

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**İMİDAZO [1 , 2 - α] PİRİDİNİLETİLBENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN
YAPI - ANTIÜLSER AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN ELEKTRON
TOPOLOJİK METODU İLE İNCELENMESİ**

**TEZİ HAZIRLAYAN
ABDÜLKADİR YÖRÜK
(DOKTORA TEZİ)**

YÖNETİCİ : PROF. DR. ANATOLY DİMOGLO

VAN - 1997

67927

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda "DOKTORA TEZİ" olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

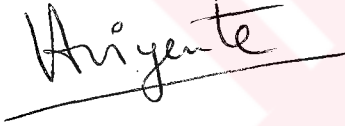
24.12.1997

Jüri Başkanı :



Prof. Dr. ANATOLY DİMOGLO
Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik Fakültesi
Öğretim Üyesi

Üye:



Prof. Dr. VİKTORYA AVİYENTE
Boğaziçi Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü Başkanı

Üye:



Doç. Dr. TEREZA VARNALI
Boğaziçi Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	: GİRİŞ VE LİTERATÜR BİLDİRİMİ	1
	1.1. Elektron - Topoloji (E.T.) Hakkında Genel Bilgiler	1
	1.2. Antiülser İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler	5
BÖLÜM 2	: MATERYAL VE METOD	8
	2.1. Materyal	8
	2.2. Metod	11
	2.2.1. Konformasyon Analiz	12
	2.2.2. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar	23
	2.2.2.1. CNDO/2 Metodu	27
	2.2.2.2. Geliştirilmiş Hückel Metodu	29
	2.3. Elektron Topolojik (E.T.) Metod	31
BÖLÜM 3	: BULGULAR	34
BÖLÜM 4	: SONUÇ VE TARTIŞMA	61
KAYNAKLAR	:	73
ÖZET	:	77
SUMMARY	:	78
ÖZGEÇMİŞ	:	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Bazı antiülser aktiviteye sahip bileşiklerin tipleri	6
Şekil 2.1.	Moleküldeki etkileşimler	13
Şekil 2.2.	Bağ gerilmesi	14
Şekil 2.3.	Bağ uzunluğu - Titreşim enerjisi grafiği	15
Şekil 2.4.	Bağ bükülmesi	16
Şekil 2.5.	Düzlemde bükülme enerjisi	17
Şekil 2.6.	Hookerian potansiyeli	18
Şekil 2.7.	Bağ burkulması	19
Şekil 2.8.	Burkulma enerjisinin periyodik fonksiyonu	19
Şekil 2.9.	Burkulma potansiyel enerji grafikleri	20
Şekil 2.10.	İ ve J atomları arasındaki etkileşim	21
Şekil 2.11.	Atomlar arasındaki bağ mesafesinin değişimi	21
Şekil 2.12.	Üç boyutlu elektron - topolojik matrisin gösterimi	31
Şekil 2.13.	Elektron - Topolojik metodun akış diyagramı	33
Şekil 3.1.	Aktif N1 bileşiğinin uzaydaki görünümü	58
Şekil 3.2.	İnaktif N12 bileşiğinin uzaydaki görünümü	58
Şekil 3.3.	Aktif N13 bileşiğinin uzaydaki görünümü	59
Şekil 3.4.	İnaktif N21 bileşiğinin uzaydaki görünümü	59
Şekil 3.5.	Aktif N49 bileşiğinin uzaydaki görünümü	60
Şekil 4.1.	Antiülser ilaç olarak kullanılan Cimetidin bileşiği	61
Şekil 4.2.	Antiülser ilaç olarak kullanılan Ranitidin bileşiği	61
Şekil 4.3.a	İnaktif N12 bileşiğinin uzaydaki gösterimi	64
Şekil 4.3.b.	Aktif N49 bileşiğinin uzaydaki gösterimi	65
Şekil 4.4.	Aktif N2 (Şekil 4.5) bileşiğinin ETMC'si	66
Şekil 4.5.	Aktif fragmentin kontrol bileşiği (N1) üzerinde gösterimi ve bunların ETSA'sı	67
Şekil 4.6.	Aktif fragmenti bulunduran örnek aktif bileşikler	68
Şekil 4.7.	Aktif fragmenti bulundurmayan örnek aktif bileşikler	68
Şekil 4.8.	Teorik ve deneysel antiülser aktiviteleri arasındaki korelasyon grafiği	72

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 2.1.	İmidazo [1,2- α] Piridiniletibenzoksazollerin fiziksel verileri	8
Tablo 2.2.	Bazı semiempirical moleküler orbital yöntemleri	24
Tablo 3.1.	N1 bileşiğinin moleküler mekanik değerleri	34
Tablo 3.2.	N1 bileşiğinin CNDO/ 2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri	36
Tablo 4.1.	Yapıları incelenen kimyasal bileşik serisine ait aktif fragmetteki atom yükleri ve moleküllerin enerjileri ve dipol momentler	62
Tablo 4.2.	Tam regrasyon için varyans analizi	70
Tablo 4.3.	H2 - Alıcı antagonist aktivite inhibitörü için sonuçları belirleyen model	70
Tablo 4.4.	Tahmini katsayıları için korelasyon matrisi	71

TEŐEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalıőmamda, danıőmanlıđını yürüten ve her konuda bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr. ANATOLY DİMOGLO' na ve bilgi ve tecrubesi ile bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. YAHYA GÜZEL'e ve tezin son şeklini almasında değerli önerileri ile katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. VİKTORYA AVİYENTE ve Doç. Dr. TEREZA VARNALI'ya en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZ

İmidazo [1,2 - α] piridiniletılbenzogsazol türevlerinin yapı - antıstres ülser aktivıteleri arasındaki ilişki elektron - topolojik metod ile incelendi. 36'sı aktif ve 33'ü inaktif olmak üzere toplam 69 tane bileşik üzerinde çalışıldı. Serideki bileşiklerin yapı aktivite ilişkisini açıklayan aktif fragmentler çıkarıldı. Statgraf 7.0 istatistik programı çalıştırılarak, fragmentlerdeki atomların ve aktiviteye etki eden diğer faktörlerin (Homo - Lumo enerjileri , dipol mometleri vb.) herbirinin aktiviteye katkıları nicel yapı - aktivite ilişkisi tesbit edildi. Böylece yeni aktif bileşiklerin dizayn ve sentezine ışık tutuldu.

ABSTRACT

Structure - activity consideration of a series of imidazo [1,2 - α] pyridinylbenzoxazoles have been investigated for anti - stress ulcer activity with Electron - Topological method. A series of 69 compounds including 36 actives and 33 inactives was studied. The responsible fragments explaining quantitative structure-activity relationship of these compounds were determined. By using Statgraph 7.0, the atoms in the fragments, the other factors effecting the activity (Homo-Lumo energies, Dipol moments, etc.) and the contributions of each factor of the activity were discussed. So, the design and synthesis of new compounds were exhibited.

BÖLÜM I

GİRİŞ VE LİTERATÜR BİLDİRİMİ

Kimyasal bileşikler canlı sağlığı ve hastalıkların tedavisinde çok önemli olan tıbbi ilaçların sentezinde kullanılırlar. Hekimlik açısından kimya, başlangıçta sadece tabiatta bulunan ve ilaç olarak sınırlı ölçüde kullanılan bazı bileşiklerden ibaretti. Günümüzde ise kimya, tıbbın vazgeçemediği önemli bir bilim dalıdır.

Modern bir reçete el kitabına bakıldığında, ilaçların ancak yüzde 25'inin doğal maddelerden hazırlandığı görülür. Bunlar, çeşitli bitkilerden hazırlanmış özütler, şuruplar ve esanslardır. Diğer ilaçlar ise doğada bulunmayan ve kimyanın yardımıyla hazırlanan sentetik ilaçlardır. İlk sentetik ilaç yaklaşık yüz yıl önce hazırlanmıştır Romatizmal hastalıklara iyi geldiği bilinen salisilik asit 1874 yılında , fenolden yola çıkılarak sentezlenmiştir (Vlasov Tübitak yayınları,3.Basım).

Kimyacı ve hekimlerin yalnızca belli bir ilacın belli bir hastalığa iyi geldiğini bilmekle kalmayıp, onun nasıl etki ettiğinin ve hastalıklarla mücadelesinin kimyasal mekanizmasının nasıl olduğunun açıklanabilmesi, günümüz modern kimyasında önemli bir problemdir (Fujita 1984).

1.1 Elektron Topoloji (ET) hakkında genel bilgiler

Kimyasal bileşiklerin yapıları ile özellikleri arasındaki ilişki uzun süreden beri incelenmektedir. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda molekül yapısı ve biyolojik aktivite arasındaki ilişki özel bir önem arz etmekte ve ayrı bir dal oluşturarak hızla gelişmektedir.

Böyle bir yaklaşım yaklaşık 20 yıldan beri incelenmektedir. Bu alandaki çalışmalar “yapı aktivite ilişkisi” (structure-activity relationship, SAR) ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi”

(quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. QSAR yaklaşımlarının tam olarak gelişmesi ve etkin sonuçlara ulaşması ancak bilgisayarların kullanımının yaygınlaşmasıyla mümkün olmuş ve bugün için oldukça ileri bir seviyeye ulaşmıştır.

Biyolojik aktif moleküllerin iç etkileşim mekanizmasının tam olarak açıklanması oldukça zordur. QSAR yaklaşımlarının önemli bir özelliği de problemin en zor olan bu kısmını çözmektir. Bir molekül içerisindeki iç etkileşimler bizim için bir siyah kutu içinde gerçekleşen olaylar gibidir. Moleküle aktivite kazandıran fragment nedir? Bu fragmentte hangi atomlar bulunmaktadır? Bu atomların yükleri ve aralarındaki mesafeler ne kadardır? Fragmentteki her bir atomun aktiviteye katkısı ne kadardır? Bu sorular QSAR' nin cevaplandırmaya çalıştığı konulardır. Molekülün biyolojik aktivitelerinin ne olduğu ve etkileşimlerin nasıl olduğu detaylı olarak bilinmese bile; bir bileşik serisi üzerinde daha önce deneysel olarak elde edilen aktivite verilerinden çıkarak, bir çok hesaplamalar sonucunda moleküllerin teorik aktiviteleri hesaplanır. Deneysel aktivitelerle teorik aktiviteler arasındaki yakınlık derecesi, bizim bu moleküllerin yapı-aktivite ilişkisini açıklamada öngördüğümüz fragment veya fragmentlerin doğruluk derecesini gösterir.

Biyolojik aktivitenin kesin bir tarif ve tayin metodu yoktur. Ancak bu konuda birçok deneysel metodlar mevcuttur. Moleküllerin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan en önemli özelliklerini belirlemek için onların konformasyonlarının belirlenmesi ve uygun bir şekilde tarif edilmesi, QSAR metodlarının amaçlarından biridir (Hansch 1979).

ET-metodu, deneysel aktiviteleri belli olan bileşik serilerine uygulanabilir ve biyolojik aktivitenin açıklanmasında oldukça etkili bir methodtur. Bu çalışmada anti-ülser aktivite gösteren bileşik serileri üzerinde QSAR incelemeleri yapılmış ve ET-metodu kullanılarak bu bileşiklerin aktivite göstermelerine neden olan aktif fragmentler çıkarılmıştır.

Biyolojik aktivite molekülün biyoalıcı ile etkileşiminin bir sonucudur. Ancak oldukça karmaşık olması nedeniyle etkileşim mekanizmasının incelenmesi pratik açıdan hem zor hem de zaman alıcıdır. Bunun yerine bileşiklerin deneysel olarak elde edilen biyolojik aktiviteleri ile yapıları arasındaki ilişkiler araştırılır. Bu yaklaşımda benzer yapıdaki aktif ve inaktif bileşikler karşılaştırılarak aralarındaki benzerlikler ve farklılıklar bulunur. Bu bilgilerden moleküllerde aktiviteye neden olan özellikler tesbit edilerek

biyolojik aktivitenin kuralları ortaya atılır. Bu alandaki çalışmalar yaklaşık 30 yıldır devam etmekte olup SAR veya QSAR adı altında yayınlanmaktadır (Bersuker 1991).

SAR metodlarının en önemli özelliği biyoalıcı ile molekül arasındaki etkileşim mekanizmasının kara kutudaki bilgi gibi kalmasıdır. Bu kutuya giren ve çıkanların karşılaştırılarak analiz edilmesi ile biyolojik aktivite bulunur. Biyolojik aktivitenin kesin bir tanımı yoktur, ancak bazı geleneksel metodlarla tayin edilir. Burada incelenmekte olan bileşik serisindeki bileşiklerin QSAR ve SAR için gerekli olan biyolojik aktivitelerinin aynı metodla tayin edilmiş olmasına dikkat edilmelidir (Dimoglo 1995).

Ancak kara kutu gibi bilinen etkileşim mekanizması, verilerden kesin olarak ortaya çıkartılamaz. Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ile tam bir korelasyon elde etmek için molekülün hangi tür özelliklerinin ve bunlardan kaç tanesinin kara kutunun girdisi olarak kullanılacağı açık değildir. Kalitatif SAR metodlarının çoğu desen tanıma teorisine (Pattern Recognition Theories, PRT) dayanır. PRT teorisinde incelenen bileşikler serisini aktif ve inaktif olmak üzere ikiye ayıran sınıflandırma kuralları bulunur (Meisel 1972, Nilsson 1965).

Moleküller biyolojik aktiviteden sorumlu aktivite parametreleri ile tanımlanırlar. İyi bir temsil yapının elde edilmesi ve incelenen serinin aktif ve inaktif olmak üzere tam olarak sınıflandırılması moleküllerin ne kadar iyi tanımlandığına bağlıdır. Böylece SAR metodları temel olarak molekül tanıma metodları bakımından birbirinden farklıdır. SAR metodlarının ana hedefi aktiviteyi en iyi temsil eden molekül özelliklerinin belirlenmesidir.

Günümüzde çok sayıda yapılan çalışma vektör tanımı, tanım merkezleri ve topolojik indisler olmak üzere üç metoddan birini kullanır. Bu metodlardan vektör tanımı en basit olanıdır. Bu metod substitüentler bakımından farklı, fakat aynı iskelete sahip N tane bileşikten oluşan bir seri için uygulanır. Bu durumda serinin herbir molekülü (k) bir C_k vektörü ile temsil edilir.

$$C_k = (S_{k1}, S_{k2}, \dots, S_{kr}), \quad k = 1, 2, \dots, N, \quad (1.1)$$

Burada r seçilen parametrelerin sayısıdır. Parametre olarak incelenen bileşiklerin fizikokimyasal, elektronik ve konformasyon gibi özellikleri yanında yapı fragmentleri ve ana iskelete bağlı substitüentler seçilebilir.

Tanım merkezleri metodu ile daha iyi bir molekül tanımı yapılabilir. Tanım merkezi olarak biyoalıcının fonksiyonel grupları ile etkileşime girdiği sanılan molekülün potansiyel olarak aktif olan atomları ve fragmentleri seçilir. Bunlar hetero atomlar (N, O, S, P, halojen, metal gibi), halkalı ve aromatik fragmentler ile çok katlı bağlar gibi tanım merkezleridir.

Kalitatif QSAR metodlarının temel eksikliği biyolojik aktiviteyi belirleyen molekül özelliklerinin tam olarak tanımlanmamasıdır. Özellikle geometrik yapı ve atomik bileşim tam olarak tanımlanmasına rağmen elektronik özellikler hemen hemen ihmal edilmiştir. Oysa elektronik yapı molekülün biyoalıcı ile etkileşiminde en önemli bir molekül özelliğidir. Kantitatif QSAR metodlarında ise elektronik parametreler de göz önüne alınmasına rağmen incelenen seri bileşiklerinin benzer yapıda olması gerekmektedir.

QSAR metodlarının başka bir amacı da biyolojik aktivite gösteren bir molekülün karşıtı olan biyoalıcı ile etkileşiminin mikro mekanizmasını belirlemektir. Bu durumun kalitatif olarak bile belirlenmesi oldukça zordur. QSAR metodlarını kullanarak; benzer aktivite göstermelerine rağmen farklı konformasyon yapılarına sahip moleküllerin aktiflik mekanizmalarının açıklanmasında ve aktif fragmentin çıkartılmasında, yardımcı bilgisayar programları, pek çok matematik teknikleri, vektörler, matrisler, grafikler gibi birçok işlemciler kullanılmaktadır.

Yukarıdaki verilerin ışığında; moleküllerin elektronik ve geometrik özelliklerinin belirlenmesiyle, belli bir konformasyona (topolojiye) sahip moleküllerin biyolojik aktivitede daha etkin bir rol oynadığı gözlenmiştir. Böylece molekül konformasyonu birleştirilerek tarif edilen yapılar “elektron-topolojik” (ET) metod (Dımoğlo 1985, 1988, 1995, Bersuker 1991, Shvets 1993) olarak bilinen yöntemle açıklanmaya çalışılmıştır. ET metodunun hazırlanmasına QSAR metodlarının incelenmesiyle başlanmış daha sonra bu konudaki esas algoritmalar tartışılmıştır. ET metodu hoş kokulu bitkilere, enzim inhibitörlerine, bitki büyümesinde etkili olan bileşiklere uygulanmıştır (Bersuker 1991).

Son zamanlarda sadece benzer yapıda bileşikler serisini inceleyen veya elektronik yapının rolünü ihmal eden QSAR metodlarının eksikliklerini gidermek amacı ile Elektron-

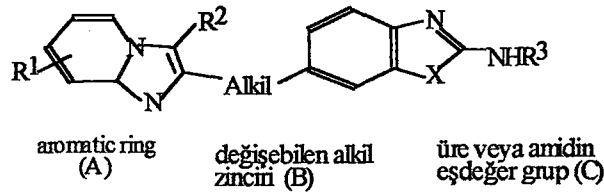
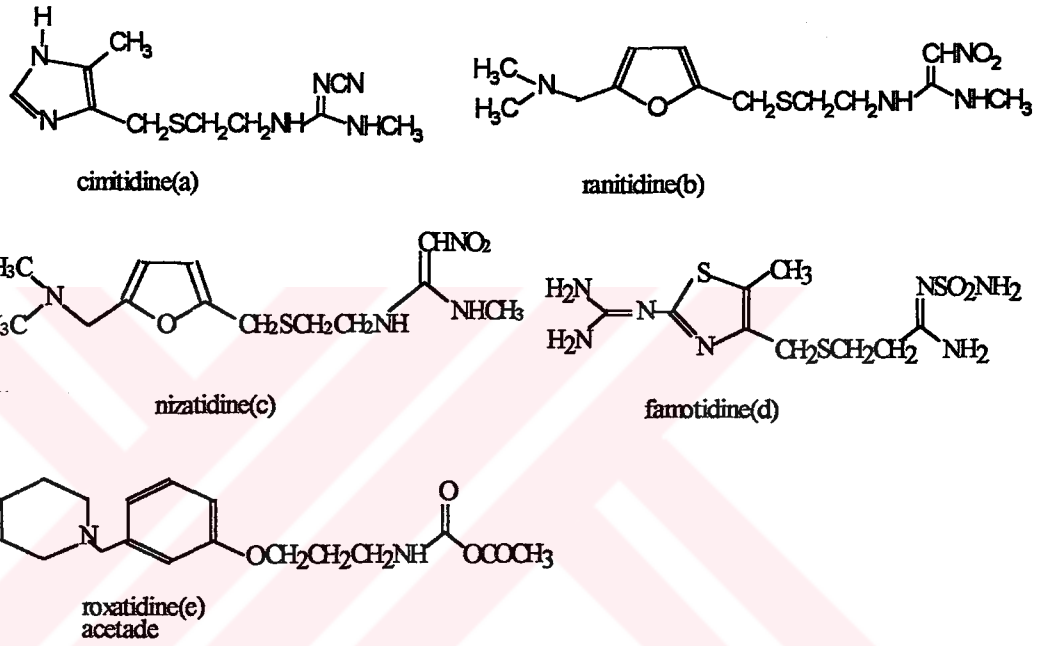
Topolojik QSAR (ET-QSAR) metodu geliştirilmiştir. ET-QSAR metodunda incelenen seri bileşikler farklı yapıda olabilir, hesaplamalarda bileşiklerin elektronik özellikleri de dikkate alınır (Bersuker 1991).

1.2 Antiülser ilaçlar hakkında genel bilgiler

Kronik peptik ülser sindirim kanalının mide özsuyu ile temasından meydana gelen yaradır. Bunun itici faktörlerden olan gastrik asit ve pepsin salgılanmasından kaynaklandığı iyi bilinmektedir(Shay1961,Sun 1974). Peptik ülser özofagusun alt bölgesinde, midede veya duodenumda olabilir. Gastroenterostomi ameliyatından sonra jejunumda peptik ülsere rastlanabilir. Ayrıca mide mukozası odacıkları ihtiva eden Meckel divertiküllerinde ve özofagusun daha yukarı kısımlarında da ülser oluşabilir. Bu durumdan dolayı peptik ülserin oluşmasında mutlaka aranan şartın peptik aktivite (pepsin ve asit) olduğu genellikle kabul edilmektedir. Ülserin oluşmasındaki etyolojik faktörlerden biri müdafaa faktörü, diğeri ise agresif faktördür. Peptik ülserin tedavisinde diyet, alkol, sigara, çay, kahve, et ekstraları ve baharatlı besinlerin verilmemesi gibi önlemlerin yanı sıra , kullanılan aktif ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuvar) da kullanılmaktadır.

İmidazo[1,2- α]piridinil halkası bulunduran türevlerin sitoprotektif aktivite sergilediği gözlenmiştir(Camarri 1972, Murmann 1974, Bianchi 1976, Molinari 1981, Long 1981, DelCorona 1981, Ene 1982, Long 1983, Kaminski 1985). Bu grubu bulunduran Cimetidin bileşiği H₂ reseptörleri yolu aracılığı ile histamine zıt etki ederek hem bazal hem de besinler gastrin aynı zamanda insülinin meydana getirdiği hipoglisemisinin stimüle ettiği HCL sekresyonunu inhibe eder. Bu ilacın bazı yan tesirleri bulunmasına rağmen hekim kontrolünde kullanılması şartı ile bu yönde atılmış önemli bir adımdır. Cimetidinden yola çıkılarak elde edilen Ranitidin yan etkisinin daha az olması itibariyle daha etkili bir ilaçtır (Öbek 1990). Bazı yazarlar histaminin HCL sekresyonunun son intraselüler aktivatörü olduğuna inanırlar. Yeni incelemeler hücre membranlarında histamin için iki reseptör olduğunu göstermiştir. H₁ reseptörleri mutad sistemin etkilerinden sorumludur ve mutad antihistaminik ilaçlar tarafından bloke edilirler. Ayrıca histamin H₂ hücre reseptörüne etki ederek mide sekresyonunu stimüle eder.

Cimetidin(a) kliniksel başarısından beri, histamin H₂-receptor antagonist (H₂-antagonist)'in alanında pek çok incelemeler yapılmıştır (Durant 1977). Bunun sonucu olarak yeterli miktarda bu özelliğe sahip bir çok bileşikler örneğin; ranitidine (b) (Bradshaw 1979) nizatidine (c)(Lin 1983), famotidine (d) (Yanagisawa 1987) ,roxatidine asetat (e) (Tarutani 1985) (Şekil-1) belirlenmiştir.



f) 2-amino-5-(imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)benzoxazol

Şekil 1.1 Bazı antiülser aktiviteye sahip bileşiklerin tipleri

Y.Katsura'nın incelemesinde (Katsura 1992), 2-amino-5-(imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)benzoxazol (f) bileşikleri farelerde stress ülserleri üzerinde antiülser aktivite kadar ameliyat sonrası gastrik çalışmaları için ortaya çıkan etanole karşı güçlü sitoprotectif aktivite göstermiştir. Ticari H2-antagonist (a-e) ile beraber bu (f) bileşik serilerinin kıyaslamasından çıkarak, imidazo[1,2- α]pyridine parçası temel bir aromatik (A) ve geri kalan 2-aminobenzoxazole amin grubunun(C) bioisostere olarak incelenmiştir. Antiülser ilaçlar için devam eden araştırmaların bir sonucu olarak bu çalışmada belirtilen iki grubun(A-C) arasına bir alkil zinciri (B) grubunu ilave edilmesiyle elde edilen bileşik serisinin yeni H2-antagonist aktivitelerine ait yapı-aktivite incelemeleri ele alınmıştır.

Bu çalışmada antiülser ilacı olarak kullanılan 2-amino-5-(imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)benzoxazoller (f) yapısı (Tablo 2.1) ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişki elektron-topolojik QSAR metodu ile incelenecektir. Cimetidin ve Ranitidin bileşiklerinin referans alınmasıyla sentezlenen ve anti-stres ülser aktiviteleri tespit edilen, imidazo [1,2- α]piridiniletılbenzoksazol türevlerinin, yapıları ile anti-ülser aktiviteleri arasındaki ilişki, ET-metodu ile incelenmiştir. (SAR) ve aktivitede etkili olan fragmentlerdeki atomların her birerlerinin aktiviteye katkıları nicel olarak (QSAR) tespit edilmiştir.

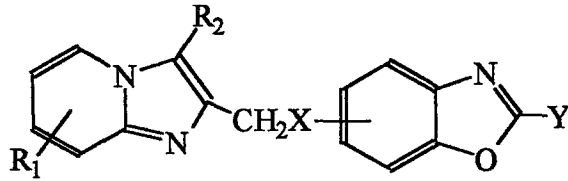
BÖLÜM II

MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

Bu çalışmada Tablo 2.1 verilen bileşik serisi için;

- A) Moleküllerin konformasyon analizi Moleküler Mekanik (MM) paket programı
 - B) Kuantum kimyasal hesaplamalar CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap) paket programı,
 - C) Biyolojik aktivite-molekül yapısı arasındaki ilişki elektron-topoloji programları
 - D) Molekül modelleri Ball and Stick model çizim programı (yalnızca Macintosh bilgisayarı)
 - E) Regresyon analizi Statgraphics istatistik programı
- IBM Pentium-133 bilgisayarı kullanılarak çalıştırıldı.



Tablo 2.1 İmidazo [1,2- α] Piridiniletibenzoksazollerin deneysel verileri

No	R ¹	R ²	X	P	Y	AH	AA	AÜ
N1	H	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	100	NE	78.0
N2	6-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	94.7	NE	81.1
N3	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NH ₂	93.2	73	34.8
N4	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	69.1	65	93.9

N5	7-CH3	Cl	CH2	6	NH2	76.7	88	75.3
N6	7-CH3	CHO	CH2	6	NH2	NE		
N7	7-CH3	CH2OH	CH2	6	NH2	NE		
N8	7-C2H5	CH3	CH2	6	NH2	88.2	27	97.3
N9	7-OH	CH3	CH2	6	NH2	86.0	91	NE
N10	7-OCH3	H	CH2	6	NH2	93.0	67	43.5
N11	7-OCH3	CH3	CH2	6	NH2	69.0	59	93.4
N12	7-OCH3	Cl	CH2	6	NH2	49.3	NE	
N13	7-OC2H5	CH3	CH2	6	NH2	100	59	47.9
N14	7-	CH3	CH2	6	NH2	85.7	25	NE
		OCOCH3						
N15	7-CH2OH	CH3	CH2	6	NH2	39.6		
N16	7-	CH3	CH2	6	NH2	77.5	NE	50.4
		CH2OCH3						
N17	7-NH2	CH3	CH2	6	NH2	93.9	70	37.3
N18	7-	CH3	CH2	6	NH2	NE		
		CH2NH2						
N19	7-COOH	CH3	CH2	6	H2	NE		
N20	7-	CH3	CH2	6	NH2	17.6		
		COOCH3						
N21	7-CONH2	CH3	CH2	6	NH2	13.9		
N22	8-CH3	CH3	CH2	6	NH2	45.6	67	69.7
N23	8-OH	CH3	CH2	6	NH2	79.5	NE	NE
N24	8-OCH3	CH3	CH2	6	NH2	19.5		
N25	8-NH2	CH3	CH2	6	NH2	67.5	NE	47.5
N26	8-	CH3	CH2	6	NH2	NE		
		NHCOCH3						
N27	7-CH3	CH3	CH2	6	NHCH3	69.0	48	85.1
N28	7-OCH3	CH3	CH2	6	NHCH3	93.5	NE	48.2
N29	H	CH3	CH2	6	NHC2H5	77.4	15	61.8
N30	7-CH3	H	CH2	6	NHC2H5	90.0	67	84.6

N31	7-CH3	CH3	CH2	6	NHC2H5	50.0	59	80.9
N32	7-CH3	Br	CH2	6	NHC2H5	45.2	NE	
N33	7-OCH3	CH3	CH2	6	NHC2H5	65.9	35	98.6
N34	7-CH3	CH3	CH2	6	NH-iso-C3H7	76.5	45	63.7
N35	7-OCH3	CH3	CH2	6	NH-iso-C3H7	81.0	23	75.0
N36	7-CH3	CH3	CH2	6	NHCH2CH=CH2	63.9	62	53.7
N37	7-OCH3	CH3	CH2	6	NHCH2CH=CH2	74.1	41	61.7
N38	7-CH3	H	CH2	6	NHCOCH3	57.8	53	89.1
N39	7-CH3	CH3	CH2	6	NHCOCH3	67.6	57	73.8
N40	7-CH3	Cl	CH2	6	NHCOCH3	53.4	28	50.0
N41	7-CH3	CH2N(CH3)2	CH2	6	NHCOCH3	5.4		
N42	7-OH	CH3	CH2	6	NHCOCH3	19.0		
N43	7-OCH3	H	CH2	6	NHCOCH3	83.4	57	65.1
N44	7-OCH3	CH3	CH2	6	NHCOCH3	67.3	44	43.5
N45	7-OCOCH3	CH3	CH2	6	NHCOCH3	55.4	NE	31.3
N46	8-CH3	CH3	CH2	6	NHCOCH3	60.9	22	53.2
N47	7-CH3	H	CH2	6	NHCOC2H5	76.7	68	43.1
N48	7-CH3	H	CH2	6	NHCO-n-C3H7	76.2	41	80.1
N49	7-CH3	H	CH2	6	NHCO-iso-C3H7	100	82	49.4
N50	7-CH3	H	CH2	6	NHCO-tert-C4H9	78.6	58	83.9
N51	7-OCH3	H	CH2	6	NHCO-tert-C4H9	83.3	40	53.0
N52	7-CH3	H	CH2	6	NHCOCH(C2H5)2	73.3	14	81.1
N53	7-OCH3	H	CH2	6	NH-L-COCH(CH3)-OCOCH3	53.8	65	79.2
N54	7-CH3	H	CH2	6	NHCO-cyclo-C3H7	6.1		
N55	7-CH3	H	CH2	6	NHCO-cyclo-C6H11	74.5	NE	63.2
N56	7-CH3	CH3	CH2	6	N(CH3)2	15.9		
N57	7-CH3	H	CH2	6	N=CH-N(CH3)2	50.9	56	73.4
N58	7-CH3	CH3	CH2	6	NHC(NH2)=NH	NE		

N59	7-CH3	CH3	CH2	6	CH3	NE		
N60	7-CH3	CH3	CH2	6	C2H5	88.5	NE	59.2
N61	7-CH3	CH3	CH2	6	OH	NE		
N62	7-CH3	CH3	CH2	6	SCH3	NE		
N63	7-CH3	H	CH2	5	NHC2H5	3.6		
N64	7-CH3	H	O	6	NHCOCH3	11.9		
N65	7-CH3	H	SCH2	4	NHC2H5	NE		
N66	7-CH3	H	SCH2	5	NHC2H5	NE		
N67	7-CH3	H	SCH2	6	NHC2H5	NE		
N68	Cimetidin					42.9	53.0	69.4
N69	Ranitidin					43.8	72.0	81.8

AH:H2-alcı antagonist aktivite inhibisyonu (%) $1 \cdot 10^{-6}$ g/ml

AA:Antisecretory activite (%) 1mg/kg i.v.

AU:Antiülser aktivite inhibisyonu (%) 32 mg/kg p.o.

NE: etkisiz

P : Position (durum)

2.2. Metod

Seri bileşiklerin incelenmesinde kullanılan elektron-topolojik (ET) metodun uygulanması aşağıdaki gibi yapılır :

- 1- Konformasyon analizi.
 - 2- Kuantum kimyasal hesaplamalarla elektronik yapı tayini.
 - 3- Elektron-topolojik metotla aktif fragmentin bulunması.
 - a) -Bunun için uygun elektron-topolojik matrisin (ETMC) oluşturulması.
 - b)-Elektron-topolojik aktivite alt matrisinin (ETSA) bulunması
- (Tarutani,Sakuma,Shiratsuchi ve Mieda,1985).

2.2.1. Konformasyon Analizi

İncelenen bileşiklerin konformasyon analizi Moleküler Mekanik metodu ile yapıldı. Moleküler Mekanik (Bowen ve Allinger 1991, Osawa 1982, Ermer 1981, Niketic ve Rasmussen 1977, Allinger 1976, Altona ve Faber 1974, Eliel 1965) bir molekülün enerjisini ve yapısını belirlemek için kullanılan hesap metodudur. Bu metotta molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Molekülün bu uzay yapısı çift – katlı yaklaşım kullanılmakla birbiri ile valens bağı vasıtasıyla bağlanmamış bütün atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak belirlenir. Bir molekül yaylarla birbirine bağlanmış ağırlıklardan oluşan bir sisteme benzer tarzda harmonik kuvvetlerle birbirleriyle etkileşen kütleler topluluğu olarak ele alınır. Burada kütleler elektronların etrafında küresel olarak dağıldığı atom çekirdeklerini, yaylar ise atomlar arası kimyasal bağları temsil eder.

Moleküler mekanik yöntemleri arasında AMBER, CHARM, MODEL ve MM gibi programları sayabiliriz. Bu programlar bir kimyasal sistemdeki atomlar arasındaki etkileşimleri klasik mekanik kuralları ile tanımlar. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir (Ermer ve Lifson 1973, Lifson ve Warshel 1968). Bununla birlikte bu yöntemlerle elektronik yapıya bağı olan özellikler yada elektronik yapı hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bir tepkime sistemi modellenerek bağı oluşumu yada bağı parçalanması ihtiva eden işlemler yapılamaz.

Atomlar arası etkileşimler iki kısma ayrılır;

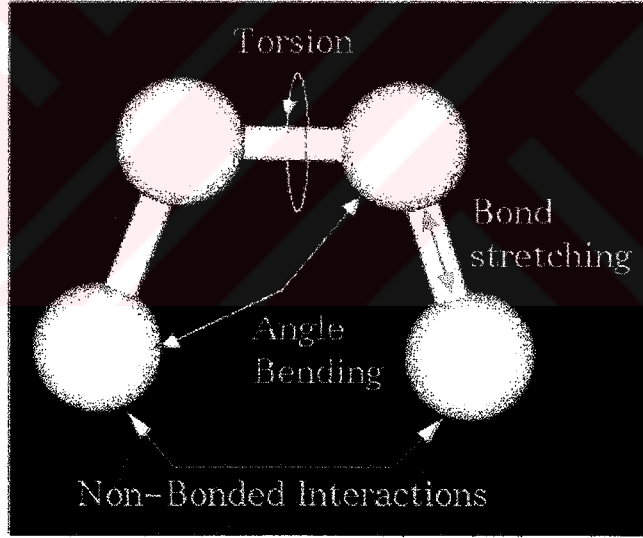
1- Kimyasal bağlarla bağlanmış atomlar arası etkileşimler

- Bağı boyunca asimetrik ve simetrik gerilme,
- Düzlemde bükülme,
- Makaslama
- Burkulma,
- Düzlem dışı bükülme.

2- Kimyasal bağlarla birbirine bağlanmamış atomlar arası etkileşimler

- Van der Waals etkileşimleri,
- Elektrostatik etkileşimleri.

Bunların dışında moleküldeki bağlar ve açılar birbirlerinden bağımsız olmadıklarından verilen bir gerilme, bükülme veya burkulma hareketi diğer parametrelerden komşu bağlara ve bağ açlarına da bağlıdır. Bu tür çiftleşme ile oluşan etkileşimlerin enerjisi genelde saf etkileşimlerden daha küçüktür. Yarı deneysel hesaplamalarda bu farklılık göz önüne alınmalıdır. Bu etkileşimler burkulma-bükülme, gerilme-bükülme gibi etkileşimlerdir.



Şekil 2.1- Moleküldeki etkileşimler

Atomlar arası etkileşimlerin her biri potansiyel enerji ile tanımlanır. Molekülün toplam potansiyel enerjisi bu etkileşimlere karşılık gelen potansiyel enerjilerin toplamıdır.

$$\underline{E_{\text{Toplam}} = E_b + E_\theta + E_\tau + E_\chi + E_{nb} + E_{bb'} + E_{b\theta} + \dots} \quad (2.1)$$

Burada ;

E_b : gerilme enerjisi

E_{nb} : Van der waals ve elektrostatik enerji

E_θ : düzlemde bükülme enerjisi

$E_{bb'}$: gerilme-gerilme enerjisi

E_τ : burkulma(torsiyon) enerjisi

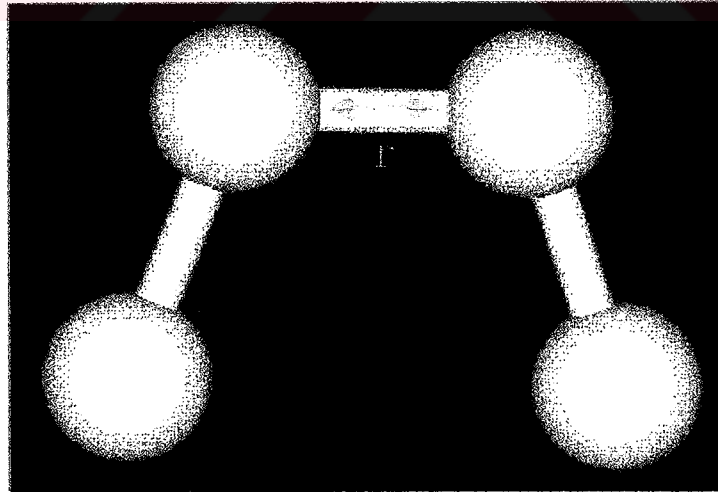
$E_{b\theta}$: gerilme-düzlem dışı bükülme enerjisi

E_χ : düzlem dışı bükülme enerjisi

1- Kimyasal Bağlarla Bağlanmış Atomlar Arası Etkileşimler

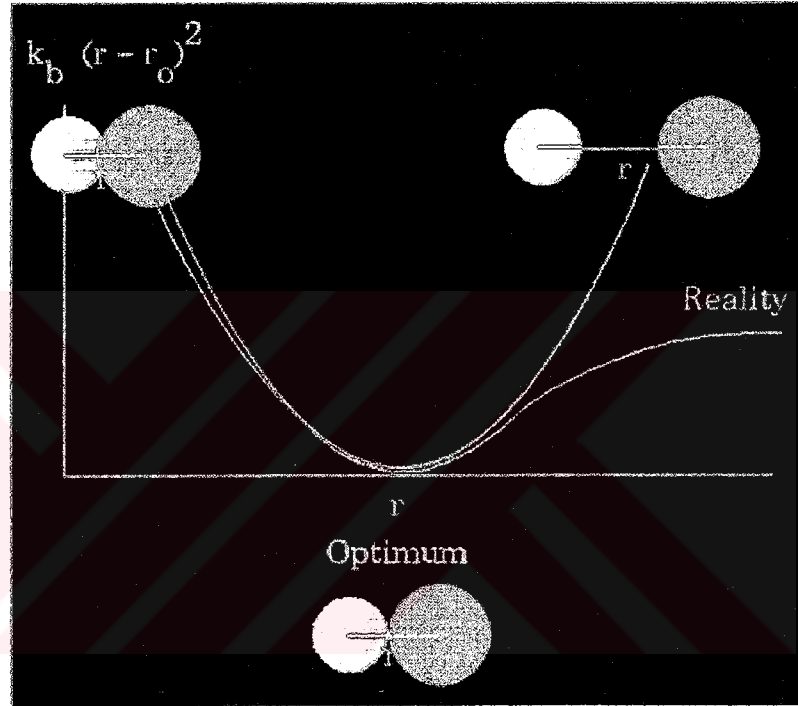
a- Gerilme Enerjisi

$$E_b = \sum_{\text{Bağlar}} k_b (r - r_0)^2 \quad (2.2)$$



ekil 2.2-Bağ gerilmesi

Gerilme enerjisi denklemi Hooke kanununa dayanır. " r_0 " bağı denge uzunluğunu temsil ederken , " k_b " parametresi bağı temsil eden yayın sertliğini kontrol eder. " k_b " ve " r_0 " parametreleri bağı atomların cinsine (örneğin C-C,C-H,O-C,vb.) bağlıdır (Dinur ve Hagler, Allinger 1989, Lii ve Allinger 1989). Bu denklem, denge bağı uzunluğunun titreşmesi ile birlikte meydana gelen enerjiyi tahmin eder. Aşağıdaki grafikte görüleceği gibi, bu bir parabolün denklemidir .



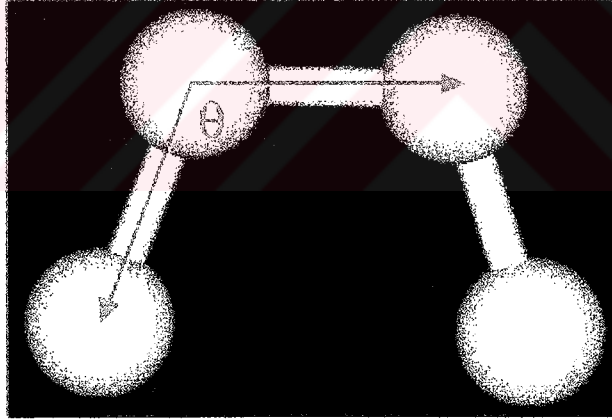
Şekil 2.3- Bağı uzunluğu-titreşim enerjisi grafiği

Bu modeldeki bağı ayrılma noktasına doğru gerilen yerden kopmaya meyilli olduğuna dikkat edilmelidir (Computers and Chemistry,PergamonPress.ve The Journal of Computational Chemistry).

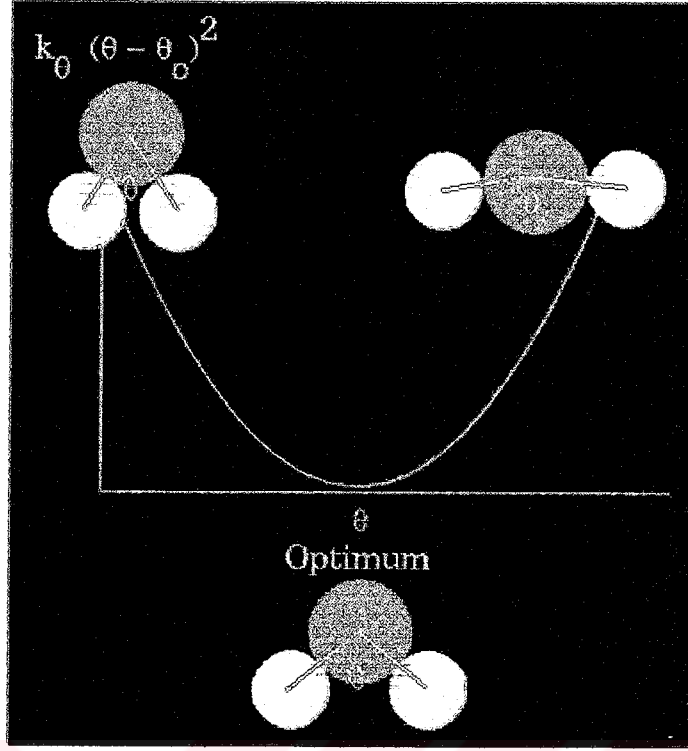
b- Bükülme Enerjisi

$$\underline{E_{\theta} = \sum_{\text{Açılar}} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2} \quad (2.3)$$

Bükülme enerjisi denklemi de Hooke kanununa dayanır. θ_0 denge açısını gösterirken, "k $_{\theta}$ " parametresi yayın sertliğini kontrol eder. Bu denklem denge bağ açısı civarındaki titreşme enerjisini verir (Bischoff 1891).



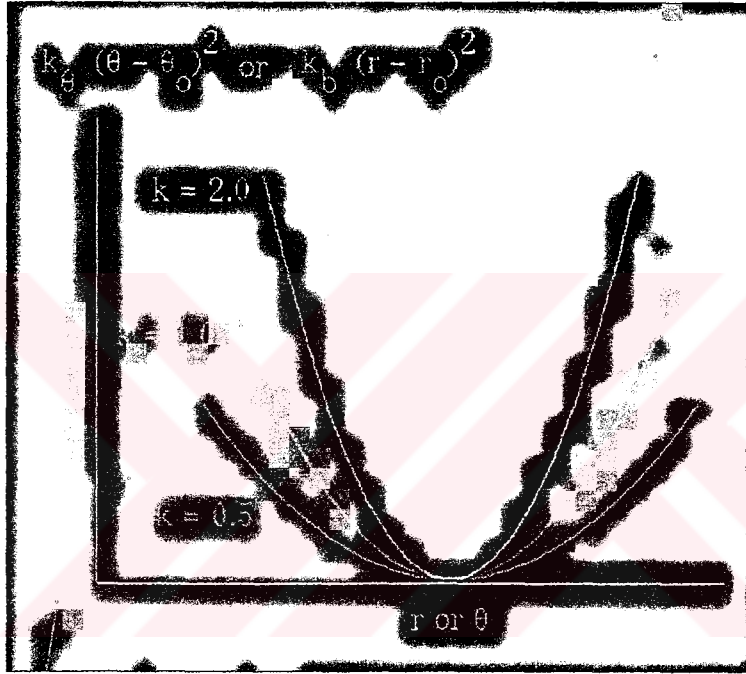
Şekil 2.4- Bağ bükülmesi



Şekil 2.5- Düzlemde bükülme enerjisi

" k_θ " ve " k_b " parametrelerinin etkisi, parabolün eğimini genişletmek ve dikleştirmektir. " k " nın değeri ne kadar büyükse, açığı veya bağı kendi denge değerinden ayırmak için o ölçüde fazla enerjiye ihtiyaç duyulur.

Shallow potansiyellerine " k " nın değeri 0.0 ve 1.0 arasında ise ulaşılır. " k " nın üç değeri için çizilen aşağıdaki grafikte Hookerian potansiyeli gösterilmiştir.

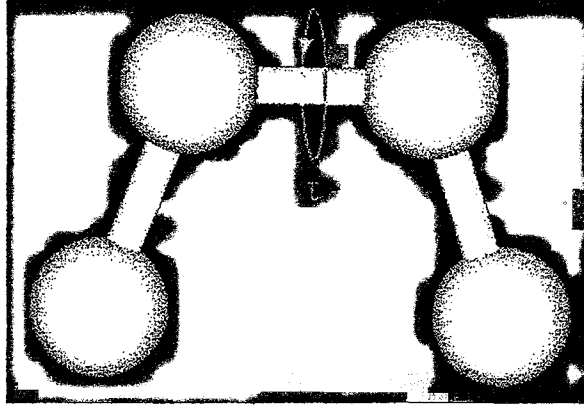


Şekil 2.6 Hookerian potansiyeli

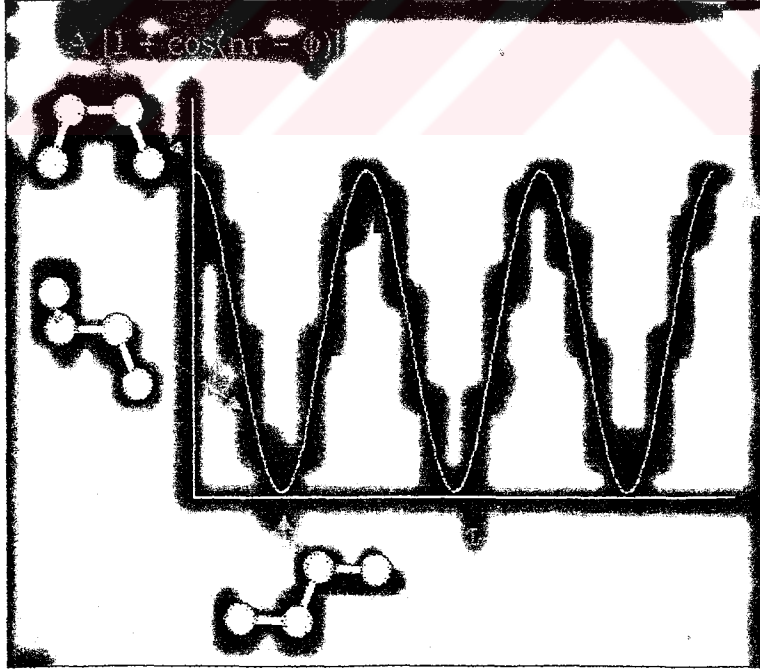
c- Burkulma (Torsiyon) Enerjisi

$$E_{\tau} = \sum A[1 + \cos(n\tau - \phi)] \quad (2.4)$$

Torsiyon
açıları



Şekil 2.7- Bağ burkulması (torsiyonu)



Şekil 2.8 burkulma enerjisinin periyodik fonksiyonu

Şekil 2.8'den de görülebileceği gibi, bu burkulma enerjisi basit bir periyodik fonksiyon ile modellenmiştir (Cahn 1966, Christic ve Kenner 1922, Bischoff 1891).

"A" parametresi eğrinin genliğini, n parametresi periyodikliğini kontrol eder ve " ϕ " eğriyi (τ) boyunca kaydırır. Parametreler similasyon yolu ile bulunur. Torsiyonal dönmenin parametreleri birbirine bağlı 4 atomun türüne bağlıdır (örneğin C-C-C-C, C-O-C-N, H-C-C-H, vb.). Çeşitli "A", "n" ve " ϕ " değerlerine karşılık gelen burkulma (torsiyon) potansiyel enerji grafikleri Şekil 2.9 da verilmiştir.

Burada "n" nin torsiyon açısının simetri tipini yansıttığı görülmektedir. Örneğin $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ bağında torsiyon enerjisi her 120 derecede aynı olmalıdır. Dihedral açının eclipsed konformasyonunda genelde torsiyon açısı sıfır kabul edilir.

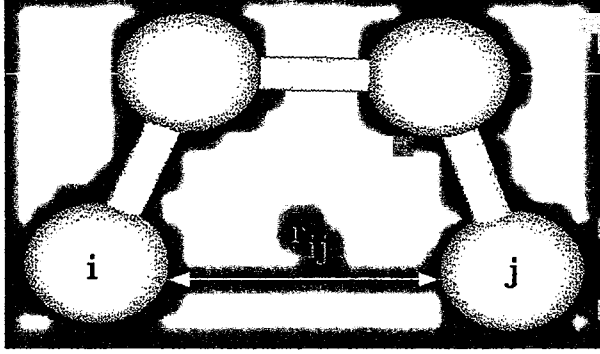


Şekil 2.9 Burkulma (torsiyon) potansiyel enerji grafikleri

2- Kimyasal Bağlarla Birbirine Bağlanmamış Atomlar Arası Etkileşimler

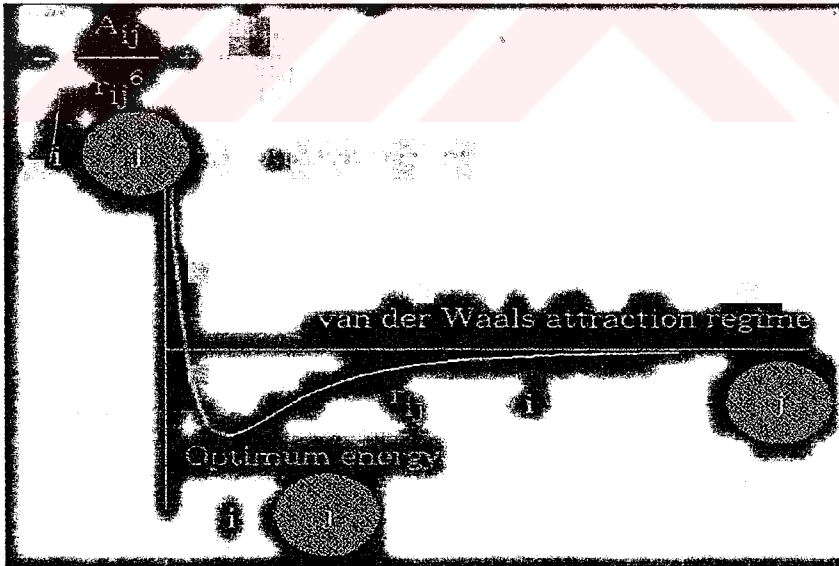
a- Van der Waals Etkileşimleri

$$E_{nb} = \sum_i \sum_j \frac{-A_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} \quad (2.5)$$



Şekil 2.10 i ve j atomları arasındaki etkileşim

Van der Waals çekimi kısa bir aralıkta meydana gelir. Etkileşen atomlar birbirlerinden 1 \AA dahi ayrılrsa etkileşme sona erer. İtme, etkileşen atomlar arasındaki mesafenin etkileşimlerindeki çaplarının toplamından biraz daha az olunca meydana gelir. Çekme ve itmeyi tarif eden bu enerji terimi bu iki etkileşim arasındaki düzgün geçişi sağlar (Ermer ve Mason 1983, Ermer 1971, Lennard ve Jones 1931). Bu etkileri ifade eden eşitliğin kullanımı şekilde gösterilmektedir.



Şekil 2.11 Atomlar arasındaki bağ mesafesinin değişimi

"A" ve "B" parametreleri bağ yapmayan, birbirleri ile etkileşen atom çiftleri arasındaki (örneğin C:C,O:C,O:H gibi) potansiyel enerjinin derinliğini ve atomlar arası mesafeyi kontrol eder. "A" parametresi atomik polarize olabilme ölçümlerinden elde edilebilir veya kuantum mekaniksel yöntemle hesaplanabilir. "B" parametresi kristaloğrafik ölçümlerden elde edilir.

b- Elektrostatik Enerji

Elektrostatik enerji Coulomb Kanunu ile ifade edilir (Allinger 1958).

$$E_{nb} = \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (2.6)$$

Elektrostatik etkileşim polar bağlar arasında meydana gelir (Dimoglo,1985).

2.2.2. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Bu çalışmada bileşiklerin elektron-topolojik metod ile incelenmesi için gerekli olan elektronik parametreler; semiempirical (yarı deneysel) metodlardan CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap) metodu ile hesaplandı. Hesaplanan elektronik parametreler; HOMO-LUMO enerjileri, molekül orbital katsayıları, elektronik enerjiler, yük yoğunluğu, atomlar arası elektron yoğunluğu, Wieberg indeksi, valens aktivitesi, polarizasyon derecesi, dipol momenti, bağ enerjisi, bağ uzunluğu ve bağ mertebesidir.

Deneysel çalışmaları desteklemek amacıyla kimyacılar için üç farklı hesaplamalı yöntem seçeneği vardır. Bunlar moleküler mekanik, ab initio ve semiempirical moleküler orbital yöntemleridir. Bu yöntemlerin her birisinin iyi yada kötü olduğu durumlar mevcuttur. Bütün moleküller için bu yöntemlerden biri ile hesaplama sırasında gerçek değerden bazı sapmalar olsa bile, ET metodunun işletiminde moleküller kendi aralarında kıyas edildiklerinden bu sapmaların etkisi az olacaktır.

Ab initio moleküler orbital yöntemleri (STO-3G, 4-31G gibi) kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir (Dykstra 1990, Boyd 1990). Teoride bir tepkime sistemi tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur (Feller ve Davidson).

Yarıdeneysel moleküler orbital (Semiempirical, SE-MO) yöntemleri ise bu iki ekstrem durum arasında yer alır. Ab initio moleküler orbital yöntemleri gibi SE-MO yöntemleri de kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi ab initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılamayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilmesi gibi büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir. SE-MO yöntemlerinden bazıları Tablo 2.2' de verilmiştir.

Ab initio ve SE-MO yöntemlerinin her ikisi de orbitalleri hidrojen benzeri orbitaller olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitaller kullanılır.

Tablo 2.2- Bazı semiempirical moleküler orbital yöntemleri (Dewar veThiel,1977).

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarında iyi sonuçlar verir.
MINDO/3	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder.
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer.Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin Model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturuldu.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonudur.En son geliştirilen semiempirical moleküler orbital yöntemlerindedir.

Bir sistemin değişim (variation) yöntemiyle hesaplaması aşağıdaki basamakları ihtiva eder;

- a- Sistem için bir Hamiltonian (H) yazılır.
- b- Değişken parametreler ihtiva eden bir dalga fonksiyonu (Ψ) seçilir.
- c- Enerji minimumlaştırılır.

Değişik yaklaşımları anlayabilmek için SCF (Self Consistent Field) yönteminin açıklanması gerekir. Hückel kuramında, moleküler orbitaller (Ψ), atomik orbitallerin (ϕ) doğrusal bileşimi olarak yazılır (Linear Combination Atomic Orbital, LCAO yaklaşımı).

$$\Psi = \sum_{\nu} c_{\nu} \phi_{\nu} \quad (2.7)$$

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.8)$$

Burada H tek elektron işlemcisidir. Eğer (2.7) nolu eşitlik (2.8) nolu eşitlikle yerleştirilirse;

$$\sum_{\nu} c_{\nu} (H - E) \phi_{\nu} = 0 \quad (2.9)$$

(2.9) nolu eşitlik ϕ_{μ} atomik orbitalleriyle çarpılır ve üç boyutlu uzayda integrali alınır aşağıdaki eşitlik elde edilir;

$$\sum_{\nu} c_{\nu} \int \phi_{\mu} (H - E) \phi_{\nu} dV = 0 \quad (2.10)$$

$H_{\mu\nu}$ ve $S_{\mu\nu}$ nicelikleri şöyle tanımlanabilir:

$$\int \phi_{\mu} H \phi_{\nu} dV = H_{\mu\nu} \quad (2.11)$$

ve

$$\int \phi_{\mu} E \phi_{\nu} dV = E \int \phi_{\mu} \phi_{\nu} dV = E S_{\mu\nu} \quad (2.12)$$

sonuç olarak

$$\sum_{\nu} c_{\nu} (F_{\mu\nu} - E S_{\mu\nu}) = 0 \quad (2.13)$$

Her bir atomik orbital için böyle bir eşitlik yazılabilir. Bu şekildeki bir eşitliğin çözümü, aşağıdaki gibi bir determinantın çözümünü gerektirir:

$$\left| H_{\mu\nu} - E S_{\mu\nu} \right| = 0 \quad (2.14)$$

SCF yöntemi serbest tanecik yöntemini esas alır. Her elektronun, diğer elektronların ve çekirdeğin yarattığı bir elektrostatik alan içinde hareket ettiğini kabul eder. Genelde bir moleküler sistem için tam bir Hamiltonian kullanılmaz. Tam Hamiltonian, çekirdek ve elektron kinetik enerji operatörlerini, tüm yüklü parçacıklar arasındaki elektrostatik etkileşimleri, çekirdek ve elektronların orbital ve spin hareketinden oluşan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içerir. Sonuç olarak tam Hamiltonian çalşılan Hamiltonian'dan daha karışıktır.

Bu eşitlikte F, Hartree-Fock işlemcisidir. (2.8) nolu eşitlikte yaptığımız düzenlemeleri burada da yapabiliriz (Szabo ve Ostlund 1989, Poble ve Nesbet 1954).

$$\sum_{\nu} c_{\nu} (F_{\mu\nu} - E S_{\mu\nu}) = 0 \quad (2.15)$$

$$\left| F_{\mu\nu} - E S_{\mu\nu} \right| = 0 \quad (2.16)$$

$$F_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu} F \phi_{\nu} dV \quad (2.17)$$

H' dan farklı olarak F işlemcisi tam Hamiltonian ile tarif edilir. F 'nin matris elemanları Lennard-Jones, Hall ve Roothaan tarafından türetilen bir ifade ile şu şekilde verilir:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^c + \sum_p \sum_s P_{p\sigma} [(\mu\nu|p\sigma) - 1/2(\mu p|\nu\sigma)] \quad (2.18)$$

H^c , tek elektron için core (iç) Hamiltonianıdır. Bu terim tek elektron kinetik enerji işlemcisi ve moleküldeki tüm atomik çekirdekler ile tek elektron arasındaki potansiyel enerjiden oluşmaktadır.

$$H^c = -(\hbar^2/2m)\nabla^2 + \sum_A V_A \quad (2.19)$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.20)$$

V_A , çekirdek-elektron potansiyel enerjisidir ve $-Z_A e^2 / r_A$ 'ya eşittir. (2.18) nolu eşitlikteki $P_{p\sigma}$ bağ derecesidir.

$$P_{p\sigma} = 2 \sum_k c_{kp} c_{k\sigma} \quad (2.21)$$

(2.18) nolu eşitlikteki son terim ise uzayda $\phi_\mu\phi_\nu$ ve $\phi_p\phi_\sigma$ dağılımına sahip iki elektron arasındaki itmeyi fiziksel olarak ifade eder.

$$(\mu\nu|p\sigma) = \iint \phi_\mu(1)\phi_\nu(1)(e^2/r_{12})\phi_p(2)\phi_\sigma(2)dV_1dV_2 \quad (2.22)$$

(2.18) nolu eşitlik sadece kapalı kabuk (closed shell) elektron konfigürasyonuna sahip sistemler için yani tüm dolu moleküler orbitallerinde iki elektron içeren sistemler için uygulanır. Radikaller ve uyarılmış elektronik durumlar için daha farklı eşitlikler kullanılır. SCF de $F_{\mu\nu}$ elemanları ile $S_{\mu\nu}$ çakışma integralleri kolaylıkla hesaplanır. Başlangıçta c katsayılarının kaba bir tahmini yapılır. Bu katsayılar ile $F_{\mu\nu}$ integralleri bulunur. Her seferinde enerji hesaplanır. Bulunan enerji değerleri birbirine eşit olduğu zaman hesaplama tamamlanır.

SCF LCAO moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk yarı deneysel moleküler orbital yöntemi geliştirilmiş CNDO dur (Culberson 1987, Schulz 1985, Zerner 1980, Brown 1970, Pople 1965). Bundan sonra yine aynı kişiler tarafından INDO ve NDDO yaklaşımları ortaya konmuştur. Bu yöntemler 1975 yılına kadar birçok organik bileşiğin özelliklerinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Dewar ve diğerleri bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adını

verdikleri yeni bir yöntem geliştirdiler. Sadece 10 element için geçerli olan bu yöntem, C, H, N ve O içeren moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen yine de bazı yetersizliklere sahipti. Diatomik parametrelerin kullanılmasından dolayı diğer elementler için bu yöntemi geliştirmek oldukça zordu. Bu nedenle (Dewar,1977) tarafından NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemi geliştirildi. Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaldı. Bu yöntemde sadece atomik parametreler kullanıldığı için; yöntemin diğer elementler için de gelişimini sağlamak oldukça kolaydı. Bundan sonraki sekiz yıl içinde C, H, N ve O elementlerine ek olarak 16 element için daha bu yöntem kullanılabilir hale geldi.

Austin Model 1 adı verilen AM1 yöntemi de yine (Dewar ,1985) tarafından MNDO yönteminin geliştirilmiş halidir.Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO' nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır.

Son birkaç yıldır çeşitli moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulunduran MOPAC, AMPAC ve MNDO 88 gibi paket programlar geliştirilmiştir. Bunlardan MOPAC, James J.P. Stewart tarafından geliştirilen en son paket programıdır. Bu programların hepsi benzer özelliklere sahiptir. Ancak bunlardan MOPAC diğer iki paket programının önemli özelliklerini de bünyesinde toplamıştır.

2.2.2.1. CNDO/2 Metodu(Katsura,Nishino,Inoue,Tomoi veTakasugi,1992)

CNDO/2 metodu ile elektronik yapı parametreleri hesap edilirken, atomlardaki bütün valens elektronları dikkate alınmaktadır.

a) Bileşiğin enerji ve katsayıları,

$$\sum_{m=1}^M (F_{km} - \epsilon_i \delta_{km}) C_{mi} = 0 \quad (2.23)$$

şeklindeki Hatree-Fock-Roothan bağıntısı ile hesaplanmaktadır. Burada, ϵ_i molekülün enerjisi, δ_{km} çakışma integrallerinin diferansiyeli, C_{mi} orbital katsayıları, F_{km} Fock (Fokian) operatörüdür. m ise bileşiğe ait atom sayısını ifade etmektedir.

b) Atomlar arası elektron yoğunlukları ve atom yükleri,

$$P_{pq} = \sum_{j=1}^N C_{pj}^* C_{qj} \quad (2.24)$$

denklemleri ile hesaplanmıştır. Burada, P_{pq} yoğunluk matrisi, C_{pj}^* ve C_{qj} orbital katsayılarıdır.

c) Elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları,

$$P_{AA} = \sum_{p=1}^M P_{pp} \quad (2.25)$$

denklemleri ile hesaplanmıştır. Burada, P_{AA} atomun elektron yoğunluk matrisi, P_{pp} yoğunluk matris elemanlarını göstermektedir.

d) Elektronik enerjiler,

$$E_A = 2 \sum_{k=1}^{N_A} P_{kk} U_{kk}^A + \sum_{k=1}^{N_A} \sum_{m=1}^{N_B} (2P_{kk} P_{mm} - P_{km}^2) \Gamma_{AA} \quad (2.26)$$

denklemleri ile hesaplanmıştır. Burada, E_A elektronik enerjiyi, N_A ve N_B A ve B atomlarında dikkate alınan orbitallerin sayısını, P_{kk} , P_{mm} ve P_{km} ; k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini, U_{kk}^A iyonlaşma potansiyeli, Γ_{AA} ise bir atom içinde değişik orbitallerde yer alan iki elektronun karşılıklı etkileşme integralini gösterir.

e) Bağlanma enerjisi,

$$E_{AB} = \sum_{k=1}^{N_A} \sum_{m=1}^{N_B} (4P_{km} \beta_{km} - 2P_{km}^2 \Gamma_{AB}) + \frac{Z_A^* Z_B^*}{R_{AB}} - 2P_{AA} V_B^A + 4P_{AA} P_{BB} \Gamma_{AB}^A \quad (2.27)$$

denklemleri ile hesaplanmıştır. Burada, E_{AB} bağlanma enerjisi, Z_A^* ve Z_B^* etkin atom numarasını, V_B^A B atomunun k orbitalinde bulunan elektron ile A atomu çekirdeği arasındaki çekim integrali, P_{AA} ve P_{BB} A ve B atomlarının yük yoğunluk matrislerini, Γ_{AB} A atomunun k orbitalinde bulunan elektronla B atomunun m orbitalinde bulunan elektronun karşılıklı etkileşme integrali ($\Gamma_{km} = \Gamma_{AB}$)'dir.

f) Molekülün toplam enerjisi,

$$E_T = \sum_{\alpha} \sum_{\beta=1}^k \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{k=1}^m \sum_{l=1}^m P_{kl} (2H_{kl} + \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m (2 \langle km | V_{pq} \rangle - \langle kq | V_{pm} \rangle)) = \sum_{A=1}^k E_A + \sum_{A>B}^k E_{AB} \quad (2.28)$$

denklemleri ile hesaplanmıştır. Bu denklemlerde, Z_α ve Z_β α ve β atomlarının atom numaralarını, E_A elektronik enerjisi, E_{AB} bağlanma enerjisini, $R_{\alpha\beta}$ α ve β atomları arası uzaklığı, P_{km} ise k ve m orbitallerinin yoğunluk matrisini ifade etmektedir. $|V|$ ise $(Z_A^* Z_B^*) / R_{AB}$ ifadesine eşittir. H_{km} ; k ve m orbitallerinin çakışma integrallerine eşit bir değer olup $(H_{km} = S_{km} \beta_{km})$ 'dir. β_{km} ise $\beta_A^0 + \beta_B^0$ parametrelerinin toplamına eşittir. β_A^0 ve β_B^0 parametreleri A ve B atomlarının türüne bağlıdır.

g) Molekülün reaksiyon merkezleri,

$$RM = \sum_{i=1}^N C_i^2 \quad (2.29)$$

denklemleri ile bulunmuştur. Burada, RM reaksiyon merkezlerini, C_i atomik orbitallerin HOMO-LUMO'larının katsayılarını ifade etmektedir.

2.2.2.2. Geliştirilmiş Hückel Metodu (Levine, 1991)

Geliştirilmiş Hückel Metodu, sadece valens elektronlarını dikkate alan bir methodur. Valens elektron Hamiltonian işlemcisi tek elektron Hamiltonian işlemcilerinin toplamı olarak alınır.

$$H_{val}^{op} = \sum_i H_{eff}^{op}(i) \quad (2.30)$$

Burada $H_{eff}^{op}(i)$ açık olarak tanımlanmamıştır. Molekül orbitalleri valens atom orbitallerinin doğrusal bileşimi olarak alınır.

$$\phi_i = \sum_r c_{ri} f_r \quad (2.31)$$

Basit Hückel Teorisi ile düzlemsel hidrokarbonların incelenmesinde valens molekül orbitalleri (MO) karbonun $2p\pi$ atomik orbitallerinin (AO) ve hidrojenin $1s$ atomik orbitallerinin doğrusal bileşimi alınarak elde edilir.

Düzlemsel olmayan hidrokarbonların geliştirilmiş Hückel Teorisi ile incelenmesinde ise valens molekül orbitalleri karbonun 1 tane $2s$ ve 3 tane $2p$ atomik orbitalleri ile hidrojenin $1s$ atomik orbitallerinin doğrusal bileşimi alınarak elde edilir. Kullanılan atomik orbitaller genelde Slater tipinde olan atomik orbitallerdir. (2.30) daki Hamiltonian işlemcisi için problem bir elektronlu problemlere dönüştürülebilir.

$$H_{\text{eff}}^{\text{op}}(i) \phi_i = e_i \phi_i$$

$$E_{\text{val}} = \sum_i e_i \quad (2.32)$$

Değişim teorisinin doğrusal deneme fonksiyonuna (2.31) uygulaması seküler eşitliğini ve molekül orbital katsayılarını verir.

$$\det (H_{rs}^{\text{eff}} - e_i S_{rs}) = 0 \quad (2.33)$$

$$\sum_s [(H_{rs}^{\text{eff}} - e_i S_{rs}) c_{si}] = 0, \quad r = 1,2,3,\dots \quad (2.34)$$

Tüm bu işlemler basit Hückel Teorisindeki işlemlere benzer. Fakat geliştirilmiş Hückel Teorisi çakışma integrallerini de göz önüne alır. Çakışma integralleri sıfırdan farklı olduğu için determinantın köşegen dışı terimleri de yer alır. Çakışma integralleri ve seküler determinant bilgisayar programları ile çözülür.

$H_{\text{eff}}^{\text{op}}(i)$ bilinmediği için, H_{rs}^{eff} nin integral değeri doğrudan hesaplanamaz. $r = s$ için $H_{rs}^{\text{eff}} \equiv \langle f_r | H_{\text{eff}}^{\text{op}}(i) | f_r \rangle$ integrali moleküldeki R atomunda bulunan f_r atomik orbitalindeki bir elektronun ortalama enerjisini verir. Bu yüzden geliştirilmiş Hückel Metodunda H_{rs}^{eff} integrali f_r 'nin valens hali iyonlaşma potansiyelinin (VSIP) negatifine eşit olarak alınır. Birbirine tek bağ ile bağlı karbon ve hidrojen atomları için,

$$\langle C 2s | H_{\text{eff}}^{\text{op}}(i) | C 2s \rangle = -20.8 \text{ eV}, \quad \langle C 2p | H_{\text{eff}}^{\text{op}}(i) | C 2p \rangle = -11.3 \text{ eV}$$

$$\langle H 1s | H_{\text{eff}}^{\text{op}}(i) | H 1s \rangle = -13.6 \text{ eV} \quad (2.35)$$

Değişik orbitaller için VSIP değerleri tablo halinde literatürde verilmiştir (DelCorona, Pellegatta, Signorelli, Buran, Massaroli, Turba, Faini ve Pagella, 1981)

$r \neq s$ için Wolfsberg ve Helmholtz,

$$H_{rs}^{\text{eff}} = \frac{1}{2} K (H_{rr}^{\text{eff}} + H_{ss}^{\text{eff}}) S_{rs} \quad (2.36)$$

formülünü vermiştir. Bu formülde K değeri 1 ile 3 arasında olan sayısal sabittir. S_{rs} ise çakışma integrali olup verilen çekirdekler arası mesafe ve kullanılan Slater tipi orbitallerden hesaplanır. Balhausen ve Gray ise aşağıdaki formülü önermiştir.

$$H_{rs}^{\text{eff}} = -K (H_{rr}^{\text{eff}} H_{ss}^{\text{eff}})^{1/2} S_{rs} \quad (2.37)$$

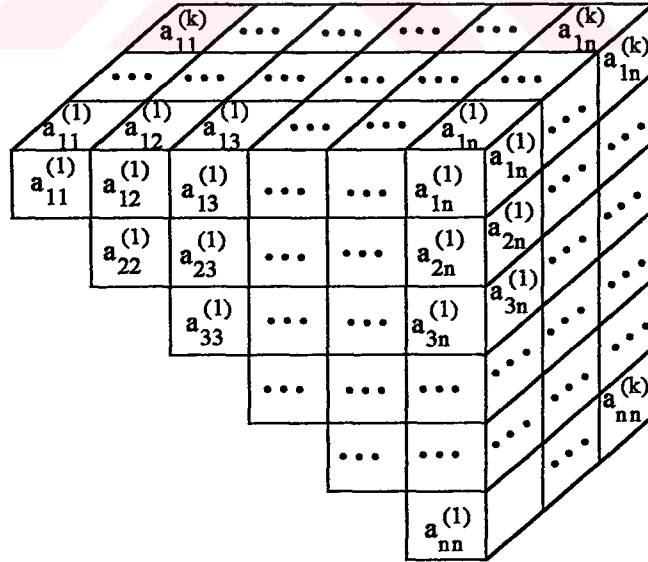
2.36 ve 2.37 eşitlikleri en yaygın olarak kullanılan yaklaşımlardır. Fakat bunların yerine kullanılabileceği söylenen başka eşitliklerde vardır. Basit Hückel Teorisine ters olarak, H_{rs}^{eff} tüm orbital çiftleri için sıfırdan farklıdır. (Simetri sebebiyle S_{rs} kaybolmadıkça bu durum geçerlidir.)

H_{rs}^{eff} ve S_{rs} integralleri hesaplandıktan sonra, karakteristik (seküler) determinant çözülerek orbital enerjileri ve buradan da molekül orbitallerin MO katsayıları bulunur. H_{rs}^{eff} integralleri MO katsayılarına bağlı olmadıkları için, tekrarlamaya ihtiyaç duyulmaz. Geliştirilmiş Hückel Teorisi genellikle ab initio SCF hesaplarında valens MO katsayılarına başlangıç değeri vermek için kullanılır.

2.32 eşitliği elektron-elektron itme ve çekirdek-çekirdek itmelerinin her ikisini de ihmal eder. Toplam valens enerjisi orbital enerjilerinin toplamı şeklinde 2.32'de verilmiştir. Geliştirilmiş Hückel Metodu ile molekül geometrisini bulmak için çeşitli bağ açıları ve bağ uzunlukları için bir seri hesaplamalar yapılarak 2.32 eşitliği ile verilmiş olan enerjiyi minimum yapan konfigürasyon bulunur.

2.3. Elektron Topolojik (ET) Metod (Bersuker ve Dimoglo,1991)

Konformasyon analizi yapılan, elektronik yapısı hesaplanan ve deneysel biyolojik aktivitesi bilinen bileşikler serisinin elektron-topolojik yöntemle incelenmesi şu şekildedir.



Şekil 2.13- Üç Boyutlu Elektron-Topolojik Matrisin Gösterimi

Şekil 2.13'de görüldüğü gibi herbir molekülün elektron-topolojik uygunluk matrisi (ETMC) ya da üç boyutlu ETMC (TDETMC) matrisi hazırlanır. ETMC matrisinin herbiri

köşegen elemanlarına ($a_{ij}^{(k)}=a_{ji}^{(k)}$) göre simetrik olduğundan şekilde sadece matrisin üst yarısı gösterilmiştir. Moleküldeki atom sayısı n ise bağımsız elemanların toplam sayısı $n(n+1)/2$ dir. TDETC matrisinde ETMC matrisinin sayısı (m) elektronik parametrelerin seçimine bağlıdır. Molekülün elektronik özelliklerini tanımlayan atomik yükler, valens aktiviteleri, polarlanabilirlik ve HOMO (LUMO) enerjileri gibi atomik parametreler köşegen elemanları $a_{ii}^{(k)}$ ($i=1,2,3,\dots, n$ ve $k=1,2,3, \dots,m$) olarak seçilir. Köşegen dışı elemanlar ($a_{ij}^{(k)}$) iki çeşittir.

a- Eğer i ve j birbirine kimyasal bağ ile bağlı iki komşu atomu gösteriyor ise $a_{ij}^{(k)}$, polarlanabilirlik, bağ mertebesi, Wiberg indeksi ve bağ enerjisi (toplam, kovalent, iyonik) gibi i - j bağının elektronik parametrelerinden birisi olabilir.

b- i ve j birbirine kimyasal bağ ile bağlı olmayan atomları gösterir ise, o zaman $a_{ij}^{(k)}=R_{ij}^{(k)}$ atomlar arası uzaklığı gösterir. Böylece her matris hem elektronik (a_{ij}) hem de geometrik parametreyi (R_{ij}) ihtiva eder.

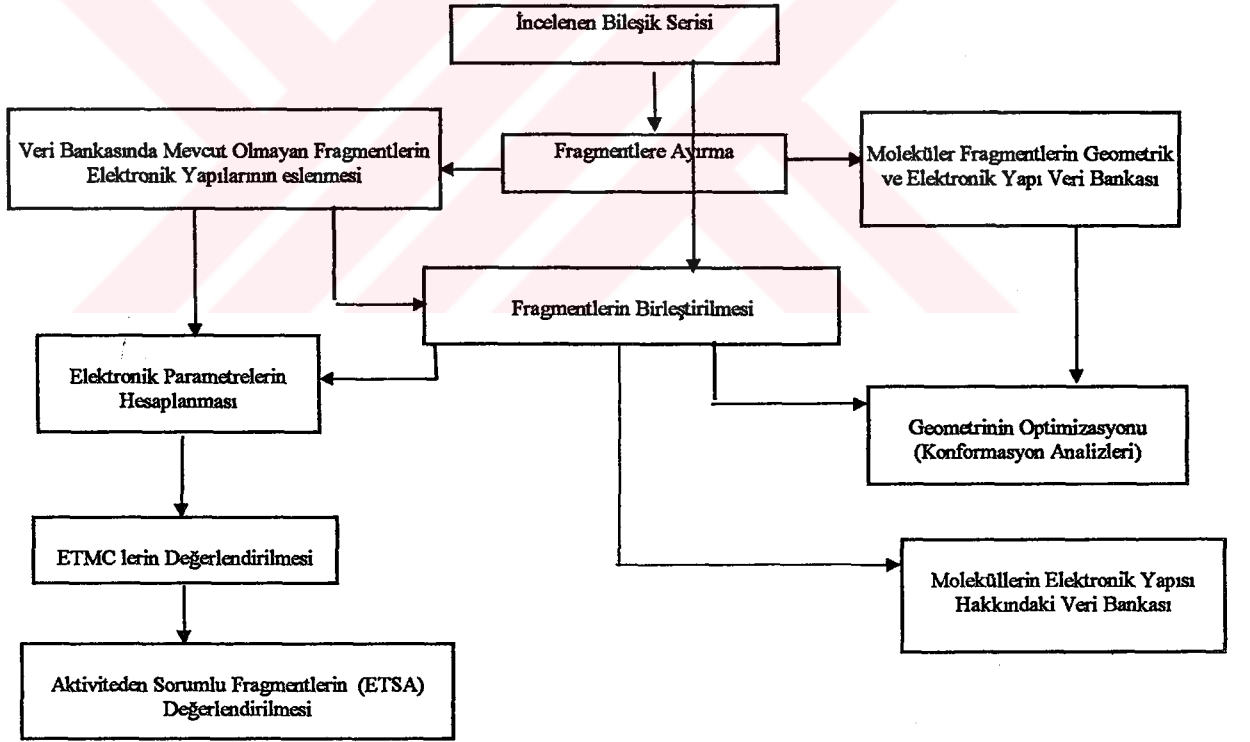
Bir molekülün belli bir konformasyonu için geometrik parametreler sabit olmasına karşın elektronik parametreler atomik ve bağ parametrelerinin değişik kombinasyonları olarak alınabilir. Örneğin bağ uzunlukları (bağ parametresi) ile atomik yükler (atomik parametreler) veya atomik polarlanabilirlik-bağ enerjisi gibi değişik kombinasyonlar elektronik parametre olarak alınabilir. Bu kombinasyonların herbiri bir ETMC matrisini oluşturur. Elektronik parametre için oluşturulan kombinasyonların sayısı m ve incelenen serinin molekül sayısı N ise herbir molekül için m tane ETMC matrisi ve herbir kombinasyon için de N tane ETMC matrisi elde edilir. ETMC matrisi oluşturulduktan sonra aktif bileşiklerin ETMC matris elemanları aktif olmayanların ETMC matris elemanları ile tek tek karşılaştırılarak verilen bir doğruluk derecesinde aktif bileşiklerde olan ancak inaktif bileşiklerde bulunmayan matris elemanları grubu bulunur. Bu yolla elde edilen matris elemanları grubuna elektron-topolojik aktiflik alt matrisi (ETSA) adı verilir. ETSA matrisi molekülün aktiflikten sorumlu olan elektron-topolojik fragmentini temsil eder.

Şayet $m > 1$ ise ETSA matrisini belirleme işlemi m defa tekrarlanmalıdır. Bu yolla elde edilen ETSA matrisleri aynı yada farklı olabilir. Bunlardan bazıları daha fazla bilgi verebilir ve aktif bileşiklerin inaktif bileşiklerden daha iyi ayrılmasını sağlar. Bu nedenle incelenen bileşik serisinin analizinde en fazla bilgi ihtiva eden ETSA matrislerinin elektronik ve geometrik parametreleri kullanılır.

Aktivite kantitatif olarak biliniyorsa, incelenen seri belli bir aktivite değerinden itibaren ikiye bölünür. Bu değer üstündekiler aktif altındakiler inaktif olarak kabul edilir. Her grup için ETSA matrisi bulunur. Bulunan ETSA matrislerinin matris elemanlarının karşılaştırılması ile aktivite ETSA parametrelerinin bir fonksiyonu olarak ifade edilir.

Özet olarak bir bileşik serisinin elektron-topolojik metotla incelenmesinde izlenen hesap basamakları sırasıyla şunlardır;

- a- Konformasyon analizi,
- b- Elektronik yapının belirlenmesi,
- c- Elektronik parametrelerin (atomik yükler, bağ mertebesi, polarlanabilirlik ve HOMO (LUMO) enerjileri gibi) hesaplanması,
- d- ETMC matrisinin oluşturulması,
- e- Oluşturulan ETMC matrislerinden ETSA matrislerinin bulunması,
- f- Bileşiklerin taranması ve verilen biyolojik aktiflikte yeni bileşiklerin modellenmesi.



Şekil 2.14 Elektron Topolojik metotun akış diyagramı

BÖLÜM III

BULGULAR

Tablo 2.1'de verilen 69 bileşiğin PM programı çalıştırılarak ön modelleri çizilerek konformasyon analizleri ve CNDO/2 metodu ile kuantum kimyası hesaplamaları yapıldı. PM'leri (ön modelleri) çizilen bu bileşiklerden yüksek aktiviteye sahip N1 bileşiği örnek olarak alındı. Örnek olarak alınan bu bileşiğin moleküler mekanik (PM) değerleri Tablo 3.1'de görülmektedir.

Tablo 3.1 N1 bileşiğinin moleküler mekanik değerleri.

N1	44 0 0 0 0 10.	
FF	0	000
7 0 1.5 1 22 0 0 0 0 4 0 1 1 0		
1 2 3 4 5 6 1 0 0 0 0 0 0 0 0		
5 7 10 11 12 14 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
6 8 10 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
13 14 15 16 17 18 13 0 0 0 0 0 0 0 0		
17 19 22 23 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
18 20 22 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
8 25 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		
7 9 20 21 23 24 1 26 2 27 3 28 4 29 11 30		
11 31 12 32 12 33 13 34 15 35 16 36 19 37 23 38		
25 39 25 40 25 41 6 42 23 43 19 44		
6.56886 14.09983 11.53788 2 201 5.39806 14.83019 10.93303 2 0		
5.31905 13.93474 9.93193 2 401 6.39034 13.19918 9.58943 2 0		
7.55021 13.45347 10.20784 2 701 7.71930 14.58712 10.98209 9 0		

Tablo 3.1 (Devam) N1 bileşiğinin moleküler mekanik değerleri.

8.61238	11.74921	10.17943	37	0	8.91207	14.29377	11.60784	2	1001
8.74121	10.90843	9.63969	23	0	9.45229	13.21201	11.02158	2	0
10.78428	11.57596	11.30975	1	0	11.66551	11.52128	10.05234	1	0
14.13874	11.59087	10.33679	2	1401	14.00404	10.86468	10.31497	2	0
14.07895	9.53384	10.52232	2	1601	14.24868	8.91151	10.74885	2	0
15.37009	9.64382	10.76520	2	1801	15.29810	10.96300	10.56022	2	0
16.65406	9.24687	10.96717	6	0	16.48664	11.41573	10.62430	37	2201
16.74828	13.38160	10.50856	23	0	17.29957	10.45444	10.85719	2	0
18.65265	10.63205	10.97895	9	0	19.00245	11.02804	10.16314	23	0
9.44737	14.18992	13.68476	1	0	6.61267	14.79139	13.39644	5	0
4.48195	14.34210	11.27553	5	0	4.34755	13.74263	9.44396	5	0
6.30382	11.37143	8.86544	5	0	11.32020	13.13229	13.11269	5	0
10.59315	10.54855	11.69827	5	0	11.80617	13.55605	9.65996	5	0
11.14819	10.95145	9.24467	5	0	14.12988	13.68089	10.17280	5	0
13.15520	8.93076	10.50342	5	0	14.29499	7.82203	10.91555	5	0
16.74521	9.01184	11.52919	20	0	18.83301	11.31128	11.65026	23	0
10.55482	14.27769	13.61920	5	0	9.03876	15.22245	13.60415	5	0
9.18242	14.77942	14.68513	5	0	7.85136	14.98468	10.65546	20	0
18.89153	10.18833	11.08941	20	0	16.85684	8.86121	10.53190	20	0

PM değerleri bize, atomların birbirleriyle olan ilişkilerini, kartezyen koordinatlarını ve atomların tipleri hakkında bilgiler vermektedir.

Tablo 3.2’de ise aynı bileşiğin (N1) CNDO/2 metodu ile yapılan kuantum kimyası hesaplama sonuçları görülmektedir.

Tablo 3.2 N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değeri.

N1.mmx

CNDO RR D

IWRIT1= 1 IWRIT2= 1 IWRIT3= 1 IWRIT4= 1 IWRIT5= 1 IWRIT6= 1

38 ATOMS CHARGE= 0 MULTIPLICITY= 1 ITE= 1

.010000

CARTESIAN COORDINATES

(KARTEZYEN KOORDİNATLARI)

ATOM	AT.NUM.	X	Y	Z
1	6	4.741070	11.317240	8.116000
2	6	3.933600	13.385410	8.240400
3	6	4.351300	14.520540	8.830970
4	6	4.597960	14.633050	9.320970
5	7	5.416520	13.553890	9.192330
6	6	4.986990	11.406060	8.596530
7	6	6.705070	13.290240	9.550990
8	7	5.930880	10.549490	8.605790
9	6	6.972940	11.029860	9.169300
10	6	7.544190	14.332120	10.225820
11	6	8.266470	10.284120	9.346210
12	6	9.033140	10.162290	8.020860
13	6	11.399050	10.240150	8.752160
14	6	10.388950	9.519250	8.222900
15	6	10.607620	8.234050	7.880900
16	6	11.822010	7.700510	8.072800
17	6	13.805390	8.436440	8.599850
18	6	13.619240	9.712840	8.949580
19	8	13.266360	6.453390	7.808990
20	7	14.835580	7.689910	8.669340
21	6	14.562050	6.525740	8.217370
22	7	14.460960	5.510470	8.162210
23	1	14.211430	4.652790	7.815420

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

24	1	15.358120	5.646880	8.472680
25	1	4.393810	10.388380	7.632990
26	1	1.902800	13.327400	7.849270
27	1	3.658450	14.375740	8.916230
28	1	4.938780	14.562220	9.807480
29	1	8.628190	14.089790	10.161210
30	1	7.409150	14.328310	9.747440
31	1	7.265360	14.409410	11.300950
32	1	8.897570	10.809490	10.098850
33	1	8.049340	9.273620	9.765290
34	1	9.176710	11.174940	7.574690
35	1	8.426220	9.582800	7.285880
36	1	11.227070	11.293040	9.033950
37	1	9.805740	7.614280	7.447080
38	1	14.443450	10.304330	9.382720

MGR= 4 NTB= 0 NDCARB= 0 IEXCITE= 0

P ORBITAL COEFFICIENT 1.00000 D ORBITAL COEFFICIENT 1.00000

ELECTRONIC ENERGY -1018.7530000000

ELECTRONIC ENERGY -1018.8520000000

ELECTRONIC ENERGY -1018.8770000000

ELECTRONIC ENERGY -1018.8890000000

ELECTRONIC ENERGY -1018.8960000000

ENERGY SATISFIED

TOTAL ENERGY = -198.0668000000 A.U.

BINDING ENERGY= -20.6527300000 A.U.

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

ELECTRONIC CHARGES (ELEKTRONİK YÜKLER)

1 C	4.022707
2 C	4.954262
3 C	4.997384
4 C	4.970119
5 N	5.139089
6 C	4.803589
7 C	4.085084
8 N	5.179970
9 C	4.843751
10 C	4.005583
11 C	4.985356
12 C	4.970200
13 C	4.997118
14 C	4.986110
15 C	4.029515
16 C	4.895326
17 C	4.870115
18 C	4.026718
19 O	6.240497
20 N	5.273781
21 C	4.630265
22 N	5.267348
23 H	.867850
24 H	.853160
25 H	.985842
26 H	1.017734
27 H	.999062
28 H	.984870
29 H	.989789
30 H	1.007800

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

31 H	1.007657
32 H	1.018046
33 H	1.004661
34 H	1.017902
35 H	1.011244
36 H	1.028784
37 H	1.015867
38 H	1.015826

POPULATIONS ON ATOMIC ORBITALS

(ATOMİK ORBİTALLERDEKİ ELEKTRON POPÜLASYONU)

.992	1.028	.989	1.014
.986	.961	1.021	.987
.984	.987	.997	1.029
1.020	.995	.911	1.044
1.216	1.259	1.249	1.415
.972	.981	.872	.978
.988	.861	1.042	1.194
1.401	1.090	1.438	1.251
.968	.938	.978	.960
1.022	.997	1.002	.984
.990	1.017	.978	1.001
.993	1.006	.967	1.004
.993	1.026	.957	1.021
.958	.992	1.013	1.023
.997	.983	1.014	1.037
.978	1.023	.847	1.048

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.939	.983	.971	.977
.992	.994	1.010	1.031
1.612	1.369	1.492	1.767
1.406	1.446	1.118	1.303
1.014	.811	.922	.883
1.191	1.160	1.176	1.740
.868	.853	.986	1.018
.999	.985	.990	1.008
1.008	1.018	1.005	1.018
1.011	1.029	1.016	1.016

DIPOLE MOMENTS (DIPOLMOMENTLERİ)

COMPONENTS	X	Y	Z
DENSITIES	.528388	-1.833608	-.479047
S.P	-.982205	1.811492	.415383
P.D	.000000	.000000	.000000
TOTAL	-.453818	-.022115	-.063664
DIPOLE MOMENT=	.458795 DEBYES		

CHARGES ON ATOMS (ATOM ÜZERİNDEKİ YÜKLER)

-.0227070	.0457375	.0026157	.0298810	-.1390891
.1964111	-.0850840	-.1799703	.1562493	-.0055828
.0146441	.0297997	.0028822	.0138903	-.0295148
.1046739	.1298854	-.0267177	-.2404971	-.2737808
.3697352	-.2673483	.1321502	.1468396	.0141575
-.0177339	.0009375	.0151296	.0102108	-.0078001
-.0076574	-.0180463	-.0046608	-.0179017	-.0112442
-.0287836	-.0158665	-.0158256		

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

VALENT ACTIVITIES OF ORBITALS
(ORBİTALLERİN VALENT AKTİVİTELERİ)

.9979504	.9984472	.9975626	.9988904
.9985958	.9971875	.9993148	.9993498
.9979383	.9974043	.9986305	.9990744
.9907135	.9946692	.9802340	.9964387
.9527693	.9252210	.9292068	.8235029
.9873123	.9963447	.9681678	.9914611
.9848424	.9501983	.9902804	.9396139
.5761076	.9872984	.5695953	.8890063
.9972532	.9946569	.9982767	.9982317
.9987091	.9989842	.9988164	.9987416
.9994724	.9986340	.9983613	.9994854
.9993303	.9993656	.9983591	.9993158
.9991953	.9992439	.9969688	.9990933
.9980248	.9994406	.9992956	.9994845
.9985437	.9973558	.9987822	.9973120
.9935336	.9899730	.9622982	.9957106
.9942952	.9986122	.9963716	.9989752
.9984351	.9973474	.9977306	.9976442
.4517271	.7913665	.6353943	.3722625
.5753036	.5843739	.9498490	.8672332
.9963821	.9616162	.9901194	.9851051
.9628986	.9328257	.9237415	.3680559
.9825359	.9784388	.9997986	.9996846
.9999983	.9997699	.9998956	.9999385
.9999403	.9996739	.9999778	.9996787
.9998728	.9991702	.9997473	.9997503

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

VALENT ACTIVITIES OF ATOMS

(ATOMLARIN VALENT AKTİVİTELERİ)

4.9928510 4.9944480 4.9930470 4.9620550
4.6307000 4.9432860 4.8649350 4.0220080
4.9884180 4.9952510 4.9959530 4.9963710
4.9945010 4.9962450 4.9919940 4.9415150
4.9882540 4.9911570 3.2507500 3.9767600
4.9332230 4.1875210 .9825359 .9784388
.9997986 .9996846 .9999983 .9997699
.9998956 .9999385 .9999403 .9996739
.9999778 .9996787 .9998728 .9991702
.9997473 .9997503

ELECTRONIC DENSITY RESIDUE ON ATOM

(ATOM ÜZERİNDEKİ ELEKTRON YOĞUNLUĞU)

.0298562 -.0401855 .0043368 .0080636
1.5083890 -.1396968 .2201490 3.1579630
-.1446676 .0103316 -.0105972 -.0261705
.0026164 -.0101357 .0375211 -.0461891
-.1181397 .0355604 4.9897470 3.2970210
-.3029580 3.0798270 -.1146861 -.1252784
-.0139561 .0180493 -.0009358 -.0148996
-.0101063 .0078616 .0077171 .0183724
.0046830 .0182229 .0113714 .0296134
.0161192 .0160754

WIERBERG S INDEXIES (BAĞ MERTEBELERİ)

1.5666330(1 _ 2) .0042706(1 _ 3) .1208087(1 _ 4) .0083096(1 _ 5)
1.2816960(1 _ 6)
.0050666(1 _ 7) .0100479(1 _ 8) .0287347(1 _ 9) .0003614(1 _ 10)
.0007171(1 _ 11)

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.0008847(1 _ 12)	.0000189(1 _ 13)	.0000701(1 _ 14)	.0000276(1 _ 15)
.0000038(1 _ 16)			
.0000126(1 _ 17)	.0000017(1 _ 18)	.0000014(1 _ 19)	.0000013(1 _ 20)
.0000042(1 _ 21)			
.0000011(1 _ 22)	.0000000(1 _ 23)	.0000000(1 _ 24)	.9500300(1 _ 25)
.0010561(1 _ 26)			
.0128152(1 _ 27)	.0002368(1 _ 28)	.0001109(1 _ 29)	.0000241(1 _ 30)
.0000022(1 _ 31)			
.0002488(1 _ 32)	.0006359(1 _ 33)	.0000103(1 _ 34)	.0000023(1 _ 35)
.0000021(1 _ 36)			
.0000024(1 _ 37)	.0000002(1 _ 38)		
1.3032730(2 _ 3)	.0055026(2 _ 4)	.0595364(2 _ 5)	.0062717(2 _ 6)
.0326760(2 _ 7)			
.0542010(2 _ 8)	.0034145(2 _ 9)	.0000447(2 _ 10)	.0002352(2 _ 11)
.0001624(2 _ 12)			
.0000043(2 _ 13)	.0000098(2 _ 14)	.0000060(2 _ 15)	.0000006(2 _ 16)
.0000028(2 _ 17)			
.0000001(2 _ 18)	.0000003(2 _ 19)	.0000002(2 _ 20)	.0000009(2 _ 21)
.0000002(2 _ 22)			
.0000000(2 _ 23)	.0000000(2 _ 24)	.0006850(2 _ 25)	.9462192(2 _ 26)
.0006424(2 _ 27)			
.0110607(2 _ 28)	.0002335(2 _ 29)	.0011662(2 _ 30)	.0022820(2 _ 31)
.0000519(2 _ 32)			
.0001221(2 _ 33)	.0000069(2 _ 34)	.0000023(2 _ 35)	.0000002(2 _ 36)
.0000004(2 _ 37)			
.0000000(2 _ 38)			
1.6212260(3 _ 4)	.0272505(3 _ 5)	.0418900(3 _ 6)	.0091342(3 _ 7)
.0081817(3 _ 8)			
.0133275(3 _ 9)	.0000556(3 _ 10)	.0002163(3 _ 11)	.0006183(3 _ 12)
.0000149(3 _ 13)			
.0000521(3 _ 14)	.0000205(3 _ 15)	.0000026(3 _ 16)	.0000102(3 _ 17)

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değeri

0000012(3 _ 18)			
.0000011(3 _ 19)	.0000009(3 _ 20)	.0000035(3 _ 21)	.0000009(3 _ 22)
.0000000(3 _ 23)			
.0000000(3 _ 24)	.0125839(3 _ 25)	.0006213(3 _ 26)	.9477180(3 _ 27)
.0017717(3 _ 28)			
.0000322(3 _ 29)	.0000758(3 _ 30)	.0001557(3 _ 31)	.0000562(3 _ 32)
.0004694(3 _ 33)			
.0000044(3 _ 34)	.0000034(3 _ 35)	.0000017(3 _ 36)	.0000018(3 _ 37)
.0000002(3 _ 38)			
1.1687640(4 _ 5)	.0020774(4 _ 6)	.0299953(4 _ 7)	.0214958(4 _ 8)
.0127375(4 _ 9)			
.0007327(4 _ 10)	.0006635(4 _ 11)	.0004203(4 _ 12)	.0000116(4 _ 13)
.0000409(4 _ 14)			
.0000154(4 _ 15)	.0000021(4 _ 16)	.0000073(4 _ 17)	.0000012(4 _ 18)
.0000008(4 _ 19)			
.0000009(4 _ 20)	.0000024(4 _ 21)	.0000006(4 _ 22)	.0000000(4 _ 23)
.0000000(4 _ 24)			
.0003930(4 _ 25)	.0133504(4 _ 26)	.0012441(4 _ 27)	.9579089(4 _ 28)
.0004008(4 _ 29)			
.0016278(4 _ 30)	.0022089(4 _ 31)	.0000629(4 _ 32)	.0003364(4 _ 33)
.0000085(4 _ 34)			
.0000042(4 _ 35)	.0000013(4 _ 36)	.0000013(4 _ 37)	.0000001(4 _ 38)
1.0499590(5 _ 6)	1.0843870(5 _ 7)	.1064871(5 _ 8)	.0429447(5 _ 9)
.0041547(5 _ 10)			
.0101357(5 _ 11)	.0009867(5 _ 12)	.0000378(5 _ 13)	.0002420(5 _ 14)
.0000472(5 _ 15)			
.0000062(5 _ 16)	.0000232(5 _ 17)	.0000042(5 _ 18)	.0000027(5 _ 19)
.0000013(5 _ 20)			
.0000073(5 _ 21)	.0000016(5 _ 22)	.0000000(5 _ 23)	.0000000(5 _ 24)
.0174631(5 _ 25)			
.0003501(5 _ 26)	.0162336(5 _ 27)	.0073243(5 _ 28)	.0123887(5 _ 29)

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

0065486(5 _ 30)			
.0057369(5 _ 31)	.0002487(5 _ 32)	.0010033(5 _ 33)	.0000674(5 _ 34)
.0000353(5 _ 35)			
.0000055(5 _ 36)	.0000055(5 _ 37)	.0000008(5 _ 38)	
.0793246(6 _ 7)	1.4123920(6 _ 8)	.0152790(6 _ 9)	.0082797(6 _ 10)
.0132001(6 _ 11)			
.0001049(6 _ 12)	.0000168(6 _ 13)	.0001293(6 _ 14)	.0000216(6 _ 15)
.0000035(6 _ 16)			
.0000097(6 _ 17)	.0000016(6 _ 18)	.0000013(6 _ 19)	.0000004(6 _ 20)
.0000031(6 _ 21)			
.0000006(6 _ 22)	.0000000(6 _ 23)	.0000000(6 _ 24)	.0015823(6 _ 25)
.0134660(6 _ 26)			
.0005590(6 _ 27)	.0089736(6 _ 28)	.0005910(6 _ 29)	.0023038(6 _ 30)
.0045470(6 _ 31)			
.0003681(6 _ 32)	.0001331(6 _ 33)	.0000723(6 _ 34)	.0000236(6 _ 35)
.0000012(6 _ 36)			
.0000024(6 _ 37)	.0000002(6 _ 38)		
.0407376(7 _ 8)	1.4833590(7 _ 9)	1.0561220(7 _ 10)	.0038966(7 _ 11)
.0123671(7 _ 12)			
.0002510(7 _ 13)	.0008206(7 _ 14)	.0003074(7 _ 15)	.0000315(7 _ 16)
.0001405(7 _ 17)			
.0000177(7 _ 18)	.0000156(7 _ 19)	.0000100(7 _ 20)	.0000427(7 _ 21)
.0000096(7 _ 22)			
.0000000(7 _ 23)	.0000001(7 _ 24)	.0002076(7 _ 25)	.0002042(7 _ 26)
.0010479(7 _ 27)			
.0018866(7 _ 28)	.0014715(7 _ 29)	.0013171(7 _ 30)	.0013255(7 _ 31)
.0049941(7 _ 32)			
.0134513(7 _ 33)	.0001326(7 _ 34)	.0001316(7 _ 35)	.0000255(7 _ 36)
.0000239(7 _ 37)			
.0000029(7 _ 38)			
1.3188730(8 _ 9)	.0091647(8 _ 10)	.0068540(8 _ 11)	.0068158(8 _ 12)

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değeri

.0001109(8 _ 13)			
.0004435(8 _ 14)	.0001585(8 _ 15)	.0000194(8 _ 16)	.0000623(8 _ 17)
.0000112(8 _ 18)			
.0000079(8 _ 19)	.0000045(8 _ 20)	.0000195(8 _ 21)	.0000044(8 _ 22)
.0000000(8 _ 23)			
.0000000(8 _ 24)	.0037345(8 _ 25)	.0012928(8 _ 26)	.0002624(8 _ 27)
.0009176(8 _ 28)			
.0005192(8 _ 29)	.0011235(8 _ 30)	.0013930(8 _ 31)	.0099127(8 _ 32)
.0065185(8 _ 33)			
.0001181(8 _ 34)	.0000959(8 _ 35)	.0000120(8 _ 36)	.0000134(8 _ 37)
.0000011(8 _ 38)			
.0014500(9 _ 10)	1.0165190(9 _ 11)	.0054091(9 _ 12)	.0004714(9 _ 13)
.0076296(9 _ 14)			
.0005726(9 _ 15)	.0001395(9 _ 16)	.0002419(9 _ 17)	.0000816(9 _ 18)
.0000358(9 _ 19)			
.0000178(9 _ 20)	.0000708(9 _ 21)	.0000162(9 _ 22)	.0000000(9 _ 23)
.0000003(9 _ 24)			
.0002074(9 _ 25)	.0003176(9 _ 26)	.0001760(9 _ 27)	.0002395(9 _ 28)
.0043658(9 _ 29)			
.0122439(9 _ 30)	.0156497(9 _ 31)	.0002166(9 _ 32)	.0006756(9 _ 33)
.0018336(9 _ 34)			
.0009758(9 _ 35)	.0000727(9 _ 36)	.0001035(9 _ 37)	.0000146(9 _ 38)
.0010189(10 _ 11)	.0000354(10 _ 12)	.0000138(10 _ 13)	.0000068(10 _ 14)
.0000019(10 _ 15)			
.0000003(10 _ 16)	.0000005(10 _ 17)	.0000004(10 _ 18)	.0000001(10 _ 19)
.0000001(10 _ 20)			
.0000001(10 _ 21)	.0000000(10 _ 22)	.0000000(10 _ 23)	.0000000(10 _ 24)
.0002962(10 _ 25)			
.0000056(10 _ 26)	.0000081(10 _ 27)	.0002418(10 _ 28)	.9779326(10 _ 29)
.9712759(10 _ 30)			
.9637107(10 _ 31)	.0002223(10 _ 32)	.0000936(10 _ 33)	.0000189(10 _ 34)

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.0000012(10 _ 35)			
.0000005(10 _ 36)	.0000001(10 _ 37)	.0000003(10 _ 38)	
1.0010100(11 _ 12)	.0075163(11 _ 13)	.0036662(11 _ 14)	.0092174(11 _ 15)
.0001261(11 _ 16)			
.0034057(11 _ 17)	.0001666(11 _ 18)	.0001857(11 _ 19)	.0002018(11 _ 20)
.0009017(11 _ 21)			
.0001862(11 _ 22)	.0000000(11 _ 23)	.0000002(11 _ 24)	.0000709(11 _ 25)
.0000887(11 _ 26)			
.0000695(11 _ 27)	.0000165(11 _ 28)	.0000799(11 _ 29)	.0001354(11 _ 30)
.0000515(11 _ 31)			
.9612190(11 _ 32)	.9536664(11 _ 33)	.0002646(11 _ 34)	.0001439(11 _ 35)
.0000667(11 _ 36)			
.0000369(11 _ 37)	.0000029(11 _ 38)		
.0024417(12 _ 13)	1.0056750(12 _ 14)	.0022628(12 _ 15)	.0097179(12 _ 16)
.0009705(12 _ 17)			
.0095360(12 _ 18)	.0012235(12 _ 19)	.0000873(12 _ 20)	.0002183(12 _ 21)
.0000542(12 _ 22)			
.0000007(12 _ 23)	.0000113(12 _ 24)	.0000005(12 _ 25)	.0000003(12 _ 26)
.0000021(12 _ 27)			
.0000002(12 _ 28)	.0000513(12 _ 29)	.0003101(12 _ 30)	.0004666(12 _ 31)
.0001426(12 _ 32)			
.0002103(12 _ 33)	.9565464(12 _ 34)	.9624561(12 _ 35)	.0069031(12 _ 36)
.0073132(12 _ 37)			
.0009539(12 _ 38)			
1.3945930(13 _ 14)	.0049468(13 _ 15)	.0997660(13 _ 16)	.0054264(13 _ 17)
1.4760970(13 _ 18)			
.0101790(13 _ 19)	.0125912(13 _ 20)	.0015414(13 _ 21)	.0002249(13 _ 22)
.0000414(13 _ 23)			
.0000063(13 _ 24)	.0000001(13 _ 25)	.0000001(13 _ 26)	.0000003(13 _ 27)
.0000000(13 _ 28)			
.0000006(13 _ 29)	.0000084(13 _ 30)	.0000111(13 _ 31)	.0000431(13 _ 32)

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.0000873(13 _ 33)				
.0059706(13 _ 34)	.0089711(13 _ 35)	.9490874(13 _ 36)	.0129245(13 _ 37)	
.0010743(13 _ 38)				
1.4138880(14 _ 15)	.0097013(14 _ 16)	.0905131(14 _ 17)	.0051533(14 _ 18)	
.0134871(14 _ 19)				
.0068364(14 _ 20)	.0198114(14 _ 21)	.0042155(14 _ 22)	.0000029(14 _ 23)	
.0000215(14 _ 24)				
.0000010(14 _ 25)	.0000013(14 _ 26)	.0000022(14 _ 27)	.0000003(14 _ 28)	
.0000009(14 _ 29)				
.0000272(14 _ 30)	.0000338(14 _ 31)	.0019389(14 _ 32)	.0011613(14 _ 33)	.0003851(14 _ 34)
.0005990(14 _ 35)				
.0011797(14 _ 36)	.0014003(14 _ 37)	.0125050(14 _ 38)		
1.4312210(15 _ 16)	.0032614(15 _ 17)	.1044812(15 _ 18)	.0246946(15 _ 19)	
.0058428(15 _ 20)				
.0105408(15 _ 21)	.0013405(15 _ 22)	.0000147(15 _ 23)	.0001914(15 _ 24)	.0000001(15 _ 25)
.0000002(15 _ 26)	.0000004(15 _ 27)	.0000000(15 _ 28)	.0000007(15 _ 29)	.0000109(15 _ 30)
.0000144(15 _ 31)	.0001873(15 _ 32)	.0000162(15 _ 33)	.0105549(15 _ 34)	.0041635(15 _ 35)
.0130819(15 _ 36)				
.9504161(15 _ 37)	.0004649(15 _ 38)			
1.3065580(16 _ 17)	.0081428(16 _ 18)	.9812591(16 _ 19)	.0236018(16 _ 20)	
.0393230(16 _ 21)				
.0113914(16 _ 22)	.0001364(16 _ 23)	.0001615(16 _ 24)	.0000000(16 _ 25)	
.0000001(16 _ 26)				
.0000001(16 _ 27)	.0000000(16 _ 28)	.0000001(16 _ 29)	.0000010(16 _ 30)	
.0000017(16 _ 31)				
.0000713(16 _ 32)	.0000318(16 _ 33)	.0003584(16 _ 34)	.0001477(16 _ 35)	
.0008705(16 _ 36)				
.0028808(16 _ 37)	.0158371(16 _ 38)			
1.3641700(17 _ 18)	.0357738(17 _ 19)	1.1190390(17 _ 20)	.0165665(17 _ 21)	

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.0102868(17 _ 22)				
.0006282(17 _ 23)	.0001091(17 _ 24)	.0000001(17 _ 25)	.0000001(17 _ 26)	
.0000002(17 _ 27)				
.0000000(17 _ 28)	.0000002(17 _ 29)	.0000054(17 _ 30)	.0000071(17 _ 31)	
.0000210(17 _ 32)				
.0000146(17 _ 33)	.0022693(17 _ 34)	.0004477(17 _ 35)	.0130074(17 _ 36)	
.0141067(17 _ 37)				
.0011561(17 _ 38)				
.0075811(18 _ 19)	.0142774(18 _ 20)	.0423664(18 _ 21)	.0065674(18 _ 22)	
.0002575(18 _ 23)				
.0000320(18 _ 24)	.0000000(18 _ 25)	.0000000(18 _ 26)	.0000001(18 _ 27)	
.0000000(18 _ 28)				
.0000001(18 _ 29)	.0000006(18 _ 30)	.0000005(18 _ 31)	.0000541(18 _ 32)	
.0000578(18 _ 33)				
.0001201(18 _ 34)	.0004546(18 _ 35)	.0011490(18 _ 36)	.0004705(18 _ 37)	.9499010(18 _ 38)
.0774718(19 _ 20)	1.0472800(19 _ 21)	.0286003(19 _ 22)	.0032764(19 _ 23)	
.0124522(19 _ 24)				
.0000000(19 _ 25)	.0000000(19 _ 26)	.0000000(19 _ 27)	.0000000(19 _ 28)	.0000000(19 _ 29)
.0000006(19 _ 30)	.0000007(19 _ 31)	.0000133(19 _ 32)	.0000062(19 _ 33)	
.0002662(19 _ 34)				
.0001026(19 _ 35)	.0003784(19 _ 36)	.0057607(19 _ 37)	.0006900(19 _ 38)	
1.6227460(20 _ 21)	.0737700(20 _ 22)	.0100705(20 _ 23)	.0019165(20 _ 24)	
.0000000(20 _ 25)				
.0000000(20 _ 26)	.0000000(20 _ 27)	.0000000(20 _ 28)	.0000000(20 _ 29)	
.0000004(20 _ 30)				
.0000006(20 _ 31)	.0000007(20 _ 32)	.0000043(20 _ 33)	.0001624(20 _ 34)	
.0000346(20 _ 35)				
.0013180(20 _ 36)	.0012156(20 _ 37)	.0055335(20 _ 38)		
1.1273420(21 _ 22)	.0011827(21 _ 23)	.0012695(21 _ 24)	.0000000(21 _ 25)	

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.0000000(21 _ 26)				
.0000001(21 _ 27)	.0000000(21 _ 28)	.0000001(21 _ 29)	.0000018(21 _ 30)	
.0000023(21 _ 31)				
.0000085(21 _ 32)	.0000032(21 _ 33)	.0006222(21 _ 34)	.0001111(21 _ 35)	
.0003291(21 _ 36)				
.0005075(21 _ 37)	.0003926(21 _ 38)			
.9639449(22 _ 23)	.9593127(22 _ 24)	.0000000(22 _ 25)	.0000000(22 _ 26)	
.0000000(22 _ 27)				
.0000000(22 _ 28)	.0000000(22 _ 29)	.0000004(22 _ 30)	.0000005(22 _ 31)	
.0000020(22 _ 32)				
.0000010(22 _ 33)	.0001377(22 _ 34)	.0000258(22 _ 35)	.0000600(22 _ 36)	
.0000077(22 _ 37)				
.0000149(22 _ 38)				
.0029413(23 _ 24)	.0000000(23 _ 25)	.0000000(23 _ 26)	.0000000(23 _ 27)	.0000000(
23 _ 28)				
.0000000(23 _ 29)	.0000000(23 _ 30)	.0000000(23 _ 31)	.0000000(23 _ 32)	.0000000(
23 _ 33)				
.0000000(23 _ 34)	.0000000(23 _ 35)	.0000267(23 _ 36)	.0000003(23 _ 37)	
.0000115(23 _ 38)				
.0000000(24 _ 25)	.0000000(24 _ 26)	.0000000(24 _ 27)	.0000000(24 _ 28)	.0000000(
24 _ 29)				
.0000000(24 _ 30)	.0000000(24 _ 31)	.0000001(24 _ 32)	.0000001(24 _ 33)	
.0000011(24 _ 34)				
.0000004(24 _ 35)	.0000046(24 _ 36)	.0000023(24 _ 37)	.0000043(24 _ 38)	
.0103575(25 _ 26)	.0013379(25 _ 27)	.0007747(25 _ 28)	.0000426(25 _ 29)	
.0000090(25 _ 30)				
.0000000(25 _ 31)	.0000172(25 _ 32)	.0000031(25 _ 33)	.0000007(25 _ 34)	
.0000002(25 _ 35)				
.0000000(25 _ 36)	.0000000(25 _ 37)	.0000000(25 _ 38)		
.0109078(26 _ 27)	.0014215(26 _ 28)	.0000001(26 _ 29)	.0000007(26 _ 30)	
.0000004(26 _ 31)				

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

.0000192(26 _ 32)	.0000025(26 _ 33)	.0000008(26 _ 34)	.0000002(26 _ 35)
.0000000(26 _ 36)			
.0000000(26 _ 37)	.0000000(26 _ 38)		
.0068822(27 _ 28)	.0000434(27 _ 29)	.0000298(27 _ 30)	.0000029(27 _ 31)
.0000039(27 _ 32)			
.0000081(27 _ 33)	.0000006(27 _ 34)	.0000004(27 _ 35)	.0000001(27 _ 36)
.0000000(27 _ 37)			
.0000000(27 _ 38)			
.0000000(28 _ 29)	.0001042(28 _ 30)	.0000011(28 _ 31)	.0000040(28 _ 32)
.0000035(28 _ 33)			
.0000002(28 _ 34)	.0000001(28 _ 35)	.0000000(28 _ 36)	.0000000(28 _ 37)
.0000000(28 _ 38)			
.0003797(29 _ 30)	.0007812(29 _ 31)	.0003698(29 _ 32)	.0000673(29 _ 33)
.0000140(29 _ 34)			
.0000022(29 _ 35)	.0000150(29 _ 36)	.0000001(29 _ 37)	.0000000(29 _ 38)
.0010093(30 _ 31)	.0000608(30 _ 32)	.0001226(30 _ 33)	.0000006(30 _ 34)
.0000113(30 _ 35)			
.0000010(30 _ 36)	.0000008(30 _ 37)	.0000001(30 _ 38)	
.0000340(31 _ 32)	.0005020(31 _ 33)	.0000026(31 _ 34)	.0000023(31 _ 35)
.0000009(31 _ 36)			
.0000012(31 _ 37)	.0000002(31 _ 38)		
.0011669(32 _ 33)	.0017710(32 _ 34)	.0159474(32 _ 35)	.0001680(32 _ 36)
.0000227(32 _ 37)			
.0000047(32 _ 38)			
.0163611(33 _ 34)	.0029268(33 _ 35)	.0000386(33 _ 36)	.0000705(33 _ 37)
.0000051(33 _ 38)			
.0013854(34 _ 35)	.0000712(34 _ 36)	.0000830(34 _ 37)	.0000552(34 _ 38)
.0001375(35 _ 36)	.0002051(35 _ 37)	.0003200(35 _ 38)	
.0012580(36 _ 37)	.0098945(36 _ 38)		
.0009082(37 _ 38)			

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değeri

EIGNVALES HOMO AND LUMO-(ev) -9.6905 3.2859

(HOMO VE LUMO KATSAYILARI)

1	1	C	S	-.00071	-.00039
2	1	C	PX	.04762	-.14155
3	1	C	PY	.05754	-.15279
4	1	C	PZ	-.14381	.39522
5	2	C	S	.00257	-.00015
6	2	C	PX	.08044	.12919
7	2	C	PY	.08139	.13975
8	2	C	PZ	-.21548	-.36127
9	3	C	S	.00151	.00000
10	3	C	PX	-.01532	.06584
11	3	C	PY	-.01887	.07132
12	3	C	PZ	.04726	-.18265
13	4	C	S	-.00009	-.00154
14	4	C	PX	-.07668	-.17254
15	4	C	PY	-.08062	-.18805
16	4	C	PZ	.21099	.47926
17	5	N	S	.00416	-.00015
18	5	N	PX	.01910	.12959
19	5	N	PY	.01218	.14198
20	5	N	PZ	-.02090	-.36691
21	6	C	S	.01051	-.00005
22	6	C	PX	-.05265	-.03391
23	6	C	PY	-.08165	-.03628
24	6	C	PZ	.18511	.09423
25	7	C	S	-.01837	.00243
26	7	C	PX	.12317	-.06037
27	7	C	PY	.15663	-.06435
28	7	C	PZ	-.36689	.17378
29	8	N	S	-.01567	.00062

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

30	8	N	PX	-.10013	.07727
31	8	N	PY	-.06818	.08256
32	8	N	PZ	.25883	-.21331
33	9	C	S	.01682	.00025
34	9	C	PX	.06830	-.02707
35	9	C	PY	.01331	-.02844
36	9	C	PZ	-.10683	.07481
37	10	C	S	.00108	.00053
38	10	C	PX	-.02339	-.00751
39	10	C	PY	-.02236	-.00551
40	10	C	PZ	.06250	.02263
41	11	C	S	-.03701	.00051
42	11	C	PX	-.08235	-.00096
43	11	C	PY	.01828	-.00527
44	11	C	PZ	.09736	.00269
45	12	C	S	-.01591	.01267
46	12	C	PX	.05917	-.00847
47	12	C	PY	-.00230	.00342
48	12	C	PZ	-.10230	.01688
49	13	C	S	.00016	-.00056
50	13	C	PX	-.02860	.00185
51	13	C	PY	-.04135	.00138
52	13	C	PZ	.12140	-.00554
53	14	C	S	.00944	-.00340
54	14	C	PX	-.10188	.00252
55	14	C	PY	-.06637	-.00405
56	14	C	PZ	.25574	.00687
57	15	C	S	-.00600	.00131
58	15	C	PX	-.01519	.00197
59	15	C	PY	-.03933	.00372
60	15	C	PZ	.08948	-.00615

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

61	16	C	S	.00483	-.00133
62	16	C	PX	.05049	.00126
63	16	C	PY	.06794	.00064
64	16	C	PZ	-.21536	-.00106
65	17	C	S	-.00037	-.00024
66	17	C	PX	.06388	-.00182
67	17	C	PY	.06354	-.00217
68	17	C	PZ	-.19858	.00684
69	18	C	S	.00404	-.00054
70	18	C	PX	.04704	.00102
71	18	C	PY	.06139	.00046
72	18	C	PZ	-.18713	-.00211
73	19	O	S	-.00327	.00061
74	19	O	PX	.00474	-.00098
75	19	O	PY	-.00302	.00009
76	19	O	PZ	-.00623	.00261
77	20	N	S	.00048	-.00006
78	20	N	PX	-.09161	-.0001
79	20	N	PY	-.08979	-.00008
80	20	N	PZ	.28274	.00045
81	21	C	S	.00260	-.00027
82	21	C	PX	-.06749	.00194
83	21	C	PY	-.06880	.00202
84	21	C	PZ	.21778	-.00576
85	22	N	S	-.00042	.00023
86	22	N	PX	.06571	-.00082
87	22	N	PY	.06871	-.00061
88	22	N	PZ	-.21705	.00238
89	23	H	S	-.00046	-.00001
90	24	H	S	.00097	-.00018
91	25	H	S	-.00265	.00040

Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşğinin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

92	26	H	S	-.00269	.00026
93	27	H	S	-.00065	.00067
94	28	H	S	-.00138	.00073
95	29	H	S	-.04102	.02104
96	30	H	S	-.10473	.04754
97	31	H	S	.14496	-.07069
98	32	H	S	.00969	-.00815
99	33	H	S	.03226	-.02200
100	34	H	S	.06631	.00502
101	35	H	S	.03401	-.00095
102	36	H	S	-.00978	.00127
103	37	H	S	-.01106	.00142
104	38	H	S	-.00516	.00042

REACTION CENTERS OF MOLECULE
(MOLEKÜLÜN REAKSİYON MERKEZLERİ)

1	C	.026260
2	C	.059532
3	C	.002826
4	C	.056895
5	N	.000967
6	C	.043814
7	C	.174650
8	N	.081911
9	C	.016537
10	C	.004955
11	C	.017965
12	C	.014224
13	C	.017265
14	C	.080275
15	C	.009821

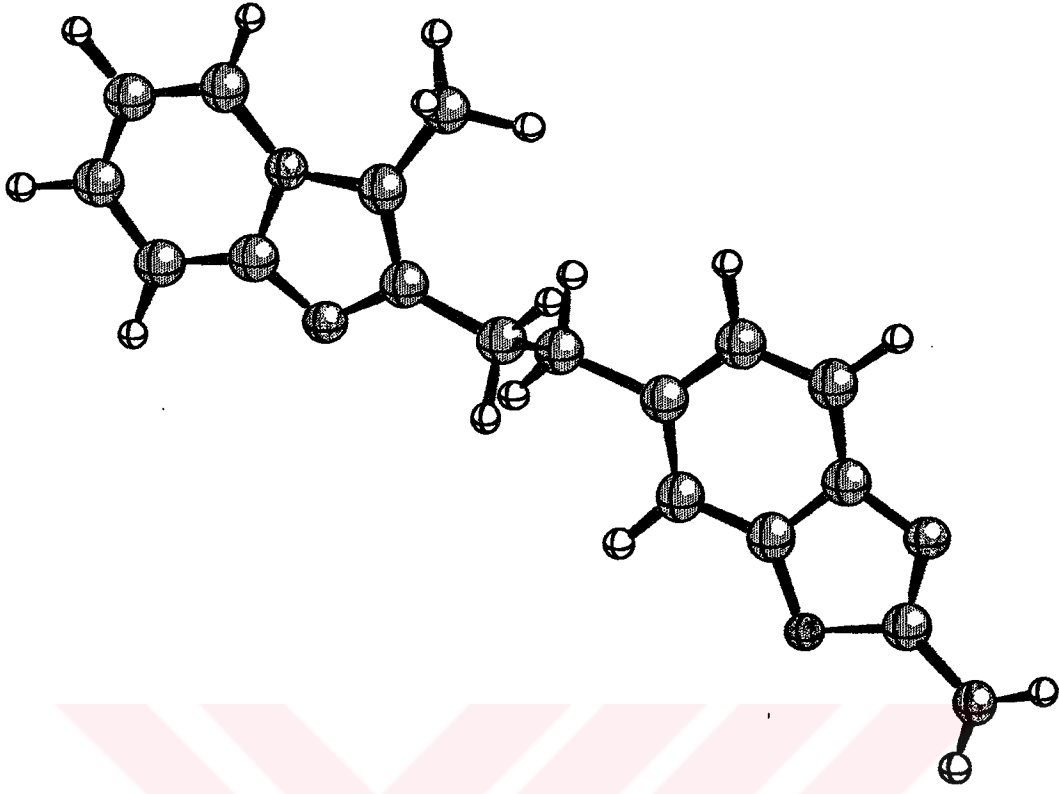
Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

16	C	.053569
17	C	.047551
18	C	.041015
19	O	.000081
20	N	.096398
21	C	.056722
22	N	.056150
23	H	.000000
24	H	.000001
25	H	.000007
26	H	.000007
27	H	.000000
28	H	.000002
29	H	.001683
30	H	.010969
31	H	.021013
32	H	.000094
33	H	.001041
34	H	.004397
35	H	.001156
36	H	.000096
37	H	.000122
38	H	.000027
1	C	.199575
2	C	.166739
3	C	.042782
4	C	.294824
5	N	.171575
6	C	.011345
7	C	.037991
8	N	.058289

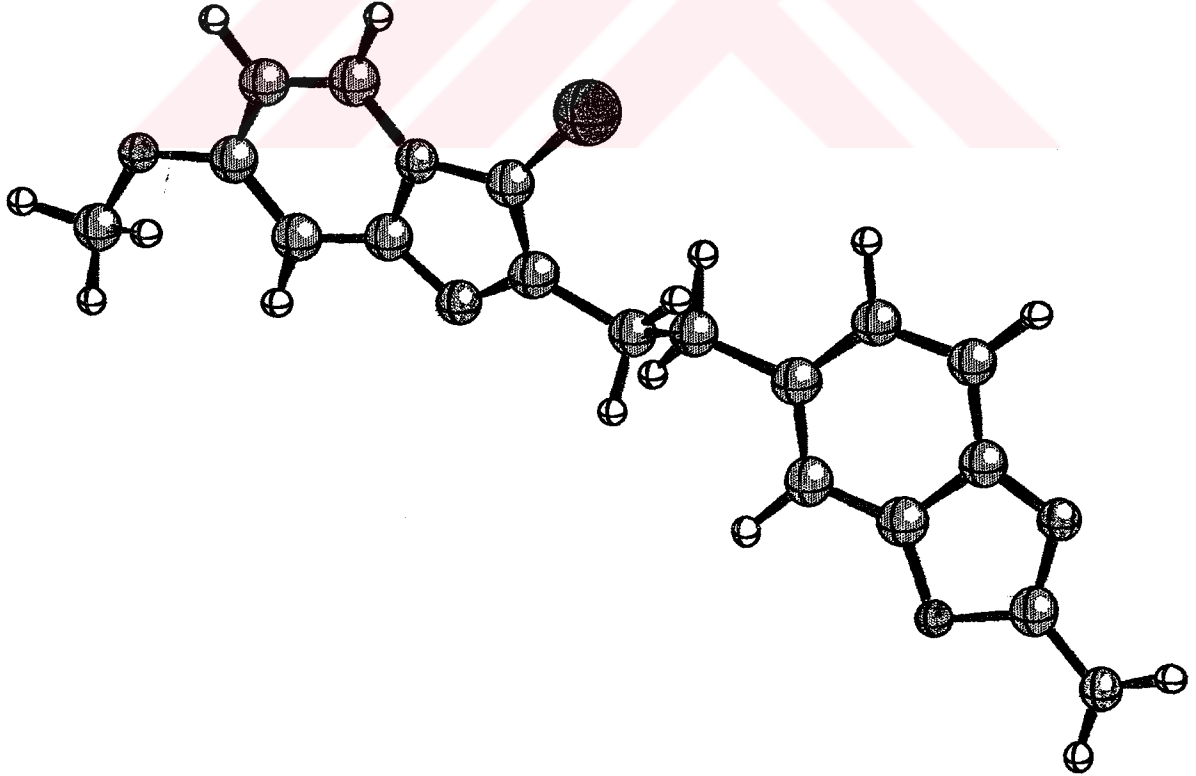
Tablo 3.2 (Devam) N1 bileşiminin CNDO/2 kuantum kimyası ile hesaplanan değerleri

9 C	.007138	23 H	.000000
10 C	.000599	24 H	.000000
11 C	.000036	25 H	.000000
12 C	.000529	26 H	.000000
13 C	.000036	27 H	.000000
14 C	.000082	28 H	.000001
15 C	.000057	29 H	.000442
16 C	.000005	30 H	.002260
17 C	.000055	31 H	.004998
18 C	.000006	32 H	.000066
19 O	.000008	33 H	.000484
20 N	.000000	34 H	.000025
21 C	.000041		
22 N	.000007		

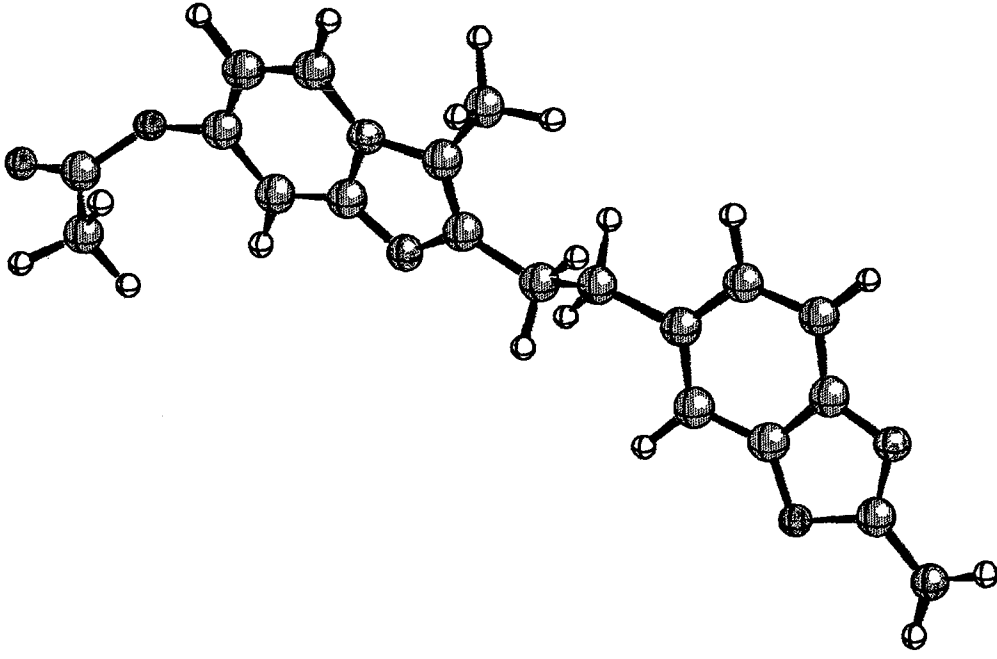
Görüldüğü üzere, CNDO/2 metodu bize; elektronik enerji, toplam enerji, bağ enerjisi, atom orbitallerinin dağılımı, dipol momentleri, atom yükleri, atomların kartezyen koordinatları gibi bir çok bilgiler vermektedir. CNDO/2 hesaplama sonuçları değerlerinden alınan kartezyen koordinatları Macintosh bilgisayarda çalıştırılarak Ball and Stick modellerinin çizimini yapabilmek için kullanıldı. Şekil 3.1, Şekil 3.3, Şekil 3.5 lerde bazı aktif, Şekil 3.2, Şekil 3.4 lerde ise bazı inaktif moleküllerin Ball and Stick çizimleri gösterilmiştir.



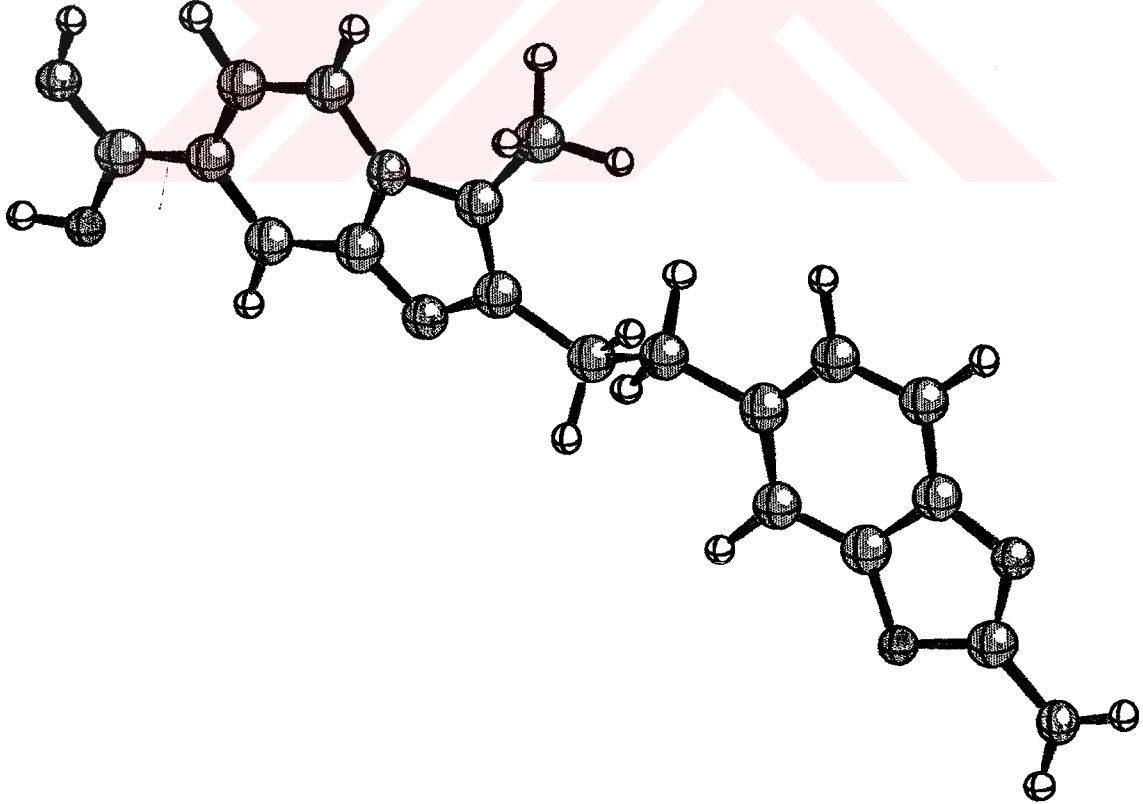
Şekil 3.1 aktif N1 bileşiğinin uzaydaki görünümü



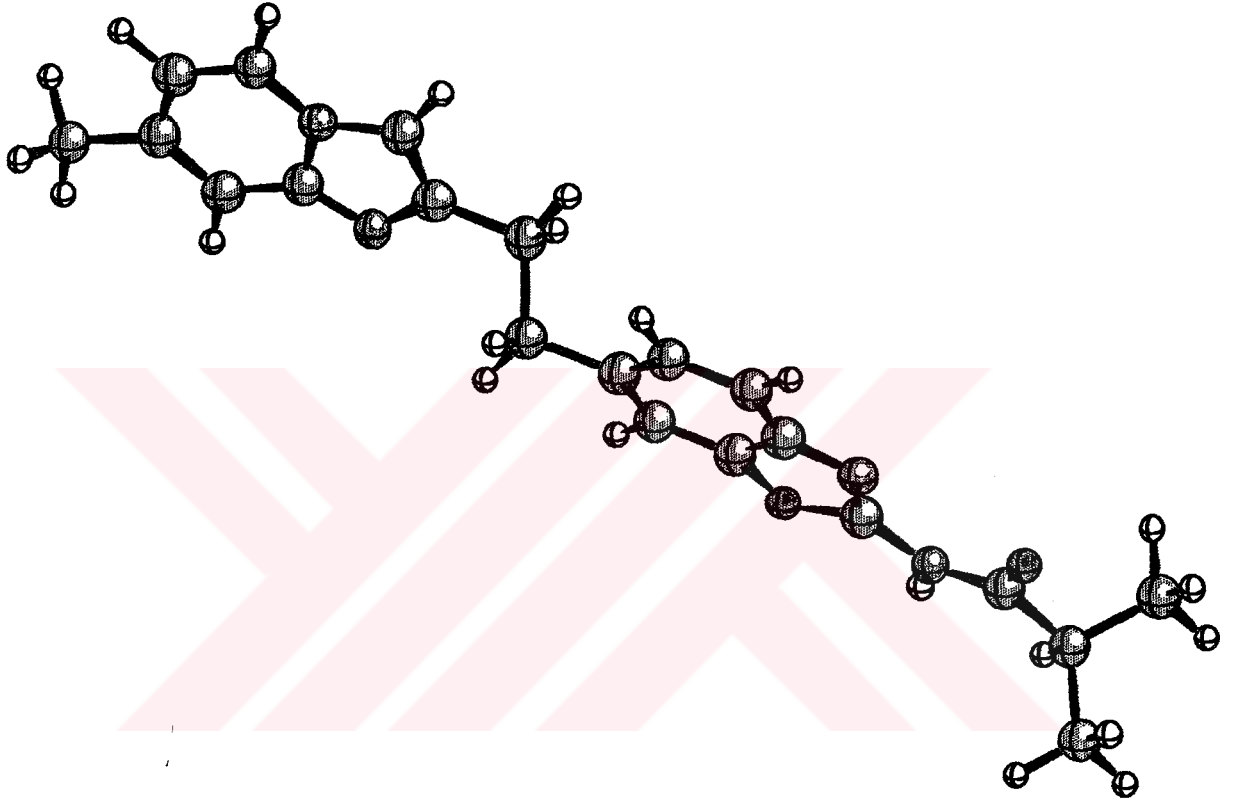
Şekil 3.2 inaktif N12 bileşiğinin uzaydaki görünümü



Şekil 3.3 aktif N13 bileşiğinin uzaydaki görünümü



Şekil 3.4 inaktif N21 bileşiğinin uzaydaki görünümü

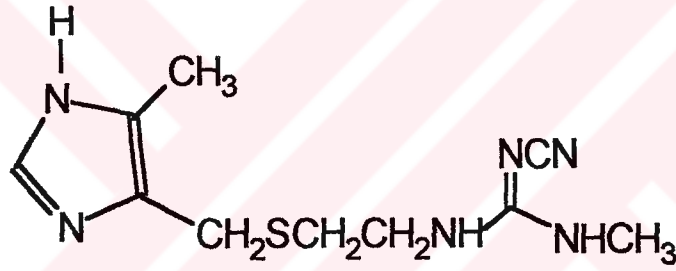


Şekil 3.5 aktif N49 bileşiğinin uzaydaki görünümü

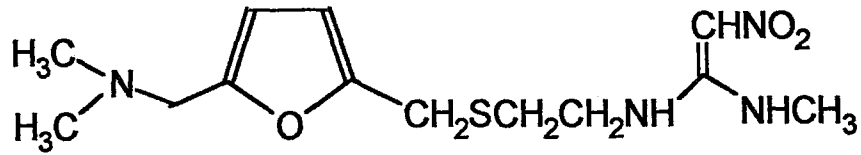
BÖLÜM IV

SONUÇ VE TARTIŞMA

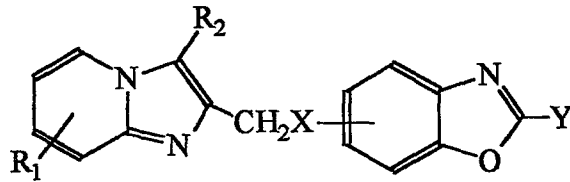
İnceleme altında bulundurulmuş bileşik serisinin moleküler iskeletleri ve aktiviteleri sırasıyla Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Anti-stress ülser aktivitesi bilinen Cimetidin ve Ranitidin (şekil 4.1 ve 4.2) bileşiklerinde bulunan imidazo grubunu taşıdığından dolayı, bu bileşikler sentezlenerek anti-stress ülser aktiviteleri fareler üzerinde denenmiştir (Katsura, 1992) Mevcut bileşiklerinin anti-stress ülser aktivitelerinin genelde, mevcut Cimetidin ve Ranitidin ilaçlarından daha büyük olduğu ortaya çıkartılmış ve böylece bu bileşiklerin yeni bir anti ülser ilaç serisine kılavuzluk ettiği belirlenmiştir.



Şekil 4.1 Anti ülser ilaç olarak kullanılan Cimetidin bileşiği



Şekil 4.2 Anti ülser ilaç olarak kullanılan Ranitidin bileşiği



İmidazo [1,2-α] Piridinyletilbenzoksazol bileşik serisi için temel iskelet aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Yapıları incelenen kimyasal bileşik serisine ait aktif fragmentteki atom yükleri, moleküllerin enerjileri , dipol moment ve teorik – deneysel aktiviteleri

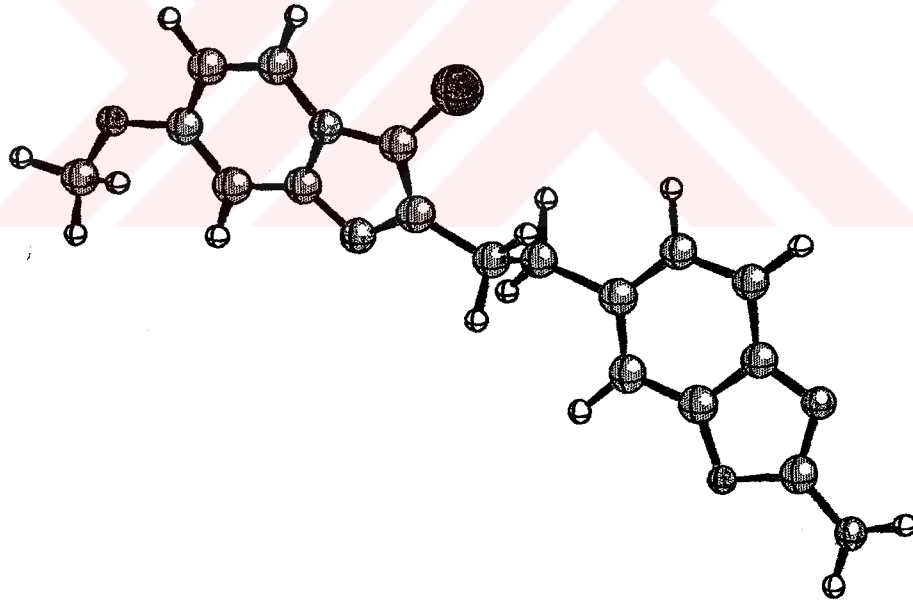
No	q7 (e)	q11 (e)	q15 (e)	q24 (e)	Elektronik Enerji (e.v.)	Total Enerji (a.u.)	Binding Enerji (a.u.)	Dipol Moment (Debyes)	Deneysel Aktivite (%1*10 ⁻⁶ g/ml)	Teorik Aktivite
N1	-0.006	0.015	-0.030	0.147	-1018.8960	-198.0668	-20.65273	0.4587950	100.	77.7896
N2	-0.005	0.014	-0.030	0.147	-1091.8950	-206.7623	-21.90582	0.6003850	94.7	77.4246
N3	-0.130	0.011	-0.030	0.147	-1004.6750	-198.0677	-20.65364	1.0919170	92.2	74.3195
N4	-0.086	0.015	-0.030	0.147	-1091.7150	-206.7654	-21.90890	0.8920490	69.1	72.4455
N5	-0.028	0.017	-0.030	0.149	-1090.8140	-213.1034	-20.28136	3.0963090	76.7	63.8922
N6	-0.164	0.008	-0.030	0.147	-1157.7220	-223.4955	-21.83453	3.3052860	46.0	61.4376
N7	-0.025	-0.003	-0.023	0.143	-1189.6610	-225.1982	-22.25969	2.5558960	59.0	69.4127
N8	-0.086	0.014	-0.030	0.147	-1165.3750	-215.4491	-23.15012	0.7121510	88.2	71.7558
N9	-0.089	0.015	-0.030	0.147	-1103.7030	-216.5103	-21.01427	1.4325000	86.0	65.7938
N10	-0.134	0.011	-0.030	0.147	-1089.5000	-216.0000	-21.00000	0.8900000	93.0	66.6767
N11	-0.090	0.014	-0.030	0.147	-1178.5700	-225.1970	-22.25900	1.0770000	69.0	64.8073
N12	-0.030	0.016	-0.030	0.149	-1178.1600	-231.3622	-20.45821	3.2646960	49.3	54.5653
N13	-0.006	0.000	-0.023	0.143	-1320.7390	-250.6570	-23.47158	4.6736760	100.	63.7991
N14	-0.007	0.000	-0.023	0.143	-1320.4230	-250.6489	-23.46348	4.2790510	85.7	63.7307
N15	-0.084	0.014	-0.030	0.147	-1175.3640	-225.1953	-22.25682	1.7763430	39.6	65.8659
N16	-0.084	0.014	-0.030	0.147	-1248.1330	-233.8963	-23.51537	1.5621680	77.5	65.3549
N17	0.002	-0.003	-0.020	0.142	-1098.1740	-210.4743	-21.34467	2.9180120	92.9	76.2326
N18	-0.086	0.014	-0.030	0.147	-1169.7770	-219.2272	-22.65515	2.0139230	58.0	67.9192
N19	-0.052	0.014	-0.024	0.148	-1219.2310	-242.9514	-22.10842	1.6980090	50.0	65.6392
N20	-0.082	0.014	-0.030	0.147	-1354.9830	-252.3281	-23.86519	3.1270140	17.6	53.3927
N21	-0.069	0.015	-0.030	0.147	-1236.3750	-235.9411	-22.56444	2.4187910	12.9	60.7862
N22	-0.073	0.015	-0.030	0.147	-1112.5890	-216.5100	-21.01400	1.6523320	45.6	64.7554
N23	-0.072	0.015	-0.030	0.147	-1112.4160	-216.5144	-21.01838	1.6754170	79.5	64.8972
N24	-0.070	0.015	-0.030	0.147	-1197.8890	-225.1987	-22.26028	1.4183310	19.5	61.4901
N25	0.008	-0.002	-0.020	0.142	-1106.4380	-210.4799	-21.35026	0.8737810	67.5	74.6003
N26	-0.058	0.015	-0.032	0.147	-1329.3660	-244.6482	-23.82915	3.3627100	50.0	56.2621
N27	-0.087	0.014	-0.024	0.126	-1164.6180	-215.4771	-23.17818	0.8317340	69.0	68.8598
N28	-0.008	-0.001	-0.024	0.125	-1252.3460	-233.9155	-23.53455	0.3684190	92.5	68.5601
N29	-0.086	0.015	-0.025	0.137	-1159.4770	-215.4777	-23.17879	0.4365560	77.4	71.8135
N30	-0.131	0.011	-0.033	0.137	-1143.9000	-215.4648	-23.16585	0.8681070	90.0	72.4816
N31	-0.131	0.011	-0.024	0.137	-1143.9000	-215.4648	-23.16585	0.8581070	50.0	73.3468

Tablo 4.1 (Devam) Yapıları incelenen kimyasal bileşik serileri

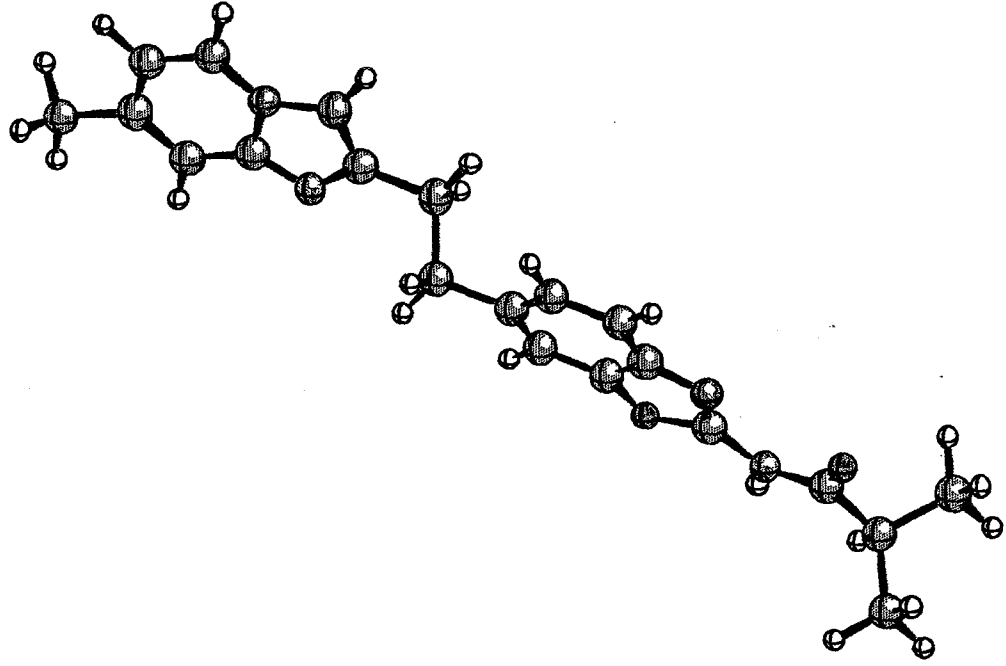
No	q7 (e)	q11 (e)	q15 (e)	q24 (e)	Elektronik Enerji (e.v.)	Total Enerji (a.u.)	Binding Enerji (a.u.)	Dipol Moment (Debyes)	Deneyysel Aktivite (%1*10 ⁻⁶)	Teorik aktivite (g/ml)
N32	-0.030	0.016	-0.030	0.149	-1170.4770	-220.7426	24.01513	1.8322000	45.2	44.6545
N33	-0.083	0.014	-0.032	0.134	-1318.5360	-244.5997	-24.77629	2.4929360	65.9	63.8160
N34	-0.014	-0.005	-0.038	0.110	-1321.0090	-232.2585	-25.07468	1.8687960	76.5	63.0445
N35	-0.133	0.013	-0.033	0.112	-1412.0370	-250.4250	-25.15920	1.8158470	81.0	42.1813
N36	0.010	-0.005	-0.042	0.122	-1277.5730	-231.1221	-25.21576	1.7630200	62.9	76.8416
N37	-0.091	0.012	-0.031	0.125	-1365.6620	-249.5618	-25.57347	1.9122120	74.1	61.3481
N38	-0.064	-0.003	-0.039	0.124	-1207.7160	-232.2185	-23.11500	3.7387240	57.8	69.2676
N39	-0.003	-0.001	-0.038	0.123	-1299.1860	-240.9184	-24.37252	3.8065460	76.7	67.7357
N40	-0.004	0.013	-0.012	0.131	-1299.4330	-247.6380	-23.12657	5.8109810	53.4	60.4328
N41	-0.098	0.012	-0.012	0.133	-1589.6950	-270.7718	-27.62535	2.8267040	5.40	43.0196
N42	-0.008	-0.002	-0.038	0.123	-1310.5900	-250.6669	-23.48152	3.5450040	19.0	61.3220
N43	-0.123	0.008	-0.012	0.132	-1294.2350	-250.6494	-23.46402	3.1082860	82.4	60.1652
N44	0.151	-0.005	-0.047	0.110	-1295.2640	-258.0828	-23.45491	3.7035390	67.3	74.8513
N45	-0.007	-0.000	-0.038	0.125	-1533.7830	-284.7748	-25.89991	4.2138460	55.4	49.8220
N46	-0.002	-0.001	-0.038	0.124	-1308.1050	-240.9106	-24.36469	3.7243160	60.9	65.8998
N47	-0.118	0.009	-0.012	0.134	-1281.2110	-240.9172	-24.37133	3.4795050	76.7	67.4699
N48	-0.118	0.008	-0.012	0.133	-1352.1120	-249.6151	-25.62676	3.3833580	76.2	67.3553
N49	-0.118	0.008	-0.012	0.134	-1360.9640	-249.6174	-25.62906	3.4263150	100.	65.5738
N50	-0.121	0.008	-0.012	0.137	-1535.7790	-276.7361	-27.22326	2.5643120	78.6	54.2917
N51	-0.121	0.008	-0.012	0.137	-1535.7790	-276.7361	-27.22326	2.5643120	83.3	54.2917
N52	-0.118	0.008	-0.012	0.134	-1531.5960	-266.9877	-28.11446	2.9226290	72.3	58.6059
N53	-0.010	-0.008	-0.012	0.071	-1566.4160	-310.0640	-25.66462	6.8840340	53.8	46.0903
N54	-0.064	-0.003	-0.040	-0.157	-1337.4360	-248.0372	-25.32626	3.7021790	6.10	16.4813
N55	-0.063	-0.002	-0.039	0.123	-1576.7760	-274.2472	-29.20889	3.8875060	74.5	62.6774
N56	-0.087	0.014	-0.022	0.095	-1243.8410	-224.1887	-24.44727	1.1125980	15.9	61.5000
N57	-0.003	-0.003	-0.059	0.069	-1394.9310	-245.0247	-26.12524	7.0745220	50.9	52.9662
N58	-0.086	0.014	-0.022	0.147	-1301.3650	-238.6736	-24.22092	4.7361740	55.0	62.8774
N59	-0.086	0.156	0.109	-0.006	-1084.8790	-203.0359	-22.45251	2.2959700	28.0	35.5867
N60	0.044	0.164	0.061	0.142	-1157.4970	-211.7201	-23.69430	3.4329520	88.5	63.7868
N61	-0.186	0.029	-0.243	-0.252	-1097.1970	-212.7820	-21.55912	3.3952650	-14.0	-31.6816
N62	-0.087	0.015	-0.010	-0.007	-1151.5390	-213.0879	-21.73877	4.9052070	28.0	33.9608
N63	-0.139	0.016	-0.047	0.134	-1238.1860	-224.1735	-24.43207	1.6119900	2.60	63.8806

N64	-0.046	0.142	-0.028	0.123	-1220.4710	-241.9501	-22.20717	3.9009850	11.9	36.7085
N65	0.125	0.020	-0.020	0.125	-1224.8900	-226.1017	-23.03691	5.4339960	70.0	70.7594
N66	-0.122	-0.106	-0.041	0.126	-1214.5920	-226.0750	-23.01018	3.2461880	62.0	80.2639
N67	-0.123	0.109	-0.026	0.127	-1213.6500	-226.1320	-23.06722	2.9422530	39.0	41.4699
N68	0.090	0.122	0.027	0.116	-1065.2082	-221.9462	-18.42999	9.7832920	42.9	42.9163
N69	0.090	0.122	0.027	0.116	-1065.7820	-221.9462	-18.42999	9.7832920	43.8	42.7875

İnceleme altına alınan bileşik serilerindeki toplam 69 bileşik; aktivitesi 60.7'den büyük olan 36 tanesi aktif, bu değerden küçük olan 33 tanesi inaktif kabul edilerek iki gruba ayrılmıştır. ET-metodu ile serideki bütün bileşiklerin ETMC'leri oluşturulmuştur. Şekil 4.3.a inaktif (N12) ve Şekil 4.3.b aktif (N49) bileşiklerinin uzaydaki gösterimleri verilmiştir.



Şekil 4.3.a inaktif N12 bileşiğinin uzaydaki gösterimi

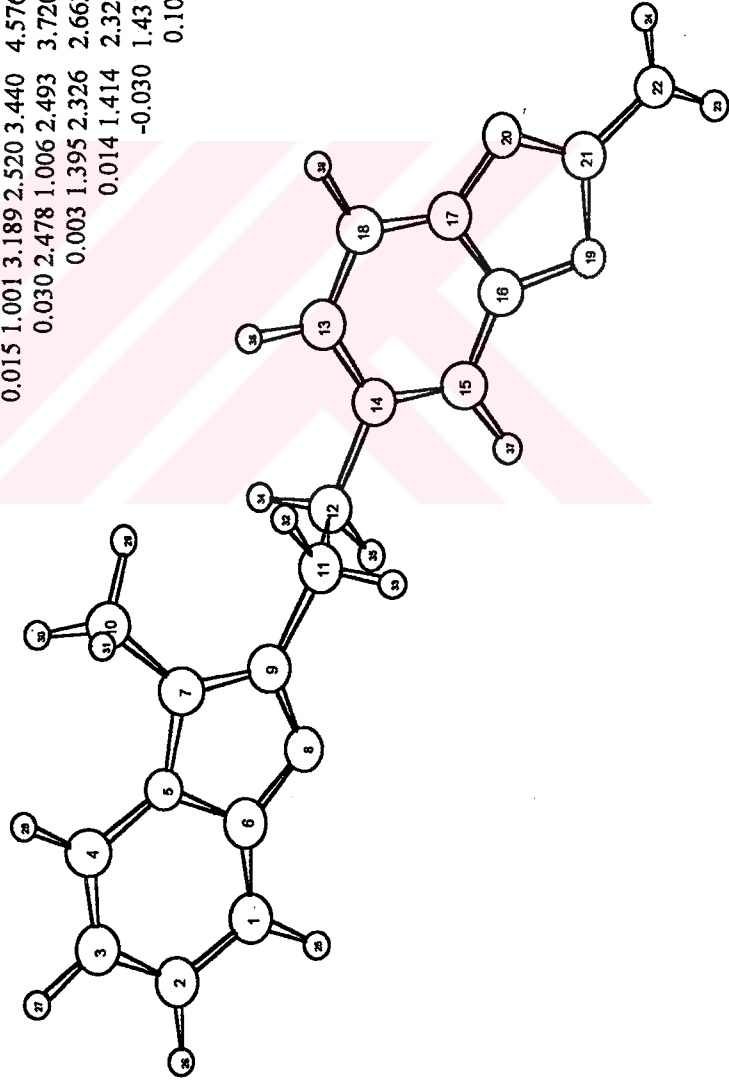


Şekil 4.3.b aktif N49 bileşiğinin uzaydaki gösterimi

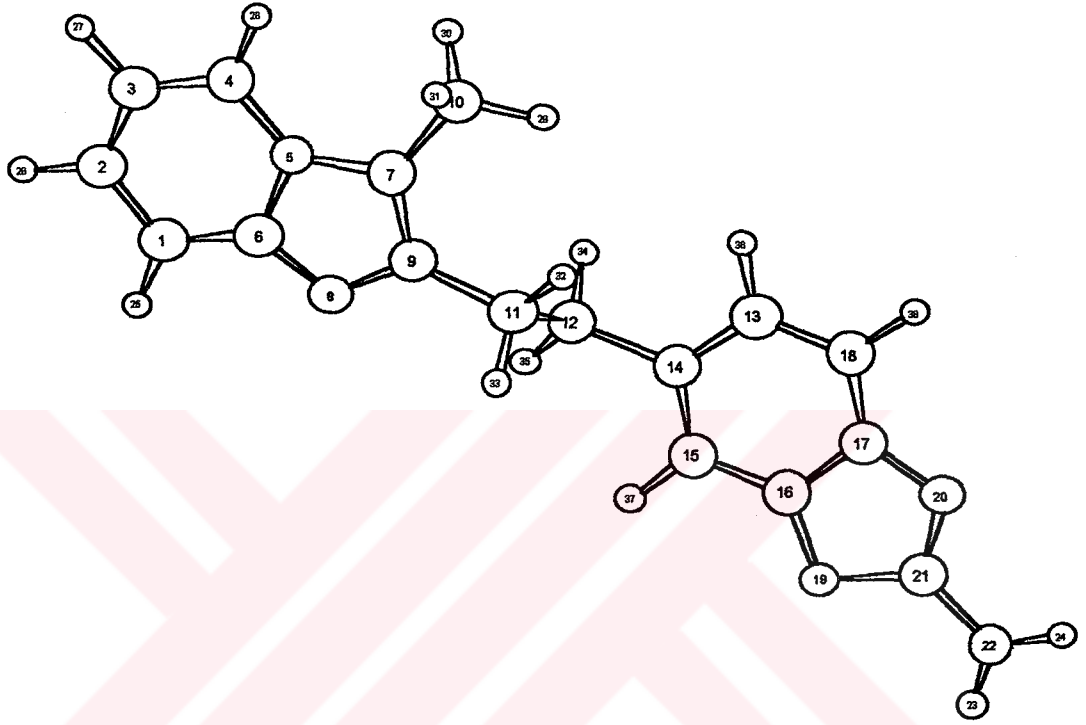
Elektron-topolojik matrise örnek olarak N1 bileşiğinin ETMC' si ve uzaydaki gösterimi Şekil 4.4'te verilmiştir. Bu matriste atomlar üzerindeki etkin yükler (Q_{ii}) ve Wiberg İndeksler(bağ karakterleri) (W_{ij}) oluşturulmuş ve molekül içinde kimyasal olarak bağ yapmamış atomlar arasındaki mesafeler (R_{ij}) optimize edilmiştir. Matrisi çok büyüttüğü ve fazla önemli olmadığı için, karbon atomlarına bağlı hidrojen atomları gösterilmemiştir. Elektronik karakteristikler, elektronik yük birimi (e) ve mesafeler Angström (A°) birimlerinde verilmiştir. Örneğin, C7 atomundaki ait etkin yükün $-0.006 e$, C7 ile C11 arasındaki mesafe $3.254 A^\circ$, C11 ile C15 arasındaki uzaklık ise $3.44 A^\circ$ v.s olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, diğer atomlar içinde bu değerler ETMC' den bulunabilir

Aktif fragmentlerin çıkarılması; prensip olarak seri içerisindeki bileşiklerden en aktif olanının ölçü bileşiği olarak alınması ve bunun ETMC' si ile tüm bileşikler için oluşturulmuş ETMC' lerin kıyas edilmesi düşüncesine dayanır. Bu çalışmada seri içerisinde aktivitesi en büyük olan N1 bileşiği kontrol bileşiği olarak alınmıştır. Bu bileşiğin ETMC' si ile serideki diğer bileşiklerin ETMC'leri karşılaştırılarak, bileşiklerin aktif olmalarına neden olan bir aktif fragment bulunmuştur. Aktif fragment ETMC' nin bir parçası olup yine matrisle ifade edilir. Şekil 4.5 'te aktif fragment ve bunların ETSA' leri gösterilmiştir. Burada d1 ve d2, bütün iskelet tiplerinde bu aktif özelliği içine alacak şekilde verilmiş düzeltme değerleridir.

C1	C2	C3	C4	N5	C6	C7	N8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	N20	C21	N22	H23	H24
-0.023	1.567	2.349	2.748	2.344	1.282	3.434	2.372	3.411	4.793	4.802	5.417	7.759	6.888	7.531	8.853	9.523	9.060	9.820	10.741	10.928	12.192	12.415	12.932
0.046	1.303	2.344	2.664	2.303	3.994	3.534	4.361	5.108	5.838	6.496	8.748	7.987	8.732	10.049	10.638	10.073	11.067	11.878	12.137	13.422	13.681	14.136	
0.003	1.621	2.309	2.684	3.644	3.941	4.408	4.423	5.908	6.650	8.691	8.118	9.028	10.305	10.737	10.020	11.422	11.998	12.392	13.713	14.057	14.363		
0.030	1.169	2.374	2.509	3.435	3.527	3.097	4.967	5.780	7.622	7.188	8.206	9.431	9.741	8.936	10.613	11.004	11.493	12.830	13.241	13.427			
-0.139	1.050	1.084	2.151	2.178	2.490	3.647	4.491	6.429	5.905	6.880	8.114	8.479	7.747	9.276	9.737	10.180	11.510	11.903	12.127				
0.196	2.155	1.412	2.101	3.592	3.546	4.272	6.519	5.734	6.493	7.792	8.363	7.826	8.840	9.598	9.874	11.167	11.459	11.864					
-0.085	2.127	1.483	1.056	2.550	3.506	5.184	4.797	5.871	7.031	7.278	6.479	8.248	8.531	9.057	10.395	10.848	10.962						
-0.180	1.319	3.601	2.464	3.181	5.479	4.592	5.269	6.566	7.192	6.749	7.586	8.406	8.636	9.917	10.196	10.627							
0.156	2.597	1.017	2.513	4.515	3.853	4.763	5.983	6.408	5.802	7.128	7.649	8.038	9.357	9.741	9.989								
-0.006	3.254	4.138	5.157	5.162	6.393	7.393	7.368	6.363	8.687	8.593	9.305	10.643	11.207	11.099									
0.015	1.001	3.189	2.520	3.440	4.576	4.957	4.408	5.748	6.181	6.591	7.910	8.331	8.518										
0.030	2.478	1.006	2.493	3.720	4.189	3.732	4.925	5.440	5.812	7.150	7.564	7.785											
0.003	1.395	2.326	2.663	2.292	1.476	3.998	3.528	4.331	5.665	6.325	6.070												
0.014	1.414	2.320	2.675	2.354	3.619	3.927	4.362	5.714	6.202	6.305													
-0.030	1.431	2.321	2.716	2.435	3.367	3.429	4.727	5.081	5.442														
0.105	1.307	2.335	0.981	2.100	2.104	3.430	3.881	4.109															
0.130	1.364	2.202	1.119	2.090	3.390	4.112	3.783																
-0.027	3.471	2.377	3.403	4.655	5.425	4.926																	
-0.240	2.175	1.047	2.415	2.651	3.263																		
-0.274	1.623	2.323	3.177	2.556																			
0.370	1.127	2.023	2.016																				
-0.267	0.964	0.959																					
0.132	1.654																						
0.132																							



Şekil 4.4 Aktif (N1)(Şekil 4.5) bileşiğinin ETMC' si ve uzaydaki konformasyonu



7	11	15	24
0.006+d1	3.254+d2	6.393+d2	11.099+d2
	0.015+d1	3.440+d2	8.518+d2
		0.030+d1	5.442+d2
			0.147+d1

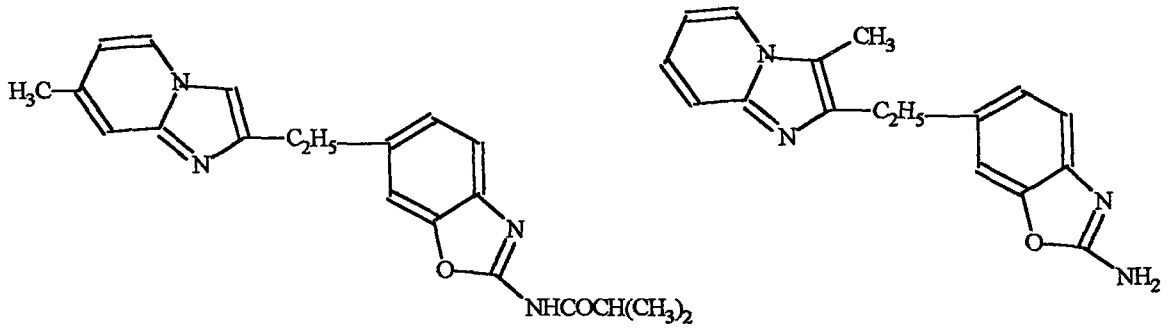
d1=0.15

d2=0.15 * (n1/n3=30/9 Pa=0.86, α=0.66)

Şekil 4.5 Aktif fragmentin kontrol bileşiği (N1) üzerinde gösterimi ve bunların ETSA'leri.

Bileşik serisini bulunduran Tablo 4.1 den aktif fragmenti bulunduran;

N1,N2,N3,N4,N5,N8,N9,N10,N11,N13,N14,N16,N17,N23,N25,N27,N28,N29,N30,N33,N34,
N35,N36,N37,N39,N43,N44,N46,N47,N48,N49,N50,N51,N52,N55,N60 nolu bileşikler
aktiftir. Bu duruma örnek olarak N1 ve N49 bileşikleri Şekil 4.6 ' de gösterilmiştir.



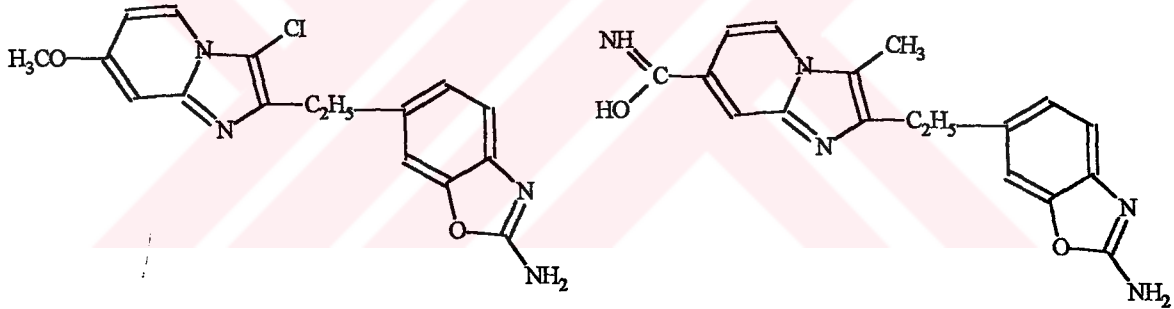
N49

N1

Şekil 4.6 Aktif fragmenti bulunduran örnek aktif bileşikler.

Aktif fragmenti bulundurmayan;

N6,N7,N12,N15,N18,N19,N20,N21,N22,N24,N26,N31,N32,N38,N40,N41,N42,N45,N53,N54,N56,N57,N58,N59,N61,N62,N63,N64,N65,N66,N67,N68,N69 bileşikleri ise inaktiftir. Örnek olarak N12 ve N21 bileşikleri Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

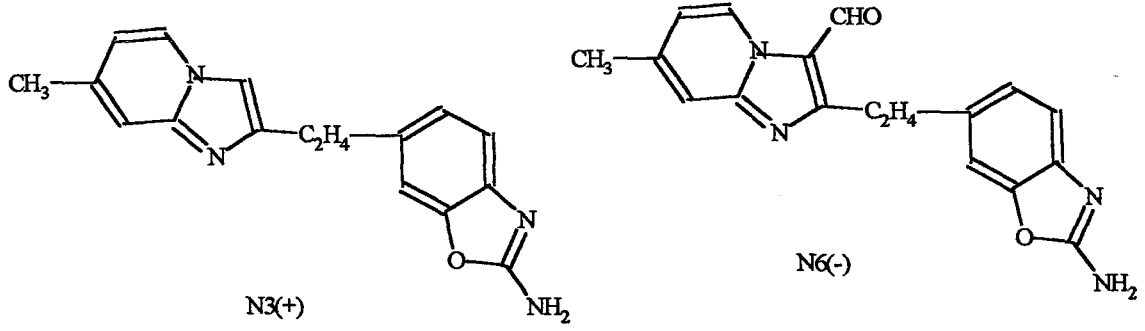


N12

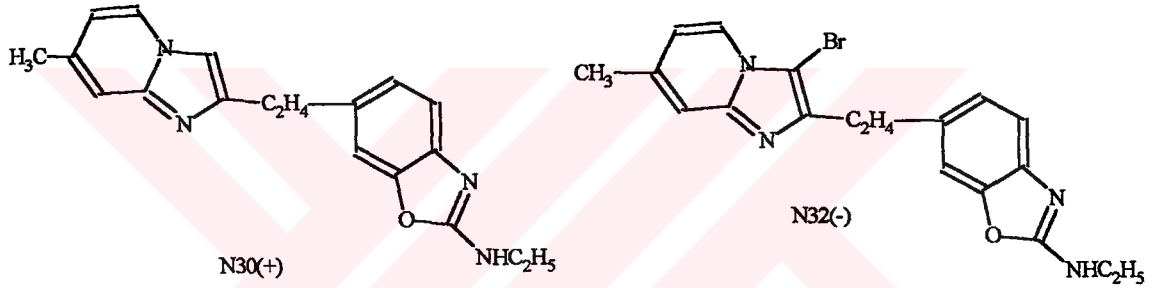
N21

Şekil 4.7 Aktif fragmenti bulundurmayan örnek inaktif bileşikler.

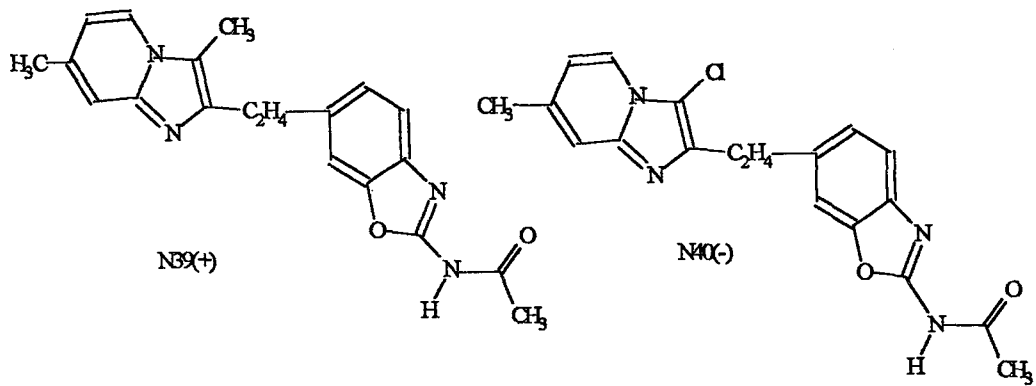
İncelenen bileşik serisi içerisinde aktif fragmentin bulundurduğu atomlara bağlı olarak; atomların değişmesi, bu atomun kendine bağlı sübstitüentin değişmesi ve atomların etrafında sterik engel oluşması ile aktivitenin nasıl azalıp arttığı örnekleri kontrol bileşiği (N1) de gösterilen aktif fragment referans alınarak aşağıda verilmiştir.



Aktif fragmentin taşıdığı C 7 karbon atomu H olduğunda aktif (N3), CHO olduğunda ise inaktiftir(N6).



Aynı karbon atomu yine H olduğunda aktif (N30), Br olduğunda ise inaktiftir (N32). N39 ve N40 bileşiklerinde 10 numaralı atom C olduğunda aktif, Cl olduğunda ise inaktiftir. Karşılaştırılan bu bileşik çiftlerinin söylenilen özelliklerinin haricinde bütün yapıları aynıdır.



Aktif fragmentte yer alan 24 nolu hidrojenin bağlı olduğu azot atomundaki sübstitüentlerin özellikleri aktiviteyi önemli ölçüde azaltmakta veya artırmaktadır. N(5)'den N(40) bileşiğine geçiş sırasında sadece azota bağlı hidrojen ile açıl grubu yer değiştirmekte ve aktivite 76.7'den

53.4'e düşmektedir. N (10), N (35) ve N (44) bileşiklerinde azot atomundaki süstitüentlere (H, açıl ve izopropil) bağlı olarak aktivite değerleri sırayla 93.0 , 81.0 ve 67.3 şeklinde azalmaktadır. Azot atomuna bir açıl grubu bağlı ise N (38) , N (39) , N (40) ,N (41) , N (44) , N (45) , N (46) , N (54) nolu moleküllerin sıra ile aktiviteleri (57.8 , 76.7 , 53.4 , 5.4 , 67.3 , 55.4 , 60.9 , 6.1) genelde inaktiftir.

Tablo 4.2 Tam Regresyon için Varyans Analizi

Kaynak	Kareler toplamı	DF	Ortalama kare	F-Oranı	P-Değeri
Model	266295.	7	38042.1	75.9870	.0000
Hata	31039.6	62	500.639		
Toplam	297334.	69			

R-kare = 0.895607

Tahmin edilen standart hata=22.375

Durbin-Watson istatistik= 1.4

$F_{0.99} (7.60) = 2.95$ değerinden daha yüksek (75.987) olması standart hatanın kabul edilir seviyede olduğunu gösterir. Şekil 4.8'de teorik – deneysel aktivitelerinin birbirine yakınlığı ve R- kare değeri istatikselsel olarak sonuçların doğrulandığını gösterir.

Tablo 4.3 H2-alıcı antagonist aktivite inhibitörü için sonuçları belirleyen model

Bağımsız değişken	Katsayı	std. hata	t-değeri	sapma seviyesi
q7	59.980527	44.496997	1.3480	0.1826
q11	-191.304551	75.040437	-2.5494	0.0133
q15	96.134945	67.991523	1.4139	0.1624
q24	183.710068	30.55575	6.0123	0.0000
bin	-9.334614	2.129947	-4.3826	0.0000
el	0.224556	0.070992	3.1631	0.0024
tot	-0.469092	0.316221	-1.4834	0.1430

$$A = 59,98 q7 - 191,30 q11 + 96,14 q15 + 183,71 q24 - 9,33 bin + 0,22 el - 0,47 tot$$

Bileşik serisindeki antagonist aktivite; q7, q15 , q24 yüklerinin artmasıyla ve q11 yükünün azalmasıyla artmaktadır. Bunun yanı sıra bağlanma ve toplam enerjilerin azalmasına ve elektronik enerjinin artmasına göre aktivite artmaktadır. Aktif fragmentte yer alan atomlardan 7 ve 24 numaralı olanlarında süstitüentler değıştiklerinden onların elektron çekici veya sağlayıcı

olmasına göre bu otamların yükleri önemli ölçüde değişecektir. Örneğin 7 nolu karbon atomu aromatik bir halkada bulunmasından dolayı bu atom üzerinde pozitif yük oluşturan süstitüentler seçilmeli ve 24 nolu hidrojen atomunun bağlı olduğu azot atomu bu hidrojeni hidrojen bağında (molekül içi ve moleküller arası) kullanabileceğinden bu atomun yükünü kendine bağlı süstitüente göre arttıracak veya azaltacaktır.

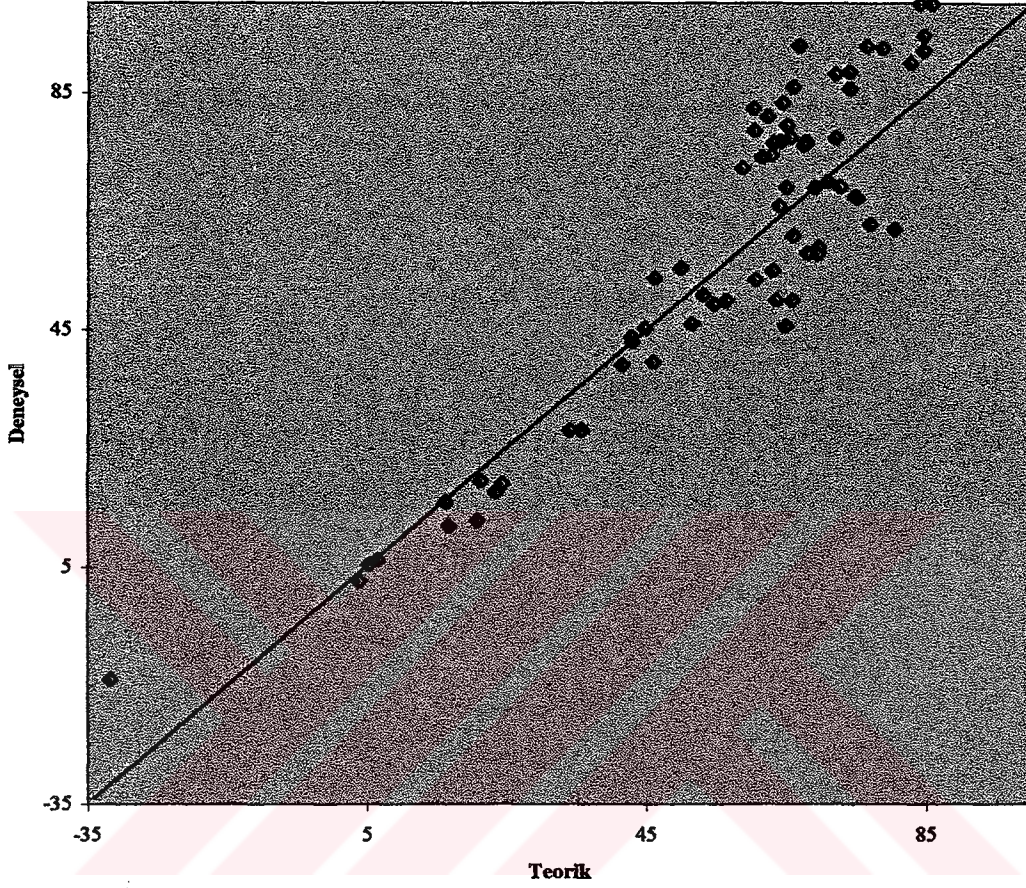
Tablo 4.4 Tahmini katsayılar için korelasyon matrisi

	q7	q11	q15	q24	bin	el	tot	akt
q7	1.0000	.0158	-.5269	.3446	-.2390	-.0541	.2307	-.1687
q11		1.0000	-.3639	-.2026	.1716	-.3347	.3399	.3080
q15			1.0000	.2607	.3053	-.0138	-.2269	-.1767
q24				1.0000	-.6571	.3895	-.0205	-.6069
bin					1.0000	-.6333	.0626	.4863
el						1.0000	-.8084	-.3728
tot							1.0000	.1851
ac								1.0000

bin: bağ enerjisi
el : elektronik enerji
tot: toplam enerji
akt: aktivite

Yapı aktivite ilişkisini açıklayan fragmentler çıkarıldıktan sonra fragmentlerdeki atomların yükleri ve diğer parametrelerin (binding enerji, toplam enerji, elektronik enerji ve dipol momentleri vs.) herbirinin aktiviteye ne ölçüde katkıda bulunduğu regresyon analizi sonucu olarak açıklanmıştır. Bu durum "Nicel yapı -aktivite ilişkisi" (QSAR) olarak bilinir. Bu işlem için STATGRAF 7.0 istatistik programı kullanılmıştır. İstatistik hesaplamada önemsenen değerler deneysel aktiviteye karşı işletilerek istatistik analizler yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.2 ,Tablo 4.3 ve Tablo 4.4' de gösterilmiştir. Bu tablolarda sırasıyla; Tam regresyon için varyans analizi, H2-receptor antagonist aktivite inhibitörü için sonuçları belirleyen model ve Tahmini katsayılar için korelasyon matrisi gösterilmiştir.

H2-antagonist aktivite



Şekil 4.8 Teorik ve deneysel anti-ülser aktiviteleri arasındaki korelasyon grafiği

İstatistik hesaplamaları ile, ayrıca serideki bileşiklerin binding, toplam, elektronik enerjileri ve teorik aktiviteleri hesaplanmıştır (Bkz. Tablo 4.1). Deneysel aktivitelerle teorik aktivitelerin birbirlerine yakınlık derecesi aynı zamanda bizim önerdiğimiz aktif fragmentin doğruluk derecesinin bir göstergesidir (Şekil 4.8) .

Sonuç olarak; incelenen bileşik serisindeki bütün bileşiklerden yapı-aktivite ilişkisini tanımlayan aktif fragmentler çıkarılarak, serideki bütün bileşiklerin teorik aktiviteleri hesaplanmıştır. Buna göre; aktivitesini bilmediğimiz benzer iskelete sahip bileşiklerin, bizim öngördüğümüz fragmenti bulundurup bulundurmama durumlarına göre, aktivitelerini hesaplamamız mümkün olacaktır. Bu durum uzun süre ve emek gerektiren masraflı kobyay çalışmalarına gerek kalmadan, bileşiklerin yapı-biyolojik aktivite ilişkisinin tesbit edilmesine, yeni aktif bileşik serilerinin desen ve sentezine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- ALLINGER,J. and ALLINGER,N.L., Tetrahedron, 2,64(1958).
- ALLINGER,N.L., Adv. Phys. Org. Chem.,13,1(1976). Calculation of Molecular Structure and Energy by Force-Field Methods.
- ALLINGER,N.L., YUH,Y.H. and LII,J.H., J. Am. Chem. Soc.,111(23),8551(1989). Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. 1.
- ALTONA,C.L., and FABER,D.H., Top. Curr. Chem.,45,1(1974). Empirical Force Field Calculations. A Toll in Structural Organic Chemistry.
- BERSUKER I. B ,DIMOGLO A. S ,GORACHOV M. ,YU M. ,VLAD P. F. and PESARO M.(1991). Origin of Mask- Fragrance Activity : The electron-topological Approach, Nouv.J.Chem, 15(4): 38, 371.
- BERSUKER I. B and DIMOGLO A. S ,(1991). The electron-topological approach to the QSAR problem. In Lipkowitz K and Boyd D, Eds. Reviews in Computational chemistry New York: VCH , Chap.10:423-461.
- BERSUKER,I.B.,DIMOGLO, A.S,(1991). In:Reviews in Computational Chemistry, The Electron-Topological Approach to The QSAR Problem, Eds.K.Lipkowitz, D. Boyd, Vol.2,Chap.10,p.423-461,VCH,New York.
- BIANCHI, P., QUATRINI, M., BARDI, U. and VIGO, P,(1976). Panminervü Med., 18 :230
- BISCOFF,C.A., Ber. Disch. Chem. Ges., 23,620(1890). Beitrage zur Theorie der Anhydridbildung der Substituierten Bernstensauren.
- BISCOFF,C.A., Ber. Disch. Chem. Ges.,24,1074,1086(1891). Theoretische Ergebnisse der studien in der Bernsteinsauregruppe.
- BISCOFF,C.A., Ber. Disch. Chem. Ges.26,1452(1891). Die Aneendung der Dynamischen Hypothese auf Ketonsaurederivate.
- BOWEN, J.P.,ALLINGER, N.L.,(1991). Reviews in Computational Chemistry,Molecular Mechanics: The Art and Science of Parameterization, Eds. K. Lipkowitz, D.Boyd,Vol.2,Chap.3,p.81-95,VCH,New York.
- BOYD,D.B. in reviews in Computational Chemistry. K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, Eds.,VCH Publishers, New York,(1990),pp.321-354 Aspects of Molecular Modeling.
- BRADSHAW, J.,BRITAIN, R:T.,CLITHEROW, J.W.,DALY, M.J.,JACK, D.,PRICEB,,J.and STABLES, R.(1979),British, J.Pharmacol.,66:464.
- BROWN,R.D., JAMES,B.H. and O'DWYER,M.F. Theor. Chim.Acta,17,264(1970). Molecular Orbital Calculations on Transition Element Compounds.W.T.A.M. Van der Lugt, Int. J.Quantum Chem.,6,8.58(1972). Molecular-Orbital Calculations on Transition-Metal Coplexes, Charge-Transfer Spectra, And the Sequence of Metal and Ligand Orbitals. J.J. Kaufman and R. Predney, Int. J. Quantum Chem.Symp.,6,231(1972). Extension of INDO Formalism to d Orbitals and Parameter for Second-Row Atoms.

- CAHN, R.S., INGOLD, C.K. And PRELOG, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385 (1966), and Previous Papers in series. Specification of Molecular Chirality.
- CAMARRI, E. ZACCHEROTTI, L. and D'ALANZO, D. (1972) *Arzneim.-Forsch.*, 22: 768.
- CHRISTIE, G.H. and KENNER, J., *J. Chem. Soc.* 71, 614 (1922). Molecular Configurations of Polynuclear Aromatic Compounds.
- CULBERSON, J.C., KNAPPE, P., ROSCH, N., and ZERNER, C. *Theor. Chim. Acta*, 71, 21 (1987) An Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO) Technique for Lanthanide Complexes: Studies on Lanthanide Halides.
- DAVIDSON, E.R., in reviews in *Computational Chemistry*. K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, Eds., VCH Publishers, New York. (1990), pp. 373-382. Perspectives on ab initio Calculations.
- DELCORONA, L., PELLEGATTA, C., SIGNORELLI, G., BURAN, V., MASSAROLI, G., TURBA, C., FAINI, D. and PAGELLA, P.G., (1981). *Farmaco. Ed. Sc.*, 36: 994.
- DEWAR, M. J. S. and THIEL, W. S., (1977) *Am. Chem. Soc.* 99, 4899.
- DIMOGLO, A. S., BEDA, A. A., SHVETS, N. M., GORACHOV, M. Y., KHEIFITS, L. A. and AULCHENKO, I. S., (1995). Investigation of the relationship between sandalwood odor and chemical structure: electron-topological approach, *New. J. Chem.*, 19: 149-154.
- DIMOGLO, A. S., (1985). The Compositional Method of Description of the Electronic Structure of Organic Molecules Oriented to Computer Analysis of SAR., *Chim, Pharm*, 2h, Russian.
- DIMOGLO, A. S., GORACHOV, M. Y., BERSUKER, I. B., (1988). et al. Structural and electronic origin of meet odour of organic compounds, *Die Nahrung*, 32, 461-473.
- DIMOGLO, A. S., (1985). Compositional approach to electronic structure description of chemical compounds, oriented computer analysis of structure-activity relation, *Chim. Pharm. Zh. (Russ)* 19, 438. *Drug. Res.*, 35, 703.
- DURANT, G.J., EMMETT, J.C., GANELLINO, R., MILES, P.D., PARSONS, M.E., PRAIN, H.D. and WHITE, G.R., (1977). *J. Med. Chem.*, 20, 901.
- DYKSTRA, C.E., AUGSPURGER, J.D., KIRTMAN, B. and MALIK, D.J. in reviews in *computational Chemistry*. K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, Eds., VCH Publishers, New York, (1990), pp. 83-118. Properties of Molecules by Direct Calculation.
- ELIEL, E.L., ALLINGER, N.L., ANGYAL, S.J., and MORRISON, G.A., *Conformational Analysis*. Wiley-Interscience, New York, (1965).
- ENE, M.D., KHAN-DANESHMEND, T. and CLIU, C.J.S., POLICELLI, M., GERHART, C. and LONG, J.F. (1982). *Fed. Proc.*, 41: 1719.
- ERMER, O. And LIFSON, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4121 (1973).
- ERMER, O. And MASON, S.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 53, (1983).
- ERMER, O., *Aspekte von Kraftfeldrechnungen*. Wolfgang Baur Verlag, Munich, (1981).

- FELLER, D. and DAVIDSON, E.R., in reviews in Computational Chemistry. K.B. Lipkowitz and D.B. Boyd, Eds., VCH Publishers, New York (1990), pp. 1-43. Basis sets for ab initio Molecular Orbital Calculations and Intermolecular Interactions.
- GOCA, N. ve ŞAHİN, Y. (1993). Molekülün Yapısı, 2. Cild. Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi. Fizik Böl. Erzurum,
- HANSCH, C. and LEO, A. (1979). Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology -Wiley- Interscience, New York.
- KAMINSKI, J.J., BRISTOL, J.A., PULCHALSKI, C., LOVEY, R.G., ELLIOTT, A.J., GUZIK, H., SOLOMON, R.M., CONN, D.J., DOMASKI, M.S., WONG, S.C., GOLD, E.H., LONG, J.F. CHIU, P.J., STEINBERG, M. and MCPHAIL, A.T., (1985). J. Med. Chem., 28 :876.
- KATSURA, Y., INOUE, Y., NISHINO, S., TOMOI, M. and TAKASUGI, H., (1992). Chem. Pharm. Bull. 40:371.
- LENNARD-JONES, J.E., Proc. Phys. Soc. (London), Ser. A, 43, 461 (1931). Cohesion.
- LEVINE, J.N., (1991). Quantum Chemistry, ed. N. Forsyth, P. Petraitis, Prentice-Hall Inc., New York.
- LIFSON, S. and WARSHEL, A., J. Chem. Phys., 49, 5116 (1968).
- LIN, T.M., EVANS, D.C., WARRICK, M.W., PIOCH, R.P. and RUFFOLO, R.R., (1983). Gastroenterology, 84:123.
- LINDBERG, P., BRANDSRÖM, A., WALLMARK, B., MATTSSON, H., RINKER, L. and HOFFMANN, K.J., (1990). Med. Res. Rev., 10 :1.
- LII, J.H. and ALLINGER, N.L. J.H., J. Am. Chem. Soc., 111(23), 8566 (1989). Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. 2. Vibrational Frequencies and Thermodynamics.
- LII, J.H. and ALLINGER, N.L. J.H., J. Am. Chem. Soc., 111(23), 8576 (1989). Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. 3. The Van der Waals' Potentials and Crystal Data for Aliphatic and Aromatic Hydrocarbons.
- LONG, J.F., Stiunbirf M. and Derelanko M., (1981) Gastroenterology, 80 :1216.
- LONG, J.F., CHIU, P.J.S., DERELANKO, M.J. and STEINBERG M., (1983). J. Pharmacol. Exp. Ther., 226 :114.
- MEISEL, W. S., (1972). Computer-Oriented Approaches to Pattern Recognition, Academic Press, New York.
- MOLINARI, F., CAIELLI, E., ACERBO, C., PARODI, M.C., FERRARI, C. and CHELI, D., (1981). Drugs Exptl. Clin. Res., 8 :657.
- MURMANN, W., CARMINATI, G.M. and CATTANEO, R. (1974). Panminerva Med., 16:301.

- NIKETIC, S.R., and RASMUSSEN, K., *The Consistent Force Field*, Springer, New York, (1977).
- NILSSON, N.J., (1965). *Learning Machines*, McGraw-Hill, New York.
- OSAWA, E. and MUSSO, H. *Top. Stereochem.*, 13, 117 (1982). *Molecular Mechanics Calculations Organic Chemistry: Examples of the Usefulness of This Simple Non-Quantum Mechanical Model.*
- ÖBEK, AYHAN. (1990). *İç hastalıkları Bursa Güneş Kitabevi Yayınları*.
- POPLE, J.A. and NESBET, R.K., *J.Chem.Phys.*, 22, 571 (1954). *Self-Consistent Orbitals for Radicals.*
- SCHULZ, J., IFFERT, R., and JUG, K., *Int. J. QUANTUM Chem.*, 27, 461 (1985). *On the Rotational Invariance of the Fock Equations in INDO Methods Using d Functions.*
- SHAY, H. (1961). *Am.J.Dig.Dis.*, 6 :29
- SHVETS, N.M. (1993). *Applied program system for the prognosis of biological activity of chemical compounds: development and use*, *Computer Journal of Moldova (Kishinev)*, 1: 101-110.
- SUN, D.C.H., (1974). "Etiology and Pathology of Peptic Ulcer." In *Gastroenterology*, 3rd ed., Vol. 1, ed. by H.L. BOCKUS, W.B. SAUNDERS CO., Philadelphia, pp 579-610.
- SZABO, A. and OSLUND, N.S. *Modern Quantum Chemistry Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. McGraw-Hill, New York, (1989).
- TARUTANI, M., SAKUMA, H., SHIRATSUCHI and MIEDA, M., (1985). *Arzneim-Forsch, The Journal Of Computational Chemistry*, John Wiley and Sons, Inc., 605 Third Avenue, New York, NY 10158.
- YANAGISAWA, I., HIRATA, Y. and ISHII, Y., (1987). *J. Med. Chem.*, 30: 1787.
- ZERNER, M.C., LOEW, G.H., KIRCHNER, R. F., and U.T. Mueller-Westerhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 589 (1980). *An Intermediate Neglect of Differential Overlap Technique for Spectroscopy of Transition-Metal Complexes. Ferrocene.*

ÖZET

Bu çalışmada, incelemeye alınan antiülser bileşik serisi için; konformasyonel analiz yapıldı, elektronik yapı, bağ mertebeleri, Homo - Lumo enerji seviyeleri tesbit edildi. Uyumlu elektron - topolojik matrisi çıkarıldı. Moleküler dizaynı oluşturuldu ve aktiflikte rol alan genel görünüm belirlendi ve aktif fragmentin elektronik özelliklerinin regrasyon analizi yapıldı.

İmidazo [1,2 - α] piridiniletılbenzoksazol türevlerinin yapı antistres ülser aktiviteleri arasındaki ilişki elektron topolojik metod ile incelendi. 36'sı aktif ve 33'ü inaktif olmak üzere toplam 69 bileşik üzerinde çalışıldı. Serideki bileşiklerin yapı aktivite ilişkisini açıklayan aktif fragmetler çıkarıldı (Structure Activity Relationship, SAR) . Statgraf 7.0 istatistik programı çalıştırılarak fragmentlerdeki atomların ve aktiviteye etki eden diğer faktörlerin herbirinin aktiviteye katkıları nicel yapı - aktivite ilişkisi tesbit edildi (Quantitativ SAR, QSAR). Böylece yeni aktif bileşiklerin desen ve sentezine ışık tutuldu.

SUMMARY

On a number of tasks concerning SAR, ETM application showed promise for the molecular design of new substances. It became possible because of electronic and geometrical parameters used in the chemical compounds description (the atomic level). Another important feature of the ETM is that the compounds of the series under consideration may be from any class of compounds, opposite to the majority of the previous SAR methods. As a result of the investigations, a fragment of molecular structure which enters all the active compounds but not the inactive ones is to be singled out. Suppose that there is a series of compounds which have been tested on the activity under consideration and are known as either active or inactive otherwise their activity is to be evaluated quantitatively. To solve this task first we have to study conformational and electronic properties of the compounds in view. Therefore the conformational analysis (MMP2) and quantum - chemical calculations (MNDO) are to be done for all compounds. Only after this can electron - topological matrices of contiguity (ETMC) be formed.

ÖZGEÇMİŞ

1953'te Uluborlu'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Uluborlu'da lise öğrenimini Isparta'da tamamladı. 1970 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik bölümüne girdi. 1974 yılında Fizik lisans mezunu oldu. 1976 yılında yüksek lisansını tamamladı. 1975- 1976 yıllarında Devlet Meteoroloji Genel Müdürlüğünde görev yaptı. 1976-1991 yılları arasında çeşitli liselerde öğretmenlik görevi yaptı. 1991-1993 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 1993 - 1995 yılları arasında da Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültelerinde Öğretim görevlisi olarak görev yaptı. 1995 yılından beri özel dershanelerde idarecilik ve öğretmenlik görevi yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.