için model yapı. Atomların numaralandırılma düzeni, fonksiyonel gruplar ve kovalent bağlar.

#### 4.1.1. Flutamide Molekülünün Kararlı Konformerleri

Bu tez çalışmasında B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde gerçekleştirilen “Esnek Potansiyel Enerji Yüzeyi Taraması (P.E.S.)” flutamide molekülü için beş (5) farklı kararlı konformerin varlığına işaret etmektedir. Oda sıcaklığındaki kararlılıklarına göre “Konf.1”, “Konf.2”, “Konf.3”, “Konf.4” ve “Konf.5” olarak isimlendirilen bu konformerler Şekil 4.2 de gösterilmiştir. Şekilden görülebileceği gibi, tüm konformerlerde “Nitro (NO<sub>2</sub>)” grubu ile “Fluoromethyl (CF<sub>3</sub>)” grupları birbirine göre “Gauche” pozisyonda konumlanmıştır. Konformerlerim tamamında amide (HCNC=O) grubu düzlemsel yapıya sahip olup (grup içindeki karbon ve azot atomlarının sp<sup>2</sup> hibritleşme karakterine bağlı olarak), phenyl halkası ile aynı düzlemde yerleşmektedir. Buna karşın, tüm konformerlerde, nitro grubu phenyl halkasına göre 30 – 40° arasında değişen açılarla düzlem dışında konumlanmaktadır ve “Gauche” yapıya sahiptir. Bu durum fluoromethyl ve nitro grupları arasındaki sterik etkileşmeler ile (iki grup üzerinde lokalize oluş dolu durumdaki molekül orbitallerin üst üste binmesine bağlı olarak gözlenen) ilişkilendirilmiştir. “Konf.1” ve “Konf.3” de, carbonyl grubu (C=O) fluoromethyl grubuna göre “Trans” pozisyonda konumlanırken, “Konf.2”, “Konf.4” ve “Konf.5” de bu iki fonksiyonel grup birbirine göre “Cis “ pozisyonda konumlanmıştır.



**Şekil 4.2 :** Serbest haldeki flutamide molekülü için B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde belirlenen kararlı konformerler. Kırmızı oklar elektriksel dipol moment vektörlerini gösterir.

Belirlenen beş kararlı konformer arasındaki en belirgin farklılaşmanın alifatik zincir içinde yer alan “Methine (CH)” ve “Methyl (CH<sub>3</sub>)” gruplarının konformasyonel özelliklerinden (methine ve methyl gruplarını amide grubuna bağlayan CC bağı etrafındaki torsiyon açılarına bağlı olarak) kaynaklandığı tespit edilmiştir. Tüm konformerlerde, methine grubu iki methyl grubu ile trans pozisyonda konumlanırken, methyl grupları birbirine göre “Cis” pozisyonda konumlanır.

Flutamide molekülünün Şekil 4.2 de gösterilen beş kararlı konformeri için B3LYP hybrid DFT yöntemi kullanılarak Pople tipi 6-31G(d), 6-311++G(d,p), ve Dunning-Huzinaga tipi m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz fonksiyon setleri üzerinden gerçekleştirilen farklı teori düzeylerindeki geometri optimizasyonu {Born-Oppenheimer yaklaşımı içinde molekül sistemi için “optimum” denge durumu geometrik parametrelerini ve karşılık gelen temel seviye elektronik enerji değerini döndüren hesaplamalar} ve termokimyasal hesaplamalar {0 K sıcaklığında molekülün titreşimsel enerjisini ve toplam enerjisini döndüren hesaplamalar} ile konformerlerin bağıl enerjileri ve ortamdaki nüfus oranları (Maxwell-Boltzmann istatistiği ile) belirlendi. Bu teorik bulgular molekülünün kaydedilen deneysel spektrumlarına hangi konformerlerin ağırlıklı katkıyı sağlayacağını açığa çıkarmıştır. Serbest haldeki flutamide molekülünün B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP/m-aug-cc-pvTZ ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde belirlenen beş kararlı konformeri için hesaplanan enerjileri değerleri Tablo 4.1 de karşılaştırmalı biçimde verilmektedir. Konformerlerin bu teori düzeylerinde belirlenen “Bağıl Enerji” değerleri 0 – 2 kcal/mol arasında değişmektedir. Belirlenen en kararlı konformer olan “Konf.1” ile en kararlı ikinci konformer olan “Konf.2” arasındaki enerji farkı 0.5 – 0.6 kcal/mol arasında değer almaktadır. Diğer taraftan “Konf.1” ve diğer konformerler arasındaki enerji farkı 1 - 2 kcal/mol arasında değer almaktadır. Konformerlerin Tablo 4.1 de verilen bağıl enerji değerleri üzerinden Maxwell-Boltzmann istatistiği kullanılarak hesaplanan bağıl nüfus değerleri flutamide molekülünün kaydedilen deneysel spektrumlarına ağırlıklı katkının “Konf.1” (%62-%63 arasında) ve “Konf.2” (%22-%25 arasında) den geleceğini diğer konformerlerden gelebilecek olan katkıların (%3-%8 arasında) ise, son derece küçük ve ihmal edilebilir düzeyde olacağına işaret etmektedir.

**Tablo 4.1:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için B3LYP hesaplama yöntemi, Pople ve Dunning-Huzinaga baz fonksiyonları kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan “Elektronik (SCF) enerji”, “Sıfır nokta” enerjisi, “Toplam enerji” ve “Bağlı enerji” değerleri.

Konformer tanımı <sup>(a)</sup>	B3LYP/6-31G(d) <sup>(b)</sup>				B3LYP/6-311++G(d,p) <sup>(b)</sup>			
	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)
Konf. 1	-1060.4205	0.2204	-1060.2001	0.000	-1060.7384	0.2179	-1060.5205	0.000
Konf. 2	-1060.4196	0.2203	-1060.1993	0.543	-1060.7374	0.2178	-1060.5195	0.590
Konf. 3	-1060.4186	0.2205	-1060.1980	1.302	-1060.7366	0.2181	-1060.5185	1.212
Konf. 4	-1060.4176	0.2204	-1060.1973	1.800	-1060.7355	0.2179	-1060.5176	1.795
Konf. 5	-1060.4176	0.2204	-1060.1972	1.844	-1060.7355	0.2179	-1060.5176	1.786
Konformer tanımı <sup>(a)</sup>	B3LYP/m-aug-cc-pvTZ <sup>(b)</sup>				B3LYP/aug-cc-pvTZ <sup>(b)</sup>			
	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)
Konf. 1	-1060.8322	0.2183	-1060.6139	0.000	-1060.8385	0.2182	-1060.6203	0.000
Konf. 2	-1060.8311	0.2183	-1060.6129	0.621	-1060.8374	0.2182	-1060.6193	0.626
Konf. 3	-1060.8305	0.2185	-1060.6119	1.210	-1060.8368	0.2184	-1060.6184	1.192
Konf. 4	-1060.8293	0.2184	-1060.6110	1.807	-1060.8356	0.2183	-1060.6173	1.822
Konf. 5	-1060.8293	0.2183	-1060.6110	1.806	-1060.8356	0.2182	-1060.6174	1.792

<sup>(a)</sup> Konformerler Şekil 4.2 de görülmektedir.

<sup>(b)</sup>  $E_{SCF}$ : Elektronik enerji ;  $E_o$  : Sıfır nokta enerjisi ;  $E_T$  : Toplam enerji ( $E_T = E_{SCF} + E_o$ ) ;  $E_B$  : Bağlı Enerji. Konf. 1 için hesaplanan bağlı enerji değerleri referans olarak “0,000 kcal/mol” alınmıştır. 1 Hartree = 627,51 kcal/mol.

Elektronlar arasındaki korelasyonun elektronik enerji hesaplamalarına etkili biçimde dahil edilebilmesi güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi açısından son derece önemlidir. Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan (HF-SCF) yöntemi elektron-elektron korelasyonunun etkilerini bütünüyle yok sayan bir yöntem olarak bilinmektedir. Bu özelliği ile HF-SCF metodu, elektron-elektron korelasyonunu hesaplamalarına dahil eden diğer ab-initio ve DFT metodlarının performans değerlendirilmesinde iyi bir referans olarak görülebilir. Bu durum göz önünde bulundurularak, flutamide molekülü için B3LYP ve MP2 hesaplama metodlarının elektron-elektron korelasyonu etkilerini değerlendirmedeki performanslarını belirlemek amacıyla, aynı baz fonksiyon setleri ve HF-SCF metodu kullanılarak gerçekleştirilen hesaplamaların sonuçları çalışmamızda bir referans olarak kullanılmıştır. B3LYP metodu kullanılarak hesaplanan ve Tablo 4.1 de verilen enerji değerlerine karşılık olarak HF-SCF ve MP2 metodları kullanılarak hesaplanan aynı enerji parametreleri Tablo 4.2 de verilmektedir.

**Tablo 4.2:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için “HF-SCF” ve “MP2” ab-initio hesaplama yöntemleri ve Pople Stil ve Dunning-Huzinaga Stil Baz fonksiyonları kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan “Elektronik (SCF) enerji” , “Sıfır nokta enerjisi”, “Toplam enerji” ve “Bağlı enerji” değerleri.

HF/6-31G(d) <sup>(b)</sup>					HF/6-311++G(d,p) <sup>(b)</sup>			
Konformer tanımı <sup>(a)</sup>	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)
Konf. 1	-1054.6688	0.2378	-1054.4310	0	-1054.9460	0.2349	-1054.7111	0
Konf. 2	-1054.6677	0.2377	-1054.4300	0.641	-1054.9448	0.2348	-1054.7100	0.646
Konf. 3	-1054.6665	0.2376	-1054.4288	1.374	-1054.9437	0.2350	-1054.7086	1.531
Konf. 4	-1054.6654	0.2376	-1054.4278	2.021	-1054.9426	0.2348	-1054.7078	2.052
Konf. 5	-1054.6654	0.2376	-1054.4278	2.021	-1054.9426	0.2348	-1054.7078	2.052
HF/m-aug-cc-pvTZ <sup>(b)</sup>								
Konformer tanımı <sup>(a)</sup>	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)				
Konf. 1	-1055.0574	0.2350	-1054.8224	0				
Konf. 2	-1055.0563	0.2349	-1054.8213	0.671				
Konf. 3	-1055.0552	0.2349	-1054.8202	1.363				
Konf. 4	-1055.0540	0.2348	-1054.8191	2.059				
Konf. 5	-1055.0540	0.2348	-1054.8191	2.059				
MP2/6-31G(d) <sup>(b)</sup>					MP2/6-311++G(d,p) <sup>(b)</sup>			
Konformer tanımı <sup>(a)</sup>	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)	$E_{SCF}$ (Hartree)	$E_o$ (Hartree)	$E_T$ (Hartree)	$E_B$ (kcal/mol)
Konf. 1	-1057.4613	0.2227	-1057.2386	0	-1058.0643	0.2196	-1057.8448	0
Konf. 2	-1057.4607	0.2226	-1057.2380	0.374	-1058.0639	0.2195	-1057.8444	0.234
Konf. 3	-1057.4593	0.2225	-1057.2368	1.164	-1058.0628	0.2199	-1057.8429	1.183
Konf. 4	-1057.4586	0.2225	-1057.2361	1.564	-1058.0623	0.2198	-1057.8425	1.44
Konf. 5	-1057.4586	0.2225	-1057.2361	1.564	-1058.0623	0.2198	-1057.8425	1.424

<sup>(a)</sup> Konformerler Şekil 4.2 de görülmektedir.

<sup>(b)</sup>  $E_{SCF}$ : Elektronik enerji ;  $E_o$  : Sıfır nokta enerjisi ;  $E_T$  : Toplam enerji ( $E_T = E_{SCF} + E_o$ ) ;  $E_B$  : Bağlı Enerji. Bağlı enerji hesaplamasında “Konf. 1” için hesaplanan toplam enerji referans olarak kullanılmıştır. 1 Hartree = 627.51 kcal/mol.

Tablo 4.1 ve Tablo 4.2 de verilen sonuçlar karşılaştırıldığında, HF-SCF ve B3LYP metodlarının konformerlerin bağlı enerjilerini birbirine yakın biçimde tanımladığı görülmektedir. Buna karşın, MP2 metodu ile elde edilen bağlı enerji değerlerinin diğer iki metod ile elde edilenlere kıyasla belirgin derecede daha küçük değerler (0 – 1.5 kcal/mol



arası) aldığı görülmektedir. Bunun sonucu olarak bu metodla elde edilen bağıl enerji değerleri üzerinden hesaplanan bağıl nüfus değerleri de belirgin derecede farklılaşmaktadır ; MP2 ile “Konf.1” için hesaplanan bağıl nüfus %65 olurken, “Konf.2” için %33-%40 arasındadır. Bu değerler “Konf.2” nin flutamide’in kaydedilen deneysel spektrumlarına ağırlıklı katkının “Konf.1” den geldiğini doğrulamakla birlikte, “Konf.2” den gelen katkının HF-SCF ve B3LYP methodları ile belirlenenden kayda değer miktarda daha yüksek olabileceğine işaret etmektedir. Tablo 4.2 de “Konf.4” ve “Konf.5” için verilen enerji değerlerinin aynı olduğu görülmektedir. B3LYP ile belirlenenden farklı olarak, flutamide için HF-SCF metodu ve bunu temel alan MP2 metodu ile yapılan hesaplamaların döndürdüğü kararlı konformer sayısının dört (4) olmasıdır ; kolayca anlaşılacağı gibi, B3LYP metodu ile elde edilen “Konf.4” ve “Konf.5” kararlı konformerleri üzerinden HF-SCF ve MP2 metodlarıyla gerçekleştirilen bir geometri optimizasyonu iki konformeri aynı yapıda birleştirmekte ve hesaplama sonunda iki ayrı konformer yerine tek bir kararlı konformer açığa çıkmaktadır. BADAWI vd. [128] tarafından serbest formdaki flutamide molekülü için B3LYP/6-311G(d,p) ve MP2/6-311G(d,p) teori düzeylerinde belirlenen kararlı konformerin sayısı dört olup, bu konformerler için rapor edilen bağıl enerji ve nüfus oranı değerleri bu tez çalışmasında rapor edilenler ile uyum içindedir.

#### 4.1.2. Flutamide Molekülünün Elektronik Yapı Parametreleri

Flutamide molekülünün belirlenen beş kararlı konformeri için B3LYP, HF-SCF ve MP2 hesaplama metodları kullanılarak, 6-31G(d), 6-311++g(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz fonksiyon setleri ile hesaplanan “Dipol moment ( $\mu$ )”, “İyonlaşma potansiyeli (I)”, “Elektron ilgisi (A)”, “Elektronegatiflik ( $\chi$ )”, “Kimyasal sertlik ( $\eta$ )” ve “Band genişliği ( $\Delta E$ )” parametreleri Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de verilmektedir.

Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de verilen dipol moment büyüklük değerleri ve Şekil 4.2 de gösterilen dipol moment vektörleri flutamide molekülündeki negatif ve pozitif yüklerin yüksek düzeyde kutuplandığını, Nitro ve fluoromethyl gruplarının bulunduğu taraftaki elektron yoğunluğunun methyl gruplarının bulunduğu taraftaki elektron yoğunluğundan belirgin derecede daha yüksek olduğunu ve kutuplanmanın flutamide’in konformasyonel özelliklerine ve elektron-elektron korelasyonu etkilerine bağlı olarak önemli derecede farklılaşabileceğini ortaya koymaktadır. Elektron-elektron korelasyonu etkilerini ihmal eden HF-SCF metodu ile hesaplanan dipol moment değerlerinin (7.8 – 9.9 Debye arasında) kullanılan baz fonksiyon

boyutuna bağıllığı genelde zayıf düzeydedir. Diğer taraftan elektron-elektron korelasyonu etkilerini hesaplamalarına dahil eden B3LYP metoduyla hesaplanan dipol moment değerleri (7.2 – 9.6 Debye arasında) ve MP2 metodları ile hesaplananlar (8.2 – 10.4 Debye arasında) için bu durum belirgin biçimde farklıdır. Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de verilen “İyonlaşma potansiyeli (I)” değerleri flutamide molekülünden bir elektron koparmak için (+e yüklü iyon haline dönüştürmek için) moleküle dışardan verilmesi gereken en küçük enerji miktarını göstermektedir.

**Tablo 4.3:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için “B3LYP” hesaplama yöntemi, “Pople” ve “Dunning-Huzinaga” stil baz fonksiyon setleri kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan elektronik yapı parametreleri ; Dipol moment ( $\mu$ ), İyonlaşma potansiyeli (I), Eletron İlgisi (A), Elektronegatiflik ( $\chi$ ), Kimyasal Sertlik ( $\eta$ ) ve Band Genişliği ( $\Delta E$ ).

Konformer tanımı <sup>(a)</sup>	B3LYP/6-31G(d)						B3LYP/6-311++G(d,p)					
	$\mu$ Debye	I eV	A eV	$\chi$ eV	$\eta$ eV	$\Delta E$ eV	$\mu$ Debye	I eV	A eV	$\chi$ eV	$\eta$ eV	$\Delta E$ eV
Konf. 1	7.260	6.986	2.504	4.74	2.24	4.482	7.699	7.391	2.963	5.177	2.214	4.428
Konf. 2	8.528	6.969	2.485	4.72	2.24	4.484	9.237	7.370	2.944	5.157	2.213	4.426
Konf. 3	7.530	6.959	2.491	4.72	2.23	4.469	7.990	7.360	2.945	5.152	2.208	4.415
Konf. 4	8.839	6.942	2.469	4.70	2.23	4.472	9.577	7.344	2.931	5.137	2.206	4.413
Konf. 5	8.839	6.943	2.472	4.70	2.23	4.471	9.569	7.342	2.927	5.135	2.207	4.414
Konformer tanımı (a)	B3LYP/m-aug-cc-pvTZ						B3LYP/aug-cc-pvTZ					
	$\mu$ Debye	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\mu$ Debye	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
Konf. 1	7.4860	7.343	2.875	5.109	2.234	4.467	7.424	7.334	2.871	5.102	2.232	4.464
Konf. 2	8.9582	7.323	2.857	5.090	2.233	4.466	8.885	7.314	2.851	5.082	2.232	4.464
Konf. 3	7.7715	7.315	2.861	5.088	2.227	4.454	7.711	7.305	2.854	5.080	2.226	4.451
Konf. 4	9.2924	7.297	2.844	5.070	2.226	4.453	9.261	7.281	2.848	5.064	2.217	4.433
Konf. 5	9.2829	7.297	2.843	5.070	2.227	4.454	9.212	7.288	2.838	5.063	2.225	4.451

<sup>(a)</sup> Konformerler Şekil 4.2 de görülmektedir.

<sup>(b)</sup> Koopman teoremi çerçevesinde hesaplanan HOMO ve LUMO enerji değerlerinin negatifleri ( $-\varepsilon^{\text{HOMO}}$  ve  $-\varepsilon^{\text{LUMO}}$ ) sırasıyla 1. İyonlaşma potansiyeli (I) 'ne ve Elektron ilgisi (A) ne karşılık gelmektedir. Aynı teorem çerçevesinde, HOMO ve LUMO enerji değerleri üzerinden elektronegatiflik  $\{\chi = -1/2(\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}})\}$ , kimyasal sertlik  $\{\eta = -1/2(\varepsilon_{\text{HOMO}} - \varepsilon_{\text{LUMO}})\}$  ve Band genişliği  $\{\Delta E = \varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}\}$  parametreleri hesaplanmıştır.

**Tablo 4.4:** Serbest haldeki flutamine molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için “HF-SCF” ve “MP2” ab-initio hesaplama yöntemleri, “Pople” ve “Dunning-Huzinaga” stil baz fonksiyon setleri kullanılarak farklı teori düzeylerinde hesaplanan elektronik yapı parametreleri ; Dipol moment ( $\mu$ ), İyonlaşma potansiyeli (I), Elektron İlgisi (A), Elektronegatiflik ( $\chi$ ), Kimyasal Sertlik ( $\eta$ ) ve Band Genişliği ( $\Delta E$ ).

HF/6-31G(d) <sup>(b)</sup>							HF/6-311++G(d,p) <sup>(b)</sup>					
Konformer tanımları <sup>(a)</sup>	$\mu$ (Debye)	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\mu$ (Debye)	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
Konf. 1	7.7993	9.549	-1.539	4.005	5.544	11.088	8.034	9.741	-0.592	4.574	5.166	10.333
Konf. 2	9.2341	9.532	-1.561	3.985	5.547	11.094	9.577	9.723	-0.488	4.618	5.105	10.211
Konf. 3	8.0594	9.502	-1.569	3.967	5.536	11.071	8.277	9.710	-0.629	4.541	5.169	10.339
Konf. 4	9.5349	9.487	-1.591	3.948	5.539	11.077	9.891	9.681	-0.504	4.588	5.092	10.185
Konf. 5	9.5347	9.486	-1.591	3.947	5.539	11.078	9.891	9.681	-0.504	4.588	5.092	10.185

HF/m-aug-cc-pvTZ <sup>(b)</sup>						
Konformer	$\mu$ (Debye)	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
Konf. 1	7.7792	9.682	-0.841	4.421	5.261	10.523
Konf. 2	9.2457	9.664	-0.715	4.475	5.190	10.379
Konf. 3	8.0412	9.638	-0.843	4.397	5.240	10.480
Konf. 4	9.5680	9.621	-0.725	4.448	5.173	10.346
Konf. 5	9.5679	9.621	-0.725	4.448	5.173	10.346

MP2/6-31G(d) <sup>(b)</sup>							MP2/6-311++G(d,p) <sup>(b)</sup>					
Konformer tanımları <sup>(a)</sup>	$\mu$ (Debye)	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)	$\mu$ (Debye)	I (eV)	A (eV)	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	$\Delta E$ (eV)
Konf. 1	8.2110	9.595	-1.207	4.194	5.401	10.802	8.420	9.753	-0.560	4.597	5.15	10.313
Konf. 2	9.7859	9.575	-1.232	4.172	5.404	10.808	10.07	9.743	-0.455	4.644	5.09	10.198
Konf. 3	8.5030	9.543	-1.236	4.153	5.389	10.779	8.734	9.722	-0.602	4.560	5.16	10.324
Konf. 4	10.133	9.524	-1.262	4.131	5.393	10.786	10.43	9.715	-0.499	4.608	5.10	10.214
Konf. 5	10.133	9.524	-1.262	4.131	5.393	10.786	10.43	9.710	-0.498	4.606	5.10	10.208

<sup>(a)</sup> Konformerler Şekil 4.2 de görülmektedir.

<sup>(b)</sup> Koopman teoremi çerçevesinde hesaplanan HOMO ve LUMO enerji değerlerinin negatifleri ( $-\varepsilon^{\text{HOMO}}$  ve  $-\varepsilon^{\text{LUMO}}$ ) sırasıyla 1. İyonlaşma potansiyeli (I) 'ne ve Elektron ilgisi (A) ne karşılık gelmektedir. Aynı teorem çerçevesinde, HOMO ve LUMO enerji değerleri üzerinden elektronegatiflik  $\{\chi = -1/2(\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}})\}$ , kimyasal sertlik  $\{\eta = -1/2(\varepsilon_{\text{HOMO}} - \varepsilon_{\text{LUMO}})\}$  ve Band genişliği  $\{\Delta E = \varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}\}$  parametreleri hesaplanmıştır.

Koopman teoremi çerçevesinde (Bakınız, bölüm 3.3.3.4), “İyonlaşma potansiyeli” bir molekülün elektronlar tarafından “İşkal edilen En yüksek Enerjili Orbitali (HOMO)” den

elektron sökmek için verilmesi gereken enerji olarak tanımlanırken, büyüklüğü HOMO enerjisinin negatif değerine eşittir. Diğer taraftan aynı teorem çerçevesinde “Elektron ilgisi” ise, “En Düşük Enerjili Boş Molekül Orbitali (LUMO)” nin enerjisinin negatif değerine eşittir. “İyonlaşma enerjisi” ve “Elektron ilgisi” molekülün kararlılığı, elektron “alma-verme” (elektrofilik – nükleofilik özellikler) eğilimine işaret etmektedir. Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen beş kararlı konformeri için hesaplanan “Birinci iyonlaşma potansiyeli” değerleri arasındaki farklar (teori düzeyine bağlı olarak) 0.01 – 0.06 eV arasındadır. Farklı baz fonksiyonlar ile B3LYP metodu kullanılarak hesaplanan iyonlaşma potansiyeli değerlerinin (6.9 – 7.3 eV arasında), HF-SCF metodu ile hesaplanana (9.5 – 9.7 eV arasında) ve MP2 ile hesaplanana (9.5 – 9.8 eV arasında) kıyasla belirgin derecede daha düşük değerler aldığı, B3LYP metodu ile hesaplanan iyonlaşma potansiyeli değerlerinin baz set boyutuna duyarlılığının diğer iki metod ile hesaplanana kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de verilen “Elektron ilgisi (A)” değerleri serbest haldeki ve temel elektronik düzeyde bulunan flutamide molekülüne dışarıdan bir elektron eklenmesi için (-e yüklü iyon haline dönüştürmek için) molekülün dışarıya vereceği enerji miktarını göstermektedir. Hartree-Fock Teoremine dayanan HF-SCF ve MP2 hesaplama metodları içinde tanımlanan LUMO enerjisinin Koopman Teoremi çerçevesinde açık bir fiziksel karşılığı bulunmaktadır ve bu enerjinin negatif değeri molekülün “Elektron ilgisi (affinite)” olarak tanımlanmaktadır. Buna karşın Kohn-Sham Yaklaşımına dayanan DFT hesaplama metodlarında LUMO orbitalinin enerjisinin her durumda “Elektron ilgisi” olarak tanımlanan enerji değerine karşılık gelmediği bilinmektedir. Bu durumun DFT yöntemler içinde tanımlanan “Exchange-Correlation” enerji fonksiyonelinin belirli bir formal tanımının bulunmayışından kaynaklanmaktadır. Bu tez çalışmasında flutamide molekülünün belirlenen beş kararlı konformeri için HF-SCF ve MP2 metodları kullanılarak hesaplanan LUMO enerjilerinin tamamı beklendiği gibi pozitif değerlere sahiptir. Bu pozitif LUMO enerjileri üzerinden tanımlanan “Elektron ilgisi” değerleri ise yine beklendiği gibi negatif değerlere sahiptir. Tablo 4.4 de verilen “Elektron ilgisi” enerjileri arasında bir karşılaştırma yapılırsa, bu enerji parametresinin molekülün konformasyonel yapısına ve elektron-elektron korelasyonu etkilerine genelde oldukça zayıf biçimde duyarlı olduğu, ancak kullanılan baz fonksiyon seti boyutuna olan duyarlılığının göreceli olarak yüksek olduğu görülür. HF/6-31G(d), HF/6-311++G(d,p) ve HF/m-aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan “Elektron ilgisi” değerleri

sırasıyla (-1.5 – -1.6 eV), (-0.5 – -0.6 eV) ve (-0.7 – -0.8 eV) aralıklarında yerşirken, MP2/6-31G(d) ve MP2/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde hesaplananlar sırasıyla (-1.2 – -1.3 eV) ve (-0.5 – -0.6 eV) aralıklarında yerleşmektedir. Tablo 4.3 den de görüleceği üzere, B3LYP metodu ile farklı baz fonksiyon setleri kullanılarak hesaplanan LUMO enerjilerinin tamamı negatif değere sahiptir. Bu negatif LUMO enerjileri üzerinden Koopman teoremi çerçevesinde tanımlanan “Elektron ilgisi” enerjileri ise pozitif değerlidir ve beklenen fiziksel anlamı karşılamamaktadır

Tablo 4.3 ve Tablo 4.4 de verilen “Elektronegatiflik ( $\chi$ )”, “Kimyasal Sertlik ( $\eta$ )” ve “Band genişliği ( $\Delta E$ )” enerji parametreleri flutamide molekülünün yük dağılımındaki değişimlere karşı gösterdiği direncin, dolayısıyla kararlılığının ayrı birer (ancak bibiriyle ilişkili) ölçütleridir. Bu enerji parametreleri Koopman Teoremi çerçevesinde, hesaplanan HOMO ve LUMO enerjilerinin toplam ve farkları üzerinden tanımlanmaktadır (bakınız, bölüm 3.3.3.5). Flutamide için B3LYP metodu kullanılarak hesaplanan “Elektronegatiflik” parametresi kullanılan baz fonksiyon boyutuna ve konformasyonel yapıya bağlı olarak (4.7 eV – 5.2 eV) aralığında değer alırken, HF-SCF ve MP2 metodları ile hesaplananlar sırasıyla (4.0 eV – 4.6 eV) ve (4.1 eV – 4.6 ) aralıklarında değer almaktadır. Flutamide’in bu enerji parametresi için hesaplanan değerlerin konformasyonel yapıya ve elektron-elektron korelasyonu etkilerine zayıf biçimde ancak kullanılan baz fonksiyon boyutuna güçlü biçimde bağlı olduğu gözlenmiştir ; B3LYP, HF-SCF ve MP2 metodları ile hesaplanan “Elektronegatiflik” parametrelerinde baz fonksiyon boyutuna bağlı olarak (referans 6-31G(d) baz setidir) gözlenen farklar sırasıyla (0.4 eV), (0.4 – 0.6 eV) ve (0.5 eV) civarındadır.

#### 4.1.3. Flutamide Molekülünün Geometrik Parametreleri

Flutamide molekülünün kaydedilen deneysel spektrumlarına ağırlıklı katkıyı sağladığı belirlenen en kararlı iki konformer (Konf.1 ve Konf.2) için B3LYP, HF-SCF ve MP2 hesaplama metodları ve farklı boyutlardaki baz fonksiyon setleri {Set-1 : 6-31G(d) ; Set-2 : 6-311++g(d,p); Set-3 : m-aug-cc-pvTZ ; Set-4 : aug-cc-pvTZ} kullanılarak hesaplanan optimize edilmiş denge durumu geometri parametreleri Tablo 4.5 (Konf.1 için) ve Tablo 4.6 (Konf.2 için) da verilmektedir.

**Tablo 4.5:** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı konformeri (Konf.1)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir.

Bağ uzunluk (Å) #	Deney [124]	HF *			MP2 *		B3LYP *			
		Set-1	Set-2	Set-3	Set-1	Set-2	Set-1	Set-2	Set-3	Set-4
C1-C2	1.388	1.383	1.383	1.380	1.392	1.396	1.389	1.388	1.384	1.384
C1-C6	1.376	1.379	1.376	1.373	1.391	1.393	1.393	1.389	1.386	1.386
C2-C3	1.386	1.387	1.386	1.383	1.404	1.407	1.403	1.401	1.397	1.397
C3-C4	1.398	1.397	1.397	1.394	1.403	1.405	1.406	1.404	1.401	1.400
C4-C5	1.380	1.378	1.377	1.374	1.393	1.396	1.391	1.389	1.385	1.385
C5-C6	1.400	1.396	1.394	1.391	1.401	1.402	1.407	1.403	1.400	1.400
C5-C10	1.508	1.520	1.521	1.523	1.508	1.509	1.522	1.521	1.521	1.521
C3-N26	1.401	1.397	1.397	1.395	1.402	1.403	1.401	1.401	1.398	1.397
C6-N17	1.467	1.457	1.463	1.462	1.462	1.467	1.470	1.477	1.474	1.473
C10-F28	1.324	1.314	1.311	1.308	1.345	1.340	1.358	1.343	1.341	1.341
C10-F29	1.338	1.317	1.313	1.310	1.349	1.341	1.342	1.345	1.342	1.342
C10-F30	1.325	1.328	1.323	1.320	1.359	1.350	1.344	1.359	1.355	1.355
C13=O14	1.213	1.197	1.192	1.191	1.231	1.222	1.221	1.216	1.215	1.214
C13-C15	1.503	1.523	1.523	1.522	1.520	1.521	1.531	1.529	1.527	1.527
C13-N26	1.379	1.372	1.373	1.369	1.383	1.386	1.388	1.388	1.384	1.384
C15-C18	1.516	1.533	1.532	1.530	1.530	1.532	1.538	1.537	1.534	1.534
C15-C22	1.527	1.533	1.534	1.531	1.530	1.533	1.539	1.538	1.534	1.534
N17=O11	1.214	1.191	1.184	1.183	1.242	1.232	1.228	1.221	1.219	1.219
N17=O12	1.220	1.194	1.188	1.186	1.243	1.232	1.231	1.225	1.223	1.223
C1-H7	-	1.071	1.072	1.070	1.086	1.086	1.083	1.082	1.079	1.079
C2-H8	-	1.068	1.068	1.065	1.082	1.081	1.080	1.078	1.076	1.076
C4-H9	-	1.072	1.073	1.070	1.087	1.086	1.084	1.083	1.076	1.080
C15-H16	-	1.087	1.087	1.085	1.098	1.098	1.099	1.097	1.094	1.094
C18-H19	-	1.083	1.084	1.081	1.093	1.093	1.094	1.092	1.089	1.089
C18-H20	-	1.086	1.086	1.084	1.094	1.095	1.096	1.093	1.091	1.091
C18-H21	-	1.085	1.085	1.083	1.094	1.094	1.095	1.093	1.090	1.090
C22-H23	-	1.083	1.084	1.082	1.093	1.094	1.094	1.092	1.089	1.089
C22-H24	-	1.085	1.085	1.083	1.094	1.094	1.095	1.093	1.090	1.090
C22-H25	-	1.086	1.086	1.084	1.094	1.095	1.096	1.093	1.091	1.091
N26-H27	-	0.994	0.992	0.990	1.014	1.011	1.011	1.009	1.007	1.006

**Tablo 4.5 (Devam):** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı konformeri (Konf.1)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir.

Bağ-açısı (°)	Deney [124]	HF *			MP2 *		B3LYP *			
		Set-1	Set-2	Set-3	Set-1	Set-2	Set-1	Set-2	Set-3	Set-4
C1-C2-C3	119.8	119.0	119.1	119.0	119.1	119.2	119.0	119.1	119.1	119.1
C1-C6-C5	121.2	120.6	120.7	120.6	121.0	121.1	120.5	120.5	120.5	120.5
C1-C6-N17	116.3	116.4	116.4	116.4	116.8	116.8	116.3	116.4	116.3	116.3
C2-C3-C4	119.0	119.2	119.2	119.1	119.5	119.4	119.2	119.2	119.1	119.1
C2-C3-N26	124.1	124.2	124.3	124.3	123.5	123.4	123.6	123.7	123.8	123.8
C3-C4-C5	122.0	122.1	122.1	122.2	121.6	121.5	122.1	121.9	122.1	122.1
C3-N26-C13	127.6	128.6	128.6	128.8	128.3	128.0	128.7	128.8	129.0	129.0
C4-C5-C6	117.6	117.8	117.8	117.8	118.0	118.1	117.8	118.0	117.9	117.9
C4-C5-C10	117.6	117.4	117.5	117.4	118.3	118.5	117.3	117.5	117.5	117.5
C5-C10-F28	113.1	112.6	112.6	112.5	112.7	112.3	110.2	112.8	112.6	112.7
C5-C10-F29	112.1	111.8	111.9	111.9	111.7	111.8	112.6	112.2	112.2	112.2
C5-C10-F30	111.3	110.1	110.2	110.2	110.3	110.5	111.9	110.4	110.4	110.4
C5-C6-N17	122.5	123.0	122.9	123.0	122.2	122.1	123.2	123.1	123.1	123.1
C6-N17=O11	118.6	117.7	117.5	117.6	117.4	117.1	118.0	117.6	117.7	117.7
C6-N17=O12	117.0	117.2	117.1	117.1	116.9	116.8	117.1	117.0	117.0	117.0
O11=N17=O12	124.2	125.1	125.3	125.3	125.7	126.1	125.0	125.3	125.3	125.3
O14=C13-C15	123.3	121.7	122.0	121.9	121.7	122.2	122.0	122.4	122.3	122.3
O14=C13-N26	121.7	123.3	123.2	123.2	123.6	123.5	123.2	123.1	123.1	123.1
C13-C15-C18	110.2	109.2	109.6	109.5	108.7	108.9	109.2	109.5	109.5	109.5
C13-C15-C22	110.5	109.3	109.2	109.3	108.7	108.8	109.1	109.3	109.4	109.4
C15-C13-N26	114.9	115.0	114.8	114.9	114.7	114.3	114.8	114.6	114.6	114.6
C18-C15-C22	111.1	111.6	111.7	111.7	111.4	111.2	111.5	111.6	111.5	111.5
F28-C10-F29	106.9	108.9	108.8	108.8	108.5	108.2	106.4	108.5	108.6	108.6
F28-C10-F30	107.1	106.5	106.5	106.5	106.6	106.8	106.5	106.2	106.3	106.3
F29-C10-F30	105.8	106.6	106.6	106.5	106.7	106.9	108.9	106.3	106.3	106.3
C2-C1-H7	-	119.8	119.8	119.8	120.4	120.4	120.3	120.2	120.2	120.2
C1-C2-H8	-	120.3	120.2	120.2	120.9	120.6	121.1	120.9	120.9	120.9
C3-C4-H9	-	119.1	119.1	119.0	119.8	119.7	119.4	119.4	119.3	119.3
C13-N26-H27	-	116.2	116.1	116.0	116.1	115.8	116.1	115.8	115.7	115.7
C13-C15-H16	-	109.6	109.2	109.3	110.0	109.7	109.7	109.3	109.3	109.3
C18-C15-H16	-	108.6	108.5	108.5	109.0	109.0	108.7	108.6	108.6	108.6
C22-C15-H16	-	108.6	108.5	108.5	109.0	109.2	108.7	108.6	108.6	108.6
C15-C18-H19	-	110.4	110.5	110.5	109.5	109.7	110.0	110.2	110.2	110.2
C15-C18-H20	-	111.5	111.5	111.5	111.4	111.4	111.6	111.7	111.7	111.7
C15-C18-H21	-	110.0	109.9	109.9	110.3	110.1	110.3	110.1	110.1	110.1
C15-C22-H23	-	110.4	110.4	110.4	109.5	109.6	110.0	110.2	110.2	110.2
C15-C22-H24	-	110.0	109.9	109.9	110.3	110.1	110.3	110.1	110.1	110.1
C15-C22-H25	-	111.5	111.6	111.6	111.4	111.5	111.6	111.7	111.7	111.7
H19-C18-H20	-	108.2	108.2	108.2	108.4	108.4	108.1	108.1	108.1	108.2
H19-C18-H21	-	108.6	108.6	108.6	108.9	108.8	108.6	108.5	108.5	108.5
H20-C18-H21	-	108.0	108.0	108.0	108.3	108.4	108.1	108.1	108.1	108.1
H23-C22-H24	-	108.6	108.6	108.6	108.9	108.8	108.6	108.5	108.5	108.5
H23-C22-H25	-	108.2	108.2	108.2	108.4	108.4	108.1	108.2	108.2	108.2

**Tablo 4.5 (Devam):** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı konformeri (Konf.1)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir.

Dihedral-açı (°)	Deney [124]	HF *			MP2 *		B3LYP *			
		Set-1	Set-2	Set-3	Set-1	Set-2	Set-1	Set-2	Set-3	Set-4
C1-C2-C3-C4	-	-0.6	-0.7	-0.6	-1.0	-0.8	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6
C1-C2-C3-N26	-	-179.9	-180.0	-179.9	-179.9	-179.0	180.0	-180.0	-179.9	-180.0
C2-C3-C4-C5	-	1.4	1.4	1.5	1.9	1.2	1.5	1.5	1.6	1.7
C3-C4-C5-C6	-	-0.8	-0.6	-0.8	-1.2	-0.1	-0.8	-0.7	-0.9	-0.9
C3-C4-C5-C10	-	-178.2	-178.2	-178.2	-178.9	-179.6	-178.5	-178.4	-178.4	-178.4
C4-C5-C6-C1	-	-0.8	-1.0	-0.9	-0.5	-1.4	-0.8	-1.1	-1.0	-1.0
C4-C5-C6-N17	-	177.4	177.1	177.3	177.6	177.1	177.7	177.2	177.3	177.3
C10-C5-C6-N17	7.7	5.3	5.4	5.4	4.8	3.5	4.8	5.3	5.3	5.4
C5-C6-C1-C2	-	1.6	1.8	1.8	1.4	1.8	1.8	2.0	2.0	2.1
C6-C1-C2-C3	-	-0.9	-0.9	-1.1	-0.6	-0.7	-1.0	-1.1	-1.2	-1.2
C1-C6-N17=O11	-	146.1	142.3	143.3	137.2	129.0	149.8	141.9	142.6	143.2
C1-C6-N17=O12	-	-32.0	-35.7	-34.8	-40.5	-48.8	-28.3	-35.9	-35.3	-34.7
C5-C6-N17=O12	36.2	32.2	36.9	36.0	40.9	50.0	28.8	36.4	36.8	36.1
C4-C5-C10-F28	-	-103.6	-102.1	-102.8	-100.5	-96.7	-104.6	-101.3	-101.7	-101.9
C4-C5-C10-F29	-	133.4	135.0	134.3	137.1	141.5	132.4	135.8	135.4	135.2
C4-C5-C10-F30	17.8	15.1	16.7	16.0	18.6	22.4	14.1	17.4	17.0	16.8
C2-C3-N26-C13	4.3	0.2	-0.4	0.2	0.1	-0.2	0.3	0.0	0.1	0.1
C3-N26-C13-C15	-	-180.0	-179.2	-179.5	-179.9	-176.6	-179.5	-179.4	-179.5	-179.5
C3-N26-C13=O14	1.3	0.0	0.4	0.2	0.1	3.8	0.3	0.4	0.4	0.4
N26-C13-C15-C18	-	-118.7	-122.2	-121.4	-119.4	-119.8	-120.0	-120.4	-119.6	-119.7
N26-C13-C15-C22	-	118.9	115.1	116.0	119.2	118.8	117.9	117.1	117.9	117.9
C3-C2-C1-H7	-	179.7	179.7	179.7	179.4	179.7	179.5	179.5	179.5	179.5
C4-C3-C2-H8	-	179.4	179.3	179.4	179.3	179.4	179.3	179.3	179.4	179.3
C2-C3-C4-H9	-	-177.7	-177.6	-177.7	-177.4	-177.7	-177.6	-177.3	-177.4	-177.4
C2-C3-N26-H27	-	-179.7	-180.0	-179.7	-179.6	176.5	-179.5	-179.7	-179.7	-179.7
N26-C13-C15-H16	-	0.1	-3.4	-2.6	-0.1	-0.6	-1.0	-1.6	-0.8	-0.9
O14-C13-C15-H16	-	-179.9	176.9	177.7	179.9	179.0	179.2	179.0	179.3	179.2
C13-C15-C18-H19	-	-60.0	-60.5	-60.6	-58.4	-59.6	-57.8	-59.3	-59.3	-59.3
C13-C15-C18-H20	-	60.4	59.8	59.8	61.5	60.4	62.2	60.9	60.9	60.9
C13-C15-C18-H21	-	-179.8	179.6	179.6	-178.1	-179.2	-177.6	-179.0	-179.0	-179.0
C13-C15-C22-H23	-	59.9	61.0	60.9	58.4	59.4	58.2	59.8	59.6	59.6
C13-C15-C22-H24	-	179.8	-179.2	-179.3	178.2	179.0	178.0	179.4	179.3	179.3
C13-C15-C22-H25	-	-60.4	-59.4	-59.5	-61.5	-60.6	-61.8	-60.5	-60.6	-60.6

#Atomların numaralandırılması Şekil 4.1 de verilmektedir.

\* HF : HF-SCF metodu; MP2 : Moller-Plesset İkinci derece pertürbasyon metodu ; B3LYP : Becke Üçlü Exchange fonksiyoneli ile Lee-Yang-Parr Korelasyon fonksiyoneli ile oluşan Hybrid DFT metodu. Set-1 : 6-31G(d) ; Set-2 : 6-311++g(d,p) ; Set-3 : m-aug-cc-pvTZ ; Set-4 : aug-cc-pvTZ.



**Tablo 4.6:** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı ikinci konformeri (Konf.2)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir.

Bağ uzunluk (Å) #	Deney [124]	HF *			MP2 *		B3LYP *			
		Set-1	Set-2	Set-3	Set-1	Set-2	Set-1	Set-2	Set-3	Set-4
C1-C2	1.388	1.378	1.377	1.374	1.388	1.391	1.385	1.383	1.379	1.379
C1-C6	1.376	1.380	1.378	1.375	1.392	1.395	1.394	1.391	1.387	1.387
C2-C3	1.386	1.389	1.389	1.386	1.404	1.407	1.403	1.401	1.398	1.398
C3-C4	1.398	1.396	1.395	1.391	1.403	1.405	1.406	1.403	1.399	1.399
C4-C5	1.380	1.383	1.383	1.380	1.397	1.400	1.394	1.393	1.389	1.389
C5-C6	1.400	1.394	1.391	1.388	1.399	1.399	1.406	1.401	1.398	1.398
C5-C10	1.508	1.521	1.522	1.524	1.509	1.511	1.523	1.522	1.522	1.522
C3-N26	1.401	1.397	1.398	1.395	1.402	1.403	1.401	1.401	1.398	1.397
C6-N17	1.467	1.457	1.464	1.463	1.462	1.468	1.471	1.477	1.475	1.474
C10-F28	1.324	1.323	1.318	1.316	1.355	1.345	1.353	1.352	1.349	1.349
C10-F29	1.338	1.315	1.311	1.309	1.346	1.340	1.342	1.344	1.342	1.342
C10-F30	1.325	1.319	1.315	1.313	1.351	1.344	1.346	1.348	1.345	1.345
C13=O14	1.213	1.196	1.191	1.191	1.231	1.222	1.221	1.215	1.214	1.214
C13-C15	1.503	1.523	1.523	1.522	1.520	1.521	1.531	1.529	1.527	1.527
C13-N26	1.379	1.372	1.374	1.370	1.383	1.387	1.388	1.389	1.385	1.385
C15-C18	1.516	1.533	1.534	1.530	1.530	1.532	1.538	1.538	1.534	1.534
C15-C22	1.527	1.533	1.532	1.530	1.530	1.533	1.539	1.538	1.535	1.534
N17=O11	1.214	1.190	1.183	1.182	1.242	1.231	1.227	1.220	1.218	1.218
N17=O12	1.220	1.195	1.189	1.187	1.244	1.233	1.232	1.225	1.223	1.223
C1-H7	-	1.071	1.072	1.070	1.085	1.085	1.083	1.081	1.079	1.079
C2-H8	-	1.075	1.075	1.073	1.089	1.088	1.087	1.085	1.082	1.082
C4-H9	-	1.066	1.066	1.064	1.081	1.081	1.079	1.078	1.075	1.075
C15-H16	-	1.087	1.088	1.085	1.099	1.098	1.099	1.097	1.094	1.094
C18-H19	-	1.083	1.084	1.081	1.093	1.093	1.094	1.092	1.089	1.089
C18-H20	-	1.086	1.086	1.084	1.094	1.095	1.096	1.093	1.091	1.091
C18-H21	-	1.085	1.085	1.083	1.094	1.094	1.095	1.093	1.090	1.090
C22-H23	-	1.083	1.083	1.081	1.093	1.094	1.094	1.092	1.089	1.089
C22-H24	-	1.085	1.085	1.083	1.094	1.094	1.095	1.093	1.090	1.090
C22-H25	-	1.086	1.086	1.084	1.094	1.095	1.096	1.093	1.091	1.091
N26-H27	-	0.994	0.992	0.990	1.014	1.011	1.011	1.009	1.006	1.006

**Tablo 4.6 (Devam):** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı ikinci konformeri (Konf.2)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir.

Bağ-açısı (°)	Deney [124]	HF *			MP2 *		B3LYP *			
		Set-1	Set-2	Set-3	Set-1	Set-2	Set-1	Set-2	Set-3	Set-4
C1-C2-C3	119.8	120.4	120.4	120.4	120.5	120.5	120.2	120.4	120.3	120.3
C1-C6-C5	121.2	120.6	120.7	120.7	121.1	121.2	120.5	120.6	120.5	120.5
C1-C6-N17	116.3	116.1	116.0	116.0	116.4	116.4	115.9	116.0	115.9	115.9
C2-C3-C4	119.0	119.2	119.1	119.1	119.5	119.5	119.2	119.1	119.1	119.1
C2-C3-N26	116.9	117.4	117.4	117.3	117.5	117.8	117.8	117.7	117.7	117.7
C3-C4-C5	122.0	120.8	120.7	120.8	120.2	120.2	121.0	120.8	120.9	120.9
C3-N26-C13	127.6	129.0	129.0	129.2	128.5	127.7	129.0	129.1	129.3	129.3
C4-C5-C6	117.6	118.9	119.0	118.9	119.2	119.2	118.8	119.0	118.9	118.9
C4-C5-C10	117.6	117.0	117.0	117.0	117.8	118.0	116.9	117.1	117.1	117.1
C5-C10-F28	113.1	110.4	110.5	110.5	110.6	110.8	110.4	110.7	110.7	110.7
C5-C10-F29	112.1	112.4	112.4	112.3	112.5	112.1	112.3	112.5	112.4	112.4
C5-C10-F30	111.3	111.5	111.6	111.6	111.4	111.6	111.6	111.9	111.9	111.9
C5-C6-N17	122.5	123.3	123.2	123.3	122.5	122.5	123.6	123.5	123.5	123.5
C6-N17=O11	118.6	117.8	117.6	117.7	117.5	117.2	118.1	117.8	117.8	117.8
C6-N17=O12	117.0	117.0	117.0	116.9	116.8	116.7	116.9	116.8	116.8	116.9
O11=N17=O12	124.2	125.1	125.4	125.4	125.7	126.1	125.0	125.3	125.3	125.3
O14=C13-C15	123.3	121.7	122.0	121.9	121.7	122.3	122.0	122.4	122.3	122.3
O14=C13-N26	121.7	123.4	123.2	123.3	123.6	123.4	123.3	123.1	123.1	123.1
C13-C15-C18	110.2	109.2	109.1	109.4	108.7	109.0	109.2	109.4	109.4	109.4
C13-C15-C22	110.5	109.3	109.6	109.4	108.7	108.8	109.1	109.3	109.4	109.4
C15-C13-N26	114.9	115.0	114.8	114.8	114.6	114.3	114.7	114.6	114.6	114.6
C18-C15-C22	111.1	111.6	111.7	111.7	111.4	111.2	111.4	111.6	111.5	111.5
F28-C10-F29	106.9	106.8	106.8	106.9	106.9	107.1	106.7	106.6	106.6	106.6
F28-C10-F30	107.1	106.7	106.7	106.7	106.8	107.0	106.7	106.5	106.5	106.4
F29-C10-F30	105.8	108.8	108.6	108.6	108.4	108.1	108.8	108.4	108.4	108.4
C2-C1-H7	-	120.6	120.6	120.6	121.2	121.2	121.0	120.9	120.9	120.9
C1-C2-H8	-	119.3	119.3	119.3	119.4	119.6	119.6	119.5	119.5	119.5
C3-C4-H9	-	119.3	119.5	119.4	119.6	119.9	119.0	119.1	119.1	119.1
C13-N26-H27	-	116.1	116.0	115.9	116.1	115.9	115.9	115.7	115.6	115.6
C13-C15-H16	-	109.6	109.2	109.3	110.0	109.7	109.7	109.3	109.3	109.3
C18-C15-H16	-	108.6	108.5	108.5	109.0	109.2	108.7	108.6	108.6	108.6
C22-C15-H16	-	108.6	108.5	108.5	109.0	109.0	108.7	108.6	108.6	108.6
C15-C18-H19	-	110.4	110.4	110.4	109.5	109.6	110.0	110.2	110.2	110.2
C15-C18-H20	-	111.5	111.6	111.5	111.4	111.5	111.6	111.7	111.7	111.7
C15-C18-H21	-	110.1	109.9	109.9	110.3	110.1	110.3	110.1	110.1	110.1
C15-C22-H23	-	110.4	110.5	110.4	109.5	109.6	110.0	110.2	110.2	110.2
C15-C22-H24	-	110.1	109.9	109.9	110.3	110.1	110.2	110.1	110.1	110.1
C15-C22-H25	-	111.5	111.5	111.5	111.4	111.5	111.6	111.7	111.7	111.7
H19-C18-H20	-	108.2	108.2	108.2	108.4	108.4	108.1	108.1	108.1	108.1
H19-C18-H21	-	108.6	108.6	108.6	108.9	108.8	108.6	108.5	108.5	108.5
H20-C18-H21	-	108.0	108.0	108.0	108.3	108.4	108.1	108.1	108.1	108.1
H23-C22-H24	-	108.6	108.7	108.6	108.9	108.7	108.6	108.5	108.5	108.5
H23-C22-H25	-	108.2	108.2	108.2	108.4	108.4	108.1	108.2	108.2	108.2

**Tablo 4.6 (Devam):** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen “En kararlı ikinci konformeri (Konf.2)” için farklı teori düzeylerinde hesaplanan denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri. Set-1, Set-2, Set-3 ve Set-4, sırasıyla, 6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ ve aug-cc-pvTZ baz setlerini göstermektedir.

Dihedral-açı (°)	Deney [.124]	HF *			MP2 *		B3LYP *			
		Set-1	Set-2	Set-3	Set-1	Set-2	Set-1	Set-2	Set-3	Set-4
H24-C22-H25	-	108.0	108.1	108.0	108.3	108.4	108.1	108.1	108.1	108.1
C1-C2-C3-C4	-	-0.7	-0.8	-0.7	-1.1	-0.7	-0.6	-0.7	-0.7	-0.8
C1-C2-C3-N26	-	-179.8	-179.8	-179.7	-179.9	-178.5	-179.9	-179.9	-179.9	-179.9
C2-C3-C4-C5	-	1.5	1.6	1.6	2.0	1.7	1.5	1.6	1.7	1.7
C3-C4-C5-C6	-	-0.7	-0.6	-0.6	-1.1	-0.8	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7
C3-C4-C5-C10	-	-178.1	-178.1	-178.1	-178.9	-179.5	-178.4	-178.3	-178.2	-178.2
C4-C5-C6-C1	-	-1.0	-1.2	-1.2	-0.7	-1.1	-0.9	-1.2	-1.2	-1.3
C4-C5-C6-N17	-	177.2	176.9	177.1	177.6	177.2	177.8	177.2	177.1	177.1
C10-C5-C6-N17	7.7	5.6	5.8	5.7	4.8	4.1	4.7	5.4	5.6	5.7
C5-C6-C1-C2	-	1.8	2.0	2.0	1.5	2.1	1.8	2.1	2.2	2.2
C6-C1-C2-C3	-	-0.9	-1.0	-1.1	-0.6	-1.2	-1.0	-1.2	-1.2	-1.2
C1-C6-N17=O11	-	144.1	140.0	140.3	136.1	128.0	148.8	140.4	141.0	141.3
C1-C6-N17=O12	-	-33.8	-37.6	-37.5	-41.6	-49.8	-29.2	-37.2	-36.7	-36.3
C5-C6-N17=O12	36.2	34.2	38.1	38.0	42.2	50.4	30.0	38.0	37.5	37.0
C4-C5-C10-F28	17.8	16.3	18.0	17.6	19.2	22.7	14.5	18.1	17.8	17.8
C4-C5-C10-F29	-	-102.9	-101.2	-101.7	-100.2	-96.8	-104.5	-101.0	-101.3	-101.3
C4-C5-C10-F30	-	134.7	136.5	136.1	137.8	141.8	133.0	136.7	136.4	136.4
C2-C3-N26-C13	4.3	-177.7	-176.3	-176.7	-178.1	-165.8	-179.7	-179.1	-178.7	-178.8
C3-N26-C13-C15	-	179.4	178.3	179.4	179.3	176.8	-179.8	-179.9	179.9	180.0
C3-N26-C13=O14	1.3	-0.6	-1.2	-0.6	-0.8	-4.0	0.0	0.0	-0.2	-0.1
N26-C13-C15-C18	-	-118.5	-113.5	-118.9	-119.3	-122.5	-120.7	-119.9	-119.5	-119.5
N26-C13-C15-C22	-	119.2	123.8	118.5	119.2	116.2	117.3	117.6	118.1	118.0
C3-C2-C1-H7	-	179.7	179.7	179.7	179.4	179.6	179.4	179.4	179.5	179.5
C4-C3-C2-H8	-	179.3	179.3	179.3	179.2	179.4	179.3	179.3	179.2	179.2
C2-C3-C4-H9	-	-177.8	-177.7	-177.9	-177.6	-177.9	-177.8	-177.5	-177.6	-177.5
C2-C3-N26-H27	-	1.4	2.0	2.0	0.7	5.2	0.2	0.6	0.8	0.7
N26-C13-C15-H16	-	0.4	5.0	-0.2	0.0	-3.0	-1.6	-1.1	-0.7	-0.7
O14-C13-C15-H16	-	179.9	175.4	179.8	179.9	177.8	178.6	179.0	179.4	179.3
C13-C15-C18-H19	-	-59.9	-61.0	-60.6	-58.3	-59.1	-57.7	-59.3	-59.3	-59.3
C13-C15-C18-H20	-	60.4	59.3	59.7	61.6	60.9	62.3	60.9	60.9	60.9
C13-C15-C18-H21	-	-179.8	179.2	179.5	-178.1	-178.7	-177.5	-179.0	-178.9	-179.0
C13-C15-C22-H23	-	59.9	60.4	60.7	58.3	59.9	58.2	59.6	59.4	59.4
C13-C15-C22-H24	-	179.8	-179.7	-179.5	178.1	179.5	178.0	179.2	179.0	179.1
C13-C15-C22-H25	-	-60.4	-59.9	-59.7	-61.5	-60.2	-61.8	-60.7	-60.8	-60.8

#Atomların numaralandırılması Şekil 4.1 de verilmektedir.

\* HF : HF-SCF metodu; MP2 : Moller-Plesset İkinci derece pertürbasyon metodu ; B3LYP : Becke Üçlü Exchange fonksiyoneli ile Lee-Yang-Parr Korelasyon fonksiyoneli ile oluşan Hybrid DFT metodu. Set-1 : 6-31G(d) ; Set-2 : 6-311++g(d,p) ; Set-3 : m-aug-cc-pvTZ ; Set-4 : aug-cc-pvTZ.

Tablo 4.5 ve Tablo 4.6 da Konf.1 ve Konf.2 için verilen bağ uzunluğu parametreleri ve karşılık gelen deneysel değerler (X-ışını kırınımı tekniği ile elde edilen) [124] üzerinden bir karşılaştırma yapıldığında, B3LYP metodu ile hesaplanan bağ uzunluğu değerlerinin HF ve MP2 metodu ile hesaplanana kıyasla deneysel veriler ile daha iyi bir uyum sağladığı görülür. B3LYP ve MP2 metodları yapılan hesaplamalarda büyük boyutlu bir baz set kullanılması durumunda hesaplanan bağ uzunluğu parametrelerinin deneysel verilerle daha iyi bir uyum sağladığı gözlenmiştir. Bu tespit standard sapma hesaplamaları ile doğrulanmıştır; standard sapma hesaplamaları tez çalışmasında rapor edilen her bir teori düzeyi için ayrı ayrı CENSE vd. [124] tarafından flutamide için rapor edilen 19 adet deneysel bağ uzunluğu parametresi üzerinden gerçekleştirilmiştir.

B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP/m-aug-cc-pvTZ ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan bağ uzunluğu değerleri ile karşılık gelen deneysel değerler arasındaki farkların bir ortalamasını gösteren standard sapma değerleri iki konformer için de aynı olup, sırasıyla 0.014 Å, 0.012 Å, 0.012 Å ve 0.012 Å dir. Diğer yandan, MP2/6-31G(d) ve MP2/6-311++G(dip) teori düzeyleri için karşılık gelen standard sapma değerleri ise sırasıyla 0.016 Å ve 0.013 Å dir. Elektron-elektron korelasyonu etkilerini hesaplamalarına dahil eden MP2 ve B3LYP metodları için baz fonksiyon boyutundaki artışa paralel olarak daha iyi standard sapma değerleri elde edilmesi beklenen bir durumdur. Buna karşın, HF-SCF metodu ile elde edilen sonuçlar bu beklentinin dışına çıkmaktadır. Şaşırtıcı biçimde, Konf.1 ve Konf.2 için HF/6-31G(d) teori düzeyi için elde edilen standard sapma değeri (0.013 Å), hem HF/6-311++G(d,p) hem de HF/m-aug-cc-pvTZ teori düzeyi için elde edilenlerden (sırasıyla, 0.015 Å ve 0.016 Å) daha iyidir. Gözlenen bu durum, elektron-elektron korelasyonu etkilerini bütünüyle ihmal eden HF-SCF metodunun flutamide molekülünün geometrik parametrelerin doğru biçimde hesaplanması açısından güvenilir bir metod olamayacağını, ancak bununla birlikte, elektron-elektron korelasyonu etkilerinin molekülün geometrisi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi açısından önemli bir referans olabileceğini göstermektedir. Deneysel ve hesaplanan bağ uzunluğu değerleri arasındaki fark 0.01 Å ve üzerinde olduğunda anlamlı bir fark olarak değerlendirilir. Bunun yanında, 0.02 Å ve üzerindeki bir fark kayda değer bir sapmayı, 0.03 Å ve üzerindeki farklar ise, büyük bir sapmayı göstermektedir. HF-SCF metodu ile hesaplanan bağ uzunlukları bu açıdan ele alınırsa, fluoromethyl grubu içindeki C10-F29 bağı, amide grubunu methyl gruplarına bağlayan C13-C15 bağı, iki methyl grubunu birbirine bağlayan C15-C18 bağı, nitro grubu

içindeki O11=N17 ve O12=N17 bağları ve amide grubu içindeki C13=O14 bağı için hesaplanan bağ uzunluklarının karşılık gelen deneysel değerlerden önemli derecede saptığı sonucuna ulaşılır. MP2 metodu ile hesaplanan bağ uzunlukları üzerinden yapılan böyle bir değerlendirme, C2-C3, C10-F28, C10-F30, O11=N17, C13-C15, C15-C18, ve O12=N17 bağları için hesaplanan bağ uzunluklarının deneysel karşılıklarından önemli derecede saptığını açığa çıkarır. Diğer yandan, B3LYP metodu ile hesaplanan bağ uzunlukları üzerinden yapılan bir diğer değerlendirme ise, C10-F28, C10-F30, C13-C15 ve C15-C18 bağları için hesaplanan bağ uzunluklarının deneysel karşılıklarından önemli derecede saptığını açığa çıkarır.

Tablo 4.5 de Konf.1 için verilen açı değerleri ve karşılık gelen deneysel değerler üzerinden yapılan bir diğer karşılaştırma, B3LYP metodunun flutamide molekülünün açı parametrelerini hesaplamada HF-SCF ve MP2 metodlarına kıyasla daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum CENSE vd. [124] tarafından flutamide için rapor edilen 25 adet deneysel açı parametresi üzerinden hesaplanan standard sapma hesaplamalarıyla da doğrulanmıştır. B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP/m-aug-cc-pvTZ ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan standard sapma değerleri sırasıyla  $0.78^\circ$ ,  $0.79^\circ$ ,  $0.78^\circ$  ve  $0.78^\circ$  dir. Diğer yandan, HF/6-31G(d), HF/6-311++G(d,p) ve HF/m-aug-cc-pvTZ teori düzeyleri için karşılık gelen standard sapma değerleri sırasıyla  $0.86^\circ$ ,  $0.82^\circ$  ve  $0.84^\circ$  olurken, MP2/6-31G(d) ve MP2/6-311++G(d,p) teori düzeyleri için ise sırasıyla 0.96 ve 0.95 dir. Açı değerleri için, deneysel ve hesaplanan değerler arasındaki  $1^\circ$  fark, anlamlı bir sapma olarak değerlendirilir. Bununla birlikte,  $2^\circ$  büyüklüğündeki bir fark kayda değer bir sapma olarak değerlendirilirken,  $3^\circ$  ve üzerindeki farklar ise büyük sapmaları göstermektedir. Konf.1 ve Konf.2 için, karşılık gelen deneysel ve hesaplanan açı değerleri arasındaki sapmalar yukarıda belirtilen teori düzeylerinde  $0 - 2^\circ$  arasında değer alır. Bu durum açı parametrelerinin flutamide'in konformasyonel yapısına, elektron-elektron korelasyonu etkilerine ve baz fonksiyon seti boyutuna zayıf biçimde bağlı olduğuna işaret etmektedir. HF-SCF metodu ile hesaplanan açı değerleri arasında deneysel değerlerden olan en büyük sapmalar ( $1 - 2^\circ$  arasında), fluoromethyl grubunun F28-C10-F29 ve C5-C10-F30 açıları, nitro grubunun O14=C13-N26, O14=C13-C15 ve O11=N17=O12 açıları, alifatik zincirdeki C13-C15-C22 ve C13-C15-C18 açıları ile amide grubunun C3-N26-C13 açısı için gözlenmiştir. MP2 metodu ile hesaplanan açı değerleri arasında deneysel verilerden olan en büyük sapmalar ( $1 - 1.9^\circ$  arasında), O14=C13-N26, O11=N17=O12, O14=C13-C15, C6-N17=O11, C13-C15-C22, C13-C15-C18, F28-C10-F29, F29-C10-F30 ve C5-C10-F30 açı parametreleri için

gözlenmiştir. Aynı değerlendirme B3LYP metodu ile hesaplanan açı değerleri için yapıldığında, F28-C10-F29, O14=C13-N26, O11=N17=O12, O14=C13-C15 ve C13-C15-C22 açıları için deneysel değerlerden  $1 - 1.7^\circ$  arasında değişen sapmalar, diğer açı parametreleri için ise  $1^\circ$  den daha düşük sapmalar gözlenir. Konf.1 için yukarıda yapılan değerlendirmeler büyük ölçüde Tablo 4.6 da Konf.2 için verilen açı parametreleri için de geçerlidir. Flutamide'in bu en kararlı ikinci konformeri için, HF-SCF, MP2 ve B3LYP metodları kullanılarak farklı baz fonksiyon setleri ile hesaplanan açı parametreleri ve bunlara karşılık gelen deneysel değerler üzerinden hesaplanan standard sapmalar sırasıyla ( $1.12 - 1.15^\circ$ ), ( $1.14 - 1.21^\circ$ ) ve ( $1.09 - 1.10^\circ$ ) aralıklarında yerleşir.

CENSE vd. [124] tarafından flutamide için rapor edilen C10-C5-C6-N17, C5-C6-N17=O12, C4-C5-C10-F30, C2-C3-N26-C13 ve C3-N26-C13=O14 dihedral açı parametreleri Konf.1 ve Konf.2 için Tablo 4.5 ve Tablo 4.6 da verilen aynı dihedral açı parametreleri ile karşılaştırıldığında, her iki konformer için de iyi bir uyum olduğu görülür. Bu dihedral açı parametreleri için HF-SCF ve B3LYP metodları kullanılarak hesaplanan değerlerin deneysel değerlerle uyumunun MP2 metodu ile hesaplanana kıyasla daha iyi olduğu gözlenmiştir.

#### 4.1.4. Flutamide Molekülünün Kuvvet Sabiti Parametreleri

Serbest formdaki flutamide molekülü için kartezyen koordinat sistemi içinde B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde Gaussian03 programı [2] ile hesaplanan harmonik kuvvet sabiti parametreleri molekülün etkin potansiyel enerjisinin  $\{V_{etkin}(R)\}$  çekirdek koordinatlarına göre ikinci derece türevlerinden  $\{F_{ij} = \mathcal{N}_{etkin}[R]/\mathcal{R}_i \cdot \mathcal{R}_j\}$  oluşur. Kartezyen koordinat sisteminde hesaplanan kuvvet sabiti ( $F_{ij}$ ) parametreleri FCART07 programı [4,5] kullanılarak iç koordinat sistemindeki (“Bağ gerilmesi”, “Açı bükülmesi”, “Düzlem dışı açı bükülmesi” ve “Torsiyon koordinatları”) kuvvet sabiti terimlerine  $\{F_{ij} = \mathcal{N}_{etkin}[S]/\mathcal{S}_i \cdot \mathcal{S}_j\}$  dönüştürülmüş ve ardından SQM-FF yöntemi içinde yine aynı program ve LEGLER vd. [5] tarafından önerilen kuvvet sabiti ölçek çarpanları (“Scale factors”) kullanılarak ölçeklendirilmiştir. Ölçeklendirme işleminde kullanılan orjinal “ölçek çarpanları” küçük miktarlarda değiştirilerek optimize edilmiş ve elde edilen bu yeni “ölçek çarpanları” kullanılarak hesaplanan köşegen kuvvet sabiti parametreleri (iç koordinat sisteminde) Tablo 4.7 de verilmiştir. Bu parametreler serbest formdaki flutamide molekülünün kuvvet alanı üzerinde konformasyona bağlı etkilerin belirlenmesi ve hesaplanan

kuvvet sabitleri parametrelerinin kullanılan baz fonksiyon seti boyutuna bağlılığının belirlenmesi açısından önemlidir.

Tablo 4.7 de Konf.1 ve Konf.2'nin "Bağ gerilmesi" iç koordinatları için verilen köşegen kuvvet sabitleri içinde en yüksek değer amide grubu ile ilişkili olan R(C13=O14) koordinatına aittir; bu iç koordinat için hesaplanan değerler 11.57-11.76 mdyne/Å aralığında olup, C13=O14 bağının flutamide içindeki ikili bağ karakterine sahip en güçlü bağ olduğunu doğrulamaktadır. Tablo 4.7 de bağ gerilmesi iç koordinatları için verilen ikinci en büyük kuvvet sabiti seti nitro grubunun R(O11-N17) ve R(O12-N17) koordinatlarına aittir ; bu iki bağ gerilmesi koordinatı için hesaplanan değerler sırasıyla (9.90 – 9.97 mdyne/Å) ve (9.56 – 9.69 mdyne/Å) aralıklarında olup, nitro grubunun iki N=O bağının birbirine yakın ancak küçük miktarda farklılaşan ikili bağ karakterlerini açığa çıkarır. Tablo 4.7 de bağ gerilmesi iç koordinatları için verilen üçüncü en büyük kuvvet sabiti seti amide grubu ile ilişkili olan r(N26-27) koordinatına aittir; bu koordinat için karşılık gelen değerler 6.57 – 6.72 mdyne/Å aralığındadır. Bu değer aralığı phenyl halkası ve alifatik zincir içindeki diğer gruplar (Methine ve Methyl grupları) ile ilişkili CH bağ gerilme koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitlerine kıyasla çok daha yüksek olup, amide grubuna ait NH bağının molekül içindeki tüm CH bağlarından belirgin derecede daha güçlü olduğunu doğrular. Tablo 4.7 de bağ gerilmesi iç koordinatları için verilen dördüncü en büyük kuvvet sabiti seti R(C3-N26) iç koordinatına aittir; bu koordinat için hesaplanan değerler 5.89 - 5.93 mdyne/Å aralığında yerleşirken, amide grubunu phenyl halkasına bağlayan C3-N26 bağının "Bir buçuk bağ" karakterine (elektron rezonansına bağlı olarak gözlenen) sahip olduğuna işaret etmektedir. Tablo 4.7 de bağ gerilmesi iç koordinatları için verilen beşinci en büyük kuvvet sabiti seti fluoromethyl grubu ile ilişkili olan R(C10-F29) iç koordinatına aittir ; bu koordinat için hesaplanan değerler 5.57 – 5.83 mdyne/Å aralığında yerleşirken, fluoromethyl grubu ile ilişkili olan R(C10-F28) ve R(C10-F30) koordinatları için hesaplanan değerlerden belirgin derecede farklılaşırlar. R(C10-F28), R(C10-F29) ve R(C10-F30) koordinatları için hesaplanan yüksek değerli kuvvet sabiti değerleri fluoromethyl grubu içindeki C-F tekli bağlarının son derece güçlü olduğunu ve bunda, flor elementinin karbon elementine kıyasla daha yüksek elektronegatifliğe sahip olmasının çok önemli bir rolü olduğunu doğrulamaktadır. Amide grubu ile ilişkili olan R(C13-N26) bağ gerilmesi koordinatı için hesaplanan kuvvet sabiti değerlerinin (5.57 – 5.59 mdyne/Å aralığında), R(C3-N26) koordinatı için elde edilen değerlerden kayda değer miktarda (0.3 mdyne/Å civarında) daha küçük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum amide grubunun R(C13-N26) koordinatı ile ilişkili

gerilme titreşiminin, R(C3-N26) koordinatı ile ilişkili gerilme titreşiminden iyi biçimde ayrışacağına işaret etmektedir. Bu iki iç koordinat için rapor edilen değerler C3-N26 ve C13-N26 bağlarının “Bir buçuklu bağ” karakterini ve phenyl halkası içindeki elektron rezonansının amide grubu ile ilişkili CN bağlarını da içine aldığını açığa çıkarmaktadır (bakınız Şekil 4.1). Diğer taraftan, nitro grubunu phenyl halkasına bağlayan R(C6-N17) koordinatı için hesaplanan kuvvet sabiti değerleri (3.77 – 3.89 mdyne/Å aralığında), R(C13-N26) koordinatı için elde edilen değerlerden çok daha belirgin biçimde küçük değerler (1.70 – 1.80 mdyne/Å) almaktadır. Bu durum nitro grubunu phenyl grubuna bağlayan C6-N17 bağının tekli bağ karakterini ve flutamide molekülü içindeki tüm CN bağları içinde en zayıfı olduğunu doğrulamakta birlikte, bu bağın gerilme titreşimlerinin amide grubu ile ilişkili CN bağ gerilme titreşimindenlerinden önemli derecede daha düşük dalgasayılarında gözleneceğine işaret etmektedir. Fluoromethyl grubunu phenyl halkasına bağlayan C5-C10 bağı ile ilişkili R(C15-C10) bağ gerilmesi koordinatı için hesaplanan kuvvet sabiti değerleri 4.22 – 4.32 mdyne/Å aralığında yerşmektedir. C5-C10 bağı için rapor edilen deneysel bağ uzunluğu (1.508 (5) Å [124]), C6-N17 bağı için rapor edilen deneysel bağ uzunluğundan (1.467 (4) Å [124]) belirgin derecede daha büyük olmasına rağmen, R(C5-C10) bağ gerilmesi koordinatı için hesaplanan kuvvet sabiti değerlerinin R(C6-N17) için hesaplanan değerlerden önemli derecede (0.35 – 0.47 mdyne/Å aralığında) büyük olması dikkat çekicidir. Bunun yanında, R(C5-C10) koordinatı için hesaplanan kuvvet sabitlerinin, methyl ve methine gruplarını birbirine ve amide grubuna bağlayan R(C13-C15), R(C15-C18), R(C15-C22) koordinatları için hesaplanan kuvvet sabiti değerlerinden (sırasıyla, 3.73 – 3.82 mdyne/Å ; 3.95 – 4.03 mdyne/Å ; 3.94 – 4.02 mdyne/Å aralıklarında) belirgin derecede büyük olması (belirlenen farklar sırasıyla, 0.44-0.51 mdyne/Å ; 0.23 – 0.29 mdyne/Å ; 0.23 – 0.29 mdyne/Å dir) durumu daha da dikkat çekici hale getirmektedir. Görüşümüze göre, bu durum fluoromethyl grubu içindeki flor atomlarının yüksek elektronegatifliklerinin bir sonucu olarak phenyl halkasından fluoromethyl grubuna doğru bir molekül içi yük transferinin varlığına işaret etmektedir. Phenyl halkası ile ilişkili R(C1-C2), R(C2-C3), R(C3-C4), R(C4-C5), R(C5-C6) ve R(C1-C6) bağ gerilmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (5.10 – 5.22 mdyne/Å) , (4.73 – 4.82 mdyne/Å) , (4.66 – 4.77 mdyne/Å) , (4.91 – 5.09 mdyne/Å), (4.79 – 4.88 mdyne/Å) ve (4.85 – 4.98 mdyne/Å) aralıklarında yerleşmektedir. Bu altı koordinat için verilen kuvvet sabitleri arasında gözlenen önemli farklılaşmalar, süstitüent grupların (nitro, fluoromethyl ve amide) etkisiyle halka içi yük dağılımında meydana gelen kutuplaşmalar ve yük



dağılımının simetrisindeki bozulma ile ilişkilendirilebilir. Beklendiği gibi bu değerler, methyl ve methine grupları ile ilişkili R(C13-C15), R(C15-C18), R(C15-C22) bağ gerilmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitlerinden önemli derecede (1.00 - 1.40 mdyn/Å arasında) daha büyüktür. Bu farklar, phenyl halkasının CC bağ gerilme titreşimlerinin methyl ve methine gruplarının CC bağ gerilme titreşimlerinden çok iyi biçimde ayrıştığına ve bunlara kıyasla daha yüksek dalgaboylarında gözleneceklerine işaret etmektedir. Phenyl halkası ile ilişkili r(C1-H7), r(C2-H8), r(C4-H9) bağ gerilmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (5.25 – 5.27 mdyn/Å) , (5.08 – 5.38 mdyn/Å), (5.18 – 5.42 mdyn/Å) ve (5.18 – 5.42 mdyn/Å) aralığında yerleşir. Diğer yandan methine grubu ile ilişkili r(C15-H16) koordinatı için hesaplanan kuvvet sabitleri 4.59-4.62 mdyn/Å aralığında yerleşirken, methyl grupları ile ilişkili r(C18-H19), r(C18-H20), r(C18-H21), r(C22-H23), r(C22-H24) ve r(C22-H25) koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (4.85-4.92 mdyn/Å), (4.78-4.94 mdyn/Å), (4.80-4.86 mdyn/Å), (4.85-4.91 mdyn/Å), (4.80-4.86 mdyn/Å) ve (4.78-4.83 mdyn/Å) aralığındadır. Bu değerler phenyl halkası ile ilgili CH bağ gerilme titreşimlerinin methyl ve methine grupları ile ilişkili olan CH gerilme titreşimlerinden iyi biçimde ayrıştığına ve bunlara kıyasla daha yüksek dalgaboylarında gözleneceklerine işaret etmektedir. Flutamide'in bağ gerilmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri arasında molekülün konformasyonel yapısına bağlılığı en güçlü olanlar, r(C2-H8), r(C4-H9), R(C10-F30), R(C10-F28), R(C1-C2) ve R(C4-C5) koordinatlarına ait olanlardır ; Konf.1 ve Konf.2 nin bu koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri arasındaki farklar sırasıyla (0.25-0.30 mdyn/Å), (0.20-0.23 mdyn/Å), (0.07-0.30 mdyn/Å), (0.17-0.20 mdyn/Å), (0.09-0.12 mdyn/Å), (0.09-0.11 mdyn/Å) aralıklarındadır. Elde edilen sonuçlar flutamide molekülünün bağ gerilmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitlerinin önemli bir bölümünün kullanılan baz fonksiyon setine güçlü biçimde bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlar içinde en öne çıkanlar, R(C10-F30), R(C10-F28), R(C10-F29), R(C13=O14), r(N26-H27), R(C1-C6), R(C2-C3), R(C3-C4) ve R(C6-N17) koordinatlarıdır. Bu iç koordinatlar için hesaplanan kuvvet sabitlerinde kullanılan baz fonksiyon setine bağlı olarak dikkate değer büyüklükte (0.1 mdyn/Å ve üzerinde) farklılaşmalar gözlenmiştir ; Konf.1 için belirlenen farklar sırasıyla (0.51-0.59 mdyn/Å), (0.24-0.32 mdyn/Å), (0.18-0.26 mdyn/Å), (0.09-0.16 mdyn/Å), (0.13-0.15 mdyn/Å), (0.09-0.13 mdyn/Å), (0.07-0.010 mdyn/Å), (0.07-0.10 mdyn/Å), (0.09-0.10 mdyn/Å) ve (0.51-0.59 mdyn/Å) aralıklarındadır.

Konf.1 ve Konf.2 nin açı bükülme koordinatları için hesaplanan ölçeklendirilmiş köşegen kuvvet sabitleri Tablo 4.7 de verilmiştir. Bu tablolarda verilen kuvvet sabitleri içinde en büyük değerler fluoromethyl grubu ile ilişkili olan  $\delta(\text{C5-C10-F28})$  açı bükülmesi koordinatına ve nitro grubu ile ilişkili olan  $\delta(\text{O11-N17-O12})$  açı bükülmesi koordinatına aittir. Bu iki koordinat için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (1.03 – 1.04 mdyn.Å) ve (1.00 – 1.04 mdyn.Å) aralıklarında değer almaktadır. Bu değer aralıkları beklendiği gibi molekülün “bağ gerilmesi” koordinatları için hesaplanan en yüksek kuvvet sabiti değerinin %10’u mertebesindedir. Fluoromethyl grubu ile ilişkili  $\delta(\text{C4-C5-C10})$  ve  $\delta(\text{C6-C5-C10})$  açı bükülme koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri 0.89 – 0.90 mdyn.Å aralığında değerler alırken, nitro grubu ile ilişkili  $\delta(\text{C1-C6-N17})$  ve  $\delta(\text{C5-C6-N17})$  açı bükülme koordinatları için hesaplanan değerler 0.89 – 0.97 mdyn.Å aralığındadır. Fluoromethyl grubu ile ilişkili  $\delta(\text{C5-C10-F29})$ ,  $\delta(\text{C5-C10-F30})$ ,  $\delta(\text{F28-C10-F30})$ ,  $\delta(\text{F28-C10-F29})$  ve  $\delta(\text{F29-C10-F30})$  açı bükülme koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (0.73 – 0.76 mdyn.Å), (0.78 – 0.83 mdyn.Å), (0.62 – 0.64 mdyn.Å), (0.59 – 0.61 mdyn.Å) ve (0.55 – 0.66 mdyn.Å) aralığındadır. Amide grubu ile ilişkili  $\delta(\text{O14=C13-N26})$ ,  $\delta(\text{C3-N26-C13})$ ,  $\delta(\text{C2-C3-N26})$ ,  $\delta(\text{C4-C3-N26})$ , ve  $\delta(\text{O14=C13-C15})$  koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (0.89 – 0.92 mdyn.Å), (0.87 – 0.89 mdyn.Å), (0.81 – 0.87 mdyn.Å), (0.82 – 0.87 mdyn.Å) ve (0.72 – 0.74 mdyn.Å) aralığındadır. Nitro grubu ile ilişkili  $\delta(\text{C1-C6-N17})$ ,  $\delta(\text{C6-N17-O12})$  ve  $\delta(\text{C6-N17-O11})$  açı bükülme koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (0.84 – 0.90 mdyn.Å), (0.86 – 0.87 mdyn.Å), (0.86 – 0.87 mdyn.Å) ve (0.81 – 0.83 mdyn.Å) aralığındadır. Phenyl halkası ile ilişkili  $\delta(\text{C1-C2-C3})$ ,  $\delta(\text{C2-C3-C4})$ ,  $\delta(\text{C3-C4-C5})$ ,  $\delta(\text{C4-C5-C6})$ ,  $\delta(\text{C5-C6-C1})$ ,  $\delta(\text{C6-C1-C2})$  açı bükülme koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri sırasıyla (0.67 – 0.70 mdyn.Å), (0.73 – 0.77 mdyn.Å), (0.69 – 0.71 mdyn.Å), (0.74 – 0.77 mdyn.Å), (0.73 – 0.75 mdyn.Å) ve (0.68 – 0.71 mdyn.Å) aralığındadır. Methyl ve methine grupları ile ilişkili CCC açı bükülmeleri hariç, yalnızca ağır elementleri (Hidrojen dışındaki elementler) içeren açı bükülme koordinatları için yukarıda verilen kuvvet sabiti değerlerinin genel olarak birbirine oldukça yakın olduğu görülür. Bu durum flutamide molekülünün belirtilen açı bükülmesi koordinatları ile ilişkili grup titreşimlerinin birbirleri ile güçlü çiftlenimler (“Coupling”) içinde olacağına işaret etmektedir. Diğer taraftan methyl ve methyl grupları ile ilişkili  $\delta(\text{CCC})$  açı koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri göreceli olarak çok daha küçük değerler (0.24 – 0.33 mdyn.Å aralığında) almakta olup, bu koordinatlarla

ilişkili titreşimlerin molekülün diğer açı bükülme titreşimlerinden iyi biçimde ayrılmış olması ve daha küçük dalgaboylarında gözlenmeleri beklenir.

Hidrojen atomu içeren açı bükülme iç koordinatları  $\{\beta(\text{CCH}), \beta(\text{CNH}), \beta(\text{HCH})$  tipi için Tablo 4.7 de verilen ölçeklendirilmiş köşegen kuvvet sabiti değerleri ağırlıklı olarak 0.5 mdyn.Å den küçük değerler almaktadır. Bu grup içinde yer alan açı bükülme iç koordinatları arasında, amide grubu ile ilişkili  $\beta(\text{C3-N26-H27}), \beta(\text{C13-N26-H27})$  koordinatları ve methine grubu ile ilişkili  $\beta(\text{C13-C15-H16})$  koordinatı en yüksek kuvvet sabiti değerlerine (sırasıyla, 0.50 – 0.51 mdyn.Å ve 0.48 – 0.50 mdyn.Å aralığında) sahiptir. Methyl grupları ile ilişkili  $\beta(\text{CCH})$  tipi açı bükülmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri 0.43 – 0.46 mdyn.Å aralığında değerler alırken, phenyl grubu ile ilişkili  $\beta(\text{CCH})$  tipi açı bükülmesi koordinatlarına ait kuvvet sabitleri de çok benzer biçimde 0.42 – 0.45 mdyn.Å aralığında yerleşmektedir. Kuvvet sabitleri arasındaki bu yakınlık, phenyl halkası ve methyl, methine grupları ile ilişkili CCH açı bükülme titreşimlerinin güçlü çiftlenimler içinde bulunacaklarına işaret etmektedir. Flutamide molekülünün açı bükülmesi iç koordinatları içinde, methyl grupları ile ilişkili  $\beta(\text{HCH})$  tipi açı bükülmesi koordinatları en küçük kuvvet sabiti değerlerine sahiptir; bu koordinatlar için hesaplanan kuvvet sabitleri 0.22 – 0.23 mdyn.Å aralığında değerler almaktadır.

Serbest haldeki flutamide molekülünün en kararlı iki konformerinin (Konf.1 ve Konf.2) açı bükülmesi iç koordinatları için Tablo 4.7 de verilen kuvvet sabitlerinin tamamı üzerinden yapılan değerlendirme sonucunda, molekülünün açı bükülmesi koordinatlarına ait kuvvet sabitlerinin konformasyona duyarlılıklarının genel olarak zayıf olduğu belirlenmiştir. Bu kuvvet sabitleri içinde konformasyonel yapıya en duyarlı olanların,  $\delta(\text{C2-C3-N26}), \delta(\text{C4-C3-N26}), \delta(\text{C5-C10-F28}), \delta(\text{C28-C10-F30}), \delta(\text{C5-C6-N17}), \delta(\text{C1-C2-H8})$  ve  $\delta(\text{C5-C4-H9})$  koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri olduğu gözlenmiştir. Konformasyona bağlı olarak, Konf.1 ve Konf.2 konformerlerinin bu açı bükülmesi koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri arasında gözlenen farklar sırasıyla (0.05 mdyn.Å), (0.04 – 0.05 mdyn.Å), (0.02 – 0.03 mdyn.Å), (0.02 mdyn.Å), (0.02 mdyn.Å), (0.02 mdyn.Å) ve (0.02 mdyn.Å) dir. Kullanılan baz fonksiyon setinine bağlı olarak, yalnızca ağır elementleri (hidrojen dışı) içine alan açı bükülmesi iç koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitlerinde önemli farklılıkların gözleendiği de aynı değerlendirmeden çıkan bir diğer önemli tespittir. Bu açıdan, nitro grubu ile ilişkili  $\delta(\text{C5-C6-N17}), \delta(\text{C1-C6-N17}), \delta(\text{O11-N17-O12})$  koordinatları, fluoromethyl grubu

ile ilişkili  $\delta(C5-C10-F30)$ ,  $\delta(C28-C10-F30)$  koordinatları ve phenyl grubu ile ilişkili  $\delta(C2-C3-C4)$ ,  $\delta(C1-C2-C3)$ ,  $\delta(C3-C4-C5)$  koordinatları en göze batan açı bükülmesi koordinatlarıdır ; bu iç koordinatlara ait kuvvet sabitlerinde baz fonksiyon seti boyutuna bağlı olarak gözlenen farklar sırasıyla (0.05 – 0.09 mdyn.Å), (0.03 – 0.06 mdyn.Å), (0.04 – 0.05 mdyn.Å), (0.04 mdyn.Å) , (0.02 – 0.04 mdyn.Å), (0.03 – 0.04 mdyn.Å), (0.03 mdyn.Å) ve (0.02 – 0.03 mdyn.Å) aralıklarındadır.

Konf.1 ve Konf.2 nin düzlem dışı açı bükülmesi ve torsiyon iç koordinatları için hesaplanan ölçeklendirilmiş köşegen kuvvet sabitleri Tablo 4.7 nin son bölümünde verilmiştir. Bunlar arasında en yüksek değerleri, phenyl halkası ile ilişkili  $\gamma(CH)$  düzlem dışı açı bükülmesi koordinatlarına ait kuvvet sabitleri (0.42 – 0.49 mdyn.Å aralığında) ve yine phenyl halkasının  $\tau(CC)$  torsiyon koordinatlarına ait kuvvet sabitleri (0.15 – 0.22 mdyn.Å aralığında) almaktadır. Fluoromethyl grubu ile ilişkili torsiyon koordinatlarına ait kuvvet sabitleri bu iç koordinat türleri için tablodaki üçüncü en yüksek değer (0.14 – 0.19 mdyn.Å aralığında) grubunu oluşturur. Nitro grubu ile ilişkili torsiyon koordinatlarına ait kuvvet sabitleri 0.06 – 0.09 mdyn.Å aralığında değer alırken, amide grubu ile ilişkili torsiyon koordinatlarına ait kuvvet sabitleri 0.06 – 0.07 mdyn.Å aralığında değer alır. Methyl ve methine gruplarını birbirine bağlayan tekli C-C bağları etrafındaki torsiyon koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitleri 0.06 - 0.08 mdyn.Å değer aralığındadır. Tablo 4.7 de düzlem dışı açı bükülmesi ve torsiyon iç koordinatları için verilen kuvvet sabitleri içinde konformasyona en duyarlı olanların phenyl halkasının  $\gamma(CH)$  düzlem dışı açı bükülme koordinatları için verilen kuvvet sabitleri olduğu belirlenmiştir ; Konf.1 ve Konf.2 nin bu koordinatlar için hesaplanan kuvvet sabitleri arasındaki farklar 0.01 – 0.07 mdyn.Å aralığındadır. Flutamide'in diğer torsiyon ve düzlem dışı açı bükülme koordinatları için hesaplanan kuvvet sabitlerinin konformasyona bağlı değişimleri 0.01 mdyn.Å den daha küçük değerlerdedir. B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan kuvvet sabiti değerleri arasında yapılan karşılaştırmalar flutamide molekülünün düzlem dışı açı bükülmesi ve torsiyon koordinatları için elde edilen kuvvet sabiti değerlerinin kullanılan baz fonksiyon boyutuna bağlılığının genel olarak çok zayıf olduğuna işaret etmektedir ; kullanılan baz fonksiyon setine bağlı olarak bu iç koordinatlar için hesaplanan kuvvet sabitlerinde gözlenen farklılaşmalar 0.01 mdyn.Å ve altındadır.

**Tablo 4.7:** Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde hesaplanan ve ardından SQM-FF yöntemi ile iyileştirilen (ölçeklendirilen) köşegen kuvvet sabitleri.

Bağ gerilmesi (mdyn / Å)	B3LYP / 6-31G(d)		B3LYP / 6-311++G(d,p)		B3LYP / aug-cc-pvTZ		Bağ gerilmesi (mdyn / Å)	B3LYP / 6-31G(d)		B3LYP / 6-311++G(d,p)		B3LYP / aug-cc-pvTZ	
	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2		Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2
R (C1-C2) <sub>p</sub>	5.049	5.139	5.113	5.222	5.102	5.211	R (C15-C18) <sub>ca</sub>	3.952	3.954	4.029	4.027	4.006	4.006
R (C1-C6) <sub>p</sub>	4.854	4.862	4.980	4.969	4.960	4.948	R (C15-C22) <sub>ca</sub>	3.943	3.940	4.015	4.016	3.998	3.998
R (C2-C3) <sub>p</sub>	4.726	4.746	4.824	4.824	4.815	4.815	R (N17=O11) <sub>N</sub>	9.900	9.954	9.970	10.024	9.846	9.895
R (C3-C4) <sub>p</sub>	4.680	4.658	4.765	4.759	4.753	4.746	R (N17=O12) <sub>N</sub>	9.600	9.547	9.688	9.642	9.558	9.517
R (C3-N26) <sub>p</sub>	5.889	5.891	5.922	5.925	5.896	5.897	r (C1-H7) <sub>p</sub>	5.265	5.274	5.245	5.254	5.250	5.258
R (C4-C5) <sub>p</sub>	5.004	4.912	5.094	4.981	5.081	4.964	r (C2-H8) <sub>p</sub>	5.376	5.081	5.355	5.107	5.358	5.104
R (C5-C6) <sub>p</sub>	4.789	4.791	4.862	4.877	4.843	4.862	r (C4-H9) <sub>p</sub>	5.188	5.421	5.185	5.386	5.184	5.397
R (C5-C10) <sub>p</sub>	4.245	4.217	4.318	4.286	4.266	4.233	r (N26-H27) <sub>A</sub>	6.569	6.574	6.717	6.725	6.703	6.711
R (C6-N17) <sub>p</sub>	3.887	3.871	3.796	3.775	3.789	3.768	r (C15-H16) <sub>NL</sub>	4.619	4.618	4.591	4.592	4.599	4.600
R (C10-F28) <sub>F</sub>	5.350	5.517	5.588	5.385	5.666	5.466	r (C18-H19) <sub>NL</sub>	4.914	4.918	4.845	4.849	4.850	4.854
R (C10-F29) <sub>F</sub>	5.832	5.813	5.571	5.564	5.649	5.644	r (C18-H20) <sub>NL</sub>	4.834	4.835	4.779	4.779	4.784	4.784
R (C10-F30) <sub>F</sub>	5.777	5.711	5.190	5.486	5.269	5.569	r (C18-H21) <sub>NL</sub>	4.857	4.856	4.797	4.795	4.804	4.802
R (C13=O14) <sub>A</sub>	11.56	11.592	11.729	11.764	11.661	11.693	r (C22-H23) <sub>NL</sub>	4.911	4.913	4.843	4.846	4.849	4.853
R (C13-N26) <sub>A</sub>	5.590	5.569	5.592	5.568	5.588	5.567	r (C22-H24) <sub>NL</sub>	4.860	4.856	4.800	4.795	4.807	4.802
R (C13-C15) <sub>ca</sub>	3.731	3.734	3.809	3.816	3.788	3.794	r (C22-H25) <sub>NL</sub>	4.833	4.833	4.777	4.778	4.783	4.784

**Tablo 4.7 (Devam)** : Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde hesaplanan ve ardından SQM-FF yöntemi ile iyileştirilen (ölçeklendirilen) köşegen kuvvet sabitleri.

Açı Bükülmesi (mđyn . Å)	B3LYP / 6-31G(d)		B3LYP / 6-311++G(d,p)		B3LYP / aug-cc-pvTZ		B3LYP / 6-31G(d)		B3LYP / 6-311++G(d,p)		B3LYP / aug-cc-pvTZ	
	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2
	Açı Bükülmesi (mđyn . Å)											
$\delta$ (C1-C2-C3) <sub>p</sub>	0.670	0.674	0.698	0.703	0.697	0.702	0.239	0.237	0.251	0.249	0.250	0.248
$\delta$ (C1-C6-N17) <sub>p</sub>	0.897	0.903	0.847	0.842	0.865	0.857	0.338	0.338	0.356	0.356	0.354	0.354
$\delta$ (C2-C3-N26) <sub>p</sub>	0.835	0.787	0.874	0.821	0.862	0.814	0.424	0.420	0.428	0.423	0.428	0.424
$\delta$ (C2-C3-C4) <sub>p</sub>	0.734	0.734	0.770	0.770	0.767	0.768	0.428	0.425	0.432	0.429	0.431	0.428
$\delta$ (C3-N26-C13) <sub>A</sub>	0.867	0.869	0.888	0.891	0.865	0.870	0.416	0.436	0.420	0.437	0.419	0.438
$\delta$ (C3-C4-C5) <sub>p</sub>	0.690	0.687	0.715	0.712	0.714	0.711	0.428	0.433	0.430	0.432	0.428	0.433
$\delta$ (C4-C5-C6) <sub>p</sub>	0.741	0.749	0.767	0.773	0.766	0.772	0.428	0.442	0.443	0.442	0.445	0.441
$\delta$ (C4-C3-N26) <sub>p</sub>	0.791	0.835	0.824	0.874	0.819	0.860	0.452	0.435	0.454	0.439	0.453	0.439
$\delta$ (C4-C5-C10) <sub>p</sub>	0.900	0.901	0.891	0.888	0.894	0.889	0.512	0.513	0.507	0.508	0.502	0.503
$\delta$ (C5-C6-C1) <sub>p</sub>	0.729	0.730	0.749	0.747	0.750	0.747	0.507	0.508	0.500	0.501	0.495	0.496
$\delta$ (C5-C6-N17) <sub>p</sub>	0.966	0.965	0.889	0.874	0.911	0.893	0.502	0.503	0.485	0.486	0.483	0.484
$\delta$ (C6-C1-C2) <sub>p</sub>	0.685	0.679	0.710	0.704	0.710	0.704	0.449	0.449	0.428	0.429	0.427	0.427
$\delta$ (C5-C10-F28) <sub>F</sub>	1.031	1.012	1.043	1.020	1.044	1.019	0.455	0.454	0.436	0.435	0.435	0.435
$\delta$ (C5-C10-F29) <sub>F</sub>	0.725	0.725	0.757	0.755	0.758	0.755	0.447	0.445	0.427	0.425	0.426	0.425
$\delta$ (C5-C10-F30) <sub>F</sub>	0.779	0.785	0.818	0.825	0.817	0.828	0.233	0.233	0.229	0.229	0.229	0.229
$\delta$ (C28-C10-F29) <sub>F</sub>	0.609	0.607	0.591	0.587	0.590	0.590	0.227	0.227	0.222	0.222	0.222	0.222
$\delta$ (C28-C10-F30) <sub>F</sub>	0.619	0.618	0.638	0.635	0.637	0.654	0.233	0.233	0.229	0.228	0.229	0.228
$\delta$ (C29-C10-F30) <sub>F</sub>	0.556	0.553	0.653	0.652	0.655	0.654	0.449	0.447	0.428	0.428	0.427	0.427
$\delta$ (O14=C13-C15) <sub>A</sub>	0.716	0.719	0.739	0.743	0.741	0.745	0.448	0.444	0.429	0.425	0.429	0.424
$\delta$ (O14=C13-N26) <sub>A</sub>	0.888	0.890	0.919	0.921	0.913	0.915	0.455	0.454	0.436	0.435	0.435	0.434
$\delta$ (C6-N17-O11) <sub>N</sub>	0.825	0.818	0.825	0.813	0.823	0.810	0.227	0.227	0.222	0.222	0.222	0.222
$\delta$ (C6-N17-O12) <sub>N</sub>	0.869	0.869	0.865	0.861	0.863	0.856	0.233	0.233	0.229	0.229	0.229	0.229
$\delta$ (O11-N17-O12) <sub>N</sub>	0.997	0.997	1.042	1.039	1.037	1.033	0.234	0.233	0.229	0.228	0.229	0.228
$\delta$ (C13-C15-C18) <sub>ca</sub>	0.239	0.240	0.252	0.250	0.250	0.249						

# Atomların numaralandırılması Şekil 4.2 de verilmektedir.  $\delta$  : Ağır atomlar ile ilişkili açı bükülmesi iç koordinatı ;  $\beta$  : Hidrojen atomunun dahil olduğu açı bükülmesi iç koordinatı. P : Phenyl halkası ; Ch : Aliphatic Zincir; F: Fluoromethyl grubu ; N : Nitro grubu ; A : Amide grubu ; M1 : Methyl grubu ; M2 : Methylene grubu.



**Tablo 4.7 (Devam)** : Serbest haldeki flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformer (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d) teorî düzlemlerinde hesaplanan ve ardından SQM-FF yöntemi ile iyileştirilen (ölçeklendirilen) köşegen kuvvet sabitleri.

Torsiyon / Düzlem dışı açı bükülme (mđyn. . <sup>Å</sup> )	B3LYP/ 6-31G(d)		B3LYP / 6-311++G(d,p)		B3LYP / aug-cc-pvTZ		Torsiyon / Düzlem dışı açı bükülme (mđyn. . <sup>Å</sup> )	B3LYP/ 6-31G(d)		B3LYP / 6-311++G(d,p)		B3LYP / aug-cc-pvTZ	
	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1		Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1	Konf.2	Konf.1
$\tau$ (C3-C2-C1-C6) <sub>p</sub>	0.176	0.171	0.175	0.169	0.179	0.175	$\tau$ (C6-C5-C10-F30) <sub>f</sub>	0.144	0.143	0.149	0.148	0.150	0.150
$\tau$ (C1-C2-C3-C4) <sub>p</sub>	0.156	0.151	0.154	0.146	0.157	0.152	$\tau$ (N26-C13-C15-C18) <sub>ca</sub>	0.063	0.063	0.062	0.063	0.063	0.064
$\tau$ (C1-C6-C5-C4) <sub>p</sub>	0.215	0.216	0.204	0.202	0.211	0.209	$\tau$ (N26-C13-C15-C22) <sub>ca</sub>	0.063	0.063	0.063	0.063	0.064	0.064
$\tau$ (C1-C6-N17-O11) <sub>N</sub>	0.091	0.092	0.083	0.083	0.086	0.086	$\tau_{\omega}$ (N26-C13-C15-H16) <sub>M2</sub>	0.056	0.056	0.058	0.058	0.058	0.057
$\tau$ (C1-C6-N17-O12) <sub>N</sub>	0.081	0.082	0.077	0.078	0.080	0.080	$\tau_{\omega}$ (O14-C13-C15-H16) <sub>M2</sub>	0.057	0.057	0.059	0.059	0.059	0.058
$\tau$ (C2-C1-C6-C5) <sub>p</sub>	0.196	0.198	0.190	0.190	0.196	0.196	$\tau_{\omega}$ (C13-C15-C18-H19) <sub>M1</sub>	0.077	0.077	0.078	0.078	0.077	0.077
$\tau$ (C2-C3-C4-C5) <sub>p</sub>	0.153	0.160	0.150	0.153	0.154	0.158	$\tau_{\omega}$ (C13-C15-C18-H20) <sub>M1</sub>	0.074	0.074	0.075	0.075	0.074	0.074
$\tau$ (C2-C3-N26-C13) <sub>p</sub>	0.089	0.124	0.086	0.117	0.088	0.121	$\tau_{\omega}$ (C13-C15-C18-H21) <sub>M1</sub>	0.075	0.075	0.076	0.077	0.075	0.075
$\tau$ (C3-C4-C5-C6) <sub>p</sub>	0.193	0.198	0.187	0.189	0.192	0.195	$\tau_{\omega}$ (C13-C15-C22-H23) <sub>M1</sub>	0.077	0.077	0.079	0.078	0.077	0.077
$\tau$ (C3-N26-C13-O14) <sub>A</sub>	0.071	0.072	0.069	0.069	0.069	0.069	$\tau_{\omega}$ (C13-C15-C22-H24) <sub>M1</sub>	0.075	0.076	0.077	0.077	0.076	0.076
$\tau$ (C3-N26-C13-C15) <sub>A</sub>	0.065	0.067	0.064	0.064	0.064	0.066	$\tau_{\omega}$ (C13-C15-C22-H25) <sub>M1</sub>	0.074	0.074	0.076	0.076	0.074	0.074
$\tau$ (O14=C13-C15-C18) <sub>ca</sub>	0.067	0.067	0.067	0.067	0.068	0.068	$\gamma$ (C3-N26) <sub>p</sub>	0.245	0.244	0.234	0.229	0.237	0.237
$\tau$ (O14=C13-C15-C22) <sub>ca</sub>	0.067	0.067	0.067	0.067	0.068	0.068	$\gamma$ (C5-C10) <sub>p</sub>	0.056	0.060	0.056	0.059	0.057	0.061
$\tau$ (C4-C5-C10-F28) <sub>f</sub>	0.168	0.168	0.183	0.181	0.188	0.187	$\gamma$ (C6-N17) <sub>p</sub>	0.133	0.134	0.121	0.121	0.125	0.125
$\tau$ (C4-C5-C10-F29) <sub>f</sub>	0.159	0.157	0.154	0.151	0.159	0.156	$\gamma$ (C1-H7) <sub>p</sub>	0.465	0.456	0.460	0.450	0.472	0.463
$\tau$ (C4-C5-C10-F30) <sub>f</sub>	0.189	0.188	0.169	0.169	0.173	0.174	$\gamma$ (C2-H8) <sub>p</sub>	0.473	0.408	0.475	0.410	0.481	0.420
$\tau$ (C4-C3-N26-C13) <sub>f</sub>	0.123	0.089	0.117	0.083	0.119	0.086	$\gamma$ (C4-H9) <sub>p</sub>	0.418	0.488	0.414	0.475	0.424	0.483
$\tau$ (C5-C6-N17=O11) <sub>N</sub>	0.056	0.057	0.057	0.057	0.059	0.059	$\gamma$ (O11=N17) <sub>N</sub>	0.061	0.060	0.059	0.059	0.061	0.061
$\tau$ (C5-C6-N17=O12) <sub>N</sub>	0.056	0.056	0.054	0.054	0.056	0.055	$\gamma$ (O12=N17) <sub>N</sub>	0.063	0.063	0.061	0.061	0.063	0.063
$\tau$ (C6-C5-C10-F28) <sub>f</sub>	0.154	0.156	0.155	0.155	0.158	0.159	$\gamma$ (C13=O14) <sub>A</sub>	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
$\tau$ (C6-C5-C10-F29) <sub>f</sub>	0.170	0.171	0.168	0.166	0.172	0.171	$\gamma$ (N26-H27) <sub>A</sub>	0.182	0.183	0.182	0.179	0.190	0.189

# Atomların numaralandırılması Şekil 4.2 de verilmektedir.  $\tau$  : Ağır atomlar ile ilişkili torsiyon iç koordinatı ;  $\tau_{\omega}$  : Hidrojen atomunun dahil olduğu torsiyon koordinatı.  $\gamma$  : Düzlem dışı açı bükülme koordinatı. P : Phenyl halkası ; Ch : Aliphatic Zincir; F: Fluoromethyl (CF<sub>3</sub>) grubu ; N : Nitro (NO<sub>2</sub>) grubu ; A : Amide grubu ; MI : Methyl grubu ; M2 : Methine grubu.

#### 4.1.5. Flutamide Molekülünün Titreşimsel Spektral Verileri

Serbest haldeki flutamide molekülünün en kararlı iki konformerinin (Konf.1 ve Konf.2) titreşimsel modları için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan harmonik dalgasayıları ( $\nu^{\text{Harm}}$ ), “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemi ile ölçeklendirilen harmonik dalgasayıları ( $\nu^{\text{DS}}$ ) ve SQM-FF yöntemi içinde ölçeklendirilen harmonik kuvvet sabitleri üzerinden yeniden hesaplanan dalgasayıları ( $\nu^{\text{SQM}}$ ) Tablo 4.8 de karşılaştırmalı olarak verilmektedir. Küçük dalgasayılarına sahip titreşim modlarının “Anharmoniklik” karakterleri (ağırlıklı olarak, titreşimlerin genliklerinden kaynaklı) genel olarak yüksek dalgasayılarına sahip titreşim modlarının “anharmoniklik” karakterlerinden daha düşüktür. Bu durum Tablo 4.8 de verilen harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki farklardan anlaşılır; harmonik dalgasayıları ile ölçeklendirilmiş (iyileştirilmiş) dalgasayıları arasındaki farklar  $0 - 400 \text{ cm}^{-1}$  spektral aralığında oldukça küçük (kabaca  $10 \text{ cm}^{-1}$  ve altında),  $1800 \text{ cm}^{-1}$  ve üzerindeki spektral bölgede ise oldukça büyük değerlerdedir (kabaca  $100 \text{ cm}^{-1}$  ve üzerinde). Flutamide molekülünün titreşim modlarının anharmoniklik karakterleri ile dalgasayıları arasındaki ilişki üç farklı spektral bölgede ( $0 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ;  $400 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ ;  $1800 - 3700 \text{ cm}^{-1}$ ), harmonik dalgasayıları ve ölçeklendirilmiş (iyileştirilmiş) dalgasayıları arasında gözlenen farklar ile açığa çıkarılabilir. Konf.1 için B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde ve  $0 - 400 \text{ cm}^{-1}$  spektral bölgesinde, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki farklar  $\{\nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{Dual}} : 1 - 13 \text{ cm}^{-1}; \nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{SQM}} : 1 - 12 \text{ cm}^{-1}\}$  olurken, fark ortalamaları  $\{\nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{Dual}} : 6 \text{ cm}^{-1}; \nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{SQM}} : 6 \text{ cm}^{-1}\}$  dır. Bu teori düzeyi ve spektral bölgesinde “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki fark aralığı  $\{\nu^{\text{SQM}} - \nu^{\text{Dual}} : 0 - 4 \text{ cm}^{-1}\}$ , fark ortalaması ise  $1.3 \text{ cm}^{-1}$  dür.  $400 - 1800 \text{ cm}^{-1}$  spektral bölgesi için aynı teori düzeyinde harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki fark aralıkları  $\{\nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{Dual}} : 14 - 59 \text{ cm}^{-1}; \nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{SQM}} : 11 - 71 \text{ cm}^{-1}\}$ , fark ortalamaları  $\{\nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{Dual}} : 36 \text{ cm}^{-1}; \nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{SQM}} : 38 \text{ cm}^{-1}\}$  olurken, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki fark aralığı  $\{\nu^{\text{SQM}} - \nu^{\text{Dual}} : 0 - 4 \text{ cm}^{-1}\}$ , fark ortalaması ise  $1.3 \text{ cm}^{-1}$  dir. B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde ve  $1800 \text{ cm}^{-1}$  ‘nin üzerindeki spektral bölge için, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki fark aralıkları  $\{\nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{Dual}} : 136 - 162 \text{ cm}^{-1}; \nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{SQM}} : 134 - 168 \text{ cm}^{-1}\}$  ve fark ortalamaları  $\{\nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{Dual}} : 143 \text{ cm}^{-1}; \nu^{\text{Harm}} - \nu^{\text{SQM}} : 143 \text{ cm}^{-1}\}$  dür. Bu teori



düzeyinde ve spektral bölgede “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki fark aralığı  $\{v^{SQM} - v^{Dual} : 0 - 17 \text{ cm}^{-1}\}$ , ortalama fark ise  $4.9 \text{ cm}^{-1}$  dir.

Konf.1 için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde ve  $0 - 400 \text{ cm}^{-1}$  spektral bölgesinde, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki fark aralıkları  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 0 - 8 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 0 - 5 \text{ cm}^{-1}\}$  olurken, fark ortalamaları  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 4 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 2 \text{ cm}^{-1}\}$  dir. Bu teori düzeyinde ve spektral bölgede, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki fark aralığı  $\{v^{SQM} - v^{Dual} : 0 - 6 \text{ cm}^{-1}\}$ , ortalama fark ise  $2.4 \text{ cm}^{-1}$  dir. B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyi ve  $400 - 1800 \text{ cm}^{-1}$  spektral bölgesinde, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki fark aralıkları  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 9 - 39 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 3 - 48 \text{ cm}^{-1}\}$  ve fark ortalamaları  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 24 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 23 \text{ cm}^{-1}\}$  olurken, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki fark aralığı  $\{v^{SQM} - v^{Dual} : 1 - 17 \text{ cm}^{-1}\}$ , ortalama fark ise  $6.4 \text{ cm}^{-1}$  dir. Aynı teori düzeyinde,  $1800 \text{ cm}^{-1}$  ‘nin üzerindeki spektral bölge için, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki fark aralıkları  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 120 - 145 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 121 - 137 \text{ cm}^{-1}\}$  ve fark ortalamaları  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 126 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 127 \text{ cm}^{-1}\}$  dür. Bu teori düzeyinde ve spektral bölgede, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki fark aralığı  $\{v^{SQM} - v^{Dual} : 5 - 8 \text{ cm}^{-1}\}$  ve ortalama fark ise  $6.3 \text{ cm}^{-1}$  dir.

Konf.1 için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde ve  $0 - 400 \text{ cm}^{-1}$  spektral bölgesinde, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki farklar  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 0 - 8 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 0 - 6 \text{ cm}^{-1}\}$  aralığındayken, fark ortalamaları ise  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 4 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 2 \text{ cm}^{-1}\}$  dir. Diğer yandan, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki farklar  $\{v^{SQM} - v^{Dual} : 0 - 6 \text{ cm}^{-1}\}$  aralığındayken, ortalama fark ise  $2.1 \text{ cm}^{-1}$  dir. Bu teori düzeyinde,  $400 - 1800 \text{ cm}^{-1}$  spektral bölgesi için harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki farklar  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 9 - 39 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 3 - 49 \text{ cm}^{-1}\}$  aralığındayken, fark ortalamaları ise  $\{v^{Harm} - v^{Dual} : 24 \text{ cm}^{-1} ; v^{Harm} - v^{SQM} : 23 \text{ cm}^{-1}\}$  dir. Diğer yandan bu spektral bölge için, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki farklar  $\{v^{SQM} - v^{Dual} : 1 - 16 \text{ cm}^{-1}\}$  aralığındayken, fark ortalaması ise  $7.0 \text{ cm}^{-1}$  dir.

B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde ve  $1800\text{ cm}^{-1}$  'nin üzerindeki spektral bölge için, harmonik dalgasayıları ile karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasındaki farklar  $\{v^{\text{Harm}} - v^{\text{Dual}} : 120 - 145\text{ cm}^{-1} ; v^{\text{Harm}} - v^{\text{SQM}} : 122 - 139\text{ cm}^{-1}\}$  aralığındayken, fark ortalamaları  $\{v^{\text{Harm}} - v^{\text{Dual}} : 126\text{ cm}^{-1} ; v^{\text{Harm}} - v^{\text{SQM}} : 127\text{ cm}^{-1}\}$  dür. Bu teori düzeyinde ve spektral bölgede, “SQM-FF” ve “İkili Ölçek Çarpanı” yöntemleri ile iyileştirilen dalgasayıları arasındaki farklar  $\{v^{\text{SQM}} - v^{\text{Dual}} : 3 - 6\text{ cm}^{-1}\}$  aralığındayken, ortalama fark ise  $4.6\text{ cm}^{-1}$  dir.

Tablo 4.8 de verilen dalgasayıları üzerinden elde edilen (yukarıdaki) istatistik veriler flutamide molekülünün titreşimsel modları için hesaplanan harmonik dalgasayıları üzerinde hesaplamada kullanılan teori düzeyinin (metod / baz fonksiyon) etkilerini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, bu istatistik veriler “hesaplanan harmonik dalgasayıları” ve “ölçeklendirilmiş (iyileştirilmiş) harmonik dalgasayıları” arasındaki farkları ve titreşimsel modların “Anharmoniklik” derecelerini de açığa çıkarmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan harmonik dalgasayıları ve bunlara karşılık gelen ölçeklendirilmiş dalgasayıları genel olarak birbirine yakın değerlere sahiptir. Bu iki teori düzeyinde hesaplanan harmonik dalgasayıları arasındaki farklar genel olarak (mod 26, 39, 44 dışında)  $10\text{ cm}^{-1}$  den daha küçüktür. Diğer yandan bu iki teori düzeyinde hesaplanan ve  $1000\text{ cm}^{-1}$  den daha büyük değerli harmonik dalgasayılarının büyük bir bölümü B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde hesaplanandan önemli derecede ( $10\text{ cm}^{-1}$  den yüksek) farklılaşır. Bu açıdan, 48, 50, 62, 64, 65, 66, 67, 70, 73, 75, 77, 78, 79, 80, 82, ve 83 numaralı titreşim modları en dikkat çekici olanlardır. Bu modlar için B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde hesaplanan harmonik dalgasayıları diğer iki teori düzeyinde  $\{B3LYP/6-311++G(d,p)$  ve  $B3LYP/aug-cc-pvTZ\}$  hesaplanandan  $25\text{ cm}^{-1}$  ve üzerinde değerlerle farklılaşır. Ölçekleme işlemleri teori düzeyine bağlı olarak dalgasayıları arasında gözlenen bu büyük farkları önemli ölçüde azaltır. Mod 48, 50, 52 ve 84 dışında kalan tüm titreşim modları için teori düzeyine bağlı olarak ölçeklendirilmiş dalgasayıları arasında gözlenen farklar  $25\text{ cm}^{-1}$  den daha küçük değerlerde kalır. Bu dikkate değer iyileşmeye karşın, teori düzeyine bağlı olarak ölçeklenen dalgasayılarında gözlenen farklılaşmalar hala önemli değerlerdedir. Bu noktada B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinden elde edilen ve birbirleriyle uyumlu olan dalgasayıları değerlerinin B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde elde edilenlere kıyasla deneysel dalgasayılarıyla daha iyi bir eşleşme ve uyum sergilemesi beklenen bir durumdur. Tablo 4.8 de verilen ölçeklendirilmiş dalgasayıları ve karşılık gelen deneysel dalgasayıları (bakınız, Tablo 4.11 ; mod 26, 48, 50 ve 52 için verilenler hariç)

üzerinden yapılan standard sapma hesaplamaları bu durumu desteklemektedir. Konf.1 için, B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde elde edilen standard sapma değerleri sırasıyla  $\{v^{\text{Dual}} - v^{\text{Deney}} : 16.7 \text{ cm}^{-1} ; v^{\text{SQM}} - v^{\text{Deney}} : 15.2 \text{ cm}^{-1}\}$ ,  $\{v^{\text{Dual}} - v^{\text{Deney}} : 11.3 \text{ cm}^{-1} ; v^{\text{SQM}} - v^{\text{Deney}} : 9.1 \text{ cm}^{-1}\}$  ve  $\{v^{\text{Dual}} - v^{\text{Deney}} : 11.5 \text{ cm}^{-1} ; v^{\text{SQM}} - v^{\text{Deney}} : 10.0 \text{ cm}^{-1}\}$  dir. Konf.2 için yukarıda verilen üç teori düzeyinde hesaplanan standard sapma değerleri ise, sırasıyla,  $\{v^{\text{Dual}} - v^{\text{Deney}} : 19.8 \text{ cm}^{-1} ; v^{\text{SQM}} - v^{\text{Deney}} : 18.1 \text{ cm}^{-1}\}$ ,  $\{v^{\text{Dual}} - v^{\text{Deney}} : 13.1 \text{ cm}^{-1} ; v^{\text{SQM}} - v^{\text{Deney}} : 11.0 \text{ cm}^{-1}\}$  ve  $\{v^{\text{Dual}} - v^{\text{Deney}} : 13.1 \text{ cm}^{-1} ; v^{\text{SQM}} - v^{\text{Deney}} : 12.4 \text{ cm}^{-1}\}$  dür. Bu standard sapma değerleri, deneysel dalgasayıları ile uyum açısından, Konf.1 için verilen ölçeklendirilmiş dalgasayılarının Konf.2 için verilenlere kıyasla daha başarılı olduğuna işaret etmesinin yanında, hesaplanan ve gözlenen (deneysel) dalgasayıları arasında iyi bir uyum yakalanabilmesi açısından, hesaplamada kullanılan baz fonksiyon setinin önemini de kanıtlamaktadır.

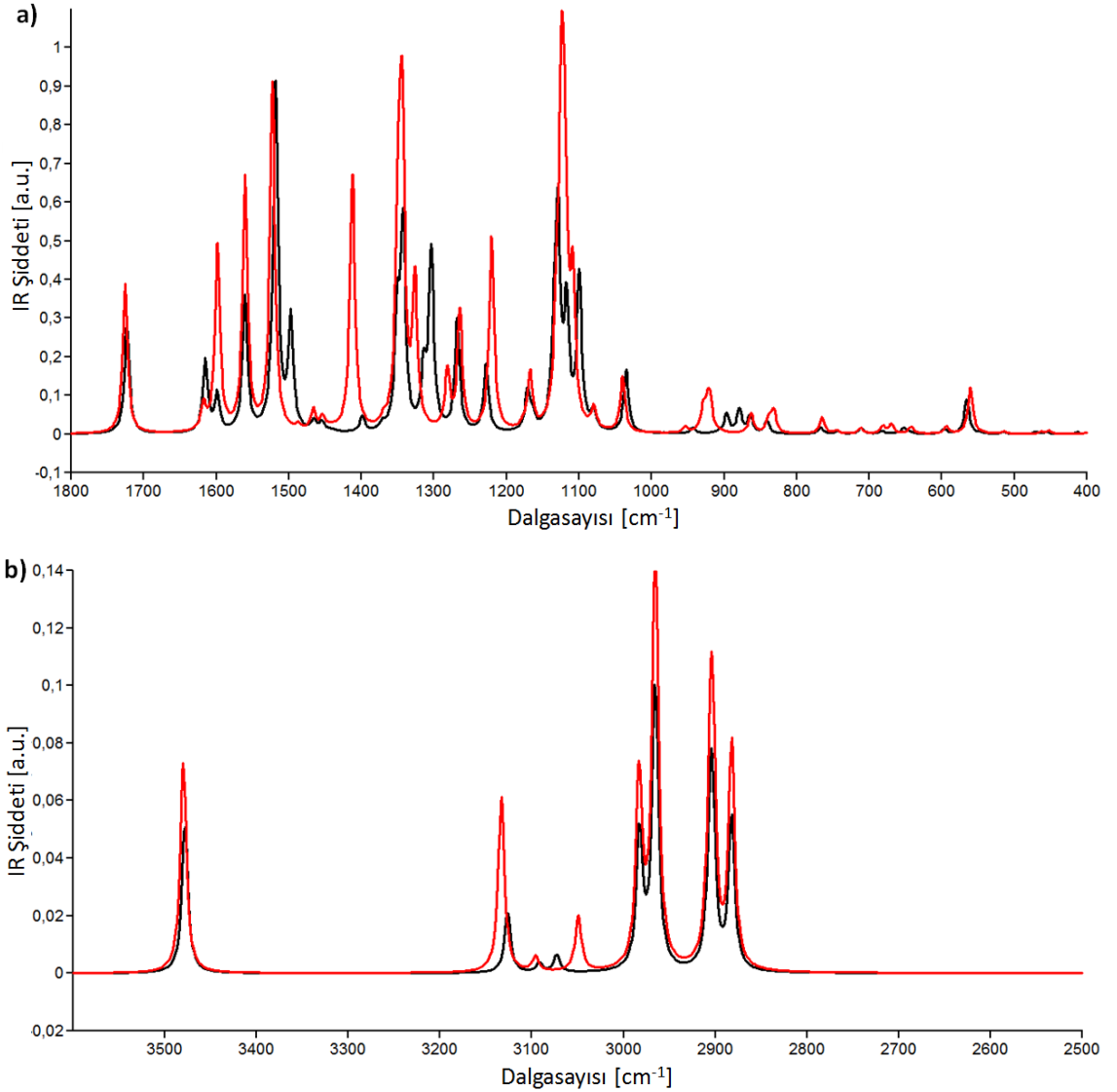
Flutamide molekülünün kaydedilen deneysel IR ve Raman spektrumlarında gözlenen temel bandların doğru bir işaretlenmesini verebilmek için, molekülün titreşimsel modlarının ve onlarla ilişkili spektral verilerin (dalgasayıları, IR ve Raman şiddetleri ve P.E.D. değerleri) konformasyonel yapıya olan bağlılığının dikkate alınması önemlidir. Flutamide molekülünün konformasyonel yapısının molekülün titreşimsel modlarına ait dalgasayıları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, Konf.1 ve Konf.2 için B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM-FF yöntemi kullanılarak ölçeklendirilmiş dalgasayıları (bakınız Tablo 4.9 ve Tablo 4.10) üzerinden yapılacak olan bir karşılaştırma güvenilir ve faydalı sonuçlar döndürür ; böyle bir karşılaştırma flutamide molekülünün 19, 21, 37, 39, 40, 44, 57 ve 81 numaralı titreşim modlarına ait dalgasayılarının konformasyona diğerlerinden daha güçlü bir bağlılığının olduğuna işaret etmektedir. Flutamide molekülünün deneysel IR ve Raman spektrumlarında gözlenen temel bandların doğru bir işaretlenmesinin elde edilmesi için deneysel ve hesaplanan (ölçeklendirilmiş) dalgasayıları arasında tatmin edici bir uyumun yakalanması önemlidir, ancak bu tek başına yeterli değildir. Güvenilir bir işaretleme için, molekülün titreşim modları için hesaplanan IR ve Raman şiddet değerleri ile gözlenen (deneysel) bandların şiddetleri arasında da iyi bir eşleşme ve uyumun yakalanması da son derece önemlidir. Gözlenen (deneysel) ve hesaplanan şiddet değerleri arasında tatmin edici bir eşleşme ve uyumun yakalanması koşuluyla, deneysel ve hesaplanan (ölçeklendirilmiş) dalgasayıları arasında yakalanacak iyi bir uyum flutamide molekülünün deneysel IR ve Raman spektrumlarının doğru bir açıklaması için gerekliliktir. Bu açıdan Konf.1 ve Konf.2

için SQM-FF yöntemiyle ölçeklendirilen harmonik dalgasayıları ve iyileştirilmiş IR ve Raman şiddetleri önemli bir teorik veri setini oluşturur. Bu teorik spektral veriler ve iki konformerin titreşimsel modları için SQM-FF yöntemi içinde hesaplanan Potansiyel Enerji Dağılımları (P.E.D.) Tablo 4.9 (Konf.1 için) ve Tablo 4.10 (Konf.2 için) da verilmiştir. Tablolarda verilen P.E.D tanımlamalarında “v” bağ gerilmesi, “δ” açı bükülmesi, “γ” düzlem dışı açı bükülmesi ve “τ” torsiyon” titreşimlerinin temsil için kullanılan karakterlerdir. P.E.D tanımlamalarında, titreşimlerin hangi atom tipleri ile ilişkili olduğu parantezler içinde tanımlanırken, ilişkili oldukları fonksiyonel gruplar ise, uygun bir alt indis karakteri ile gösterilmiştir ; bu tanımlamada Phenyl halkası “P”, nitro (NO<sub>2</sub>) grubu “N”, amide grubu “A”, fluoromethyl grubu (CF<sub>3</sub>) “F”, methyl (CH<sub>3</sub>) ve methine (CH) grupları ise “M” alt indisleri ile temsil edilmiştir. Örneğin, Phenyl halkasının bağ gerilmesi, açı bükülmesi ve torsiyon titreşimleri sırasıyla “v(ring)<sub>P</sub>”, “δ(ring)<sub>P</sub>” ve “τ(ring)<sub>P</sub>” olarak tanımlanırken, aynı halka ile ilişkili CH bağ gerilmesi, CH açı bükülmesi ve düzlem dışı CH açı bükülmesi titreşimleri sırasıyla, “v(CH)<sub>P</sub>”, “δ(CH)<sub>P</sub>” ve “γ(CH)<sub>P</sub>” olarak tanımlanır.

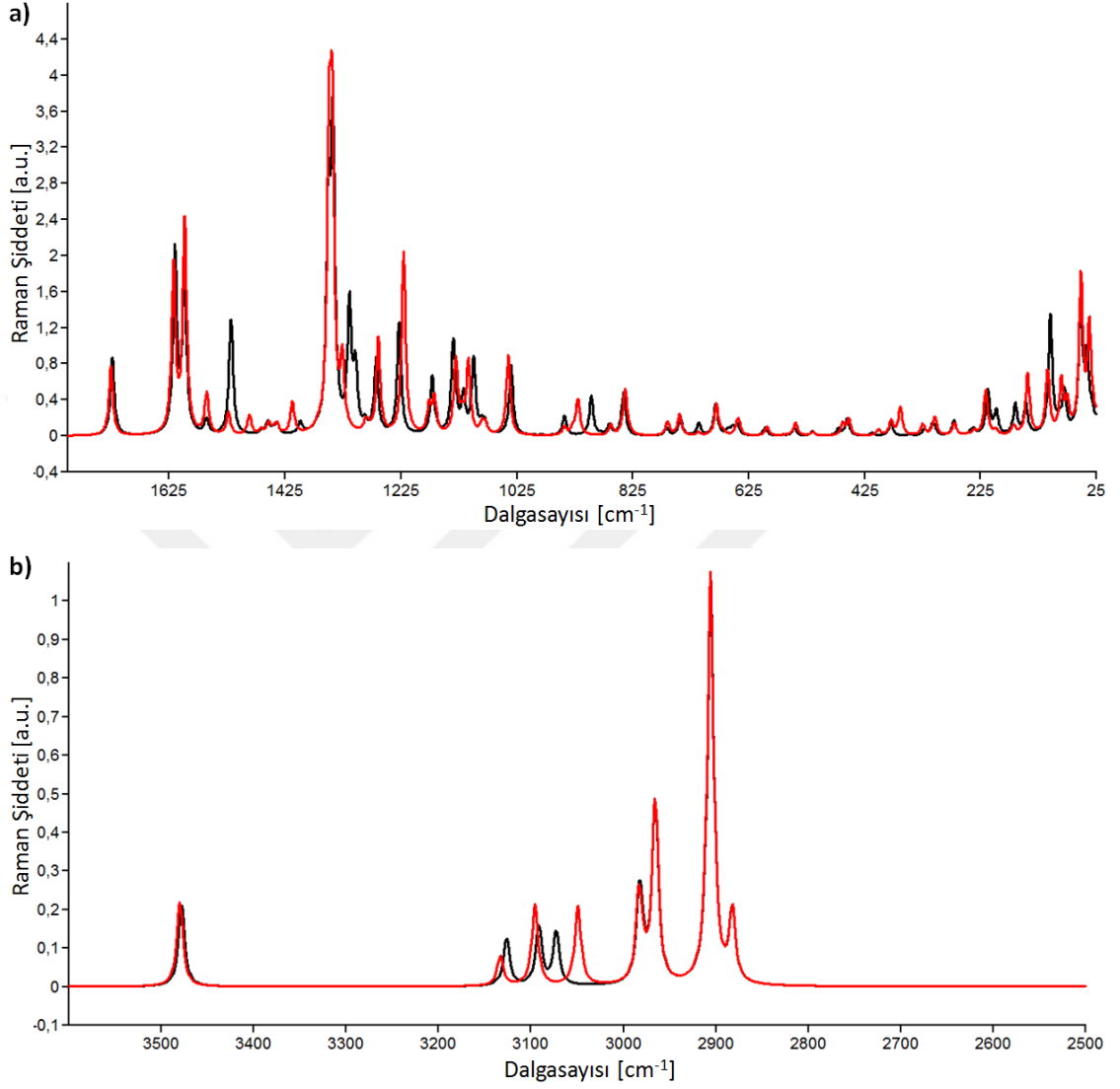
Tablo 4.9 ve Tablo 4.10 da Konf.1 ve Konf.2 nin karşılık gelen titreşimsel modları için verilen IR ve Raman şiddet değerlerinden (SQM-FF yöntemi ile iyileştirilmiş) bazılarının konformasyonel yapıya güçlü duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde elde edilen sonuçlara göre (bakınız Tablo 4.9), mod 72, 71, 68, 63, 61, 57, 54, 48, 45, 42, 39, 38, 35 ve 30 için hesaplanan IR şiddet değerleri konformasyona en duyarlı olanlardır. Diğer yandan mod 71, 70, 69, 68, 63, 61, 59, 58, 57, 55, 54, 53, 52, 49, 32, 21, 20, 10, 9, 8, 7 ve 6 için hesaplanan Raman şiddetleri konformasyonel yapıya en duyarlı olanlardır. B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu teori düzeyinde , 72, 71, 69, 68, 63, 58, 57, 55, 54, 52, 48, 45, 42, 35, 30 numaralı titreşim modları için hesaplanan IR şiddetleri ve 71, 70, 69, 68, 63, 58, 57, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 40, 39, 38, 36, 23, 21, 20, 10, 9, 8 7 numaralı modlar için hesaplanan Raman şiddetleri konformasyona en duyarlı olanlardır (bakınız Tablo 4.10).

B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde Konf.1 ve Konf.2 için hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen (ölçeklendirilen) dalgasayıları ve IR şiddet değerleri kullanılarak çizdirilen teorik IR spektrumlarının bir karşılaştırması Şekil 4.3 de verilmiştir. Flutamide molekülünün belirlenen bu en kararlı iki konformerini için aynı teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen dalgasayıları ve Raman şiddet değerleri kullanılarak

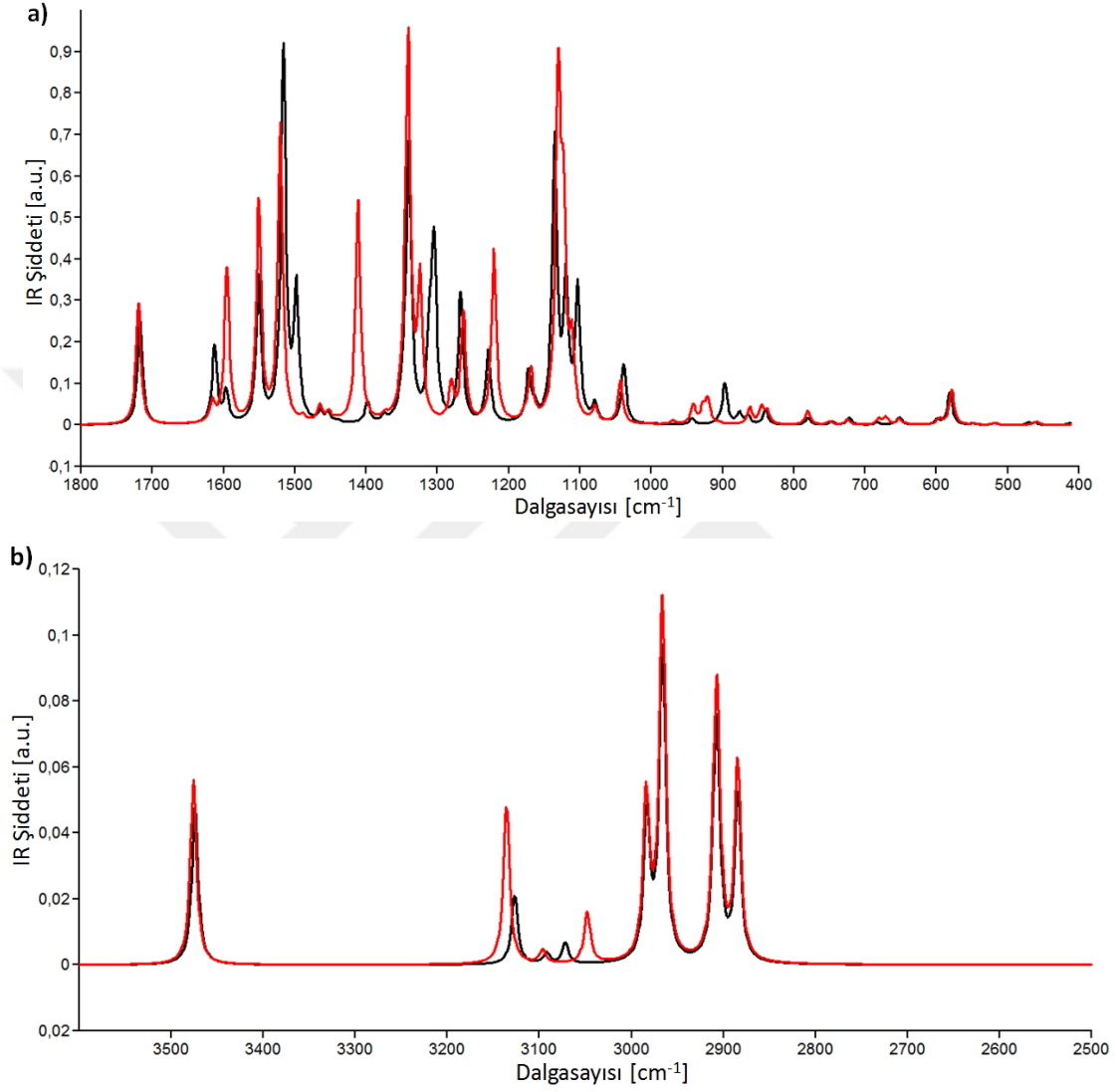
çizdirilen teorik Raman spektrumlarının bir karşılaştırması ise, Şekil 4.4 de verilmektedir. Konf.1 ve Konf.2 arasında benzer bir karşılaştırma, B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen IR ve Raman spektrumları arasında yapılmıştır ; IR spektrumları arasındaki karşılaştırma Şekil 4.5 de, Raman spektrumları arasındaki karşılaştırma ise Şekil 4.6 da görülmektedir.



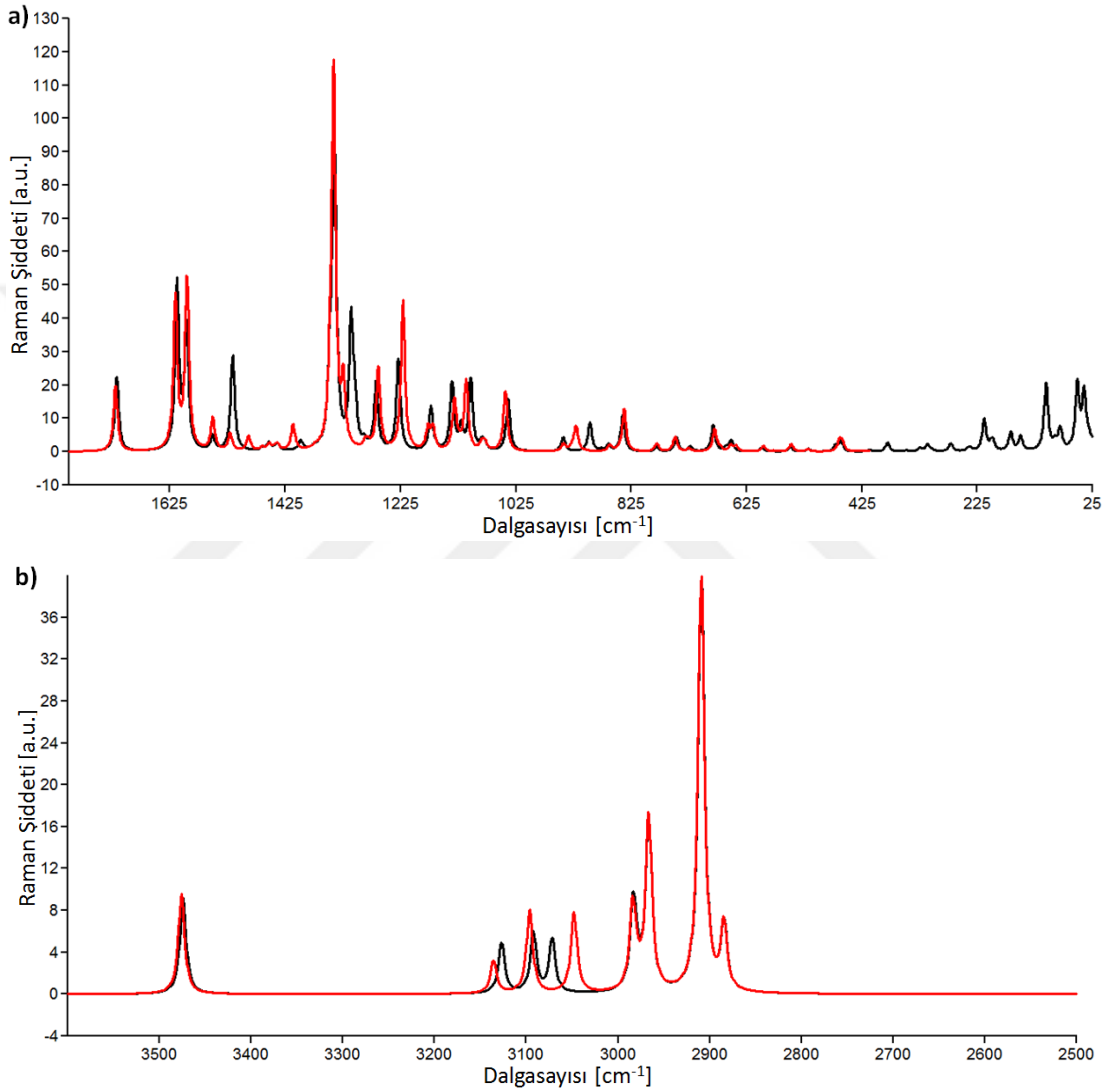
**Şekil 4.3:** B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik IR spektrumları ; a) 400 - 1800 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım. b) 2500 - 3600 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir.



**Şekil 4.4:** B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik Raman spektrumları ; a) 25 - 1800 cm-1 spektral aralığına ait kısım; b) 2500 - 3600 cm-1 spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir.



**Şekil 4.5:** B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik IR spektrumları ; a) 400 - 1800 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım; b) 2500 - 3600 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir.



**Şekil 4.6:** B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan ve SQM-FF yöntemi içinde iyileştirilen teorik Raman spektrumları ; a) 25 - 1800  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım ; b) 2500 - 3600  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım. Siyah renkli spektrum Konf.1, kırmızı renkli spektrum Konf.2 içindir.

Yukarıda verilen teorik bulgular ve yapılan tespitler çerçevesinde flutamide molekülünün oda sıcaklığında kaydedilen deneysel IR ve Raman spektrumlarında (bakınız Şekil 4.7 – 4.10) gözlenen temel bandların işaretlemeleri Tablo 4.11 ve Tablo 12 de iki farklı teori düzeyinde elde edilen hesaplama verilerine dayandırılarak verilmektedir. Tablo 4.11 de verilen



işaretlemeler B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeyinde elde edilen ölçeklendirilmiş dalgasayılara, IR ve Raman şiddetlerine dayandırılırken, Tablo 4.12 de verilen işaretlemeler B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde elde edilen ölçeklendirilmiş dalgasayılara, IR ve Raman şiddetlerine dayandırılmıştır. İki tabloda birbirinden ayrı olarak verilen işaretlemeler bir istisna dışında birbiriyle uyum içindedir ; hemen farkedileceği gibi, Tablo 4.11 de mod 48 ve 49 ile ilişkilendirilen temel bandlar, Tablo 4.12 de terslenmiştir. İşaretleme işleminde ortaya çıkan bu ayrışma iki titreşim modu için B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeyinde hesaplanan IR şiddetlerinde ve Raman şiddetlerinde gözlenen önemli farklılaşmalara dayandırılmıştır. Hesaplanan titreşimsel spektral verilerin flutamide'in yukarıda detaylı olarak tartışılan konformasyonel yapısına bağlılığı dikkate alınarak, bazı IR ve Raman bandları için verilen işaretlemeler özellikle belirli bir konformerle ilişkilendirilmiştir. Özel olarak Konf.1 veya Konf.2 ile ilişkilendirilen IR ve Raman bandları tabloların ilk sütunlarında verilen mod numaraları üzerine sırasıyla “(1)” ve “(2)” numaraları yerleştirilerek gösterilmiştir ; mod 7, 8, 9, 10, 11, 18, 20, 21, 35, 38, 54, 57, 69, 70, 71 ve 72 ile eşleştirilen bandlar için bu durum geçerlidir.

**Tablo 4.9:** Serbest haldeki flutamide molekülünün en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde hesaplanan ve iki farklı empirik ölçekleme yaklaşımı ile ölçeklendirilen dalga sayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Mod	Konf. 1						Konf. 2									
	6-31G(d)		6-311++G(d,p)		Aug-cc-pVTZ		6-31G(d)		6-311++G(d,p)		Aug-cc-pVTZ					
	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$			
1	17	16	12	12	13	14	14	14	14	15	14	14	15	16	16	16
2	36	35	33	32	34	34	33	34	33	34	35	34	34	34	33	34
3	54	52	43	42	42	41	40	41	40	41	39	38	38	40	39	40
4	43	42	54	53	53	53	52	52	52	52	41	40	40	52	51	51
5	98	95	82	80	81	83	81	82	81	82	81	78	79	77	75	77
6	87	84	91	89	91	92	90	91	92	93	95	92	93	88	86	88
7	110	106	107	105	106	107	105	107	105	107	117	113	114	112	110	112
8	156	151	150	147	148	152	149	151	152	151	154	149	150	147	144	145
9	176	170	167	163	166	169	165	168	169	166	181	175	176	169	165	172
10	207	200	201	197	199	202	198	199	202	199	208	201	202	201	197	202
11	215	208	209	204	205	209	204	203	209	204	221	214	211	213	208	211
12	220	213	216	211	214	217	212	214	217	212	223	216	216	219	214	220
13	245	237	241	236	238	242	237	238	242	237	244	236	237	240	235	240
14	256	248	248	243	243	247	242	242	247	242	261	252	249	252	246	251
15	274	265	274	268	272	274	268	272	274	268	274	265	266	273	267	273
16	314	304	309	302	306	310	303	305	310	303	313	303	301	308	301	307
17	320	309	312	305	309	314	307	312	314	307	317	307	309	309	302	311
18	325	314	325	318	323	327	320	325	327	320	330	319	321	328	321	330
19	354	342	350	342	348	351	343	349	351	343	371	359	360	368	360	369
20	386	373	375	376	381	385	377	381	385	377	387	374	376	384	376	385
21	417	403	405	407	413	416	407	413	416	407	405	392	394	405	396	405
22	465	450	462	452	456	465	455	462	465	455	464	449	453	459	449	463
23	480	464	477	467	471	478	467	472	478	467	473	457	458	469	459	470
24	520	503	520	509	515	522	511	519	522	511	520	503	507	520	509	522
25	551	533	554	542	547	555	543	550	555	543	550	532	535	552	540	553
26	581	562	565	566	567	593	580	582	593	580	581	562	565	574	561	590
27	606	586	588	603	590	605	592	599	605	592	603	583	586	600	587	595
28	658	636	645	640	645	662	647	656	662	647	653	631	633	651	637	643
29	661	639	640	660	645	653	645	652	659	645	658	636	644	652	638	645
30	669	647	649	667	652	662	652	662	667	652	676	654	656	675	660	677

**Tablo 4.8 (Devam) :** Serbest haldeki flutamide molekülünün en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde hesaplanan ve iki farklı ampirik ölçekleme yaklaşımı ile ölçeklendirilen dalga sayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

No	Konf. 1						Konf. 2											
	6-31G(d)			6-311++G(d,p)			6-31G(d)			6-311++G(d,p)								
	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	$\nu_{\text{Ham}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$						
31	695	672	672	692	677	683	694	679	684	695	672	672	691	676	682	692	677	681
32	714	690	697	722	706	712	729	713	723	716	692	699	722	706	713	732	716	725
33	761	736	733	756	739	744	760	743	747	761	736	734	756	739	745	761	744	750
34	756	731	739	758	741	745	762	745	752	758	733	741	759	742	747	763	746	753
35	770	745	757	779	762	768	788	771	781	769	744	756	777	760	766	789	772	781
36	847	819	820	851	832	842	850	831	841	851	823	831	848	829	840	859	840	863
37	885	856	863	881	862	865	891	871	877	847	819	820	850	831	833	850	831	846
38	888	859	855	883	864	866	882	863	865	881	852	849	877	858	864	877	858	838
39	902	872	879	898	878	880	914	894	898	945	914	912	937	916	924	938	917	942
40	918	888	886	912	892	898	913	893	897	945	914	911	937	916	921	938	917	922
41	947	916	914	939	918	908	940	919	908	957	925	932	944	923	907	959	938	906
42	970	938	935	962	941	943	963	942	943	955	923	920	948	927	930	948	927	929
43	982	950	946	973	952	944	974	953	944	982	950	946	972	951	944	974	953	944
44	1004	971	977	1005	983	984	1017	995	998	972	940	946	975	954	954	989	967	970
45	1060	1025	1026	1049	1026	1036	1053	1030	1040	1063	1028	1029	1053	1030	1041	1058	1035	1044
46	1124	1087	1085	1113	1089	1081	1114	1089	1080	1124	1087	1085	1113	1089	1081	1114	1089	1080
47	1126	1089	1084	1115	1090	1087	1115	1090	1085	1126	1089	1084	1114	1089	1086	1114	1089	1085
48	1207	1167	1165	1121	1096	1101	1126	1101	1104	1188	1149	1146	1131	1106	1110	1135	1110	1112
49	1146	1108	1104	1140	1115	1118	1143	1118	1121	1219	1179	1175	1142	1117	1120	1147	1122	1124
50	1229	1188	1182	1153	1128	1130	1160	1134	1136	1224	1184	1180	1147	1122	1125	1154	1129	1131
51	1176	1137	1132	1158	1133	1136	1161	1135	1137	1170	1131	1129	1154	1129	1132	1157	1132	1133
52	1173	1134	1134	1187	1161	1165	1187	1161	1165	1147	1109	1106	1195	1169	1178	1196	1170	1178
53	1217	1177	1175	1202	1176	1172	1205	1178	1173	1214	1174	1172	1203	1177	1168	1206	1179	1170
54	1273	1231	1228	1252	1224	1229	1254	1226	1230	1264	1222	1219	1244	1217	1222	1246	1219	1222
55	1301	1258	1259	1291	1263	1269	1291	1263	1268	1296	1253	1255	1286	1258	1265	1287	1259	1265
56	1348	1304	1296	1328	1299	1288	1332	1303	1289	1346	1302	1294	1306	1277	1287	1306	1277	1287
57	1343	1299	1298	1328	1299	1305	1329	1300	1306	1325	1281	1279	1326	1297	1282	1330	1301	1282
58	1365	1320	1311	1344	1314	1315	1342	1312	1312	1375	1330	1322	1356	1326	1327	1355	1325	1325
59	1397	1351	1343	1376	1346	1351	1373	1343	1349	1397	1351	1341	1376	1346	1350	1372	1342	1347
60	1407	1361	1360	1388	1357	1344	1388	1357	1341	1406	1360	1360	1388	1357	1345	1388	1357	1342

**Tablo 4.8 (Devam) :** Serbest haldeki flutamide molekülünün en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde hesaplanan ve iki farklı ampirik ölçekleme yaklaşımı ile ölçeklendirilen dalgasayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

No	Konf. 1												Konf. 2											
	6-31G(d)				6-311++G(d,p)				Aug-cc-pVTZ				6-31G(d)				6-311++G(d,p)				Aug-cc-pVTZ			
	$\nu_{\text{Harm}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$		$\nu_{\text{Harm}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$		$\nu_{\text{Harm}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$		$\nu_{\text{Harm}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$		$\nu_{\text{Harm}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$		$\nu_{\text{Harm}}$	$\nu_{\text{DS}}$	$\nu_{\text{SQM}}$	
61	1424	1377	1374		1400	1369	1352		1402	1371	1355		1423	1376	1372		1398	1367	1350		1400	1369	1353	
62	1446	1398	1395		1418	1387	1372		1419	1388	1375		1456	1408	1406		1419	1388	1371		1421	1390	1374	
63	1437	1390	1390		1424	1393	1400		1425	1394	1399		1443	1395	1392		1436	1404	1413		1437	1405	1412	
64	1515	1465	1449		1486	1453	1440		1487	1454	1439		1516	1466	1450		1486	1453	1440		1487	1454	1440	
65	1522	1472	1455		1493	1460	1447		1493	1460	1445		1523	1473	1455		1493	1460	1447		1493	1460	1445	
66	1531	1480	1465		1502	1469	1456		1503	1470	1455		1531	1480	1465		1501	1468	1455		1502	1469	1454	
67	1543	1492	1478		1514	1481	1467		1514	1481	1465		1526	1476	1480		1511	1478	1467		1513	1480	1466	
68	1538	1487	1489		1522	1489	1498		1524	1490	1499		1544	1493	1479		1515	1482	1488		1515	1482	1490	
69	1566	1514	1516		1546	1512	1519		1545	1511	1517		1570	1518	1519		1550	1516	1524		1549	1515	1522	
70	1630	1576	1568		1595	1560	1562		1586	1551	1552		1629	1575	1567		1595	1560	1561		1586	1551	1552	
71	1653	1598	1591		1630	1594	1600		1629	1593	1598		1655	1600	1592		1630	1594	1599		1628	1592	1597	
72	1669	1614	1606		1647	1611	1616		1646	1610	1614		1670	1615	1608		1649	1613	1619		1649	1613	1617	
73	1792	1733	1721		1762	1723	1724		1758	1719	1718		1794	1735	1722		1764	1725	1727		1760	1721	1721	
74	3026	2890	2892		3009	2889	2883		3010	2890	2886		3025	2889	2892		3009	2889	2883		3010	2890	2886	
75	3056	2918	2921		3031	2910	2904		3033	2912	2908		3055	2918	2921		3031	2910	2904		3033	2912	2907	
76	3058	2920	2924		3034	2913	2907		3036	2915	2910		3058	2920	2924		3034	2913	2907		3036	2915	2910	
77	3122	2982	2984		3094	2970	2965		3094	2970	2966		3122	2982	2984		3094	2970	2965		3094	2970	2966	
78	3124	2983	2986		3096	2972	2967		3096	2972	2968		3124	2983	2986		3096	2972	2967		3096	2972	2968	
79	3139	2998	3001		3109	2985	2979		3109	2985	2980		3140	2999	3001		3110	2986	2980		3109	2985	2981	
80	3144	3003	3005		3114	2989	2984		3113	2988	2985		3144	3003	3006		3115	2990	2984		3114	2989	2985	
81	3223	3078	3074		3195	3067	3074		3195	3067	3073		3190	3046	3042		3170	3043	3050		3171	3044	3049	
82	3248	3102	3098		3214	3085	3093		3217	3088	3093		3252	3106	3102		3219	3090	3097		3221	3092	3097	
83	3285	3137	3133		3250	3120	3127		3253	3123	3128		3296	3148	3144		3258	3128	3134		3262	3132	3137	
84	3608	3446	3440		3616	3471	3479		3614	3469	3475		3609	3447	3441		3618	3473	3481		3616	3471	3477	
S.S.	-	16.7	15.2		-	11.3	9.1		-	11.5	10.0		-	19.8	18.1		-	13.1	11.0		-	13.1	12.4	

Harm : Hesaplanan harmonik dalgasayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

DS : "İkili Ölçekleme Çarpımları" yöntemiyle ile ölçeklenmiş harmonik dalgasayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

SQM : SQM-FF yöntemi ile hesaplanan ölçeklendirilmiş dalgasayıları ( $\text{cm}^{-1}$ ).

S.S. : Standard Sapma değeri ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; Tablo 4.11 ve Tablo 4.12 de verilen deneysel dalgasayıları (mod 26, 48, 50 ve 52 için verilenler hariç) kullanılarak hesaplanmıştır.



**Table 4.9:** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) için düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçektendirilmiş dalgasayıları  $\{v\}$ , Karmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

$\frac{P_{00}}{Z}$	Konf. 1			Konf. 2			P.E.D. değerleri (%)*
	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	
1	13	0	354	15	0	353	$\tau(CC)_{ch}$ %66, $\tau w(CH)$ %11, $\tau(CN)_p$ %12
2	34	3	41	34	4	14	$\tau(CN)_p$ %62, $\tau(CN)_A$ %28
3	42	2	177	38	2	261	$\tau(CC)_F$ %33, $\tau(CC)_{ch}$ %11, $\tau(CN)_N$ %12, $\tau(CN)_p$ %30
4	53	3	333	53	2	399	$\tau(CN)_N$ %54, $\tau(CC)_F$ %11, $\tau(CN)_A$ %10, $\tau(CN)_p$ %10
5	81	1	104	76	0	73	$\tau(CC)_F$ %28, $\delta(CC)_p$ %15, $\delta(CN)_p$ %15, $\delta(CN)_{A,10}$
6	91	1	32	87	0	136	$\delta(CN)_p$ %22, $\tau(CC)_F$ %28, $\delta(CN)_{CCN}$ %15, $\tau(CN)_c$ %13
7	106	0	312	110	0	165	$\tau(CN)_p$ %24, $\tau(CN)_A$ %10, $\tau(CN)_N$ %10, $\tau(CC)_F$ %13, $\tau(Ring)_p$ %28
8	148	0	80	145	0	161	$\tau(CC)_F$ %25, $\tau(CN)_N$ %13, $\tau(Ring)_p$ %14, $\tau(CN)_p$ %10, $\tau(CC)_p$ %10, $\tau(CN)_A$ %12
9	166	0	80	169	1	24	$\delta(CC)_p$ %36, $\delta(CN)_p$ %27, $\tau(CN)_N$ %11
10	199	1	60	199	1	13	$\delta(CN)_p$ %28, $\delta(CCN)_A$ %14, $\tau(CC)_M$ %23
11	205	1	4	208	1	2	$\tau(CC)_M$ %91
12	214	1	120	217	0	120	$\delta(CCN, CNC)_A$ %10, $v(CN)_A$ %10, $v(CN)_p$ %16, $v(CC)_{ch}$ %10, $\delta(ring)_p$ %14, $\delta(CCC)_{ch}$ %11
13	238	4	15	236	4	12	$\delta(CCC)_{ch}$ %25, $\tau(CC)_M$ %27, $\tau(CN)_N$ %10, $\tau(CN)_p$ %10
14	243	2	6	248	3	3	$\tau(CC)_M$ %69
15	272	3	41	271	2	33	$\delta(CCF, FCF)_F$ %27, $\delta(CN)_p$ %10, $\delta(ring)_p$ %10, $\delta(CN=O)_N$ %11, $v(CN, CC)_p$ %20

**Table 4.9 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalga sayıları  $\{v\}$ , Kırınıcı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Mod	Konf. 1			Konf. 2			P. E. D. değerleri (%)*
	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	
16	306	6	16	304	9	18	$\delta(CCC)_{ca}$ %21, $\delta(CC=O, NC=O)_A$ %15, $\tau(CC)_{M}$ %32
17	309	2	23	306	1	35	$\delta(CCF)_F$ %17, $\delta(CCC)_{ca}$ %10, $\tau(ring)_p$ %25, $\tau(CN)_N$ %10, $\tau(CN)_A$ %11, $\gamma(CN)_p$ %10
18	323	1	17	326	0	30	$\delta(CCF, FCF)_F$ %41, $\tau(Ring)_p$ %46, $\tau(CN)_A$ %10
19	348	1	4	402	1	15	$\delta(CN, CC)_p$ %30, $\delta(CCF, FCF)_F$ %14, $\tau(ring)_p$ %10, $\delta(CN=O)_N$ %13
20	381	9	37	364	3	79	$\delta(CCF, FCF)_F$ %28, $v(CC)_p$ %18, $\tau(ring)_p$ %10, $v(CC, CN)_p$ %21, $\tau(ring)_p$ %10
21	413	3	8	380	9	41	$\delta(CN, CC)_p$ %19, $\delta(NC=O, CCN)_A$ %17, $\delta(CCC)_{ca}$ %11, $\delta(CN=O)_N$ %10, $v(CC, CN)_{ca}$ %10
22	456	3	49	453	3	44	$\tau(ring)_p$ %65, $\delta(FCF, CCF)_F$ %14, $\gamma(CN)_p$ %10
23	471	3	20	464	2	33	$\delta(FCF)_F$ %15, $v(CN)_p$ %17, $v(CC)_{ca}$ %10, $v(CN)_p$ %10, $\tau(CC)_F$ %10
24	515	3	13	515	2	11	$\delta(FCF, CCF)_F$ %61, $v(CF)_F$ %10, $\delta(CN=O)_N$ %10
25	547	1	23	545	1	38	$\delta(FCF, CCF)_F$ %41, $v(CF)_F$ %14, $\delta(CN=O)_N$ %11
26	567	50	2	562	47	3	$\gamma(NH)_A$ %100
27	597	7	23	595	7	26	$\delta(CN=O)_N$ %22, $v(CF)_F$ %10, $\delta(CN, CC)_p$ %15, $\tau(CC)_F$ %10, $\delta(CCF, FCF)_F$ %10

**Table 4.9 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{v\}$ , Kırınıcı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Doğr. No	Konf. 1			Konf. 2			P.E.D. değerleri (%)*
	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	
28	645	3	30	643	6	20	$\tau(\text{ring})_p$ %22, $\gamma(\text{CN})_p$ %17, $\tau(\text{CC})_F$ %16, $\tau(\text{CN})_p$ %12
29	653	8	23	645	2	36	$\delta(\text{ring})_p$ %18, $\delta(\text{C=O})_A$ %13, $\delta(\text{CH})_p$ %10, $v(\text{CC})_{ca}$ %10, $\tau(\text{CC})_M$ %10, $v(\text{CN})_p$ %10
30	662	1	16	671	9	12	$\delta(\text{ring})_p$ %27, $\delta(\text{CH})_p$ %10, $\delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$ %26, $v(\text{CF})_F$ %10
31	683	4	97	682	8	95	$v(\text{CC})_{ca}$ %25, $\delta(\text{ring})_p$ %14, $\delta(\text{CCH})_M$ %10, $\delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$ %17, $\delta(\text{CCH})_M$ %10, $\tau(\text{CC})_M$ %10
32	712	9	37	713	6	9	$\tau(\text{ring})_p$ %40, $\gamma(\text{N=O})_N$ %13, $\tau(\text{CN})_N$ %10, $\tau(\text{CC})_F$ %10, $\delta(\text{CN}, \text{CC})_p$ %10
33	744	4	54	745	2	63	$v(\text{CF})_F$ %34, $v(\text{ring})_p$ %11, $\delta(\text{ring})_p$ %10, $v(\text{CC})_{ca}$ %10, $v(\text{CC})_p$ %10, $\delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$ %17
34	745	0	1	747	1	1	$\gamma(\text{N=O})_N$ %27, $\gamma(\text{C=O})_A$ %11, $\tau(\text{CC})_{ca}$ %16, $\tau(\text{CN})_A$ %12, $\delta(\text{CCC})_{ca}$ %10, $v(\text{CC})_{ca}$ %10
35	768	9	23	766	17	41	$\gamma(\text{N=O})_N$ %28, $\tau(\text{CN})_N$ %24, $\tau(\text{ring})_p$ %15, $\gamma(\text{CN})_p$ %10, $\gamma(\text{CH})_p$ %10
36	842	18	133	840	14	144	$\delta(\text{ON=O}, \text{CN=O})_N$ %41, $v(\text{CC})_{ca}$ %16, $v(\text{N=O})_N$ %10, $v(\text{CN})_p$ %10
37	865	19	8	833	22	12	$\gamma(\text{CH})_p$ %77, $\gamma(\text{CN})_p$ %10
38	866	8	26	864	20	32	$v(\text{CC})_{ca}$ %41, $\delta(\text{CCH})_M$ %10, $\delta(\text{ON=O}, \text{CN=O})_N$ %10, $\gamma(\text{CH})_p$ %10
39	880	35	4	924	19	5	$\gamma(\text{CH})_p$ %99
40	898	28	124	921	30	110	$v(\text{ring})_p$ %25, $v(\text{CN})_p$ %11, $\delta(\text{ring})_p$ %32, $v(\text{CN})_A$ %10, $\delta(\text{NC=O}, \text{CNC})_A$ %11

**Table 4.9 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformer (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalga sayıları  $\{v\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Mod	Konf. 1		P.E.D. değerleri (%)*		Konf. 2		P.E.D. değerleri (%)*	
	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)		$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	
41	908	2	1	$\delta(CCH)_M$ %66, $\tau(CC)_M$ %21	907	1	1	$\delta(CCH)_M$ %66, $\tau(CC)_M$ %21
42	943	6	32	$v(CC)_{ca}$ %28, $\delta(CCH)_M$ %21, $v(ring)_p$ %10, $\delta(NC=O, CCO)_A$ %10	930	22	18	$v(CC)_{ch}$ %25, $\delta(CCH)_M$ %12, $v(ring)_p$ %10, $\delta(NC=O, CCO)_A$ %15, $v(CN)_A$ %13
43	944	2	32	$\delta(CCH)_M$ %38, $v(CC)_{ca}$ %33, $\tau(CC)_M$ %12	944	0	26	$\delta(CCH)_M$ %48, $v(CC)_{ca}$ %36, $\tau(CC)_M$ %15
44	984	1	1	$\gamma(CH)_p$ %100	954	6	1	$\gamma(CH)_p$ %100
45	1036	91	227	$\delta(ring)_p$ %30, $v(ring)_p$ %12, $\delta(CH)_p$ %19, $v(CF)_F$ %23	1041	56	262	$\delta(ring)_p$ %33, $v(ring)_p$ %13, $\delta(CH)_p$ %20, $v(CF)_F$ %18
46	1081	28	33	$\delta(CCH)_M$ %55, $\tau(CC)_M$ %19, $v(CC)_{ca}$ %13	1081	22	34	$\delta(CCH)_M$ %56, $\tau(CC)_M$ %19, $v(CC)_{ca}$ %13
47	1087	0	35	$v(CC)_{ca}$ %48, $\delta(CCH)_M$ %24, $\tau(CC)_M$ %12	1086	0	33	$v(CC)_{ca}$ %49, $\delta(CCH)_M$ %24, $\tau(CC)_M$ %12
48	1101	223	250	$v(CF)_F$ %48, $v(ring)_p$ %10, $v(CN)_p$ %10	1110	139	241	$v(CF)_F$ %41, $v(ring)_p$ %15, $v(CN)_p$ %12
49	1118	174	125	$v(ring)_p$ %18, $v(CF)_F$ %21, $\delta(CH)_p$ %11, $v(CN)_A$ %10, $v(CN)_p$ %10	1120	180	50	$v(ring)_p$ %10, $v(CF)_F$ %41, $\delta(CH)_p$ %10, $v(CN)_A$ %10
50	1130	307	32	$v(CF)_F$ %69, $\tau(CC)_F$ %11	1125	317	13	$v(CF)_F$ %60, $\tau(CC)_F$ %10, $v(CN)_A$ %10
51	1136	101	302	$\delta(CH)_p$ %28, $v(CN)_A$ %22, $v(ring)_p$ %10, $\delta(CCH)_M$ %10	1132	102	248	$\delta(CH)_p$ %27, $v(CN)_A$ %17, $v(ring)_p$ %12, $\delta(CCH)_M$ %10
52	1165	21	12	$v(ring)_p$ %16, $\delta(CH)_p$ %27, $\delta(CCH)_M$ %17, $\tau(CC)_M$ %10	1178	6	94	$v(ring)_p$ %20, $\delta(CH)_p$ %42, $\delta(CCH)_M$ %10
53	1172	56	192	$\delta(CCH)_M$ %29, $\delta(CH)_p$ %13, $v(ring)_p$ %10, $v(CC)_{ca}$ %10, $v(CN)_A$ %10, $\tau(CC)_M$ %13	1168	57	120	$\delta(CCH)_M$ %40, $\delta(CH)_p$ %10, $v(CC)_{ca}$ %11, $\tau(CC)_M$ %17
54	1229	98	383	$v(CN)_p$ %22, $v(CC)_p$ %10, $\delta(CH)_p$ %26, $v(ring)_p$ %13, $v(CF)_F$ %10	1222	197	629	$v(CN)_p$ %27, $v(CC)_p$ %10, $\delta(CH)_p$ %21, $v(ring)_p$ %10, $v(CF)_F$ %10, $\delta(CNH)_A$ %10
55	1269	162	258	$\delta(CH)_p$ %36, $v(ring)_p$ %20, $v(CC)_p$ %16, $\delta(ring)_p$ %10	1265	121	334	$\delta(CH)_p$ %37, $v(ring)_p$ %20, $v(CC)_p$ %14, $\delta(ring)_p$ %10
56	1288	1	33	$\delta(CCH)_M$ %50, $tw(CH)_{Ch}$ %36	1287	1	33	$\delta(CCH)_M$ %50, $tw(CH)_{Ch}$ %35



**Table 4.9 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçektendirilmiş dalgasayıları  $\{\nu\}$ , Kırınızı altı şiddet  $\{I(\text{IR})\}$ , Raman şiddet  $\{I(\text{Ra})\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Mod	Konf. 1			Konf. 2			P. E. D. değerleri (%)*
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I(IR)	I(Ra)	
57	1305	260	220	1282	58	18	$\delta(\text{CH})_p$ %33, $\nu(\text{CC})_p$ %10, $\nu(\text{ring})_p$ %38
58	1315	81	447	1327	147	246	$\nu(\text{ring})_p$ %48, $\delta(\text{CCH})_M$ %10, $\delta(\text{CH})_p$ %14, $\nu(\text{CC})_p$ %10, $\nu(\text{CN})_p$ %10
59	1351	142	681	1350	112	478	$\nu(\text{N=O})_N$ %28, $\delta(\text{CCH}, \text{HCH})_M$ %57
60	1344	289	1058	1345	292	999	$\delta(\text{CCH})_M$ %50, $\nu(\text{N=O})_N$ %20, $\nu(\text{CC})_p$ %10, $\nu(\text{ring})_p$ %10
61	1352	18	65	1350	102	437	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_M$ %89
62	1372	9	9	1371	7	10	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_M$ %94
63	1400	22	41	1413	261	116	$\nu(\text{ring})_p$ %30, $\delta(\text{CH})_p$ %19, $\delta(\text{ring})_p$ %10, $\delta(\text{CNH})_A$ %13
64	1440	2	37	1440	2	38	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_M$ %69, $\tau(\text{CC})_M$ %31
65	1447	2	15	1447	2	15	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_M$ %67, $\tau(\text{CC})_M$ %32
66	1456	13	45	1455	12	42	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_M$ %71, $\tau(\text{CC})_M$ %28
67	1467	15	16	1467	21	18	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_M$ %71, $\tau(\text{CC})_M$ %26
68	1498	164	1	1488	5	71	$\delta(\text{CH})_p$ %44, $\nu(\text{ring})_p$ %21, $\delta(\text{ring})_p$ %10, $\delta(\text{CNH})_A$ %31, $\nu(\text{CN})_A$ %10, $\nu(\text{ring})_p$ %16, $\nu(\text{N=O})_N$ %10, $\delta(\text{CH})_p$ %15
69	1519	512	433	1524	350	83	$\nu(\text{N=O})_N$ %74, $\nu(\text{ring})_p$ %10
70	1562	199	57	1561	256	154	$\nu(\text{ring})_p$ %57, $\nu(\text{N=O})_N$ %10, $\delta(\text{CH})_p$ %10, $\delta(\text{CNH})_A$ %10
71	1600	54	614	1599	189	818	$\nu(\text{ring})_p$ %58, $\nu(\text{N=O})_N$ %10, $\delta(\text{CH})_p$ %14
72	1616	105	697	1619	26	647	$\nu(\text{ring})_p$ %62, $\delta(\text{CH})_p$ %15, $\delta(\text{ring})_p$ %10
73	1724	157	309	1727	152	278	$\nu(\text{C=O})_A$ %79, $\delta(\text{CNH})_A$ %10
74	2883	29	96	2883	30	96	$\nu(\text{CH})_M$ %98
75	2904	30	5	2904	30	7	$\nu(\text{CH})_M$ %100

**Table 4.9 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{\nu\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Mod	Konf. 1			P.E.D. değerleri (%)*			Konf. 2			P.E.D. değerleri (%)*		
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$\nu$ (CH) <sub>M</sub>	$\nu$ (CH) <sub>M</sub>	$\nu$ (CH) <sub>M</sub>	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$\nu$ (CH) <sub>M</sub>	$\nu$ (CH) <sub>M</sub>	$\nu$ (CH) <sub>M</sub>
76	2907	17	558	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100			2907	18	559	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %99		
77	2965	14	40	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100			2965	15	39	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100		
78	2967	43	218	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100			2967	43	223	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100		
79	2979	2	17	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100			2980	2	18	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %100		
80	2984	26	127	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %99			2984	25	121	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %99		
81	3074	3	77	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100			3050	8	115	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100		
82	3093	2	87	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100			3097	2	120	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100		
83	3127	12	69	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100			3134	24	44	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100		
84	3479	29	140	$\nu$ (NH) <sub>A</sub> %100			3481	28	145	$\nu$ (NH) <sub>A</sub> %100		

\*  $\nu$  : bağ gerilmesi ,  $\delta$  : düzlemsel açılı bükülmesi ,  $\gamma$  : düzlem dışı açılı bükülmesi ,  $\tau$  : torsiyon, tw : twist, P : Phenyl halkası ; Ch : Aliphatic Zincir, F : Fluoromethyl grubu ; N : Nitro grubu ; A : Amide grubu ; M: Methyl ve Methine grupları.

**Table 4.10:** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalga sayıları  $\{\nu\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri

Mod	Konf. 1		Konf. 2		P.E.D. değerleri (%)*
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	
1	14	0	16	0	$\tau(CC)_{ca}$ %69, $\tau(CH)_{ca}$ %12, $\tau(CN)_p$ %10
2	34	3	34	4	$\tau(CN)_p$ %63, $\tau(CN)_A$ %27
3	41	2	40	1	$\tau(CC)_F$ %33, $\tau(CC)_{ca}$ %6, $\tau(CN)_N$ %17, $\tau(CN)_p$ %9, $\tau(Ring)_p$ %21, $\tau(CN)_A$ %7
4	52	3	51	2	$\tau(CN)_N$ %54, $\tau(CC)_F$ %6, $\tau(CN)_A$ %11, $\tau(CN)_p$ %5, $\tau(Ring)_p$ %9, $\tau(CC)_{ca}$ %5
5	82	1	77	0	$\tau(CC)_F$ %24, $\delta(CC)_p$ %14, $\delta(CN)_p$ %19, $\delta(CNC)_A$ %11, $\delta(CNH)_A$ %6
6	91	1	88	0	$\delta(CN)_p$ %18, $\tau(CC)_F$ %37, $\delta(CNC, CCN)_A$ %13, $\tau(CN)_N$ %12
7	107	0	112	0	$\tau(CN)_p$ %24, $\tau(CN)_A$ %8, $\tau(CN)_N$ %10, $\tau(CC)_F$ %15, $\tau(Ring)_p$ %27, $\tau(CN)_p$ %5
8	151	0	147	0	$\tau(CC)_F$ %25, $\tau(CN)_N$ %13, $\tau(Ring)_p$ %14, $\tau(CN)_p$ %9, $\tau(CC)_p$ %8, $\tau(CN)_A$ %8, $\tau(CN)_A$ %12, $\delta(CCF, FCF)_F$ %8
9	168	1	171	1	$\delta(CC)_p$ %41, $\delta(CN)_p$ %20, $\tau(CN)_N$ %11
10	199	1	200	1	$\delta(CN)_p$ %24, $\delta(CCN, CNC)_A$ %10, $\tau(CC)_M$ %37
11	203	1	205	0	$\tau(CC)_M$ %78
12	214	1	217	0	$\delta(CCN, CNC)_A$ %13, $\nu(CN)_A$ %6, $\nu(CN)_p$ %15, $\nu(CC)_{ca}$ %6, $\nu(ring)_p$ %6, $\delta(ring)_p$ %11, $\delta(CCC)_{ca}$ %8
13	238	3	237	4	$\delta(CCC)_{ca}$ %19, $\tau(CC)_M$ %41, $\tau(CN)_N$ %5, $\tau(CN)_p$ %6
14	242	2	245	3	$\tau(CC)_M$ %51, $\delta(CCC)_{ca}$ %13, $\tau(CC)_M$ %64, $\delta(CCC)_{ca}$ %7

**Table 4.10 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{\nu\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri

Mod	Konf. 1			Konf. 2			P.E.D. değerleri (%)*
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I(IR)	I(Ra)	
15	272	3	36	271	2	29	$\delta(CCF, FCF)_F$ %27, $\delta(CN)_P$ %11, $\delta(ring)_P$ %10, $\delta(CN=O)_N$ %8, $\nu(CN, CC)_P$ %20
16	305	8	6	303	9	16	$\delta(CCC)_{Ca}$ %19, $\delta(CC=O, NC=O)_A$ %17, $\tau(CC)_M$ %34, $\tau(ring)_P$ %2, $\nu(CC)_{Ca}$ %5, $\delta(CNC, CCN)_A$ %6
17	312	1	30	309	1	34	$\delta(CCF)_F$ %12, $\delta(CCC)_{Ca}$ %7, $\tau(ring)_P$ %26, $\tau(CN)_N$ %11, $\tau(CN)_A$ %14, $\gamma(CN)_P$ %8, $\delta(CN=O)_N$ %5, $\tau(CC)_M$ %5
18	325	1	15	329	0	29	$\delta(CCF, FCF)_F$ %46, $\tau(Ring)_P$ %44,
19	349	1	5	403	1	11	$\delta(CN)_P$ %15, $\delta(ring)_P$ %12, $\delta(CCF)_F$ %13, $\delta(CCC)_{Ca}$ %12, $\tau(CC)_{Ca}$ %9, $\nu(CN)_P$ %9
20	381	8	38	365	3	83	$\delta(CCF, FCF)_F$ %29, $\delta(CN=O)_N$ %8, $\nu(CC, CN)_P$ %15, $\tau(ring)_P$ %7, $\nu(ring)_P$ %7
21	413	3	8	381	10	40	$\delta(CN, CC)_P$ %19, $\delta(NC=O, CCN)_A$ %17, $\delta(CCC)_{Ca}$ %11, $\delta(CN=O)_N$ %6, $\nu(CC)_{Ca}$ %5, $\tau(CC)_{Ca}$ %10
22	462	3	47	460	3	31	$\tau(ring)_P$ %64, $\delta(FCF, CCF)_F$ %13, $\gamma(CN)_P$ %6, $\tau(CC)_F$ %6
23	472	3	24	465	1	49	$\delta(FCF)_F$ %15, $\nu(CC)_{Ch}$ %7, $\nu(CN)_P$ %17, $\tau(CC)_F$ %10, $\nu(CN)_A$ %6
24	519	3	12	519	2	11	$\delta(FCF, CCF)_F$ %33, $\nu(CF)_F$ %6, $\delta(CN=O)_N$ %11, $\tau(CC)_F$ %28, $\tau(ring)_P$ %7
25	550	2	20	548	1	33	$\delta(FCF, CCF)_F$ %19, $\nu(CF)_F$ %14, $\delta(CN=O)_N$ %11, $\tau(CC)_F$ %25
							$\delta(CCF, FCF)_F$ %27, $\delta(CN)_P$ %11, $\delta(ring)_P$ %10, $\delta(CN=O)_N$ %8, $\nu(CN, CC)_P$ %20
							$\delta(CCC)_{Ca}$ %22, $\delta(CC=O, NC=O)_A$ %15, $\tau(CC)_M$ %34, $\nu(CC)_{Ca}$ %6
							$\delta(CCF)_F$ %15, $\delta(CCC)_{Ca}$ %6, $\tau(ring)_P$ %27, $\tau(CN)_A$ %13, $\gamma(CN)_P$ %8, $\tau(CN)_N$ %11, $\delta(CN=O)_N$ %6
							$\delta(CCF, FCF)_F$ %42, $\tau(Ring)_P$ %44,
							$\delta(CN, CC)_P$ %30, $\delta(CCF, FCF)_F$ %14, $\tau(ring)_P$ %6, $\delta(CN=O)_N$ %12
							$\delta(CCF, FCF)_F$ %28, $\nu(CC)_P$ %18, $\tau(ring)_P$ %7, $\delta(CCC)_{Ca}$ %5, $\delta(CN)_P$ %5, $\delta(ring)_P$ %8
							$\delta(CN)_P$ %5, $\delta(NC=O, CC=O, CNC)_A$ %20, $\delta(CCC)_{Ca}$ %15, $\nu(CN)_P$ %8, $\tau(CC)_{Ca}$ %16, $\delta(ring)_P$ %6, $\tau(ring)_P$ %6
							$\tau(ring)_P$ %55, $\delta(FCF, CCF)_F$ %9, $\gamma(CN)_P$ %5, $\nu(CN)_P$ %6
							$\delta(FCF, CCF)_F$ %18, $\nu(CC)_{Ca}$ %9, $\nu(CN)_P$ %13, $\tau(CC)_F$ %9, $\delta(CCN)_A$ %7, $\tau(ring)_P$ %12
							$\delta(FCF, CCF)_F$ %34, $\nu(CF)_F$ %6, $\delta(CN=O)_N$ %11, $\tau(ring)_P$ %7, $\tau(CC)_F$ %29
							$\delta(FCF, CCF)_F$ %20, $\nu(CF)_F$ %14, $\delta(CN=O)_N$ %9, $\tau(CC)_F$ %27

**Table 4.10 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/ang-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{v\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri

Mod	Konf. 1		Konf. 2		P.E.D. değerleri (%)*
	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	
26	582	43	580	41	$\gamma(NH)_A$ %100
27	599	7	597	7	$\delta(CN=O)_N$ %20, $\nu(CF)_F$ %10, $\delta(CN, CC)_P$ %15, $\tau(CC)_F$ %10, $\delta(CCF, FCF)_F$ %9
28	656	8	653	6	$\tau(ring)_P$ %17, $\gamma(CN)_P$ %16, $\tau(CC)_F$ %16, $\tau(CN)_P$ %11, $\nu(CF)_F$ %8, $\delta(CCF, FCF)_F$ %11
29	652	3	644	1	$\delta(ring)_P$ %16, $\delta(CC=O)_A$ %10, $\delta(CH)_P$ %6, $\nu(CC)_{ca}$ %6, $\tau(CC)_M$ %8, $\delta(FCF, CCF)_F$ %10
30	662	1	672	9	$\delta(ring)_P$ %33, $\nu(CN)_P$ %10, $\delta(CH)_P$ %11, $\delta(CN)_P$ %8, $\delta(CN=O, ON=O)_N$ %9, $\nu(ring)_P$ %5
31	684	3	681	7	$\nu(CC)_{ca}$ %23, $\delta(ring)_P$ %10, $\nu(CF)_F$ %6, $\delta(FCF, CCF)_F$ %17, $\delta(CCH)_M$ %6, $\tau(CC)_M$ %5, $\delta(CN)_P$ %6
32	723	10	725	6	$\tau(ring)_P$ %40, $\gamma(N=O)_N$ %16, $\tau(CN)_N$ %9, $\tau(CC)_F$ %6, $\delta(CN, CC)_P$ %6
33	747	4	750	3	$\nu(ring)_P$ %10, $\delta(ring)_P$ %10, $\nu(CC)_{ca}$ %7, $\nu(CC)_P$ %6, $\delta(FCF, CCF)_F$ %19, $\nu(CF)_F$ %34
34	752	0	753	1	$\gamma(N=O)_N$ %27, $\gamma(C=O)_A$ %11, $\tau(CC)_{ca}$ %16, $\tau(CN)_A$ %12, $\delta(CCC)_{ca}$ %8, $\nu(CC)_{ca}$ %8, $tw(CH)_7$ , $\tau(CC)_M$ %5
35	781	9	781	16	$\gamma(N=O)_N$ %27, $\tau(CN)_N$ %23, $\tau(ring)_P$ %18, $\gamma(CN)_P$ %7, $\gamma(CH)_P$ %11
				4	$\gamma(NH)_A$ %100
				25	$\delta(CN=O)_N$ %23, $\nu(CF)_F$ %10, $\delta(CN, CC)_P$ %14, $\tau(CC)_F$ %10, $\delta(CCF, FCF)_F$ %9, $\nu(ring)_P$ %5
				27	$\tau(ring)_P$ %22, $\gamma(CN)_P$ %18, $\tau(CC)_F$ %17, $\tau(CN)_P$ %12, $\nu(CF)_F$ %8, $\delta(CCF, FCF)_F$ %10
				23	$\delta(ring)_P$ %18, $\delta(CC=O)_A$ %14, $\delta(CH)_P$ %6, $\nu(CC)_{ca}$ %6, $\tau(CC)_M$ %10, $\nu(CN)_P$ %6, $\delta(CCH)_M$ %7
				13	$\delta(ring)_P$ %28, $\delta(CH)_P$ %10, $\delta(FCF, CCF)_F$ %24, $\nu(CF)_F$ %7, $\nu(ring)_P$ %5
				96	$\nu(CC)_{ca}$ %25, $\delta(ring)_P$ %14, $\delta(CCH)_M$ %7, $\tau(CC)_M$ %6, $\delta(CN)_P$ %19, $\nu(CN)_P$ %6, $\delta(ON=O)_N$ %5
				14	$\tau(ring)_P$ %33, $\gamma(N=O)_N$ %18, $\tau(CN)_c$ %11, $\tau(CC)_F$ %6, $\delta(CN)_P$ %6, $\nu(CF)_F$ %6,
				64	$\nu(CF)_F$ %32, $\nu(ring)_P$ %8, $\delta(ring)_P$ %10, $\nu(CC)_P$ %6, $\delta(FCF, CCF)_F$ %17
				1	$\gamma(N=O)_N$ %26, $\gamma(C=O)_A$ %11, $\nu(CC)_{ca}$ %8, $\tau(CN)_A$ %13, $\delta(CCC)_{ca}$ %8, $tw(CH)$ %7, $\tau(CC)_{ca}$ %17, $\tau(CC)_M$ %6
				34	$\gamma(N=O)_N$ %21, $\tau(CN)_N$ %19, $\tau(ring)_P$ %24, $\gamma(CN)_P$ %7, $\gamma(CH)_P$ %13



**Table 4.10 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{v\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Mod	Konf. 1			Konf. 2			P.E.D. değerleri (%)*
	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$v$ (cm <sup>-1</sup> )	I(IR)	I(Ra)	
36	841	20	159	863	19	27	$\delta(\text{ON}=\text{O}, \text{CN}=\text{O})_{\text{N}} \%42, \nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%16, \nu(\text{N}=\text{O})_{\text{N}} \%9, \nu(\text{CN})_{\text{p}} \%8, \delta(\text{ring})_{\text{p}} \%6$ $\delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%6$
37	877	15	7	846	19	2	$\gamma(\text{CH})_{\text{p}} \%82, \gamma(\text{CN})_{\text{p}} \%7, \tau(\text{CN})_{\text{N}} \%8, \gamma(\text{N}=\text{O})_{\text{N}} \%6$
38	865	11	28	838	14	185	$\nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%45, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%9, \delta(\text{ON}=\text{O}, \text{CN}=\text{O})_{\text{N}} \%11, \nu(\text{CN})_{\text{p}} \%5, \delta(\text{ring})_{\text{p}} \%6, \nu(\text{CN})_{\text{p}} \%6, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%21, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%66, \text{tw}(\text{CH})_{\text{p}} \%8$
39	898	24	100	942	21	13	$\gamma(\text{CH})_{\text{p}} \%69, \nu(\text{ring})_{\text{p}} \%7$
40	897	32	26	922	27	107	$\nu(\text{ring})_{\text{p}} \%17, \nu(\text{CN})_{\text{p}} \%8, \delta(\text{ring})_{\text{p}} \%5, \gamma(\text{CH})_{\text{p}} \%28, \delta(\text{NC}=\text{O}, \text{CNC})_{\text{A}} \%4, \nu(\text{CN})_{\text{A}} \%5$
41	908	2	1	906	1	1	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%7, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%21, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%66, \text{tw}(\text{CH})_{\text{p}} \%8$
42	943	6	36	929	18	18	$\nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%27, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%18, \nu(\text{ring})_{\text{p}} \%10, \delta(\text{NC}=\text{O}, \text{CCO})_{\text{A}} \%11, \nu(\text{CN})_{\text{A}} \%5$
43	944	2	27	944	0	19	$\delta(\text{cch})_{\text{M}} \%40, \nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%35, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%12, \gamma(\text{CH})_{\text{p}} \%100$
44	998	1	2	970	4	1	$\delta(\text{ring})_{\text{p}} \%31, \nu(\text{ring})_{\text{p}} \%12, \delta(\text{CH})_{\text{p}} \%20, \nu(\text{CF})_{\text{F}} \%22$
45	1040	80	228	1044	50	259	$\delta(\text{cch})_{\text{M}} \%31, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%20, \nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%12, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%32$
46	1080	24	29	1080	18	35	$\nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%47, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%25, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%12, \delta(\text{CCC})_{\text{ch}} \%7$
47	1085	0	35	1085	0	34	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%24, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%19, \nu(\text{CC})_{\text{ch}} \%12, \nu(\text{cc})_{\text{ch}} \%48, \delta(\text{CCH})_{\text{M}} \%24, \tau(\text{CC})_{\text{M}} \%12, \delta(\text{CCC})_{\text{ch}} \%7$

**Table 4.10 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{\nu\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri

Mod	Konf. 1		P.E.D. değerleri (%)*		Konf. 2		P.E.D. değerleri (%)*	
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)		$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I(IR)	I(Ra)	
48	1104	188	310	$\nu(CF)_F$ %42, $\nu(\text{ring})_p$ %14, $\nu(CN)_p$ %12, $\delta(\text{ring})_p$ %7	1112	81	305	$\nu(CF)_F$ %27, $\nu(\text{ring})_p$ %22, $\nu(CN)_p$ %15, $\delta(\text{ring})_p$ %6, $\delta(CH)_p$ %6
49	1121	187	99	$\nu(\text{ring})_p$ %16, $\nu(CF)_F$ %27, $\delta(CH)_p$ %13, $\nu(CN)_A$ %8, $\nu(CN)_p$ %5, $\delta(CCH)_M$ %6	1124	218	18	$\nu(\text{ring})_p$ %7, $\nu(CF)_F$ %47, $\delta(CH)_p$ %7, $\nu(CN)_A$ %8
50	1136	261	178	$\nu(CF)_F$ %36, $\tau(CC)_F$ %6, $\nu(CN)_A$ %16, $\delta(CH)_p$ %8, $\delta(CCH)_M$ %8	1131	296	39	$\nu(CF)_F$ %65, $\tau(CC)_F$ %11, $\nu(CN)_A$ %5
51	1137	122	117	$\delta(CH)_p$ %21, $\nu(CN)_A$ %9, $\nu(\text{ring})_p$ %7, $\delta(CCH)_M$ %4, $\nu(CF)_F$ %37, $\tau(CC)_F$ %6	1133	94	182	$\delta(CH)_p$ %24, $\nu(CN)_A$ %17, $\nu(\text{ring})_p$ %11, $\delta(CCH)_M$ %10, $\nu(CF)_F$ %8, $\delta(\text{ring})_p$ %5
52	1165	17	7	$\nu(\text{ring})_p$ %18, $\delta(CH)_p$ %30, $\delta(CCH)_M$ %12, $\tau(CC)_M$ %5, $\nu(CN)_p$ %5, $\nu(CF)_F$ %8	1178	7	93	$\nu(\text{ring})_p$ %18, $\delta(CH)_p$ %39, $\delta(CCH)_M$ %6
53	1173	65	191	$\delta(CCH)_M$ %7, $\delta(CH)_p$ %8, $\nu(\text{ring})_p$ %4, $\nu(CC)_{ca}$ %9, $\nu(CN)_A$ %8, $\tau(CC)_M$ %15, $\delta(CCH)_M$ %28	1170	58	98	$\delta(cch)_M$ %33, $\delta(CH)_p$ %10, $\nu(CC)_{ca}$ %10, $\tau(CC)_M$ %17, $\nu(\text{ring})_p$ %5, $\tau(CC)_{ca}$ %5
54	1230	97	397	$\nu(CN)_p$ %21, $\nu(CC)_p$ %9, $\delta(CH)_p$ %24, $\nu(\text{ring})_p$ %14, $\nu(CF)_F$ %8, $\delta(CNH)_A$ %6	1222	199	650	$\nu(CN)_p$ %26, $\nu(CC)_p$ %10, $\delta(CH)_p$ %20, $\nu(\text{ring})_p$ %8, $\nu(CF)_F$ %9, $\delta(CNH)_A$ %6
55	1268	174	294	$\delta(CH)_p$ %32, $\nu(\text{ring})_p$ %21, $\nu(CC)_p$ %16, $\delta(\text{ring})_p$ %6, $\nu(CF)_F$ %6	1265	126	360	$\delta(CH)_p$ %33, $\nu(\text{ring})_p$ %21, $\nu(CC)_p$ %15, $\delta(\text{ring})_p$ %6, $\nu(CF)_F$ %7
56	1289	1	32	$\delta(CCH)_M$ %40, $\tau w(CH)_{ch}$ %36, $\delta(CCH)_M$ %10, $\tau(CC)_M$ %6	1287	1	32	$\delta(CCH)_M$ %40, $\tau w(CH)_{ca}$ %35, $\nu(CC)_{ca}$ %5, $\delta(CCH)_M$ %10, $\tau(CC)_M$ %6
57	1306	227	186	$\delta(CH)_p$ %50, $\nu(CN)_p$ %13, $\nu(CC)_p$ %10, $\nu(\text{ring})_p$ %12	1282	41	21	$\delta(CH)_p$ %34, $\nu(CC)_p$ %4, $\nu(\text{ring})_p$ %41
58	1312	105	540	$\nu(\text{ring})_p$ %66, $\delta(CCH)_M$ %7, $\nu(CN)_p$ %5	1325	159	283	$\nu(\text{ring})_p$ %45, $\delta(CCH)_M$ %8, $\delta(CH)_p$ %16, $\nu(CC)_p$ %6, $\nu(CN)_p$ %10,
59	1349	45	279	$\nu(N=O)_N$ %30, $\delta(CCH, HCH)_M$ %6, $\nu(CN)_p$ %5, $\nu(\text{ring})_p$ %9, $\delta(CCH)_M$ %25	1347	45	232	$\nu(N=O)_N$ %26, $\delta(CCH, HCH)_M$ %34, $\nu(\text{ring})_p$ %7

**Table 4.10 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d,p) için B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçeklendirilmiş dalgasayıları  $\{\nu\}$ , Kırmızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

P.E.D	Konf. 1			Konf. 2			P.E.D. değerleri (%)*
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	
60	1341	372	1429	1342	429	1602	$\nu(N=O)_N$ %49, $\delta(CCH)_M$ %21, $\delta(ON=O)_N$ %6
61	1355	3	1	1353	3	1	$\delta(HCH, CCH)_M$ %99
62	1375	8	8	1374	6	8	$\delta(HCH, CCH)_M$ %93
63	1399	28	40	1412	259	111	$\nu(ring)_p$ %28, $\delta(CH)_p$ %16, $\delta(ring)_p$ %11, $\nu(CN)_p$ %8, $\delta(CNH)_A$ %9, $\delta(CN)_p$ %6
64	1439	2	37	1440	2	28	$\nu(CN)_p$ %10, $\delta(HCH, CCH)_M$ %69, $\tau(CC)_M$ %30
65	1445	2	9	1445	2	9	$\delta(HCH, CCH)_M$ %68, $\tau(CC)_M$ %32
66	1455	12	33	1454	11	30	$\delta(HCH, CCH)_M$ %72, $\tau(CC)_M$ %28
67	1465	14	14	1466	19	16	$\delta(HCH, CCH)_M$ %71, $\tau(CC)_M$ %25
68	1499	176	1	1490	6	64	$\delta(CH)_p$ %44, $\nu(ring)_p$ %24, $\delta(ring)_p$ %10, $\nu(CN)_p$ %9
69	1517	501	416	1522	345	76	$\delta(CNH)_A$ %32, $\nu(CN)_A$ %5, $\nu(ring)_p$ %16, $\nu(N=O)_N$ %17, $\delta(CH)_p$ %13
70	1552	193	63	1552	254	143	$\nu(N=O)_N$ %71, $\delta(CNH)_A$ %12
71	1598	41	538	1597	179	749	$\nu(ring)_p$ %57, $\nu(N=O)_N$ %5, $\delta(CH)_p$ %11, $\delta(CNH)_A$ %9, $\delta(ring)_p$ %6, $\delta(CN)_p$ %5
72	1614	104	730	1617	23	673	$\nu(ring)_p$ %62, $\delta(CH)_p$ %16, $\delta(ring)_p$ %7, $\delta(CNH)_A$ %6
73	1718	146	325	1721	141	290	$\nu(C=O)_A$ %79, $\delta(CNH)_A$ %7
74	2886	28	93	2886	29	93	$\nu(CH)_M$ %98
75	2908	28	5	2907	28	7	$\nu(CH)_M$ %100
76	2910	16	588	2910	17	588	$\nu(CH)_M$ %100
77	2966	13	39	2966	13	37	$\nu(CH)_M$ %100
78	2968	41	212	2968	42	217	$\nu(CH)_M$ %100
79	2980	1	17	2981	2	18	$\nu(CH)_M$ %100



**Table 4.10 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d,p) için B3LYP/6-31G(d,p) teori düzeylerinde SQM FF yöntemi ile elde edilmiş olan ölçektendirilmiş dalgasayıları  $\{\nu\}$ , Kırmaızı altı şiddet  $\{I(IR)\}$ , Raman şiddet  $\{I(Ra)\}$  ve Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D) değerleri.

Mod	Konf. 1		P.E.D. değerleri (%)*		Konf. 2		P.E.D. değerleri (%)*	
	$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)		$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	I (IR)	I(Ra)	
80	2985	23	122	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %98	2985	23	115	$\nu$ (CH) <sub>M</sub> %98
81	3073	3	75	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100	3049	7	113	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100
82	3093	2	85	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100	3097	2	118	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100
83	3128	12	71	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100	3137	23	45	$\nu$ (CH) <sub>p</sub> %100
84	3475	27	136	$\nu$ (NH) <sub>A</sub> %100	3477	27	142	$\nu$ (CH) <sub>A</sub> %100

\*  $\nu$  : bağ gerilmesi,  $\delta$  : düzlemsel açılı bükülmesi,  $\gamma$  : düzlem dışı açılı bükülmesi,  $\tau$  : torsiyon, tw : twist, P : Phenyl halkası ; Ch : Aliphatic Zincir, F: Fluoromethyl grubu ; N : Nitro grubu ; A : Amide grubu ; M: Methyl ve Methine grupları.

**Tablo 4.11:** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.

Mod #	Deneysel Dalgasayıları (cm <sup>-1</sup> )				Hesaplanan - Konf. 1			Hesaplanan - Konf. 2			İşaretleme (Assignment) #		
	$\nu^{FT-IR}$	$\nu^{FT-Ra}$	$\nu^{Di-Ra-532}$	$\nu^{Di-Ra-785}$	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$		I (IR)	I (Ra)
1	-	-	-	-	11	13	0	354	14	15	0	353	$\tau(CC)_{Ca}$
2	-	-	-	-	32	34	3	41	34	34	4	14	$\tau(CN)_p + \tau(CN)_A$
3	-	-	-	-	42	42	2	177	38	38	2	261	$\tau(CC)_F + \tau(CN)_p + \tau(CN)_N$
4	-	-	51 vs	-	53	53	3	333	52	53	2	399	$\tau(CN)_N + \tau(CN)_p$
5	-	64 vs	-	62 vs	80	81	1	104	75	76	0	73	$\tau(CC)_F$
6	-	-	-	-	89	91	1	32	85	87	0	136	$\delta(CN)_p + \delta(CNC, CCN)_A + \tau(CC)_F$
7 (1)	-	84 vs	-	88 vs	105	106	0	312	110	110	0	165	$\tau(CN)_A + \tau(CN)_N + \tau(CC)_F + \tau(Ring)_p$
8 (2)	-	134 s	-	135 vs	147	148	0	80	143	145	0	161	$\tau(CC)_F + \tau(CN)_N + \tau(CN)_A + \gamma(CN)_p, \gamma(CC)_p$
9 (1)	-	155 m	-	156 m	163	166	0	80	166	169	1	24	$\delta(CC)_p, \delta(CN)_p$
10 (1)	-	176 m	-	177 m	196	199	1	60	197	199	1	13	$\delta(CN)_p + \tau(CC)_M + \delta(CCN, CNC)_A$
11 (1)	-	-	206 sh	203 w	205	205	1	4	209	208	1	2	$\tau(CC)_M$
12	-	226 m	226 w	229 m	211	214	1	120	215	217	0	120	$\delta(CCN, CNC)_A, \nu(CN)_A + \nu(CN)_p, \delta(ring)_p + \nu(CC)_{Ca}$
13	-	-	-	-	236	238	4	15	234	236	4	12	$\delta(CCC)_{Ca} + \tau(CC)_M$
14	-	-	-	-	243	243	2	6	247	248	3	3	$\tau(CC)_M$
15	-	279 w	278 w	280 m	268	272	3	41	267	271	2	33	$\delta(CCF, FCF)_F + \delta(CN)_p, \delta(ring)_p, \nu(CN, CC)_p + \delta(CN=O)_N$
16	-	-	-	-	303	306	6	16	301	304	9	18	$\delta(CCC)_{Ca} + \delta(CC=O, NC=O)_A + \tau(CC)_M$
17	-	-	-	-	306	309	2	23	302	306	1	35	$\delta(CCF)_F + \tau(ring)_p + \delta(CCC)_{Ca} + \tau(CN)_N + \tau(CN)_A + \tau(CC)_M$
18 (2)	-	325 m	322 w	324 m	318	323	1	17	321	326	0	30	$\delta(CCF, FCF)_F + \tau(Ring)_p$
19	-	-	-	-	342	348	1	4	360	402	1	15	$\delta(CN)_p, \delta(ring)_p + \delta(CCF)_F + \delta(CCC)_{Ca}, \tau(CC)_{Ca}$
20 (2)	-	356 w	-	-	376	381	9	37	375	364	3	79	$\delta(CCF, FCF)_F + \delta(CN=O)_N + \nu(CC, CN)_p$
21 (2)	-	390 w	390 w	390 m	407	413	3	8	396	380	9	41	$\delta(CN, CC)_p + \delta(NC=O, CCN)_A, \delta(CCC)_{Ca}, \nu(CC, CN)_{Ca} + \delta(CN=O)_N$
22	458 w	458 m	456 m	458 m	451	456	3	49	449	453	3	44	$\tau(ring)_p + \delta(FCF, CCF)_F$

**Tablo 4.11 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.

Mod #	Deneysel Dalga sayıları (cm <sup>-1</sup> )				Hesaplanan - Konf. 1			Hesaplanan - Konf. 2			İşaretleme (Assignment) #		
	$\nu_{FT-IR}$	$\nu_{FT-Ra}$	$\nu_{Di-Ra-532}$	$\nu_{Di-Ra-785}$	$\nu_{DS}$	$\nu_{SQM}$	I (IR)	I(Ra)	$\nu_{DS}$	$\nu_{SQM}$		I (IR)	I(Ra)
23	478 w	477 w	479 m	480 w	466	471	3	20	459	464	2	33	$\delta(\text{FCF})_F, \tau(\text{CC})_F + \nu(\text{CN})_F + \nu(\text{CC})_{\text{ca}}$
24	523 w	525 w	524 vw	525 w	508	515	3	13	508	515	2	11	$\delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$
25	556 w	556 w	555 w	555 w	541	547	1	23	539	545	1	38	$\delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F, \nu(\text{CF})_F + \delta(\text{CN}=\text{O})_N$
26	658 s	657 m	655 m	658 m	566	567	50	2	561	562	47	3	$\gamma(\text{NH})_A$
27	600 w	599 w	597 w	598 w	590	597	7	23	587	595	7	26	$\delta(\text{CN}=\text{O})_N + \nu(\text{CF})_F, \delta(\text{CCF}, \text{FCF})_F, \tau(\text{CC})_F + \delta(\text{CN}, \text{CC})_F$
28	638 sh	639 m	641 m	638 m	640	645	3	30	637	643	6	20	$\tau(\text{ring})_F, \gamma(\text{CN})_F, \tau(\text{CN})_F + \tau(\text{CC})_F$
29	-	-	-	647 m	645	653	8	23	638	645	2	36	$\delta(\text{ring})_F, \delta(\text{CH})_F + \delta(\text{CC}=\text{O})_A + \nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \tau(\text{CC})_M + \delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$
30	-	-	-	-	652	662	1	16	660	671	9	12	$\delta(\text{ring})_F, \nu(\text{CN})_F, \delta(\text{CH})_F, \delta(\text{CN})_F + \delta(\text{CN}=\text{O})_N$
31	676 sh	680 m	679 w	680 m	677	683	4	97	676	682	8	95	$\nu(\text{cc})_{\text{ca}} + \delta(\text{ring})_F + \nu(\text{CF})_F, \delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F + \delta(\text{CCH})_M, \tau(\text{CC})_M$
32	714 s	712 w	712 w	713 w	706	712	9	37	706	713	6	9	$\tau(\text{ring})_F + \gamma(\text{N}=\text{O})_N, \tau(\text{CN})_F + \tau(\text{CC})_F + \delta(\text{CN}, \text{CC})_F$
33	-	741 vw	741 vw	743 w	739	744	4	54	740	745	2	63	$\nu(\text{CF})_F + \nu(\text{ring})_F, \delta(\text{ring})_F, \nu(\text{CC})_F, \nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$
34	-	-	-	-	741	745	0	1	743	747	1	1	$\gamma(\text{N}=\text{O})_N + \gamma(\text{C}=\text{O})_A, \%11, \tau(\text{CN})_A + \tau(\text{CC})_{\text{ca}},$
35 (2)	755 s	759 m	758 m	762 m	762	768	9	23	760	766	17	41	$\gamma(\text{N}=\text{O})_N, \tau(\text{CN})_N + \tau(\text{ring})_F, \gamma(\text{CN})_F, \gamma(\text{CH})_F$
36	840 s	840 m	849 m	841 m	832	842	18	133	830	840	14	144	$\delta(\text{ON}=\text{O}, \text{CN}=\text{O})_N, \nu(\text{N}=\text{O})_N + \nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \nu(\text{CN})_F$
37	863 s	865 sh	862 w	865 w	862	865	19	8	832	833	22	12	$\gamma(\text{CH})_F$
38	-	874 w	874 w	875 w	863	866	8	26	857	864	20	32	$\nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \delta(\text{CCH})_M + \delta(\text{ON}=\text{O}, \text{CN}=\text{O})_N, \gamma(\text{CH})_F$
39	-	-	-	-	879	880	35	4	916	924	19	5	$\gamma(\text{CH})_F$
40	903 s	900 m	900 m	902 m	892	898	28	124	916	921	30	110	$\nu(\text{ring})_F, \delta(\text{ring})_F, \nu(\text{CN})_F, \nu(\text{CN})_A, \delta(\text{NC}=\text{O}, \text{CNC})_A$
41	-	913 sh	913 sh	915 vw	918	908	2	1	923	907	1	1	$\delta(\text{CCH})_M, \tau(\text{CC})_M$
42	931 w	934 vw	932 vw	934 vw	940	943	6	32	927	930	22	18	$\nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \delta(\text{CCH})_M + \delta(\text{NC}=\text{O}, \text{CC}=\text{O})_A$

**Tablo 4.11 (Devam) : Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.**

* No	Deneysel Dalgasayıları (cm <sup>-1</sup> )				Hesaplanan - Konf. 1				Hesaplanan - Konf. 2				İşaretleme (Assignment) #
	$\nu^{FT-IR}$	$\nu^{FT-Ra}$	$\nu^{Dis-Ra}$	$\nu^{Dis-Ra-785}$	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	
43	946 w	946 w	946 w	949 w	951	944	2	32	951	944	0	26	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}} + \nu(\text{CC})_{\text{ca}}$
44	963 w	965 w	964 vw	966 vw	983	984	1	1	953	954	6	1	$\gamma(\text{CH})_{\text{p}}$
45	1040 s	1040 s	1039 s	1042 s	1026	1036	91	227	1030	1041	56	262	$\delta(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}} + \nu(\text{CF})_{\text{F}}$
46	1093 sh	-	-	1094 vw	1089	1081	28	33	1088	1081	22	34	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}}, \tau(\text{CC})_{\text{M}} + \nu(\text{CC})_{\text{ca}}$
47	-	-	-	-	1090	1087	0	35	1090	1086	0	33	$\nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \delta(\text{CCH})_{\text{M}}, \tau(\text{CC})_{\text{M}}$
48	1103 s	1104 m	1105 sh	1105 w	1097	1101	223	250	1106	1110	139	241	$\nu(\text{CF})_{\text{F}} + \nu(\text{ring})_{\text{p}}, \nu(\text{CN})_{\text{p}}$
49	1125 sh	1125 s	1122 s	1124 s	1115	1118	174	125	1117	1120	180	50	$\nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{CN})_{\text{p}} + \nu(\text{CF})_{\text{F}} + \nu(\text{CN})_{\text{A}}$
50	1140 vs	-	-	-	1128	1130	307	32	1122	1125	317	13	$\nu(\text{CF})_{\text{F}}$
51	1147 s	1143 m	1144 m	1143 m	1133	1136	101	302	1128	1132	102	248	$\delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}} + \nu(\text{CN})_{\text{A}}, \delta(\text{CCH})_{\text{M}}$
52	1186 s	1187 m	1187 m	1188 m	1161	1165	21	12	1169	1178	6	94	$\nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}} + \delta(\text{CCH})_{\text{M}}, \tau(\text{CC})_{\text{M}}$
53	1174 s	1175 sh	1175 sh	1175 vw	1176	1172	56	192	1176	1168	57	120	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}}, \tau(\text{CC})_{\text{M}} + \delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}} + \nu(\text{CC})_{\text{ca}} + \nu(\text{CN})_{\text{A}}$
54 (2)	1244 s	1243 s	1243 s	1245 s	1225	1229	98	383	1217	1222	197	629	$\nu(\text{CN})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{CC})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}} + \nu(\text{CF})_{\text{F}}$
55	1275 s	1274 m	1273 w	1275 w	1262	1269	162	258	1258	1265	121	334	$\delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}}, \nu(\text{CC})_{\text{p}}, \delta(\text{ring})_{\text{p}}$
56	-	-	-	1287 vw	1298	1288	1	33	1277	1287	1	33	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}} + \text{tw}(\text{CH})_{\text{ca}}$
57 (1)	1319 vs	-	-	-	1299	1305	260	220	1297	1282	58	18	$\delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{CN})_{\text{p}}, \nu(\text{CC})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}}$
58	1324 sh	1318 s	1318 s	1319 s	1315	1315	81	447	1326	1327	147	246	$\nu(\text{ring})_{\text{p}}$
59	1352 sh	-	-	1355 sh	1346	1351	142	681	1346	1350	112	478	$\nu(\text{N}=\text{O})_{\text{N}} + \delta(\text{CCH}, \text{HCH})_{\text{M}} + \nu(\text{CN})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}}$
60	1345 vs	1345 vs	1344 vs	1345 vs	1357	1344	289	1058	1357	1345	292	999	$\delta(\text{CCH})_{\text{M}}, \nu(\text{N}=\text{O})_{\text{N}}, \nu(\text{CC})_{\text{p}}$
61	-	-	-	-	1369	1352	18	65	1367	1350	102	437	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_{\text{M}}$
62	1372 sh	1374 sh	-	1372 sh	1387	1372	9	9	1387	1371	7	10	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_{\text{M}}$
63	1391 m	1393 w	1398 w	1394 w	1392	1400	22	41	1405	1413	261	116	$\nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}}, \delta(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CNH})_{\text{A}}$
64	-	1424 w	1424 w	1424 w	1453	1440	2	37	1453	1440	2	38	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_{\text{M}} + \tau(\text{CC})_{\text{M}}$
65	1445 w	1447 w	1448 w	1448 m	1460	1447	2	15	1460	1447	2	15	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_{\text{M}} + \tau(\text{CC})_{\text{M}}$

**Tablo 4.11 (Devam) :** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-311++G(d,p) teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.

Mod	Deneysel Dalga sayıları (cm <sup>-1</sup> )			Hesaplanan - Konf. 1			Hesaplanan - Konf. 2			İşaretleme (Assignment) #			
	$\nu^{FT-IR}$	$\nu^{FT-Ra}$	$\nu^{D3s-Ra-532}$	$\nu^{D3s-Ra-785}$	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	$\nu^{DS}$		$\nu^{SQM}$	I (IR)	I (Ra)
66		1467 w	1469 w	1469 m	1469	1456	13	45	1468	1455	12	42	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_{\text{M}} + \tau(\text{CC})_{\text{M}}$
67	1470 m	-	-	-	1481	1467	15	16	1477	1467	21	18	$\delta(\text{HCH}, \text{CCH})_{\text{M}} + \tau(\text{CC})_{\text{M}}$
68	1495 s	1495 w	1496 m	1496 m	1489	1498	164	1	1481	1488	5	71	$\delta(\text{CH})_{\text{p}}, \nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{ring})_{\text{p}}$
69 (1)	1519 vs	1507 w	1506 sh	1507 m	1512	1519	512	433	1516	1524	350	83	$\delta(\text{CNH})_{\text{A}}, \nu(\text{CN})_{\text{A}} + \nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}} + \nu(\text{N=O})_{\text{N}}$
70 (2)	1542 vs	1540 s	1543 s	1542 s	1560	1562	199	57	1560	1561	256	154	$\nu(\text{N=O})_{\text{N}}$
71 (2)	1598 s	1596 s	1596 s	1598 vs	1594	1600	54	614	1594	1599	189	818	$\nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}} + \nu(\text{N=O})_{\text{N}}$
72 (1)	1612 s	1609 s	1609 s	1612 vs	1611	1616	105	697	1613	1619	26	647	$\nu(\text{ring})_{\text{p}}, \delta(\text{CH})_{\text{p}}, \delta(\text{ring})_{\text{p}}$
73	1716 vs	1721 s	1720 m	1722 m	1723	1724	157	309	1726	1727	152	278	$\nu(\text{C=O})_{\text{A}}$
74	2882 m	2878 w	2875 m	-	2889	2883	29	96	2889	2883	30	96	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
75	2907 m	-	-	-	2910	2904	30	5	2909	2904	30	7	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
76	-	2909 m	2904 m	-	2912	2907	17	558	2912	2907	18	559	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
77	-	-	-	-	2971	2965	14	40	2970	2965	15	39	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
78	2942 m	2946 m	2943 m	-	2973	2967	43	218	2973	2967	43	223	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
79	-	-	-	-	2985	2979	2	17	2985	2980	2	18	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
80	2984 m	2984 m	2981 m	-	2989	2984	26	127	2990	2984	25	121	$\nu(\text{CH})_{\text{M}}$
81	3055 m	3056 w	3052 m	-	3067	3074	3	77	3044	3050	8	115	$\nu(\text{CH})_{\text{p}}$
82	-	3081 m	3077 m	-	3086	3093	2	87	3090	3097	2	120	$\nu(\text{CH})_{\text{p}}$
83	3128 m	3127 m	3135 m	-	3120	3127	12	69	3127	3134	24	44	$\nu(\text{CH})_{\text{p}}$
84	3360 vs	3364 m	3358 s	-	3472	3479	29	140	3473	3481	28	145	$\nu(\text{NH})_{\text{A}}$

\* Konf.1 ve Konf.2 için karşılık gelen titreşim modları. (1) : Yalnızca Konf.1 ile ilişkilendirilen işaretleme; (2) : yalnızca Konf.2 ile ilişkilendirilen işaretleme.

# Mod tanımlamaları hesaplanan P.E.D. değerlerine göre (bakınız Tablo 4.9) verilmiştir.  $\nu$  : bağ gerilmesi,  $\delta$  : düzlemsel açılı bükülmesi,  $\gamma$  : düzlem dışı açılı bükülmesi,  $\tau$  : torsiyon, tw : twist, P : Phenyl halkası; Ch : Aliphatic Zincir; F: Fluoromethyl grubu; N : Nitro grubu; A : Amide grubu; M: Methyl ve Methine grupları.



**Tablo 4.12:** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/6-31G(d,p) teorî düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.

* Mod	Deneysel Dalgasayıları (cm <sup>-1</sup> )			Hesaplanan - Konf. 1			Hesaplanan - Konf. 2			İşaretleme (Assignment) #		
	ν <sup>FT-IR</sup>	ν <sup>FT-Ra</sup>	ν <sup>Dib-Ra-532</sup>	ν <sup>DS</sup>	ν <sup>SQM</sup>	I (IR)	I (Ra)	ν <sup>DS</sup>	ν <sup>SQM</sup>		I (IR)	I (Ra)
			ν <sup>Dib-Ra-785</sup>									
1	-	-	-	14	14	0	359	16	16	0	386	τ(CC) <sub>ca</sub> + τw(CH)
2	-	-	-	33	34	3	39	33	34	4	12	τ(CN) <sub>p</sub> , τ(Ring) <sub>p</sub> + τ(CN) <sub>A</sub>
3	-	-	-	40	41	2	236	39	40	1	271	τ(CC) <sub>F</sub> + τ(CN) <sub>N</sub> + τ(CN) <sub>p</sub> , τ(Ring) <sub>p</sub>
4	-	-	51 vs	52	52	3	279	51	51	2	382	τ(CN) <sub>c</sub> + τ(CN) <sub>p</sub> , τ(Ring) <sub>p</sub> + τ(CN) <sub>A</sub>
5	-	64 vs	62 vs	81	82	1	90	75	77	0	65	τ(CC) <sub>F</sub> + δ(CC) <sub>p</sub> , δ(CN) <sub>p</sub>
6	-	-	-	90	91	1	32	86	88	0	123	δ(CN) <sub>p</sub> + τ(CC) <sub>F</sub> + δ(CNC, CCN) <sub>A</sub>
7	-	84 vs	88 vs	105	107	0	293	111	112	0	157	τ(CN) <sub>A</sub> + τ(CN) <sub>N</sub> + τ(CC) <sub>F</sub> + τ(Ring) <sub>p</sub>
8 (d)	-	134 s	135 vs	149	151	0	63	145	147	0	140	τ(CC) <sub>F</sub> + τ(CN) <sub>N</sub> + τ(Ring) <sub>p</sub>
9 (d)	-	155 m	156 m	165	168	1	81	168	171	1	24	δ(CC) <sub>p</sub> , δ(CN) <sub>p</sub> + τ(CN) <sub>N</sub>
10 (d)	-	176 m	177 m	198	199	1	42	198	200	1	11	δ(CN) <sub>p</sub> + δ(CCN, CNC) <sub>A</sub> + τ(CC) <sub>M</sub>
11 (d)	-	206 sh	203 w	204	203	1	13	206	205	0	1	τ(CC) <sub>M</sub>
12	-	226 m	229 m	212	214	1	137	215	217	0	130	δ(CCN, CNC) <sub>A</sub> + ν(CN) <sub>p</sub> , δ(ring) <sub>p</sub>
13	-	-	-	237	238	3	12	235	237	4	11	δ(CCC) <sub>ca</sub> + τ(CC) <sub>M</sub>
14	-	-	-	242	242	2	8	245	245	3	4	τ(CC) <sub>M</sub> + δ(CCC) <sub>ca</sub>
15	-	279 w	280 m	268	272	3	36	267	271	2	29	δ(CCF, FCF) <sub>F</sub> + δ(CN) <sub>p</sub> , δ(ring) <sub>p</sub> , ν(CN, CC) <sub>p</sub>
16	-	-	-	303	305	8	6	300	303	9	16	δ(CCC) <sub>ca</sub> + δ(CC=O, NC=O) <sub>A</sub> + τ(CC) <sub>M</sub>
17	-	-	-	307	312	1	30	304	309	1	34	δ(CCF) <sub>F</sub> + τ(ring) <sub>p</sub> + τ(CN) <sub>ca</sub> + τ(CN) <sub>A</sub>
18 (d)	-	325 m	324 m	320	325	1	15	323	329	0	29	δ(CCF, FCF) <sub>F</sub> + τ(Ring) <sub>p</sub>
19	-	-	-	343	349	1	5	361	403	1	11	δ(CN) <sub>p</sub> , δ(ring) <sub>p</sub> + δ(CCF) <sub>F</sub> + δ(CCC) <sub>ca</sub>
20 (d)	-	356 w	-	377	381	8	38	377	365	3	83	δ(CCF, FCF) <sub>F</sub> + ν(CC, CN) <sub>p</sub>
21 (d)	-	390 w	390 m	407	413	3	8	396	381	10	40	δ(CN, CC) <sub>p</sub> + δ(NC=O, CCN) <sub>A</sub> + δ(CCC) <sub>ca</sub>
22	458 w	458 m	456 m	455	462	3	47	453	460	3	31	τ(ring) <sub>p</sub> + δ(FCF, CCF) <sub>F</sub>
23	478 w	477 w	480 w	467	472	3	24	460	465	1	49	δ(FCF) <sub>F</sub> , τ(CC) <sub>F</sub> + ν(CN) <sub>p</sub>
24	523 w	525 w	524 vw	511	519	3	12	511	519	2	11	δ(FCF, CCF) <sub>F</sub> , τ(CC) <sub>F</sub> + δ(CN=O) <sub>N</sub>
25	556 w	556 w	555 w	543	550	2	20	541	548	1	33	δ(FCF, CCF) <sub>F</sub> , τ(CC) <sub>F</sub> , ν(CF) <sub>F</sub> + δ(CN=O) <sub>N</sub>
26	658 s	657 m	655 m	580	582	43	2	577	580	41	4	γ(NH) <sub>A</sub>
27	600 w	599 w	598 w	592	599	7	18	589	597	7	25	δ(CN=O) <sub>N</sub> + δ(CN, CC) <sub>p</sub> + ν(CF) <sub>F</sub>
28	638 sh	639 m	641 m	647	656	8	43	638	653	6	27	τ(ring) <sub>p</sub> , γ(CN) <sub>p</sub> , τ(CN) <sub>p</sub> + τ(CC) <sub>F</sub> , δ(CCF, FCF) <sub>F</sub>
29	-	-	647 m	645	652	3	9	645	644	1	23	δ(ring) <sub>p</sub> + δ(CC=O) <sub>A</sub> + δ(FCF, CCF) <sub>F</sub>

**Tablo 4.12 (Devam):** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.

* Mod	Deneysel Dalgasayıları (cm <sup>-1</sup> )			Hesaplanan - Konf. 1			Hesaplanan - Konf. 2			İşaretleme (Assignment) #		
	$\nu^{FT-IR}$	$\nu^{FT-Ra}$	$\nu^{Dis-Ra-532}$	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	$\nu^{DS}$	$\nu^{SQM}$		I (IR)	I (Ra)
30	-	-	-	652	662	1	15	662	672	9	13	$\delta(\text{ring})_p, \nu(\text{CN})_p, \delta(\text{CH})_p$
31	676 sh	680 m	679 w	679	684	3	113	677	681	7	96	$\nu(\text{CC})_{ca} + \delta(\text{ring})_p + \delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F$
32	714 s	712 w	713 w	713	723	10	21	716	725	6	14	$\tau(\text{ring})_p + \gamma(\text{N}=\text{O})_N$
33	-	741 vw	741 vw	743	747	4	59	744	750	3	64	$\nu(\text{ring})_p, \delta(\text{ring})_p + \delta(\text{FCF}, \text{CCF})_F, \nu(\text{CF})_F$
34	-	-	-	745	752	0	1	746	753	1	1	$\gamma(\text{N}=\text{O})_N + \gamma(\text{C}=\text{O})_A, \tau(\text{CN})_A + \tau(\text{CC})_{ca}$
35 (2)	755 s	759 m	758 m	771	781	9	18	772	781	16	34	$\gamma(\text{N}=\text{O})_N, \tau(\text{CN})_N + \tau(\text{ring})_p, \gamma(\text{CH})_p$
36	840 s	840 m	841 m	831	841	20	159	840	863	19	27	$\delta(\text{ON}=\text{O}), \nu(\text{CN})_N + \nu(\text{CC})_{ca}$
37	863 s	865 sh	862 w	871	877	15	7	831	846	19	2	$\gamma(\text{CH})_p$
38 (2)	-	874 w	874 w	863	865	11	28	858	838	14	185	$\nu(\text{CC})_{ca} + \delta(\text{ON}=\text{O}), \nu(\text{CN})_N$
39	-	-	-	894	898	24	100	917	942	21	13	$\gamma(\text{CH})_p$
40	903 s	900 m	900 m	893	897	32	26	917	922	27	107	$\nu(\text{ring})_p, \gamma(\text{CH})_p$
41	-	913 sh	913 sh	919	908	2	1	938	906	1	1	$\tau(\text{CC})_M, \delta(\text{CCH})_M$
42	931 w	934 vw	932 vw	942	943	6	36	927	929	18	18	$\nu(\text{CC})_{ca} + \delta(\text{CCH})_M + \delta(\text{NC}=\text{O}), \nu(\text{CC}=\text{O})_A$
43	946 w	946 w	946 w	953	944	2	27	953	944	0	19	$\delta(\text{CCH})_M, \tau(\text{CC})_M + \nu(\text{CC})_{ca}$
44	963 w	965 w	964 vw	995	998	1	2	967	970	4	1	$\gamma(\text{CH})_p$
45	1040 s	1040 s	1039 s	1030	1040	80	228	1035	1044	50	259	$\delta(\text{ring})_p, \nu(\text{ring})_p, \delta(\text{CH})_p + \nu(\text{CF})_F$
46	1093 sh	-	-	1089	1080	24	29	1089	1080	18	35	$\delta(\text{CCH})_M, \tau(\text{CC})_M + \nu(\text{CC})_{ca} + \delta(\text{CCH})_M$
47	-	-	-	1090	1085	0	35	1089	1085	0	34	$\nu(\text{CC})_{ca} + \delta(\text{CCH})_M, \tau(\text{CC})_M$
48*	1125 sh	1125 s	1122 s	1101	1104	188	310	1110	1112	81	305	$\nu(\text{CF})_F + \nu(\text{ring})_p, \nu(\text{CN})_p$
49*	1103 s	1104 m	1105 sh	1118	1121	187	99	1122	1124	218	18	$\nu(\text{ring})_p, \delta(\text{CH})_p + \nu(\text{CF})_F$
50	1140 vs	-	-	1134	1136	261	178	1129	1131	296	39	$\nu(\text{CF})_F + \nu(\text{CN})_A$
51	1147 s	1143 m	1144 m	1135	1137	122	117	1132	1133	94	182	$\delta(\text{CH})_p + \nu(\text{CF})_F$
52	1186 s	1187 m	1187 m	1161	1165	17	7	1170	1178	7	93	$\nu(\text{ring})_p, \delta(\text{CH})_p + \delta(\text{CCH})_M$
53	1174 s	1175 sh	1175 sh	1178	1173	65	191	1179	1170	58	98	$\tau(\text{CC})_M, \delta(\text{CCH})_M$
54 (2)	1244 s	1243 s	1243 s	1226	1230	97	397	1219	1222	199	650	$\nu(\text{CN})_p, \delta(\text{CH})_p + \nu(\text{ring})_p$
55	1275 s	1274 m	1273 w	1263	1268	174	294	1259	1265	126	360	$\delta(\text{CH})_p, \nu(\text{ring})_p, \nu(\text{CO})_p$
56	-	-	-	1303	1289	1	32	1277	1287	1	32	$\delta(\text{CCH})_M + \text{tw}(\text{CH})_{ca} + \delta(\text{CCH})_M$
57 (2)	1319 vs	-	-	1300	1306	227	186	1301	1282	41	21	$\delta(\text{CH})_p, \nu(\text{CN})_p, \nu(\text{CC})_p, \nu(\text{ring})_p$
58	1324 sh	1318 s	1318 s	1312	1312	105	540	1325	1325	159	283	$\nu(\text{ring})_p$

**Tablo 4.12 (Devam ):** Flutamide molekülünün belirlenen en kararlı iki konformeri (Konf. 1 ve Konf. 2) için B3LYP/aug-cc-pvtZ teori düzeylerinde elde edilen titreşimsel spektral verilerin deneysel olarak gözlenen IR ve Raman spektrum verileri ile karşılaştırılması.

* D Q Σ	Deneysel Dalgasayıları (cm <sup>-1</sup> )				Hesaplanan - Konf. 1				Hesaplanan - Konf. 2				İşaretleme (Assignment) #
	$\nu_{FT-IR}$	$\nu_{FT-Ra}$	$\nu_{Dis-Ra-532}$	$\nu_{Dis-Ra-785}$	$\nu_{DS}$	$\nu_{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	$\nu_{DS}$	$\nu_{SQM}$	I (IR)	I (Ra)	
59	1352 sh	-	-	1355 sh	1343	1349	45	279	1342	1347	45	232	$\nu(N=O)_N + \delta(CCH)_M$
60	1345 vs	1345 vs	1344 vs	1345 vs	1357	1341	372	1429	1357	1342	429	1602	$\nu(N=O)_N + \delta(CCH)_M$
61	-	-	-	-	1371	1355	3	1	1369	1353	3	1	$\delta(HCH, CCH)_M$
62	1372 sh	1374 sh	-	1372 sh	1388	1375	8	8	1390	1374	6	8	$\delta(HCH, CCH)_M$
63	1391 m	1393 w	1398 w	1394 w	1394	1399	28	40	1405	1412	259	111	$\nu(ring)_p, \delta(CH)_p, \delta(ring)_p + \delta(CNH)_A$
64	-	1424 w	1424 w	1424 w	1454	1439	2	37	1454	1440	2	28	$\delta(HCH, CCH)_M, \tau(CC)_M$
65	1445 w	1447 w	1448 w	1448 m	1460	1445	2	9	1460	1445	2	9	$\delta(HCH, CCH)_M, \tau(CC)_M$
66	1470 m	1467 w	1469 w	1469 m	1470	1455	12	33	1469	1454	11	30	$\delta(HCH, CCH)_M, \tau(CC)_M$
67	1495 s	1495 w	1496 m	1496 m	1481	1465	14	14	1480	1466	19	16	$\delta(HCH, CCH)_M, \tau(CC)_M$
68	1519 vs	1507 w	1506 sh	1507 m	1490	1499	176	1	1482	1490	6	64	$\delta(CH)_p, \nu(ring)_p, \delta(ring)_p$
69 (1)	1542 vs	1540 s	1543 s	1542 s	1511	1517	501	416	1515	1522	345	76	$\delta(CNH)_A + \nu(ring)_p, \delta(CH)_p + \nu(N=O)_N$
70 (2)	1598 s	1596 s	1596 s	1598 vs	1551	1552	193	63	1551	1552	254	143	$\nu(N=O)_N + \delta(CNH)_A$
71 (2)	1612 s	1609 s	1609 s	1612 vs	1593	1598	41	538	1592	1597	179	749	$\nu(ring)_p, \delta(CH)_p$
72 (1)	1716 vs	1721 s	1720 m	1722 m	1610	1614	104	730	1613	1617	23	673	$\nu(ring)_p, \delta(CH)_p$
73	2882 m	2878 w	2875 m	-	1719	1718	146	325	1721	1721	141	290	$\nu(C=O)_A$
74	2907 m	-	-	-	2944	2886	28	93	2944	2886	29	93	$\nu(CH)_M$
75	-	-	-	-	2966	2908	28	5	2966	2907	28	7	$\nu(CH)_M$
76	-	2909 m	2904 m	-	2969	2910	16	588	2969	2910	17	588	$\nu(CH)_M$
77	-	-	-	-	3026	2966	13	39	3026	2966	13	37	$\nu(CH)_M$
78	2942 m	2946 m	2943 m	-	3028	2968	41	212	3028	2968	42	217	$\nu(CH)_M$
79	-	-	-	-	3041	2980	1	17	3041	2981	2	18	$\nu(CH)_M$
80	2984 m	2984 m	2981 m	-	3045	2985	23	122	3045	2985	23	115	$\nu(CH)_M$
81	3055 m	3056 w	3052 m	-	3125	3073	3	75	3101	3049	7	113	$\nu(CH)_p$
82	-	3081 m	3077 m	-	3146	3093	2	85	3150	3097	2	118	$\nu(CH)_p$
83	3128 m	3127 m	3135 m	-	3123	3128	12	71	3132	3137	23	45	$\nu(CH)_p$
84	3360 vs	3364 m	3358 s	-	3469	3475	27	136	3471	3477	27	142	$\nu(NH)_A$

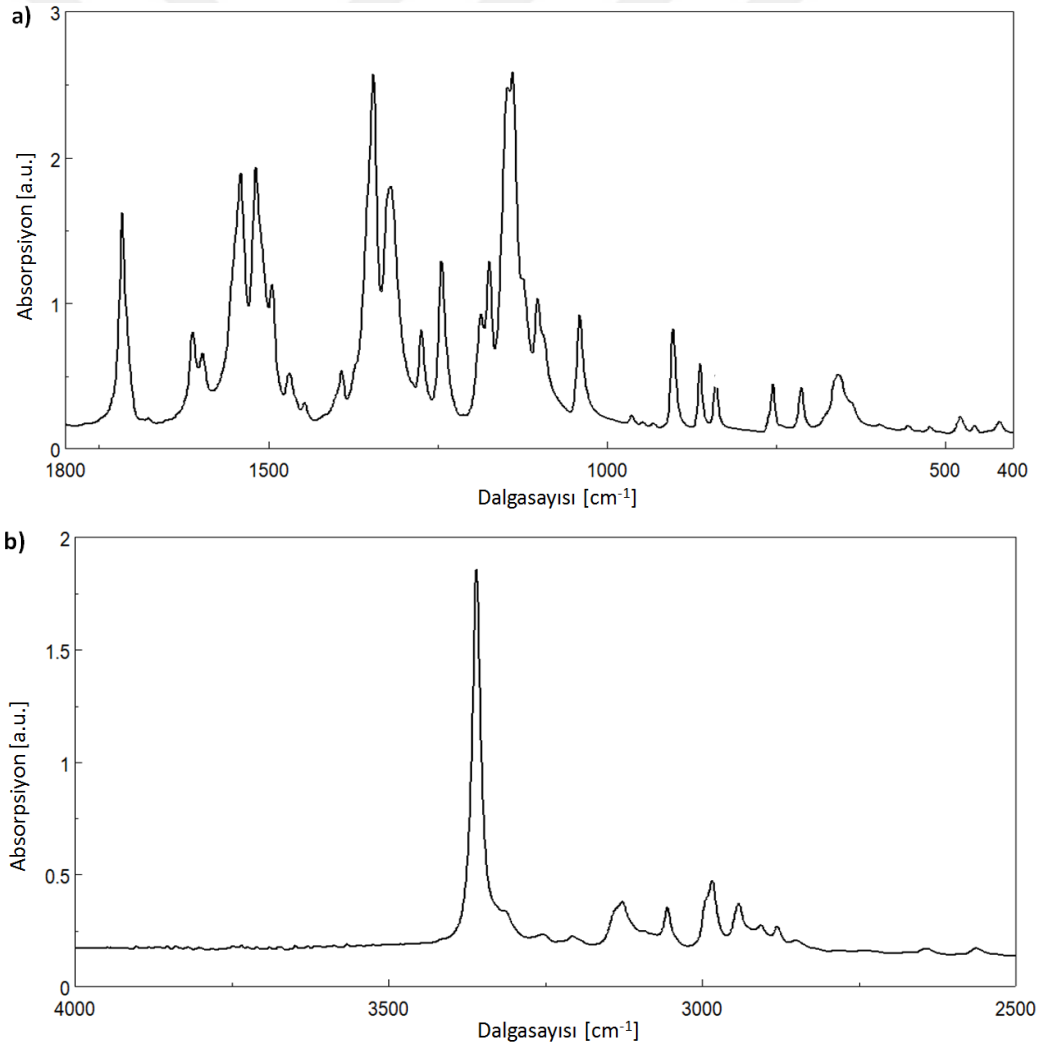
\* Konf.1 ve Konf.2 için karşılık gelen titreşim modları. (1) : Yalnızca Konf.1 ile ilişkilendirilen işaretleme; (2) : yalnızca Konf.2 ile ilişkilendirilen işaretleme.

# Mod tanımlamaları hesaplanan P.E.D. değerlerine göre (bakınız Tablo 4.9) verilmiştir.  $\nu$  : bağ gerilmesi,  $\delta$  : düzlemsel açılı bükülmesi,  $\gamma$  : düzlemsel dışı açılı bükülmesi,  $\tau$  : torsiyon,  $\omega$  : twist, P : Phenyl halkası; Ch : Aliphatic Zincir; F: Fluoromethyl grubu; N : Nitro grubu; A : Amid grubu; M: Methyl ve Methine grupları.



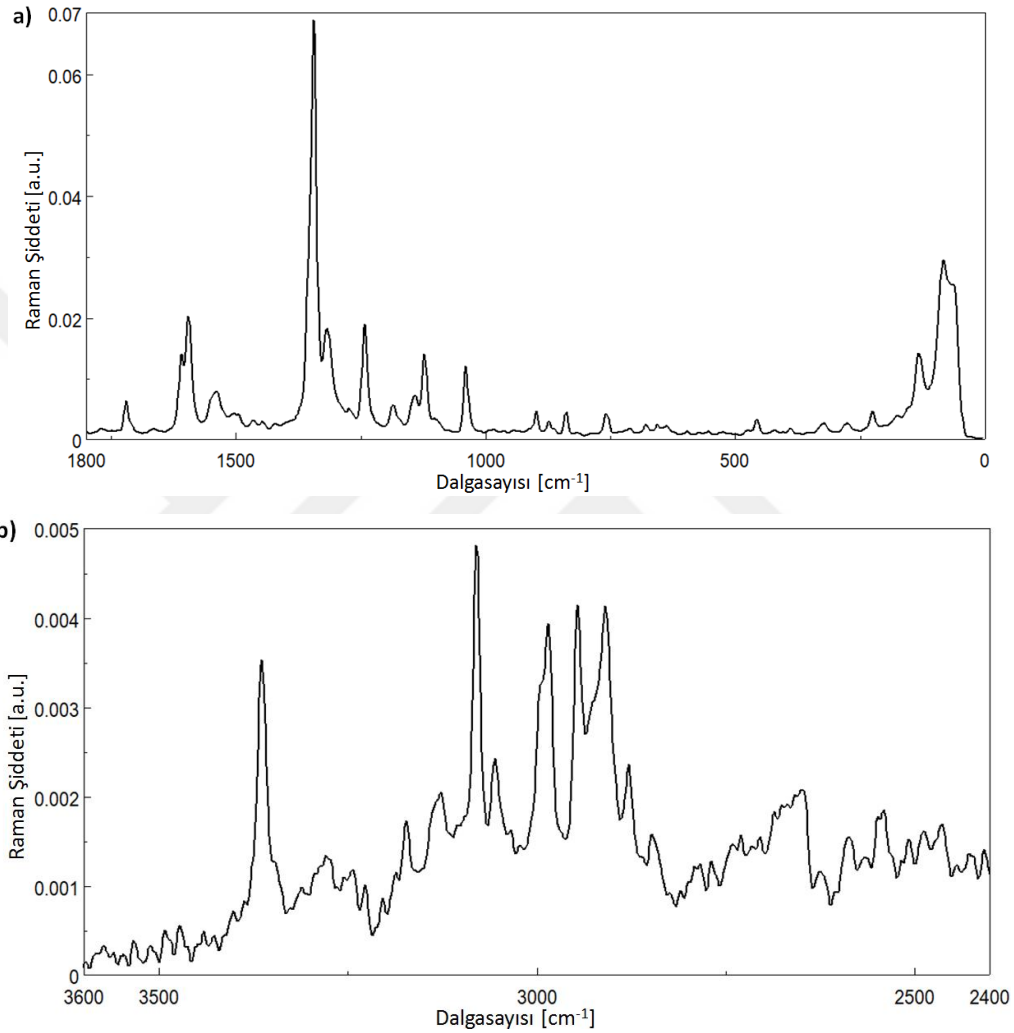
## 4.2. DENEYSEL BULGULAR

Bu tez çalışmasındaki deneysel bulgularımız flutamide molekülünün oda sıcaklığında kaydedilen “FT-IR”, “Dispersif Micro Raman” ve “FT-Raman” spektrumlarından oluşmaktadır. Spektrumlarda gözlenen temel bandlar ve bunlar için önerilen işaretlemelerimiz Tablo 4.11 ve Tablo 4.12 de verilmiştir. Bölüm 1.2.2. de anlatıldığı biçimde hazırlanan disk biçimindeki KBr-Flutamide örnek üzerinden “Jasco 6300” model Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spektrometre kullanılarak, orta Kırmızı-Altı (IR) bölgede ( $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$  spektral aralığında) kaydedilen ve ardından üzerinde “Zemin çizgisi (Baseline)” ve “Arka plan (Background)” düzeltmeleri yapılarak son şekli elde edilen FT-IR spektrumu Şekil 4.7 de görülmektedir.



**Şekil 4.7:** Flutamide molekülünün oda sıcaklığındaki FT-IR spektrumu ; a)  $400 - 1800 \text{ cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım; b)  $2500 - 4000 \text{ cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım.

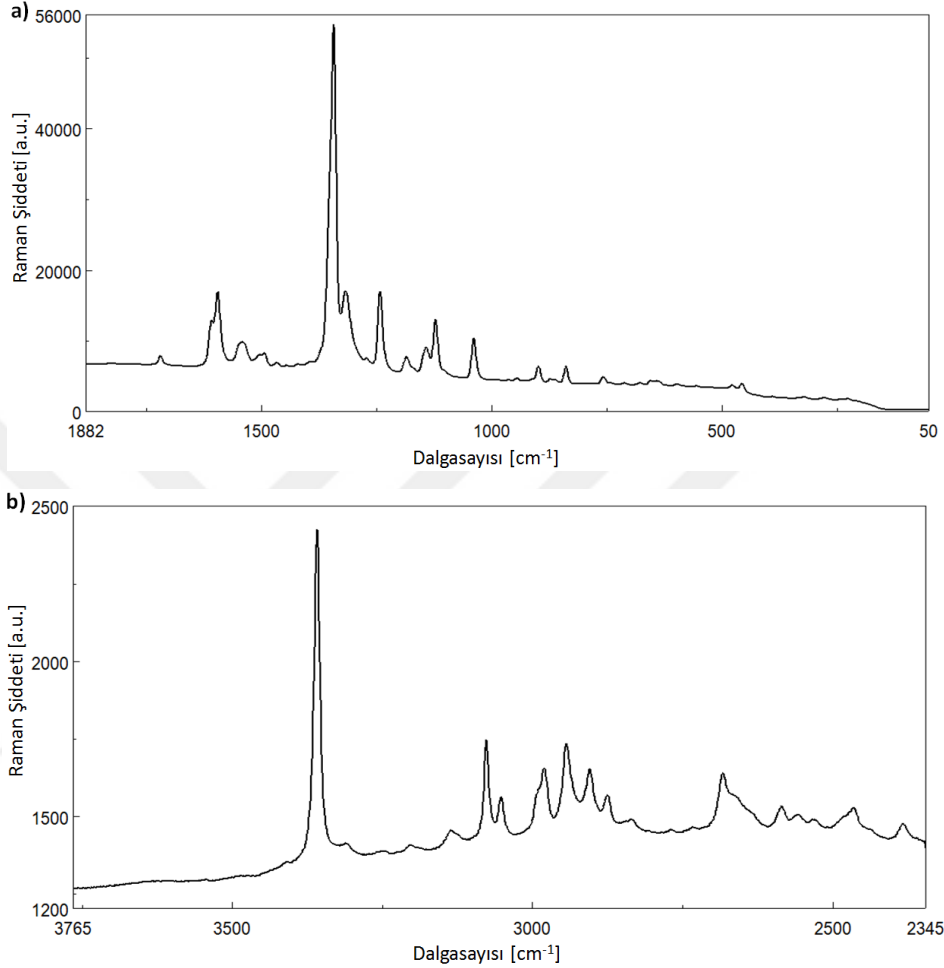
Toz haldeki flutamide örnek üzerinden, oda sıcaklığında, 50 – 4000  $\text{cm}^{-1}$  spektral bölgesinde Bruker MultiRAM model FT-Raman spektrometre (1064 nm dalgaboylu laser kaynağına sahip) kullanılarak kaydedilen ve ardından “Zemin çizgisi (Baseline)” ve “Arka plan (Background)” düzeltmeleri ile son şeklini alan FT-Raman spektrumu Şekil 4.8 de gösterilmiştir.



**Şekil 4.8:** Flutamide molekülünün oda sıcaklığında kaydedilen FT-Raman spektrumu ; a) 0 – 1800  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım ; b) 2400 – 3600  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım.

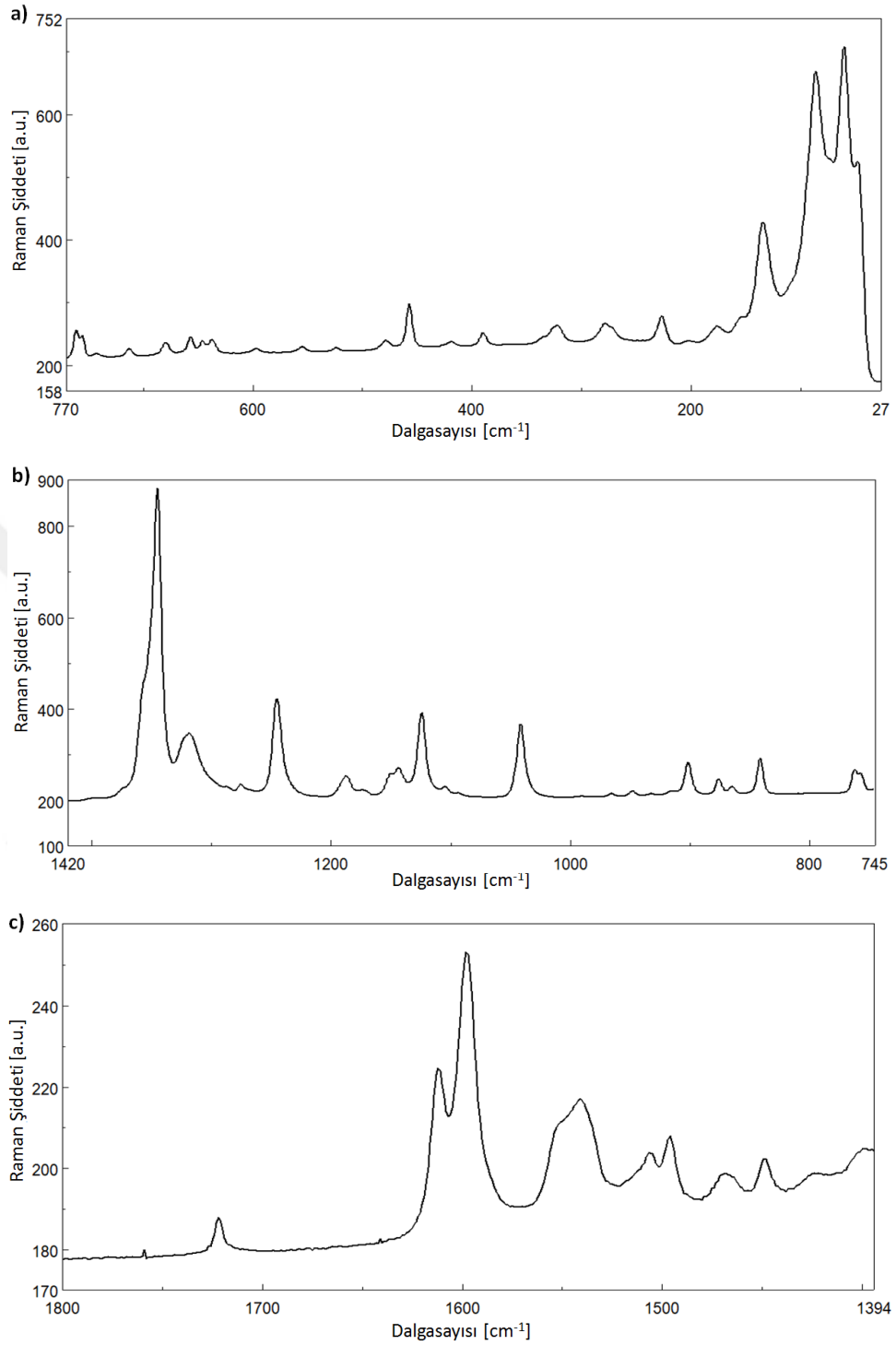
Bölüm 1.2.2. de anlatıldığı biçimde saf flutamide’in preslenmesi ile oluşturulan katı disk örnek üzerinden Jasco NRS-3100 model Mikro Raman spektrometre ile 532 nm dalgaboylu laser kaynak ve 0.01 mm yarık aralığı (“Slit distance”) kullanılarak oda sıcaklığında 50 – 1880  $\text{cm}^{-1}$  ve 2345-3765  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralıklarında kaydedilen ve ardından üzerinde “Zemin

çizgisi (Baseline)” ve “Arka plan (Background)” düzeltmeleri yapılarak son şekli elde edilen Dispersif Micro Raman spektrumları Şekil 4.9 de görülmektedir.



**Şekil 4.9:** Flutamide molekülünün 532 nm dalgaboylu (Yeşil renkli) laser kaynak kullanılarak oda sıcaklığında kaydedilen Dispersif Mikro Raman spektrumu ; a) 50 – 1880  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım ; b) 2345-3765  $\text{cm}^{-1}$  spektral aralığına ait kısım.

Toz haldeki flutamide’in preslenmesi ile oluşturulan katı disk örnek üzerinden (Bölüm 1.2.2. de anlatıldığı biçimde hazırlanan) Jasco NRS-3100 model Mikro Raman spektrometre ile 785 nm dalgaboylu laser kaynak ve 0.1 mm yarık aralığı (“Slit distance”) kullanılarak oda sıcaklığında (50 – 770  $\text{cm}^{-1}$ ), (745 – 1420  $\text{cm}^{-1}$ ), (1394 – 1977  $\text{cm}^{-1}$ ), (2414 – 2862  $\text{cm}^{-1}$ ), (2842 – 3238  $\text{cm}^{-1}$ ), (3216 – 3566  $\text{cm}^{-1}$ ) ve (3625 – 3847  $\text{cm}^{-1}$ ) spektral aralıklarında kaydedilen Dispersif Micro Raman spektrumları Şekil 4.10 da görülmektedir.



**Şekil 4.10:** Flutamide molekülünün 785 nm dalgaboylu (Kırmızı renkli) laser kaynak kullanılarak oda sıcaklığında kaydedilen Dispersif Mikro Raman spektrumu ; a) 0 – 770 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım; b) 745 – 1420 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım c) 1394 – 1800 cm<sup>-1</sup> spektral aralığına ait kısım.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Serbest haldeki flutamide molekülünün kararlı konformerlerini belirlemek amacıyla bu tez çalışmasında B3LYP/6-31G(d) teori düzeyinde gerçekleştirilen Potansiyel Enerji Yüzeyi (P.E.S.) hesaplamaları molekülün beş farklı kararlı konformerine işaret etmiştir. Belirlenen kararlı konformerler, kararlılık derecelerine göre sırasıyla Konf.1, Konf.2, Konf.3, Konf.4 ve Konf.5 olarak isimlendirilmiştir. Belirlenen kararlı konformerler daha önce BADAWI vd. [128] tarafından flutamide için rapor edilen konformerler ile uyum içindedir. Bu konformerlerin herbirisi için HF-SCF, B3LYP ve MP2 metodları, farklı tip ve boyutlardaki baz fonksiyon setleri {6-31G(d), 6-311++G(d,p), m-aug-cc-pvTZ, aug-cc-pvTZ} kullanılarak gerçekleştirilen geometri optimizasyonu ve harmonik frekans (Hessian) hesaplamaları ile konformerlerin denge durumu geometrik parametreleri, bazı yapısal parametreleri {elektriksel dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron ilgisi, elektronegatiflik, kimyasal seertlik} konformerler arasındaki enerji farkları (bağlı enerjiler) ve herbir konformer için bağlı nüfus değerleri, teorik olarak belirlendi. Flutamide'in belirlenen beş kararlı konformerine için MP2/6-311++G(d,p) teori düzeyinde hesaplanan tüm bağlı enerji değerleri 0 – 1.5 kcal/mol aralığında kalırken, B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde 0 – 1.9 kcal/mol aralığında yerleşirler. Konformerlerin enerjileri arasındaki farkların küçük olması molekülün esnek yapısının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Hesaplanan bağlı enerji değerleri flutamide'in oda sıcaklığında kaydedilen deneysel IR ve Raman spektrumlarına ağırlıklı katkının Konf.1 ve Konf.2 olarak tanımlanan iki konformerden geleceğine işaret etmiştir.

Belirlenen kararlı konformer için, elektron-elektron korelasyonu etkilerini hesaplamalara pertürbasyon tekniği ile dahil eden MP2 metodu kullanılarak hesaplanan elektriksel dipol moment değerleri kullanılan baz fonksiyon setine bağlı olarak 8.2 – 10.4 Debye arasında değer alırken, aynı etkileri bir “Değiştokuş-Korelasyon (Exchange-Correlation)” potansiyeli ile kullandığı etkin Hamiltonian operatörüne dahil eden B3LYP metodu kullanılarak hesaplanan elektriksel dipol moment değerleri kullanılan baz fonksiyon setine bağlı olarak 7.2 – 9.6 Debye arasında değer almaktadır. Farklı teori düzeylerinde hesaplanan bu yüksek dipol

moment değerleri flutamide molekülü içindeki pozitif ve negatif yüklerin güçlü biçimde kutuplanmış olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Belirlenen kararlı konformerler için hesaplanan HOMO enerji değerleri üzerinden Koopman Teoremi içinde tanımlanan birinci iyonlaşma potansiyeli değerlerinin hesaplamada kullanılan metoda güçlü bir duyarlılığı olduğu gözlenmiştir ; B3LYP metodu ile hesaplanan iyonlaşma potansiyeli değerleri 6.9 – 7.3 eV arasında değer alırken, MP2 metodu ile hesaplananlar kullanılan baz fonksiyon setine bağlı olarak 9.5 – 9.8 eV arasında değişen göreceli olarak daha yüksek değerler almaktadır. Bu yüksek iyonlaşma potansiyeli değerleri flutamide molekülünün kimyasal reaksiyonlarda ortaya koyacağı elektron verme eğilimi hakkında bilgi vermektedir. Konformerler için HF-SCF ve MP2 yöntemleri ile hesaplanan LUMO enerjileri beklendiği gibi pozitif değerler alırken, Koopman Teoremi çerçevesinde bu enerji değerleri üzerinden tanımlanan “Elektron ilgisi” enerjileri ise beklendiği gibi negatif değerlidir. Elektron-elektron korelasyonu etkilerini dikkate alan MP2 yöntemi ile hesaplanan “Elektron ilgisi” enerji değerleri kullanılan baz fonksiyon setine bağlı olarak (-1.3 eV – -0.5 eV) aralığında değer alırken, bu etkileri hesaplamalarına dahil etmeyen HF-SCF metodu ile hesaplanan “Elektron ilgisi” enerjileri (-1.6 eV – -0.5 eV) aralığındadır. Bu değerler flutamide molekülünün kimyasal reaksiyonlarda ortaya koyacağı elektron alma eğilimi hakkında bilgi vermektedir. Baz fonksiyon seti boyutundaki artışın, HF-SCF ve MP2 metodları kullanılarak hesaplanan “Elektron ilgisi” enerji değerlerinde artışa götürdüğü gözlenmiştir. Diğer yandan B3LYP metodu ile hesaplanan LUMO enerjilerinin tamamı negatif değerli olup, Koopman teoremi çerçevesinde bunlar üzerinden tanımlanacak olan “Elektron ilgisi” enerjileri pozitif değerli olup beklenen fiziksel anlamı karşılayamazlar. Belirlenen kararlı konformerlerin HOMO ve LUMO enerjileri üzerinden tanımlanan ve birbirleriyle ilişkili olan “Elektronegatiflik”, “Kimyasal Sertlik” ve “Band Genişliği” parametreleri, yük dağılımında oluşabilecek değişimlere karşı flutamide molekülünün göstereceği güçlü direncin ve molekülün kararlılığının bir ölçütü olarak değerlendirilmiştir.

Flutamide molekülünün belirlenen kararlı konformerleri için karşılık gelen denge durumu optimize edilmiş geometri parametreleri HF-SCF, B3LYP ve MP2 metodları ve farklı boyut ve tipteki baz fonksiyon setleri kullanılarak hesaplanmış olup, konformasyonel yapının ve elektron-elektron korelasyonunun molekülün hesaplanan geometri parametreleri üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Elde edilen sonuçlar CENSE [124] vd. tarafından flutamide için rapor

edilen deneysel geometri verileri ile uyuşan teorik verilerin elde edilebilmesinde elektron-elektron korelasyonu etkilerinin enerji hesaplamalarına etkili biçimde dahil edilmesinin önemini ve gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Flutamide molekülün en kararlı iki konformeri (Konf.1 ve Konf.2) için önce B3LYP/6-31G(d), sonrasında B3LYP/6-311++G(d,p) ve B3LYP/aug-cc-pvTZ teori düzeylerinde hesaplanan ve ardından “Ölçeklendirilmiş Kuantum Mekaniksel Kuvvet Alanı (SQM-FF)” yöntemi içinde iyileştirilen kuvvet sabiti parametreleri ve bu parametreler kullanılarak molekülün her bir titreşim modu için hesaplanan Potansiyel Enerji Dağılımı (P.E.D.), iyileştirilmiş (ölçeklendirilmiş) dalgasayısı, IR ve Raman şiddet değerleri ilk olarak bu tez çalışmasında rapor edilmektedir. Molekülünün oda sıcaklığında kaydedilen deneysel spektrumlarına ağırlıklı katkıyı sağladıkları değerlendirilen bu iki konformeri için yukarıda belirtilen teori düzeylerinde hesaplanan ve sonrasında SQM-FF yöntemi içinde ölçeklendirilen kuvvet sabitleri üzerinden yapılan karşılaştırmalar ile, konformasyonel yapının ve kullanılan baz fonksiyon seti boyutunun bu parametreler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

B3LYP metodu kullanılarak yukarıda belirtilen teori düzeylerinde yapılan hesaplamalardan elde edilen harmonik dalgasayılarının deneysel olarak gözlenen dalgasayılarından belirgin derecede daha yüksek değerler aldığı ve farklılaşmanın 0 - 400  $\text{cm}^{-1}$  spektral bölgede yerleşen titreşimler için 10  $\text{cm}^{-1}$  den daha küçük, 1800  $\text{cm}^{-1}$  ve üzerindeki spektral bölgede yerleşen titreşimlerde ise 100  $\text{cm}^{-1}$  den daha büyük değerlerde olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, deneysel ve hesaplanan dalgasayıları arasında doğru ve güvenilir bir eşleşme elde edilebilmesi için özellikle yüksek dalgaboylu titreşim modları için elde edilen harmonik dalgasayılarının etkin biçimde ölçeklendirilmesinin zorunlu olduğunu kanıtlamakadır. Bu durum dikkate alınarak, hesaplanan harmonik dalgasayıları literatürde “İkili Ölçek Çarpanları” ve “SQM-FF” olarak tanımlanan iki farklı ölçekleme yöntemi içinde ölçeklendirilmiştir. Elde edilen iyileştirilmiş (ölçeklendirilmiş) dalgasayıları ile karşılık gelen deneysel dalgasayıları üzerinden hesaplanan standard sapma değerleri SQM-FF metodunun dalgasayılarını doğrudan ölçeklemede kullanılan “İkili Ölçek Çarpanları” yöntemine kıyasla daha başarılı sonuçlar verdiğini ve titreşimsel modlarının anharmoniklik karakterleri arasındaki farklılaşmayı daha iyi karşılayabildiğini doğrulamıştır. Dalgasayılarının yanında P.E.D. değerleri, IR ve Raman şiddet değerleri üzerinde de önemli iyileştirme sağlaması

SQM-FF yöntemini “İkili Ölçekleme Çarpanları” ve diğer benzeri türden dalgasayısı ölçekleme yöntemlerine karşı üstün kılan en önemli etken olarak görülmektedir. Flutamide molekülü için bu görüşün geçerliliği ilk kez bu tez çalışmasında elde edilen teorik titreşimsel spektral veriler ile de doğrulanmıştır.

Bu tez çalışması içinde hesaplanan titreşimsel spektral veriler özellikle de SQM-FF ölçekleme yöntemi ile iyileştirilenler, flutamide molekülünün kaydedilen deneysel IR ve Raman spektrumlarının doğru bir analizinin yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Bu yeni teorik verilerin ışığı altında flutamide molekülünün yine ilk defa bu tez çalışmasında rapor edilen deneysel FT-IR, FT-Raman, Dispersif Micro Raman spektrumlarında gözlenen temel bandların tamamının güvenilir bir işaretlemesi elde edilmiştir. Tez çalışması içinde elde edilen ve rapor edilen bulgu ve sonuçlarımızın flutamide molekülünün yapısal ve titreşimsel spektral verilerinin doğru bir analizine olanak sağlamanın yanında, molekülün ortamla olan etkileşmelerini değerlendirmede temel bir referans olarak kullanılabileceği ve mevcut literatüre önemli katkılarının olacağı değerlendirilmektedir.



## KAYNAKLAR

- [1] Frish, A., Hratchian, H.P., Dennington, R.D., Keith, T.A., Millam, J., Nielsen, A.B., Holder, A.J., “*GaussView 5 Reference Book*”, Gaussian Inc., Wallingford, USA, 2009, ISBN: 978-1-935522-00-3.
- [2] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery Jr, J.A., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, V.G., Dapprich, S., Daniels, A.D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., 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., Gonzalez, C., Pople, J.A., 2004, Gaussian 03 (Revision D.01) Software, Gaussian, Inc., Wallingford, CT.
- [3] Pulay, P., Fogarasi, G., Pang, F., Boggs, J. E., 1979, “*Systematic AB Initio Gradient Calculation of Molecular Geometries, Force Constants, and Dipole Moment Derivatives*”, J. Am. Chem. Soc., 101, 2550-2560.
- [4] Collier, W.B., 1993, “*QCPE Program #631, FCARTP: A series of programs used to generate a predicted set of fundamental vibrational frequencies (Version 1.1)*”, *QCPE Bulletin*, 13(2).
- [5] Legler, C.R., Brown, N.R., Dunbar, R.A., Harness, M.D., Nguyen, K., Oyewole, O., Collier, W.B., 2015, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 145, 15–24.
- [6] Wilson, E.B., Decius, J.C., Cross, P.C., 1980, “*Molecular Vibrations – The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*”, Dover Publications Inc., Newyork.
- [7] Halls, M.D., Velkovski, J., Schlegel, H.B., “*Harmonic frequency scaling factors for Hartree-Fock, S-VWN, B-LYP, B3-LYP, B3-PW91 and MP2 with the Sadlej pVTZ electric property basis set*”, 2001, *Theor. Chem. Acc.*, 105, 413-421.
- [8] Amadio, J., Murphy, C.D., 2011, “*Production of human metabolites of the anti-cancer drug flutamide via biotransformation in Cunninghamella species*”, *Biotechnol Lett*, 33, 321–326.
- [9] Isanbor, C., O’Hagan, D., 2006, “*Fluorine in medicinal chemistry: a review of anti-cancer agents.*”, *J Fluorine Chem*, 127, 303–319.

- [10] Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Gouverneur, V., 2008, "Fluorine in medicinal chemistry.", *Chem Soc Rev*, 37, 320–330.
- [11] Park, B.K., Kitteringham, N.R., O'Neill, P.M., 2001, "Metabolism of fluorine-containing drugs.", *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 443–470.
- [12] Xiaoping, Y., Guan, A., 2014, "Application of fluorine-containing non-steroidal anti-androgen compounds in treating prostate cancer", *Journal of Fluorine Chemistry*, 161, 1–10.
- [13] Wang, J., Sanchez-Rosello, M., Acena, J.L., del Pozo, C., Sorochinsky, A.E., Fustero, S., Soloshonok, V.A., Liu, H., 2014, "Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011)", *Chem. Rev.*, 114 (4), 2432–2506.
- [14] Muegge, I., Heald, S.L., Brittelli, D., 2001, "Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter ", *J. Med. Chem.*, 44, 1841–1846.
- [15] van Niel, M.B., Collins, I., Beer, M.S., Broughton, H.B., Cheng, S.K., Goodacre, S.C., Heald, A., Locker, K.L., MacLeod, A.M., Morrison, D., Moyes, C.R., Connor, D.O., Pike, A., Rowley, M., Russell, M.G., Sohal, B., Stanton, J.A., Thomas, S., Verrier, H., Watt, A.P., Castro, J.L., 1999, "Fluorination of 3-(3-(piperidin-1-yl)propyl)indoles and 3-(3-(piperazin-1-yl)propyl)indoles gives selective human 5-HT<sub>1D</sub> receptor ligands with improved pharmacokinetic profiles.", *J. Med. Chem.*, 42, 2087–2104.
- [16] Wu, Y.J., Davis, C.D., Dworetzky, S., Fitzpatrick, W.C., Harden, D., He, H., Knox, R.J., Newton, A.E., Philip, T., Polson, C., Sivarao, D.V., Sun, L.Q., Tertysnikova, S., Weaver, D., Yeola, S., Zoekler, M., Sinz, M.W., 2003, "Fluorine Substitution Can Block CYP3A4 Metabolism-Dependent Inhibition: Identification of (S)-N-[1-(4-Fluoro-3- morpholin-4-ylphenyl)ethyl]-3- (4-fluorophenyl)acrylamide as an Orally Bioavailable KCNQ2 Opener Devoid of CYP3A4 Metabolism-Dependent Inhibition", *J. Med. Chem.*, 46, 3778–3781.
- [17] Zamora, I., Afzelius, L., Cruciani, G., 2003, "Predicting Drug Metabolism: A Site of Metabolism Prediction Tool Applied to the Cytochrome P450 2C9", *J. Med. Chem.*, 46, 2313–2324.
- [18] Dugar, S., Yumibe, N., Clader, J.W., Vizziano, M., Huie, K., VanHeek, M., Compton, D.S., Davis, H.R., 1996, "Metabolism and structure activity data based drug design: discovery of (–) SCH 53079 an analog of the potent cholesterol absorption inhibitor (–) SCH 48461", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 1271–1274.
- [19] Bohm, H.J., Banner, D., Bendels, S., Kansy, M., Kuhn, B., Muller, K., Obst-Sander, U., Stahl, M., 2004, "Fluorine in medicinal chemistry.", *Chembiochem*, 5, 637–643.
- [20] Hagmann, W.K., 2008, "The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry", *J. Med. Chem.*, 51, 4359–4369.

- [21] Soloshonok, V.A., Avilov, D.V., Kukhar, V.P., 1996, "Asymmetric Aldol Reactions of Trifluoromethyl Ketones with a Chiral Ni(II) Complex of Glycine: Stereocontrolling Effect of the Trifluoromethyl Group", *Tetrahedron*, 52, 12433-12442.
- [22] Katagiri, T., Yamaji, S., Handa, M., Irie, M., Uneyama, K., 2001, "Diastereoselectivity controlled by electrostatic repulsion between the negative charge on a trifluoromethyl group and that on aromatic rings", *Chem. Commun.*, 21 (20), 2054-2055.
- [23] Soloshonok, V.A., Hayashi, T., 1994, "Gold(I)-catalyzed asymmetric aldol reactions of fluorinated benzaldehydes with an  $\alpha$ -isocyanoacetamide", *Tetrahedron*, 5(6), 1091-1094.
- [24] Soloshonok, V.A., Hayashi, T., 1994, "Gold(I)-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of Methyl Isocyanoacetate with Fluorinated Benzaldehydes", *Tetrahedron Lett.*, 35 (17), 2713-2716.
- [25] Soloshonok, V.A., Hayashi, T., Ishikawa, K., Nagashima, N., 1994, "Highly diastereoselective aldol reaction of fluoroalkyl aryl ketones with methyl isocyanoacetate catalyzed by silver(I)/triethylamine", *Tetrahedron Lett.*, 35, 1055-1058.
- [26] Morgenthaler, M., Schweizer, E., Hoffmann-Roder, A., Benini, F., Martin, R.E., Jaeschke, G., Wagner, B., Fischer, H., Bendels, S., Zimmerli, D., Schneider, J., Diederich, F., Kansy, M., Muller, K., 2007, "Predicting and Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities", *ChemMedChem*, 2, 1100-1115.
- [27] Rowley, M., Hallett, D.J., Goodacre, S., Moyes, C., Crawforth, J., Sparey, T.J., Patel, S., Marwood, R., Thomas, S., Hitzel, L., Connor, D.O., Szeto, N., Castro, J.L., Hutson, P.H., MacLeod, A.M., 2001, "3-(4-Fluoropiperidin-3-yl)-2-phenylindoles as High Affinity, Selective, and Orally Bioavailable h5-HT2A Receptor Antagonists", *J. Med. Chem.*, 44, 1603-1614.
- [28] Bright, T.V., Dalton, F., Elder, V.L., Murphy, C.D., Connor, N.K.O., Sandford, G., 2013, "A convenient chemical-microbial method for developing fluorinated pharmaceutical", *Org.Biomol. Chem.*, 11, 1135-1142.
- [29] van Schaik, R.H.N., 2005, "Cancer treatment and pharmacogenetics of cytochrome P450 enzymes", *Investigational New Drugs*, 23, 513-522.
- [30] Shimada, T., Yamazaki, H., Mimura, M., Inui, Y., Guengerich, F.P., 1994, "Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians.", *J Pharmacol Exp Ther*, 270, 414-423.
- [31] Thummel, K.E., Wilkinson, G.R., 1998, "In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A.", *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38, 389-430.

- [32] Lamba, J.K., Lin, Y.S., Schuetz, E.G., Thummel, K.E., 2002, "Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism.", *Adv Drug Deliv Rev*, 54, 1271–1294.
- [33] Aizawa, Y., Ikemoto, I., Kishimoto, K., Wada, T., Yamazaki, H., Ohishi, Y., Kiyota, H., Furuta, N., Suzuki, H., Ueda, M., 2003, "Flutamide-induced hepatic dysfunction in relation to steady-state plasma concentrations of flutamide and its metabolites.", *Mol Cell Biochem*, 252, 149–156.
- [34] Schulz, M., Schmoltdt, A., Donn, F., Becker, H., 1988, "The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment.", *Eur J Clin Pharmacol*, 34, 633-639.
- [35] Katchen, B., Buxbaum, S., 1975, "Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen, alpha,alpha, alpha-trifluoro-2-methyl-4-nitro-m-propionotoluidine (Flutamide), in men following a single oral 200 mg dose.", *J Clin Endocrinol Metab*, 41, 373–379.
- [36] Schulz, M., Schmoltdt, A., Donn, F., Becker, H., 1988, "The pharmacokinetics of flutamide and its metabolites after a single oral dose and during chronic treatment.", *Eur J Clin Pharmacol*, 34, 633–636.
- [37] Goda, R., Nagai, D., Akiyama, Y., Nishikawa, K., Ikemoto, I., Aizawa, Y., Nagata, K., Yamazoe, Y., 2006, "Detection of new N-oxidized metabolite of flutamide, N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl) phenyl]hydroxylamide, in human liver microsomes and urine of prostate cancer patients.", *Drug Metab Dispos*, 34, 828–835.
- [38] Ozono, S., Yamaguchi, A., Mochizuki, H., Kawakami, T., Fujimoto, K., Otani, T., Yoshida, K., Ichinei, M., Yamashita, T., Hirao, Y., 2002, "Caffeine test in predicting flutamide-induced hepatic injury in patients with prostate cancer." *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 5, 128–131.
- [39] Shet, M.S., McPhaul, M., Fisher, C.W., Stallings, N.R., Estabrook, R.W., 1997, "Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP1A2.", *Drug Metab Dispos*, 25, 1298–1303.
- [40] Zhang, X., Sui, Z., 2013, "Deciphering the selective androgen receptor modulators paradigm.", *Expert Opin. Drug Discov.*, 8, 191-218.
- [41] Gao, T., Marcelli, M., McPhaul, M.J., 1996, "Transcriptional activation and transient expression of the human androgen receptor.", *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 59, 9-20.
- [42] Soderholm, A.A., Viiliainen, J., Lehtovuori, P.T., Eskelinen, H., Roell, D., Baniahmad, A., Nyronen, T.H., 2008, "Computationally identified novel diphenyl- and phenylpyridine androgen receptor antagonist structures.", *J. Chem. Inform. Model.*, 48, 1882-1890.
- [43] Morley, J.E., 2001, "Androgens and aging.", *Maturitas*, 38, 61–71.
- [44] Pik, C.J., Rosario, E.R., Nguyen, T.V., 2006, "Androgens, aging, and Alzheimer's disease." *Endocrine*, 29, 233–241.

- [45] Rosario, E.R., Chang, L., Stanczyk, F.Z., Pike, C.J., 2004, "Age-related testosterone depletion and the development of Alzheimer disease.", *JAMA*, 292, 1431–1432.
- [46] Rosario, E.R., Carroll, J.C., Oddo, S., LaFerla, F.M., Pike, C.J., 2006, "Androgens regulate the development of neuropathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease.", *J Neurosci*, 26, 13384–13389.
- [47] Hogervorst, E., Williams, J., Budge, M., Barnetson, L., Combrinck, M., Smith, A.D., 2001, "Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease.", *Neuroendocrinol Lett*, 22, 163–168.
- [48] Mooradian, A.D., Morley, J.E., Korenman, S.G., 1987, "Biological actions of androgens.", *Endocr Rev*, 8, 1–28.
- [49] Beyer, C., Hutchison, J.B., 1997, "Androgens stimulate the morphological maturation of embryonic hypothalamic aromatase-immunoreactive neurons in the mouse.", *Dev Brain Res*, 98, 74–81.
- [50] Zhang, L., Chang, Y.H., Barker, J.L., Hu, Q., Maric, D., Li, B.S., Rubinow, D.R., 2000, "Testosterone and estrogen affect neuronal differentiation but not proliferation in early embryonic cortex of the rat: the possible roles of androgen and estrogen receptors.", *Neurosci Lett*, 281, 57–60.
- [51] Leranath, C., Hajszan, T., MacLusky, N.J., 2004, "Androgens increase spine synapse density in the CA1 hippocampal subfield of ovariectomized female rats.", *J Neurosci*, 24, 495–499.
- [52] Pouliot, W.A., Handa, R.J., Beck, S.G., 1996, "Androgen modulates N-methyl-daspartate-mediated depolarization in CA1 hippocampal pyramidal cells." *Synapse*, 23, 10–19.
- [53] Smith, M.D., Jones, L.S., Wilson, M.A., 2002, "Sex differences in hippocampal slice excitability: role of testosterone.", *Neuroscience*, 109, 517–530.
- [54] Marron, T.U., Guerini, V., Rusmini, P., Sau, D., Brevini, T.A., Martini, L., Poletti, A., 2005, "Androgen-induced neurite outgrowth is mediated by neuritin in motor neurones.", *J Neurochem*, 92, 10–20.
- [55] Brooks, B.P., Merry, D.E., Paulson, H.L., Lieberman, A.P., Kolson, D.L., Fischbeck, K.H., 1998, "A cell culture model for androgen effects in motor neurons." *J Neurochem*, 70, 1054–1060.
- [56] Matsumoto, A., "Hormonally induced neuronal plasticity in the adult motoneurons.", 1997, *Brain Res Bull*, 44, 539–547.
- [57] Peterziel, H., Mink, S., Schonert, A., Becker, M., Klocker, H., Cato, A.C., 1999, "Rapid signalling by androgen receptor in prostate cancer cells.", *Oncogene*, 18, 6322–6329.

- [58] Kousteni, S., Bellido, T., Plotkin, L.I., O'Brien, C.A., Bodenner, D.L., Han, L., Han, K., DiGregorio, G.B., Katzenellenbogen, J.A., Katzenellenbogen, B.S., Roberson, P.K., Weinstein, R.S., Jilka, R.L., Manolagas, S.C., 2001, "Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity.", *Cell*, 104, 719–730.
- [59] Fronsdal, K., Engedal, N., Slagsvold, T., Saatcioglu, F., 1998, "CREB binding protein is a coactivator for the androgen receptor and mediates cross-talk with AP-1.", *J Biol Chem*, 273, 31853–31859.
- [60] Gaillard-Moguilewsky, M., 1991, "Pharmacology of antiandrogens and value of combining androgen suppression with antiandrogen therapy.", *Urology*, 37, 5–12.
- [61] Singh, S.M., Gauthier, S., Labrie, F., 2000, "Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships.", *Curr Med Chem*, 7, 211–247.
- [62] Kempainen, J.A., Lane, M.V., Sar, M., Wilson, E.M., 1992, "Androgen receptor phosphorylation, turnover, nuclear transport, and transcriptional activation. Specificity for steroids and antihormones.", *J Biol Chem*, 267, 968–974.
- [63] Berrevoets, C.A., Umar, A., Brinkmann, A.O., 2002, "Antiandrogens: selective androgen receptor modulators.", *Mol Cell Endocrinol*, 198, 97–103.
- [64] Tevell, A., Lennernäs, H., Jönsson, M., Norlin, M., Lennernäs, B., Bondesson, U., Hedeland, M., 2006, "Flutamide metabolism in four different species in vitro and identification of flutamide metabolites in human patient urine by high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry.", *DMD*, 34, 984–992.
- [65] Brogden, R.N., Chrisp, P., 1991, "Flutamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in advanced prostatic cancer.", *Drugs Aging*, 1, 104–115.
- [66] Labrie, F., 1993, "Mechanism of action and pure antiandrogenic properties of flutamide.", *Cancer*, 72, 3816–3827.
- [67] Klotz, L., 2008, "Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer", *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22 (2), 331–340.
- [68] Hillner, B.E., McLeod, D.G., Crawford, E.D., Bennett, C.I., 1995, "Estimating the cost effectiveness of total androgen blockade with flutamide in M1 prostate cancer.", *Urology*, 45(4), 633-640.
- [69] Chan, J.M., Jou, R.M., Carroll, P.R., 2004, "The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States.", *J Urol*, 172, S13–S16.
- [70] Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D., 2011, "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin*, 61 (2), 69–90.
- [71] Ho, L.L., Kench, J.G., Handelsman, D.J., Scheffer, G.L., Stricker, P.D., Grygiel, J.G., Sutherland, R.L., Henshall, S.M., Allen, J.D., Horvath, L.G., 2008, "Androgen

- Regulation of Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4/ABCC4) in Prostate Cancer”, *The Prostate*, 68, 1421-1429.
- [72] Shand, R.L., Gelmann, E.P., 2006, “Molecular biology of prostate cancer pathogenesis.”, *Curr Opin Urol*, 16, 123–131.
- [73] Vis, A.N., Schröder, F.H., 2009, “Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 1: the androgen receptor and steroidogenic pathways”, *BJU Int.*, 104(4), 438-48.
- [74] Ozono, S., Okajima, E., Yamaguchi, A., Yoshikawa, M., Iwai, A., Moriya, A., Yoshida, K., Samma, S., Maruyama, Y., Hirao, Y., 2000, “A Prospective Randomized Multicenter Study of Chlormadinone Acetate versus Flutamide in Total Androgen Blockade for Prostate Cancer”, *Jpn J Clin Oncol*, 30(9), 389-396.
- [75] Tammela, T.L., 2012, “Endocrine prevention and treatment of prostate cancer.”, *Mol Cell Endocrinol*, 360 (1–2), 59–67.
- [76] Montalvo, L., Carmena, M.J., Bolanos, O., Rodriguez-Henche, N., Sanchez-Chapado, M., Prieto, J.C., 2004, “Effects of the antiandrogen flutamide on the expression of protein kinase C isoenzymes in LNCaP and PC3 human prostate cancer cells.”, *Biosci Rep*, 24(1), 11–21.
- [77] Anderson, J., 2003, “The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer.”, *BJU Int*, 91(5), 455-461.
- [78] Zhang, M., Latham, D.E., Delaney, M.A., Chakravarti, A., 2005, ”Survivin mediates resistance to antiandrogen therapy in prostate cancer.”, *Oncogene*, 24(15), 2474-2482.
- [79] Neri, R., 1989, “Pharmacology and pharmacokinetics of flutamide.”, *Urology*, 34(4), 19-21.
- [80] Garcia, P.Vi., Apolinário, L.M., Böckelmann, P.K., Nunes, I.S., Duran, N., Fávoro, W.J., 2015, “Alterations in ubiquitin ligase Siah-2 and its corepressor N-CoR after P-MAPA immunotherapy and anti-androgen therapy: new therapeutic opportunities for non-muscle invasive bladder cancer”, *Int J Clin Exp Pathol*, 8(5), 4427-4443.
- [81] Rochat, B., Morsman, J.M., Murray, G.I., Figg, W.D., Mcleod, H.L., 2001, “Human CYP1B1 and Anticancer Agent Metabolism: Mechanism for Tumor-Specific Drug Inactivation?”, *J Pharmacol Exp Ther.*, 296(2), 537-541.
- [82] Lee, Y.F., Lin, W.I., Huang, J., Messing, E.M., Chan, F.L., Wilding, G., Chang, C., 2002, “Activation of mitogen-activated protein kinase pathway by the antiandrogen hydroxyflutamide in androgen receptor-negative prostate cancer cells.”, *Cancer Res*, 62, 6039–6044.
- [83] Wang, Y., Shao, C., Shi, C.H., Zhang, L., Yue, H.H., Wang, P.F., Yang, B., Zhang, Y.T., Liu, F., Qin, W.J., Wang, H., Shao, G.X., 2005, “Change of the cell cycle after flutamide treatment in prostate cancer cells and its molecular mechanism.”, *Asian J Androl*, 7, 375–380.

- [84] Koch, D.C., Jang, H.S., O'Donnell, E.F., Punj, S., Kopparapu, P.R., Bisson, W.H., Kerkvliet, N.I., Kolluri, S.K., 2015, "Anti-androgen flutamide suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation via the aryl hydrocarbon receptor mediated induction of transforming growth factor- $\beta$ 1", *Oncogene*, 34, 6092–6104.
- [85] Renier, K.J., Troxell-Smith, S.M., Johansen, J.A., Katsuno, M., Adachi, H., Sobue, G., Chua, J.P., Kim, H.S., Lieberman, A.P., Breedlove, S.M., Jordan, C.L., 2014, "Antiandrogen Flutamide Protects Male Mice From Androgen-Dependent Toxicity in Three Models of Spinal Bulbar Muscular Atrophy", *Endocrinology*, 155(7), 2624–2634.
- [86] Lu, H.K., Tseng, C.C., Lee, Y.H., Li, C.L., Wang, L.F., 2010, "Flutamide inhibits nifedipine- and interleukin-1 $\beta$ -induced collagen overproduction in gingival fibroblasts.", *J Periodont Res*, 45, 451–457.
- [87] Lin, C.Y., Hsu, C.C., Lin, M.T., Chen, S.H., 2012, "Flutamide, an androgen receptor antagonist, improves heatstroke outcomes in mice", *European Journal of Pharmacology*, 688, 62–67.
- [88] Venturoli, S., Marescalchi, O., Colombo, F.M., Macrelli, S., Ravaioli, B., Bagnoli, A., Paradisi, R., Flamigni, C., 1999, "A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism.", *J Clin Endocrinol Metab.*, 84(4), 1304-1310.
- [89] Paradisi, R., Fabbri, R., Porcu, E., Battaglia, C., Seracchioli, R., Venturoli, S., 2011, "Retrospective, observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with acne and seborrhea over a 15-year period.", *Gynecol Endocrinol.*, 27(10), 823-829.
- [90] Gambineri, A., Patton, L., Vaccina, A., Cacciari, M., Morselli-Labate, A.M., Cavazza, C., Pagotto, U., Pasquali, R., 2006, "Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study.", *J.Clin Endocrinol Metab.*, 91(10), 3970-80.
- [91] Calaf, J., López, E., Millet, A., Alcañiz, J., Fortuny, A., Vidal, O., Callejo, J., Escobar-Jiménez, F., Torres, E., Espinós, J.J., 2007, "Spanish Working Group for Hirsutism., Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial.", *J Clin Endocrinol Metab.*, 92(9), 3446-3452.
- [92] Carmina, E., Lobo, R.A., 2002, "A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women.", *Clin Endocrinol (Oxf).*, 57(2), 231-234.
- [93] Paradisi, R., Porcu, E., Fabbri, R., Seracchioli, R., Battaglia, C., Venturoli, S., 2011, "Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss.", *Ann Pharmacother.*, 45(4), 469-475.



- [94] Carmina, E., Lobo, R.A., 2003, "Treatment of hyperandrogenic alopecia in women", *Fertility and Sterility*, 79(1), 91-95.
- [95] Leo, V.D., Lanzetta, D., Antona, D.D., Marca, A., Morgante, G., 1998, "Hormonal Effects of Flutamide in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome", *JCEM* 83(1), 99-102.
- [96] Adams, J., Polson, D.W., Franks, S., 1986, "Prevalence polycystic ovaries in women with anovulation and hirsutism.", *Br Med J.*, 293, 355-359.
- [97] Gilling-Smith, C., Franks, S., 1993, "Polycystic ovary syndrome.", *Reprod Med Rev.*, 2,15–32.
- [98] Franks, S., 1995, "The polyeystic ovary syndrome.", *New Engl J Med*, 333, 853-861.
- [99] Paradisi, R., Fabbri, R., Battaglia, C., Venturoli, S., 2013, "Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome", *Gynecol Endocrinol*, 29(4), 391-355.
- [100] Moghetti, P., Castello, R., Negri, C., Tosi, F., Magnani, C.M., Fontanarosa, M.C., Armanini, D., Muggeo, M., 1995, "Flutamide in the treatment of hirsutism: long-term clinical effects, endocrine changes, and androgen receptor behavior", 64(3), 511-517.
- [101] Shaw, J.C., 1996, "Antiandrogen and hormonal treatment of acne.", *Dermatol Clin.*, 14(4), 803-811.
- [102] Dodin, S., Faure, N., Cédric, I., Méchain, C., Turcot-Lemay, L., Guy, J., Lemay, A., 1995, "Clinical efficacy and safety of low-dose flutamide alone and combined with an oral contraceptive for the treatment of idiopathic hirsutism.", *Clin Endocrinol (Oxf)*, 43, 575-582.
- [103] Ibáñez, L., Ong, K., Ferrer, A., Amin, R., Dunger, D., Zegher, F., 2003, "Low-Dose Flutamide-Metformin Therapy Reverses Insulin Resistance and Reduces Fat Mass in Nonobese Adolescents with Ovarian Hyperandrogenism.", *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6), 2600–2606.
- [104] Nguyen, T.V., Yao, M., Pike, C.J., 2007, "Flutamide and Cyproterone Acetate Exert Agonist Effects: Induction of Androgen Receptor-Dependent Neuroprotection", *Endocrinology*, 148(6), 2936-2943.
- [105] Zhu, X., Li, H., Liu, J.P., Funder, J.W., 1999, "Androgen stimulates mitogen-activated protein kinase in human breast cancer cells.", *Mol Cell Endocrinol*, 152, 199–206.
- [106] Lee, S.R., Ramos, S.M., Ko, A., Masiello, D., Swanson, K.D., Lu, M.L., Balk, S.P., 2002, "AR and ER interaction with a p21-activated kinase (PAK6).", *Mol Endocrinol*, 16, 85–99.
- [107] Gangula, P.R.R., Reed, L., Yallampalli, C., 2005, "Antihypertensive effects of flutamide in rats that are exposed to a low-protein diet in utero", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192, 952–60.

- [108] Iliescu, R., Campos, L.A., Schlegel, W.P., Morano, I., Baltatu, O., Bader, M., 2003, "Androgen receptor independent cardiovascular action of the antiandrogen flutamide.", *J Mol Med*, 81, 420-427.
- [109] Caplea, A., Seachrist, D., Dunphy, G., Ely, D., 2001, "Sodium-induced rise in blood pressure is suppressed by androgen receptor blockade.", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280, H1793-H1801.
- [110] Manso, G., Thole, Z., Salgueiro, E., Revuelta, P., Hidalgo, A., 2006, "Spontaneous reporting of hepatotoxicity associated with antiandrogens: data from the Spanish pharmacovigilance system", *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 15, 253–259.
- [111] Kouides, P.A., Abboud, C.N., Fairbanks, V.F., 1996, "Flutamide- induced cyanosis refractory to methylene blue therapy", *BJH*, 94(1), 73-75.
- [112] Brogden, R.N., Clissold, S.P., 1989, "Flutamide. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer.", *Drugs*, 38, 185-203.
- [113] Goldspiel, B.R., Kohler, D.R., 1990, "Flutamide: an antiandrogen for advanced prostate cancer.", *DICP*, 24, 616-623.
- [114] Haefliger, J.M., 1985, "Experience with flutamide in the treatment of metastatic prostate carcinoma.", *Medicine et Hygiene*, 43, 3443-3451.
- [115] Brodgen, R.N., Clissold, S.E., 1989, "Flutamide: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer.", *Drugs*, 38, 185-203.
- [116] Schott, A.M., Vial, T., Gozzo, I., Chareyre, S., Delmas, P.D., 1991, "Flutamide-induced methemoglobinemia", *DICP*, 25(6), 600-601.
- [117] Curry, S., 1982, "Methemoglobinemia." *Ann Emerg Med.*, 11, 214-221.
- [118] Coleman, M.D., Coleman, N.A., 1996, "Drug-induced methaemoglobinaemia. Treatment issues.", *Drug Saf.*, 14, 394-405.
- [119] Ward, K.E., McCarthy, M.W., 1998, "Dapsone-induced methemoglobinemia.", *Ann Pharmacother*, 32, 549-553.
- [120] Tush, G.M., Kuhn, R.J., 1996, "Methemoglobinemia induced by an over-the-counter medication.", *Ann Pharmacother*, 30, 1251-1254.
- [121] Guerriero, S.E., 1997, "Methemoglobinemia caused by topical benzocaine.", *Pharmacotherapy*, 17, 1038-1040.
- [122] Omezzine, A., Chater, S., Mauduit, C., Florin, A., Tabone, E., Chuzel, F., Bars, R., Benahmed, M., 2003, "Long-Term Apoptotic Cell Death Process with Increased Expression and Activation of Caspase-3 and -6 in Adult Rat Germ Cells Exposed in Utero to Flutamide", *Endocrinology*, 144(2), 648–661.

- [123] McIntyre, B.S., Barlow, N.J., Foster, P.M., 2001, "Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues.", *Toxicol Sci*, 62, 236–249.
- [124] Cense, J.M., Agafonov, V., Ceolin, R., Ladure, P., Rodier, N., 1994, "Crystal and Molecular Structure Analysis of Flutamide. Bifurcated Helicoidal C-H...O Hydrogen Bonds", *Structural Chemistry*, 5(2), 79-84.
- [125] Mahmoud, A.A., Elkashef, N.M., Elkashef, I.M., 2012, "Molecular Modeling and Spectroscopic Analyses Study of Flutamide", *Journal of Applied Sciences Research*, 8(8), 4720-4723.
- [126] Baias, M., Widdifield, C.M., Dumez, J.N., Thompson, H.P.G., Cooper, T.G., Salager, E., Bassil, S., Stein, R.S., Lesage, A., Day, G.M., Emsley, L., 2013, "Powder crystallography of pharmaceutical materials by combined crystal structure prediction and solid-state <sup>1</sup>H NMR spectroscopy", *Phys.Chem. Chem. Phys.*, 15, 8069-8080.
- [127] Takegami, S., Kitamura, K., Ohsugi, M., Konishi, A., Kitade, T., 2016, "19F Nuclear Magnetic Resonance Spectrometric Determination of the Partition Coefficients of Flutamide and Nilutamide (Antiprostata Cancer Drugs) in a Lipid Nano-Emulsion and Prediction of Its Encapsulation Efficiency for the Drugs", *AAPS PharmSciTech*, 17(6), 1500-1506.
- [128] Badawi, H.M., Förner, W., Ali, S.A., 2014, "A comparative study of the conformational equilibria, vibrational, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of isobutyranilide and its derivative the anticancer drug flutamide", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 131, 249–260.
- [129] Mariappan, G., Sundaraganesan, N., 2014, "Spectral and structural studies of the anti-cancer drug Flutamide by density functional theoretical method", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 117, 604–613.
- [130] Sortino, S., Giuffrida, S., Guidi, G., Chillemi, R., Petralia, S., Marconi, G., Condorelli, G., Sciuto, S., 2001, "The Photochemistry of Flutamide and its Inclusion Complex with  $\beta$ -Cyclodextrin. Dramatic Effect of the Microenvironment on the Nature and on the Efficiency of the Photodegradation Pathways", *Photochemistry and Photobiology*, 73(1), 6–13.
- [131] Kamel, M., Raissi, H., Morsali, A., Shahabi, M., 2018, "Assessment of the adsorption mechanism of Flutamide anticancer drug on the functionalized single-walled carbon nanotube surface as a drug delivery vehicle: An alternative theoretical approach based on DFT and MD", *Applied Surface Science*, 434, 492–503.
- [132] Bader, R.F.W., 1990, "Atoms in Molecules: A Quantum Theory", Oxford University Press, New York.
- [133] Spoel, D. van der, Lindahl, E., Hess, B., van Buuren, A.R., Apol, E., Meulenhoff, P.J., Tieleman, D.P., Sijbers, A.L.T.M., Feenstra, K.A., van Drunen, R., Berendsen, H.J.C., 2010, Gromacs User Manual version 4.5.6, [www.gromacs.org](http://www.gromacs.org).

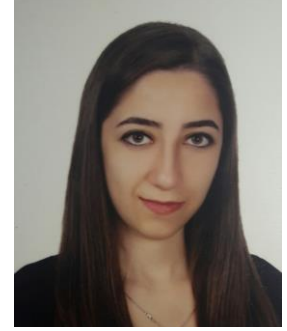
- [134] Elgindy, N., Elkhodairy, K., Molokhia, A., Elzoghby, A., 2010, "Lyophilization monophasic solution technique for improvement of the physicochemical properties of an anticancer drug, flutamide", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74, 397–405.
- [135] Smith, A.A., Manavalan, R., Kannan, K., Rajendiran, N., 2010, "Intramolecular Charge Transfer Effects on Flutamide Drug", *J Fluoresc*, 20, 809-820.
- [136] Kamel, M., Raissi, H., Morsali, A., 2017, "Theoretical study of solvent and co-solvent effects on the interaction of Flutamide anticancer drug with Carbon nanotube as a drug delivery system", *Journal of Molecular Liquids*, 248, 490–500.
- [137] Taraszewska, J., Migut, K., Kozbial, M., 2003, "Complexation of flutamide by native and modified cyclodextrins.", *Phys. Org. Chem.*, 16, 121–126.
- [138] Taylor, J.R., Zafiratos, C.D., Dubson, M.A., 2008, "*Fen ve Mühendislikte Modern Fizik*", 2. Baskı, Okutman Yayıncılık, Türkiye, ISBN: 6055884062.
- [139] Haken, H., Wolf, H.C., 1995, "*Molecular physics and elements of quantum chemistry*", New York, ISBN : 3-58363-7.
- [140] Barrow, G.M., 1962, "*Molecular spectroscopy*", Mc. Graw-Hill, New York, 0070859043.
- [141] Arslançan, G., 2013, "*Nocodazole Molekülünün Konformasyonel Yapısı ve Titreşimsel Spektrumlarının Analizi*", Yüksek Lisans, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [142] Davies, M., 1963, "*Infra-Red Spectroscopy And Molecular Structure*", Elsevier Publishing Company, Amsterdam- London-New York.
- [143] Kendal, D.N., 1966, "*Applied infrared spectroscopy*", First edition, Van Nostrand Reinhold Inc., New York-U.S, ISBN-10: 0442150733.
- [144] George, W.O., McIntyre, P.S., 1987, "*Infrared spectroscopy*", John Willey and Sons, London-England, ISBN: 0471913820.
- [145] Akbay, A., 2010, Ibuprofen molekülünün oda sıcaklığındaki kararlı konformerlerinin belirlenmesi ve deneysel titreşimsel spektrumlarının analizi, Yüksek Lisans, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [146] Pimentel, G.C., McClellan, A.L., 1960, "*The hydrogen bond*", W.H. Freeman and Company", New York, USA.
- [147] Smith, E., Dent, G., 2005, "*Modern Raman Spectroscopy – A practical Approach*", Jhon Wiley & Song Ltd.", Westsussex, England, ISBN: 0-471-49668-5.
- [148] Balcı, K., 2003, Pirimidin ve aminopridin moleküllerinin serbest halde ve kompleks yapıdaki titreşim frekanslarının hesaplanması, Doktora, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.

- [149] Gribov, L.A., Orville W.J., 1988, "*Theory and Methods of Calculation of Molecular Spectra*", Jhon Wiley Co.
- [150] Demtröder, W., 2010, "*Atoms, Molecules and Photons*", Second edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Verlag GmbH Germany, ISBN: 978-3-642-10297-4.
- [151] Nakamoto, K., 2009, "*Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds*", 6. Baskı, John Wiley and Sons, New York. U.S.A., ISBN: 978-0-471-74339-2.
- [152] Atkins, P.W., De Paulo, J., 2010, "*Physical Chemistry*", 9th edition, W. H. Freeman and Company, New York-U.S, ISBN: 1-4292-1812-6.
- [153] King, G.W., 1964, "*Spectroscopy and Molecular Structure*", Holt, Rinehart and Winston, U.S.A, ISBN: 003043520X.
- [154] Yurdakul, Ş., 2010, "*Spektroskopi ve Grup Teorisinin Temelleri*", Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.
- [155] Svanberg, S., 2004, "*Atomic and Molecular Spectroscopy*", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York-U.S., ISBN 978-3-540-20382-7.
- [156] Foresman, J.B., 2015, "*Exploring Chemistry with elektronik Structure*", Third ed., Gaussian Inc., ISBN: 1935522035.
- [157] Lewars E.G., 2003, "*Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*", Kluwer Academic Publishers New York, U.S., ISBN: 1-4020-7285-6.
- [158] Jensen, P., Bunker, P.R., 2000, "*Computational Molecular Spectroscopy*", John Wiley & Sons Inc., New York-U.S., ISBN: 0471489980.
- [159] Hehre, W.J., 2003, "*A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*", Wavefunction, Inc., U.S.A., ISBN: 1-890661-18-X.
- [160] Cramer, C.J., 2004, "*Essentials of computational chemisrtry*", Second ed., Jhon Wiley & Songs Ltd., West Sussex, England, ISBN: 0-470-09181-09.
- [161] McQuarrie, D.A., Simon, J.D., 1997, "*Physical chemistry a molecular approach*", University Science Books Co., USA, ISBN 0-935702-99-7.
- [162] Yarkony, D.R., 1995, "*Modern electronic structure theory Part II*", World Scientific Co. Pte. Ltd., Singapore, ISBN: 9810213182.
- [163] Levine, I.N., 2009, "*Quantum Chemistry*", Pearson Prentice Hall, U.S.A., ISBN: 973-0-13-235850-7.
- [164] Jensen, F., 2007, "*Introduction to computational chemistry*", second ed., Jhon-Wiley & Song Ltd., West Sussex, England, ISBN: 978-0-470-01186-7.

- [165] Lowe, J.P., Peterson, K.A., 2006, "*Quantum chemistry*", Third ed., Elsevier Inc., New York, USA, ISBN: 978-0-12-457551-6.
- [166] Pearson, G.R., 2005, Chemical hardness and density functional theory, Indian Academy of Sciences, *J. Chem. Sci.*, 117, 369-377.
- [167] Nagy, A., 1998, Density functional theory and application to atoms and molecules, *Physics Reports*, 298, 1-79.
- [168] Galabov, B.S., Dudev, T., 1996, "*Vibrational spectra and structure Vibrational Intensities*", Elsevier Science BV. Ltd.. Amsterdam, Netherlands, ISBN: ISBN 0-444-81497-3.
- [169] Hinchliffe, A., 1996, "*Modeling molecular structure*", John Wiley and Sons, New York, 0-471-95921-9.
- [170] Larkin, P.J., 2011, "*Infrared And Raman Spectroscopy Principles And Spectral Interpretation*", Elsevier Inc., U.S., ISBN: 978-0-12-386984-5.
- [171] Krishnakumar, V., Gabor Keresztury, Sundius, T., Ramasamy, R., 2004, "*Simulation of IR and Raman spectra based on scaled DFT force fields: a case study of 2 (methylthio) benzonitrile, with emphasis on band assignment*", *Journal of Molecular Structure*, 702, 9-2.
- [172] Malik, M., Michalska, D., 2014, "*Assessment of new DFT methods for predicting vibrational spectra and structure of cisplatin: Which density functional should we choose for studying platinum(II) complexes?*", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 125, 431-439.
- [173] Balcı, K., Akyüz, S., 2008, "*A vibrational spectroscopic investigation on benzocaine molecule*", *Vibrational Spectroscopy*, 48, 215-228.

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Cansu ARMAN
Doğum Yeri	İstanbul
Doğum Tarihi	29.03.1989
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	+90 536 740 24 22
E-Posta Adresi	<a href="mailto:cansuarman@windowslive.com">cansuarman@windowslive.com</a>
Web Adresi	---



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Fizik Bölümü
Mezuniyet Yılı	2015

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Fizik
Programı	Atom ve Molekül Fiziği Programı

Makale ve Bildiriler	
1.	K. Balci, C. Arman, Y. Akkaya, S. Akyuz, W.B. Collier, T.R. Reaves-Mckee, A.H. Frankamp, J.T. Coates, G. Ritzhaupt, "The effects of intermolecular interactions on the vibrational spectra of flutamide molecule: a study based on the experimental matrix FT-IR, FT-Raman, Dispersive Micro-Raman measurements and DFT calculations", Turkish Physical Society 34th International Physics Congress, Bodrum, Turkey, 5-9 Eylül 2018, poster no: 03PP24, sayfa no : 459-459 (Kongre Özet Kitabı).
2.	C. Arman, K. Balci, Y. Akkaya, S. Akyuz, W.B. Collier, "A vibrational spectroscopy study on the chemotherapy drug flutamide by DFT calculations", Turkish Physical Society 33rd International Physics Congress, Bodrum, Turkey, 6-10 Eylül 2017, poster no: 03-PP6, sayfa no : 536-536 (Kongre Özet Kitabı).
3.	C. Arman, "A study on the effects of electron correlation, basis set incompleteness and superposition effects in modeling of hydrogen bonding interactions between water molecules", Turkish Physical Society 32nd International Physics Congress, Bodrum, Türkiye, 6-9 Eylül 2016. Sözlü Bildiri. Bildiri No : 01_OP10, Sayfa : 39 (Kongre Özet Kitabı).