



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**BAZI DİPEPTİTLERİN KONFORMASYON ANALİZİ VE
DFT YÖNTEMİ İLE TİTREŞİM FREKANS VE
KİPLERİNİN İNCELENMESİ**

Sefa ÇELİK

Fizik Anabilim Dalı

Atom ve Molekül Fiziği Programı

Danışman

Prof.Dr. Ayşen ERBÖLÜKBAŞ ÖZEL

HAZİRAN, 2011

İSTANBUL



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**BAZI DİPEPTİTLERİN KONFORMASYON ANALİZİ VE
DFT YÖNTEMİ İLE TİTREŞİM FREKANS VE
KİPLERİNİN İNCELENMESİ**

Sefa ÇELİK
Fizik Anabilim Dalı
Atom ve Molekül Fiziği Programı

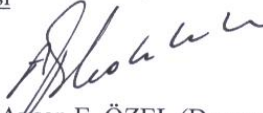
Danışman
Prof.Dr. Ayşen ERBÖLÜKBAŞ ÖZEL

HAZİRAN, 2011

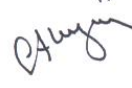
İSTANBUL

Bu çalışma 24/06/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Anabilim Dalı Atom ve Molekül Fiziği programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



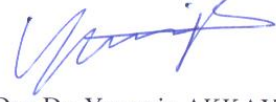
Prof.Dr. Arşen E. ÖZEL (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi



Prof.Dr. Sevim AKYÜZ
Kültür Üniversitesi
Fen Fakültesi



Prof.Dr. Çetin ARIKAN
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi



Doç.Dr. Yasemin AKKAYA
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi



Doç.Dr. Gülay ACAR
İstanbul Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin **T 6675** numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Öğrenimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, büyük ilgi ve desteğini gördüğüm çok değerli hocam Sayın Prof.Dr. Ayşen ERBÖLÜKBAŞ ÖZEL'e içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini bizlere büyük bir özveri ile aktaran saygıdeğer hocam Sayın Prof.Dr. Sevim AKYÜZ'e çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince her konuda önemli katkıları olan ve desteklerini esirgemeyen, deneyimlerini paylaşan sayın hocalarım Prof.Dr. Gönül BAŞAR, Doç.Dr. Yasemin AKKAYA, Doç.Dr. Elif AKALIN, Yard.Doç.Dr. Kubilay BALCI ve Yard.Doç.Dr. İpek KANAT ÖZTÜRK'e ve burada ismini sayamadığım bütün hocalarıma en içten dileklerle teşekkür ederim.

Azerbaycan'daki çalışmalarımız sırasında her türlü konuda yardımcı olan, vakitlerini ve emeklerini bizler için harcayan Sayın Prof.Dr. Niftali GODJAYEV, Doç.Dr. Gulshen AGAEVA, Doç. Dr. Gülnare HAGVERDİ ve ismini sayamadığım tüm hocalarıma en içten dileklerle teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarım Yard.Doç.Dr. Serda KECEL ve Araş.Gör. Feyza GÜZELÇİMEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca benden yardımlarını, manevi desteklerini esirgemeyen ve beni bu günlere getiren anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmanın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Haziran, 2011

Sefa ÇELİK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	ix
SEMBOL LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR	5
3. MALZEME VE YÖNTEM	9
3.1. MOLEKÜLLERİN TİTREŞİM FREKANS VE KİPLERİNİN SAPTANMA YÖNTEMLERİ.....	9
3.1.1. Grup Frekansları.....	9
3.1.2. İzotopik Yer Değiştirme.....	11
3.2. MOLEKÜLER ENERJİ HESAPLAMA YÖNTEMLERİ.....	13
3.2.1. Moleküler Mekanik Metodlar.....	13
3.2.2. Kuantum Mekanik Metodlar.....	14
3.2.2.1. <i>Ab-initio</i> Metodu.....	14
3.2.3. Yarı Deneysel Metodlar.....	19
3.3. AMİNO ASİTLER: PROTEİNLERİN YAPI TAŞLARI.....	20
3.3.1. Amino Asitlerin Rollerini.....	20
3.3.2. Amino Asitlerin Genel Yapısı.....	21
3.3.3. Amino Asitlerin Adlandırılması	25
3.3.4. Amino Asitler için Atom Tanımlayıcılar.....	25

3.3.5. Proteinler: Biyolojik Fonksiyonları ve Temel Yapısı.....	25
3.4. BİYOLOJİK AKTİF MOLEKÜLLERİN MOLEKÜLER MEKANİK YÖNTEM İLE MÜMKÜN KONFORMASYONLARININ BELİRLENMESİ.	26
3.4.1. Teorik Konformasyon Analiz Metodu (TKA).....	28
3.4.1.1. Elektrostatik Etkileşme Enerjisi.....	30
3.4.1.2. van der Waals Etkileşme Enerjisi.....	31
3.4.1.3. Hidrojen Bağ Enerjisi.....	32
3.4.1.4. Torsiyon Enerjisi.....	33
3.5. GAUSSIAN 03 PROGRAMI.....	34
4. BULGULAR	35
4.1. CYCLO(GLY-VAL) DİPEPTİDİ.....	35
4.1.1. Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları.....	35
4.1.1.1. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidinin Programa Tanıtılması.....	35
4.1.1.2. Glisin ve Valin Amino Asitlerinin Konformasyon Bölgeleri.....	36
4.1.1.3. Cyclo(Gly-Val) Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları.....	37
4.1.2. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidinin Teorik Titreşim Dalga Sayıları	39
4.1.3. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidiyle ilgili Deneysel Sonuçlar.....	46
4.1.4. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidi İçin Mümkün Dimer Yapılar	49
4.1.4.1. Dimer Yapılara Ait Teorik Hesaplamalar.....	49
4.1.4.2. Dimer Yapılara Ait Teorik ve Deneysel Spektrumlar.....	51
4.2. CYCLO(GLY-LEU) DİPEPTİDİ.....	54
4.2.1. Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları.....	54
4.2.1.1. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidinin Programa Tanıtılması.....	54
4.2.1.2. Glisin ve Lösin Amino Asitlerinin Konformasyon Bölgeleri.....	55
4.2.1.3. Cyclo(Gly-Leu) Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları.....	56
4.2.2. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidinin Teorik Titreşim Dalga Sayıları	59
4.2.3. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidiyle ilgili Deneysel Sonuçlar.....	66
4.2.4. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidi İçin Mümkün Dimer Yapılar	69
4.2.4.1. Dimer Yapılara Ait Teorik Hesaplamalar.....	69
4.2.4.2. Dimer Yapılara Ait Teorik ve Deneysel Spektrumlar.....	71
4.3. CYCLO(HİS-PHE) DİPEPTİDİ.....	74
4.3.1. Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları.....	74

4.3.1.1. <i>Cyclo(His-Phe) Dipeptidinin Programa Tanıtılması</i>	74
4.3.1.2. <i>Histidin ve Fenilalanin Amino Asitlerinin Konformasyon Bölgeleri</i> ...	75
4.3.1.3. <i>Cyclo(His-Phe) Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları</i>	76
4.3.2. Cyclo(His-Phe) Dipeptidinin Teorik Titreşim Dalga Sayıları	80
4.3.3. Cyclo(His-Phe) Dipeptidiyle ilgili Deneysel Sonuçlar	89
4.3.4. Cyclo(His-Phe) Dipeptidi İçin Mümkün Dimer Yapılar	92
4.3.4.1. <i>Dimer Yapılara Ait Teorik Hesaplamalar</i>	92
4.3.4.2. <i>Dimer Yapılara Ait Teorik ve Deneysel Spektrumlar</i>	94
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	97
KAYNAKLAR	112
ÖZGEÇMİŞ	121

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1	: Aminoasitlerin genel yapısı ve peptit bağı	21
Şekil 3.2	: Aminoasitlerin İzomerleri.....	22
Şekil 3.3	: Proteinlerin yapısına giren aminoasitler.....	24
Şekil 3.4	: Moleküller arası hidrojen bağı.....	32
Şekil 4.1	: Glisin ve Valin aminoasitlerinin yapısı.....	35
Şekil 4.2	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin atomları ve iki-yüzlü açıları numaralandırılarak programa tanıtılan yapısı.....	35
Şekil 4.3	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidi için Teorik Konformasyon analizi sonucuyla elde edilen en düşük enerjiye sahip (-1.67 kcal/mol) konformasyonun dihedral açı değerlerindeki planar (düzlemsel) formu (a) ve boat (bükük) formu (b).....	39
Şekil 4.4	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin FT-IR (a) and micro Raman (b) spektrumu.....	46
Şekil 4.5	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Val) dipeptidinin hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (b) (6-31G(d,p) baz seti kullanılarak) ve hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (c) (6-31++G(d,p)baz seti kullanılarak).....	47
Şekil 4.6	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel micro Raman spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 6-31G(d,p) seti ile baz hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (b) ve monomer cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 6-31++G(d,p)baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (c).....	48

Şekil 4.7 : Cyclo(Gly-Val) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapılar.....	49
Şekil 4.8 : Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve Dimer I, Dimer II, Dimer III ve Dimer IV formlarının Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 6-31++G(d,p) baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş teorik IR Spektrumları.....	51
Şekil 4.9 : DFT - B3LYP/6-31g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon.....	52
Şekil 4.10 : DFT - B3LYP/6-31++g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon.....	52
Şekil 4.11 : B3LYP/6-31g(d,p) ve B3LYP/6-31++g(d,p) seviyeleri için dalga sayısının bağıl hatası.....	53
Şekil 4.12 : Glisin ve Lösin aminoasitlerinin yapısı.....	54
Şekil 4.13 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin atomları ve iki-yüzlü açıları numaralandırılarak programa tanıtılan yapısı.....	54
Şekil 4.14 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi için Teorik Konformasyon analizi sonucuyla elde edilen en düşük enerjiye sahip (-3.64 kcal/mol) konformasyonun dihedral açı değerlerindeki planar (düzlemsel) formu (a) ve boat (bükük) formu (b).....	59
Şekil 4.15 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin FT-IR (a) and micro Raman (b) spektrumu.....	66
Şekil 4.16 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (b) (6-31G(d,p) baz seti kullanılarak) ve hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (c) (6-31++G(d,p)baz seti kullanılarak).....	67

Şekil 4.17	: Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel micro Raman spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 6-31G(d,p) seti ile baz hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (b) ve monomer cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 6-31++G(d,p)baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (c).....	68
Şekil 4.18	: Cyclo(Gly-Leu) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapılar.....	69
Şekil 4.19	: Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve Dimer I, Dimer II, Dimer III ve Dimer IV formlarının Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 6-31++G(d,p) baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş teorik IR spektrumları.....	71
Şekil 4.20	: DFT - B3LYP/6-31g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon.....	72
Şekil 4.21	: DFT - B3LYP/6-31++g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon.....	72
Şekil 4.22	: B3LYP/6-31g(d,p) ve B3LYP/6-31++g(d,p) seviyeleri için dalga sayısının bağıl hatası	73
Şekil 4.23	: Histidin ve Fenilalanin aminoasitlerinin yapısı.....	74
Şekil 4.24	: Cyclo(His-Phe) dipeptidinin atomları ve iki-yüzlü açıları numaralandırılarak programa tanıtılan yapısı.....	74
Şekil 4.25	: Cyclo(His-Phe) dipeptidi için Teorik Konformasyon analizi sonucuyla elde edilen en düşük enerjiye sahip (-6.85 kcal/mol) konformasyonun dihedral açı değerlerindeki planar (düzlemsel) formu (a) ve boat (bükük) formu (b).....	80
Şekil 4.26	: Cyclo(His-Phe) dipeptidinin FT-IR (a) and micro Raman (b) spektrumu.....	89
Şekil 4.27	: Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve monomer cyclo(His-Phe) dipeptidinin hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (b) (6-31G(d,p) baz seti kullanılarak) ve hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (c) (6-31++G(d,p)baz seti kullanılarak)	90

Şekil 4.28	: Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel micro Raman spektrumu (a) ve monomer cyclo(His-Phe) dipeptidinin 6-31G(d,p) seti ile baz hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (b) ve monomer cyclo(His-Phe) dipeptidinin 6-31++G(d,p)baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (c).....	91
Şekil 4.29	: Cyclo(His-Phe) dipeptidine ait en düşük enerjili üç dimerik forma ait geometrik yapılar.....	92
Şekil 4.30	: Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve Dimer I, Dimer II ve Dimer III formlarının Cyclo(His-Phe) dipeptidinin 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş teorik IR spektrumları	94
Şekil 4.31	: DFT - B3LYP/6-31g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon.....	95
Şekil 4.32	: DFT - B3LYP/6-31++g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon	95
Şekil 4.33	: B3LYP/6-31g(d,p) ve B3LYP/6-31++g(d,p) seviyeleri için dalga sayısının bağıl hatası	96

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1	: Proteinlerin yapısına giren aminoasitler.....	22
Tablo 3.2	: Esansiyel ve Esansiyel olmayan aminoasitler.....	23
Tablo 4.1	: Glisin ve Valin amino asidlerinin konformasyon bölgeleri.....	36
Tablo 4.2	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin ikiyüzlü dönü değerleri.....	37
Tablo 4.3	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin yan ve anadalları arasındaki etkileşme enerjileri (kcal/mol).....	37
Tablo 4.4	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin farklı konformasyonlardaki van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları (kcal/mol).....	38
Tablo 4.5	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonu için hesaplanan iki-yüzlü açı değerleri.....	38
Tablo 4.6	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin halka üzerindeki dihedral açı değerleri...39	
Tablo 4.7	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidi için DFT/B3LYP teori düzeyinde 6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan optimize geometri parametreleri.....	40
Tablo 4.8	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin planar (düzlemsel) ve boat (bükük) konformasyon durumları için hesaplanan enerji değerleri.....	41
Tablo 4.9	: Dimer I formunun hesaplanan dalga sayıları ve Cyclo(Gly-Val) monomer yapıya ait titreşim modlarının toplam enerji dağılımları, hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1}).....	42
Tablo 4.10	: Cyclo(Gly-Val) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapıların DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) baz seti ile elde edilen enerji değerleri ve bu enerjilerin karşılaştırılması.....	50

Tablo 4.11 : Dimer formların (I-IV moleküller arası hidrojen bağları).....	50
Tablo 4.12 : Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin hesaplanan ve gözlenen titreşim dalga sayıları arasındaki Ortalama mutlak sapma (MAD),Standart sapma (S.D.), Korelasyon katsayısı (r) ve Karekök ortalama (rms)	53
Tablo 4.13 : Glisin ve Lösin amino asidlerinin konformasyon bölgeleri.....	55
Tablo 4.14 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin ikiyüzlü dönü değerleri.....	56
Tablo 4.15 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin yan ve anadalları arasındaki etkileşme enerjileri (kcal/mol).....	57
Tablo 4.16 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin farklı konformasyonlardaki van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları (kcal/mol).....	58
Tablo 4.17 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonu için hesaplanan iki yüzlü açı değerleri.....	58
Tablo 4.18 : Cyclo(Gly- Leu) dipeptidinin halka üzerindeki dihedral açı değerleri..	59
Tablo 4.19 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi için DFT/B3LYP teori düzeyinde 6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan optimize geometri parametreleri.....	60
Tablo 4.20 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin planar (düzlemsel) ve boat (bükük) konformasyon durumları için hesaplanan enerji değerleri.....	61
Tablo 4.21 : Dimer I formunun hesaplanan dalga sayıları ve Cyclo(Gly-Leu) monomer yapıya ait titreşim modlarının toplam enerji dağılımları, hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1}).....	62
Tablo 4.22 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapıların DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) baz seti ile elde edilen enerji değerleri ve bu enerjilerin karşılaştırılması.....	70

Tablo 4.23 : Dimer formların (I-IV) moleküller arası hidrojen bağları.....	70
Tablo 4.24 : Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin hesaplanan ve gözlenen titreşim dalga sayıları arasındaki Ortalama mutlak sapma (MAD), Standart sapma (S.D.), Korelasyon katsayısı (r) ve Karekök ortalama (rms).....	73
Tablo 4.25 : Histidin ve Fenilalanin amino asidlerinin konformasyon bölgeleri.....	75
Tablo 4.26 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin ikiyüzlü dönü değerleri.....	76
Tablo 4.27 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin yan ve anadalları arasındaki etkileşme enerjileri (kcal/mol).....	78
Tablo 4.28 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin farklı konformasyonlardaki van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları (kcal/mol).....	79
Tablo 4.29 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonu için hesaplanan iki-yüzlü açı değerleri.....	80
Tablo 4.30 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin halka üzerindeki dihedral açı değerleri...81	
Tablo 4.31 : Cyclo(His-Phe) dipeptidi için DFT/B3LYP teori düzeyinde 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan optimize geometri parametreleri.....	82
Tablo 4.32 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin planar (düzlemsel) ve boat (bükük) konformasyon durumları için hesaplanan enerji değerleri.....	83
Tablo 4.33 : Dimer I formunun hesaplanan dalga sayıları ve Cyclo(His-Phe) monomer yapıya ait titreşim modlarının toplam enerji dağılımları, hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm ⁻¹).....	84
Tablo 4.34 : Cyclo(His-Phe) dipeptidine ait en düşük enerjili üç dimerik forma ait geometrik yapıların DFT/B3LYP/6-31G(d,p) baz seti ile elde edilen enerji değerleri ve bu enerjilerin karşılaştırılması.....	93
Tablo 4.35 : Dimer formların (I-III) molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları.....	93

Tablo 4.36 : Cyclo(His-Phe) dipeptidinin hesaplanan ve gözlenen titreşim dalga sayıları arasındaki Ortalama mutlak sapma (MAD), Standart sapma (S.D.), Korelasyon katsayısı (r) ve Karekök ortalama (rms).....96

SEMBOL LİSTESİ

- c** : Işık hızı
- λ** : Dalgaboyu
- v** : Titreşim kuantum sayısı
- ν** : Frekans
- Ψ** : Dalga Fonksiyonu
- a.u.** : Atomik birim enerjisi
- K** : Dönüşüm katsayısı
- ϵ** : dielektrik katsayısı

ÖZET

BAZI DİPEPTİTLERİN KONFORMASYON ANALİZİ VE DFT YÖNTEMİ İLE TİTREŞİM FREKANS VE KİPLERİNİN İNCELENMESİ

Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptitleri kolon, rahim ve göğüs kanser hücrelerinin büyümesini engellemektedir. Biyolojik aktivite gösteren Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin mümkün farklı konformasyonlarının serbest halde moleküler yapıları, farklı konformasyon durumlarına bağlı olarak molekülün toplam enerjisi ve bulunan toplam enerjiye van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları ve yan-ana zincirler arasındaki etkileşme enerjileri, Ramachandran haritası kullanılarak, Prof.Dr.Niftali Godjayev tarafından yazılan “Fortran” paket programı ile hesaplanmıştır.

Fortran programı ile belirlenen konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformasyon durumu Gaussian03 programına tanıtıldıktan sonra bu en düşük enerjili konformer, ab-initio hesaplamalarından DFT (Density Functional Theory) yöntemi, B3LYP fonksiyonu , 6-31++G(d,p) baz seti ile optimize edilip titreşim dalga sayıları elde edilmiştir. İncelenen dipeptitlerin bulunan en düşük enerjili konformerleri için gerçekleştirilen hesaplamalar aynı konformerlerin herbir olası, kararlı dimer formları içinde tekrar edilmiştir. Bu uzun zaman alan ek hesaplamalar yoluyla, incelenen dipeptitlerin belirlenen en kararlı dimer yapılarının karşılık gelen geometrik parametreleri ve titreşimsel dalga sayıları belirlenmiştir. Ayrıca döterasyona bağlı olarak incelenen dipeptitlerin dalga sayılarında beklenen kaymalar monomerik formlar için yapılan ek titreşimsel frekans hesaplamalarıyla belirlenmiştir. Toplam enerjinin titreşim kiplerine dağılımı (TED), PQS (Parallel Quantum Solutions) ve SQM (Scaled Quantum Mechanics) programlarıyla hesaplamalar yapılarak her bir titreşim dalga sayısına karşılık gelen titreşim modlar belirlenmiştir.

Çalışmanın deneysel kısmında, Jasco 300E FT-IR spektrometre (2cm^{-1} çözünürlükte) ve NRS 3100 micro Raman spektrometre kullanılarak moleküllerin spektrumları çekilmiştir. Elde edilen hesaplama sonuçları ve deneysel sonuçlar karşılaştırmalı olarak tablolar halinde verilmiştir.

SUMMARY

CONFORMATIONAL ANALYSIS AND DFT STUDIES OF VIBRATIONAL FREQUENCIES AND MODES OF SOME DIPEPTIDES

Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) and Cyclo(His-Phe) dipeptides inhibit the growth of colon, cervical and breast carcinoma cell lines. In this project molecular structures of possible different conformations of biological active Cyclo (Gly-Val), Cyclo (Gly-Leu) and Cyclo (His-Phe) dipeptides in free forms have been calculated by a program called "Fortran". The program was developed by Prof.Dr. Niftali Godjayevev and it uses the Ramachandran map. The total energy of the molecule and the van der Waals, electrostatic, torsional energy contributions to this total energy for different conformations of the molecules and interaction energies between side and main chains, have been calculated by the same program.

The conformer that has the lowest energy value among the list of possible conformers given by the program have been introduced to the Gaussian'03 program and the optimized geometry and the wavenumbers for this molecule have been calculated by DFT method with B3LYP functional and 6-31++G(d,p) basis set. The calculations performed for the found minimum energy-conformers of the investigated dipeptides were also repeated for each of their possible stable dimer forms. By means of these quite time consuming calculations, the corresponding geometrical parameters and vibrational wavenumbers of the determined most stable dimer structures of the investigated dipeptides were determined. In addition, the shifts at the wavenumbers of the investigated dipeptides that could be expected depending on the deuteration were also determined by means of the additional vibrational frequency calculations performed for their monomeric forms. The total energy distribution (TED %) for this molecule have been calculated by PQS (Parallel Quantum Solutions) and SQM (Scaled Quantum Mechanics) programs to determine the vibrational modes.

In the experimental part of this study, Jasco 300 E FT-IR spectrometer (in 2 cm⁻¹ resolution) and NRS 3100 micro Raman spectrometer were used to determine the experimental vibrational spectra of the molecules. The obtained spectra were compared with the theoretical spectra and this comparison is given in relevant tables.

1. GİRİŞ

Glisin vücutta üretilen amino asitlerden biridir. Kas dokusunun oluşturulmasında ve glukozun enerjiye dönüştürülmesinde görevlidir. Glisin sinir taşıyıcısı iletileri plazma zarı proteinleridir, bunlar sinir iletimi boyunca hücre dışı glisinin girişinden sorumludur. Glisin, presinaptik terminaller tarafından yayımlanmasından sonra, sinir iletimi sinyali sonlanana kadar önemli bir rol oynar [1]. Literatür çalışmalarında, düzenli aralıklarla alınan glisinin, WY-14.643 ün neden olduğu ve karaciğer kanseri ile ilişkilendirilen hücre çoğalmasını engellediği ve antikanser özellikte olduğu gösterilmiştir [2]. Fareler üzerine yapılan bu çalışmada glisin 3 hafta uygulanmış ve kanserli hücrelerin çoğalmasının engellenerek, B16 melanom tümörlerinin büyüklüklerinin %50-75 daha azaldığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle glisine etkili bir antikanser ajan gözüyle bakılabilir. Ayrıca, glisinin alkolün karaciğer üzerinde yarattığı zararı engelleyici görevi vardır. Alkol verilen farelerde büyük miktarda kilo kaybı olmakta iken glisin takviyesi ile bu durum iyileşmektedir [3]. Glisinin başka bir özelliği de genç ve orta yaşlı grupların her ikisinde de epizodik hafızadan geri kazanımı ve şizofrenin negatif semptomlarını iyileştirmekte fakat dikkat ve odaklanmayı etkilememektedir [4,5].

Valin uyarıcı bir etkiye sahiptir. Kas metabolizması, onarım, doku büyüme ve vücuttaki azot dengesinin korunması için gereklidir. Dallı zincirli aminoasit olduğu için kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılabilir ve glukoz kullanımını önler. Valin eksikliği durumunda Akçaağaç şurubu idrar hastalığı görülmektedir. Yüksek miktarda valin ise halisünasyona neden olmaktadır [6]. Cıvcivlerde valin eksikliği durumunda vücut ağırlığı azalır fakat tüyler ve bacaklarda anormallikler görülür [7].

Lösin büyüme hormonunun üretimini artırır, vücudun en derin katmanlarında bulunan, diyet ve egzersizle yakılması çok zor olan, iç organlardaki yağların yakılmasına yardım eder. Kolayca glikoza dönüştürüldüğünden, lösin, kan şekeri ayarlamaya yardımcı olur. Kas protein sentezi lösin ile artırılır [8]. Genç yetişkinlerin kilogram başına günde 31 mg lösin aminoasitine ihtiyacı vardır. Vücut enzimleri tarafından basit bileşiklere bozulabilir [9]. Lösinin tümör etkinleştiricisi olduğundan şüphelenilmektedir

[10]. Lösin kanserli lezyonları tespit etmede kullanılır [11]. Belli bir seviyede Lösin takviyesi önemli anti proteolitik etki gösterir [12]. Lösin enjeksiyonu kas da değil ancak karaciğerde hafif bir ribozom kümeleşmesinin nedenidir [13]. Lösin kalp protein metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve kalp kasını koruması da eklenebilir [14].

Histidin aminoasiti protein sentezi, hücre ve dokulardaki çeşitli fonksiyonları yerine getirmek için gerekli bir aminoasittir [15]. Ayrıca kronik üremik ve sağlıklı insanlar için de temel bir aminoasittir. Histidin diyetlere eklendiği zaman hemoglobin üretimi artar ve kansızlık iyileşir. Anksiyete bozuklukları ve şizofren hastalarının vücutlarında yüksek düzeyde, eklem iltihabında ve sinir hasarından kaynaklanan sağırılıkta da düşük düzeyde histidin tespit edilmiştir [16-18].

Fenilalanin vücut tarafından üretilmeyen amino asitlerden olduğu için besinlerle alınması gerekir. Fenilalanin eksikliği durumunda depresyon, enerji kaybı, hafıza kaybı ve iştah da azalma gözlenir. Vücutta yüksek miktarda fenilalanin bulunması durumunda nadir görülen bir hastalık olan Fenilketonüri (PKU) hastalığı görülmektedir ve bu hastalığın semptomları 3-6 ay arasında egzama, gelişimsel gecikme, anormal küçük baş ve hiperaktivite belirtilerini içermektedir. Eğer tedavi edilmezse geri dönüşü olmayan zeka geriliğine neden olmaktadır. Bazı klinik çalışmalarda fenilalaninin depresyon için kapsamlı bir tedavinin bir parçası olarak etkili olabileceği düşünülmektedir. Fenilalanin takviyesi durumunda hastanın ruh halinde iyileşme olmakta buna dopamin ve norepinefrin gibi beyin kimyasallarının üretimindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir [19]. Fenilalanin yanıklarda ve vitiligoid deri bölgelerinin güneşe olan dayanıklılığını artırmada kullanılır[20-21].

Cyclic dipeptitler (CDPs) nispeten basit bileşimlerdir ve bundan dolayı doğada en genel bulunan peptid türevleri arasında yer almaktadır. Diğer çok sayıda CDPs farklı yaşam organizmaları tarafından içsel olarak üretilmekte veya büyük proteinlerin ve peptidlerin bozulma ürünleri olarak elde edilebilmektedir. Cyclic peptitlerinin tarihine bakıldığında antibiyotikler, toksinler ve hormonlar olarak çok sayıda biyolojik aktivitelere sahip oldukları görülmektedir. Nispeten kararlı moleküllerdir. Bu kararlılık ilaç alanında olduğu kadar teorik çalışmalar içinde mükemmel model oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalarda çeşitli cyclo dipeptidlerin kanserli insan hücresine etkisi gözlenmiş bu bileşiklerden bazılarının önemli ölçüde kanserli hücrenin büyümesini geciktirdiği bazılarının da kanserli hücre büyümesini engellediği gözlenmiştir.

Antikanser ajanı olarak CDPs in potansiyelinin olması diğer birçok anticanser potansiyelini gösteriyor olan CDPs ler ile ilgili çalışmalar da umut verici bir alan olmuştur[22-25].

Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptitleri kolon, rahim ve göğüs kanser hücrelerinin büyümesini engellemektedir. Özellikle Cyclo(Gly-Val) dipeptidi kolon ve rahim kanser hücrelerini engellemekte daha etkilidir. Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) belirgin bir şekilde antitümör etkisi göstermekte olup kolon, rahim ve göğüs kanser hücrelerine karşı orta derecede etki gösterir. Yapılan çalışmalarda ayrıca Cyclo(His-Phe) dipeptidinin uyku süresini uzattığı ve cyclo(gly-leu) dipeptidinin de fareler üzerinde morfine fiziksel bağlılığı engellemede en güçlü peptidlerden biri olduğu gözlenmiştir [26-29].

Biyolojik aktivite gösteren Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin mümkün farklı konformasyonlarının serbest halde moleküler yapıları Teorik Konformasyon Analizi Metodu yöntemi ile incelenmiş ve konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformasyon durumu Fortran paket programıyla [30] elde edilmiştir.

Fortran programı ile belirlenen konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformasyon Gaussian03 programına [31] tanıtıldıktan sonra bu en düşük enerjili konformer, ab-initio hesaplamalarından olan DFT (Density Functional Theory)yöntemi, B3LYP fonksiyonu , 6-31++G(d,p) baz seti ile optimize edilip titreşim dalga sayıları elde edilmiştir. Ek olarak, Toplam enerjinin titreşim kiplerine dağılımı (TED) PQS (Parallel Quantum Solutions) ve SQM (Scaled Quantum Mechanics) programlarıyla [32] hesaplanılarak her bir titreşim dalga sayısına karşılık gelen titreşim modları belirlenmiştir. Elde edilen teorik frekansların, deneysel frekanslara uygunluk göstermesi için ikili ölçek çarpanı uygulanmıştır [33].

Çalışmanın deneysel kısmında, Jasco 300E FT-IR spektrometresi (2cm^{-1} çözünürlükte) ve NRS 3100 Raman spektrometresi kullanılarak moleküllerin IR ve Raman spektrumları çekilmiştir. Elde edilen hesaplama sonuçları ve deneysel sonuçlar karşılaştırmalı olarak tablolar halinde verilmiştir.

Yapılan literatür taraması sonucunda bugüne kadar serbest yapıdaki Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin monomer ve dimer formları ile ilgili herhangi bir teorik ve spektroskopik çalışmaya rastlanılmamıştır. Antibiyotikler,

toksinler ve hormonlar olmak üzere çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip olan ve bazı ilaçların yapımında kullanılan Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin en kararlı konformasyonları teorik ve deneysel spektroskopik yöntemler kullanılarak belirlenen çalışmamız orijinal bir çalışmadır.

2. GENEL KISIMLAR

20. yüzyılın son birkaç yıllarına ait en büyük bilimsel ilerlemelerinden biri genetik yapının ve diğer organizmaların tüm kimyasal yapısının belirlenmesidir. Genomlar protein yapımı için komutların büyükçe bir takımıdır ve bir canlı organizmanın yapısındaki proteinlerde diğerlerine göre farklıdır.

Organizmanın bileşim elemanları olan ve önemli biyolojik fonksiyonları yerine getiren protein molekülleri yaşamın sürecinde anahtar makromoleküllerdir ve canlılığı sürdürmek için tüm aktivitelerin proteinler tarafından yapıldığı bilinmektedir. Canlıların büyümeleri, üremeleri, kalıtım özelliklerinin bir nesilden diğer bir nesile taşınması hep protein ihtiva eden maddelerin aracılığı ile olmaktadır. Ayrıca canlı organizmadaki metabolizma olaylarını kataliz eden enzimler, fizyolojik etki gösteren hormonların bir kısmı ve canlı varlıkları bazı hastalıklara karşı koruyan antikorlar gibi önemli maddeler de protein yapısındadırlar. Alyuvarlara rengini veren hemoglobin bir protein bileşiğidir. Kasların büyük kısmı miyozin ve aktin denen protein türlerinden meydana gelir. Proteinler büyük molekül maddeler olup, molekül ağırlıkları yaklaşık 10.000 den milyonlara değişik büyüklükte olabilir. Protein molekülleri yüzlerce amino asitin peptid bağları ile birbirine bağlanmasından meydana gelir. Amino asitlerin önemi sadece proteinlerin yapı birimleri olmalarından ileri gelmez. Metabolizmada ki amino asitler diğer birçok fonksiyonlarda da görev alırlar.

Proteinler ve görevleri ile ilgili birkaç örnek;

Enzimler, yaşamsal süreçle ilgili reaksiyonları hızlandırır.

Düzenleyici proteinler, her zaman hücrede devam eden kimyasal reaksiyonların ayarı ve genetik bilginin tanımlanması gibi kontrol fonksiyonlarıdır.

Taşıyıcı proteinler, organizmada diğer molekülleri bir yerden diğer yere taşırlar. Örneğin, protein hemoglobin kan akışı boyunca oksijen taşır.

Immunoglobulinler (antikor olarak bilinir), hastalık mikroplarına saldırır ve yabancı proteinlere karşı ilk savunma hattıdır.

Kas proteinleri, kasların kasılma işini yapar.

Kollajen, vücutta en bol bulunan proteinlerden biridir ve deri, kemik ve tendonların temel yapı bileşimidir.

Toksinler, mikroorganizmalar tarafından üretilen proteinlerdir. Örneğin, protein toksin en toksik moleküllerden biri olarak bilinen Clostridium botulinum gıda bozulma organizmaları tarafından üretilir.

Proteinlerin sahip olduğu bu biyolojik fonksiyonlardan dolayı bilim dünyasının ilgi alanına girmekte ve 100 yıldan daha fazla süredir saf proteinler, onların yapı analizi ve onların hareket modları araştırılmaktadır.

Protein molekülünün yerine getirdiği biyolojik fonksiyon onun uzay yapısı ile yani ana zincirin uzayda yerleşme kuralı ve yan zincirlere dahil olan atomların uzaydaki durumu ile belirlenir. Moleküler yapının biyolojik fonksiyonla ilişkilendirilmesi durumunda biyolojik fonksiyondaki hastalıklara neden olan sapmalar belirlenip yapıdaki uygun bozulmalar belirlenir ve ortadan kaldırılır yani hastalıkları moleküler düzeyde tedavi etmek mümkündür. Bu nedenle etkileşmekte olan moleküllerin konformasyonlarının belirlenmesi önemlidir. 1954 yılında Lumry-Eyring tarafından ileri sürüldüğü gibi, biyolojik moleküller fonksiyonlarını ancak en düşük enerjili konformasyonlarında yerine getirebilirler. Yani, biyolojik fonksiyon gerçekleştiren (biyolojik aktif) bir molekül, en düşük enerjili (en kararlı) konformasyonlarından birinde bulunur. O halde, molekülün tüm konformasyonları arasından kararlı olanları belirlemek gerekmektedir. Bu çalışmanın teorik hesaplama bölümünde incelenen cyclic dipeptidlerin en kararlı konformasyonu, moleküler mekaniğin inceleme metodu olan Teorik Konformasyon Analiz (T.K.A.) metoduna göre Ramachandran haritası kullanılarak, Prof.Dr.Niftali Godjayeve tarafından yazılan “Fortran” paket programı ile hesaplanmıştır.

Molekülün sahip olduğu üç boyutlu geometri ve elektron bulutunun uzaysal dağılımı molekülün sahip olacağı titreşimsel davranışta belirleyici bir rol oynar. Dolayısıyla moleküllerin mümkün konformasyonel yapıları ile moleküllerin titreşimsel davranışları arasında ilişki bulunmaktadır.

Çok elektronlu molekül sistemlerinin yapısal özelliklerini belirlemek amacıyla teorik olarak Moleküler Mekanik ve Kuantum Mekanik (Ab-initio, Semi-empririk) metodlar, deneysel olarak ise IR ve Raman spektroskopileri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada bazı biyolojik aktif dipeptitlerin en kararlı enerji durumuna karşılık gelen geometrik parametrelerinin belirlenmesi işlemi olan geometri optimizasyonu bilgisayar ortamında hesaplanmış ve Gaussian03 paket programı kullanılarak dipeptitlerin titreşim dalga sayıları hesaplanmıştır. Ayrıca deneysel titreşimsel spektrumlarının analizi ile gözlenen temel bandların işaretlenmesi yapılmıştır. Gaussian03 programı ile Moleküler Mekanik ve Kuantum Mekanik metodlarla hesap yapılmaktadır.

Biyolojik aktif moleküllerin titreşim bandlarının işaretlenmesinde farklı çalışma prensibine dayanan ve birbirini tamamlayan iki farklı deneysel spektroskopik yöntem, Kırmızı-altı ve Raman Spektroskopik yöntem, kullanılmıştır. Molekül içindeki atomlar arasındaki uzaklık titreşim süresince büyüyüp küçülmektedir. Dolayısıyla iki atom arasında titreşim esnasında bir elektriksel alan meydana gelir. Bu titreşim ile IR ışınların elektriksel alan titreşimi rezonansa geçtiğinde absorblanan ışın incelenerek madde molekülünün titreşim dalga sayıları, şiddet, bant vs... değişimleri hakkında bilgi edinebiliriz. Infrared ışınım yaklaşık olarak 10000 cm^{-1} den 10 cm^{-1} e ye kadar dalga sayısını yada $0,78$ den $1000\text{ }\mu\text{m}$ ye kadar dalga boyuna sahip olan elektromanyetik spektrumun bir bölgesini kaplar. Raman spektroskopisinde madde üzerine maddenin soğuramayacağı bir frekansta monokromatik ışın gönderilerek oluşan saçılım izlenir. Gelen ışının dalga boyuyla maddeden saçılan ışının dalga boyu arasındaki fark orta IR bölgede dalga boyu verir. IR ve Raman spektroskopik analiz moleküler yapı ve bileşik tanımlamasında kullanılan önemli ve popüler iki araçtır.

Çalışmamızda biyolojik aktivite gösteren Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin mümkün farklı konformasyonlarının serbest halde moleküler yapıları, farklı konformasyon durumlarına bağlı olarak molekülün toplam enerjisi ve bulunan toplam enerjiye van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları ve yan-ana zincirler arasındaki etkileşme enerjileri, Ramachandran haritası kullanılarak hesaplanmış ve en uygun konformasyon bulunmuştur.

Fortran programı ile belirlenen konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformasyon durumu Gaussian03 programına tanıtıldıktan sonra bu en düşük enerjili konformer, ab-initio hesaplamalarından olan DFT (Density Functional Theory)yöntemi, B3LYP fonksiyonu , 6-31++G(d,p) baz seti ile optimize edilip titreşim frekansları elde edilmiştir. Monomer durum hesaplamalarına ek olarak üç dipeptidin

dimer ve döterasyon hesaplamaları da yapılmış ve yorumlanmıştır. Toplam enerjinin titreşim kiplerine dağılımı(TED) PQS ve SQM programlarıyla hesaplanılarak her bir frekansa karşılık gelen titreşim modları belirlenmiştir. DFT yönteminin farklı baz setleri ile elde ettiğimiz teorik frekansların deneysel frekanslarla arasındaki uyumu sağlamak amacıyla ikili ölçekleme çarpanları uygulanmıştır

Çalışmanın deneysel kısmında, Jasco 300E FT-IR spektrometre (2 cm^{-1} çözünürlükte) ve NRS 3100 Raman spektrometre kullanılarak moleküllerin spektrumları çekilmiştir. Elde edilen hesaplama sonuçları ve deneysel sonuçlar karşılaştırmalı olarak tablolar halinde verilmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. MOLEKÜLLERİN TİTREŞİM FREKANS VE KİPLERİNİN SAPTANMA YÖNTEMLERİ

3.1.1. Grup Frekansları

Ortak atom gruplarına sahip bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, bu atom gruplarının molekülün geri kalan kısmından bağımsız olarak hareket ettikleri ve dar bir frekans bölgesini absorpladıkları saptanmıştır. Bundan dolayı bu frekanslara grup frekansları denir. Grup frekansı ifadesi, özel bir grubun titreşimlerinin molekülün geri kalan kısmından bağımsız olduğu varsayımına dayanır. Molekülün tüm çekirdekleri normal bir titreşimde harmonik salınım yaparlar. Yani grup frekansı gibi izole edilmiş titreşimler aslında normal titreşim tanımına aykırı düşmektedir. Ancak eğer bir grup hidrojen gibi hafif atomlar (OH, NH, NH₂, CH, CH₂,...) veya halojenler (CCl, CBr, Cl,...) gibi ağır atomlar içeriyorsa izole titreşim fikri pek de yanlış olmaz. Çünkü bu gruplara ait atomların harmonik titreşimlerinin genlikleri molekülün geri kalan atomlarından daha büyük ya da daha küçüktür [34,35].

X-H Gerilme Bölgesi (4000-2500 cm⁻¹)

4000 cm⁻¹ -2500 cm⁻¹ bölgesindeki tüm temel titreşimler X-H bağ gerilme modlarıyla ilişkilendirilir. Örneğin O-H bağ gerilmesi titreşim modu 3700 cm⁻¹ -3600 cm⁻¹ arasında geniş bir band olarak gözlenir. N-H bağ gerilme frekansları genellikle 3400 cm⁻¹ ve 3300 cm⁻¹ arasında gözlenir. Bu absorpsiyon genellikle O-H bağ gerilmesinden daha keskindir. Alifatik yapılarda C-H bağ gerilme frekansları 3000 cm⁻¹ - 2850 cm⁻¹ bölgesinde gözlenir. CH₃ grubundaki asimetric ve simetric bağ gerilme frekansları 2965 cm⁻¹ ve 2880 cm⁻¹ civarında gözlenir. CH₂ grubundaki bağ gerilme frekansları ise 2930 cm⁻¹ ve 2860 cm⁻¹ de gözlenir. Aromatik halkadaki C-H bağ gerilme frekansı 3100 cm⁻¹ ve 3000 cm⁻¹ arasında gözlenir.

Dötere bileşikler atomik kütledeki değişimden dolayı gözlenen C-H bağ gerilmesinden daha düşük frekansta C-D bağ gerilmesi göstermesi beklenir. C-D bağ gerilmesi C-H bağ gerilmesinden 0.73 faktör daha düşük frekansta 2130 cm^{-1} civarında gözlenir.

Üçlü Bağ Gerilme Bölgesi (2500 cm^{-1} - 2000 cm^{-1})

Büyük kuvvet sabitlerine sahip bağlar oldukları için üçlü bağ gerilme absorpsiyonları 2500 cm^{-1} - 2000 cm^{-1} bölgesinde gözlenir. $\text{C}\equiv\text{C}$ bağ gerilme frekansları 2300 cm^{-1} ve 2050 cm^{-1} arasında , Nitril grubu ($\text{C}\equiv\text{N}$) bağ gerilme frekansları 2300 cm^{-1} ve 2200 cm^{-1} arasında gözlenir. $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilimi orta şiddette iken $\text{C}\equiv\text{C}$ normalde çok zayıf olduğu için bu gruplar ayırte diledir.

$\text{C}\equiv\text{C}$ bağında absorpsiyon boyunca dipol momentteki değişim çok küçüktür. $\text{C}\equiv\text{N}$ grubu büyük dipole sahiptir ve bağ uzunluğunda da büyük değişimler olur. Absorpsiyonun şiddeti dipol momentteki farka bağlıdır. Bu bölgede X fosfor veya silikon gibi büyük ve ağır atom olmak üzere X-H gerilmesine de rastlanır. Bu absorpsiyonlar genelde 2400 cm^{-1} ve 2200 cm^{-1} civarında gözlenir.

İkili Bağ Gerilme Bölgesi (2000 cm^{-1} - 1500 cm^{-1})

Bu bölgedeki temel bandlar $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{O}$ gerilmeleridir. Karbonil gerilimi bir infrared spektrumda tanınması en kolay absorpsiyonlardan biridir. Ayrıca spektrumda gözlenen en şiddetli band olup 1830 cm^{-1} – 1650 cm^{-1} bölgesinde gözlenir. $\text{C}=\text{C}$ bağ gerilmesi çok zayıftır ve 1650 cm^{-1} civarında gözlenir. Bu band simetri veya dipol moment nedenlerinden genelde gözlenmez. $\text{C}=\text{N}$ bağ gerilimi de bu bölgede gözlenir ve genelde şiddetlidir.

Amino gruplarına ait N-H açılı bükülme titreşimleri 1630 cm^{-1} ve 1500 cm^{-1} arasında gözlenir ve genelde şiddetlidir.

Parmak İzi Bölgesi (1500 cm⁻¹- 600 cm⁻¹)

Infrared spektrumunda 1500 cm⁻¹ den büyük frekanslarda her absorpsiyon bandını işaretlemek mümkündür. 1500 cm⁻¹ den aşağıda gözlenen absorpsiyonlar için böyle değildir. Tamamen aynı moleküller bu frekanslarda farklı absorpsiyon örnekleri verdikleri için bu özel bölge parmak izi bölgesi olarak adlandırılır. Çok sayıda tekli bağlar aynı frekanslarda absorpsiyon yaparlar ve bundan dolayı titreşimler çifttir. Bu çiftlenimlerden birbirine oldukça yakın frekanslarda titreşen C-C bağ gerilmesi ve C-H açılı bükülme titreşimleri ile çiftlenir.

C-O gerilme frekansı tanımlama amaçlı kullanılan bandlardan biridir. Eğer parmak izi bölgesinde şiddetli band gözlenmezse, C-O bağ geriliminin olmadığını gösterebilir. C-O gerilme frekansı değişken olup, 1400 cm⁻¹-1000 cm⁻¹ aralığında gözlenir.

Aromatik halkalarda C-H düzlem dışı açılı bükülme frekansları 1000 cm⁻¹- 700 cm⁻¹ arasında, C-H düzlem içi açılı bükülme frekansları 1300 cm⁻¹- 1000 cm⁻¹, N-H açılı bükülme frekansları 1650 cm⁻¹- 1490 cm⁻¹, O-H bükülme frekansları 1450 cm⁻¹- 1200 cm⁻¹ arasındaki bölgede gözlenir.

Nitro grubu (NO₂) 1550 cm⁻¹ ve 1475 cm⁻¹ de iki şiddetli pik verir [36].

3.1.2. İzotopik Yer Değiştirme

İzotopik yer değiştirme yöntemi, molekül içindeki bir ya da daha çok atomun izotopu ile yerdeğiştirmesi yöntemine dayanır. Molekülün bir atomu aynı elementin bir izotop atomu ile yerdeğiştirdiği zaman, molekülün potansiyel enerji fonksiyonu ve konfigürasyonu ihmal edilecek kadar az değiştiği kabul edilir[37]. Titreşim frekansı, molekülün indirgenmiş kütledeki (μ) bir değişiklikten etkilenir. Örneğin HCl molekülünde Hidrojen yerine izotopu olan döteryumu koymak kimyasal bağın karakterini etkilemediği için kuvvet sabiti olan k da herhangi bir değişikliğe yol açmayacaktır [38].

Basit harmonik harekette $v = 0, 1, 2, 3, \dots$ titreşim kuantum sayısı ve h planck sabiti olmak üzere enerji,

$$E_\nu = \left(\nu + \frac{1}{2} \right) h\nu \quad (3.1)$$

ve

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2} \quad \text{iki atomlu molekülün indirgenmiş kütlesi olmak üzere,} \quad (3.2)$$

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (3.3)$$

ν (Hz) titreşim frekansıdır. Bu denklemden,

$$\frac{\nu_{DCl}}{\nu_{HCl}} = \left(\frac{\mu_{HCl}}{\mu_{DCl}} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3.4)$$

bulunur.

3.2. MOLEKÜLER ENERJİ HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

3.2.1. Moleküler Mekanik Metodlar

Moleküler mekanik (MM), bağların yaylarla ve atomların kürelerle tanımlandığı bir molekülün matematiksel modellenmesine dayalıdır. Yaylar bazı doğal uzunluk veya açığa göre gerilmeye yada bükülmeye ve küreler çok yakın konuma biraraya getirilmeye karşı dirençli oldukları için bu modelin çerçevesi içinde molekülün enerjisi geometri ile değişir. MM model açıkca elektronları ihmal eder. Moleküler mekaniğin arkasındaki prensip bağ gerilmesi, bağ bükülmesi ve atom kalabalığına karşı direncin bir fonksiyonu olarak bir molekülün enerjisini ifade etmektir. Minimum enerji geometrisi veya daha doğrusu değişik mümkün potansiyel enerji yüzey minimumuna karşılık gelen bağ uzunluğu, açılar ve dihedralleri bulmak için bu enerji denklemini kullanır. Enerji için matematiksel ifadenin formu ve bunun parametreleri bir kuvvet alanı oluşturur ve MM metodlar bazen kuvvet alanı metodları olarak da söylenir.

MM de bir molekül atomlar ve bağlarla tanımlanır ve atomları birarada tutan yaylar dikkate alınmalıdır. MM hesaplamalarda her bağı tekli, ikili vb. belirtmek zorundayız. Elektronik yapı hesabında (Ab-initio, yarı deneysel ve density functional theory) bir molekül atomik çekirdeklerin bağlı konumlarıyla, yük ve çok katlılıklarıyla (çiftlenmemiş elektronların sayısından kolaylıkla takip edilir) tanımlanır.

Geometri ile moleküler sistemlerin enerji değişiminin incelenmesi için genel bir potansiyel yöntem olarak MM nin ilkeleri, 1946 da Westheimer, Meyer ve Hill tarafından formüle edilmiştir. Westheimer, 1947 yılında bifenillerin rasemizasyon için aktivasyon enerjisini tahmin etmek için kullanılan MM de ayrıntılı hesaplamalar yayınlamıştır.

MM nükleik asitler ve proteinler gibi büyük biyolojik moleküllerin geometrilerini ve enerjilerini hesaplamak için yaygın olarak kullanılan metoddur [39].

3.2.2. Kuantum Mekanik Metodlar

Moleküller çekirdek ve elektronlardan oluşur ve kuantum kimyası temel olarak nükleer yükler tarafından uygulanmış elektromanyetik kuvvetin etkisi altında elektronların hareketi ile ilgilidir. Molekülde elektronların ve bundan dolayı yapıların ve moleküllerin reaksiyonlarının hareketini anlamak kuantum mekaniğine dayanır [39].

Moleküler kuantum mekaniğin temel amacı çok elektronlu sistemlerde zamandan bağımsız Schrödinger denklemini ve özellikle de atomların ve moleküllerin elektronik yapı hesaplarını çözmektir. Elektronik Schrödinger denklemini çözmek için Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılmaktadır [40]. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre çok daha fazladır. Gaussian, Hyperchem, Gamess, PyQuante, Q-Chem, Abinit, Quantum ESPRESSO, ChemShell, Dalton vb. ab-initio metodların kullanıldığı paket programlarından bazılarıdır.

3.2.2.1. Ab-initio Metodu

Ab initio latince “başlangıçtan itibaren” anlamına gelir. Schrödinger dalga denkleminin çözümü için kullanılan metodlardan biridir. Ab-initio hesaplamalarda elektron ve çekirdeğin yükleri ve kütleleri, ışık hızı, planck sabiti gibi temel sabit değerleri giriş datası olarak kullanılarak işlem yapılır [39,41].

Ab initio hesaplamalarında iki farklı matematiksel yaklaşım kullanılır; Hartree-Fock Self Consistent Field (HF-SCF) ve Density Functional Theory (DFT). HF modelinde, elektron-elektron etkileşimleri için ortalama bir potansiyel temel alınır. Bu yaklaşım, molekül frekanslarının hesaplanması ve molekül geometrisinin tayini için uygundur. DFT modelinde, molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron olasılık yoğunluğu (ρ) hesaplanır, molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar verir.

Ab-initio hesaplamaları varyasyonel bir hesaplama olduğundan hesaplanan yaklaşık enerji değeri, gerçek enerji değerine eşit veya gerçek enerji değerinden büyüktür. Ab- initio hesaplamalarının avantajı, geniş aralıklı sistemler için kullanışlıdır, deneysel sonuçlara dayanmaz, bozulmuş ya da uyarılmış durumları hesaplar. Birçok sistem için yüksek kalitede sonuçlar sağlar. Kullanılan molekül küçüldükçe doğruluk oranı artar.

Dezavantajları; pahalı bir yöntemdir. Bilgisayarda çok büyük miktarda hafıza ve hard disk kaplar [42,43,44].

Density Functional Theory (DFT)

Yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT) dalga fonksiyonuna bağlı değildir bunun yerine $\rho(x,y,z)$ ile sembolize edilen basitçe elektron yada yük yoğunluğu olarak bilinen elektron olasılık yoğunluk fonksiyonuna veya elektron yoğunluk fonksiyonuna bağlıdır ve birim hacim başına olasılığı tanımlar. x,y,z koordinatlı bir nokta merkezli bir hacim elemanı $dx dy dz$ de bir elektron bulunma olasılığı $\rho(x,y,z)dx dy dz$ dir. ρ nun birimi mantıksal olarak hacim⁻¹ ve $dx dy dz$ nin birimleri hacim olduğu için $\rho(x,y,z)dx dy dz$ boyutsuz bir değerdir.

Bir molekülde elektron yoğunluğunun grafiğinde, konuma bağlı ρ nun değişimi noktaların yoğunluğu ile gösterilebilir. DFT ile bir HF (Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi) hesaplaması için gerekli zamanla aynı sürede ve MP2 (2. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi) hesaplamalarıyla aynı kalitede sonuçlar elde edilir. Bu DFT nin en önemli avantajlarından biridir [39].

HF metoduna alternatif olan yoğunluk fonksiyonu teorisi'nin (DFT) son 10 yılda popülaritesi gittikçe artmıştır. DFT' nin popülaritesinin artmasının bir nedeni de elektron korelasyonu hesaba katılması ve sayısal olarak diğer metodlardan (MP2, CI) daha az çaba gerektirmesidir. HF metoduna oranla daha az sürede 100 veya daha fazla atomdan oluşan moleküllerin hesaplamalarını yapmak için kullanılabilir. Üstelik d-bloğu metallerini içeren sistemlerin DFT sonuçları HF hesaplamalarına kıyasla deneysel daha yakın sonuçlar verir.

DFT nin arkasındaki temel prensip, elektronik sistemin enerjisinin ρ elektron olasılık yoğunluğuna bağlı olarak yazılabilmesidir. n elektronlu bir sistem için $\rho(r)$, r uzayında bir özel noktada toplam elektron yoğunluğunu gösterir. Elektronik enerji E , elektron yoğunluğunun bir fonksiyoneli olduğu bilinir ve $E[\rho]$ ile gösterilir. 1964 yılına kadar temel seviye enerjisini ve diğer tüm temel seviye elektronik özelliklerini elektron yoğunluğu ile belirleyen bir formal ispat yapılamamıştır. Hohenberg-Kohn teoremi ile böyle bir fonksiyonun varlığı onaylanmakta ancak enerjinin yoğunluğa fonksiyonel bağımlılığı hakkında bir şey söylemez. DFT' nin gelişmesindeki bir sonraki büyük

adım, teoride elektron yoğunluğunun (ρ) elde edildiği tek-elektron denklem setinin türetilmesi ile gelir.

n elektronlu bir sistemin aynı temel seviye elektronik enerjisi $E[\rho]$, Kohn ve Sham tarafından aşağıdaki bağıntı ile verilir.

$$E[\rho] = \sum_{i=1}^n \int \psi_i^*(r_1) \nabla_1^2 \psi_i(r_1) dr_1 - \sum_{I=1}^N \int \frac{Z_I e^2}{4\pi \epsilon_0 r_{I1}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_1) \rho(r_2) e^2}{4\pi \epsilon_0 r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{XC}[\rho] \quad (3.5)$$

Tek elektron orbitalleri ψ_i ($i=1,2,\dots,n$) Kohn-Sham orbitalleridir. İlk terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim I indisli ve Z_I atom numaralı N tane çekirdeğin üzerinden yapılan toplam ile elektron-çekirdek çekim potansiyel enerjisini, üçüncü terim r_1 ve r_2 deki toplam yük dağılımı arasındaki Coulomb etkileşmesini gösteren elektron-elektron itme potansiyel enerjisini, son terim de yoğunluğun bir fonksiyonu olan ve tüm klasik olmayan elektron-elektron etkileşmelerini hesaplamaya dahil eden sistemin exchange-correlation (değiş tokuş-korelasyon) enerjisidir. E_{XC} nin tam olarak nasıl elde edileceği bilinmemektedir. Hohenberg-Kohn teoremi E'nin dolayısıyla E_{XC} 'nin elektron yoğunluğunun fonksiyonu olması gerektiğini göstermelerine rağmen E_{XC} 'nin kesin analitik formu bilinmediğinden E_{XC} için yaklaşık bir form kullanılacaktır.

$\rho(r)$, r noktasındaki temel seviye yük yoğunluğu ile Kohn-Sham orbitalleri arasındaki ilişki aşağıdaki bağıntı ile verilir.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^n |\psi_i(r)|^2 \quad (3.6)$$

Bu bağıntıda tüm işgal edilmiş Kohn-Sham orbitalleri üzerinden işlem yapılır ve bu orbitaller bir defa hesaplandığında bu toplamın alacağı değer de bilinir.

$E[\rho]$ elektronik enerjisine varyasyon prensibinin uygulanması ile elde edilen Kohn-Sham denklemlerinin çözülmesi ile Kohn-Sham (KS) orbitalleri elde edilir.

$\psi_i(r_1)$ tek elektron orbitalleri için KS denklemleri;

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 - \sum_{I=1}^N \int \frac{Z_I e^2}{4\pi \epsilon_0 r_{I1}} + \int \frac{\rho(r_2) e^2}{4\pi \epsilon_0 r_{12}} dr_2 + V_{XC}(r_1) \right\} \psi_i(r_1) = \epsilon_i \psi_i(r_1) \quad (3.7)$$

ϵ_i Kohn-Sham (KS) orbital enerjileridir ve değiş tokuş-korelasyon potansiyeli (V_{XC}), değiş tokuş-korelasyon enerjisinin fonksiyonel türevidir.

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (3.8)$$

Eğer E_{XC} bilinirse V_{XC} kolayca elde edilir. Kohn–Sham orbitallerinin önemi ρ yoğunluğunun hesaplanmasına izin vermeleridir. Kohn-Sham denklemleri SCF yaklaşımı içinde çözülür. İlk olarak ρ yük yoğunluğu tahmini olarak oluşturulur. Bunu yapmak için moleküler sistemde atomik yoğunlukların bir süperpozisyonu kullanılır. E_{XC} nin yoğunluğa fonksiyonel bağımlılığı için bazı yaklaşım formları kullanılarak r nin bir fonksiyonu olarak V_{XC} hesaplanır. Kohn-Sham denklem seti KS orbitallerinin bir başlangıç setini elde etmek için çözülür. Bu orbital seti iyileştirilmiş bir yoğunluk hesaplamak amacıyla kullanılır ve bu işlem yoğunluk ve değiştokuş-korelasyon enerjisi bazı tolerans değerlerine yaklaşana kadar tekrarlanır.

Her iterasyona bağlı KS orbitalleri sayısal olarak hesaplanabilir yada baz fonksiyonlarının bir setine bağlı olarak ifade edilebilirler.

HF metodlarında olduğu gibi değişik baz set fonksiyonları kullanılabilir ve HF hesaplamalarında kazanılan deneyim DFT baz set seçiminde de kullanılabilir. DFT hesaplaması için gerekli olan hesaplama süresi baz fonksiyonlarının sayısının 3. kuvveti ile orantılıdır. Değiştokuş-korelasyon enerjisi için fonksiyonel yaklaşık form elde etmek için çeşitli farklı formatta ifadeler geliştirilmiştir. Genellikle DFT de hatanın ana kaynağı E_{XC} nin yaklaşık doğasından kaynaklanır. Lokal yoğunluk yaklaşımı (LDA) çerçevesinde E_{XC} aşağıdaki biçimde verilmektedir.

$$E_{XC} = \int \rho(r) \epsilon_{XC}[\rho(r)] d\mathbf{r} \quad (3.9)$$

Burada $\epsilon_{XC}[\rho(r)]$ sabit yoğunluklu homojen bir elektron gazında elektron başına değiştokuş-korelasyon enerjisidir. Varsayımsal olarak homojen bir elektron gazı, sonsuz sayıda elektronlar içinde düzgün ve sürekli pozitif yük dağılımı olan sonsuz hacimli bir uzayda hareket ederler. Değiştokuş-korelasyon enerjisi için bu ifadenin yaklaşım olduğu açıktır çünkü pozitif yük yada elektronik yük gerçek moleküllerde üniform olarak dağılmazlar. Elektron yoğunluğunun homojensizliğini hesaba katmak için ρ nun gradientinin kapsayan lokal olmayan bir düzeltme teriminin değiştokuş-korelasyon enerjisine eklenmesi gerekir. Lokal olmayan düzeltmeli LDA (LDA-NL) DFT içinde d-metal komplekslerini içeren hesaplamalar için en doğru ve en etkili metodlardan biri olduğu görölür. Aşağıdaki tabloda birkaç d-bloğu metalleri için M-CO bağ gerilmelerinin hesaplanan ve deneysel değerleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Hesaplanan metal-ligand ortalama bağ enerjileri hemen hemen kimyasal doğruluktur ($\pm 20 \text{ kJmol}^{-1}$).

Hesaplanan ve deneysel metal-ligand ortalama bağ enerjileri

	Hesaplanan	Gözlenen
Cr(CO) ₆	107	110
Mo(CO) ₆	126	151
W(CO) ₆	156	179

$E_{XC}[\rho]$ nin yaklaşım metodlarına bağlı olarak hesaplanmasından dolayı DFT metodu kendi içinde farklılaşmaktadır [40].

Farklı DFT modellerinin adları değiştokuş ve korelasyon fonksiyonlarının adlarının birleştirilmesi ile oluşur.

DFT modellerinden bazıları

BLYP : Becke' nin 1988 yılındaki değiştokuş fonksiyonu ile Lee, Yang ve Parr'ın lokal ve lokal olmayan terimlerin ikisinide içeren korelasyon fonksiyonlarının oluşturduğu bir DFT hesaplama modelidir.

B3LYP : Becke' nin 1993 yılında tasarladığı 3 parametrelili hibrit fonksiyonunun BLYP' ye dahil edilmesi ile oluşturduğu bir DFT hesaplama modelidir.

B3P86 : Becke' nin 1993 yılında tasarladığı 3 parametrelili hibrit fonksiyonu ile Perdew 86' nin lokal olmayan korelasyon fonksiyonunun oluşturduğu bir DFT hesaplama modelidir.

B3PW91 : Becke' nin 1993 yılında tasarladığı 3 parametrelili hibrit fonksiyonu ile Perdew/Wang 91' nin lokal olmayan korelasyon fonksiyonunun oluşturduğu bir DFT hesaplama modelidir.

SVWN5 : Slater'ın değiştokuş fonksiyonu ile Vosko, Wilk ve Nusair'ın lokal spin yoğunluk korelasyon fonksiyonunun oluşturduğu bir DFT hesaplama modelidir [45].

3.2.3. Yarı Deneysel Metodlar

Bu metod deneyle teorik fiziğin birleşimine dayalı olduğundan dolayı yarıdeneysel olarak adlandırılmıştır. İyileştirilmiş algoritmalar ve çok daha hızlı bilgisayarların geliştirilmesi hesaplama süresini inanılmaz derecede artırmaktadır. 2000 yılında bilgisayarlar 1959 yılındaki bilgisayarlardan milyonlarca kat daha hızlıdır ve 1989 yılındaki bilgisayarlar 1959 yılındaki bilgisayarlardan 100000 kat daha hızlıdır. 1967 yılında bir hesaplama 200 yıl sürerken şimdi kalitesiz bir bilgisayarda bile bir saatten daha az sürer. Yarıdeneysel metodların hala kullanılmasının nedeni ab-initio ve yoğunluk fonksiyonu metodundan 100-1000 kat daha hızlı olmasından kaynaklanmaktadır [39]. Çok sayıda elektrondan oluşan moleküler sistemlerin kesin davranışlarını belirlemede hesaplama zorluğu vardır. Bilgisayar hızında, hafızasında ve etkili algoritmaların gelişmesindeki artışa rağmen ab-initio metodlar birkaç düzine atomdan oluşan moleküllere sürekli uygulanamaz. Başka bir deyişle, yarıdeneysel metodlar büyük sistemlere uygulandığında yeterince doğru ve hızlıdır. Bundan dolayı, yarıdeneysel metodlar moleküllerin çok geniş bölgesi için mevcut elektronik yapı hesaplaması yapar. Yarıdeneysel metodlar elektron-elektron etkileşmelerine ait iki elektron integrallerini hesaplamazlar. Bu integral ifadeleri için inceleme konusu olan moleküle benzer elektronik yapıdaki moleküllerden, deneysel olarak elde edilen bilgilerden oluşturulmuş parametreleri kullanırlar. Parametrelerin optimizasyonu genelde birkaç sebepten dolayı zor bir iştir. Bunlardan biri doğru deneysel verinin çoğu kez mevcut olmamasıdır. Ayrıca büyük moleküllerin birkaç parametresinin eş zamanlı optimizasyonu çok zaman almaktadır [40]. Yarıdeneysel modeller AM1, PM3, PM6, CNDO, INDO, MINDO, MINDO3 vb... [46].

3.3. AMİNO ASİTLER: PROTEİNLERİN YAPI TAŞLARI

3.3.1. Amino Asitlerin Rollerini

Doğada keşfedilen 300 kadar aminoasit bulunmaktadır. Aminoasitler yaklaşık 50 yıldır mikroorganizmaların yardımı ile üretilmiştir. Bu hücrel yapıtaşların ekonomik önemi oldukça fazladır. Tryfona ve Bustard tarafından yapılan araştırmalarda Coryneform bakterisinin aminoasitlerin üretim merkezi olduğu ve dayanıklılığını artırmada kullandığı değişik yöntemler tartışılmıştır [47, 48].

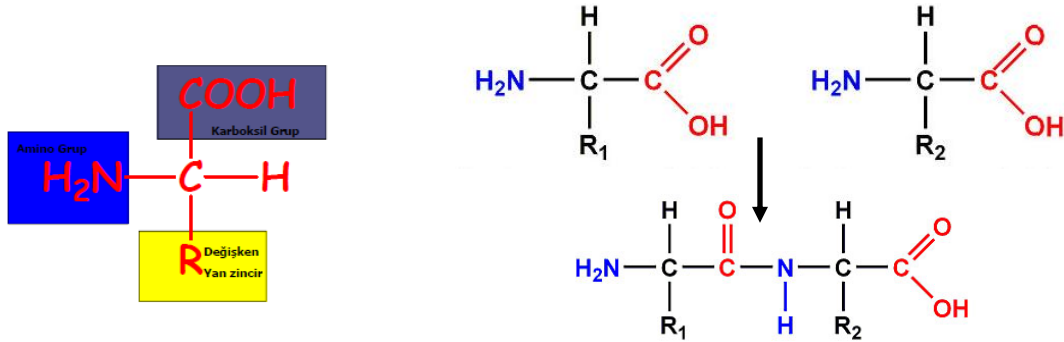
Bakteri, mantar, alg ve diğer bitkilerin neredeyse tümü serbest formda yada daha büyük moleküllere bağlı olarak bulunan (peptidlerin, proteinlerin ve amidlerin diğer çeşitlerinin bileşenlerini ve alkilenmiş ve esterleştirilmiş yapıları) aminoasitlerin neredeyse tümünü sağlarlar. 20 aminoasit peptid ve proteinlerin yapıtaşları olarak tüm yaşam formları için temel olduklarından özel bir kategoride bulunan genlerin kontrolü altında protein sentezi için canlı hücreler içerisinde kullanılmaktadır. Bazı doğal aminoasitlerin buldukları bölgelerde bulunma sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Örneğin bazı nadir aminoasitler birçok tohumda bulunur ancak bu aminoasitlere yetişkin bitkilerin ihtiyacı yoktur. Onların toksit yada başka özelliklerinin saldırganları vazgeçirdiği ve bu sayede tohumun yaşam şansını artırdığı bir savunma stratejisi olduğu düşünülmektedir ve böylece bitki türlerinin yaşamlarına yardımcı olmaktadır.

Peptidler ve proteinler canlı organizmalarda çeşitli rollerde görev alırlar ve bir dizi özellik gösterirler (bazı küçük peptidlerin en güçlü hormonal faaliyetinden yapısal desteğe ve organizmaların korunması çözünmez proteinlerce sağlanır) [49].

3.3.2. Amino Asitlerin Genel Yapısı

Proteinlerin temel yapı taşı aminoasitlerdir. Doğada 300 kadar farklı amino asit bulunmaktadır. Aminoasitlerin standart amino asitler diye bilinen 20 tanesi DNA tarafından kodlanan ve proteinleri oluşturan birimlerdir. Aminoasitler dallanmış yapıda hidrokarbon zincirleridir. Aminoasitler birbirlerine peptid bağlarıyla bağlanarak peptidleri oluşturur. Peptidler ise proteinleri meydana getirir. Proteinler kaynaklarına göre farklı aminoasitleri farklı miktarlarda içerirler.

Aminoasit molekülleri, bir ucunda "amino grubu (NH₂)" diğer ucunda ise "karboksil (COOH)" grubu taşırlar. Aminoasitlerin yan yana gelip zincirler oluşturarak proteinleri sentezlemesi, bu iki grubun aralarında kovalent veya iyonik bağ yapmasıyla gerçekleşir. İki aminoasit yan yana geldiğinde COOH ve NH₂ grupları arasında bağlanma meydana gelir ve bu bağa "**peptid bağı**" adı verilir. Bağlanma sırasında ise bir su molekülü serbest kalır. İki aminoasidin karboksil ve amino gruplarının bağlanması şu şekilde olur;



Şekil 3.1 Aminoasitlerin genel yapısı ve peptid bağı

COOH birinci aminoasidin bir ucu, NH₂ ise ikinci aminoasidin diğer ucunu temsil etmektedir. Bu uçlar yan yana geldiklerinde COOH grubundan bir oksijen ve hidrojen ve NH₂ grubundan bir hidrojen serbest kalır. Böylelikle serbest kalan bu atomlar aralarında bağ yaparak suyu oluşturur. İki aminoasidin yan yana gelmesiyle oluşan peptid bağına "dipeptid", üç veya daha fazla (yüzlerce ya da binlerce) aminoasidin yan yana gelmesiyle oluşan zincirdeki peptid bağlarına ise "polipeptid" adı verilir. Proteinler düz aminoasit zincirlerinden meydana gelmesine rağmen oldukça karmaşık yapılara sahiptir. Bunun nedeni ise zincirdeki bazı aminoasitlerin birbirleriyle ikinci veya üçüncü bir bağ yapmasındandır.

Aminoasitlerin net yük, çözünürlük, kimyasal reaktiflik, hidrojen bağlama gücü gibi bazı fizikokimyasal özellikleri R grubunun (çeşitli aminoasitleri meydana getiren değişken grup) kimyasal doğasına bağlıdır. Proteinler aracılığı ile yürütülen işlevlerin çok olması genelde bu 20 yapı taşının yani aminoasidin farklı sayıda ve düzende sıralanmasındadır.

Tablo 3.1 Proteinlerin yapısına giren aminoasitler

Amino Asit	Üç harfli Kısaltma	Tek harfli Kısaltma	Amino Asit	Üç harfli Kısaltma	Tek harfli Kısaltma
Alanin	Ala	A	Leusin	Leu	L
Arjinin	Arg	R	Lizin	Lys	K
Asparajin	Asn	N	Metionin	Met	M
Aspartik Asit	Asp	D	Fenilalanin	Phe	F
Sistein	Cys	C	Prolin	Pro	P
Glutamin	Gln	Q	Serin	Ser	S
Glutamik Asit	Glu	E	Threonin	Thr	T
Glisin	Gly	G	Triptofan	Trp	W
Histidin	His	H	Tirozin	Tyr	V
İzoleusin	Ile	I	Valin	Val	Y

Proteinlerde bulunan tüm amino asitler L- konfigürasyonu göstermekle birlikte aminoasitler D- veya L- formunda olabilirler. D- aminoasitler bakterilerin hücre çeperinde, bazı antibiyotiklerde ve bir kısım bitkisel peptitlerde bulunurlar.



Şekil 3.2 Aminoasitlerin İzomerleri

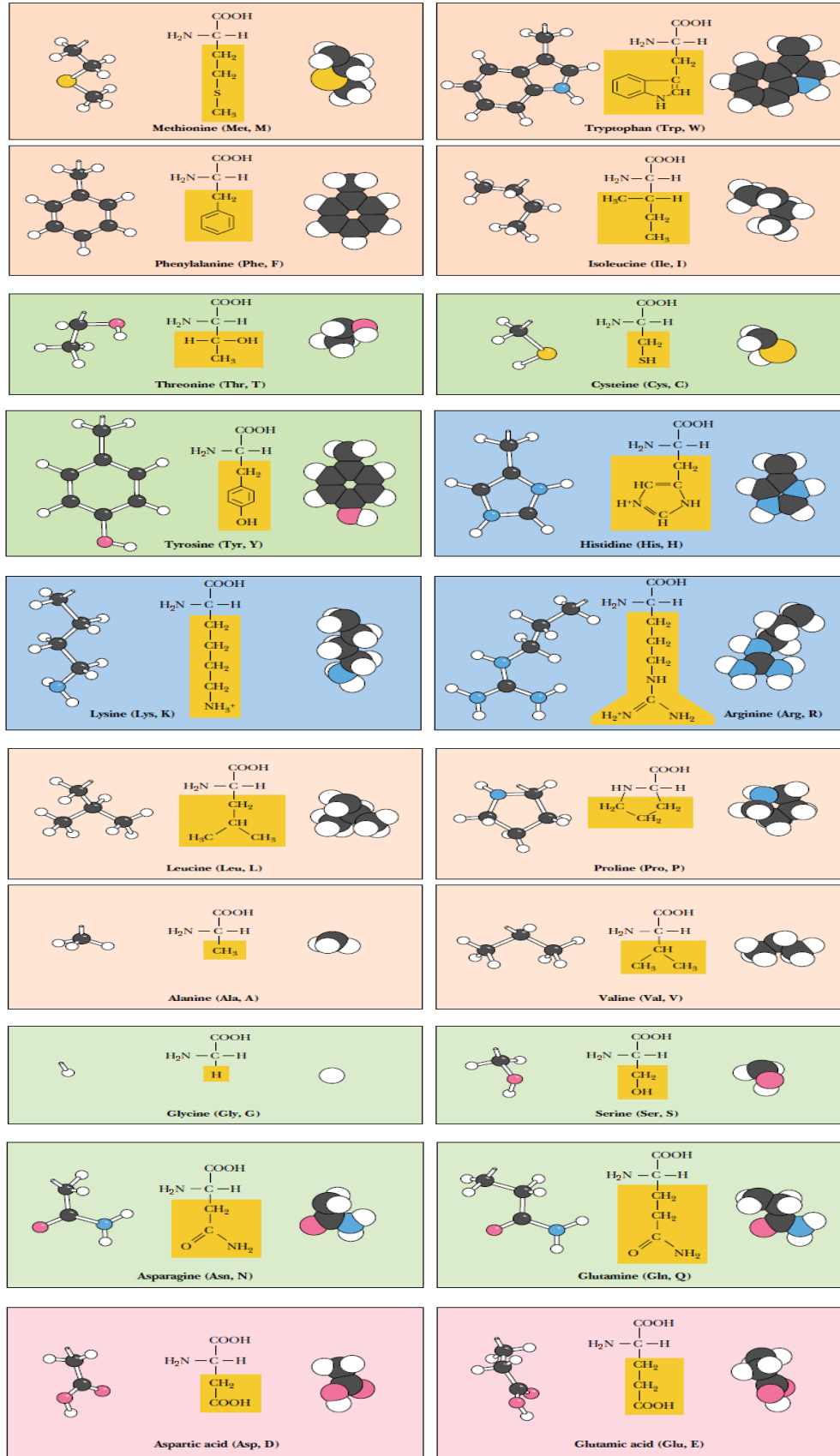
Biyolojik durumlarına göre:

- Eksojen aminoasitler (Esansiyel a.a.)
- Endojen aminoasitler (Esansiyel olmayan a.a.)
- Yarı Eksojen (Yarı Esansiyel a.a.)

Amino asitlerin bazıları vücutta sentezlenebildiği halde bir kısmı da sentezlenemez. Vücudun sentezleyemediği ve besinlerle dışardan alınmaları zorunlu olan amino asitlere “esansiyel amino asitler” veya “eksojen amino asitler” denir. Vücutta sentezlenebilen ve dışarıdan besinlerle alınması zorunlu olmayanlara ise “esansiyel olmayan amino asitler” veya “endojen amino asitler” denir.

Tablo 3.2 Esansiyel ve Esansiyel olmayan aminoasitler

Esansiyel aminoasitler	Yarı esansiyel aminoasitler	Esansiyel olmayan aminoasitler
Histidin	Arjinin	Glutamik Asit
Lizin	Tirozin	Aspartik Asit
Triptofan	Sistein	Alanin
Fenilalanin	Glisin	Prolin
Metionin	Serin	
Threonin		
Leusin		
İzoleusin		
Valin		



Şekil 3.3 Proteinlerin yapısına giren aminoasitler [48,50 ,51,52]

3.3.3. Amino Asitlerin Adlandırılması

Yaygın aminoasitlerin adlandırılmasında küçük isimler tercih edilmektedir (Örneğin glisin aminoasiti aminoasit ve peptid literatüründe 2-aminoethanoic asit veya amino-acetic asit olarak adlandırılmaz). Eğer nadir doğal aminoasitler, doğal yapıtaşları ile ilgili kısa isimlere sahip değilse yaygın aminoasitlerin türevleri olarak adlandırılırlar.

Selenocysteine, methionine sulphoxide ve *N*5-methylglutamine vb...[49].

3.3.4. Amino Asitler için Atom Tanımlayıcılar

Bir polipeptit zincir ve yandallardan oluşmakta buna bağlı olarak yapısında çok sayıda karbon ve hidrojen atomları bulunmaktadır. Dolayısıyla özdeş olan atomları birbirinden ayırtedebilmek için aminoasitler için IUPAC-IUB kuralları çerçevesinde Yunan harfi ayırıcı kodları (atom tanımlayıcılar) kullanılmaktadır. Ana zincirde bulunan C^{α} karbon atomundan başlayarak yan zincirin atomları sırasıyla β -, γ -, δ -, ϵ -, ζ -, η - vb. atom tanımlayıcılar kullanılmaktadır. Atom tanımlayıcılar kullanılırken dikkat edilmesi gereken nokta bir atomun hangi atoma bağlı olduğunu belirtmek için bağlandığı atomun tanımlayıcısına uygun tanımlayıcılar kullanılmalıdır. Bu amaçla C^{α} ya bağlı hidrojen atomunu H^{α} ile tanımlarız [53].

3.3.5. Proteinler: Biyolojik Fonksiyonları ve Temel Yapısı

Proteinler biomoleküllerin çeşitli, bol sınıfıdır ve hücrelerin kuru ağırlığının %50 den fazlasını oluşturur. Bu çeşitlilik ve bolluk hücre yapısı ve fonksiyonlarında tüm yönleriyle proteinlerin merkezi role sahip olduğunu yansıtır. Hücresel aktivitenin çeşitliliği sadece proteinlere bağlıdır.

Canlı organizmasındaki lipitler, karbonhidratlar, proteinler ve su dışındaki % 1 lik kısmı oluşturan yaşamın temel maddeleri nükleik asitler olarak tanımlanır. Hücrenin metabolik etkinliklerini yönlendiren bilgi taşıyıcılarıdır, bunlar DNA ve RNA dır. DNA hücre çekirdeği içinde, protein de içeren ve kromozom adı verilen çubuk şeklinde yapılar üzerinde bulunur. DNA kuşaktan kuşağa geçen kalıtsal bilgileri içerir [50, 54].

3.4. BİYOLOJİK AKTİF MOLEKÜLLERİN MOLEKÜLER MEKANİK YÖNTEM İLE MÜMKÜN KONFORMASYONLARININ BELİRLENMESİ

Polimerler, protein molekülü de dahil moleküler fiziğin en önemli malzemelerinden biridir. Protein makromolekülü, direkt olarak canlıların varlığının sürdürülebilirliği ile ilgili olması bakımından ayrı özel bir öneme sahiptir. Protein ve diğer biyolojik makromoleküllerin yapılarının öğrenilmesi durumunda, onların yapıları ile özellikleri ve fonksiyonları arasında ilişki kurarak neden-niçin ilişkileri tanımlanabilir. Bu meseleler içerisinde sağlık, çiftçilik vb... meseleleri de dahildir. Yapı fonksiyonla ilişkilendirilebildiğinde fonksiyondaki sapmaları (sapmalar hastalıklara sebep olur) belirlemekle yapıdaki bozulmaları belirlenir ve sorun ortadan kaldırılabilir böylece hastalıklar moleküler seviyede tedavi edilir. Çiftçilikte ise bitkilerdeki (ve hayvanlardaki) makromoleküllerin yapılarında değişiklikler yapmakla üretimin verimi artırılabilir. Kuraklığa ve aşırı soğuğa dayanıklı, hastalıklara karşı dayanıklı yeni türler geliştirilebilir.

Yapılan araştırmalar sonucunda belirlenmiştir ki protein molekülleri yalnız doğal yapıya (organizmalarda sahip oldukları yapıya) sahip olduğunda organizma için gereken fonksiyonlar yerine getirilebilir, başka bir deyişle biyolojik açıdan aktif olur. Bu nedenle moleküllerin uzaysal yapılarını öğrenmek veya moleküllerin konformasyonlarının belirlenmesi moleküler fizik karşısında önemli bir problem olarak durmaktadır. Isıtma, ışınlama, kimyasal maddelerin etkisine maruz kalma vb... sonucunda proteinler kendi doğal yapısını değiştirerek biyolojik aktifliğini kaybeder. Dış etkiler nedeniyle biyolojik moleküllerin yapılarının değişmesine bağlı olarak, fonksiyon kaybı sonucu meydana gelen hastalıkların gelişme nedeni araştırılmaktadır. Biyolojik moleküllerin deneysel yollarla incelenmesiyle oldukça önemli bilgiler edinilmiştir. Ancak deneysel çalışmalar bazı durumlarda yapılamamış ya da bir çalışma yapılsa bile yoruma gidilememiştir. Bunun nedenleri arasında, biyolojik moleküllerin çok büyük ve karmaşık yapıda olmaları ve ayrıca bir biyolojik süreçte reaksiyonun gerçekleşme süresinin, deneysel çalışmaya elvermeyecek derecede kısa olması sayılabilir.

Öte yandan, moleküllerin davranışını daha ayrıntılı açıklamak için moleküler düzeyde bir bakış gereklidir. Çünkü deney verileri belirli etkileşimler içinde son duruma

ait bilgiyi vermektedir; bu etkileşimlerin hangi türde olduklarını ve nasıl gerçekleştiklerini açıklayamaz.

Karşılıklı olarak etkileşen her iki molekülün uzay yapılarında bazı değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, moleküllerin kendi mümkün konformasyonları arasından, birbirlerini tamamlayıp bir kompleks oluşturacakları en uygun geometriye gelmeleri şeklinde olur. Biyolojik moleküllerin yerine getirdikleri fonksiyonlar, doğrudan doğruya bu moleküllerin uzaysal yapıları ile ilişkilidir. Bu nedenle, biyolojik reaksiyonların gerçekleşmesiyle ilgili sorulara açıklık getirebilmek için etkileşmekte olan moleküllerin konformasyonlarının belirlenmesi büyük önem taşır.

Doğadaki sistemlerin en kararlı hali en düşük enerjiye karşılık gelir. 1954 yılında Lumry-Eyring tarafından ileri sürüldüğü gibi, biyolojik moleküllerde fonksiyonlarını ancak en düşük enerjili konformasyonlarında yerine getirebilirler. Yani, biyolojik fonksiyon gerçekleştiren(biyolojik aktif) bir molekül, en düşük enerjili(kararlı) konformasyonlarından birinde bulunur. O halde, molekülün tüm konformasyonları arasından kararlı olanları belirlemek gerekmektedir.

Protein ve hormonlar gibi büyük moleküllerin uzay yapıları ve enerjileri çok sayıda parametrelere bağlıdır. Değişkenlerin sayısının fazla sayıda olması nedeniyle ortaya çıkan bu problemi çözmek için yaklaşık bir yol kullanılmaktadır. Moleküler Mekanik (MM) yöntem kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Moleküler mekanik; moleküle dahil olan bütün karşılıklı etkileri gözönüne alarak molekülün geometrik yapısını veya mümkün olan yapılarını, bunlara karşılık gelen enerjilerini belirtmeye imkan veren bir bilim alanıdır. Bu yöntemle göre moleküle; noktasal kütleler olarak kabul olunmuş atomlar topluluğu gibi bakılır, atomların elektron çekirdek yapısı ve kuantum niteliği dikkate alınmaz. Bu çalışma MM yöntemlerinden biri olan Teorik Konformasyon Analiz (TKA) metodu ile yapılmıştır [55].

3.4.1. Teorik Konformasyon Analiz Metodu (TKA)

Dengede olan konformasyonlarla molekülün özellikleri arasında ilişki kurmak konformasyon analizinin karşısında duran bir problemdir. Molekülün geometrik yapısını belirtmek ve onun hakkında gerekli olan enerjiyle ilgili bilgileri bulmak için moleküle elektronlar ve çekirdeklerden ibaret olan bir sistem gibi bakmak gerekir. Bu durumda molekül için Schrödinger denklemini çözmek gerekir. Fakat özellikle proteinler ve hormonlar gibi büyük moleküllerde Schrödinger denkleminin çözümü pratik olarak mümkün değildir. Böyle büyük moleküllerin geometrisi (yani uzay yapısı) ve enerjileri çok sayıda parametrelere, ana ve yan zincirlere dahil olan çok sayıda birli bağ etrafında iç dönmeyi karakterize eden açılara bağlıdır. Molekülün kararlı halleri enerjinin minimum değerlerine karşılık geldiğinden ortaya çıkan problem çok değişkenli karışık bir fonksiyonun minimumlarını bulmaktan ibarettir. Değişkenlerin sayısının fazla sayıda olması nedeniyle bu problem pratik olarak çözülemez. Bu sebepten dolayı ortaya çıkan problemi çözmek için Moleküler Mekanik model kullanılır. Mekanik modelin temelini ise yarı ampirik metod teşkil eder. Mekanik modelde moleküle, karşılıklı etkileşen atomlar sistemi olarak bakılır. Bu tür yaklaşım Born-Oppenheimer yaklaşımını esas alır. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre moleküle dahil olan atomlara noktasal kütleler topluluğu gibi bakılır. Bu metod elektron ve çekirdek hareketlerini birbirinden ayırmaya, dolayısıyla molekülün enerjisini çekirdekler arası uzaklıkların sürekli fonksiyonu gibi ifade etmeye imkan verir.

Moleküler mekaniğin inceleme metodu olan teorik konformasyon analiz metoduna göre molekülün gerçek konformasyonu (veya konformasyonları) birbiriyle direkt kimyasal bağ oluşturmeyen molekül içi atomlar arasındaki etkileşme kuvvetleri ile valans bağları ve valans açılarının gerilmeleri sonucu olarak dolayısıyla molekülün enerjisinin minimum olma şartı ile belirlenmektedir. Protein-peptid moleküler sistemi için molekülün konformasyon enerjisi, mekanik model esas alınarak mümkün olan karşılıklı etkileşme enerjilerinin (van der Waals, dönme elektrostatik, hidrofob karşılıklı etki enerjilerinin, hidrojen bağ enerjisinin, valans bağı ve valans açısı gerilme enerjilerinin) bağımsız toplamı şeklinde belirtilir:

$$U = U_{vv} + U_d + U_{el} + U_{hb} + U_{hf} + U_{vb} + U_{va} \quad (3.10)$$

Burada U_{vv} van der Waals, U_d dönme, U_{el} elektrostatik, U_{hb} hidrojen bağı, U_{hf} hidrofob, U_{vb} valans bağının ve U_{va} ise valans açılarının gerilme enerjileridir.

Bu terimleri açık bir şekilde yazmadan önce bir problemi dikkate almak gerekmektedir. Biyolojik molekülün su molekülleri ile yaptığı hidrofob karşılıklı etkiyi analitik olarak ifade etmek mümkün değildir. Aslında hidrofob etkileşmesi özel bir enerji türü değildir, atomların polar yada apolar özelliklerine bağlı bir etkileşimdir. Polar ve apolar grupların su molekülleri ile temas etmesiyle ilişkili olan bu etkileşim yine atomların polarlık özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan van der Waals etkileşmesi gibi protein yumağı oluşmasına neden olmaktadır. Amaç molekülün konformasyonlarının enerjilere göre dağılımlarını belirlemek olduğundan, her iki etkileşimin konformasyona aynı yönde etkimesi nedeniyle hesaplaması mümkün olmayan hidrofob enerjisini sabit bir katkı olarak ihmal edebiliriz. Yani hidrofob etkileşmesini hesaplamaksızın toplam enerjiyi belirleyip, bağlı enerjileri dikkate alabiliriz. Ayrıca molekülün titreşimi sırasında valans bağ ve açı değerlerinden küçük sapmalar sonucu meydana gelen enerji değişimi, belirli bir zaman aralığında dikkate alındığında ortalama olarak denge noktası değerlerindeki titreşim enerjilerine karşılık gelir. Çünkü titreşim hareketi boyunca valans bağların ve açılarının sıkışma ve genişmeleri yaklaşık olarak aynı büyüklüktedir. Denge noktasında molekülün sahip olduğu titreşim enerjisi ise her konformasyona aynı miktarda katkı sağlayacağından, valans bağ ve valans açı değişimlerine karşılık gelen enerjiyi ihmal etmek mümkündür. Yani valans enerjisi, toplam enerjiyi eksen üzerinde kaydırmaktadır, konformasyonları ve enerjilere göre dağılımlarını etkilemez. Molekülün valans bağ ve açı değerleri sabit (deneysel çalışma sonuçlarından alınan veriler) olarak değerlendirilmiştir. Böylece molekülün enerjisi;

$$U = U_{el} + U_{vv} + U_d + U_{hb} \quad (3.11)$$

toplamı olarak belirtilir. Molekülün konformasyon enerjisi, birbiriyle kimyasal bağ oluşturmeyen atomlar arasındaki etkileşmelere bağlıdır. Tüm enerji terimleri temelde etkileşmekte olan atomlar arası uzaklığa bağlıdır. Uzaklıkların değişmesine neden olan hareket ise tekli bağ etrafında dönme hareketidir [55].

3.4.1.1. Elektrostatik Etkileşme Enerjisi

Karışık molekül içindeki elektrostatik karşılıklı etki enerjisi dipol-dipol yaklaşımıyla hesaplanabilir. Bunun için moleküle dahil olan dipol momentlerinin değer ve yönlerini bilmek yeterlidir. Elektrostatik enerjinin bu yolla hesaplanması iki sebepten uygun görülmez. 1) Atomlar arası uzaklıklar küçük olduğunda enerjinin bu yolla hesaplanması düzgün netice vermez. 2) Dipollerin yönleri her zaman belirlenemez. Sözü ettiğimiz bu iki sebep yüzünden mekanik modelde elektrostatik enerji genellikle monopolleri yaklaşımıyla belirtilmektedir.

$$U_{el} = K \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (3.12)$$

Burada q_i ve q_j karşılıklı etkileşen atomların kısmi yükleri, r_{ij} bu atomlar arasındaki uzaklık, ϵ ise molekülün yer aldığı ortamın yalıtkanlık (dielektrik) katsayısıdır. K ise enerjiyi kcal/mol cinsinden ifade etmek için kullanılan dönüşüm katsayısıdır. Biyolojik makromoleküllerin elektrostatik enerjisi belirlenirken dielektrik katsayısı değerinin belirlenmesi önemlidir. Protein molekülleri gerçekte polar su içindedir. Bu sebepten dielektrik katsayısının değeri ortama uygun olarak seçilmelidir. Protein molekülüne giren belirli atomlar, içinde yer aldığı bu molekül, başka kısımlarına giren atom grubu veya gruplarının da yardımıyla yer aldığı ortamdan (polar sudan) korunur. Bu sebebe göre protein molekülü için dielektrik katsayısı olarak onu içeren suyun dielektrik katsayısını değil, ondan çok küçük bir değeri almalıyız. Su molekülleri protein molekülü içindeki amid grupları ile hidrojen bağı oluşturarak polipeptid zincirine giren atomları etraftaki polar su ortamından saklar. Su ortamından yer almış ve proteine benzer moleküller için dielektrik katsayısı olarak suyun değil, polipeptid zincirin kendisinin dielektrik katsayısını kullanmak gerekir. Bunu temel alarak, polar ortamda yer alan polipeptid zincirleri için $\epsilon = 10$, apolar ortamda yerleşen polipeptid zincirleri için ise $\epsilon = 4$ alınabilir. Bunlar suyun dielektrik katsayısı olan $\epsilon = 81$ ' den çok küçüktür [55].

3.4.1.2. van der Waals Etkileşme Enerjisi

5 Å uzaklıktan başlayarak, moleküller arası uzaklık küçüldükçe karşılıklı etkileşme enerjisi büyümektedir. Fakat, belirli uzaklıktan itibaren aynı zamanda itmede yapılmaktadır. Etkileşen her çift molekül için karakteristik olan belirli bir moleküller arası uzaklıkta aynı zamanda etki yapan zıt kuvvetler (çekme ve itme) etkisindeki molekül mümkün olan en dengeli halde bulunur. Denge halinde, moleküller arasındaki karşılıklı toplam bağ enerjisi Van der Waals enerjisi olarak adlandırılır.

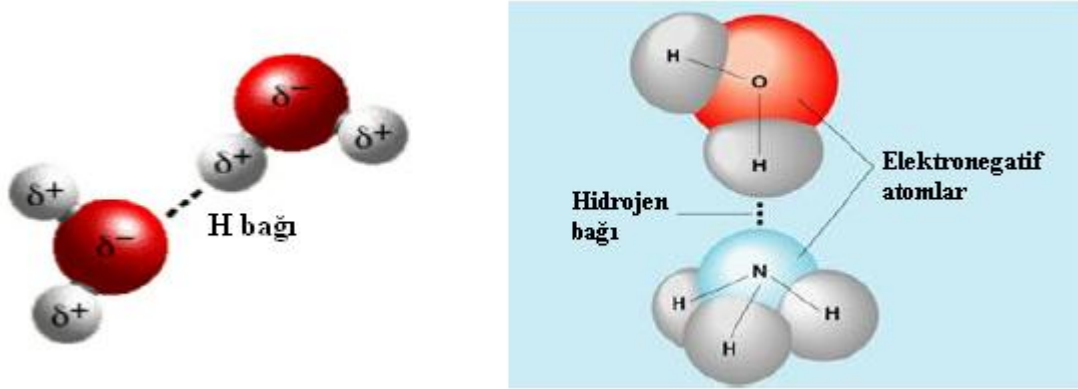
Moleküller arası uzaklığın giderek küçültülmesi ile itme kuvveti hızla büyür; moleküller arası uzaklığın küçücük azalması itme enerjisinin çok fazla artmasına sebep olur. Bir kimyasal bağın enerjisi bir Van der Waals bağına uygun gelen enerjiden hemen hemen 100 kez daha büyüktür. Makromoleküllerden oluşmuş polimerlerde, dış etki sonucu olarak önce kimyasal bağın kırılmasının nedeni küçük moleküllerde Van der Waals bağının birkaç tane atomdan oluşmuş moleküller arasında, makromoleküllerde ise molekülü oluşturan yüzlerce, binlerce ve daha fazla sayıda atomlar arasında yapılmasıdır. İki makromolekül arasındaki yüzlerce ve binlerce sayıda Van der Waals bağının enerjileri toplamı, bir kimyasal bağın enerjisinden defalarca büyük olur ve bu sebepten de dış etki nispeten zayıf olan kimyasal bağı kırar. Van der Waals enerjisinin tanımlanmasında Lennard-Jones potansiyeli kullanılmıştır.

$$U_{vv} = -\frac{A}{r^6} + \frac{B}{r^{12}} \quad (3.13)$$

Denklemden negatif terim çekmeyi, pozitif terim itmeyi ifade eden terimlerdir. A ve B karşılıklı etkileşen molekülleri karakterize eden sabitler, r ise etkileşen moleküller arasındaki uzaklıktır. İtme enerjisi atomlar arası uzaklığın 12. mertebeden kuvveti ile ifade edildiğinden atomlar birbirlerine çok yaklaştıklarında büyük bir itme meydana gelecektir [56].

3.4.1.3. Hidrojen Bağ Enerjisi

Bir hidrojen (H) atomunun oksijen (O) ve azot (N) gibi bir elektronegatif atoma kovalent bağlanması halinde, elektronların oksijen ve azot atomuna hidrojenin daha yakın bulunmaları nedeniyle elektropozitif hale gelen hidrojenin başka bir elektronegatif atom tarafından çekilmesi sonucu meydana gelir [57].



Şekil 3.4 Moleküller arası hidrojen bağı

Hidrojen bağının enerjisi, moleküller arası Van der Waals bağı enerjisinden yeterince büyük olmakla beraber, molekül içi kimyasal bağ enerjisinden küçüktür. Deney verileri, hidrojen bağı enerjisinin 10 kcal/mol mertebesinde olduğunu göstermektedir. Hidrojen bağı, suda ve hidrojen bağı oluşturan diğer sıvılarda maddenin çözülmesini kolaylaştırır. Ayrıca hidrojen bağı oluşturabilen sıvı içine getirilmiş moleküllerin uzay yapısı, bu molekül atomları ile sıvı ortamı atomları arasında oluşan hidrojen bağlarından dolayı bir miktar değişebilir. Bu yüzden sıvı ortamlardaki moleküllerin yapısı incelenirken, ortamla molekül atomları arasında oluşması mümkün olan hidrojen bağları mutlaka dikkate alınmalıdır. Bünyemizdeki biyolojik makromoleküller hemen hemen su ortamında yer aldığına göre biyolojik makromoleküllerin uzay yapısı belirtilirken ve bunların yerine getirdikleri biyolojik fonksiyonlar incelenirken, özellikle moleküllerin su ortamı ile yapabileceği hidrojen bağları dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla, molekülün toplam enerjisine, hidrojen bağı belirten terimde girmelidir. Bu terim (hidrojen bağına karşılık gelen potansiyel enerji) çeşitli araştırmacılar tarafından değişik şekillerde ifade edilmektedir. En yaygın kullanılan potansiyel Mors potansiyeli'dir :

$$U_{hb} = D[1 - \exp(-n\Delta r)]^2 \quad (3.14)$$

Burada U_{hb} hidrojen bağıнын potansiyel enerjisi, D hidrojen bağıнын koparmak için gereken enerji (dissosasyon enerjisi), $\Delta r = r - r_0$ hidrojen bağı uzunluğunun denge konumuna göre değişimi, n deneysel yoldan bulunacak olan bir sabittir.

3.4.1.4. Torsiyon Enerjisi

Molekülün uzay yapısını belirlemek için, valans bağı ve valans açısı değerlerinden başka ana zincir ve yan zincirin uzay konumunu belirten iki-yüzlü dihedral açı değerlerini de bilmek gerekir. Molekül, bulunduğu ortamdan alacağı küçük bir enerji ile tekli kimyasal bağlar etrafında dönme hareketi yapar. Bu hareket tamamen serbest değil, frenlenmiştir. Bu dönme (torsiyon) enerjisi Lennard-Jones potansiyeli olarak tanımlanmıştır.

$$U_{tor} = \frac{U_o}{2} [1 \pm \cos n\phi] \quad (3.15)$$

Burada U_o dönü potansiyel engeli yüksekliği; n molekülün simetrisini gösteren katsayı, ϕ dönme açısıdır. Biyolojik moleküllerde bulunan her farklı iki-yüzlü dihedral açı için dönü potansiyel enerjileri ve potansiyel bariyerleri Scheraga tarafından tanımlanmıştır [58]:

$$\text{C-C}^\alpha \text{ bağı etrafında dönme potansiyeli, } U_\psi = \frac{U_o^\psi}{2} [1 - \cos 3\psi]$$

$$\text{C - N peptid bağı etrafında dönme potansiyeli, } U_w = \frac{U_o^w}{2} [1 - \cos 2w]$$

$$\text{N -C}^\alpha \text{ bağı etrafında dönme potansiyeli, } U_\phi = \frac{U_o^\phi}{2} [1 + \cos 3\phi]$$

$$\text{yan zincir üzerindeki C}^\alpha\text{-C bağı etrafında dönme potansiyeli, } U_\chi = \frac{U_o^\chi}{2} [1 + \cos 3\chi]$$

$$\text{aromati halka içeren Phe, Tyr, Thr ve His aminoasitlerinin dallarındaki C}^\beta\text{-C}^\gamma \text{ bağı etrafındaki dönme potansiyeli, } U_\chi = \frac{U_o^\chi}{2} [1 + \cos 6\chi]$$

Burada dönü potansiyel engeli değerleri, $U_o^\phi = 0.6$ kcal/mol, $U_o^\psi = 0.2$ kcal/mol, $U_o^w = 20$ kcal/mol.

3.5. GAUSSIAN 03 PROGRAMI

Gaussian 03 paket programı, bir molekül ile ilgili olan moleküler geometri, IR şiddetleri gibi değerleri kuantum kimyasal olarak hesaplamaya yarayan bir paket programdır. Programda, ab-initio metodlar, ampirik ve yarı ampirik metodlar vardır ve bu metodlar kullanılarak hesaplamalar yapılmaktadır. Gaussian 03 programı ile Gaussian View programını da kullanırız. Bu program bize incelenen molekülü 3-boyutlu olarak görmemizi sağlar.

Program kullanılırken öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir. Gaussian 03 programında pek çok teori düzeyi bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanları kısaltmaları ile birlikte aşağıda verilmektedir.

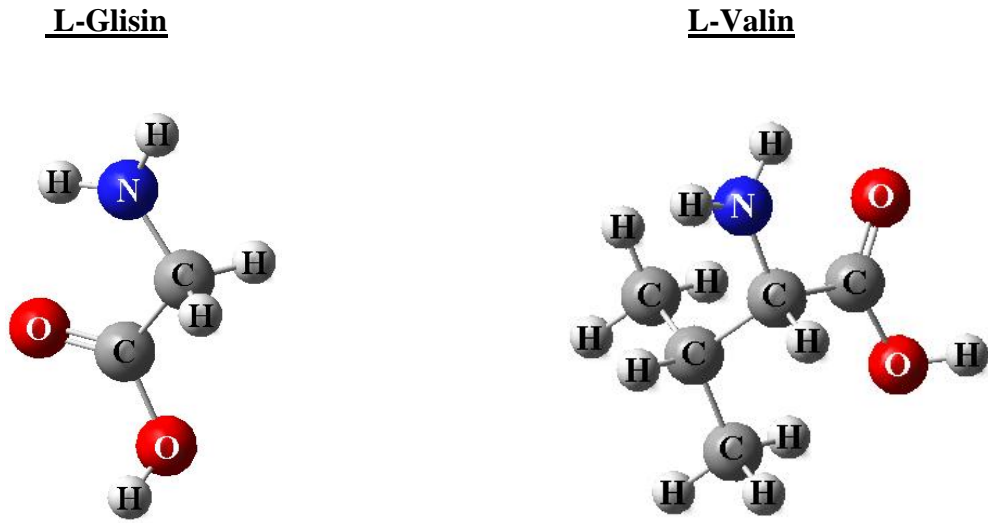
Kısaltma	Metod
HF	Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi
DFT	Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
MP2	2. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi
MP4	4. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi
QCISD(T)	2.derece Konfigurasyon Etkileşmesi

4. BULGULAR

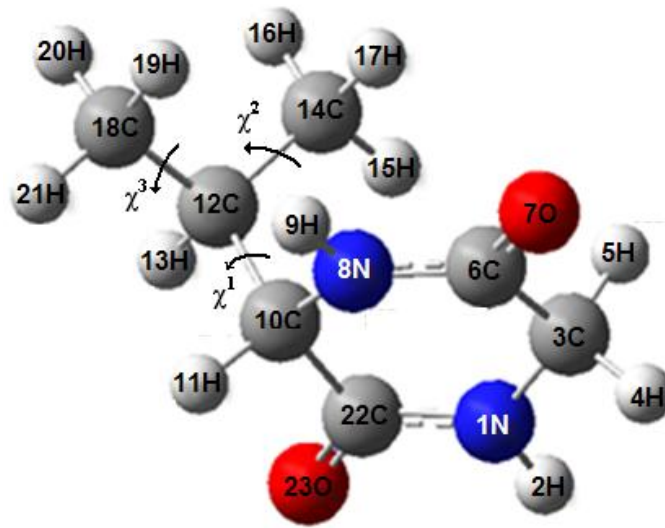
4.1. CYCLO(GLY-VAL) DİPEPTİDİ

4.1.1. Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları

4.1.1.1. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidinin Programa Tanıtılması



Şekil 4.1 Glisin ve Valin aminoasitlerinin yapısı



Şekil 4.2 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin atomları ve iki-yüzlü açıları numaralandırılarak programa tanıtılan yapısı

Fortran programına tanıtılan Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 23 atomu ve 3 dihedral dönüşü vardır.

4.1.1.2. Glisin ve Valin Amino Asitlerinin Konformasyon Bölgeleri

Tablo 4.1 Glisin ve Valin amino asitlerinin konformasyon bölgeleri

Gly		
	ϕ	ψ
R	-90	-90
B	-90	100
L	90	90
P	90	-90

Val		
	ϕ	ψ
R	-110	130
B	-110	-60
L	60	80

χ : 60°, 180°, -60°

4.1.1.3. Cyclo(Gly-Val) Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları

Tablo 4.2 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin ikiyüzlü dönü değerleri

		Valin'in yan zincirine ait iki yüzlü dönü değerleri				
NO		CH1 χ^1	CH2 χ^2	CH3 χ^3	Etop	Ebag
1	Giriş	-60.000	60.000	60.000	<u>-1.67</u>	<u>0.00</u>
	Çıkış	-63.991	58.813	65.294		
2	Giriş	60.000	60.000	60.000	2.73	4.40
	Çıkış	76.587	34.557	64.893		
3	Giriş	180.000	60.000	60.000	4.69	6.36
	Çıkış	200.253	68.464	34.372		

Cyclic dipeptidlerin bükük formu ile düzlemsel formunun enerjileri hemen hemen birbirine eşit olduğundan dolayı Cyclo(gly-val) dipeptidi düzlemsel kabul edilerek fortran programı ile mümkün 3 konformasyon bölgesi incelenmiştir.

Tablo 4.3 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin yan ve anadalları arasındaki etkileşme enerjileri (kcal/mol)

No	Etoplam	Ebag	Val-Yan Zincir Gly-Ana Zincir	Val-Yan Zincir Val- Ana Zincir	Val-Yan Zincir Val-Yan Zincir
1	<u>-1.67</u>	<u>0.00</u>	-1.34	0.30	-0.72
2	2.73	4.40	-1.30	2.78	-0.47
3	4.69	6.36	-0.93	3.83	-0.28

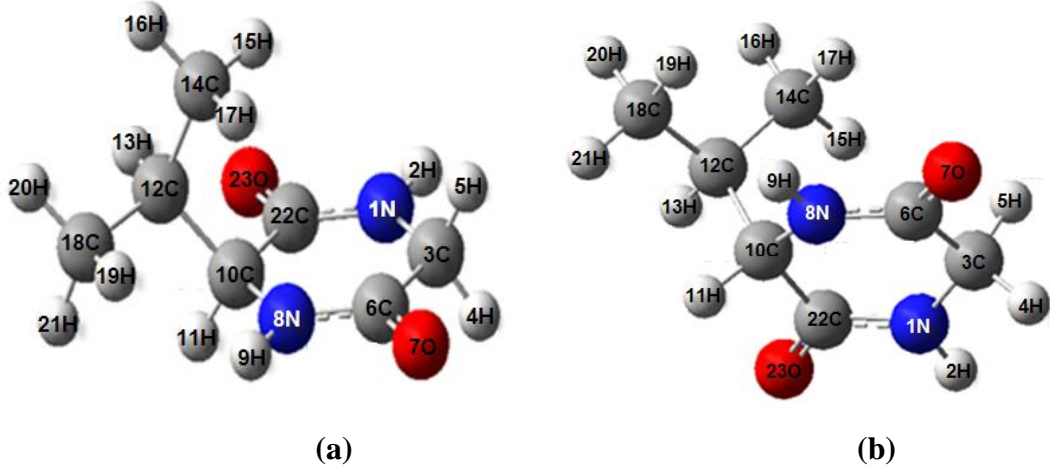
Tablo 4.4 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin farklı konformasyonlardaki van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları (kcal/mol)

No	Evwalls	Eelek	Etor	Etop	Ebağ
1	-1.57	-0.19	0.09	<u>-1.67</u>	<u>0.00</u>
2	1.15	-0.15	1.73	2.73	4.40
3	2.79	-0.16	2.07	4.69	6.36

Tablo 4.5 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonu için hesaplanan iki-yüzlü açı değerleri

Konformasyon No	Valinin yan zincirine ait iki yüzlü açılar			Etop
	CH1	CH2	CH3	
1	-63.991	58.813	65.294	<u>-1.67</u>

4.1.2. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidinin Teorik Titreşim Dalga Sayıları



Şekil 4.3 Cyclo(Gly-Val) dipeptidi için Teorik Konformasyon analizi sonucuyla elde edilen en düşük enerjiye sahip (-1.67 kcal/mol) konformasyonun dihedral açı değerlerindeki planar (düzlemsel) formu (a) ve boat (bükük) formu (b)

23 atomlu Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin $3N-6=63$ tane titreşim kipi vardır. Teorik konformasyon analizi sonucunda elde edilen en düşük enerjiye sahip konformasyon (-1.67 kcal/mol) Gaussian 03 programına giriş dosyası olarak tanıtılarak DFT/B3LYP teori düzeyinde ve farklı baz setlerde Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin optimize geometri parametreleri, enerji değerleri ve titreşim dalga sayıları hesaplanmıştır.

Tablo 4.6 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin halka üzerindeki dihedral açı değerleri

Cyclo(Gly-Val)	$\omega_1(N1-C22)$	$\omega_2(C6-N8)$	$\phi_1(N8-C10)$	$\phi_2(N1-C3)$	$\psi_1(C10-C22)$	$\psi_2(C3-C6)$
DFT-B3LYP/6-31G(d,p)	-5.06	-3.01	18.29	20.56	-13.83	-15.95
DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)	-8.06	-6.57	20.06	21.77	-12.20	-13.88

Tablo 4.7 Cyclo(Gly-Val) dipeptidi için DFT/B3LYP teori düzeyinde 6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan optimize geometri parametreleri

Atoms	Mono	Dimer	[59] ^d	[60] ^d	[61] ^t	Atoms	Mono	Dimer	[59] ^d	[60] ^d	Atoms	Mono	Dimer	[60] ^d	Atoms	Mono	Dimer	[60] ^d
R(1,2)	1.0131	1.0317			1.015	R(14,16)	1.0947	1.0948			A(3,6,7)	120.27	120.49	118.2	A(14,12,18)	111.41	111.34	
R(1,3)	1.4565	1.4565	1.410	1.458	1.464	R(14,17)	1.0961	1.0959			A(3,6,8)	116.52	116.54	119.9	A(12,14,15)	111.81	111.89	
R(1,22)	1.3597	1.3414	1.330	1.336	1.355	R(18,19)	1.0969	1.0969			A(7,6,8)	123.21	122.97	122.0	A(12,14,16)	110.25	110.26	
R(3,4)	1.0933	1.0936				R(18,20)	1.0948	1.0948			A(6,8,9)	114.10	114.18		A(12,14,17)	111.39	111.26	
R(3,5)	1.0988	1.0981				R(18,21)	1.0963	1.0963			A(6,8,10)	127.72	127.63	126.9	A(15,14,16)	107.31	107.42	
R(3,6)	1.5221	1.5201	1.470	1.496	1.541	R(22,23)	1.2279	1.2445	1.250	1.226	A(9,8,10)	117.86	117.95		A(15,14,17)	108.45	108.33	
R(6,7)	1.2272	1.2273	1.250	1.245	1.222	R(2,24)		1.8406			A(8,10,11)	107.59	107.82		A(16,14,17)	107.44	107.50	
R(6,8)	1.3583	1.3593	1.330	1.320	1.355	R(23,28)		1.8402			A(8,10,12)	113.54	113.40		A(12,18,19)	111.85	111.80	
R(8,9)	1.0131	1.013				A(5,3,6)	107.31	107.44			A(8,10,22)	112.73	112.46	113.8	A(12,18,20)	110.33	110.31	
R(8,10)	1.464	1.462	1.410	1.460	1.465	A(2,1,3)	118.41	117.63			A(11,10,12)	107.30	107.21		A(12,18,21)	111.62	111.68	
R(10,11)	1.0965	1.0968				A(2,1,22)	114.45	116.14			A(11,10,22)	104.53	104.67		A(19,18,20)	106.95	106.93	
R(10,12)	1.5566	1.558				A(3,1,22)	126.56	126.09		127.3	A(12,10,22)	110.55	110.71		A(19,18,21)	108.30	108.31	
R(10,22)	1.5296	1.5264	1.470	1.504	1.541	A(1,3,4)	109.78	109.44			A(10,12,13)	104.57	104.68		A(20,18,21)	107.58	107.60	
R(12,13)	1.0965	1.0964				A(1,3,5)	111.52	110.89			A(10,12,14)	112.65	112.59		A(1,22,10)	117.47	118.83	118.7
R(12,14)	1.535	1.5352				A(1,3,6)	113.95	114.81		113.4	A(10,12,18)	111.06	110.96		A(1,22,23)	122.55	122.89	122.3
R(12,18)	1.536	1.536				A(4,3,5)	107.31	106.94			A(13,12,14)	108.58	108.71		A(10,22,23)	119.98	118.27	119.0
R(14,15)	1.0954	1.0953				A(4,3,6)	106.65	106.96			A(13,12,18)	108.22	108.24					

^d deneysel, ^t teorik

Tablo 4.8 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin planar (düzlemsel) ve boat (bükük) konformasyon durumları için hesaplanan enerji değerleri

Cyclo(Gly-Val)	DFT-B3LYP/6-31G(d,p)	DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)
Boat konformasyon	-533.972 a.u.	-533.997 a.u.
Planar konformasyon	-533.924 a.u.	-533.948 a.u.

Tablo 4.9 Dimer I formunun hesaplanan dalga sayıları ve Cyclo(Gly-Val) monomer yapıya ait titreşim modlarının toplam enerji dağılımları, hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1})

Assignment	Cyclo(Gly-Val)		Monomer										TED%			
	IR	Raman	Gly ^a		Gly [62]		Val ^a		Val[63] Raman	DFT/B3LYP			dimer		Cyclo(Gly-Val)	6-31++G(d,p)
			IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman		6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)		
	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{cal}^s	ν_{cal}^s	ν_{cal}^s	ν_{cal}^s	ν_{cal}^s		
ν_{HN}	3328 vw				3414					3300	3438	2517	3441; 3441		$\nu_{\text{HN}}(100)$	
ν_{HN}	3195 w	3200 w	3169							3295	3437	2516	3141; 3098		$\nu_{\text{HN}}(100)$	
ν_{CH}	3055 w						2992	2999	2978	2971	2199	2971; 2971		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}	2984 w	2984 w						2982	2974	2969	2197	2970; 2970		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}	2963 w	2963 s	3047	3084 3050					2959	2968	2195	2966; 2966		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}							2977	2966	2971	2973	2197	2967; 2967		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}							2954	2944	2950	2964	2189	2958; 2958		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}	2922 w	2931 s							2929	2912	2153	2924; 2924		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}		2914 s						2906	2910	2897	2147	2914; 2914		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}									2906	2901	2085	2902; 2902		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}	2878 w	2870 m			2920 2930				2885	2894	2110	2903; 2903		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CH}							2881	2875	2900	2894	2079	2894; 2894		$\nu_{\text{CH}}(99)$		
ν_{CO}	1667 s	1661 vw			1703 1667				1705	1723	1712	1723; 1723		$\nu_{\text{CO}}(77)$		
ν_{CO}	1658 m	1657 vw							1699	1720	1706	1702; 1677		$\nu_{\text{CO}}(76)$		
ν_{CN}	1521 vw	1518 m	1559 1568						1495	1490	1409	1517; 1513		$\nu_{\text{CN}}(18)+\delta_{\text{HNC}}(12)+\delta_{\text{HCN}}(12)+\delta_{\text{HCH}}(12)$		
δ_{HCH}							1472	1465	1454	1478	1483	1065	1483; 1483		$\delta_{\text{HCH}}(48)+\delta_{\text{HCC}}(10)+\Gamma_{\text{CCCH}}(16)$	
δ_{HCH}							1457	1451	1448	1473	1479	1061	1479; 1479		$\delta_{\text{HCC}}(13)+\delta_{\text{HCH}}(50)+\Gamma_{\text{CCCH}}(12)$	
δ_{HCH}	1468 m	1467 w					1425	1426	1428	1464	1470	1058	1471; 1469		$\delta_{\text{HCH}}(48)+\Gamma_{\text{CCCH}}(19)+\Gamma_{\text{HCCH}}(10)$	

(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(Gly-Val)		Monomer						dimer		TED%						
	IR	Raman	Gly ^a		Gly [62]		Val ^a		Val[63]	DFT/B3LYP			6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	Cyclo(Gly-Val)	6-31++G(d,p)
			IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman		6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)					
	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s				
δ _{NH}							1507	1506	1509	1456	1453	1074	1480; 1466		ν _{CN} (12)+δ _{HCH} (14)+δ _{HNC} (18)		
δ _{HCH}	1455 m	1449 w	1457	1455			1396	1396	1399	1453	1459	1053	1459; 1458		δ _{HCH} (49)+Γ _{CCCH} (13)		
δ _{NH}	1420 vw	1416 w	1444	1440						1445	1441	1149	1452; 1452		ν _{CN} (17)+ν _{CO} (10)+δ _{HNC} (27)		
δ _{NH}			1412	1411	1410	1410				1403	1396	1393	1395; 1395		ν _{CC} (13)+ν _{CN} (23)+δ _{HNC} (33)		
δ _{HCH}	1391 vw						1351	1349		1390	1396	1092	1381; 1381		δ _{HCC} (38)+δ _{HCH} (43)		
δ _{HCH}	1368 vw						1342	1341		1370	1377	1048	1373; 1373		δ _{HCC} (38)+δ _{HCH} (43)		
δ _{NH}	1345 m	1348 vw								1361	1362	1252	1439; 1432		δ _{HNC} (24)		
δ _{CH}	1328 m							1319	1322	1340	1342	1004	1343; 1343		δ _{HCC} (23)+Γ _{HCC} (14)		
γ _{CH}	1317 vw	1314 vw					1270	1270	1271	1318	1322	1179	1328; 1327		ν _{CN} (12)+δ _{HCC} (18)+Γ _{HCC} (28)		
w _{CH2}	1293 vw	1291 vw								1291	1293	1219	1303; 1302		ν _{CN} (16)+δ _{HNC} (10)+δ _{HCC} (12)+Γ _{HCC} (10)		
ν _{CN}	1264 vw	1265 vw		1227			1190	1189		1277	1277	1195	1282; 1281		ν _{CN} (16)		
δ _{CH}		1251 vw					1178	1178		1256	1263	771	1267; 1267		δ _{HCC} (27)+Γ _{HNC} (11)+Γ _{HNC} (12)+Γ _{CCCH} (15)		
δ _{CH}		1231 vw								1214	1223	907	1223; 1223		δ _{HNC} (39)+δ _{HCC} (27)+Γ _{NCCH} (15)		
δ _{CH}	1179 vw	1177 vw	1132	1142				1124		1166	1172	979	1172; 1171		ν _{CC} (18)+δ _{HCC} (39)		
ν _{CN}	1114 w	1111 vw	1111	1111			1139	1144		1132	1138	1047	1148; 1148		ν _{CN} (25)+δ _{HCC} (13)		
ν _{CC}	1101 m									1092	1097	905	1100; 1099		ν _{CC} (43)+δ _{HCC} (11)		
ν _{CN}	1052 w						1065	1065	1068	1077	1080	827	1091; 1091		ν _{CN} (24)+δ _{HCC} (13)		
ν _{CN}	992 w		1033	1037	1034	1033	1034	1034	1036	1019	1022	878	1031; 1030		ν _{CN} (37)+δ _{HCC} (10)		
r _{CH2}	974 w	975 vw								987	991	864	988 ; 988		δ _{HCC} (12)+Γ _{HNC} (12)+ Γ _{OCCH} (22)		
ν _{CC}		955 vw					948	947	950	950	956	817	958 ; 958		ν _{CC} (33)+δ _{HCC} (16)		

(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(Gly-Val)		Gly ^a		Gly [62]		Val ^a		Val[63]	Monomer			dimer		TED%	
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	Raman	DFT/B3LYP	deuterated		Cyclo(Gly-Val) 6-31++G(d,p)			
	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s		
V _{CC}	927 w								945	940	944	724	943 ; 943		v _{CC} (35)+δ _{HCC} (35)	
δ _{CH}	917 w	918 vw	892	895	893	893				909	915	675	916 ; 915		δ _{HCC} (62)	
V _{CC}	863 m						902	901	903	894	897	860	900 ; 899		v _{CC} (36)+δ _{HCC} (11)	
V _{CC}	835 m	833 vw					823	823		811	815	706	818 ; 817		v _{CC} (58)	
V _{CC}	811 m	810 m					775	775		783	786	698	793 ; 791		v _{CC} (25)+δ _{NCC} (17)	
V _{CN}							753	752		782	783	759	787 ; 786		v _{CN} (25)+v _{CC} (16)	
V _{CC}							716	714		717	663	617	882 ; 845		v _{CC} (24)+Γ _{OCNH} (24)	
γ _{NH}	662 vw	661 m	607	605	607	602	664	663		708	643	578	647 ; 645		Γ _{HNCC} (16)+Γ _{HNCO} (29)	
δ _{ring}		642 m								626	614	539	642 ; 638		v _{CC} (15)+δ _{OCC} (11)+δ _{OCN} (19)+Γ _{HNCO} (10)	
γ _{NH}		552 vw								617	564	404	616 ; 616		Γ _{HCNH} (12)+Γ _{CCNH} (31)+Γ _{OCNH} (14)	
γ _{NH}		528 vw	502	495	504	497	542	540		542	516	373	520 ; 520		Γ _{HCNH} (15)+Γ _{HNCC} (22)	
γ _{NH}	490 w	487 w								507	488	479	511 ; 504		δ _{OCN} (13)+Γ _{CCNH} (22)	
δ _{cyclo}	445 s	447 w					472	470		474	467	450	477 ; 475		δ _{CCN} (15)	
δ _{cyclo}	423 vw						427	427		432	436	430	449 ; 441		v _{CN} (12)+δ _{OCC} (23)+δ _{NCC} (29)+δ _{CNC} (13)	
δ _{CCO}	415 w							393	396	409	404	394	414 ; 410		δ _{OCC} (31)+δ _{OCN} (25)	
δ _{CCC}	404 vw			361				373	375	383	383	324	388 ; 386		δ _{CCC} (33)	
δ _{CCC}		316 w						295		294	295	265	305 ; 302		v _{CC} (11)+δ _{CCC} (36)	
γ _{CH}		283 vw						277		266	263	235	260 ; 260		δ _{NCC} (13)+Γ _{HCCC} (60)	
γ _{CH}				200						247	248	181	243 ; 243		Γ _{HCCC} (63)+Γ _{HCCH} (17)	
γ _{CH}				183				210	212	238	233	168	224 ; 224		Γ _{HCCC} (71)+Γ _{HCCH} (25)	

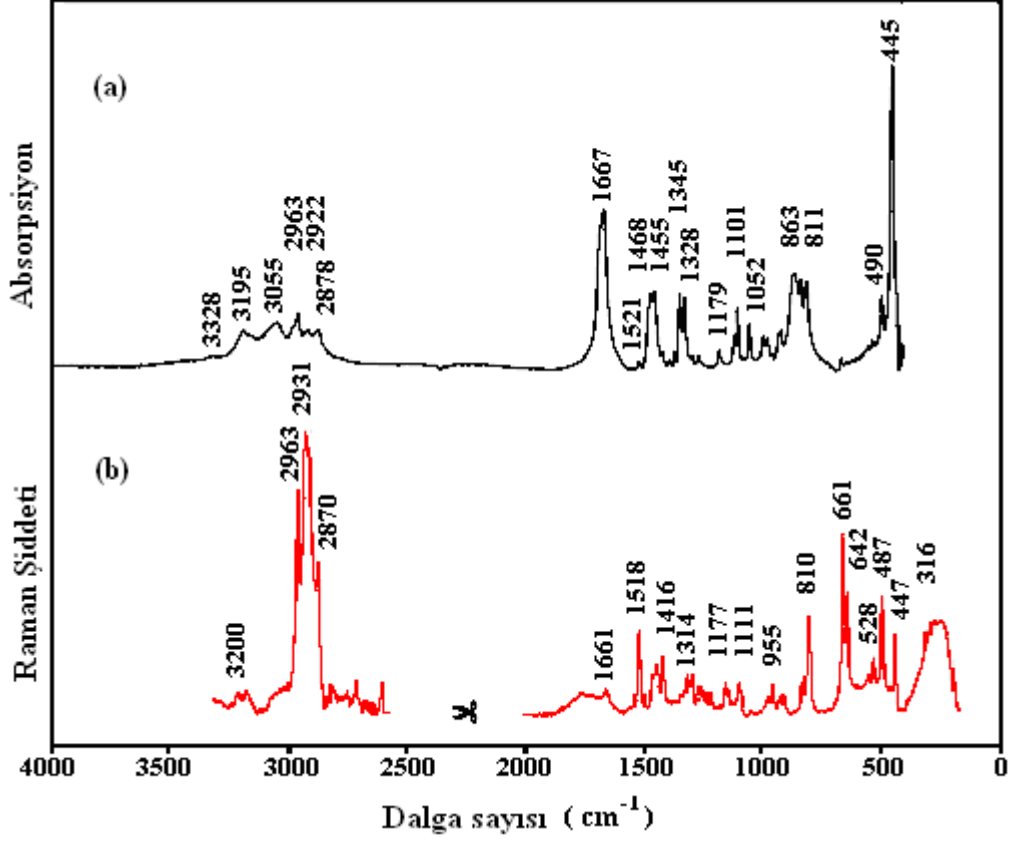
(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(Gly-Val)		Gly ^a		Gly [62]		Val ^a		Val[63]	Monomer			dimer		TED%
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	Raman	DFT/B3LYP	deuterated		Cyclo(Gly-Val) 6-31++G(d,p)		
										6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)		
	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	
δ_{CCC}				167				161		174	167	151	183 ; 183		$\delta_{CCC}(36)+\Gamma_{HCCC}(13)$
τ_{cyclo}				113				136	134	123	128	116	159 ; 150		$\Gamma_{HCNC}(23)+\Gamma_{CCNC}(31)+\Gamma_{OCNC}(16)$
τ_{cyclo}								112		89	78	75	89 ; 76		$\Gamma_{CNCC}(14)+\Gamma_{CNCO}(16)+\Gamma_{CCCC}(10)$
τ_{cyclo}										72	64	57	59 ; 54		$\Gamma_{CCCN}(20)+\Gamma_{CCCH}(20)+\Gamma_{CCCC}(19)$
τ_{cyclo}										50	48	43	50 ; 40		$\Gamma_{CCNC}(25)+\Gamma_{NCCC}(19)+\Gamma_{OCCC}(14)$

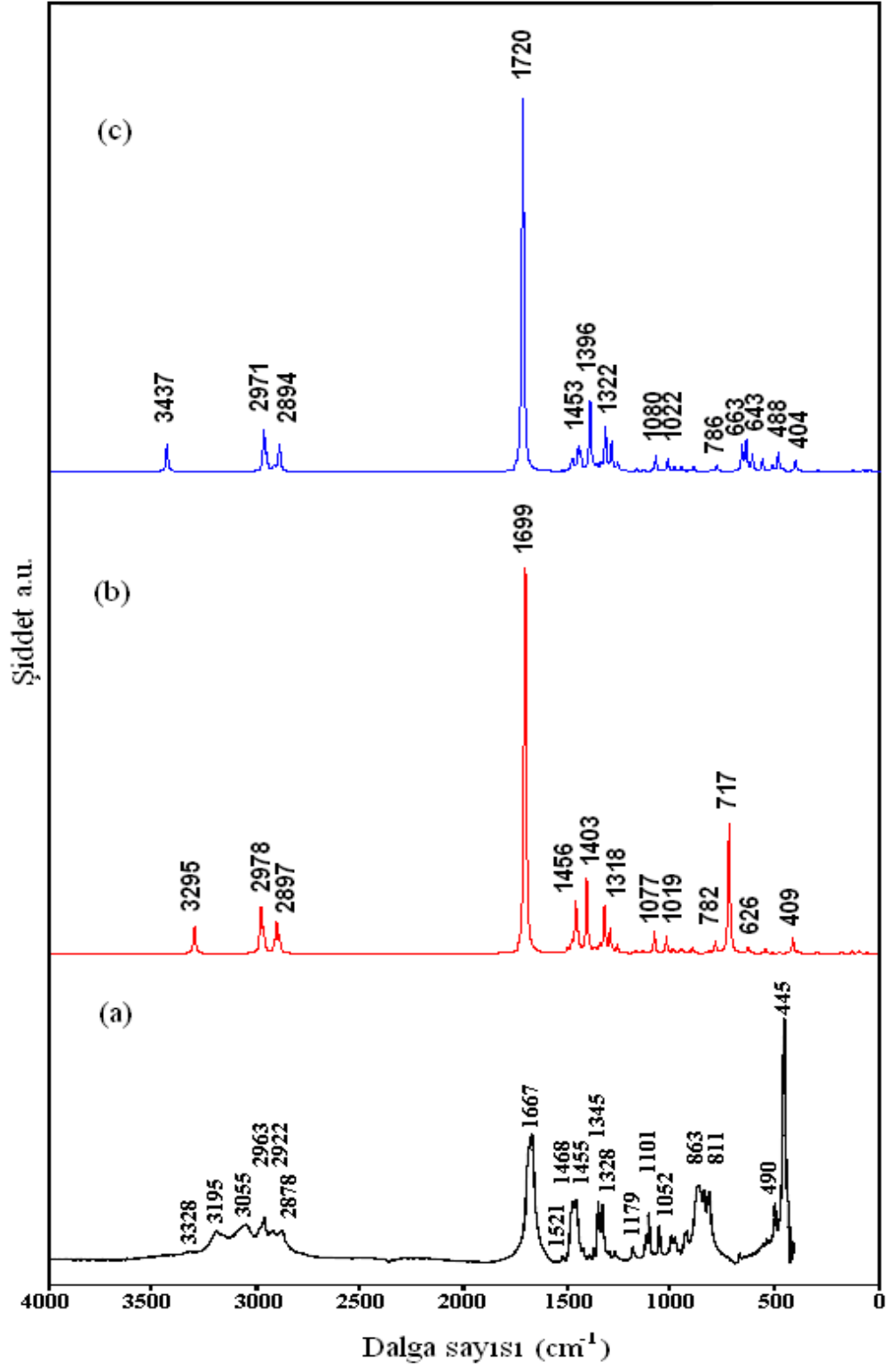
^a bu çalışma , ^s ölçeklenmiş dalga sayıları , t: twisting, w: wagging, r: rocking

* Dalga sayıları DFT- RB3LYP/6-31++G(d,p) için 1800 cm⁻¹ üstü 0.955 – 1800 cm⁻¹ altı 0.977 ve DFT- RB3LYP/6-31G(d,p) için 1800 cm⁻¹ üstü 0.955 - 1800 cm⁻¹ altı 0.967 ölçek çarpanıyla çarpılmıştır [33].

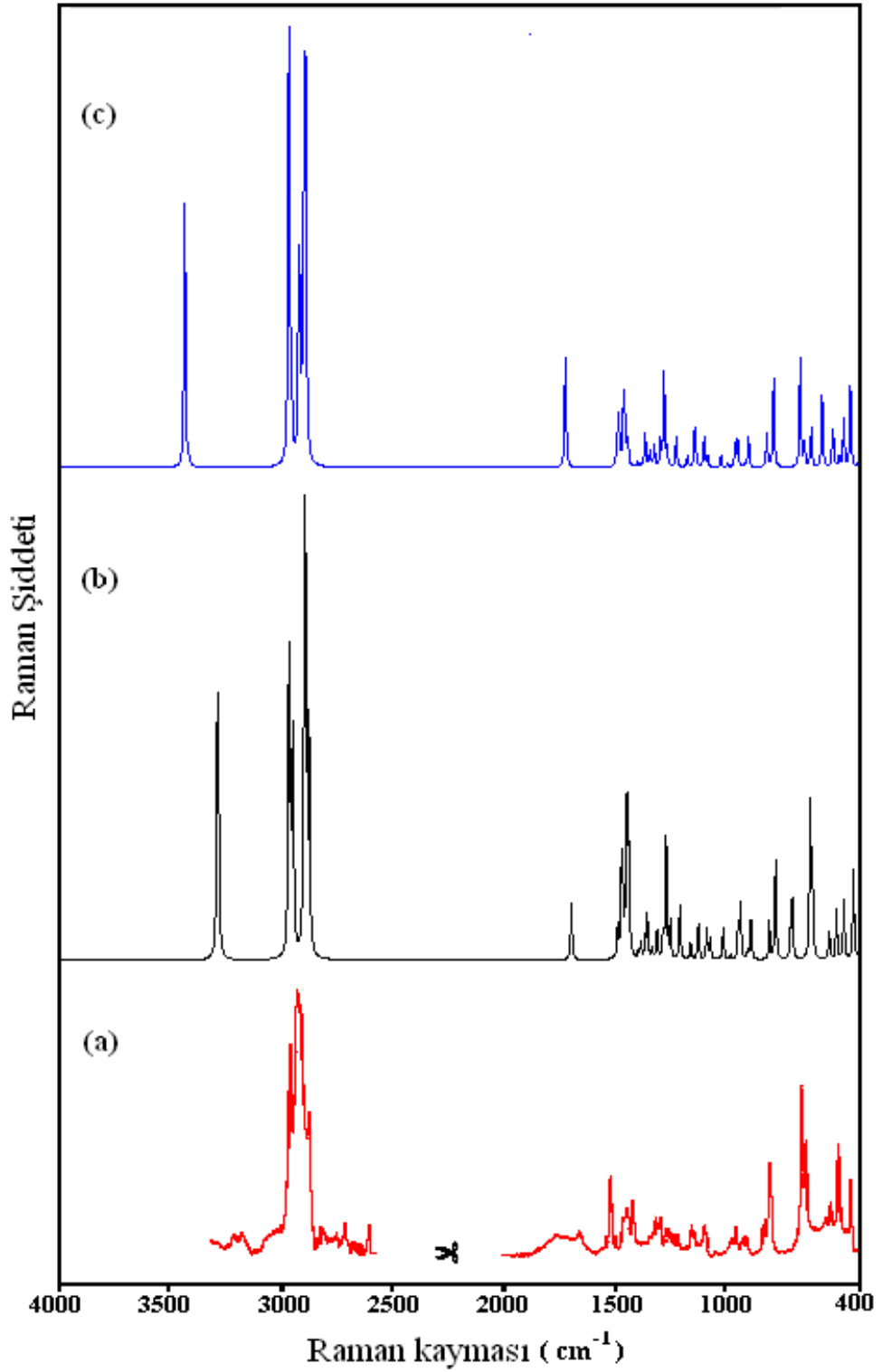
4.1.3. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidiyle ilgili Deneysel Sonuçlar



Şekil 4.4 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin FT-IR (a) and micro Raman (b) spektrumu



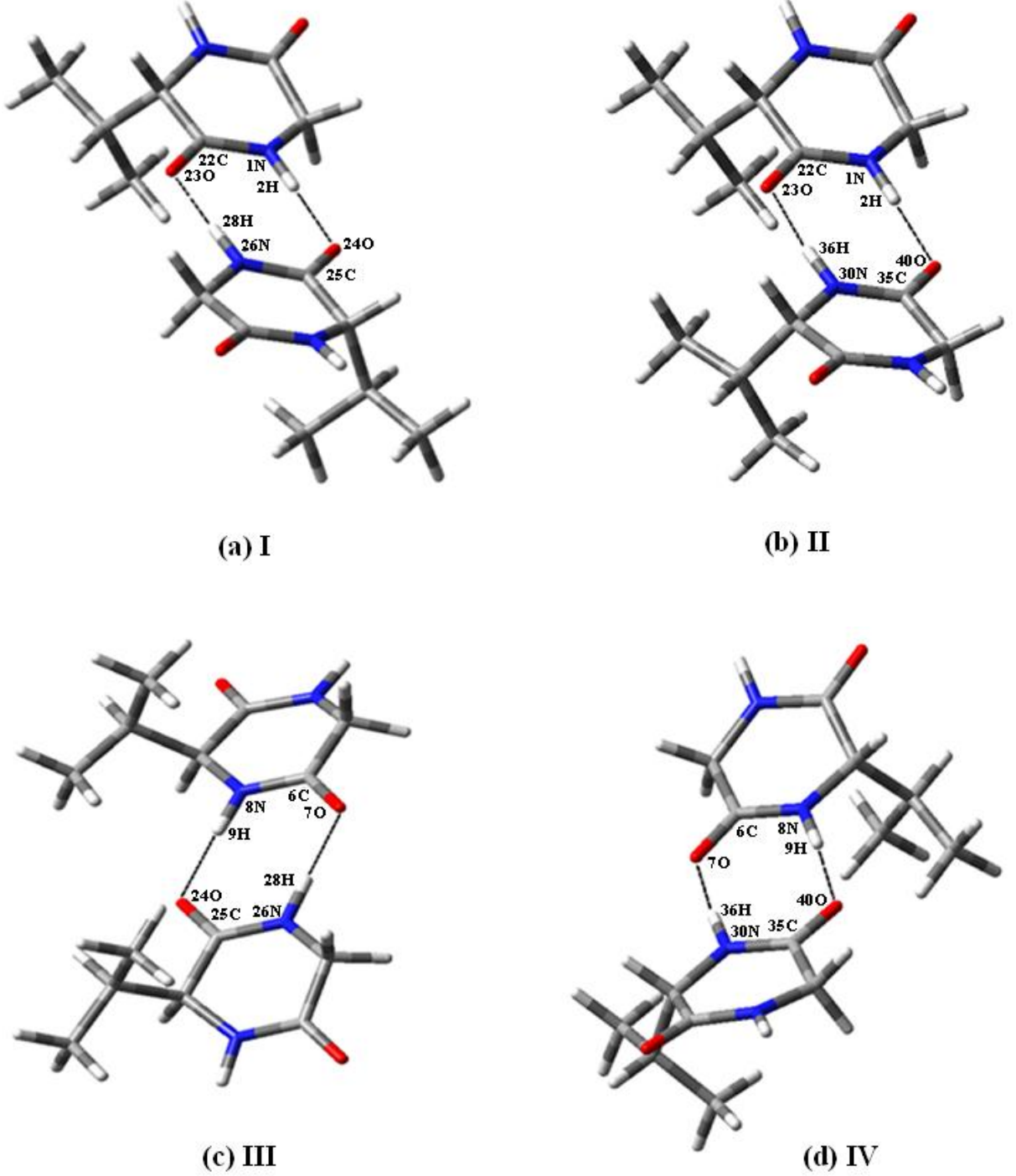
Şekil 4.5 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Val) dipeptidinin hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (b) (6-31G(d,p) baz seti kullanılarak) ve hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (c) (6-31++G(d,p)baz seti kullanılarak)



Şekil 4.6 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel micro Raman spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 6-31G(d,p) seti ile baz hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (b) ve monomer cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 6-31++G(d,p)baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (c)

4.1.4. Cyclo(Gly-Val) Dipeptidi İçin Mümkün Dimer Yapılar

4.1.4.1. Dimer Yapılara Ait Teorik Hesaplamalar



Şekil 4.7 Cyclo(Gly-Val) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapılar

Tablo 4.10 Cyclo(Gly-Val) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapıların DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) baz seti ile elde edilen enerji değerleri ve bu enerjilerin karşılaştırılması

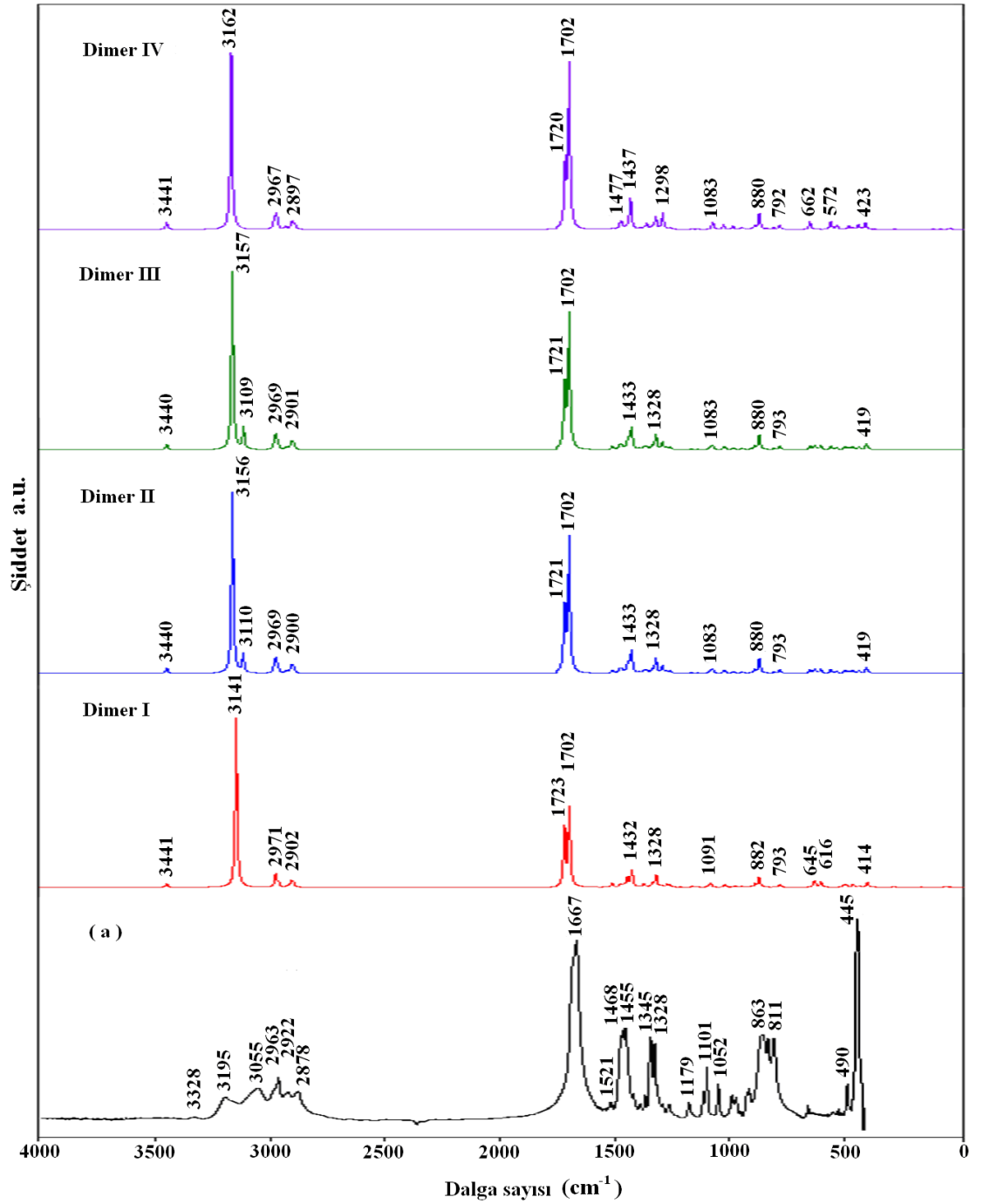
	ENERJİ (a.u)	ENERJİ (kcal/mol)	BAĞIL ENERJİ (kcal/mol)
Dimer I	-1068.01635530	-670183.4669998	0
Dimer II	-1068.01593648	-670183.2041890	0.2628108
Dimer III	-1068.01593151	-670183.2010703	0.2659295
Dimer IV	-1068.01567231	-670183.0384215	0.4285783

Tablo 4.11 Dimer formların (I-IV) moleküller arası hidrojen bağları

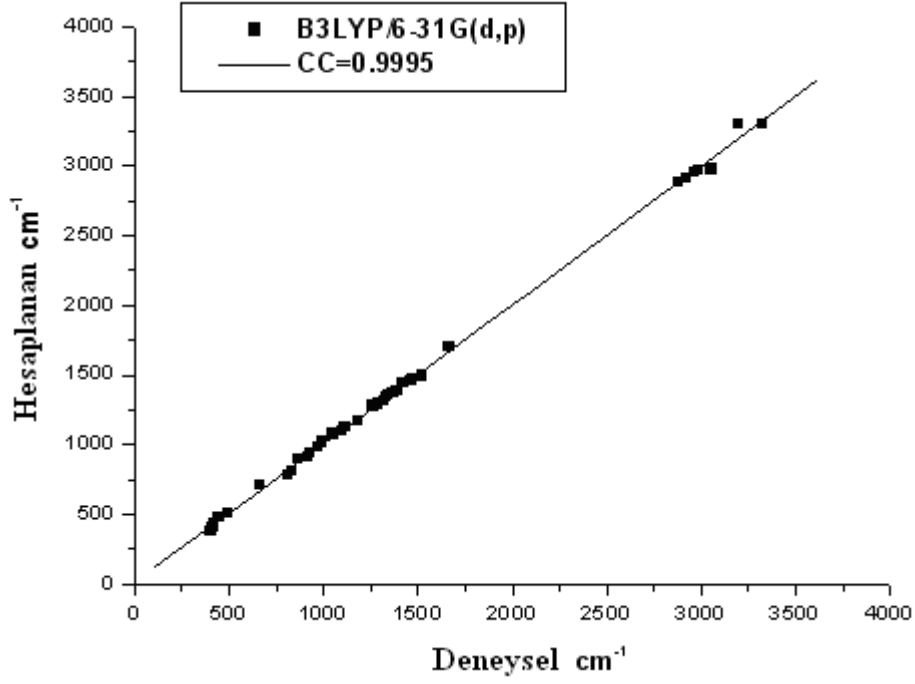
Dimer I		Dimer II		Dimer III		Dimer IV	
Moleküller arası		Moleküller arası		Moleküller arası		Moleküller arası	
H bağları		H bağları		H bağları		H bağları	
Atomlar	Bağ(Å)	Atomlar	Bağ(Å)	Atomlar	Bağ(Å)	Atomlar	Bağ(Å)
2H...24O	1.841	2H...40O	1.832	7O...28H	1.832	7O...36H	1.860
23O...28H	1.840	23O...36H	1.874	9H...24O	1.873	9H...40O	1.861

En düşük enerjili, en kararlı dimerik forma ait geometrik yapı Dimer I yapısıdır.

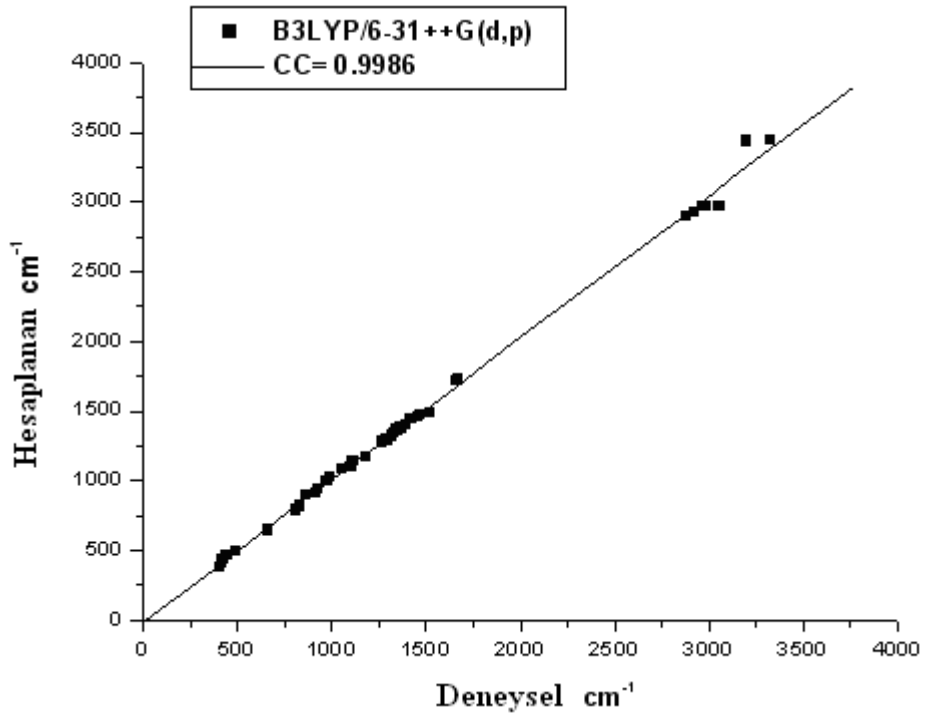
4.1.4.2. Dimer Yapılara Ait Teorik ve Deneysel Spektrumlar



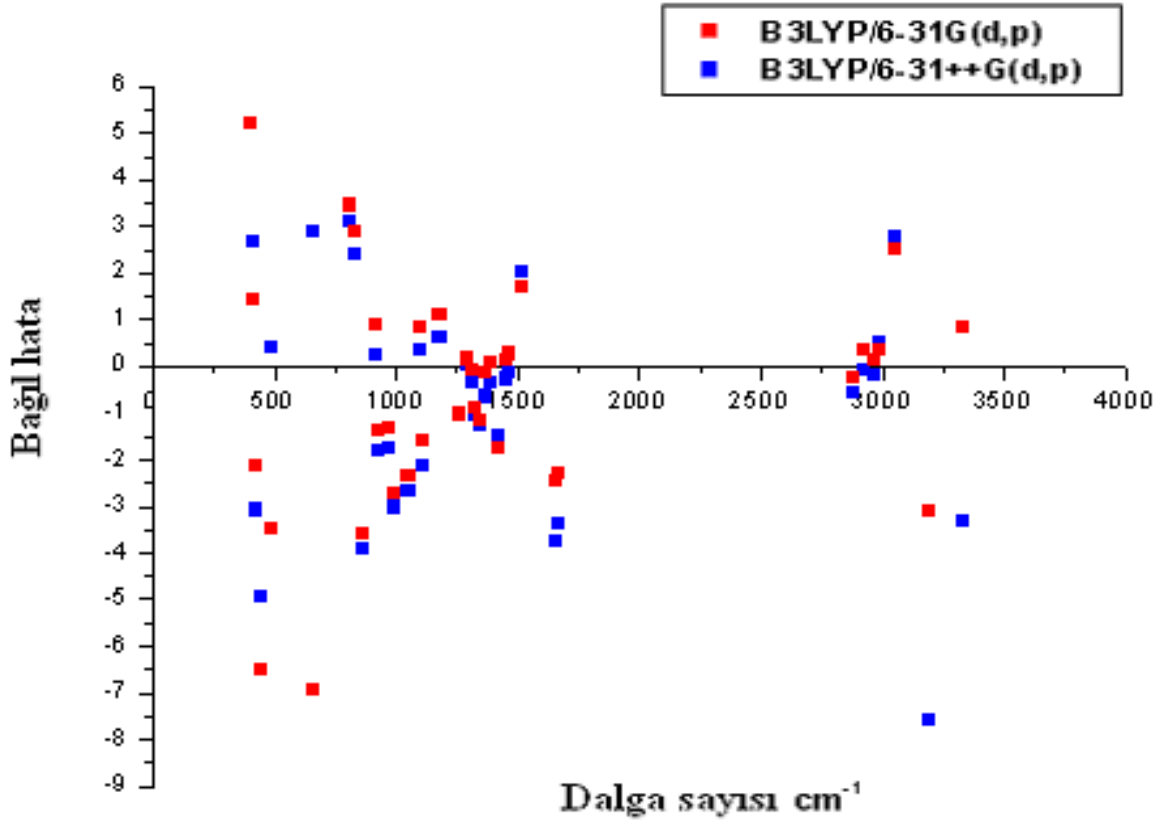
Şekil 4.8 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve Dimer I, Dimer II, Dimer III ve Dimer IV formlarının Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin 6-31++G(d,p) baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş teorik IR spektrumları



Şekil 4.9 DFT - B3LYP/6-31g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 4.10 DFT - B3LYP/6-31++g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 4.11 B3LYP/6-31g(d,p) ve B3LYP/6-31++g(d,p) seviyeleri için dalga sayısının bağıl hatası

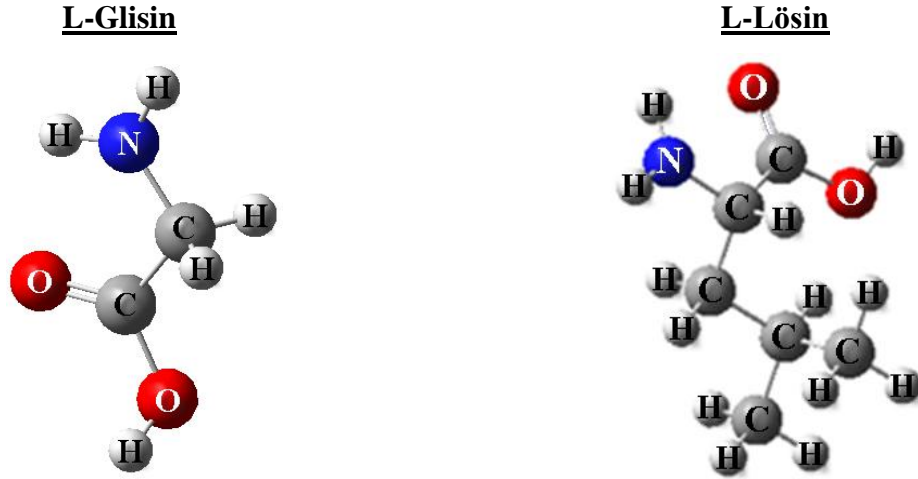
Tablo 4.12 Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin hesaplanan ve gözlenen titreşim dalga sayıları arasındaki Ortalama mutlak sapma (MAD), Standart sapma (S.D.), Korelasyon katsayısı (r) ve Karekök ortalama (rms)

Parameter	B3LYP/6-31G(d,p)	B3LYP/6-31++G(d,p)
Ortalama mutlak sapma	20.4324	27.2703
Standart sapma	14.5435	25.5611
Karekök ortalama	29.087	51.1221
Korelasyon katsayısı	0.9995	0.9986

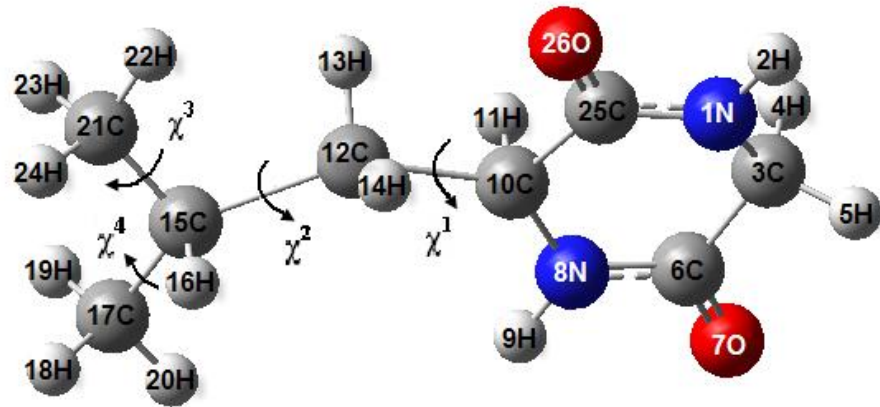
4.2. CYCLO(GLY-LEU) DİPEPTİDİ

4.2.1. Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları

4.2.1.1. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidinin Programa Tanıtılması



Şekil 4.12 Glisin ve Lösin aminoasitlerinin yapısı



Şekil 4.13 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin atomları ve iki-yüzlü açıları numaralandırılarak programa tanıtılan yapısı

Fortran programına tanıtılan Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 26 atomu ve 4 dihedral dönüşü vardır.

4.2.1.2. Glisin ve Lösin Amino Asitlerinin Konformasyon Bölgeleri

Tablo 4.13 Glisin ve Lösin amino asitlerinin konformasyon bölgeleri

Gly		
	ϕ	ψ
R	-90	-90
B	-90	100
L	90	90
P	90	-90

Leu			
	ϕ	ψ	χ
B	-100	140	60
	-120	120	180
	-120	140	-60
R	-100	-60	60
	-100	-60	180
	-100	-60	-60
L	60	70	60
	80	60	180
	60	60	-60

χ : 60°, 180°, -60°

4.2.1.3. Cyclo(Gly-Leu) Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları

Tablo 4.14 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin ikiyüzlü dönü değerleri

		Losin'in yan zincirine ait iki yüzlü dönü değerleri					
NO		CH1 χ^1	CH2 χ^2	CH3 χ^3	CH4 χ^4	Etop	Ebag
1	Giriş	60.000	-60.000	60.000	60.000	<u>-3.64</u>	<u>0.00</u>
	Çıkış	73.474	-68.258	60.212	70.412		
2	Giriş	60.000	180.000	60.000	60.000	-3.60	0.04
	Çıkış	50.832	186.048	50.842	59.291		
3	Giriş	-60.000	-60.000	60.000	60.000	-3.24	0.4
	Çıkış	-51.677	-59.190	60.264	66.456		
4	Giriş	60.000	60.000	60.000	60.000	-0.96	2.68
	Çıkış	53.901	51.107	76.557	48.105		
5	Giriş	-60.000	180.000	60.000	60.000	-0.26	3.38
	Çıkış	-92.052	183.257	53.283	59.306		
6	Giriş	180.000	-60.000	60.000	60.000	0.02	3.66
	Çıkış	212.393	-157.752	60.348	60.329		
7	Giriş	180.000	180.000	60.000	60.000	0.05	3.69
	Çıkış	214.507	197.341	52.965	59.526		
8	Giriş	-60.000	60.000	60.000	60.000	0.16	3.80
	Çıkış	-92.358	55.010	67.457	54.335		
9	Giriş	180.000	60.000	60.000	60.000	15.67	19.31
	Çıkış	211.639	18.642	39.157	58.292		

Cyclic dipeptidlerin bükük formu ile düzlemsel formunun enerjileri hemen hemen birbirine eşit olduğundan dolayı Cyclo(gly-leu) dipeptidi düzlemsel kabul edilerek fortran programı ile mümkün 9 konformasyon bölgesi incelenmiştir.

Tablo 4.15 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin yan ve anadalları arasındaki etkileşme enerjileri (kcal/mol)

No	Etoplam	Ebag	Leu-Yan Zincir Gly-Ana Zincir	Leu-Yan Zincir Leu-Ana Zincir	Leu-Yan Zincir Leu-Yan Zincir
1	<u>-3.64</u>	<u>0.00</u>	-1.87	-1.20	-1.29
2	-3.60	0.04	-2.07	-0.58	-1.36
3	-3.24	0.4	-1.31	-0.72	-1.44
4	-0.96	2.68	-1.92	1.11	-1.20
5	-0.26	3.38	-1.30	0.69	-1.43
6	0.02	3.66	-1.22	-0.11	-1.25
7	0.05	3.69	-1.21	-0.02	-1.24
8	0.16	3.80	-1.32	1.03	-1.47
9	15.67	19.31	-1.35	12.89	-0.65

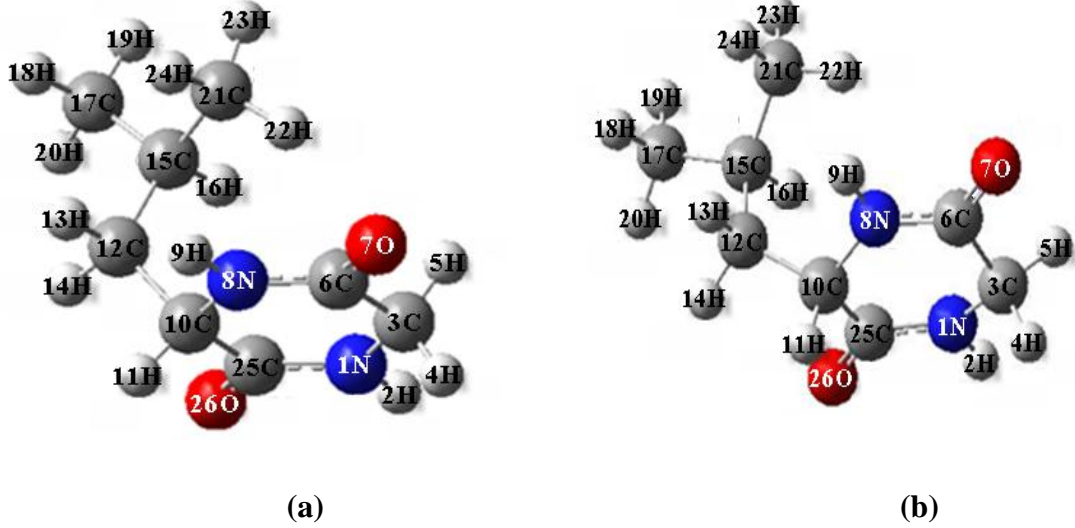
Tablo 4.16 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin farklı konformasyonlardaki van der Waals, elektrostatik, torsiyonel etkileşmelerin katkıları (kcal/mol)

No	Evwalls	Eelek	Etor	Etop	Ebag
1	-3.41	-0.95	0.71	<u>-3.64</u>	<u>0.00</u>
2	-3.04	-0.98	0.41	-3.60	0.04
3	-2.54	-0.93	0.23	-3.24	0.4
4	-1.06	-0.95	1.05	-0.96	2.68
5	-1.10	-0.93	1.78	-0.26	3.38
6	-1.63	-0.95	2.60	0.02	3.66
7	-1.53	-0.95	2.53	0.05	3.69
8	-0.83	-0.93	1.91	0.16	3.80
9	11.82	-0.94	4.78	15.67	19.31

Tablo 4.17 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonu için hesaplanan iki yüzlü açı değerleri

Konformasyon No	Lösinin yan zincirine ait iki yüzlü Açılar				Etop
	CH1	CH2	CH3	CH4	
1	73.474	-68.258	60.212	70.412	<u>-3.64</u>

4.2.2. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidinin Teorik Titreşim Dalga Sayıları



Şekil 4.14 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi için Teorik Konformasyon analizi sonucuyla elde edilen en düşük enerjiye sahip (-3.64 kcal/mol) konformasyonun dihedral açı değerlerindeki planar (düzlemsel) formu (a) ve boat (bükük) formu (b)

26 atomlu Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin $3N-6=72$ tane titreşim kipi vardır. Teorik konformasyon analizi sonucunda elde edilen en düşük enerjiye sahip konformasyon (-3.64 kcal/mol) Gaussian 03 programına giriş dosyası olarak tanıtılarak DFT/B3LYP teori düzeyinde ve farklı baz setlerde Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin optimize geometri parametreleri, enerji değerleri ve titreşim dalga sayıları hesaplanmıştır.

Tablo 4.18 Cyclo(Gly- Leu) dipeptidinin halka üzerindeki dihedral açı değerleri

Cyclo(Gly-Leu)	$\omega_1(N1-C25)$	$\omega_2(C6-N8)$	$\phi_1(N8-C10)$	$\phi_2(N1-C3)$	$\psi_1(C10-C25)$	$\psi_2(C3-C6)$
DFT-B3LYP/6-31G(d,p)	8.04	11.93	-31.83	-28.38	20.64	17.68
DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)	9.64	9.02	-23.93	-24.82	13.84	14.81

Tablo 4.19 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi için DFT/B3LYP teori düzeyinde 6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan optimize geometri parametreleri

Atoms	Mono	Dimer	[59] ^d	[60] ^d	[61] ^t	Atoms	Mono	Dimer	[59] ^d	[60] ^d	Atoms	Mono	Dimer	[60] ^d	Atoms	Mono	Dimer	[60] ^d
R(1,2)	1.0134	1.0317			1.015	R(17,18)	1.0978	1.0977			A(3,6,8)	116.23	116.76	119.9	A(12,15,21)	113.86	113.76	
R(1,3)	1.4571	1.4565	1.410	1.458	1.464	R(17,19)	1.0954	1.0955			A(7,6,8)	123.32	122.91	122.0	A(16,15,17)	107.36	107.33	
R(1,25)	1.3609	1.3415	1.330	1.336	1.355	R(17,20)	1.0952	1.0953			A(6,8,9)	114.30	114.17		A(16,15,21)	108.43	108.33	
R(3,4)	1.0995	1.0977				R(21,22)	1.0928	1.0926			A(6,8,10)	127.37	128.19	126.9	A(17,15,21)	110.14	110.07	
R(3,5)	1.0929	1.0945				R(21,23)	1.0958	1.0957			A(9,8,10)	117.36	117.33		A(15,17,18)	110.97	110.93	
R(3,6)	1.5219	1.5188	1.470	1.496	1.541	R(21,24)	1.0983	1.0981			A(8,10,11)	108.85	108.65		A(15,17,19)	110.94	110.97	
R(6,7)	1.2273	1.2278	1.250	1.245	1.222	R(25,26)	1.2274	1.2441	1.250	1.226	A(8,10,12)	112.38	112.62		A(15,17,20)	111.34	111.42	
R(6,8)	1.3578	1.358	1.330	1.320	1.355	R(2,42)		1.8421			A(8,10,25)	112.57	112.77	113.8	A(18,17,19)	107.54	107.52	
R(8,9)	1.0136	1.0137				R(26,43)		1.8427			A(11,10,12)	106.46	106.44		A(18,17,20)	107.94	107.87	
R(8,10)	1.4653	1.463	1.410	1.460	1.465	A(2,1,3)	118.14	117.30			A(11,10,25)	104.66	104.46		A(19,17,20)	107.95	107.97	
R(10,11)	1.1024	1.1014				A(2,1,25)	114.13	115.75			A(12,10,25)	111.41	111.32		A(15,21,22)	112.49	112.59	
R(10,12)	1.5425	1.5448				A(3,1,25)	126.42	126.68		127.3	A(10,12,13)	107.90	107.91		A(15,21,23)	110.42	110.45	
R(10,25)	1.5334	1.5294	1.470	1.504	1.541	A(1,3,4)	111.50	110.48			A(10,12,14)	105.38	105.45		A(15,21,24)	110.87	110.72	
R(12,13)	1.1002	1.0999				A(1,3,5)	109.80	109.77			A(10,12,15)	118.31	118.03		A(22,21,23)	107.61	107.68	
R(12,14)	1.094	1.094				A(1,3,6)	113.79	115.08		113.4	A(13,12,14)	106.46	106.49		A(22,21,24)	107.97	107.86	
R(12,15)	1.5454	1.5455				A(4,3,5)	107.31	106.88			A(13,12,15)	109.58	109.56		A(23,21,24)	107.28	107.34	
R(15,16)	1.0979	1.0988				A(4,3,6)	107.30	107.21			A(14,12,15)	108.56	108.79		A(1,25,10)	116.88	118.85	118.7
R(15,17)	1.5384	1.5384				A(5,3,6)	106.85	107.06			A(12,15,16)	107.77	107.92		A(1,25,26)	122.38	122.62	122.3
R(15,21)	1.5383	1.5385				A(3,6,7)	120.45	120.33		118.2	A(12,15,17)	109.06	109.22		A(10,25,26)	120.74	118.52	119.0

^d deneysel, ^t teorik

Tablo 4.20 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin planar (düzlemsel) ve boat (bükük) konformasyon durumları için hesaplanan enerji değerleri

cyclo(Gly-Leu)	DFT-B3LYP/6-31G(d,p)	DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)
Boat konformasyon	-573.286 a.u.	-573.311 a.u.
Planar konformasyon	-573.239 a.u.	-573.264 a.u.

Tablo 4.21 Dimer I formunun hesaplanan dalga sayıları ve Cyclo(Gly-Leu) monomer yapıya ait titreşim modlarının toplam enerji dağılımları, hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1})

Assignment	Cyclo(Gly-Leu)		monomer								TED%						
	IR	Raman	Gly ^a		Gly[62]		Leu ^a		Leu[64]Leu [65]		DFT/B3LYP		deuterated	dimer		Cyclo(Gly-Leu)	6-31++G(d,p)
			IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)		6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)		
	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{S}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{S}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{S}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{S}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{S}}$		
ν_{HN}	3330 w				3414						3446	3436	2515	3431 ; 3142	$\nu_{\text{HN}}(98)$		
ν_{HN}	3197 m	3174 w									3439	3431	2512	3430 ; 3099	$\nu_{\text{HN}}(98)$		
ν_{CH}	3081 m						3048				2996	2986	2210	2990 ; 2990	$\nu_{\text{CH}}(100)$		
ν_{CH}	3055 m		3169								2977	2972	2197	2958 ; 2957	$\nu_{\text{CH}}(100)$		
ν_{CH}						2958		2960	2960		2975	2969	2199	2968 ; 2968	$\nu_{\text{CH}}(98)$		
ν_{CH}											2967	2962	2190	2962 ; 2962	$\nu_{\text{CH}}(93)$		
ν_{CH}	2956 m	2959 m									2962	2956	2186	2956 ; 2956	$\nu_{\text{CH}}(100)$		
ν_{CH}					2920	2930					2956	2949	2182	2950 ; 2950	$\nu_{\text{CH}}(98)$		
ν_{CH}	2929 m	2911 s									2918	2905	2135	2899 ; 2899	$\nu_{\text{CH}}(94)$		
ν_{CH}											2897	2891	2080	2890 ; 2890	$\nu_{\text{CH}}(100)$		
ν_{CH}											2894	2888	2075	2889 ; 2889	$\nu_{\text{CH}}(100)$		
ν_{CH}			3047	3084	3050						2885	2887	2106	2908 ; 2907	$\nu_{\text{CH}}(100)$		
ν_{CH}	2872 m	2870 m					2871		2871		2876	2882	2105	2882 ; 2882	$\nu_{\text{CH}}(95)$		
ν_{CH}											2832	2848	2090	2858 ; 2857	$\nu_{\text{CH}}(98)$		
ν_{CO}	1679 s	1681 vvw			1703	1667					1748	1725	1713	1723 ; 1722	$\nu_{\text{CO}}(77)+\nu_{\text{CN}}(6)$		
ν_{CO}	1654 s	1657 m					1609	1621	1626		1735	1720	1707	1701 ; 1675	$\nu_{\text{CO}}(77)+\nu_{\text{CN}}(6)$		
ν_{CN}	1518 w	1516 s	1559	1568							1478	1488	1075	1520 ; 1514	$\nu_{\text{CN}}(16)+\delta_{\text{HNC}}(10)+\delta_{\text{HCN}}(12)+\delta_{\text{HCH}}(12)+\Gamma_{\text{OCCH}}(9)+\Gamma_{\text{NCCH}}(9)$		

(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(Gly-Leu)		Gly ^a		Gly[62]		Leu ^a		Leu[64]Leu [65]		monomer					TED%	
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	DFT/B3LYP	deuterated	dimer		Cyclo(Gly-Leu)	6-31++G(d,p)	
	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$		
δ_{CH}							1515	1513	1515	1516	1475	1484	1066	1485 ; 1485	$\delta_{\text{HCH}}(47)+\delta_{\text{HCC}}(9)+\Gamma_{\text{CCCH}}(9)$		
δ_{CH}	1510 w						1472	1470		1475	1470	1474	1060	1475 ; 1475	$\delta_{\text{HCC}}(11)+\delta_{\text{HCH}}(48)+\Gamma_{\text{CCCH}}(7)+\Gamma_{\text{HCCH}}(7)$		
δ_{CH}	1468 m						1455	1454		1458	1460	1466	1056	1466 ; 1465	$\delta_{\text{HCC}}(6)+\delta_{\text{HCH}}(46)+\Gamma_{\text{CCCH}}(9)$		
δ_{CH}							1438	1437		1441	1456	1462	1057	1462 ; 1462	$\delta_{\text{HCC}}(5)+\delta_{\text{HCH}}(40)+\Gamma_{\text{CCCH}}(11)+\Gamma_{\text{HCCH}}(7)$		
δ_{CH}		1451 s	1457	1455	1410	1410					1441	1453	1104	1455 ; 1454	$\nu_{\text{CN}}(5)+\delta_{\text{HCH}}(17)+\delta_{\text{HNC}}(13)+\Gamma_{\text{OCCH}}(6)+\Gamma_{\text{NCCH}}(6)$		
$\delta_{\text{HNC}}+\delta_{\text{CH}}$			1444	1440							1430	1441	1049	1438 ; 1431	$\nu_{\text{CO}}(5)+\nu_{\text{CN}}(5)+\delta_{\text{HNC}}(20)+\delta_{\text{HCH}}(14)+\Gamma_{\text{HCNH}}(5)$		
δ_{CH}		1420 m					1406	1406	1408	1411	1416	1431	1041	1436 ; 1436	$\nu_{\text{CO}}(6)+\nu_{\text{CN}}(10)+\delta_{\text{HNC}}(20)+\delta_{\text{HCH}}(11)+\Gamma_{\text{NCCH}}(5)+\Gamma_{\text{HCCH}}(6)$		
δ_{CH}											1392	1400	1406	1398 ; 1398	$\nu_{\text{CN}}(12)+\delta_{\text{HCC}}(18)+\delta_{\text{HCH}}(19)$		
δ_{CH}	1385 w		1412	1411							1377	1391	1387	1379 ; 1378	$\nu_{\text{CC}}(9)+\nu_{\text{CN}}(18)+\delta_{\text{HNC}}(9)+\delta_{\text{HCC}}(15)+\delta_{\text{HCH}}(21)$		
δ_{CH}							1386	1384		1391	1368	1375	1119	1374 ; 1374	$\delta_{\text{HCC}}(42)+\delta_{\text{HCH}}(47)$		
w_{CH2}	1366 w						1362	1360	1361	1365	1358	1366	1208	1363 ; 1363	$\delta_{\text{HCC}}(25)+\Gamma_{\text{HCCH}}(5)$		
δ_{NH}		1346 m									1346	1358	1225	1480 ; 1471	$\nu_{\text{CC}}(7)+\delta_{\text{HNC}}(27)+\delta_{\text{HCC}}(8)$		
δ_{CH}	1330 m						1342	1339		1343	1331	1338	1190	1339 ; 1339	$\delta_{\text{HCC}}(24)+\Gamma_{\text{HCCH}}(21)$		
γ_{CH}							1313	1313	1315	1318	1313	1318	917	1320 ; 1319	$\delta_{\text{HCN}}(5)+\delta_{\text{HCC}}(20)+\Gamma_{\text{CCCH}}(5)+\Gamma_{\text{HCCH}}(23)+\Gamma_{\text{NCCH}}(6)+\Gamma_{\text{OCCH}}(6)$		
δ_{CH}		1310 m					1295	1295	1296	1300	1293	1304	1248	1311 ; 1309	$\nu_{\text{CN}}(9)+\delta_{\text{HCC}}(16)+\Gamma_{\text{HCCH}}(11)$		
δ_{CH}											1277	1281	902	1278 ; 1278	$\delta_{\text{HCN}}(9)+\delta_{\text{HCC}}(23)+\Gamma_{\text{HCCH}}(9)+\Gamma_{\text{NCCH}}(8)+\Gamma_{\text{OCCH}}(9)$		
ν_{CN}	1259 vw	1261 m		1227							1255	1270	821	1291 ; 1289	$\nu_{\text{CN}}(29)+\delta_{\text{HCC}}(10)$		
δ_{CH}	1239 vw	1240 m					1239	1239	1238		1229	1238	1160	1237 ; 1236	$\delta_{\text{HCC}}(34)+\Gamma_{\text{HCCH}}(12)$		
t_{CH2}		1191vw									1208	1220	907	1221 ; 1221	$\delta_{\text{HCN}}(38)+\delta_{\text{HCC}}(26)+\Gamma_{\text{NCCH}}(15)$		

(tablo devam ediyör)

Assignment	Cyclo(Gly-Leu)		Gly ^a		Gly[62]		Leu ^a		Leu[64]Leu [65]		monomer					TED%		
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	DFT/B3LYP		deuterated		dimer		Cyclo(Gly-Leu)	6-31++G(d,p)
	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s			
δ _{CH}	1170 w	1171 m	1132	1142							1157	1163	1050	1165 ;	1165	v _{CC} (17)+δ _{HCC} (39)+δ _{CCC} (6)		
v _{CN}			1111	1111			1084	1080	1084	1082	1143	1150	909	1153 ;	1152	v _{CN} (17)+v _{CC} (10)+ δ _{HCC} (8)		
v _{CC}	1114 w	1118 m									1106	1112	1032	1112 ;	1112	v _{CC} (36)+ δ _{HCC} (23)+ Γ _{HCCH} (7)		
v _{CN}	1085 w	1087 w									1073	1083	835	1101 ;	1099	v _{CN} (32)+v _{CC} (13)+δ _{HNC} (7)		
v _{CC}											1051	1055	1004	1056 ;	1056	v _{CN} (14)+v _{CC} (28)+δ _{HCC} (9)		
v _{CN}			1033	1037	1034	1033	1029	1029	1029	1033	1022	1024	857	1024 ;	1023	v _{CN} (23)+v _{CC} (19)+δ _{HNC} (6)+δ _{CNC} (5)		
r _{CH2}											976	986	873	986 ;	986	δ _{HCC} (12)+Γ _{HCHN} (13)+Γ _{OCCH} (24)+Γ _{NCCN} (8)+Γ _{CNCC} (10)		
δ _{CH}		956 w					962	962		965	939	944	748	945 ;	945	v _{CC} (36)+δ _{HCC} (36)+Γ _{HCCH} (6)		
δ _{CH}	937 w						944	943	944	947	913	920	677	925 ;	924	v _{CC} (30)+δ _{HCC} (30)		
δ _{CH}							923	923		926	903	910	718	913 ;	913	v _{CC} (13)+ δ _{HCC} (45)		
v _{CC}	891 w	891 vw					917	917	919	919	883	889	779	893 ;	893	v _{CC} (31)+ δ _{HCC} (14)		
v _{CC}											840	843	788	849 ;	849	v _{CC} (25)+δ _{CCC} (6)+Γ _{NCCN} (5)+Γ _{OCCC} (7)		
v _{CC}	841 m	840 s									830	839	666	837 ;	836	v _{CC} (17)+ δ _{CCN} (12)+δ _{CNC} (8)		
v _{CC}	802 m	803 w									766	773	735	781 ;	778	v _{CC} (34)+v _{CN} (8)+ δ _{NCC} (13)		
v _{CC}		760 m									734	740	654	741 ;	740	v _{CC} (37)+ Γ _{OCNH} (5)		
v _{CC}	685 vw	689 m									658	663	617	670 ;	667	v _{CN} (26)+v _{CC} (35)		
γ _{NH}											630	639	541	638 ;	638	Γ _{HCHN} (14)+Γ _{HNCC} (15)+Γ _{HNCO} (35)		
γ _{NH}		621 m									602	611	523	888 ;	857	Γ _{HCHN} (9)+Γ _{CCNH} (23)+Γ _{HNCO} (36)		
τ _{cyclo}		560 w									577	582	547	591 ;	588	v _{CC} (24)+δ _{OCC} (18)+δ _{OCN} (26)		
γ _{NH}											509	514	404	506 ;	505	δ _{OCC} (5)+δ _{OCN} (7)+Γ _{HNCC} (31)		

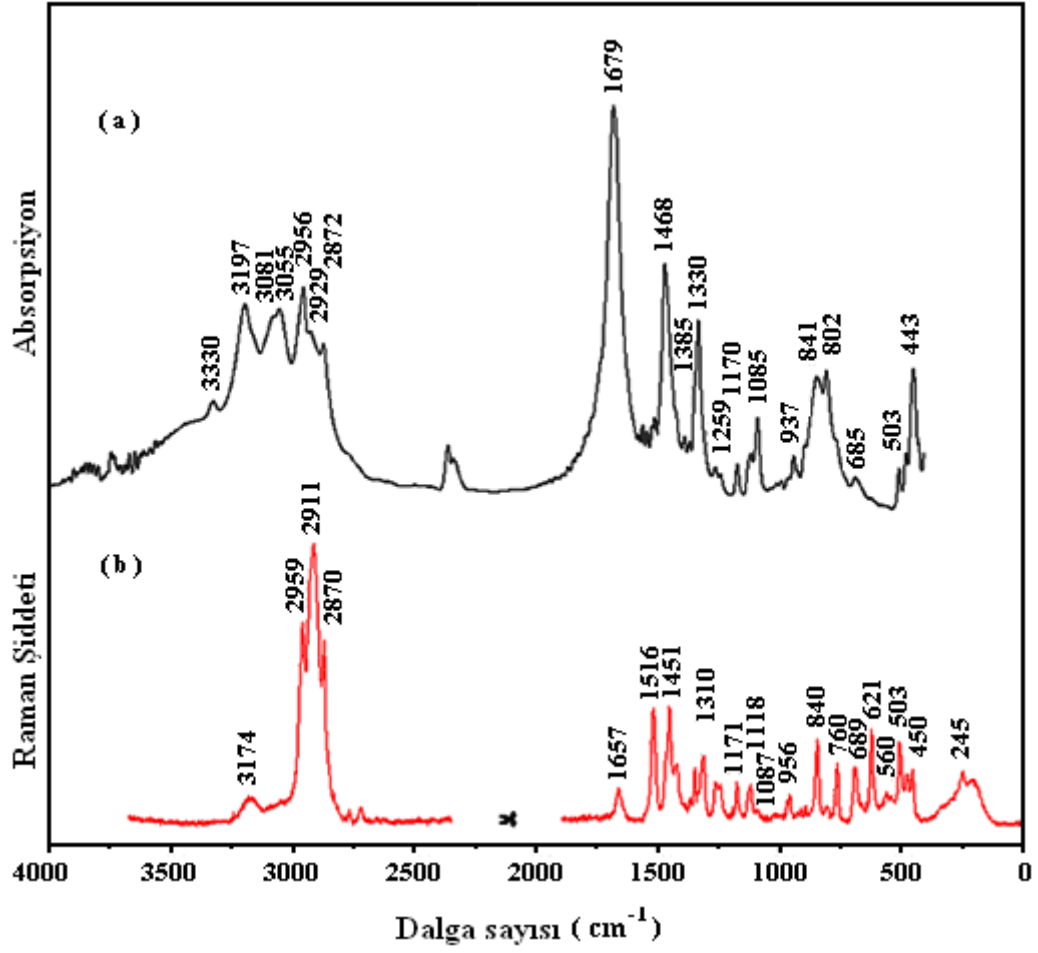
(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(Gly-Leu)		Gly ^a		Gly[62]		Leu ^a		Leu[64]Leu [65]		monomer					TED%		
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	DFT/B3LYP		deuterated		dimer		Cyclo(Gly-Leu)	6-31++G(d,p)
											6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31++G(d,p)				
											$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$		
ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$		
γ_{NH}	503 w	503 m									499	509	446	535 ;	531	$\delta_{\text{CCC}}(5)+\Gamma_{\text{HCNH}}(21)+\Gamma_{\text{CCNH}}(19)$		
δ_{cyclo}	443 m	450 w									439	443	428	448 ;	446	$\nu_{\text{CN}}(13)+\delta_{\text{OCC}}(13)+\delta_{\text{NCC}}(25)+\delta_{\text{CNC}}(11)$		
δ_{cyclo}											418	425	363	466 ;	450	$\delta_{\text{CCN}}(13)+\delta_{\text{CNC}}(6)+\delta_{\text{OCN}}(7)+\delta_{\text{OCC}}(6)+\Gamma_{\text{CCNH}}(6)$		
γ_{CH}											407	417	335	424 ;	422	$\delta_{\text{CCN}}(5)+\delta_{\text{OCC}}(10)+\delta_{\text{OCN}}(9)+\delta_{\text{CCC}}(6)+\Gamma_{\text{HCCC}}(15)$		
δ_{CCO}											391	394	394	400 ;	398	$\delta_{\text{OCC}}(22)+\delta_{\text{OCN}}(17)+\delta_{\text{CCC}}(8)+\Gamma_{\text{HCCC}}(11)$		
γ_{CH}				361							359	363	303	371 ;	370	$\delta_{\text{CCC}}(42)+\Gamma_{\text{HCCC}}(46)$		
γ_{CH}											301	307	260	314 ;	313	$\delta_{\text{CCC}}(26)+\Gamma_{\text{HCCC}}(47)$		
γ_{CH}		245 w						333	332		252	249	226	260 ;	258	$\delta_{\text{CCN}}(15)+\delta_{\text{CCC}}(18)+\Gamma_{\text{HCCC}}(32)$		
γ_{CH}											242	241	185	249 ;	247	$\delta_{\text{CCC}}(11)+\Gamma_{\text{CCNC}}(6)+\Gamma_{\text{HCCC}}(50)$		
γ_{CH}								200	205		228	229	173	230 ;	230	$\Gamma_{\text{HCCC}}(64)+\Gamma_{\text{HCCH}}(19)$		
γ_{CH}				183					185		185	183	155	189 ;	187	$\delta_{\text{CCC}}(23)+\Gamma_{\text{CNCC}}(14)+\Gamma_{\text{CNCO}}(5)+\Gamma_{\text{HCCN}}(5)+\Gamma_{\text{CCCN}}(5)+\Gamma_{\text{CCC}}(26)+\Gamma_{\text{HCCH}}(11)+\Gamma_{\text{OCCN}}(6)$		
τ_{cyclo}											128	127	115	147 ;	139	$\Gamma_{\text{HCNC}}(22)+\Gamma_{\text{CCNC}}(28)+\Gamma_{\text{NCCC}}(5)+\Gamma_{\text{OCNC}}(17)+\Gamma_{\text{OCCC}}(5)$		
γ_{CH}				113							104	101	94	119 ;	116	$\delta_{\text{CCC}}(12)+\Gamma_{\text{OCCN}}(7)+\Gamma_{\text{OCCH}}(7)+\Gamma_{\text{CCNC}}(12)+\Gamma_{\text{CCCH}}(14)+\Gamma_{\text{CCC}}(14)+\Gamma_{\text{CCNH}}(7)$		
τ_{cyclo}											67	64	61	71 ;	62	$\Gamma_{\text{OCCN}}(5)+\Gamma_{\text{NCCN}}(8)+\Gamma_{\text{NCCH}}(7)+\Gamma_{\text{CNCC}}(18)+\Gamma_{\text{CNCO}}(14)+\Gamma_{\text{CNH}}(9)+\Gamma_{\text{CCCN}}(7)+\Gamma_{\text{CCCH}}(10)+\Gamma_{\text{CCCC}}(15)$		
τ_{cyclo}											38	34	30	43 ;	37	$\Gamma_{\text{HCNC}}(5)+\Gamma_{\text{CCNC}}(10)+\Gamma_{\text{HCCC}}(7)+\Gamma_{\text{CCCC}}(10)+\Gamma_{\text{NCCH}}(6)+\Gamma_{\text{CCC}}(19)+\Gamma_{\text{OCCC}}(14)$		
γ_{CH}											34	22	21	32 ;	22	$\Gamma_{\text{CCNC}}(7)+\Gamma_{\text{HCCC}}(23)+\Gamma_{\text{HCCH}}(5)+\Gamma_{\text{CCCC}}(20)$		

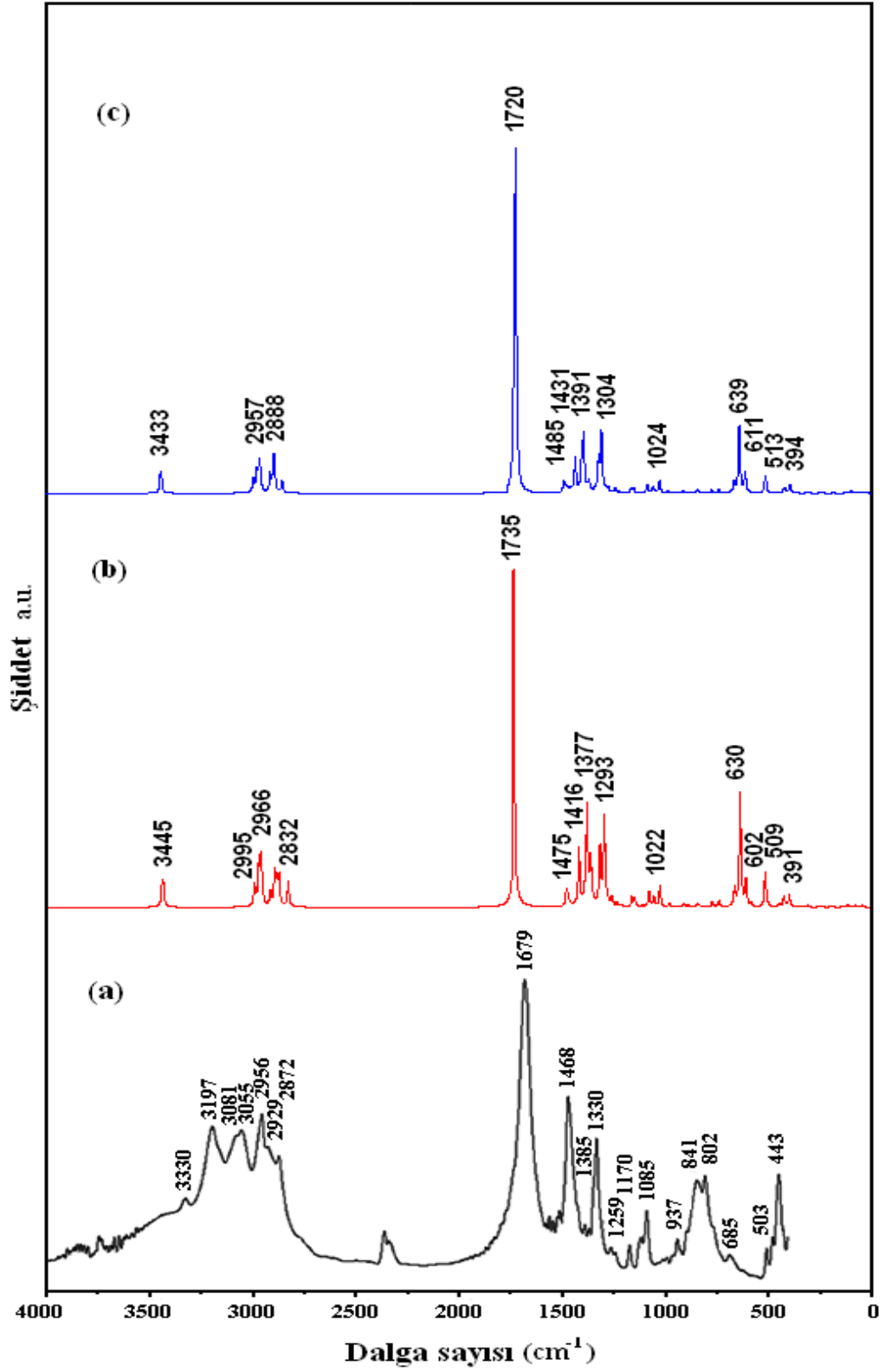
^a bu çalışma , ^s ölçeklenmiş dalga sayıları , t: twisting, w: wagging, r: rocking

* Dalga sayıları DFT- RB3LYP/6-31++G(d,p) için 1800 cm⁻¹ üstü 0.955 – 1800 cm⁻¹ altı 0.977 ve DFT- RB3LYP/6-31G(d,p) için 1800 cm⁻¹ üstü 0.955 - 1800 cm⁻¹ altı 0.967 ölçek çarpanıyla çarpılmıştır [33].

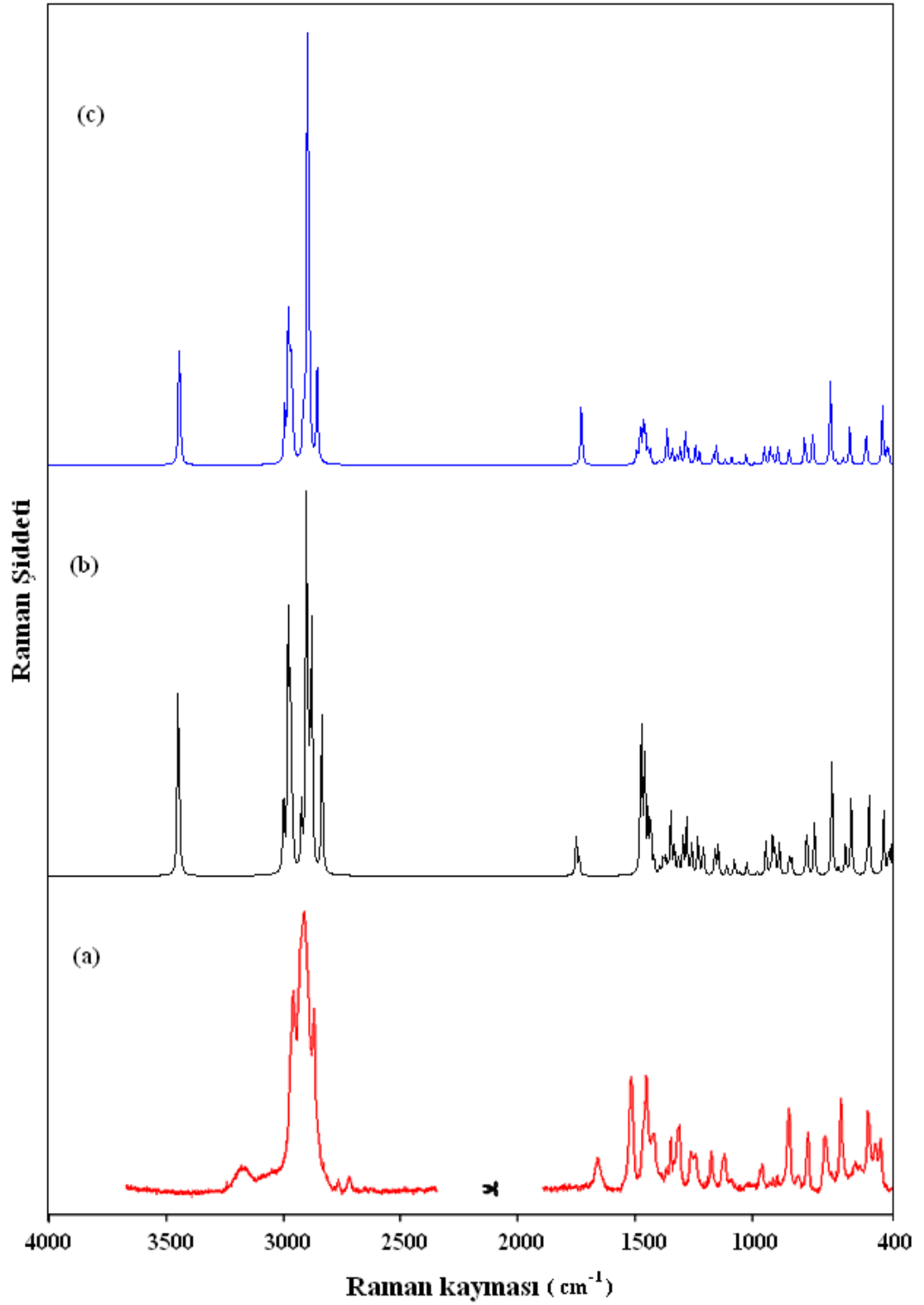
4.2.3. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidiyle ilgili Deneysel Sonuçlar



Şekil 4.15 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin FT-IR (a) and micro Raman (b) spektrumu



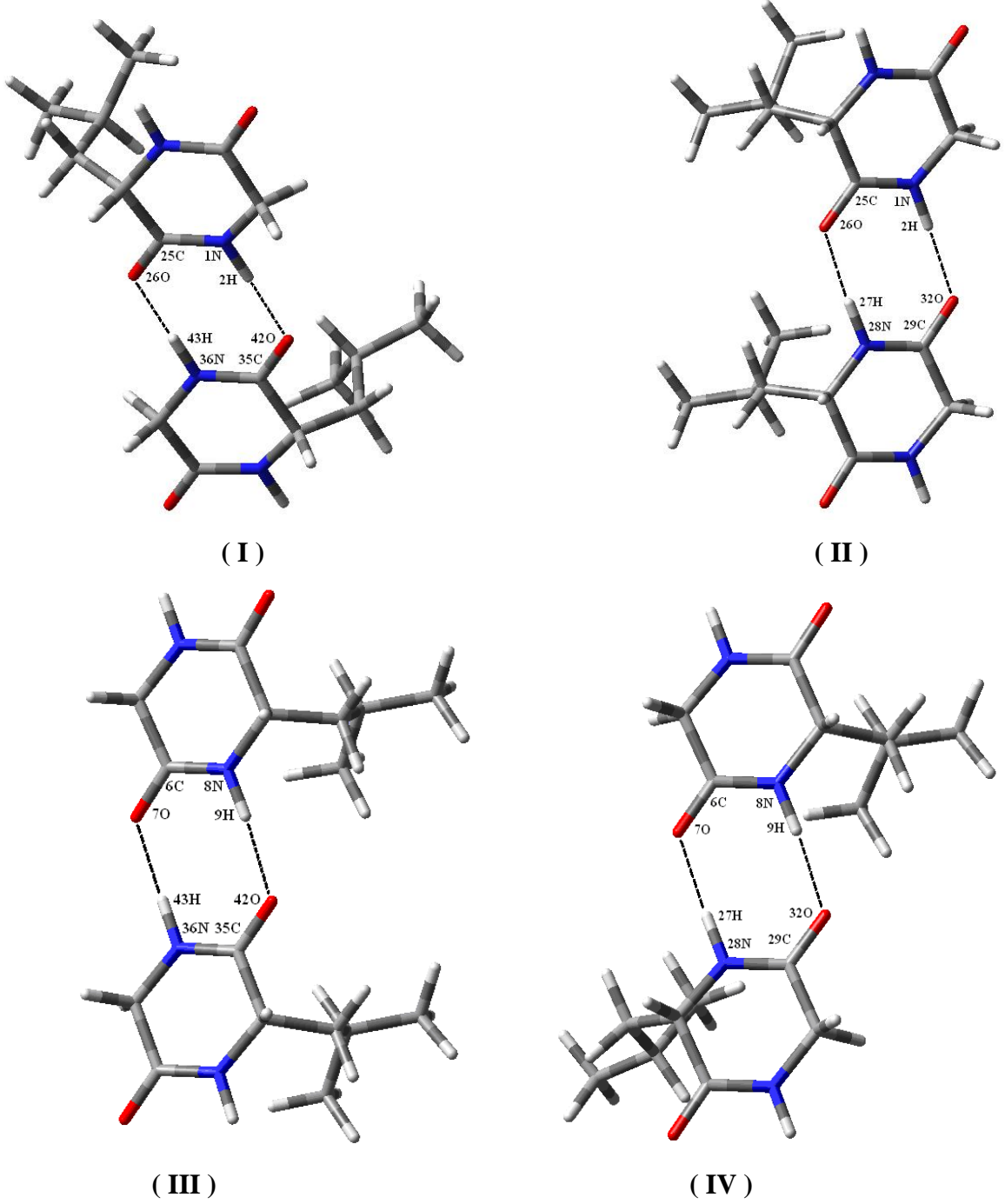
Şekil 4.16 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (b) (6-31G(d,p) baz seti kullanılarak) ve hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (c) (6-31++G(d,p) baz seti kullanılarak)



Şekil 4.17 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel micro Raman spektrumu (a) ve monomer cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 6-31G(d,p) seti ile baz hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (b) ve monomer cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 6-31++G(d,p)baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (c)

4.2.4. Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidi İçin Mümkün Dimer Yapılar

4.2.4.1. Dimer Yapılara Ait Teorik Hesaplamalar



Şekil 4.18 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapılar

Tablo 4.22 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidine ait en düşük enerjili dört dimerik forma ait geometrik yapıların DFT/B3LYP/6-31++G(d,p) baz seti ile elde edilen enerji değerleri ve bu enerjilerin karşılaştırılması

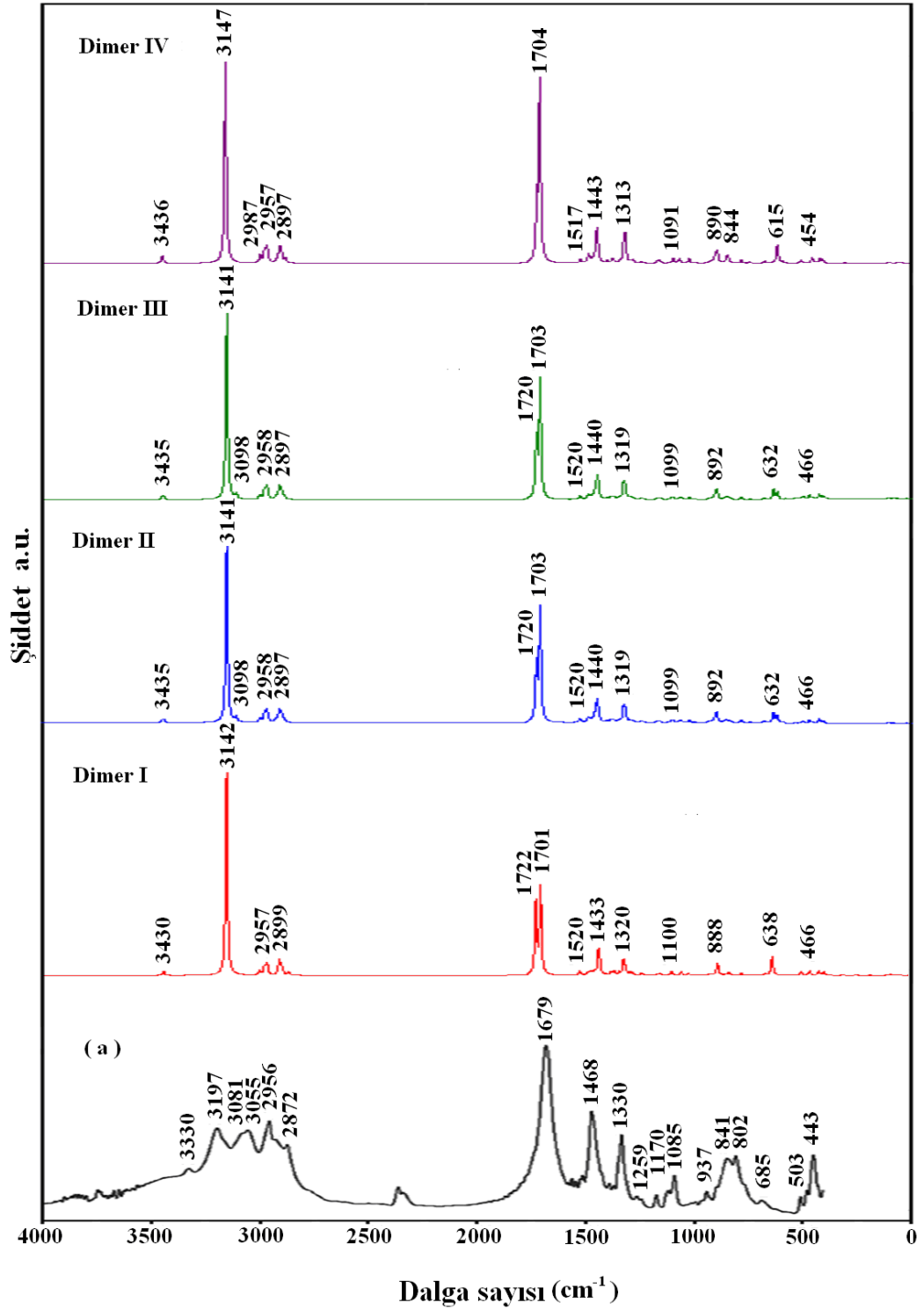
	ENERJİ (a.u)	ENERJİ (kcal/mol)	BAĞIL ENERJİ (kcal/mol)
Dimer I	-1146.64421424	-719522.6843682	0
Dimer II	-1146.64390971	-719522.4932748	0.1910934
Dimer III	-1146.64390956	-719522.4931806	0.1911876
Dimer IV	-1146.64386436	-719522.4648175	0.2195507

Tablo 4.23 Dimer formların (I-IV) moleküller arası hidrojen bağları

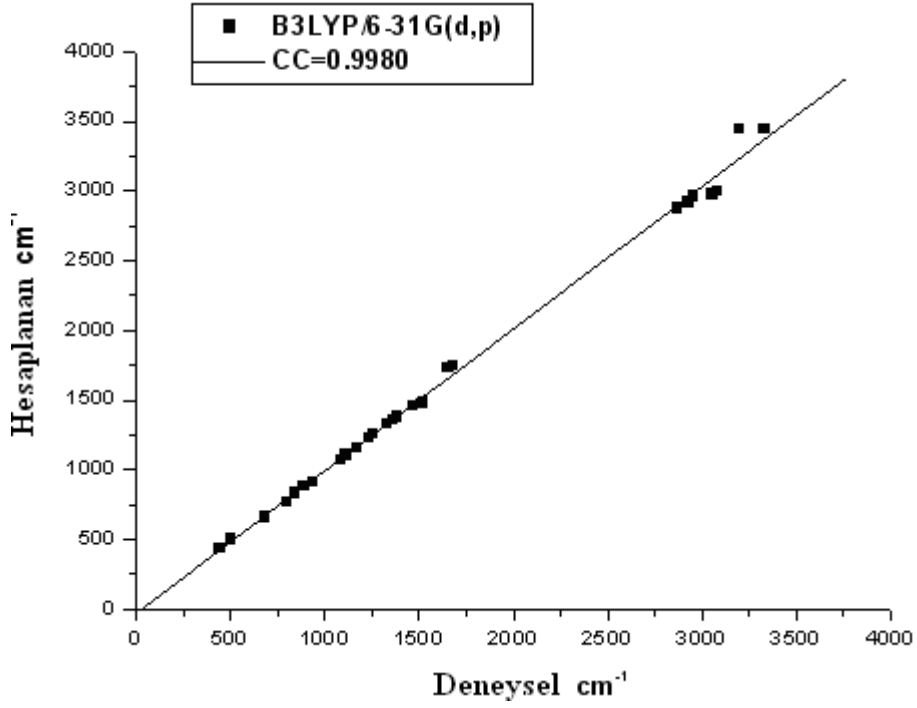
Dimer I		Dimer II		Dimer III		Dimer IV	
Moleküller arası		Moleküller arası		Moleküller arası		Moleküller arası	
H-bağları		H-bağları		H-bağları		H-bağları	
Atomlar	Bağ(Å)	Atomlar	Bağ(Å)	Atomlar	Bağ(Å)	Atomlar	Bağ(Å)
2.....42	1.842	2.....32	1.835	7.....43	1.835	7.....27	1.855
26.....43	1.843	26.....27	1.855	9.....42	1.855	9.....32	1.855

En düşük enerjili, en kararlı dimerik forma ait geometrik yapı Dimer I yapısıdır.

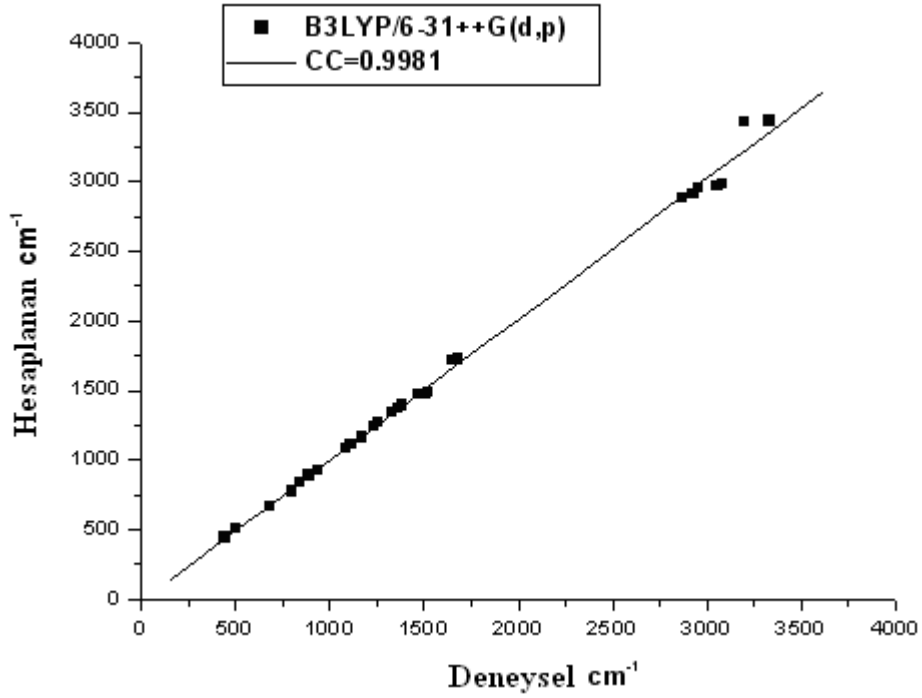
4.2.4.2. Dimer Yapılara Ait Teorik ve Deneysel Spektrumlar



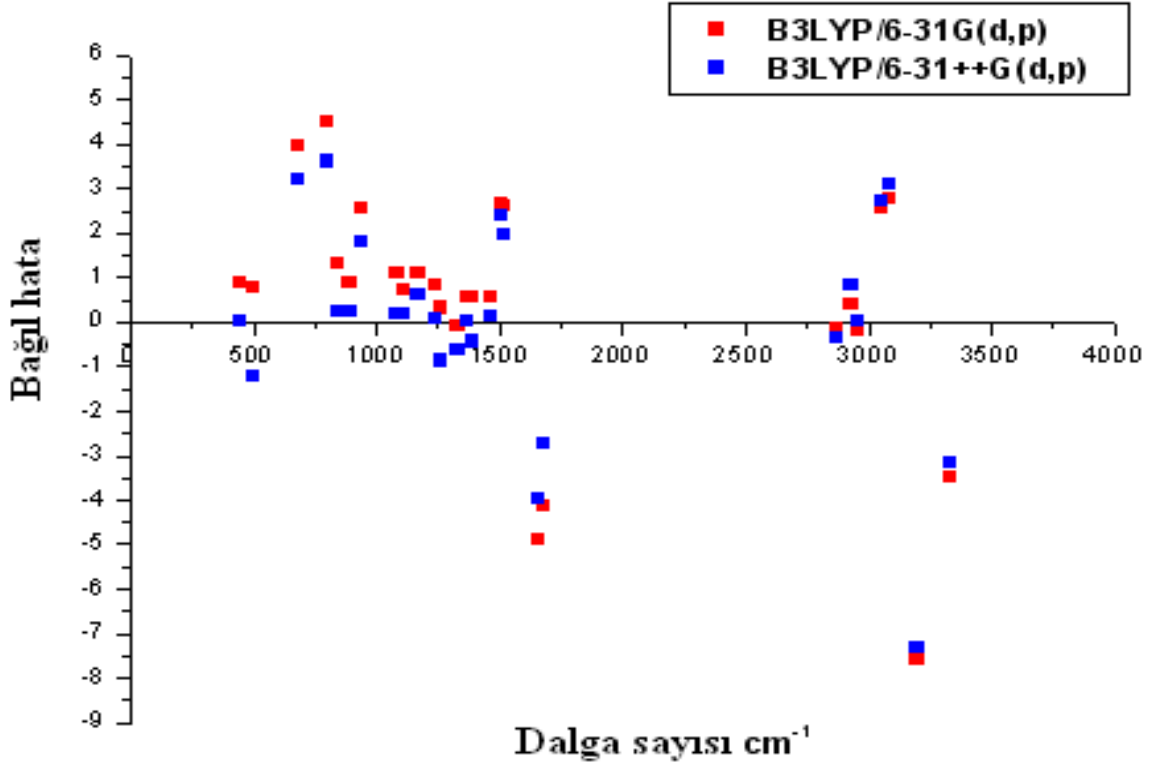
Şekil 4.19 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve Dimer I, Dimer II, Dimer III ve Dimer IV formlarının Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin 6-31++G(d,p) baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş teorik IR spektrumları



Şekil 4.20 DFT - B3LYP/6-31g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 4.21 DFT - B3LYP/6-31++g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 4.22 B3LYP/6-31g(d,p) ve B3LYP/6-31++g(d,p) seviyeleri için dalga sayısının bağıl hatası

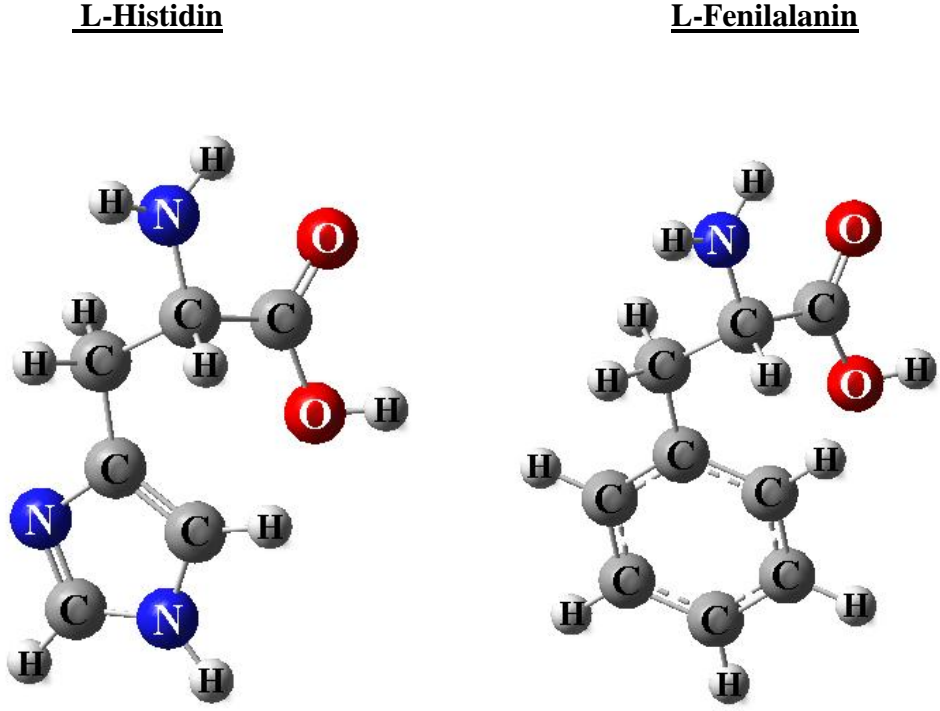
Tablo 4.24 Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin hesaplanan ve gözlenen titreşim dalga sayıları arasındaki Ortalama mutlak sapma (MAD), Standart sapma (S.D.), Korelasyon katsayısı (r) ve Karekök ortalama (rms)

Parameter	B3LYP/6-31G(d,p)	B3LYP/6-31++G(d,p)
Ortalama mutlak sapma	35.4815	31.3704
Standart sapma	31.5509	29.9344
Karekök ortalama	63.1019	59.8688
Korelasyon katsayısı	0.9980	0.9981

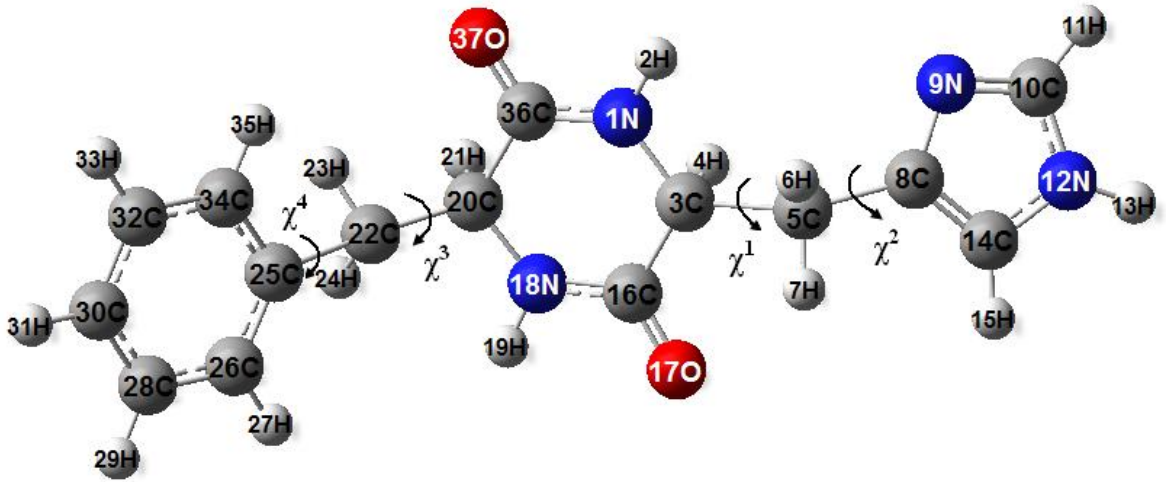
4.3. CYCLO(HİS-PHE) DİPEPTİDİ

4.3.1. Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları

4.3.1.1. Cyclo(His-Phe) Dipeptidinin Programa Tanıtılması



Şekil 4.23 Histidin ve Fenilalanin aminoasitlerinin yapısı



Şekil 4.24 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin atomları ve iki-yüzlü açıları numaralandırılarak programa tanıtılan yapısı

Fortran programına tanımlanan Cyclo(His-Phe) dipeptidinin 37 atomu ve 4 dihedral dönüşü vardır.

4.3.1.2. Histidin ve Fenilalanin Amino Asitlerinin Konformasyon Bölgeleri

Tablo 4.25 Histidin ve Fenilalanin amino asitlerinin konformasyon bölgeleri

His				Phe			
	φ	ψ	χ		φ	ψ	χ
R	-100	-40	60	B	-115	160	60
	-120	-60	180		-110	150	180
	-120	-60	-60		-120	150	-60
B	-120	160	60	R	-100	-33	60
	-120	140	180		-110	-60	180
	-140	140	-60		-140	-60	-60
L	60	80	60	L	40	40	60
	60	100	180		50	80	180
	60	60	-60		50	60	-60

$$\chi^1 : 60^\circ - 180^\circ - -60^\circ , \quad \chi^2 : 90^\circ - -90^\circ , \quad \chi^3 : 60^\circ - 180^\circ - -60^\circ , \quad \chi^4 : 90^\circ$$

4.3.1.3. Cyclo(His-Phe) Teorik Konformasyon Analizi Sonuçları

Tablo 4.26 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin ikiyüzlü dönü değerleri

		Histidin ile fenilalanin'in yan zincirine ait iki yüzlü dönü değerleri					
NO		CH1 χ^1	CH2 χ^2	CH3 χ^3	CH4 χ^4	Etop	Ebag
1	Giriş	-60.000	-90.000	60.000	90.000	<u>-6.85</u>	<u>0.00</u>
	Çıkış	-54.274	-89.425	62.284	91.859		
2	Giriş	-60.000	90.000	60.000	90.000	-6.84	0.01
	Çıkış	-54.820	91.714	61.895	92.446		
3	Giriş	60.000	-90.000	-60.000	90.000	-6.80	0.05
	Çıkış	63.916	-91.748	-53.233	96.525		
4	Giriş	60.000	90.000	-60.000	90.000	-6.70	0.15
	Çıkış	62.848	89.297	-52.912	96.683		
5	Giriş	180.000	-90.000	60.000	90.000	-5.49	1.36
	Çıkış	197.018	-132.872	65.429	98.681		
6	Giriş	180.000	90.000	60.000	90.000	-5.42	1.43
	Çıkış	197.582	70.105	62.588	93.026		
7	Giriş	60.000	-90.000	180.000	90.000	-4.97	1.88
	Çıkış	63.112	-89.451	197.187	63.261		
8	Giriş	60.000	90.000	180.000	90.000	-4.84	2.01
	Çıkış	62.460	91.315	197.494	64.344		
9	Giriş	-60.000	90.000	-60.000	90.000	-4.67	2.18
	Çıkış	-56.894	92.474	-56.905	96.751		

(tablo devam ediyor)

		Histidin ile fenilalanin'in yan zincirine ait iki yüzlü dönü değerleri					
NO		CH1 χ^1	CH2 χ^2	CH3 χ^3	CH4 χ^4	Etop	Ebag
10	Giriş	-60.000	-90.000	-60.000	90.000	-4.64	2.21
	Çıkış	-56.522	-89.481	-56.808	96.429		
11	Giriş	180.000	-90.000	-60.000	90.000	-3.42	3.43
	Çıkış	197.737	-131.040	-56.704	99.928		
12	Giriş	180.000	90.000	-60.000	90.000	-3.35	3.50
	Çıkış	197.406	70.250	-57.387	95.265		
13	Giriş	-60.000	90.000	180.000	90.000	-3.10	3.75
	Çıkış	-56.534	91.468	197.717	63.744		
14	Giriş	-60.000	-90.000	180.000	90.000	-3.07	3.78
	Çıkış	-56.186	-89.923	197.523	63.981		
15	Giriş	180.000	90.000	180.000	90.000	-1.78	5.07
	Çıkış	198.948	69.960	198.754	62.661		
16	Giriş	180.000	-90.000	180.000	90.000	-1.74	5.11
	Çıkış	197.007	-118.789	198.886	62.654		

Cyclic dipeptidlerin bükük formu ile düzlemsel formunun enerjileri hemen hemen birbirine eşit olduğundan dolayı Cyclo(his-phe) dipeptidi düzlemsel kabul edilerek fortran programı ile mümkün 16 konformasyon bölgesi incelenmiştir.

Tablo 4.27 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin yan ve anadalları arasındaki etkileşme enerjileri (kcal/mol)

No	Etoplam	Ebag	Phe-Yan His-Ana	Phe-Yan His-Yan	Phe-Yan Phe-Ana	Phe-Ana His-Yan	His-Yan His-Ana	Phe-Yan Phe-Yan	His-Yan His-Yan
1	-6.85	0.00	-1.50	-1.31	-1.60	-0.58	-0.96	-0.32	-0.67
2	-6.84	0.01	-1.50	-1.27	-1.60	-0.62	-0.93	-0.32	-0.66
3	-6.80	0.05	-0.78	-1.41	-1.24	-1.28	-1.23	-0.32	-0.66
4	-6.70	0.15	-0.78	-1.44	-1.24	-1.12	-1.24	-0.32	-0.67
5	-5.49	1.36	-1.52	-1.14	-1.66	-0.47	-0.34	-0.31	-0.66
6	-5.42	1.43	-1.50	-1.13	-1.62	-0.51	-0.28	-0.32	-0.67
7	-4.97	1.88	-0.65	-1.11	-0.34	-1.29	-1.21	-0.29	-0.67
8	-4.84	2.01	-0.65	-1.10	-0.36	-1.13	-1.25	-0.29	-0.66
9	-4.67	2.18	-0.76	-0.22	-1.23	-0.60	-0.92	-0.32	-0.66
10	-4.64	2.21	-0.76	-0.21	-1.22	-0.56	-0.94	-0.32	-0.67
11	-3.42	3.43	-0.75	-0.22	-1.25	-0.46	-0.39	-0.31	-0.66
12	-3.35	3.50	-0.76	-0.22	-1.20	-0.51	-0.26	-0.32	-0.67
13	-3.10	3.75	-0.65	-0.22	-0.38	-0.61	-0.92	-0.29	-0.66
14	-3.07	3.78	-0.65	-0.21	-0.37	-0.57	-0.94	-0.29	-0.67
15	-1.78	5.07	-0.65	-0.18	-0.45	-0.50	-0.38	-0.29	-0.67
16	-1.74	5.11	-0.65	-0.19	-0.46	-0.46	-0.28	-0.29	-0.65

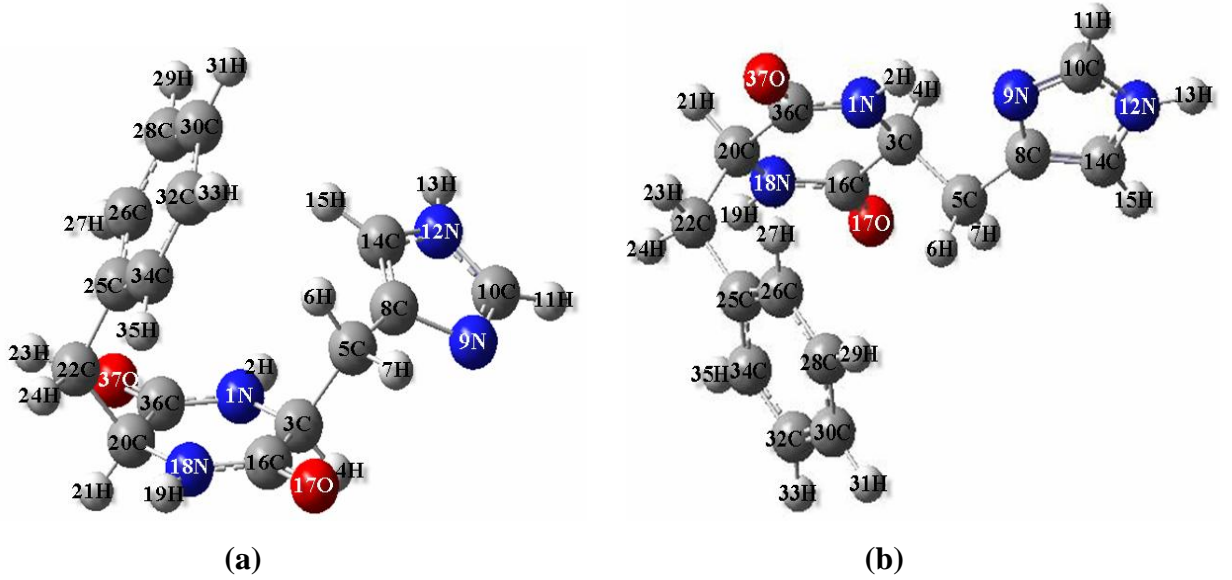
Tablo 4.28 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin farklı konformasyonlardaki van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkıları (kcal/mol)

No	Evwalls	Eelek	Etor	Etop	Ebag
1	-6.33	-0.60	0.08	<u>-6.85</u>	<u>0.00</u>
2	-6.27	-0.63	0.06	-6.84	0.01
3	-6.27	-0.66	0.12	-6.80	0.05
4	-6.26	-0.56	0.12	-6.70	0.15
5	-5.55	-0.55	0.62	-5.49	1.36
6	-5.40	-0.62	0.61	-5.42	1.43
7	-4.98	-0.58	0.59	-4.97	1.88
8	-4.94	-0.50	0.60	-4.84	2.01
9	-4.04	-0.67	0.04	-4.67	2.18
10	-4.07	-0.61	0.05	-4.64	2.21
11	-3.48	-0.57	0.62	-3.42	3.43
12	-3.31	-0.63	0.60	-3.35	3.50
13	-3.13	-0.59	0.63	-3.10	3.75
14	-3.15	-0.54	0.62	-3.07	3.78
15	-2.56	-0.56	1.35	-1.78	5.07
16	-2.55	-0.43	1.23	-1.74	5.11

Tablo 4.29 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonu için hesaplanan iki-yüzlü açı değerleri

Konformasyon No	Histidinin yan zincirine ait iki yüzlü açılar		Fenilalaninin yan zincirine ait iki yüzlü açılar		Etop
	CH1	CH2	CH3	CH4	
1	-54.274	-89.425	62.284	91.859	<u>-6.85</u>

4.3.2. Cyclo(His-Phe) Dipeptidinin Teorik Titreşim Dalga Sayıları



Şekil 4.25 Cyclo(His-Phe) dipeptidi için Teorik Konformasyon analizi sonucuyla elde edilen en düşük enerjiye sahip (-6.85 kcal/mol) konformasyonun dihedral açı değerlerindeki planar (düzlemsel) formu (a) ve boat (bükük) formu (b)

37 atomlu Cyclo(His-Phe) dipeptidinin $3N-6= 105$ tane titreşim kipi vardır. Teorik konformasyon analizi sonucunda elde edilen en düşük enerjiye sahip konformasyon (-6.85 kcal/mol) Gaussian 03 programına giriş dosyası olarak tanımlanarak DFT/B3LYP teori düzeyinde ve farklı baz setlerde Cyclo(His-Phe) dipeptidinin optimize geometri parametreleri, enerji değerleri ve titreşim dalga sayıları hesaplanmıştır.

Tablo 4.30 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin halka üzerindeki dihedral açı değerleri

Cyclo(His-Phe)	$\omega_1(\text{N1-C36})$	$\omega_2(\text{C16-N18})$	$\phi_1(\text{N18-C20})$	$\phi_2(\text{N1-C3})$	$\psi_1(\text{C20-C36})$	$\psi_2(\text{C3-C16})$
DFT-B3LYP/6-31G(d,p)	-4.74	-10.93	9.02	3.0	-0.77	4.52
DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)	-4.31	-9.86	12.40	7.05	-4.82	-0.11

Tablo 4.31 Cyclo(His-Phe) dipeptidi için DFT/B3LYP teori düzeyinde 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak hesaplanan optimize geometri parametreleri

Atoms	Mono	Dimer	[59] ^d	[60] ^d	[61] ^t	Atoms	Mono	Dimer	[59] ^d	[60] ^d	[61] ^t	Atoms	Mono	Dimer	[60] ^d	Atoms	Mono	Dimer	[60] ^d
R(1,2)	1.020	1.020			1.015	R(25,26)	1.404	1.403				A(6,5,8)	110.5	110.5		A(20,22,23)	106.1	106.1	
R(1,3)	1.458	1.456	1.410	1.458	1.464	R(25,34)	1.401	1.402				A(7,5,8)	110.1	109.9		A(20,22,24)	107.9	107.6	
R(1,36)	1.351	1.353	1.330	1.336	1.355	R(26,27)	1.086	1.086				A(5,8,9)	121.8	121.8		A(20,22,25)	114.5	114.5	
R(3,4)	1.100	1.100				R(26,28)	1.395	1.396				A(5,8,14)	128.6	128.6		A(23,22,24)	107.4	107.9	
R(3,5)	1.547	1.548		1.547	1.538	R(28,29)	1.086	1.087				A(9,8,14)	109.6	109.6		A(23,22,25)	110.7	110.6	
R(3,16)	1.527	1.525	1.470	1.496	1.541	R(28,30)	1.397	1.396				A(8,9,10)	106.0	106.0		A(24,22,25)	110.0	109.8	
R(5,6)	1.098	1.098				R(30,31)	1.086	1.087				A(9,10,11)	126.0	126.0		A(22,25,26)	120.6	120.8	
R(5,7)	1.093	1.092				R(30,32)	1.395	1.396				A(9,10,12)	111.3	111.3		A(22,25,34)	120.9	120.6	
R(5,8)	1.501	1.501			1.497	R(32,33)	1.086	1.086				A(11,10,12)	122.7	122.7		A(26,25,34)	118.5	118.7	
R(8,9)	1.386	1.385			1.384	R(32,34)	1.396	1.396				A(10,12,13)	126.4	126.4		A(25,26,27)	119.2	119.2	
R(8,14)	1.374	1.374			1.371	R(34,35)	1.087	1.087				A(10,12,14)	107.4	107.4		A(25,26,28)	120.7	120.6	
R(9,10)	1.316	1.316			1.313	R(36,37)	1.229	1.228	1.250	1.226		A(13,12,14)	126.3	126.2		A(27,26,28)	120.2	120.2	
R(10,11)	1.081	1.081				R(17,59)		1.856				A(8,14,12)	105.7	105.6		A(26,28,29)	119.6	119.7	
R(10,12)	1.362	1.362			1.364	R(19,55)		1.855				A(8,14,15)	132.1	132.1		A(26,28,30)	120.3	120.2	
R(12,13)	1.008	1.008				A(2,1,3)	114.7	114.9				A(12,14,15)	122.3	122.3		A(29,28,30)	120.1	120.1	
R(12,14)	1.381	1.381			1.380	A(2,1,36)	116.4	116.6				A(3,16,17)	120.2	118.4	118.2	A(28,30,31)	120.2	120.2	
R(14,15)	1.079	1.079				A(3,1,36)	128.3	128.2		127.3		A(3,16,18)	117.2	118.7	119.9	A(28,30,32)	119.6	119.6	
R(16,17)	1.226	1.245	1.250	1.245	1.222	A(1,3,4)	108.8	109.3				A(17,16,18)	122.5	122.8	122.0	A(31,30,32)	120.2	120.2	
R(16,18)	1.359	1.338	1.330	1.320	1.355	A(1,3,5)	111.4	111.0		109.7	111.4	A(16,18,19)	113.3	115.5		A(30,32,33)	120.2	120.3	
R(18,19)	1.013	1.031				A(1,3,16)	114.0	113.5		113.4		A(16,18,20)	128.3	127.7	126.9	A(30,32,34)	120.0	120.2	
R(18,20)	1.457	1.459	1.410	1.460	1.465	A(4,3,5)	107.5	107.5		110.7		A(19,18,20)	117.6	116.6		A(33,32,34)	119.8	119.6	
R(20,21)	1.098	1.099				A(4,3,16)	104.7	105.1				A(18,20,21)	108.7	108.5		A(25,34,32)	121.0	120.8	
R(20,22)	1.554	1.552				A(5,3,16)	110.1	110.1			112.4	A(18,20,22)	112.2	111.1		A(25,34,35)	119.5	119.3	
R(20,36)	1.531	1.529	1.470	1.504	1.541	A(3,5,6)	108.0	107.7				A(18,20,36)	113.5	114.1	113.8	A(32,34,35)	119.5	119.9	
R(22,23)	1.093	1.093				A(3,5,7)	107.5	107.8				A(21,20,22)	106.9	106.8		A(1,36,20)	117.9	117.6	118.7
R(22,24)	1.097	1.095				A(3,5,8)	112.9	113.0			114.5	A(21,20,36)	105.1	105.3		A(1,36,37)	123.2	122.9	122.3
R(22,25)	1.513	1.514				A(6,5,7)	107.7	107.7				A(22,20,36)	109.9	110.6		A(20,36,37)	119.0	119.5	119.0

^d deneysel, ^t teorik

Tablo 4.32 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin planar (düzlemsel) ve boat (bükük) konformasyon durumları için hesaplanan enerji değerleri

Cyclo(His-Phe)	DFT-B3LYP/6-31G(d,p)	DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)
Boat konformasyon	-950.748 a.u.	-950.787 a.u.
Planar konformasyon	-950.678 a.u.	-950.719 a.u.

Tablo 4.33 Dimer I formunun hesaplanan dalga sayıları ve Cyclo(His-Phe) monomer yapıya ait titreşim modlarının toplam enerji dağılımları, hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm⁻¹)

Assignment	Cyclo(His-Phe)		monomer				dimer				TED%	
	IR	Raman	(DKP)[66] IR	(Imid.)[67] Raman	(Phe.)[68] IR	(Phe.)[68] Raman	DFT/B3LYP 6-31G(d,p)	deuterated 6-31++G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	Cyclo(His-Phe)	6-31++G(d,p)
	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{exp}	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s	V _{cal} ^s
$\nu_{\text{NH}}(\text{im})$	3327 vw				3500		3506	3503	2576	3506; 3506		$\nu_{\text{HN}}(100)$
$\nu_{\text{NH}}(\text{cyclo})$		3159 vw	3165	3160			3428	3423	2509	3334; 3331		$\nu_{\text{HN}}(100)$
$\nu_{\text{NH}}(\text{cyclo})$	3147 vw						3330	3343	2440	3148; 3107		$\nu_{\text{HN}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{im})$	3113 vvw	3114 w			3114		3142	3139	2332	3141; 3141		$\nu_{\text{CH}}(99)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{im})$	3100 vw				3090		3121	3123	2314	3120; 3120		$\nu_{\text{CH}}(99)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phenyl})$	3085 vw					3070	3063	3062	2270	3063; 3061		$\nu_{\text{CH}}(97)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phenyl})$	3056 w	3058 s				3060	3056	3055	2261	3057; 3055		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phenyl})$						3050	3047	3046	2252	3047; 3047		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phenyl})$		3042 m				3045	3037	3038	2240	3040; 3039		$\nu_{\text{CH}}(99)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phenyl})$	3031 vw					3015	3015	3015	2232	3031; 3030		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{im-CH})$	2998 w	3003 w					2984	2979	2209	2991; 2987		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phl-CH})$	2972 w	2963 m				2955	2950	2978	2205	2985; 2984		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phl-CH})$	2921 vw	2928 s				2930	2925	2914	2131	2929; 2928		$\nu_{\text{CH}}(98)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{im-CH})$	2904 vvw	2905 w					2911	2913	2123	2911; 2910		$\nu_{\text{CH}}(99)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{phl-CH})$	2885 vw	2883 vw					2894	2903	2120	2887; 2870		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CH}}(\text{im-CH})$	2853 vw	2851 vw					2881	2894	2116	2874; 2855		$\nu_{\text{CH}}(100)$
$\nu_{\text{CO}}+\delta_{\text{CCN}}$	1669 vvs			1664			1728	1711	1717	1719; 1718		$\nu_{\text{CO}}(74)+\nu_{\text{CN}}(7)$
$\nu_{\text{CO}}+\delta_{\text{CCN}}$	1654 vw	1655 w	1678	1652			1717	1704	1706	1695; 1665		$\nu_{\text{CO}}(72)+\nu_{\text{CN}}(10)$
ν_{ring}	1604 w	1602 s				1605	1607	1614	1572	1607; 1607		$\nu_{\text{CC}}(67)+\delta_{\text{HCC}}(16)$
ν_{ring}	1577 w	1580 m				1600	1585	1593	1546	1585; 1585		$\nu_{\text{CC}}(69)+\delta_{\text{HCC}}(9)$

(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(His-Phe)		monomer				dimer		TED%	
	IR	Raman	(DKP)[66] IR Raman	(Imid.)[67] IR	(Phe.)[68] IR Raman	DFT/B3LYP 6-31G(d,p)	deuterated 6-31++G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	Cyclo(His-Phe) 6-31++G(d,p)
	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	
$\nu_{\text{CC}}(\text{im})$	1560 w	1574 m			1524/1522	1558	1564	1524	1559; 1558	$\nu_{\text{CC}}(60) + \delta_{\text{NCC}}(11) + \delta_{\text{HCN}}(8)$
δ_{CH}						1489	1498	1375	1491; 1491	$\delta_{\text{HCC}}(51) + \nu_{\text{CC}}(24)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{im}) + \delta_{\text{CH}}$					1483	1491	1496	1438	1491; 1491	$\nu_{\text{CN}}(26) + \delta_{\text{HCN}}(16) + \delta_{\text{HNC}}(8)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{cy}) + \delta_{\text{NH}}$	1507 w	1511 s				1476	1485	1416	1470; 1463	$\nu_{\text{CN}}(28) + \delta_{\text{HNC}}(21) + \nu_{\text{CO}}(8)$
δ_{CH_2}		1480 m	1458	1457		1449	1457	1215	1445; 1441	$\delta_{\text{HCH}}(14) + \delta_{\text{HNC}}(10)$
$\nu_{\text{ring}} + \delta_{\text{CH}}$	1453 vs	1451 m				1447	1453	1323	1449; 1448	$\nu_{\text{CC}}(22) + \delta_{\text{HCC}}(33)$
δ_{CH_2}						1442	1448	1066	1442; 1441	$\delta_{\text{HCH}}(26) + \Gamma_{\text{HCCN}}(19) + \Gamma_{\text{CCCH}}(19) + \Gamma_{\text{HCCH}}(11)$
δ_{CH_2}	1437 vvw	1432 m				1434	1443	1070	1435; 1427	$\delta_{\text{HNC}}(27) + \nu_{\text{CN}}(10) + \delta_{\text{HCH}}(10) + \Gamma_{\text{HCCH}}(7)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{im}) + \delta_{\text{NH}}$					1415	1423	1431	1330	1424; 1424	$\delta_{\text{HNC}}(41) + \nu_{\text{CN}}(37)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{cy}) + \delta_{\text{NH}}$						1398	1409	1390	1376; 1373	$\nu_{\text{CN}}(32) + \delta_{\text{HNC}}(23) + \nu_{\text{CC}}(16)$
δ_{NH}						1360	1369	1234	1511; 1506	$\delta_{\text{HNC}}(34) + \nu_{\text{CC}}(7)$
ν_{CH_2}	1338 s	1341 s	1343		1339	1339	1349	1004	1341; 1340	$\delta_{\text{HCC}}(21) + \nu_{\text{CN}}(14)$
ν_{CH_2}						1333	1341	1018	1338; 1337	$\delta_{\text{HCC}}(26)$
δ_{CH}						1325	1335	1032	1329; 1328	$\delta_{\text{HCC}}(74)$
$\nu_{\text{ring}} + \delta_{\text{CH}}$						1320	1330	1296	1322; 1322	$\nu_{\text{CC}}(34) + \delta_{\text{HCC}}(21)$
$\nu_{\text{ring}} + \nu_{\text{CN}}(\text{im})$	1313 m	1312 m				1313	1323	1273	1315; 1314	$\nu_{\text{CC}}(37) + \nu_{\text{CN}}(17) + \delta_{\text{HCC}}(7)$
δ_{CH}						1298	1306	1159	1302; 1302	$\nu_{\text{CN}}(18) + \Gamma_{\text{HCCH}}(8) + \nu_{\text{CC}}(7)$
δ_{CH}	1280 vw	1279 m				1269	1281	1248	1279; 1276	$\nu_{\text{CN}}(26) + \Gamma_{\text{HCCH}}(9)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{im}) + \delta_{\text{CH}}$					1256	1257	1267	1112	1258; 1258	$\nu_{\text{CN}}(38) + \delta_{\text{HCN}}(18) + \nu_{\text{CC}}(14) + \delta_{\text{HCC}}(9)$
δ_{CH}	1249 w	1248 m				1244	1252	929	1247; 1244	$\delta_{\text{HCC}}(26) + \Gamma_{\text{HCNH}}(7)$
δ_{CH}	1235 vw	1231 w				1236	1246	882	1239; 1238	$\delta_{\text{HCC}}(25)$
δ_{CH}	1213 vw	1210 w				1214	1222	953	1213; 1212	$\delta_{\text{HCC}}(32) + \delta_{\text{HCN}}(24) + \nu_{\text{CN}}(10)$

(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(His-Phe)		monomer					dimer		TED%	
	IR	Raman	(DKP)[66]	(Imid.)[67]	(Phe.)[68]	DFT/B3LYP		deuterated	6-31G(d,p)		
	ν_{exp}	ν_{exp}	IR	IR	IR	6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31++G(d,p)	
$\nu_{\text{CC}}(\text{C-CH}_2)$	1192 w	1192 s	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{CC}}(25) + \delta_{\text{HCC}}(20)$
δ_{CH}						1190	1200	1179	1201; 1198		$\nu_{\text{CC}}(19) + \delta_{\text{HCC}}(19) + \delta_{\text{HCN}}(7)$
δ_{CH}						1181	1188	1045	1184; 1182		$\delta_{\text{HCC}}(35) + \nu_{\text{CC}}(16)$
δ_{CH}	1156 vw	1154 w				1175	1183	877	1183; 1181	1185	$\delta_{\text{HCC}}(68) + \nu_{\text{CC}}(22)$
δ_{CH}	1140 vw	1140 vw				1171	1180	860	1175; 1174		$\delta_{\text{HCC}}(76) + \nu_{\text{CC}}(15)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{im})$					1106/1103	1148	1157	813	1148; 1147		$\nu_{\text{CN}}(40) + \delta_{\text{HNC}}(13)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{im})$	1099 s	1098 w				1111	1118	844	1118; 1117		$\nu_{\text{CN}}(41) + \delta_{\text{HNC}}(22)$
δ_{CH}	1085 s					1100	1108	787	1103; 1103		$\nu_{\text{CC}}(28) + \delta_{\text{HCC}}(22) + \nu_{\text{CN}}(9)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{im}) + \delta_{\text{CH}}$					1059/1048	1079	1084	832	1085; 1083		$\nu_{\text{CN}}(44) + \delta_{\text{HCN}}(27) + \delta_{\text{HCC}}(8)$
$\nu_{\text{CN}}(\text{cyclo})$	1033 vw	1031 m	1075			1061	1068	774	1061; 1061		$\nu_{\text{CN}}(25) + \nu_{\text{CC}}(20)$
$\nu_{\text{ring}} + \delta_{\text{CH}}$	1011 m					1059	1062	821	1071; 1070		$\nu_{\text{CC}}(52) + \delta_{\text{HCC}}(25)$
$\nu_{\text{CC}}(\text{C-CH}_2)$	1002 vw	1000 vvs				1023	1029	838	1025; 1024		$\nu_{\text{CC}}(34)$
δ_{ring}	980 w	986 m				1013	1021	812	1019; 1016		$\delta_{\text{CCC}}(28) + \nu_{\text{CC}}(26)$
$\nu_{\text{CC}}(\text{C-CH}_2)$						984	993	942	995 ; 990		$\nu_{\text{CC}}(48) + \delta_{\text{CCC}}(7)$
γ_{CH}						983	991	1036	983 ; 983		$\Gamma_{\text{HCCH}}(66) + \Gamma_{\text{HCCC}}(18)$
δ_{CNC}						970	970	768	973 ; 967		$\nu_{\text{CC}}(19) + \nu_{\text{CN}}(19) + \delta_{\text{CNC}}(12) + \delta_{\text{HCN}}(8) + \delta_{\text{NCC}}(8)$
γ_{CH}	937 w	947 w				957	964	955	958 ; 958		$\Gamma_{\text{HCCH}}(52) + \Gamma_{\text{HCCC}}(36)$
τ_{CH_2}	923 w	932 w			927	949	964	729	957 ; 954		$\nu_{\text{CC}}(19) + \Gamma_{\text{HCCC}}(13) + \nu_{\text{CN}}(10)$
δ_{NCN}						926	931	761	934 ; 934		$\delta_{\text{CNC}}(29) + \delta_{\text{NCN}}(20) + \delta_{\text{HNC}}(10) + \delta_{\text{HCC}}(8) + \delta_{\text{HCN}}(7)$
γ_{CH}						920	926	920	920 ; 920		$\Gamma_{\text{HCCC}}(38) + \Gamma_{\text{HCCH}}(24)$
τ_{CH_2}	902 w	899 w				912	919	785	921 ; 919		$\nu_{\text{CC}}(13)$
τ_{cyclo}	873 vw	873 vw				903	907	776	912 ; 911		$\nu_{\text{CC}}(12) + \Gamma_{\text{HCCN}}(7)$

(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(His-Phe)		monomer					dimer		TED%		
	IR	Raman	(DKP)[66]	(Imid.)[67]	(Phe.)[68]	DFT/B3LYP	deuterated	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	Cyclo(His-Phe)	6-31++G(d,p)
	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$		
τ_{cyclo}						856	860	827	862 ; 860	$\delta_{\text{CCC}}(9) + \nu_{\text{CN}}(8) + \nu_{\text{CC}}(7)$		
γ_{CH}	822 s	817 vw				838	842	651	850 ; 847	$\Gamma_{\text{HCCC}}(81) + \Gamma_{\text{HCCH}}(17)$		
γ_{CH}					811	790	800	681	792 ; 791	$\Gamma_{\text{HCNC}}(54) + \Gamma_{\text{HNCH}}(26)$		
γ_{NH}						782	768	575	777 ; 767	$\Gamma_{\text{CCNH}}(13) + \Gamma_{\text{OCNH}}(12) + \Gamma_{\text{HCNH}}(7)$		
τ_{cyclo}	760 s	761 m		795		754	757	678	759 ; 758	$\nu_{\text{CC}}(13)$		
δ_{ring}						749	749	686	744 ; 742	$\Gamma_{\text{CCNH}}(19) + \Gamma_{\text{OCNH}}(13)$		
γ_{NH}	738 m					744	748	657	754 ; 753	$\nu_{\text{CC}}(37) + \delta_{\text{CCC}}(10)$		
γ_{CH}				735/729		728	738	545	732 ; 729	$\Gamma_{\text{HCCC}}(19) + \Gamma_{\text{CNCH}}(15) + \Gamma_{\text{HCNH}}(14)$		
$\gamma_{\text{NH}} + \gamma_{\text{CH}}$						712	715	696	714 ; 712	$\nu_{\text{CC}}(18)$		
$\gamma_{\text{CH}} + \tau_{\text{ring}}$	701 s				692	695	695	538	698 ; 697	$\Gamma_{\text{CCCC}}(35) + \Gamma_{\text{HCCC}}(51)$		
$\tau_{\text{cyclo}} + \gamma_{\text{CH}}$		684 m				690	693	632	684 ; 682	$\Gamma_{\text{HCCN}}(14) + \Gamma_{\text{OCNH}}(10)$		
γ_{NH}	669 w			664		654	656	511	654 ; 651	$\nu_{\text{CC}}(18) + \Gamma_{\text{CNCN}}(10)$		
γ_{NH}	640 w	642 w				647	648	628	641 ; 640	$\nu_{\text{CC}}(20) + \Gamma_{\text{CNCN}}(9) + \Gamma_{\text{OCNH}}(8)$		
$\gamma_{\text{NH}} + \gamma_{\text{CH}}$	626 w	619 m		637/634/630		632	631	505	891 ; 840	$\Gamma_{\text{HCNC}}(8) + \Gamma_{\text{NCCN}}(9) + \Gamma_{\text{CCNC}}(14) + \Gamma_{\text{CNCN}}(11) + \Gamma_{\text{HCNC}}(12) + \Gamma_{\text{CCNH}}(11)$		
δ_{ring}						615	619	588	615 ; 614	$\delta_{\text{HCC}}(20) + \delta_{\text{CCC}}(58)$		
τ_{cyclo}	582 w	582 vw		612		596	601	550	600 ; 597	$\nu_{\text{CC}}(16) + \delta_{\text{OCC}}(16) + \delta_{\text{OCN}}(22)$		
τ_{ring}						569	573	595	573 ; 571	$\delta_{\text{OCN}}(8) + \delta_{\text{CCC}}(16)$		
γ_{NH}						562	560	426	611 ; 607	$\nu_{\text{CC}}(7) + \Gamma_{\text{HNCC}}(41)$		
γ_{NH}	492 m	494 m		480		510	518	396	510 ; 510	$\Gamma_{\text{CNCN}}(9) + \Gamma_{\text{HCNC}}(15) + \Gamma_{\text{HNCH}}(41) + \Gamma_{\text{CCNH}}(20)$		
τ_{ring}						484	487	414	491 ; 487	$\delta_{\text{CNC}}(7) + \Gamma_{\text{CCCC}}(7)$		
δ_{ring}	442(s)	457 vw	447	443		472	479	440	478 ; 470	$\nu_{\text{CC}}(8) + \delta_{\text{CCC}}(7)$		
γ_{NH}						447	448	459	454 ; 453	$\nu_{\text{CN}}(16) + \delta_{\text{NCC}}(22) + \delta_{\text{CNC}}(9)$		

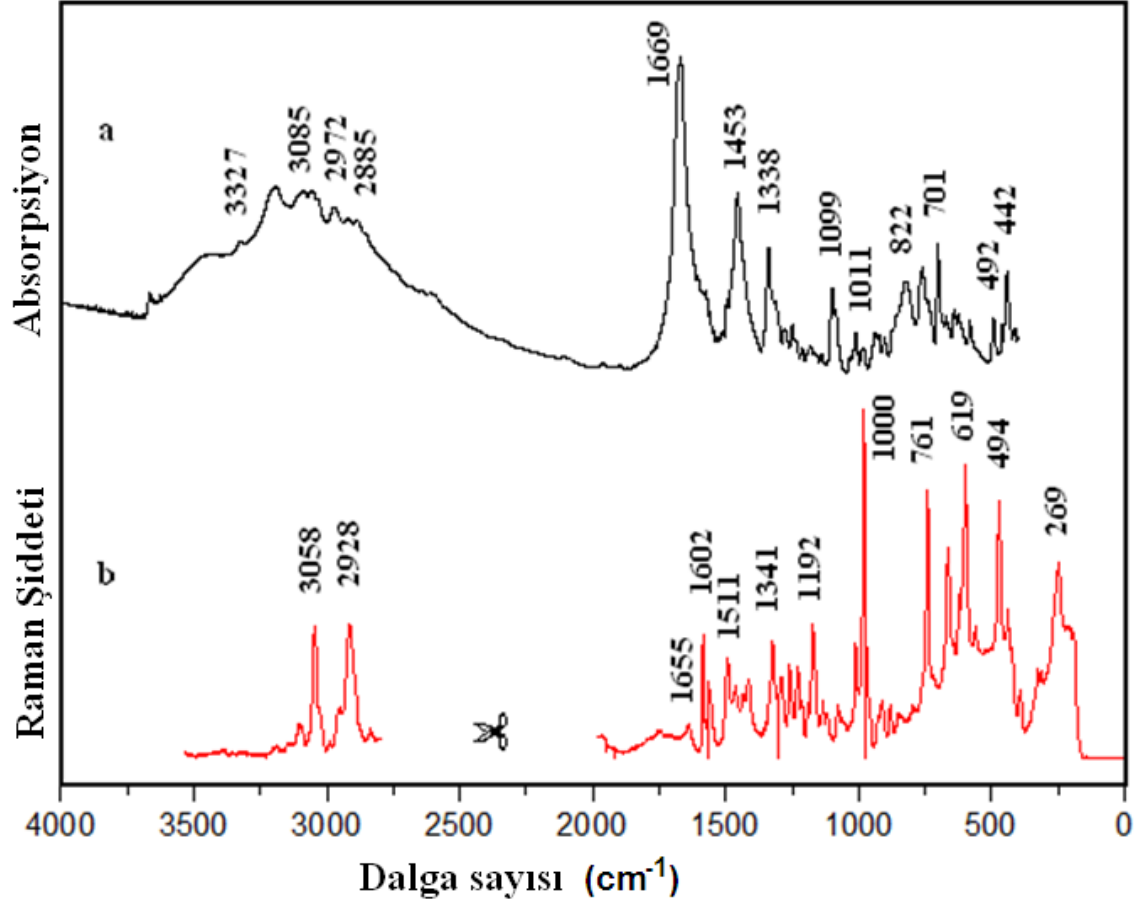
(tablo devam ediyor)

Assignment	Cyclo(His-Phe)		(DKP)[66]				(Imid.)[67]		(Phe.)[68]		monomer			dimer		TED%	
	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	IR	Raman	DFT/B3LYP	deuterated	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31G(d,p)	Cyclo(His-Phe)	6-31++G(d,p)	
	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	ν_{exp}	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{cal}}^{\text{s}}$			
Γ_{CH_2}									436	436	446	451 ; 448		$\delta_{\text{NCC}}(10)+ \delta_{\text{OCC}}(7)+ \Gamma_{\text{CNCO}}(8)$			
$\gamma_{\text{NH}}+ \Gamma_{\text{CH}_2}$	412(vw)	414 vw							419	422	350	423 ; 415		$\delta_{\text{NCC}}(9)+\delta_{\text{OCN}}(7)+ \delta_{\text{OCC}}(10)$			
τ_{ring}									406	407	355	410 ; 407		$\Gamma_{\text{CCCC}}(63)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(32)$			
δ_{CCO}									392	391	380	400 ; 398		$\nu_{\text{CN}}(8)+ \delta_{\text{OCC}}(18)+ \delta_{\text{OCN}}(15)+ \delta_{\text{NCC}}(10)$			
Γ_{CH_2}		348 vw		342					364	360	297	364 ; 359		$\delta_{\text{CCC}}(56)+ \Gamma_{\text{HCCN}}(10)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(10)$			
τ_{ring}									300	300	273	302 ; 302		$\delta_{\text{CCC}}(7)+ \Gamma_{\text{HCCN}}(7)+ \Gamma_{\text{CNCC}}(16)+ \Gamma_{\text{CCCN}}(19)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(11)$			
$\tau_{\text{cyclo}}+ \delta_{\text{CCN}}$		269 w							276	277	258	274 ; 272		$\nu_{\text{CC}}(9)+ \delta_{\text{NCC}}(30)+ \delta_{\text{CCC}}(25)$			
$\tau_{\text{cyclo}}+ \tau_{\text{ring}}$									237	239	223	248 ; 240		$\delta_{\text{NCC}}(14)+ \delta_{\text{CCC}}(26)+ \Gamma_{\text{CNCC}}(7)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(13)$			
δ_{CC}									214	211	204	229 ; 224		$\nu_{\text{CC}}(13)+ \delta_{\text{NCC}}(8)+ \delta_{\text{CCC}}(24)$			
τ_{ring}									195	191	185	204 ; 201		$\delta_{\text{CCC}}(27)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(8)$			
τ_{cyclo}									110	109	104	120 ; 109		$\delta_{\text{CCC}}(35)+ \Gamma_{\text{CCCN}}(9)+ \Gamma_{\text{CNCC}}(15)$			
$\tau_{\text{cyclo}}+ \tau_{\text{ring}}$									104	106	99	101 ; 99		$\delta_{\text{CCC}}(8)+ \Gamma_{\text{CNCC}}(8)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(12)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(20)$			
τ_{cyclo}									101	98	98	135 ; 125		$\Gamma_{\text{HCCC}}(8)+ \Gamma_{\text{CCCN}}(10)+ \Gamma_{\text{CNCC}}(14)+ \Gamma_{\text{NCCN}}(7)+ \Gamma_{\text{CNCO}}(14)$			
τ_{cyclo}									78	77	73	79 ; 78		$\delta_{\text{CCC}}(13)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(31)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(13)$			
τ_{ring}									67	63	63	98 ; 88		$\Gamma_{\text{HCCN}}(11)+ \Gamma_{\text{CCCN}}(19)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(23)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(39)$			
τ_{ring}									44	41	38	44 ; 39		$\Gamma_{\text{CCCN}}(14)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(11)+ \Gamma_{\text{HCCN}}(17)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(26)$			
τ_{ring}									40	41	41	53 ; 52		$\Gamma_{\text{CCCN}}(27)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(17)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(13)+ \Gamma_{\text{OCCC}}(10)$			
τ_{ring}									32	26	29	38 ; 31		$\Gamma_{\text{CCCN}}(11)+ \Gamma_{\text{HCCC}}(41)+ \Gamma_{\text{CCCC}}(17)$			
τ_{ring}									14	13	13	11 ; 9		$\Gamma_{\text{OCCC}}(8)+ \Gamma_{\text{CCCN}}(64)+ \Gamma_{\text{HCNC}}(16)$			

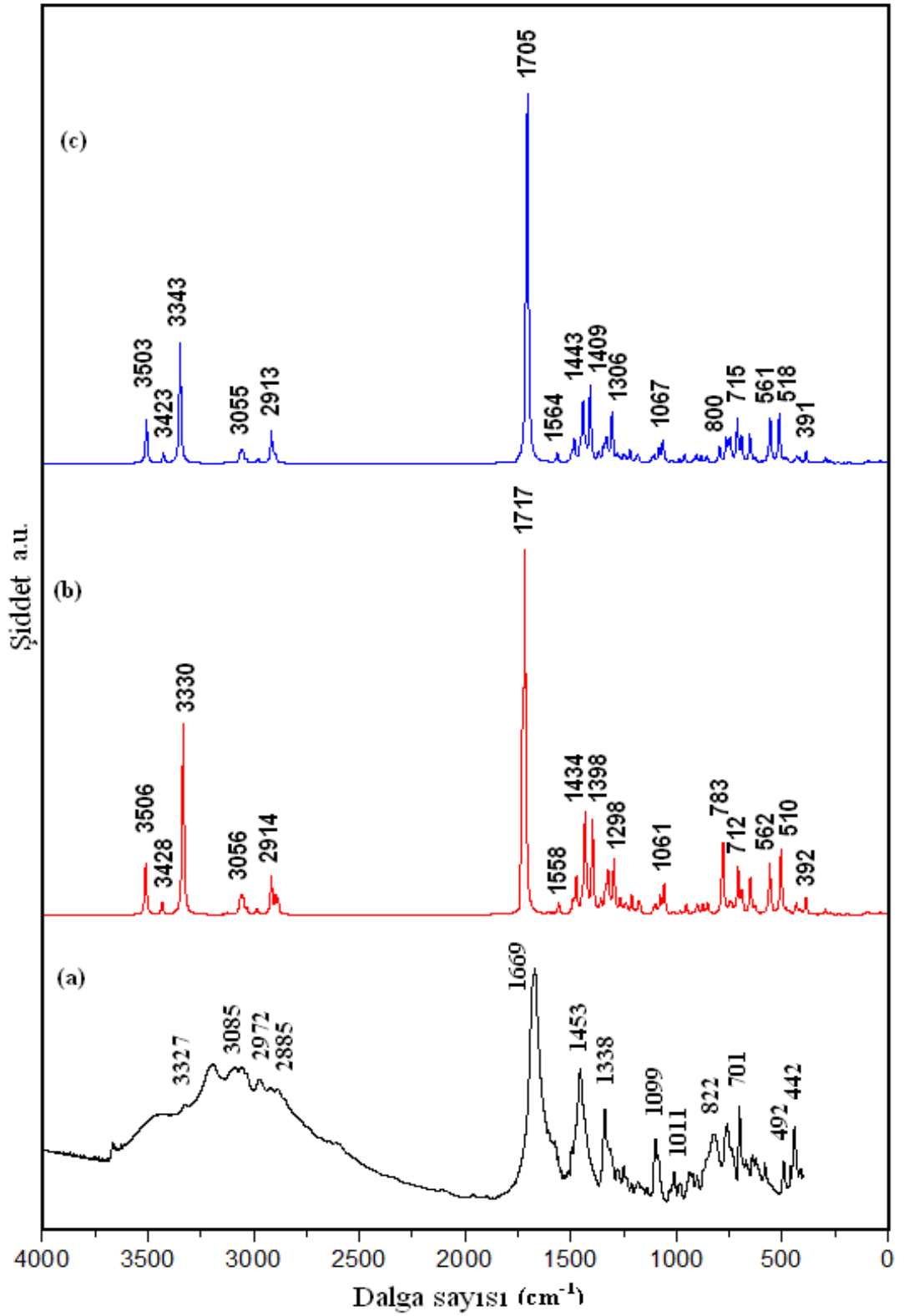
^s ölçülen dalga sayıları , t: twisting, w: wagging, r: rocking

* Dalga sayıları DFT- RB3LYP/6-31++G(d,p) için 1800 cm^{-1} üstü 0.955 – 1800 cm^{-1} altı 0.977 ve DFT- RB3LYP/6-31G(d,p) için 1800 cm^{-1} üstü 0.955 - 1800 cm^{-1} altı 0.967 ölçek çarpanıyla çarpılmıştır [33].

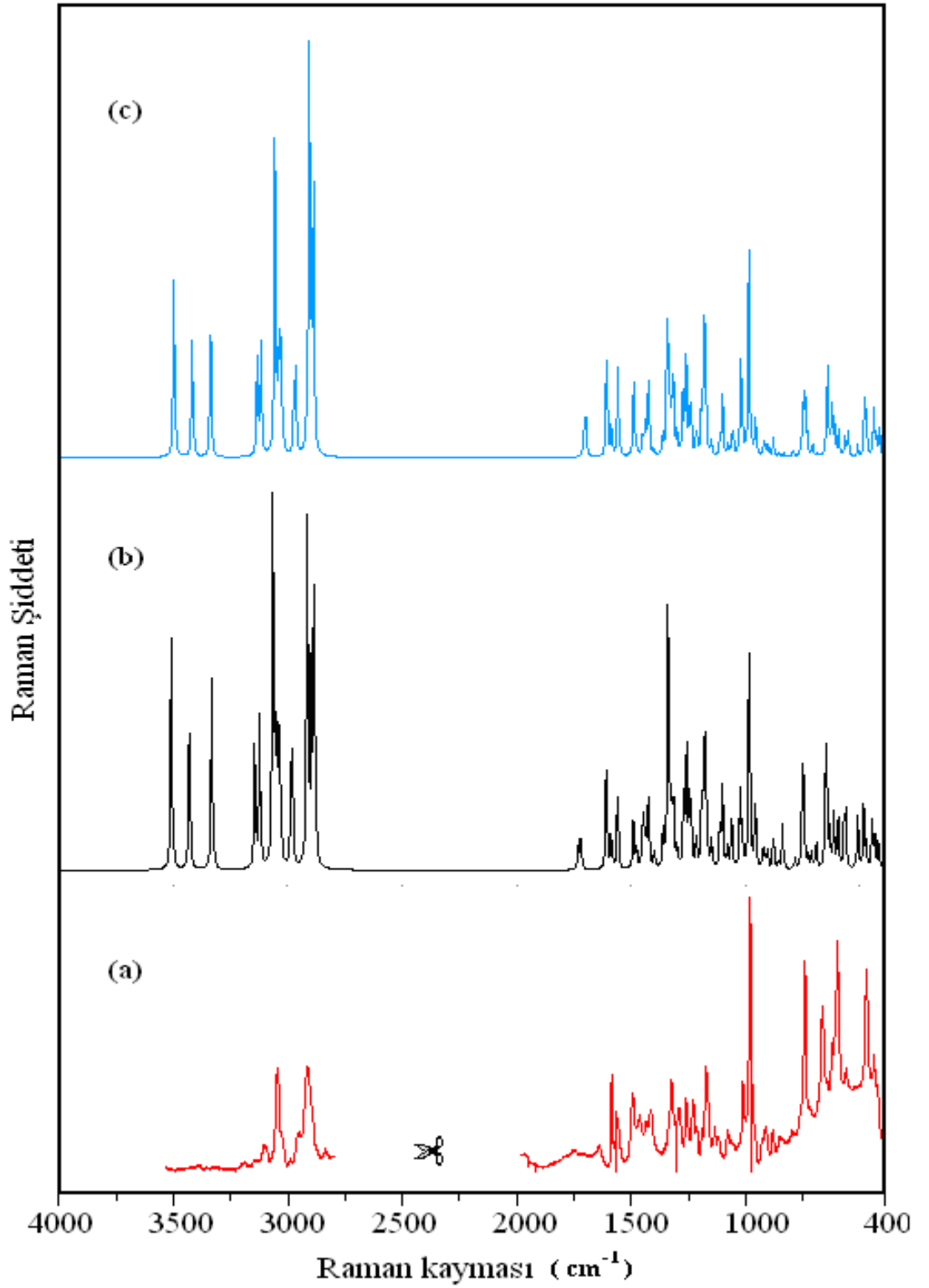
4.3.3. Cyclo(His-Phe) Dipeptidiyle ilgili Deneysel Sonuçlar



Şekil 4.26 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin FT-IR (a) and micro Raman (b) spektrumu



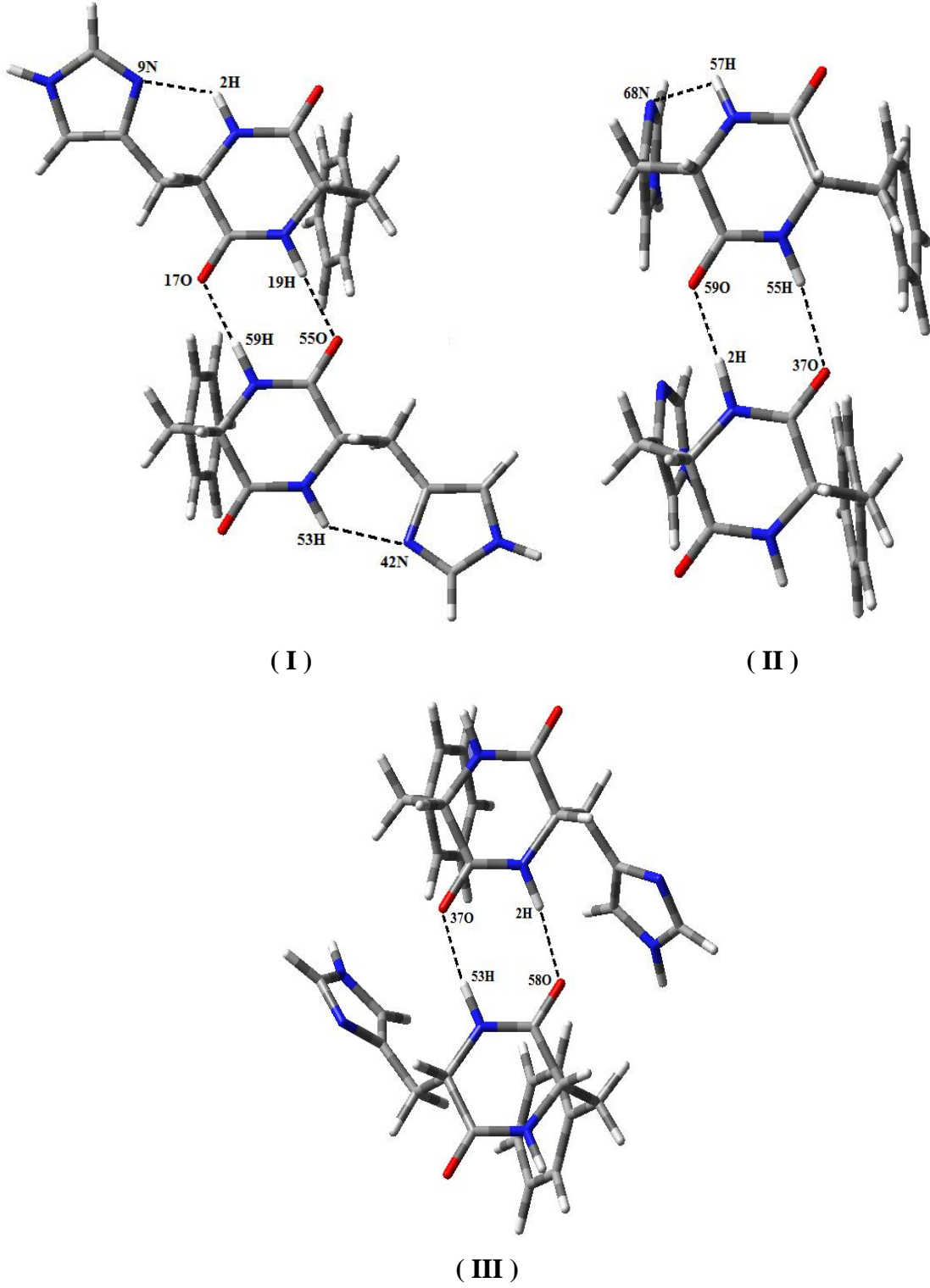
Şekil 4.27 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve monomer cyclo(His-Phe) dipeptidinin hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (b) (6-31G(d,p) baz seti kullanılarak) ve hesaplanan ölçeklenmiş IR spektrumu (c) (6-31++G(d,p)baz seti kullanılarak)



Şekil 4.28 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel micro Raman spektrumu (a) ve monomer cyclo(His-Phe) dipeptidinin 6-31G(d,p) seti ile baz hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (b) ve monomer cyclo(His-Phe) dipeptidinin 6-31++G(d,p)baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş Raman spektrumu (c)

4.3.4. Cyclo(His-Phe) Dipeptidi İçin Mükün Dimer Yapılar

4.3.4.1. Dimer Yapılara Ait Teorik Hesaplamalar



Şekil 4.29 Cyclo(His-Phe) dipeptidine ait en düşük enerjili üç dimerik forma ait geometrik yapılar

Tablo 4.34 Cyclo(His-Phe) dipeptidine ait en düşük enerjili üç dimerik forma ait geometrik yapıların DFT/B3LYP/6-31G(d,p) baz seti ile elde edilen enerji değerleri ve bu enerjilerin karşılaştırılması

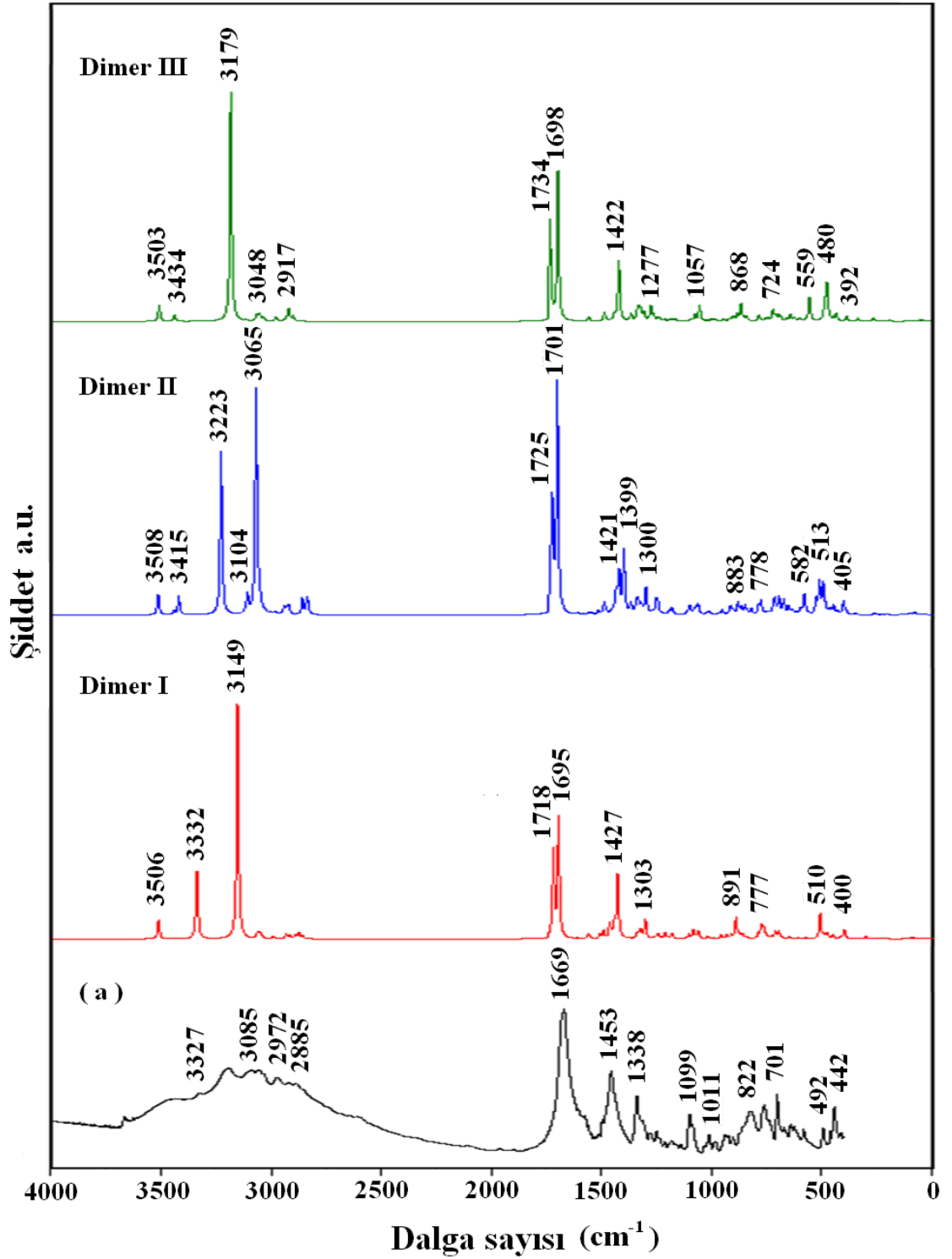
	ENERJİ (a.u)	ENERJİ (kcal/mol)	BAĞIL ENERJİ (kcal/mol)
Dimer I	-1901.52647405	-1193213.5670458	0
Dimer II	-1901.51592714	-1193206.9488281	6.6182177
Dimer III	-1901.51027241	-1193203.4004681	10.1665777

Tablo 4.35 Dimer formların (I-III) molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları

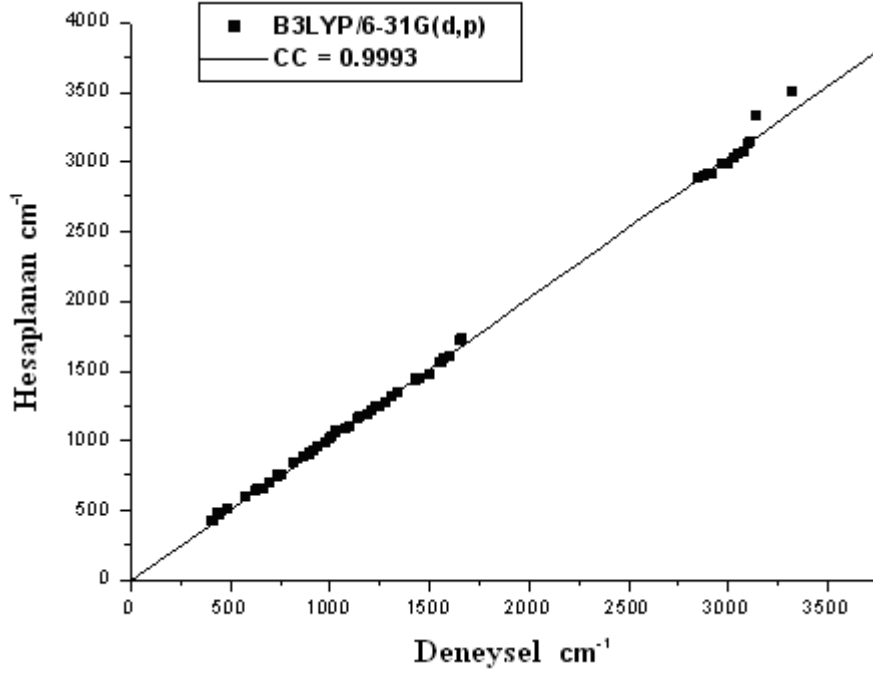
Dimer I		Dimer II		Dimer III	
Molekül içi H-bağları		Molekül içi H-bağları		Molekül içi H-bağları	
Atoms	Bond(Å)	Atoms	Bond(Å)	Atoms	Bond(Å)
2H.....9N	2.123	57H...68N	2.509		
42N...53H	2.116				
Moleküller arası H-bağları		Moleküller arası H-bağları		Moleküller arası H-bağları	
17O...59H	1.856	2H.....59O	1.758	2H.....58O	1.874
19H...55O	1.855	37O...55H	1.989	37O...53H	1.874

En düşük enerjili, en kararlı dimerik forma ait geometrik yapı Dimer I yapısıdır.

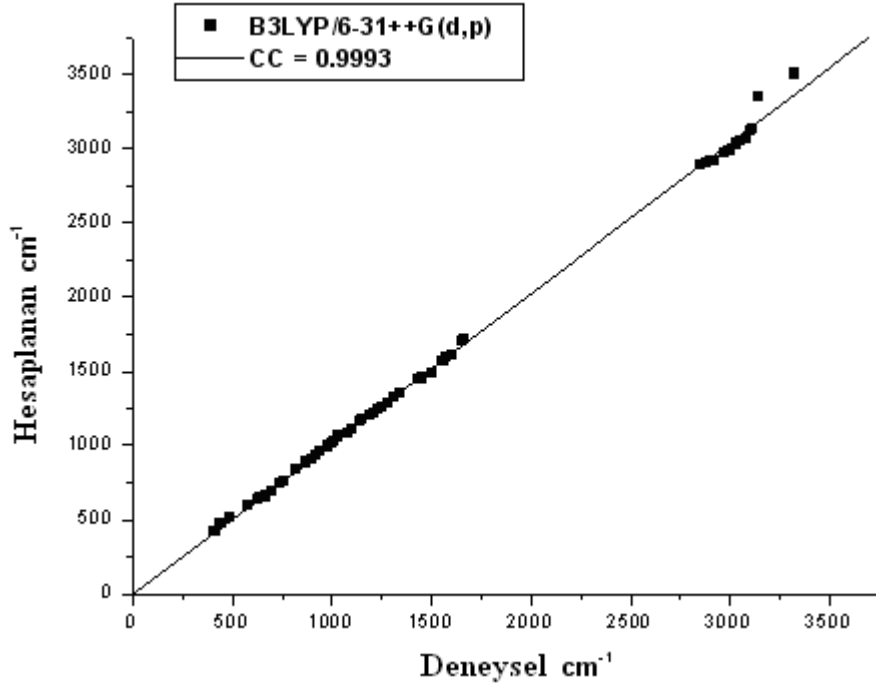
4.3.4.2. Dimer Yapılara Ait Teorik ve Deneysel Spektrumlar



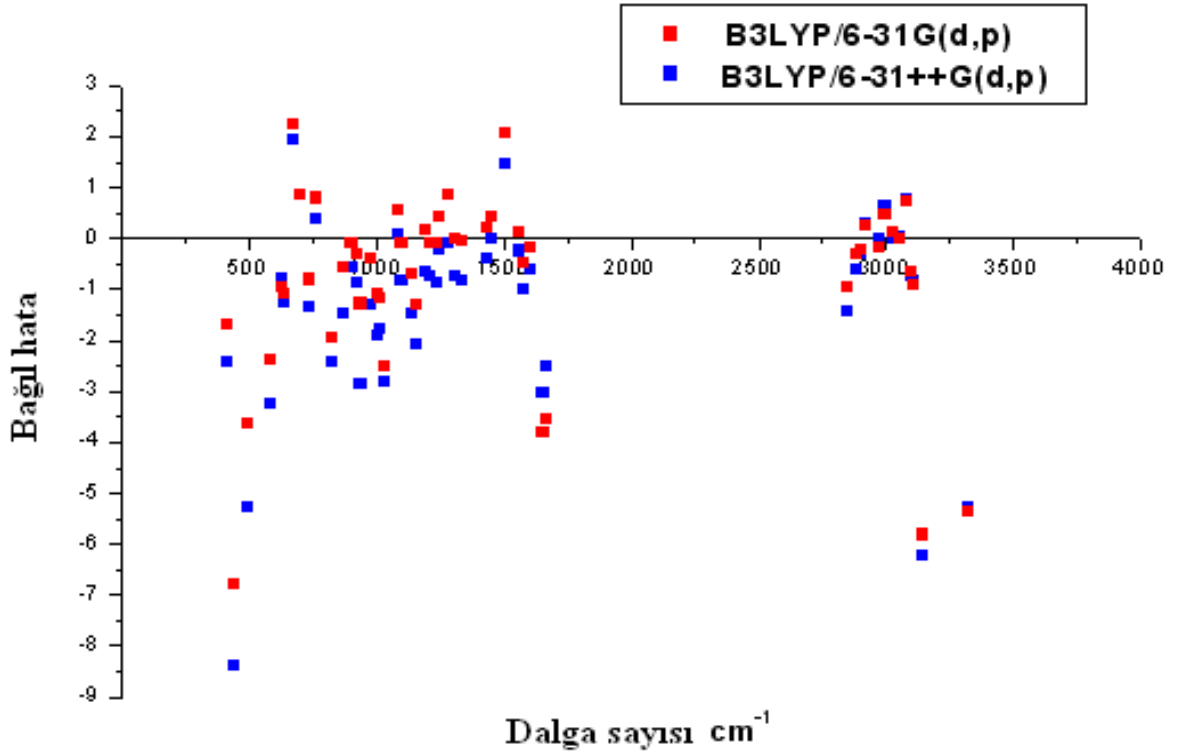
Şekil 4.30 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel FT-IR spektrumu (a) ve Dimer I, Dimer II ve Dimer III formlarının Cyclo(His-Phe) dipeptidinin 6-31G(d,p) baz seti ile hesaplanan ölçeklenmiş teorik IR spektrumları



Şekil 4.31 DFT - B3LYP/6-31g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 4.32 DFT - B3LYP/6-31++g(d,p) metodu ile elde edilen deneysel ve hesaplanan dalga sayıları arasındaki korelasyon



Şekil 4.33 B3LYP/6-31g(d,p) ve B3LYP/6-31++g(d,p) seviyeleri için dalga sayısının bağıl hatası

Tablo 4.36 Cyclo(His-Phe) dipeptidinin hesaplanan ve gözlenen titreşim dalga sayıları arasındaki Ortalama mutlak sapma (MAD), Standart sapma (S.D.), Korelasyon katsayısı (r) ve Karekök ortalama (rms)

Parametre	B3LYP/6-31G(d,p)	B3LYP/6-31++G(d,p)
Ortalama mutlak sapma	18.4118	21.2353
Standart sapma	20.0986	20.7640
Karekök ortalama	40.1973	41.5281
Korelasyon katsayısı	0.9993	0.9993

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Cyclo(Gly-Val) Dipeptidi

Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin mümkün farklı konformasyonlarının serbest halde moleküler yapılarını, farklı konformasyon durumlarına bağlı olarak molekülün toplam enerjileri bulunmuştur. van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkılarını ve yan-ana zincirler arasındaki etkileşme enerjilerini içeren bu enerji Ramachandran haritaları kullanılarak hesaplanmıştır.

Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin konformasyon analizi sonucu 3 konformasyonu incelenmiştir. Bu konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen yani en düşük enerjiye sahip konformasyonun enerjisi **-1.67 kcal/mol** hesaplanmıştır. Bu en düşük enerjili konformasyonda yan ile ana zincirin geometrik yapısı incelendiğinde **f (folded – bükük)** şeklinde olduğu gözlenmiştir.

En kararlı duruma karşılık gelen bu konformasyonun enerjisine en büyük katkı -1.57 kcal/mol ile van der Waals enerjisinden gelmektedir (Tablo4.4). Bu konformasyonun kararlı hale gelmesinde Val-Yan zinciri ve Gly-Ana zinciri arasındaki etkileşmenin önemi büyüktür ve bu etkileşme enerjisi -1.34 kcal/mol hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Teorik konformasyon analizi sonucu belirlenen konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformer, Gaussian03 programına tanıtılıp daha sonra bu en düşük enerjili konformer, ab-initio hesaplamalarından DFT (Density Functional Theory)yöntemi, B3LYP fonksiyonu , 6-31++G(d,p) baz seti ile geometri optimizasyonu hesaplatılarak, molekülün temel titreşim dalga sayıları elde edilmiştir. Serbest halde 23 atomlu Cyclo(Gly-Val) dipeptidi $3N-6= 63$ tane temel titreşim dalga sayısına sahiptir. Geometri optimizasyonu sonucu yan zincire ait elde edilen geometrik yapı, konformasyon analizi sonucu elde edilen yapının benzeridir. Optimizasyon yan

zincire ait geometrik yapının bozulmasına neden olmamıştır(Şekil 4.3). Toplam enerjinin titreşim kiplerine dağılımı (TED) PQS ve SQM programlarıyla hesaplanılarak her bir temel titreşim dalga sayısına karşılık gelen titreşim modları belirlenmiştir. Çalışmanın deneysel kısmında Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin oda sıcaklığında katı fazda ve farklı bölgelerde NRS 3100 spektrometre kullanılarak Raman spektrumları kaydedilmiştir. Jasco 300E FT-IR spektrometre (2cm^{-1} çözünürlükte) ile dipeptide ait IR soğurma spektrumu kaydedilmiştir. Harmonik yaklaşıklıkla hesaplanan temel titreşim dalga sayılarını deneysel dalga sayılarına yaklaştırabilmek için ikili ölçek çarpanları kullanılmıştır [33].

Teorik hesaplanan dalga sayıları ve deneysel frekanslar karşılaştırmalı olarak Tablo 4.9’ da verilmiştir.

En kararlı konformere karar verebilmek için Cyclo(Gly-Val) dipeptidi üzerine Teorik Konformasyon Analizi Metodu uygulanmıştır. Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin başlangıç konformasyonları temel bileşenlerinin en düşük enerjili yapılarının birleşimiyle elde edilmiştir. Çalışmanın bu kısmında diketopiperazine halkası 2,5-diketopiperazine [59] molekülünün kristalografik çalışmasına göre düzlemsel kabul edilmiştir. Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin konformasyonlarının enerjisi χ_1 , χ_2 , χ_3 yan zincir dihedral açılarının fonksiyonlarına bağlı olarak hesaplanmıştır [30,69]. Dipeptidin kararlı konformasyonlarının yan zincir artıklarının göreceli pozisyonları elde edilmiştir. Elde edilen en kararlı konformasyon Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin başlangıç konformasyonu olarak kullanıldıktan sonra en kararlı konformasyonun geometrisi Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi kullanılarak optimize edilmiştir. Geometri optimizasyonu sonucunda halka yapının bükük (boat) konformasyonda olduğu gösterilmiştir.

DFT metodu ile geometri hesaplamaları için Diketopiperazine (DKP) halkasının düzlemsel (planar) ve bükük (boat) formu için ayrı ayrı hesaplamalar yapılmış ve DFT hesaplamaları sonucu bükük konformasyonun düzlemsel konformasyondan enerjiye bağlı olarak daha kararlı olduğu hesaplanmıştır.

Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonunun diketopiperazine halkasının dihedral açılarının elde edilen değerleri Tablo 4.6’ da gösterilmiştir. Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin monomerik ve dimerik formlarının en düşük enerjili konformasyonlarının optimize edilmiş geometrik parametreleri 2,5-diketopiperazine kristal çalışmaları [59], cyclo-(L-Histidyl-L-Aspartyl) trihydrate [60], ve cyclo(histidyl-histidyl) [61] dipeptidinin hesaplanan değerleri ile karşılaştırmalı olarak Tablo 4.7’de verilmiştir. Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin monomerik formunun en düşük enerjili konformasyonunun enerji değerleri DFT/B3LYP fonksiyonu ve 6-31G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri ile hesaplanmış olup Tablo 4.8’de verilmiştir. DFT hesaplamalar ile bükük konformasyonun düzlemsel konformasyondan enerjiye bağlı olarak daha kararlı olduğu hesaplanmıştır. Düzlemsel konformerin enerjisi bükük konformerin enerjisi ile karşılaştırıldığında 30.75 kcal/mol (DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hesaplanan yapının gaz fazında tek moleküle dayandığı ve sulu çözeltide ve katı halde gerçekleşen hidrojen bağı gibi moleküller arası kuvvetlerin hesaba alınmadığının dikkat edilmesi önemlidir. Şekil 4.3 monomerik Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin bükük ve düzlemsel formlarının en düşük enerjili konformasyonlarını göstermektedir.

Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin dimerik formlarının (I-IV) dört düşük enerjili konformerinin geometrik yapıları DFT hesaplamalarıyla elde edilmiştir ve Şekil 4.7’de verilmiştir. Dört düşük enerjili dimerlerin (I-IV) enerjileri DFT-B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi ile elde edilmiştir ve enerjileri $E = -670183.4669998$ kcal/mol (I), $E = -670183.2041890$ kcal/mol (II), $E = -670183.2010703$ kcal/mol (III), $E = -670183.0384215$ kcal/mol (IV) olarak hesaplanmıştır. Dimer I yapısında, peptid bağındaki N-H grubunun hidrojen atomu diketopiperazine’ nin C=O grubunun oksijen atomu (2H...24O) (1.841 Å) ile ve diketopiperazine’ nin C=O grubunun oksijen atomu ile peptid bağının N-H grubunun hidrojen atomu (23O...28H) (1.840 Å) hidrojen bağı etkileşmesi yapar. Dört düşük enerjili konformasyonların dimerik formlarının (I-IV) moleküller arası hidrojen bağları Tablo 4.11 verilmiştir. Katı halde Cyclo(Gly-Val) için deneysel Raman ve IR spektrumları Şekil 4.4’de gösterilmiştir. Tablo 4.9’da hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1}) ve Cyclo(Gly-Val)’nin titreşim modlarının toplam enerji dağılımı (TED) ve Dimer I’ in hesaplanan dalga sayıları verilmiştir.

Cyclo(Gly-Val)’nin titreşimsel band işaretlemesi hesaplanan dalga sayıları ile

karşılaştırmalı olarak yapılmıştır ve dötereye bağlı olarak dalga sayısındaki kayma araştırılmıştır (Tablo 4.9). İşaretlemeler için benzer gruplu farklı poliatomik moleküller ve amino asitler için literatürde bulunan kaynaklardan yararlanılmıştır [61, 70]. 6-31G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri kullanılarak hesaplanan IR spektrumları katı Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin deneysel IR spektrumu ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.5’de verilmiştir.

Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin iki N-H gerilme titreşimleri IR ve Raman spektrumunda nispeten zayıftır ve bu bantlar 3328 cm^{-1} (IR) ve 3195 cm^{-1} (IR), 3200 cm^{-1} (R) de işaretlenmiştir. Teorik hesaplamalardan bu titreşimler monomerik Cyclo(Gly-Val) için 3438 cm^{-1} and 3437 cm^{-1} (6-31++(d,p)) ve dimerik Cyclo(Gly-Val) için 3441 cm^{-1} ve $3141\text{-}3098\text{ cm}^{-1}$ (6-31++(d,p)) hesaplanmıştır. Katı Cyclo(Gly-Val) için deneysel sonuçları hesaplanan monomerik dipeptidin sonuçlarından daha çok hesaplanan dimerik formun sonuçlarına daha yakındır. Dötere için, $\nu(\text{ND})$ titreşimler monomerik dipeptid için 2517 ve 2516 cm^{-1} hesaplanmıştır. Teorik izotopik oran $\nu(\text{D})/\nu(\text{H})$ değeri için 0.74 ve 0.73 dür. Literatürdeki atıf alan izotopik oranlarla karşılaştırdığımızda son derece uyumludur.

Bu çalışmada $\nu_{\text{C=O}}$ gerilme titreşimleri Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin monomerik formu için 1723 cm^{-1} ve 1720 cm^{-1} ve dimerik formu için $1723\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ ve $1702\text{-}1677\text{ cm}^{-1}$ hesaplanmıştır. Rippon ve arkadaşları tarafından [71] L-proline için bu titreşimler 1643 (R) cm^{-1} and 1645 (IR) cm^{-1} de işaretlenmiştir. Bu çalışmada katı Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin titreşimsel spektrumunda bu bandlar 1667 cm^{-1} (IR), 1661 cm^{-1} (R) ve 1658 cm^{-1} (IR), 1657 cm^{-1} (R) de gözlenmiştir. Cyclo(Gly-Val) dipeptidinin monomerik formunun hesaplanan değerleri ile titreşimsel dalga sayıları karşılaştırıldığında önemli miktarda azalma gözlenmiştir. Bu diketopiperazine’nin C=O grubunun oksijen atomu ile peptid bağının N-H grubundaki hidrojen atomu arasındaki moleküller arası hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. $\text{C}_\alpha\text{-H}$ açılı bükülme titreşimi [72] referansına göre 1251 cm^{-1} Raman bandına işaretlenmiştir bu mod monomerik Cyclo(Gly-Val) dipeptidi için 1263 cm^{-1} de hesaplanmıştır.

Amid II bandı N-H ve C-H düzlem içi açılı bükülme titreşimlerinin küçük katkılarıyla C-N düzlemdışı gerilmesinden ibarettir. Bu band katı Cyclo(Gly-Val)

dipeptidinin Raman spektrumunda 1518 cm^{-1} ve IR spektrumunda 1521 cm^{-1} gözlenmiştir ve diketopiperazine ve cyclo(Gly-Gly) [66,72] nin titreşimsel spektrumlarıyla uyumlu ν_{CN} gerilme moduna işaretlenmiştir.

Ortalama mutlak sapma tahmin doğruluğunu ölçmek için kullanılan istatistiksel bir metottür. Ortalama mutlak sapma ne kadar küçük olursa modelin doğruluğu o kadar güvenilir demektir. Cyclo(Gly-Val) dipeptidi için B3LYP/ 6-31G(d,p) ve B3LYP/ 6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen ortalama mutlak sapmalar sırasıyla 20.4324 ve 27.2703 değerindedir.

Dağılımın yaygınlığını gösteren ölçülerin en önemlisi Standart sapma'dır. Standart sapma dağılımdaki her bir değer in ortalamaya göre ne uzaklıkta olduğunu, diğer bir deyişle dağılımın ne yaygınlıkta olduğunu gösteren bir ölçüdür. Belirli koşullarda oluşan değerler arasındaki farklılaşma ne kadar büyükse, standart sapması da o kadar büyük bir değer olarak hesaplanmış olur. Farklılıklar azaldıkça bunların ölçüsü olan standart sapmanın sayısal değeri de küçülür. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/ 6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen standart sapmalar sırasıyla 14.5435 ve 25.5611 değerindedir.

Karekök ortalama (root mean square) tüm gözlem değerlerinin büyüklüklerinden etkilenen duyarlı bir ortalamadır. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen Karekök ortalamalar sırasıyla 29.087 ve 51.1221 değerindedir.

Korelasyon katsayısının (r) karesi, "belirlilik (determinasyon) katsayısı", (r^2), olarak tanımlanmaktadır. B3LYP/6-31G(d,p) metodu ile elde edilen korelasyon katsayısı (r) 0.9995, determinasyon katsayısı 0.999 ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodu ile elde edilen korelasyon katsayısı 0.9986, determinasyon katsayısı 0.9972 dir. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen korelasyon katsayılarının sırasıyla 0.9995 ve 0.9986 değerinde olması hesaplanan ile gözlenen titreşim frekansları arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğunu göstermektedir. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/ 6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen belirlilik (determinasyon) katsayılarının (r^2) sırasıyla 0.999 ve 0.9972 değerinde olması hesaplanan ile gözlenen titreşim frekansları arasında doğrusal bağımlılığın kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Cyclo(Gly-Leu) Dipeptidi

Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin mümkün farklı konformasyonlarının serbest halde moleküler yapılarını, farklı konformasyon durumlarına bağlı olarak molekülün toplam enerjileri bulunmuştur. van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkılarını ve yan-ana zincirler arasındaki etkileşme enerjilerini içeren bu enerji Ramachandran haritaları kullanılarak hesaplanmıştır.

Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin konformasyon analizi sonucu 9 konformasyonu incelenmiştir. Bu konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen yani en düşük enerjiye sahip konformasyonun enerjisi **-3.64 kcal/mol** hesaplanmıştır. Bu en düşük enerjili konformasyonda yan ile ana zincirin geometrik yapısı incelendiğinde **f (folded – bükük)** şeklinde olduğu gözlenmiştir.

En kararlı duruma karşılık gelen bu konformasyonun enerjisine en büyük katkı -3.41 kcal/mol ile van der Waals enerjisinden gelmektedir (Tablo 4.16). Bu konformasyonun kararlı hale gelmesinde Leu-Yan zinciri ve Gly-Ana zinciri arasındaki etkileşmenin önemi büyüktür ve bu etkileşme enerjisi -1.87 kcal/mol hesaplanmıştır (Tablo 4.15).

Teorik konformasyon analizi sonucu belirlenen konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformer, Gaussian03 programına tanıtılıp daha sonra bu en düşük enerjili konformer, ab-initio hesaplamalarından DFT (Density Functional Theory) yöntemi, B3LYP fonksiyonu , 6-31++G(d,p) baz seti ile geometri optimizasyonu hesaplatılarak, molekülün temel titreşim dalga sayıları elde edilmiştir. Serbest halde 26 atomlu Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi $3N-6=72$ tane temel titreşim dalga sayısına sahiptir. Geometri optimizasyonu sonucu yan zincire ait elde edilen geometrik yapı, konformasyon analizi sonucu elde edilen yapının benzeridir. Optimizasyon yan zincire ait geometrik yapının bozulmasına neden olmamıştır (Şekil 4.14). Toplam enerjinin titreşim kiplerine dağılımı(TED) PQS ve SQM programlarıyla hesaplanılarak her bir temel titreşim dalga sayısına karşılık gelen titreşim modları belirlenmiştir.

Çalışmanın deneysel kısmında Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin oda sıcaklığında katı fazda ve farklı bölgelerde NRS 3100 spektrometre kullanılarak Raman spektrumları kaydedilmiştir. Jasco 300E FT-IR spektrometre(2cm^{-1} çözünürlükte) ile dipeptide ait IR soğurma spektrumu kaydedilmiştir. Harmonik yaklaşıklıkla hesaplanan temel titreşim dalga sayılarını deneysel dalga sayılarına yaklaştırabilmek için ikili ölçek çarpanları kullanılmıştır [33].

Teorik hesaplanan dalga sayıları ve deneysel frekanslar karşılaştırmalı olarak Tablo 4.21’de verilmiştir.

En kararlı konformere karar verebilmek için Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi üzerine Teorik Konformasyon Analizi Metodu uygulanmıştır. Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin başlangıç konformasyonları temel bileşenlerinin en düşük enerjili yapılarının birleşimiyle elde edilmiştir. Çalışmanın bu kısmında diketopiperazine halkası 2,5-diketopiperazine [59] molekülünün kristalografik çalışmasına göre düzlemsel kabul edilmiştir. Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin konformasyonlarının enerjisi χ_1 , χ_2 , χ_3 ve χ_4 [30,69] yan zincir dihedral açılarının fonksiyonlarına bağlı olarak hesaplanmıştır. Dipeptidin kararlı konformasyonlarının yan zincir artıklarının göreceli pozisyonları elde edilmiştir. Elde edilen en kararlı konformasyon Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin başlangıç konformasyonu olarak kullanıldıktan sonra en kararlı konformasyonun geometrisi Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi kullanılarak optimize edilmiştir. Geometri optimizasyonu sonucunda halka yapının bükük (boat) konformasyonda olduğu gösterilmiştir.

DFT metodu ile geometri hesaplamaları için Diketopiperazine (DKP) halkasının düzlemsel (planar) ve bükük (boat) formu için ayrı ayrı hesaplamalar yapılmış ve DFT hesaplamaları sonucu bükük konformasyonun düzlemsel konformasyondan enerjiye bağlı olarak daha kararlı olduğu hesaplanmıştır.

Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonunun diketopiperazine halkasının dihedral açılarının elde edilen değerleri Tablo 4.18’de gösterilmiştir. Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin monomerik ve dimerik formlarının en düşük enerjili konformasyonlarının optimize edilmiş geometrik parametreleri

2,5-diketopiperazine kristal çalışmaları [59], cyclo-(L-Histidyl-L-Aspartyl) trihydrate [60], ve cyclo(histidyl-histidyl) [61] dipeptidinin hesaplanan değerleri ile karşılaştırmalı olarak Tablo 4.19'da verilmiştir. Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin monomerik formunun en düşük enerjili konformasyonunun enerji değerleri DFT/B3LYP fonksiyonu ve 6-31G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri ile hesaplanmış olup Tablo 4.20'de verilmiştir. DFT hesaplamalar ile bükük konformasyonun düzlemsel konformasyondan enerjiye bağlı olarak daha kararlı olduğu hesaplanmıştır. Düzlemsel konformerin enerjisi bükük konformerin enerjisi ile karşılaştırıldığında 29.49 kcal/mol (DFT-B3LYP/6-31++G(d,p)) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hesaplanan yapının gaz fazında tek moleküle dayandığı ve sulu çözeltide ve katı halde gerçekleşen hidrojen bağı gibi moleküller arası kuvvetlerin hesaba alınmadığının dikkat edilmesi önemlidir. Şekil 4.14 monomerik Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin bükük ve düzlemsel formlarının en düşük enerjili konformasyonlarını göstermektedir.

Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin dimerik formlarının (I-IV) dört düşük enerjili konformerinin geometrik yapıları DFT hesaplamalarıyla elde edilmiştir ve Şekil 4.18'de verilmiştir. Dört düşük enerjili dimerlerin (I-IV) enerjileri DFT-B3LYP/6-31++G(d,p) teori seviyesi ile elde edilmiştir ve enerjileri $E = -719522.6843682$ kcal/mol (I), $E = -719522.4932748$ kcal/mol (II), $E = -719522.4931806$ kcal/mol (III), $E = -719522.4648175$ kcal/mol (IV) olarak hesaplanmıştır. Dimer I yapısında, peptid bağındaki N-H grubunun hidrojen atomu diketopiperazine'nin C=O grubunun oksijen atomu (2H...42O) (1.842 Å) ile ve diketopiperazine'nin C=O grubunun oksijen atomu ile peptid bağının N-H grubunun hidrojen atomu (26O...43H) (1.843 Å) hidrojen bağı etkileşmesi yapar. Dört düşük enerjili konformasyonların dimerik formlarının (I-IV) moleküller arası hidrojen bağları Tablo 4.23 verilmiştir. Katı halde Cyclo(Gly-Leu) için deneysel Raman ve IR spektrumları Şekil 4.15'de gösterilmiştir. Tablo 4.21'de hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1}) ve Cyclo(Gly-Leu)'nin titreşim modlarının toplam enerji dağılımı (TED) ve Dimer I' in hesaplanan dalga sayıları verilmiştir.

Cyclo(Gly-Leu)'nin titreşimsel band işaretlemesi hesaplanan dalga sayıları ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır ve dötreye bağlı olarak dalga sayısındaki kayma araştırılmıştır (Tablo 4.21). İşaretlemeler için benzer gruplu farklı poliatomik moleküller ve amino asitler için literatürde bulunan kaynaklardan yararlanılmıştır

[61,70]. 6-31G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri kullanılarak hesaplanan IR spektrumları katı Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin deneysel IR spektrumu ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.16' da verilmiştir.

Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin iki N-H gerilme titreşimleri IR ve Raman spektrumunda nispeten zayıftır ve bu bantlar 3330 cm^{-1} (IR) ve 3197 cm^{-1} (IR), 3174 cm^{-1} (R) de işaretlenmiştir. Teorik hesaplamalardan bu titreşimler monomerik Cyclo(Gly-Leu) için 3436 cm^{-1} and 3431 cm^{-1} (6-31++(d,p)) ve dimerik Cyclo(Gly-Leu) için $3431\text{-}3142\text{ cm}^{-1}$ ve $3430\text{-}3099\text{ cm}^{-1}$ (6-31++(d,p)) hesaplanmıştır. Katı Cyclo(Gly-Leu) için deneysel sonuçları hesaplanan monomerik dipeptidin sonuçlarından daha çok hesaplanan dimerik formun sonuçlarına daha yakındır. Dötere için, $\nu(\text{ND})$ titreşimler monomerik dipeptid için 2515 ve 2512 cm^{-1} hesaplanmıştır. Teorik izotopik oran $\nu(\text{D})/\nu(\text{H})$ değeri için 0.74 ve 0.73 dür. Literatürdeki atıf alan izotopik oranlarla karşılaştırdığımızda son derece uyumludur.

Bu çalışmada $\nu_{\text{C=O}}$ gerilme titreşimleri Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin monomerik formu için 1725 cm^{-1} ve 1720 cm^{-1} ve dimerik formu için $1723\text{-}1722\text{ cm}^{-1}$ ve $1701\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$ hesaplanmıştır. Rippon ve arkadaşları tarafından [71] L-proline için bu titreşimler 1643 (R) cm^{-1} and 1645 (IR) cm^{-1} de işaretlenmiştir. Bu çalışmada katı Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin titreşimsel spektrumunda bu bandlar 1679cm^{-1} (IR), 1681cm^{-1} (R) ve 1654 cm^{-1} (IR), 1657cm^{-1} (R) de gözlenmiştir. Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin monomerik formunun hesaplanan değerleri ile titreşimsel dalga sayıları karşılaştırıldığında önemli miktarda azalma gözlenmiştir. Bu diketopiperazine'nin C=O grubunun oksijen atomu ile peptid bağının N-H grubundaki hidrojen atomu arasındaki moleküller arası hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. $\text{C}_\alpha\text{-H}$ açılı bükülme titreşimi [72] referansına göre 1251 cm^{-1} Raman bandına işaretlenmiştir bu mod monomerik Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi için 1238 cm^{-1} de hesaplanmıştır.

Amid II bandı N-H ve C-H düzlem içi açılı bükülme titreşimlerinin küçük katkılarıyla C-N düzlemdışı gerilmesinden ibarettir. Bu band katı Cyclo(Gly-Leu) dipeptidinin Raman spektrumunda 1516 cm^{-1} ve IR spektrumunda 1518 cm^{-1} gözlenmiştir ve diketopiperazine ve cyclo(Gly-Gly) [66,72] nin titreşimsel spektrumlarıyla uyumlu ν_{CN} gerilme moduna işaretlenmiştir.

Cyclo(Gly-Leu) dipeptidi için B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen ortalama mutlak sapmalar, standart sapmalar ve karekök ortalamalar sırasıyla 35.4815 ve 31.3704, 31.5509 ve 29.9344, 63.1019 ve 59.8688 değerlerindedir.

B3LYP/6-31G(d,p) metodu ile elde edilen korelasyon katsayısı (r) 0.9980, determinasyon katsayısı 0.996 ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodu ile elde edilen korelasyon katsayısı 0.9981, determinasyon katsayısı 0.9962 dir. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen korelasyon katsayılarının sırasıyla 0.9980 ve 0.9981 değerinde olması hesaplanan ile gözlenen titreşim frekansları arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğunu göstermektedir. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen belirlilik (determinasyon) katsayılarının (r^2) sırasıyla 0.996 ve 0.9962 değerinde olması hesaplanan ile gözlenen titreşim frekansları arasında doğrusal bağımlılığın kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Cyclo(His-Phe) Dipeptidi

Cyclo(His-Phe) dipeptidinin mümkün farklı konformasyonlarının serbest halde moleküler yapılarını, farklı konformasyon durumlarına bağlı olarak molekülün toplam enerjileri bulunmuştur. van der Waals, elektrostatik, torsiyonal etkileşmelerin katkılarını ve yan-ana zincirler arasındaki etkileşme enerjilerini içeren bu enerji Ramachandran haritaları kullanılarak hesaplanmıştır.

Cyclo(His-Phe) dipeptidinin konformasyon analizi sonucu 16 konformasyonu incelenmiştir. Bu konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen yani en düşük enerjiye sahip konformasyonun enerjisi **-6.85 kcal/mol** hesaplanmıştır. Bu en düşük enerjili konformasyonda yan ile ana zincirin geometrik yapısı incelendiğinde **f (folded – bükük)** şeklinde olduğu gözlenmiştir.

En kararlı duruma karşılık gelen bu konformasyonun enerjisine en büyük katkı -6.33 kcal/mol ile van der Waals enerjisinden gelmektedir (Tablo 4.28). Bu konformasyonun kararlı hale gelmesinde Phe-Yan zinciri ve Phe-Ana zinciri arasındaki etkileşmenin önemi büyüktür ve bu etkileşme enerjisi -1.60 kcal/mol hesaplanmıştır (Tablo 4.27).

Teorik konformasyon analizi sonucu belirlenen konformasyon durumlarından en kararlı duruma karşılık gelen konformer, Gaussian03 programına tanıtılıp daha sonra bu en düşük enerjili konformer, ab-initio hesaplamalarından DFT (Density Functional Theory) yöntemi, B3LYP fonksiyonu, 6-31++G(d,p) baz seti ile geometri optimizasyonu hesaplatılarak, molekülün temel titreşim dalga sayıları elde edilmiştir. Serbest halde 37 atomlu Cyclo(His-Phe) dipeptidi $3N-6=105$ tane temel titreşim dalga sayısına sahiptir. Geometri optimizasyonu sonucu yan zincire ait elde edilen geometrik yapı, konformasyon analizi sonucu elde edilen yapının benzeridir (Şekil 4.25). Toplam enerjinin titreşim kiplerine dağılımı(TED) PQS ve SQM programlarıyla hesaplanılarak her bir temel titreşim dalga sayısına karşılık gelen titreşim modları belirlenmiştir. Çalışmanın deneysel kısmında Cyclo(His-Phe) dipeptidinin oda sıcaklığında katı fazda

ve farklı bölgelerde NRS 3100 spektrometre kullanılarak Raman spektrumları kaydedilmiştir. Jasco 300E FT-IR spektrometre (2cm^{-1} çözünürlükte) ile dipeptide ait IR soğurma spektrumu kaydedilmiştir. Harmonik yaklaşıklıkla hesaplanan temel titreşim dalga sayılarını deneysel dalga sayılarına yaklaştırabilmek için ikili ölçek çarpanları kullanılmıştır [33].

Teorik hesaplanan dalga sayıları ve deneysel frekanslar karşılaştırmalı olarak Tablo 4.33’da verilmiştir.

En kararlı konformere karar verebilmek için Cyclo(His-Phe) dipeptidi üzerine Teorik Konformasyon Analizi Metodu uygulanmıştır. Cyclo(His-Phe) dipeptidinin başlangıç konformasyonları temel bileşenlerinin en düşük enerjili yapılarının birleşimiyle elde edilmiştir. Çalışmanın bu kısmında diketopiperazine halkası 2,5-diketopiperazine [59] molekülünün kristalografik çalışmasına göre düzlemsel kabul edilmiştir. Cyclo(His-Phe) dipeptidinin konformasyonlarının enerjisi χ_1 , χ_2 , χ_3 , χ_4 [30] yan zincir dihedral açılarının fonksiyonlarına bağlı olarak hesaplanmıştır. Dipeptidin kararlı konformasyonlarının yan zincir artıklarının göreceli pozisyonları elde edilmiştir. Elde edilen en kararlı konformasyon Cyclo(His-Phe) dipeptidinin başlangıç konformasyonu olarak kullanıldıktan sonra en kararlı konformasyonun geometrisi Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi kullanılarak optimize edilmiştir. Geometri optimizasyonu sonucunda halka yapının bükük (boat) konformasyonda olduğu gösterilmiştir.

DFT metodu ile geometri hesaplamaları için Diketopiperazine (DKP) halkasının düzlemsel (planar) ve bükük (boat) formu için ayrı ayrı hesaplamalar yapılmış ve DFT hesaplamaları sonucu bükük konformasyonun düzlemsel konformasyondan enerjiye bağlı olarak daha kararlı olduğu hesaplanmıştır.

Cyclo(His-Phe) dipeptidinin en düşük enerjili konformasyonunun diketopiperazine halkasının dihedral açılarının elde edilen değerleri Tablo 4.30’de gösterilmiştir. Cyclo(His-Phe) dipeptidinin monomerik ve dimerik formlarının en düşük enerjili konformasyonlarının optimize edilmiş geometrik parametreleri 2,5-diketopiperazine kristal çalışmaları [59], cyclo-(L-Histidyl-L-Aspartyl) trihydrate

[60], ve cyclo(histidyl-histidyl) [61] dipeptidinin hesaplanan değerleri ile karşılaştırmalı olarak Tablo 4.31’de verilmiştir. Cyclo(His-Phe) dipeptidinin monomerik formunun en düşük enerjili konformasyonunun enerji değerleri DFT/B3LYP fonksiyonu ve 6-31G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri ile hesaplanmış olup Tablo 4.32’ de verilmiştir. DFT hesaplamalar ile bükük konformasyonun düzlemsel konformasyondan enerjiye bağlı olarak daha kararlı olduğu hesaplanmıştır. Düzlemsel konformerin enerjisi bükük konformerin enerjisi ile karşılaştırıldığında 43.93 kcal/mol (DFT-B3LYP/6-31G(d,p)) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hesaplanan yapının gaz fazında tek moleküle dayandığı ve sulu çözeltide ve katı halde gerçekleşen hidrojen bağı gibi moleküller arası kuvvetlerin hesaba alınmadığının dikkat edilmesi önemlidir. Şekil 4.25 monomerik Cyclo(His-Phe) dipeptidinin bükük ve düzlemsel formlarının en düşük enerjili konformasyonlarını göstermektedir.

Cyclo(His-Phe) dipeptidinin dimerik formlarının (I-III) dört düşük enerjili konformerinin geometrik yapıları DFT hesaplamalarıyla elde edilmiştir ve Şekil 4.29 da verilmiştir. Üç düşük enerjili dimerlerin (I-III) enerjileri DFT/B3LYP/6-31G(d,p) teori seviyesi ile elde edilmiştir ve enerjileri $E = -1193213.5670458$ kcal/mol (I), $E = -1193206.9488281$ kcal/mol (II), $E = -1193203.4004681$ kcal/mol (III) olarak hesaplanmıştır. Dimer I yapısında, peptid bağındaki N-H grubunun hidrojen atomu diketopiperazine’ nin C=O grubunun oksijen atomu (17O...59H) (1.856 Å) ile ve diketopiperazine’nin C=O grubunun oksijen atomu ile peptid bağının N-H grubunun hidrojen atomu (19H...55O) (1.855 Å) hidrojen bağı etkileşmesi yapar. Üç düşük enerjili konformasyonların dimerik formlarının (I-III) moleküller arası hidrojen bağları Tablo 4.35 verilmiştir. Katı halde Cyclo(His-Phe) için deneysel Raman ve IR spektrumları Şekil 4.26’ da gösterilmiştir. Tablo 4.33’de hesaplanan ve deneysel dalga sayıları (cm^{-1}) ve Cyclo(His-Phe)’nin titreşim modlarının toplam enerji dağılımı (TED) ve Dimer I’ in hesaplanan dalga sayıları verilmiştir.

Cyclo(His-Phe)’nin titreşimsel band işaretlemesi hesaplanan dalga sayıları ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır ve dötereye bağlı olarak dalga sayısındaki kayma araştırılmıştır (Tablo 4.33). İşaretlemeler için benzer gruplu farklı poliatomik moleküller ve amino asitler için literatürde bulunan kaynaklardan yararlanılmıştır [61,70]. 6-31G(d,p) ve 6-31++G(d,p) baz setleri kullanılarak hesaplanan IR

spektrumları katı Cyclo(His-Phe) dipeptidinin deneysel IR spektrumu ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.27’de verilmiştir.

Cyclo(His-Phe) dipeptidinin üç N-H gerilme titreşimleri IR ve Raman spektrumunda nispeten zayıftır ve bu bantlar 3327 cm^{-1} (IR), 3159 cm^{-1} (R) ve 3147 cm^{-1} (IR) de işaretlenmiştir. Teorik hesaplamalardan bu titreşimler monomerik Cyclo(His-Phe) için 3506 cm^{-1} and 3428 cm^{-1} ve 3330 cm^{-1} (6-31(d,p)), 3503 cm^{-1} , 3423 cm^{-1} ve 3343 cm^{-1} (6-31++(d,p)) ve dimerik Cyclo(His-Phe) için $3506\text{-}3506\text{ cm}^{-1}$, $3334\text{-}3331\text{ cm}^{-1}$ ve $3148\text{-}3107\text{ cm}^{-1}$ (6-31(d,p)) hesaplanmıştır. Katı Cyclo(Gly-Val) için deneysel sonuçları hesaplanan monomerik dipeptidin sonuçlarından daha çok hesaplanan dimerik formun sonuçlarına daha yakındır. Dötere için, $\nu(\text{ND})$ titreşimler monomerik dipeptid için 2576 , 2509 ve 2440 cm^{-1} hesaplanmıştır. Teorik izotopik oran $\nu(\text{D})/\nu(\text{H})$ değeri için 0.74 ve 0.73 dür. Literatürdeki atıf alan izotopik oranlarla karşılaştırdığımızda son derece uyumludur.

Bu çalışmada $\nu_{\text{C=O}}$ gerilme titreşimleri Cyclo(His-Phe) dipeptidinin monomerik formu için 1728 cm^{-1} ve 1717 cm^{-1} ve dimerik formu için $1719\text{-}1718\text{ cm}^{-1}$ ve $1695\text{-}1665\text{ cm}^{-1}$ hesaplanmıştır. Rippon ve arkadaşları tarafından [71] L-proline için bu titreşimler 1643 (R) cm^{-1} and 1645 (IR) cm^{-1} de işaretlenmiştir. Bu çalışmada katı Cyclo(His-Phe) dipeptidinin titreşimsel spektrumunda bu bandlar 1669 cm^{-1} (IR) ve 1654 cm^{-1} (IR), 1655 cm^{-1} (R) de gözlenmiştir. Cyclo(His-Phe) dipeptidinin monomerik formunun hesaplanan değerleri ile titreşimsel dalga sayıları karşılaştırıldığında önemli miktarda azalma gözlenmiştir. Bu diketopiperazine’nin C=O grubunun oksijen atomu ile peptid bağının N-H grubundaki hidrojen atomu arasındaki moleküller arası hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. $\text{C}_\alpha\text{-H}$ açılı bükülme titreşimi [72] referansına göre 1251 cm^{-1} Raman bandına işaretlenmiştir bu mod monomerik Cyclo(His-Phe) dipeptidi için 1244 cm^{-1} ve 1236 cm^{-1} de hesaplanmıştır.

Amid II bandı N-H düzlem içi açılı bükülme ve C=O gerilme titreşimlerinin küçük katkılarıyla C-N düzlemdışı gerilmesinden ibarettir. Bu band katı Cyclo(His-Phe) dipeptidinin Raman spektrumunda 1511 cm^{-1} ve IR spektrumunda 1507 cm^{-1} gözlenmiştir ve cyclo(Asp-Asp) , cyclo(L-Ala-L-Ala) and cyclo(Gly-Gly) [73, 74, 75] nin titreşimsel spektrumlarıyla uyumlu ν_{CN} gerilme moduna işaretlenmiştir.

Cyclo(His-Phe) dipeptidi için B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen ortalama mutlak sapmalar, standart sapmalar ve karekök ortalamalar sırasıyla 18.4118 ve 21.2353, 20.0986 ve 20.7640, 40.1973 ve 41.5281 değerlerindedir.

B3LYP/6-31G(d,p) metodu ile elde edilen korelasyon katsayısı (r) 0.9993, determinasyon katsayısı 0.9986 ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodu ile elde edilen korelasyon katsayısı 0.9993, determinasyon katsayısı 0.9986. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen korelasyon katsayısı 0.9993 değerinde olması hesaplanan ile gözlenen titreşim frekansları arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğunu göstermektedir. B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-31++G(d,p) metodları ile elde edilen belirlilik (determinasyon) katsayılarının (r^2) sırasıyla 0.9986 değerinde olması hesaplanan ile gözlenen titreşim frekansları arasında doğrusal bağımlılığın kuvvetli olduğunu göstermektedir.

Yapılan literatür taraması sonucunda bugüne kadar serbest yapıdaki Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin monomer ve dimer formları ile ilgili herhangi bir teorik ve spektroskopik çalışmaya rastlanılmamıştır. Antibiyotikler, toksinler ve hormonlar olmak üzere çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip olan ve bazı ilaçların yapımında kullanılan Cyclo(Gly-Val), Cyclo(Gly-Leu) ve Cyclo(His-Phe) dipeptidlerinin en kararlı konformasyonları teorik ve deneysel spektroskopik yöntemler kullanılarak hesaplanan çalışmamız orijinal bir çalışmadır.

KAYNAKLAR

- [1]. LOPEZ-CORCUERA, B., ARAGON, C., GEERLINGS, A., 2001, Regulation of glycine transporters, *Biochemical Society Transactions* , 29 (6), 742-5.
- [2]. ROSE, M.L., MADREN, J., BUNZENDAHL, H., THURMAN, G.R., 1999, Dietary glycine inhibits the growth of B16 melanoma tumors in mice, *Carcinogenesis*, 20 (5),793–798.
- [3]. SENTHILKUMAR, R., NALINI, N., 2004, Glycine Modulates Lipid And Lipoprotein Levels In Rats With Alcohol Induced Liver Injury, *Internet Journal of Pharmacology*, 2 (2)
- [4]. HERESCO-LEVY, U., ERMILOV, M., LICHTENBERG, P., BAR, G. AND JAVITT, D.C., 2004, High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia, *Biol Psychiatry*, 55, 165–171.
- [5]. SANDRA, F.E., EMMA, F., CATHY, F., 1999, Beneficial Effects of Glycine (Bioglycin) on Memory and Attention in Young and Middle-Aged Adults, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19 (6), 506-512.
- [6]. RAMACHANDRAN, E., NATARAJAN, S., 2009, Synthesis of L-valine crystals, *Cryst. Res. Technol.*, 44 (6), 641 – 646.
- [7]. CORZO, A., MORAN, E. T., JR., AND HOEHLER, D., 2004, Valine Needs of Male Broilers from 42 to 56 Days of Age, *Poultry Science*, 83, 946–951.
- [8]. WILSON, F.A., SURYAWAN, A., GAZZANEO, M.C. , ORELLANA, R.A., NGUYEN, H.V., DAVIS, T.A., 2010, Stimulation of muscle protein synthesis by prolonged parenteral infusion of leucine is dependent on amino acid availability in neonatal pigs, *J. Nutr. February*, 140 (2), 264-270.

- [9]. Columbia Electronic Encyclopedia, 6th Edition, 10/1/2009
- [10]. NISHIO, Y., KAKIZOE, T., OHTANI, M., SATO, S., SUGIMURA, T., FUKUSHIMA, S., 1986, L-isoleucine and L-leucine: tumor promoters of bladder cancer in rats, *Science*, 231 (4740), 843-845.
- [11]. TORIZUKA, T., CLAVO, A.C., WAHL, R.L., 1997, Effect of hyperglycemia on in vitro tumor uptake of tritiated FDG, thymidine, L-methionine and L-leucine, *J Nucl Med.*, 38(3), 382-6.
- [12]. ZANCHI, N.E., NICASTRO, H., LANCHA, A.H., JR., 2008, Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations of in vitro and in vivo studies, *Nutrition & Metabolism*, 17, 5:20.
- [13]. FUNABIKI, R., YAGASAKI, K., HARA, H., NYUMURA, N., YOSHIZAWA, F., SAITO, K., 1992, In vivo effect of L-leucine administration on protein synthesis in mice, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 3 (8), 401-407.
- [14]. KING, N., SULEIMAN, M.S., 2001, L-leucine transport in rat heart under normal conditions and effects of a simulated hypoxia, *Mol Cell Biochem*, 221 (1-2), 99-108.
- [15]. BLUMENKRANTZ, M. J., SHAPIRO, D. J., SWENDSEID, M. E., KOPPLE, J. D., 1975, Histidine Supplementation for Treatment of Anaemia of Uraemia, *British Medical Journal*, 2, 530-533
- [16]. LAJTHA, A., *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, 2007, ISBN: 978-0-387-30342-0
- [17]. SITTON, N.G., DIXON, J.S., ASTBURY, C., FRANCIS, R. J., BIRD, H.A., WRIGHT, V., 1988, Kinetic investigations into the possible cause of low serum histidine in rheumatoid arthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases*, 47, 48-52.

- [18]. GERBER, D.A., 1975, Low Free Serum Histidine Concentration in Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Clinical Investigation*, 55, 1164-1173.
- [19]. Maryland Medical Center Üniversitesi, <http://www.umm.edu/altmed/>
[Ziyaret Tarihi :05 Aralık 2009]
- [20]. CAMACHO, F., MAZUECOS, J., 1999, Treatment of Vitiligo With Oral and Topical Phenylalanine: 6 Years of Experience, *Archives of Dermatology*, 135(2), 216-217.
- [21]. REUSS, S., WEISS, C., BAYERL, C., 2006, Phenylalanine and UVA for Vitiligo patients: probability of an effective treatment, *Med Hypotheses*, 67 (1), 199-200.
- [22]. STORM, D.R., ROSENTHAL, K.S., SWANSON, P.E., Polymyxin and Related Peptide Antibiotics, *Annual Review of Biochemistry*, 46, (1977), 723-763.
- [23]. KONDO, F., MATSUMOTO, H., YAMADA, S., ISHIKAWA, N., ITO, E., NAGATA, S., UENO, Y., SUZUKI, M., HARADA, K., 1996, Detection and identification of metabolites of microcystins formed in vivo in mouse and rat livers, *Chem. Res. Toxicol.*, 9, 1355-9.
- [24]. DUAX, W.L., GRIFFIN, J.F., LANGS, D.A., SMITH, G.D., GROCHULSKI, P., PLETNEV, V., IVANOV, V., 1996, Molecular structure and mechanisms of action of cyclic and linear ion transport antibiotics, *Biopolymers*, 40(1), 141-55.
- [25]. YIOTAKIS, A., LECOQ, A., VASSILIOU, S., RAYNAL, I., CUNIASSE, P., DIVE, V., 1994, Cyclic peptides with a Phosphinic Bond as potent inhibitors of a Zinc Bacterial Collagenase, *J. medic. Chem.*, 37, 2713.
- [26]. VAN DER MERWE, E., HUANG, D., PETERSON, D., KILIAN, G., MILNE, P.J., VAN DE VENTER, M., FROST, C., 2008, The synthesis and anticancer activity of selected diketopiperazines, *peptides* 29, 1305– 1311.

- [27]. MCCLELAND, K., MILNE, P. J., LUCIETO, F. R., FROST, C., BRAUNS, S. C., VAN DE VENTER, M., PLESSIS, J.D., DYASON, K., 2004, An investigation into the biological activity of the selected histidine-containing diketopiperazines cyclo(His-Phe) and cyclo(His-Tyr), *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56, 1143-1153.
- [28]. SUZUKI, T., SAKURADA, T., TADANO, T., KISARA, K., SASAKI, Y., SUZUKI, K., 1981, Effect of cyclic dipeptides containing histidine on pentobarbital narcosis, *J Pharmacobiodyn.*, 4(5), 377-379.
- [29]. WALTER, R., RITZMANN R.F., HEMENDRA, N. B., FLEXNER, L.B., 1979, Prolyl-leucyl-glycinamide, cyclo(leucylglycine), and derivatives block development of physical dependence on morphine in mice, *Neurobiology Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 76(1), 518-20.
- [30]. GODJAEV, N.M., MAKSUMOV, I.S., ISMAILOVA, L.I., 1983, *J.Chem.Struc.* (Russian), 24, 147- 152.
- [31]. Gaussian03 , (Revision B.04), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2003).

- [32]. PQS Version 3.1, Parallel Quantum Solutions, 2013 Green Acres Road, Suite A Fayetteville, Arkansas 72703, USA, 2004.
- [33]. BALCI, K., AKYÜZ, S., 2008, A vibrational spectroscopic investigation on benzocaine molecule, *Vibrational Spectroscopy*, 48, 215-228.
- [34]. SMITH, E., DENT, G., 2005, *Modern Raman Spectroscopy – A Practical Approach*, John Wiley & Sons, England, ISBN: 978-0-471-49794-3
- [35]. NAKAMATO, K., 1986, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, U.S.A., ISBN: 0-471-01066-9
- [36]. STUART, B. H. , GEORGE, B., MCINTYRE, P., 1996, *Modern Infrared Spectroscopy* , John Wiley & Sons, England, ISBN: 978-0471959175
- [37]. WILSON, E.B., DECIUS, J.C., CROSS, P.C., 1980, *Molecular Vibrations: The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*, Dover Publications , ISBN: 978-0486639413
- [38]. *The Rotation / Vibration Spectrum of HCl*, University of Florida Department of Chemistry, http://itl.chem.ufl.edu/4411L_f00/hcl/hcl_il.html, [Ziyaret Tarihi: 02.11.2010].
- [39]. LEWARS, E., 2004, *COMPUTATIONAL CHEMISTRY : Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Kluwer Academic Publishers, Moscow, ISBN: 1-4020-7285-6
- [40]. ATKINS, P.W., FRIEDMAN, R.S., 1997, *Molecular Quantum Mechanics*, Third Edition, Oxford University Press, Malta, 0-19-855948-8
- [41]. KING, G.W., 1964, *Spectroscopy and Molecular Structure*, Holt, Rinehart & Winston

- [42]. FORESMEN, J.B., FRISCH, A.E., 1996, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian, Pittsburgh, p114., 0-9636769-3-8
- [43]. HINCHLIFFE, A.U., Manchester; M60 1D, UK John Willey and Sons P55
- [44]. FORESMEN, J.B., FRISCH, A.E., 1995-96, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian, Pittsburgh, p,114,115 0-9636769-3-8
- [45]. http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_dft.htm , [Ziyaret Tarihi: 02.12.2010]
- [46]. http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_semiempirical.htm,
[Ziyaret Tarihi: 02.12.2010]
- [47]. TRYFONA, T., BUSTARD, M. T., 2005, Fermentative production of lysine by *Corynebacterium glutamicum*: transmembrane transport and metabolic flux analysis, *Process Biochemistry*, 40, 499-508.
- [48]. ELMORE, D.T., FARKAS, E., PENKE, B., SOVAGO, I., TOTH, G., VARADI, G., ZARANDI, M., DAVIES, J.S., 2007, *Amino Acids, Peptides and Proteins*, The Royal Society of Chemistry, UK, ISBN: 978-0-85404-252-4
- [49]. BARRETT, G.C., ELMORE, D.T., 2004, *Amino Acids and Peptides*, The press Syndicate of The University of Cambridge, United Kingdom, ISBN 0-521-46827-2
- [50]. GARRETT, R.H., GRISHAM, C.M., 1999, *Biochemistry*, 2nd Edition, ISBN: 9780030223181
- [51]. <http://www.ctf.edu.tr/anabilimdallari/pdf/165/Aminoasitler.pdf>,
[Ziyaret Tarihi: 05.12.2010]
- [52]. <http://www2.aku.edu.tr/~mkonuk/aasitler.pdf> , [Ziyaret Tarihi: 05.12.2010]

- [53]. <http://www.ccp4.ac.uk/html/pdbformat.html#part1ref>,
[Ziyaret Tarihi: 08.12.2010]
- [54]. web.itu.edu.tr/~acihan/gkII/28d_biokimya.ppt, [Ziyaret Tarihi: 08.12.2010]
- [55]. GOCA, N., ŞAHİN, Y., 1993, *Molekülün Yapısı*, 2. Cilt, Atatürk Üniversitesi, Erzurum
- [56]. ŞAHİN, Y., GOCAYEV, N., 2008, *Molekülün Yapısı ve Özellikleri*, 1.Cilt, Nobel Bilim ve Araştırma Merkezi, ISBN: 978-605-395-106-3
- [57]. <http://web.sakarya.edu.tr/~toplan/elektrikselmalzemeler3.pdf>,
[Ziyaret Tarihi: 15.12.2010]
- [58]. MOMANY, F.A., MCGUIRE, R.F., BURGESS, A.W., SCHERAGA, H.A., 1975, Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids, *J. Phys. Chem.*, 79, 2361-2381.
- [59]. COREY, R.B ., 1938, The Crystal Structure of Diketopiperazine, *J. Am. Chem. Soc.*, 60 (7), 1598-1604.
- [60]. RAMANI, R., VENKATESAN, K., MARSHLD, R.E., 1978, Crystal structure and conformation of the cyclic dipeptide cyclo-(L-histidyl-L-aspartyl) trihydrate, *J. Am. Chem. Soc.*, 100(3), 949-953.
- [61]. ABIRAM, A., KOLANDAIVEL, P., 2009, Switching conformation of cyclo(histidyl-histidyl) dipeptide: dynamics and density functional theory study, *Mol. Simulat.*, 35(5), 409-418.

- [62]. KUMAR, S., RAI, A.K., SINGH, V.B., RAI, S.B., 2005, Vibrational spectrum of glycine molecule, *Spectrochim. Acta A*, 61, 2741-6.
- [63]. JR LIMA, J.A., FREIRE, P.T.C., LIMA, R.J.C., MORENO, A.J.D., MENDES, J., MELO, F.E.A., 2005, Raman scattering of L-valine crystals, *J. Raman Spectrosc.*, 36(11), 1076-1081.
- [64]. SINGH, P., BHRARA, K., SINGH, G., 2008, Adsorption and kinetic studies of L-leucine as an inhibitor on mild steel in acidic media, *Applied Surface Science* 254, 5927–5935.
- [65]. FILHO, P. F. F., FREIRE, P. T. C., LIMA, K. C. V., FILHO, J. M., MELO, F. E. A., 2008, High Temperature Raman Spectra of L-Leucine Crystals, *Brazilian Journal of Physics*, 38(1).
- [66]. CHEAM, T.C., AND KRIMM, S., 1984, Vibrational analysis of crystalline diketopiperazine--I. Raman and i.r. spectra, *Spectrochimica Acta*, 40(6), 481 - 501.
- [67]. BAEL, M. K. V., SMETS, J., SCHOONE, K., HOUBEN, L., MCCARTHY, W. , LUDWIK, A., NOWAK, M. J., MAES, G., 1997, Matrix-isolation FTIR studies and theoretical calculations of hydrogen-bonded complexes of imidazole. A comparison between experimental results and different calculation methods, *J. Phys.Chem. A*, 101(13), 2397-2413.
- [68]. JAMES, C., RAVIKUMAR, C., JAYAKUMARA, V. S., JOE, I. H., 2009, Vibrational spectra and potential energy distributions for 1-benzyl-1H-imidazole by normal coordinate analysis, *J. Raman Spectrosc.*, 40(5), 537-545.
- [69]. CELIK S., AGAEVA G., OZEL, A. E., AKYUZ, S., 2008, Three- Dimensional Structure of The Cyclic Dipeptides, *Journal of Qafqaz University*, 23, 97-102.
- [70]. SLETTEN, E., *J.Amer.Chem.Soc.*, 92, (1970), 172-178.

- [71]. RIPPON, W.P., KOENIG, K.J., WALTON, A.G., 1970, Raman spectroscopy of proline oligomers and poly-L-proline , *J.Am Chem.* 92, 7455-9.
- [72]. MENDHAM, A.P., DINES, T.J., SNOWDEN, M. J., WITHNALL, R., CHOWDHRY, B. Z., 2009, IR/Raman spectroscopy and DFT calculations of cyclic di-amino acid peptides. Part III: comparison of solid state and solution structures of cyclo(L-Ser-L-Ser), *J. Raman Spectrosc.*, 40(11), 1508-1520.
- [73]. MENDHAM, A.P., DINES, T.J., WITHNALL, R., MITCHELL, J.C., CHOWDHRY, B.Z., 2009, Vibrational spectroscopic studies of the structure of di-amino acid peptides. Part II: cyclo(L-Asp-L-Asp) in the solid state and in aqueous solution, *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(11), 1498- 1507.
- [74]. MENDHAM, A.P., DINES, T.J., SNOWDEN, MARTIN J., CHOWDHRY, B. Z., AND WITHNALL, R., 2009, Vibrational spectroscopy and DFT calculations of di-amino acid cyclic peptides. Part I: cyclo(Gly-Gly), cyclo(L-Ala-L-Ala) and cyclo(L-Ala-Gly) in the solid state and in aqueous solution, *Journal of Raman Spectroscopy*, 40 (11), 1478- 1497.
- [75]. R. L. BOWMAN, M. KELLERMAN, W. C. JOHNSON JR, 1983, Optical Properties of Cyclic Dimers of Amino Acids: An Experimental and Theoretical Study, *Biopolymers*, 22, 1045-1070.

ÖZGEÇMİŞ

03.08.1983 İstanbul Bakırköy doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi 1989-1997 yılları arasında Tevfik Bey İlköğretim okulunda, lise öğrenimimi 1997-2000 yılları arasında İstanbul Esenyurt lisesinde tamamladım. Lisans öğrenimimi 2000-2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümünde tamamladım. Fizik Bölümünü ilk on içerisinde mezun olarak tamamladım. Yüksek Lisans öğrenimimi 2004-2007 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Atom ve Molekül Fiziği Programında tamamladım. 2007 yılında, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünün, Fizik Anabilim Dalı, Atom ve Molekül Fiziği Programında Doktora öğrenimime başladım. 2007 yılından itibaren İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik – Elektronik Mühendisliği Bölümünde Öğretim görevlisi olarak görev yapmaktayım.