

45355.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

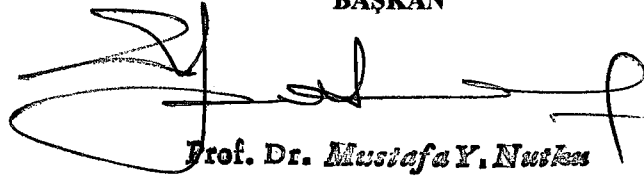
BAZI BİYOLOJİK AKTİF BİLEŞİKLERİN
KONFORMASYON ANALİZİ VE
KUANTUM KİMYASI BAKIMINDAN
İNCELENMESİ

TEZİ HAZIRLAYAN
BİLAL ACEMİOĞLU

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

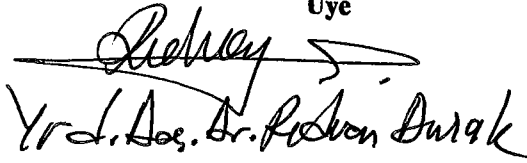
JÜRİ ÜYELERİ

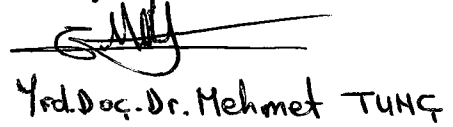
BAŞKAN


Prof. Dr. Mustafa Y. Nusken

Üye

Üye


Yrd. Doç. Dr. Ferhan Durak


Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUNÇ

TEZ KABUL TARİHİ

22 /02 /1995

ÖZ

Bu çalışmada, inhibitör olarak davranan glikolik asit oksidazının(GAO) bileşik serileri elektron-topolojik (ET) metodu ile incelendi. GAO inhibitör serilerindeki toplam 89 bileşiğin konformasyonel analizi ve kuantum kimyası hesaplamaları yapılarak, serilerdeki aktif ve inaktif olan bileşikler belirlendi.

ET metodu ile aktif bileşikler içerisinde hangi fragmentin (parçanın) bileşiğe aktiflik özelliği kazandırdığı tespit edildi. Aktivitenin elektron-topolojik alt matrisi (moleküler aktif fragment) kılavuzunda bazı yeni bileşiklerin aktif olacağı ileri sürüldü.

ABSTRACT

In this study, series of compounds of glycolic acid oxidase (GAO) which are behaved as inhibitory were studied by the electron-topological (ET) method. By making conformational analysis and calculations of quantum chemistry of sum of the 89 compounds in the inhibitory series were determined compounds that are activity and inactivity in the series.

It was determined which fragment gained the compounds activity characteristic in the activity compounds by the ET method.

It was forward that some new compounds might be activity in this guide the electron-topological submatrix (molecular activity fragment).

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalıőmamda; yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Mustafa Yalçın Nutku'ya, büyük yardım ve desteklerini gördüğüm Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Sayın Prof. Dr. Anatoly Dimođlu ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Yahya Güzel'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, çalıőmalarım esnasında bana yardımcı olan Sayın Arő. Gör. M. Salih Ağırtaő'a, tez yazımında da yardımlarını esirgemeyen Bilgisayar Uzmanı Sayın Süleyman Ertürk'e ve bana maddi ve manevi destek veren eőime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZ	I
ABSTRACT	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	V
SİMGELER DİZİNİ	VI
BÖLÜM I : GİRİŞ	1
BÖLÜM II : MATERYAL VE METOD	3
2.1. Materyal	3
2.2. Metod	3
2.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi	3
2.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları	10
2.2.3. Elektron Topolojik (ET) Metodu	12
BÖLÜM III : BULGULAR	15
BÖLÜM IV : SONUÇLAR VE TARTIŞMA	29
ÖZET	32
YABANCI DİLDEN ÖZET	33
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.2.3.1	Üç boyutlu uygun elektron topolojik matris (Bersuker, Dimoglo, Gorbachov'dan 1987).....	12
Şekil 3.1	Fenil glikolik asit (1) ve 2-S-Metil glikolik asit (18) bileşiklerinin konformasyon yapıları	16
Şekil 3.2	4-Amino fenil oksaasetik asit (28) ve 2-Bromo fenil oksaasetik asit (36) bileşiklerinin konformasyon yapıları	17
Şekil 3.3	4-n-dekil-3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion (70) ve 4-n-dodekil- 3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion (71) bileşiklerinin konformasyon yapıları	18
Şekil 3.4	4- 2,6-diklor fenil-2-tiyofen sübstitüe 3-hidroksi-1H-pirol- 2,5-dion (79) ve 4-3,4-diklor fenil -2-tiyofen sübstitüe 3 -hidroksi -1H-pirol -2,5-dion (81) bileşiklerinin konformasyon yapıları	19
Şekil 3.5	Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin optimize edilmiş yapısı ve uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC)	26
Şekil 3.6	Referans bileşiği 5-Fenil-2-tiyofen glioksilik asit (N64)'in optimize edilmiş yapısı ve uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC)	27
Şekil 3.7	4-n-dekil-3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion (70) bileşiğinin optimize edilmiş yapısı ve uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC)	28
Şekil 4.1	Referans bileşiğinin elektron-topolojik moleküler aktif fragmenti ve matrisi	29
Şekil 4.2	Farklı moleküler iskeletli bileşikler	30
Şekil 4.3	Farklı R sübstitüente sahip aynı moleküler iskeletli N17 ve N10 bileşikleri.....	30
Şekil 4.4	Farklı R sübstitüente sahip aynı moleküler iskeletli N68 ve N72 bileşikleri	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.2.1.1	Glikolik asit seri bileşikleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri	5
Çizelge 2.2.1.2	Oksaatesik asit seri bileşikleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri	6
Çizelge 2.2.1.3	Gliksilik asit seri bileşikleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri	7
Çizelge 2.2.1.4	4 -Süstitüe 3 -hidroksi -1H-pirol -2,5 -dion türevleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri	8
Çizelge 2.2.1.5	4 -Heterosiklik süstitüe 3 -hidroksi -1H -pirol - 2,5 -dion türevleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri	9
Çizelge 3.1	Fenil glikolik asit bileşğinin moleküler mekanik (PM) değerleri	15
Çizelge 3.2	Fenil glikolik asit (N1)bileşğinin CNOD/2 metodu ile heseplanan değerleri	20

SİMGELER DİZİNİ

\AA^2	Yüzey alanı birimi
C	Orbital katsayısı
e	Elektron yükü
ϵ	Molekülün yer aldığı ortamın dielektrik katsayısı
H	Hamilton operatörü
h	Planck sabiti
m	Çekirdek kütlesi
P	Yoğunluk matrisi
pI_{50}	Inhibe Aktivitesi
q	Atom yükü
R	Süstitüe grub
S_{km}	k ve m orbitallerinin çakışma integrali
U,E	Enerji
Ψ	dalga fonksiyonu
W_i	Van der Waals yüzeyi
Z	Çekirdek yükü

Kısaltmalar

CNDO	Diferansiyel üst üste binmenin tamamen nazara alınması
ET	Elektron Topolojik
ETM	Elektron Topolojik Metodu
ETMC	Uygun Elektron Topolojik Matris
ETSA	Aktivitenin Elektron Topolojik Altmatrisi
GAO	Glikolik Asit Oksidazı
HOMO	En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
LUMO	En düşük enerjili boş moleküler orbital

PM	Molekül Şekli
QSAR	Nicel Yapı Aktivite İlişkisi
RM	Reaksiyon merkezi
SAR	Yapı Aktivite İlişkisi
TDETC	Üç Boyutlu Uygun Elektron Topolojik Matris



BÖLÜM I

GİRİŞ

Kimyasal bileşiklerin biyolojik aktivitesinin belirlenmesi ve verilen aktiviteyle yeni bileşiklerin dizaynının problemi modern kimyada önemli bir konudur(Fujita and Wooldrige 1984). Bu problemi çözmek için esas yol, biyolojik aktif moleküllerin kendi içerisindeki etkileşmesinin mikromekanizmasını ortaya çıkarmaktır. Bu işlemin pratik inceleme yolu bile fevkalade uzun ve zordur.

Diğer taraftan, bilinen moleküler bileşim ve yapılarla farklı aktiviteli kimyasal bileşikler hakkında birikmiş birçok deneysel bilgi vardır. Probleme aktif biyomekanizmanın bilinmesine yan basamak teşkil eden deneysel yaklaşımın amacı ise; bütün aktif ve inaktif bileşikleri mukayese etmek ve onlar arasındaki benzerlik ve farklılıkları açıklamaktır. Bu deneysel bilgiye istinaden aktivitesi belirlenecek moleküllerin başlıca özellikleri tayin edilebilir. Böyle bir yaklaşım 20 yıldan beri incelenmiş ve bu alandaki çalışmalar genellikle "yapı-aktivite ilişkisi" (structure-activity relationship, SAR) ya da "nicel yapı- aktivite ilişkisi" (quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. QSAR yaklaşımlarının tam olarak gelişmesi bilgisayarların kullanımı yaygın olduğu zaman mümkün olmuştur.

Şimdiye kadar biyoalıcılı moleküllerin iç etkileşim mekanizması bilinmemiştir. Bundan sonra da detaylı incelemenin ötesinde yine pek çok durumlarda bilinmesi mümkün olamayacaktır. İşte QSAR'nin önemli bir özelliği problemin en zor olan bu kısmını çözmektir. Molekül içerisindeki iç etkileşmeler bizim için bir siyah kutu gibidir. Biz, molekülün içerisindeki detaylı etkileşimleri bilmesek bile; buradan deneysel olarak elde edilen bilgiler daha sonra bilgisayarda kullanılarak çıkan sonuçlarla analiz edilebilir ve birbirleriyle daha detaylı olarak mukayese edilebilir. Bu şekilde elde edilen sonuç deneysel olarak elde edilen biyolojik etkiyi gösterir. Biyolojik aktivitenin kesin tarifi ve tayini açık bir şekilde belli değildir. Ancak bu konuda birtakım alışılmış deneysel metodlar mevcuttur. Deneysel olarak aynı metodla incelenen seriler içerisindeki tüm bileşikler QSAR'den elde edilen biyolojik aktif sonuçlarla benzerlik gösterir. Moleküllerin biyolojik aktivitelerinde en önemli olan özellikleri göstermek için onların konformasyonlarının belirlenmesi ve uygun bir şekilde tarif edilmesi, QSAR metodlarının ana problemini oluşturmaktadır (Hansch ve Leo 1979, Stuper, Brugger ve Jurs 1979).

Son zamanlarda moleküllerin elektronik ve geometrik özelliklerini belirleyerek, molekülleri daha iyi bir şekilde tarif etmek üzere QSAR problemlerine elektron-topolojik (ET) metodu uygulanmıştır. ET metodunun hazırlanması mevcut QSAR metodlarının kısa bir incelenmesiyle

başlamış ve daha sonra bu konuda esas düşünceler ve algoritmalar tartışılmıştır. ET metodu hoş kokulu bileşiklere, enzim inhibitörlerine ve bitki büyümesinde etkili olan bileşiklere uygulanan örnekleriyle devam etmiştir (Bersuker ve Dimoglo 1991).

Bazı enzim inhibitörleri üzerine QSAR incelemeleri yapılmış ve enzim inhibitörü seri bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise, glikolik asit oksidazı (GAO) inhibitörü seri bileşikleri elektron-topolojik (ET) metod'la incelenmektedir.

Glikolik asit oksidazı (GAO), glikolattan glioksalat üretimini hızlandıran bir enzimdir (Williams et al 1978). Bir insanın böbrek taşlarının ekseriyeti kalsiyum oksalat içerir. Böbrek taşlarında bulunan kalsiyum oksalatın etkili bileşimleri, taşların kristallenmesine neden olur (Hodgkinson 1977, Williams 1974, Smith et al 1971). Genetikte ise, normal hastalarda idrarda oksalat artışı (hyperoxalurias) oksalatın aşırı üretimiyle ortaya çıkar ve sık sık öldürücü sonuçlar doğurur (Williams, Smith ve Fredricson 1978).

Kalsiyum oksalatın kristallenmesinden ileri gelen patolojik sonuçları meydana getiren hastalık vakalarında; yararlı ilaçların kullanılması potansiyel olarak tedavi etkisi gösterebilir. GAO inhibitörleri, glikolattan glioksalat üretimini azaltabilir. GAO inhibe mekanizmasını detaylı bir şekilde anlayabilmek için, son zamanlarda "nicel yapı-aktivite ilişkisi" (quantitative structure-activity relationship, QSAR) incelemeleri yapılmıştır (Schumann ve Massey 1971).

Bu çalışmanın amacı; glikolik asit, oksaasetik asit, glioksilik asit seri bileşikleri, 4-sübstitüe 3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion türevleri, 4-heterosiklik sübstitüe 3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion türevleri ve bunların glikolik asit oksidazı (GAO) inhibitör potansiyellerinin konformasyon analizi ve kuantum kimyası hesaplamaları yapılarak, elektron-topolojik metodu (ETM) ile incelenmesi sonucunda, bu bileşiklerdeki hangi yapıların biyolojik aktivitede rol oynadıklarını belirtmek ve böylece yeni sentezlenecek bileşiklerin yapılarına ışık tutmaktır.

BÖLÜM II

MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

Bu çalışmada, PM molekül çizim ve konformasyon analiz programı, CNDO/2 metodu'nun bulunduğu kuantum kimyası programı, Macintosh bilgisayar, molekülün Ball ve Stick model çizim programı, elektron-topolojik (ET) metodu programı ve IBM 486DX2-66 bilgisayar kullanıldı.

2.2. Metod

Seri bileşiklerin incelenmesinde elektron-topolojik (ET) metodu'nun bilgisayar işlemleri sırasıyla aşağıdaki gibidir.

1-Konformasyon analizi

2-Kuantum kimyası hesaplamalarıyla elektronik yapı tayini

3-Elektron-topolojik metodu

a) Uygun elektron-topolojik matrisin (ETMC) geometrik olarak çizimi

b) Aktivitenin elektron-topolojik alt matrisi (ETSA) belirlenmesi (Dimoglo 1985, Bersuker 1971, Boyd ve Lipscomb 1968).

2.2.1. Konformasyon Analiz İşlemi

Bu çalışmada çizelge 2.2.1.1-5 te verilen glikolik asit oksidazı (GAO) inhibitörü seri bileşiklerinden toplam 89 bileşiğin PM modeli çizildi.

Moleküler mekanik sayesinde, moleküle dahil atomlar arasında mevcut bütün karşılıklı tesirleri göz önüne alarak molekülün geometrik yapısı veya mümkün olabilen yapıları ve bunlara karşılık gelen enerjileri hesaplanır (Goca ve Şahin 1993).

PM modeli çizilen 89 bileşiğin optimizasyonu aşağıda anlatıldığı şekilde yapıldı.

Molekülün konformasyon enerjisi, mekanik model esas alınarak mümkün olan etkileşme enerjilerinin (Van der Waals, dönme, elektrostatik, valens bağı, valens açısı gerilme enerjileri) toplamı şeklindedir (Goca ve Şahin 1993).

Optimizasyon işleminde molekülün;

a) Van der Waals etkileşim enerjisi; Lennard-Jones yada Buckingham olarak adlandırılan

potansiyelle belirlendi.

$$U_w = -A / r^6 + B / r^{12} \quad (\text{Lennard-Jones})$$

$$U_w = -A / r^6 + Be^{-Cr} \quad (\text{Buckingham})$$

Burada A,B,C ampirik parametrelerdir. Her iki ifadede birinci terim çekmeyi, ikinci terim ise itmeyi karakterize etmektedir.

b) Dönme Enerjisi; $U_d = U_0 / 2 (1 \pm n \cos\phi)$ bağıntısından belirlendi.

Burada U_0 potansiyel engeli yüksekliğini karakterize eden ampirik parametre, ϕ iki yüzlü iç dönme açısı, n ise etrafında dönme oluşan atom elektronlarının valens halleri ile ilgili olarak dahil edilmiş bir parametre, \pm işaretleri ise başlangıç konformasyonunun seçilmesiyle ilgilidir.

c) Elektrostatik enerji; $U_{el} = K \sum q_i q_j / \epsilon r_{ij}$ bağıntısından belirlendi.

Burada q_i ve q_j karşılıklı etkileşen atomların yükleri, r_{ij} onlar arasındaki uzaklık, ϵ ise molekülün yer aldığı ortamın (dielektrik) katsayısı, K ise r angströmle ölçüldüğünde enerjinin kCal/mol ile ifade edilmesi için $K=232$ gereken parametredir.

d) Hidrojen bağının enerjisi; Morse potansiyeli olarak bilinen, $U_{hb} = D [1 - \exp(-c\Delta r)]^2 - D$ bağıntısından belirlendi. Burada, D hidrojen bağının ayrışma (dissosiyasyon) enerjisi, $\Delta r = r - r_0$ olup r_0 hidrojen bağının denge halindeki uzunluğu, r herhangi bir andaki uzunluğu (uzanımı), c ise ampirik bir parametredir.

Birçok organik ve biyolojik makromoleküler bileşiklerde molekül içi hidrojen bağları mevcuttur. Bu bağların enerjileri de molekülün toplam enerjisini (konformasyon enerjisini) etkilemektedir.

e) Valens açısı enerjisi; $U_{açı} = \sum_{i=1}^{N_0} C_i (\alpha_i - \alpha_i^0)^2$ bağıntısından belirlendi.

Burada C_i uygun esneklik katsayısı, N_0 valens açılarının sayısı C_i ve α_i^0 'ler ampirik parametrelerdir.

f) Valens bağı enerjisi; $U_{vb} = \sum K_i (l_i - l_i^0)^2$ bağıntısından belirlendi.

Burada l_i^0 ve l_i kimyasal bağ uzunluklarının ideal ve gerçek değerleri, K_i esneklik katsayısı, K_i ve l_i ampirik parametrelerdir. Molekülde titreşim hareketinin olmaması halinde valens açılarının ve valens bağı uzunluklarının sabit kaldığı söylenir.

Bu enerjilerin toplamı, molekülün konformasyon enerjisini verir(Goca ve Şahin 1993).

$$U=U_w+U_d+U_{el}+U_{hb}+U_{tit} (U_{va} + U_{vb})$$

Optimizasyon işlemi ile 89 bileşik için bu enerjiler hesaplanarak her bir bileşiğin en kararlı yapısı (konformasyonel yapıları) belirlendi. PM modelinde çizilen bileşiklerin kartezyen koordinatları elde edildi ve bu değerler IBM 486DX2-66 bilgisayarından alınarak, Macintosh bilgisayarına aktarıldı ve burada bileşiklerin Ball ve Stick konformasyon yapıları çizildi (Şekil 3.1-4) ve PM değerleri alındı (Çizelge 3.1).

Çizelge 2.2.1.1. Glikolik asit seri bileşikleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri



Bileşik	R	Inhibe Aktivitesi(pl_{50})
1	C_6H_5	2.40
2	4-Cl C_6H_4	3.23
3	4-(C_6H_5O) C_6H_4	3.80
4	4-(C_6H_5) C_6H_5	4.40
5	4-FC $_6H_4$	2.40
6	4-Br C_6H_4	3.39
7	4-($c-C_8H_{11}$) C_6H_4	4.52
8	3-NO $_2C_6H_4$	2.75
9	2-Cl C_6H_4	2.77
10	CH $_3CH_2SCH_2$	2.72
11	$C_6H_5CH_2$	3.79
12	$C_6H_5CH=CH$	3.33
13	$c-C_8H_{11}$	2.40
14	(CH $_3$) $_2CHCH_2$	2.60
15	5-($C_6H_5CH_2$)-2-($c-C_4H_3S$)	3.98
16	5-(4-Cl C_6H_4)-2-($c-C_4H_3S$)	4.29
17	4-(C_6H_5) $C_6H_4SCH_2$	5.00
18	CH $_3SCH_2CH_2$	2.30
19	3,5,7-(CH $_3$) $_3$ -($c-C_{10}H_{15}$)	3.40

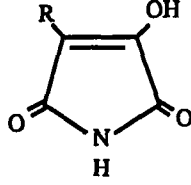
Çizelge 2.2.1.2. Oksaatesik asit seri bileşikleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri

R-O-CH ₂ -COOH		
Bileşik	R	Inhibe Aktivitesi (pI ₅₀)
20	C ₆ H ₅	2.74
21	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2.96
22	4-(CH ₃)C ₆ H ₄	3.64
23	4-HOC ₆ H ₄	2.64
24	4-ClC ₆ H ₄	3.80
25	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2.64
26	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₄	3.80
27	4-(CH ₃ COCH=CH)C ₆ H ₄	3.85
28	4-NH ₂ C ₆ H ₄	2.09
29	NO ₂ CH=CHC ₆ H ₄	3.14
30	4-[C(CH ₃) ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃]C ₆ H ₄	3.27
31	2-NH ₂ COC ₆ H ₄	2.57
32	2-CH ₃ C ₆ H ₄	3.55
33	2-ClC ₆ H ₄	3.27
34	2-NO ₂ C ₆ H ₄	2.49
35	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	2.80
36	2-BrC ₆ H ₄	2.31
37	2-(CH ₂ =CHCH ₂)C ₆ H ₄	3.80
38	2-(CH ₃ CH=CHCH ₂)C ₆ H ₄	3.82
39	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	3.00
40	3-ClC ₆ H ₄	3.43
41	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3.57
42	3-CH ₃ CONHC ₆ H ₄	2.28
43	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3.09
44	3-CF ₃ C ₆ H ₄	3.46
45	3-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	3.09
46	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	2.57
47	2-naftil	3.09
48	C ₆ H ₅ CH ₂	3.10

Çizelge 2.2.1.3. Gliksilik asit seri bileşikleri ve onların GAO inhibitör potansiyelleri

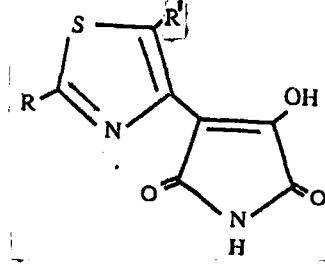
R-CO-COOH		
Bileşik	R	İnhibe Aktivitesi (pI_{50})
49	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₄	3.21
50	C ₆ H ₅	2.64
51	2-NO ₂ -5-(C ₆ H ₅ CH ₂ O)C ₆ H ₃ CH ₂	4.19
52	2-NO ₂ -6-CH ₃ C ₆ H ₃ CH ₂	4.02
53	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	3.85
54	C ₆ H ₅ CH ₂	4.12
55	2-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	4.37
56	3-HO-4-(CH ₃ O)C ₆ H ₃ CH ₂	3.64
57	4-ClC ₆ H ₄	3.57
58	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH=CH	3.40
59	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH=CH	4.10
60	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH=CH	4.10
61	2-ClC ₆ H ₄ CH=CH	3.80
62	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ CH=CH	2.92
63	CH ₃ (CH ₂) ₃	4.00
64	5-C ₆ H ₅ -2-(c-C ₄ H ₃ S)	4.52
65	5-C ₆ H ₅ CH ₂ -2-(c-C ₄ H ₃ S)	4.70
66	5-(4-ClC ₆ H ₄)-2-(c-C ₄ H ₃ S)	5.05

Çizelge 2.2.1.4. 4 -Süstitüe 3 -hidroksi -1H-pirol -2,5 -dion türevleri ve onların GAO inhibitör potensiyelleri



Bileşik	R	Inhibe Aktivitesi (pl_{50})
67	C_6H_5	4.87
68	4- BrC_6H_4	5.60
69	4- $NO_2C_6H_4$	5.10
70	n- $C_{10}H_{24}$	7.23
71	n- $C_{12}H_{25}$	7.09
72	NH_2CO	2.19

Çizelge 2.2.1.5. 4-Heterosiklik süstitüe 3-hidroksi -1H-pirol -2,5-dion türevleri ve onların GAO inhibitör potensiyelleri



Bileşik	R	Inhibe Aktivitesi (pl_{50})
73	4-FC ₆ H ₄	6.75
74	4-BrC ₆ H ₄	4.58
75	3-BrC ₆ H ₄	6.82
76	4-ClC ₆ H ₄	6.86
77	3-CF ₃ C ₆ H ₄	6.57
78	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	6.18
79	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	7.07
80	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	6.77
81	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	7.11
82	3-Cl-4-CH ₃ C ₆ H ₃	6.92
83	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	6.92
84	4-CH ₃ O-2,6-Cl ₂ C ₆ H ₂	6.77
85	4-C ₅ H ₄ N	6.48
86	3-C ₅ H ₄ N	6.16
87	2,6-(CH ₃) ₂ -4-C ₅ H ₂ N	6.26
88	2-Pirazinil	5.33
89	4-Tiazol	5.19

73 için R'=CH₃ ; diğerleri için R' = H

2.2.2. Kuantum Kimyası Hesaplamaları

Molekül bir kuantum sistem olduğundan bunun detaylı yapısı kuantum mekaniksel metotla incelenir. Dolayısıyla molekül için, Shredinger denkleminin çözülmesi gerekir. Fakat Shredinger denklemi, yalnız hidrojen atomu ve ona benzer iyonlar için hassas çözülebilir. İki den fazla elektrona sahip atomların veya kuantum mekaniksel sistemlerin çözümü için Shredinger denkleminin çözümü mümkün değildir. Bunun için simülasyon metotlar kullanılmaktadır. Örneğin; N elektronlu atom için Hamilton operatörü,

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - Z e^2 \sum_{i=1}^N \frac{1}{r_i} + e^2 \sum_{i>j}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} + R \quad (2-1)$$

şeklinde verilmektedir. Burada Z çekirdek yükü, e elektron yükü, m atom kütlesi ∇_i^2 ise koordinatlara bağlı olup ikinci mertebeden diferansiyel operatörlerinin toplamını göstermektedir. Atomun tam hareketi nazara alınmamıştır. Denklem (2-1) deki birinci terim elektronların kinetik, ikinci ve üçüncü terimler ise elektronların atom çekirdeği ve birbirleri arasındaki karşılıklı etki enerjisinin operatörleridir. R ise relativistik etkileri dikkate alan terimdir. Deney verileri göstermiştir ki, dış alan etkilediğinde hafif atomlar için relativistik etkiler nazara alınmayabilir. Bu sebepten izole olmuş atomlar için relativistik olmayan Shredinger denklemi genel halde,

$$H\Psi = E\Psi$$

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - Z e^2 \sum_{i=1}^N \frac{1}{r_i} + e^2 \sum_{i>j}^N \sum_{j=1}^N \frac{1}{r_{ij}} \right) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N) \\ = E\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N) \quad (2-2)$$

şeklinde yazılabilir.

Burada \vec{r} x, y, z koordinatlarını, N moleküldeki elektronların sayısını, σ_N ise çekirdeklerin sayısını göstermektedir. Atomun hal fonksiyonu $\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N)$ elektronların 3N sayıda uzay ve N sayıda spin kordinatları ile ilgilidir. Atomun yapısı kendi içindeki tüm karşılıklı etkilere bağlıdır. Her bir elektronun durumu ise, çekirdeğin yanısıra N-1 elektronun durumuna da bağlıdır. (2-2) denkleminin çözülmesi, atomun E enerjisinin ve Ψ hal fonksiyonunun bulunmasına, bunların bilinmesi ise atomu karakterize eden tüm parametrelerin bilinmesine imkan vermektedir (Goca ve Şahin 1993).

Çizelge 2.1.1-5'de verilen bileşiklerin bölüm 2.2.1'de optimize edilmiş yapıları belirlendikten sonra bu bölümde, CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap), diferansiyel üst üste binmenin tamamen nazara alınması, metodu kullanılarak her bir bileşiğin; HOMO-LUMO enerji

ve katsayıları, atomlar arası yoğunlukları ve atom yükleri, elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları, elektronik enerjileri, bağlanma enerjisi ve bileşiğin toplam enerjisi gibi elektronik yapı parametreleri aşağıda gösterilen bağıntılardan hesap edildi.

CNDO/2 metodu'nda elektronik yapı parametreleri hesap edilirken, atomlardaki bütün valens elektronlar dikkate alınır.

a) Bileşiğin enerji ve katsayıları; $\sum_{m=1}^M (F_{km} - \epsilon_i \delta_{km}) C_{mi} = 0$ şeklindeki Hartree - Fock - Roothaan denkleminde belirlendi.

Burada, ϵ_i molekülün enerjisi, δ_{km} çakışma integrallerinin diferansiyeli, C_{mi} orbital katsayıları, F_{km} fok (fokian) operatörüdür.

b) Atomlar arası elektron yoğunlukları ve atom yükleri ; $P_{pq} = \sum_{j=1}^N C_{pq}^* C_{qj}$ denkleminde tespit edildi.

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

c) Elektronik yükler ve atom orbitalleri üzerindeki elektron yoğunlukları; $P_{AA} = \sum_{p=1}^M P_{pp}$ denkleminde belirlendi.

Burada P_{AA} atomun elektron yoğunluğunu, P_{pp} yoğunluk matrisini göstermektedir.

d) Elektronik enerjiler; $E_A = 2 \sum_{k=1}^{N_A} P_{kk} U_{kk}^A + \sum_{k=1}^{N_A} \sum_{m=1}^{N_B} (2P_{km} P_{mm} - P_{km}^2) \Gamma_{AA}$ denkleminde göre belirlendi.

Burada E_A elektronik enerjiyi, N_A ve N_B A ve B atomlarında nazara alınan orbitallerin sayısını, P_{kk} , P_{mm} ve P_{km} ; k ve m orbitallerinin yoğunluk matrislerini, ve U_{kk}^A bir elektronlu integraller elektronu içeren atom içindeki ve atom çekirdeği etrafındaki çekim enerjisini ve Γ_{AA} ise bir atom içinde değişik orbitallerde yer alan iki elektronun karşılıklı etkileşme integralini gösterir.

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

denkleminde belirlendi.

Burada E_{AB} bağlanma enerjisi, Z_A^* ve Z_B^* atom artıklarının etkin (effektif) yük, V_B^A B atomunun k orbitalinde yer almış elektronunun A atomu artığına çekim integrali, P_{AA} ve P_{BB} A ve B atomlarının yoğunlukları, Γ_{AB} A atomunun istenilen k orbitalinde yer alan elektronla B atomunun m orbitalinde yer alan elektronunun karşılıklı etkileşme integrali ($\Gamma_{km} = \Gamma_{AB}$) dir.

$$g) \text{Molek\u00fcl\u00fcn toplam enerjisi; } E_T = \sum_{\alpha>\beta}^k \sum_{\beta=1}^k \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{R_{\alpha\beta}} + \sum_{k=1}^m \sum_{k=1}^m P_{km} (2H_{km} + \sum_{p=1}^m \sum_{q=1}^m$$

$(2\langle km|V|pq\rangle - \langle kq|V|pm\rangle) = \sum_{A=1}^k E_A + \sum_{A>B}^k E_{AB}$ bağıntısından belirlendi. Z_α ve Z_β atomun α ve β çekirdeği, E_A elektronik enerji, E_{AB} bağlanma enerjisi, $R_{\alpha\beta}$ α ve β çekirdekler arası uzaklık P_{km} k ve m orbitallerinin yoğunluk matrisidir. $|V|$ ise $\frac{Z_A^* Z_B^*}{R_{AB}}$ ifadesine eşittir. H_{km} k ve m orbitallerinin üst üste binme integrallerine eşit bir değerdir ($H_{km} = S_{km} \beta_{km}$). β_{km} ise $\beta_A^\circ + \beta_B^\circ$ toplamına eşittir. β_A° ve β_B° parametreleri A ve B atomlarının çeşidine bağlıdır.

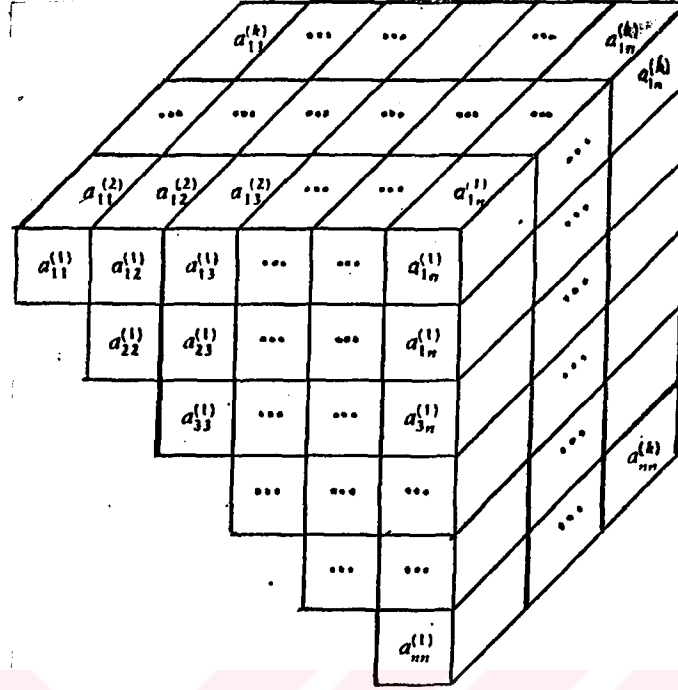
h) Molek\u00fcl\u00fcn reaksiyon merkezleri; $RM = \sum_{i=1}^N C_i$ denkleminde belirlendi. Burada RM reaksiyon merkezleri, C_i atomik orbitallerin HOMO-LUMO' larının katsayılarını göstermektedir.

CNDO/2 metodu ile hesaplanan bu deęerlerden \u00f6rnek olarak, fenil glikolik asit (N1) bileşine ait CNDO/2 değerleri çizelge 3.2' de verildi.

Daha sonra her bir bileşinin CNDO/2 değerleri, bileşiklerin aktivitelerini belirlemek için eletron-topolojik metodu ile incelendi.

2.2.3. Elektron Topolojik (ET) Metod

Verilen bir N molekül serisinden biyolojik aktif yada inaktif olanlar, molek\u00fclerin konformasyonel ve elektronik yapıları belirlenerek tespit edilir. ET metodunun esasında her bir molekül için uygun elektron-topolojik matris (electron-topological matrix of congruity, ETMC) oluşturulur. Daha karmaşık olan molek\u00fclerin, biyolojik aktif yada inaktif özellik gösterip göstermediklerini açıklamak için ise, \u00fc\u00e7 boyutlu ETMC (the three-dimensional ETMC, TDETMC) aşıağıda şematik olarak g\u00f6sterildiği gibi geometrik bir şekilde çizilir (Bersuker, Dimoglo, Gorbachov 1987).



Şekil 3.2.3.1. Üç boyutlu uygun elektron topolojik matris(TDETCM)

Bu şekildeki ETMC'nin her biri diyagonal (köşegen) elementlere göre simetrik ($a_{ij}^{(k)}=a_{ji}^{(k)}$) olan kare bir matristir. Bu nedenle sadece matrisin üst yarısı gösterilir. Elementlerin sayılarının tamamı $n(n+1)/2$ şeklinde belirlenir. Burada n moleküldeki atomların sayısına eşittir. TDETCM de bulunan ETMC m sayısı ise, elektronik yapı parametrelerinin seçilmesine bağlıdır. Diyagonal elementler için $a_{ii}^{(k)}=1,2,\dots,n$; $k=1,2,\dots,m$ dir ve diyagonal elementler atomların atom yüklerini gösterir. Nondiyagonal $a_{ij}^{(k)}$ (köşegen olmayan) elementlerde i ve j birbirine yakın-komşu olan iki atom olarak sınıflandırılırsa, kimyasal bağlanmanın meydana geldiği görülür. Sonra bağ düzeni, atomlar arası elektron yoğunluğu, bağ enerjisi (toplam, kovalent, iyonik) yada polarize olabilmesi gibi, i - j bağının elektronik parametrelerinden birisi olabilir.

Eğer i ve j birbirine bağlı olmayan atomlar olarak sınıflandırılırsa $a_{ij}^{(k)}=R_{ij}^{(k)}$ atomlar arası mesafeler gösterir. Bu metotta her bir matris hem elektronik (a_{ij}) hem de geometrik (R_{ij}) özellikleri ihtiva eder (Dimoglo 1985).

Daha sonra N molekül serisi için N tane ETMC elde edilir. ETMC'nin elde edilmesiyle, aktivitenin elektron-topolojik altmatrisi (ETSA) yani moleküler aktif fragmenti belirlenir ve hangi atomların bu aktif fragmentte yer aldığı tespit edilir.

Bu çalışmada; biyolojik aktif özellik gösteren 89 bileşiğin bölüm 2.2.1'de konformasyonel analizleri, bölüm 2.2.2'de kuantum kimyası hesaplamaları (atomik yükler, HOMO-LUMO enerjileri, elektron yoğunluğu v.s. gibi elektronik özellikleri) yapıldı.

Daha sonra, her bir bileşimin uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC) belirlendi. Örnek olarak bazılarının ETMC'si şekil 3.5-7' de gösterildi.

ETMC' nin belirlenmesiyle, referans bileşimi olarak seçilen çizelge 2.2.3' deki 64 nolu bileşik için ETSA, yani moleküler aktif fragment oluşturuldu (şekil 4.1) ve diğer bileşiklerdeki hangi atom veya grupların bu aktif fragmentte bulunabileceği tespit edildi.

BÖLÜM III

BULGULAR

Çizelge 2.2.1.1-5' de verilen 89 bileşiğin PM modelleri çizilerek konformasyon analizi ve CNDO/2 metodu ile kuantum kimyası hesaplamaları yapıldı. PM modelleri çizilen bu seri bileşiklerden örnek olarak, 8 tanesinin Ball ve Stick konformasyon yapıları şekil 3.1-4' de gösterilmektedir.

Çizelge 2.2.1.1' deki N1(bir nolu) bileşiğin, moleküler mekanik (PM) değerleri çizelge 3.1' de ve kuantum kimyası (CNDO/2) sonuçları çizelge 3.2'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.2.1-5'teki bileşiklerden örnek olarak N1,N64, N70 (1, 64, 70 nolu) bileşiklerinin, uygun elektron-topolojik matrisleri (ETMC) ve bu bileşiklerin optimize edilmiş yapıları numaralanmış şekilleriyle beraber şekil 3.5-7' de gösterilmektedir.

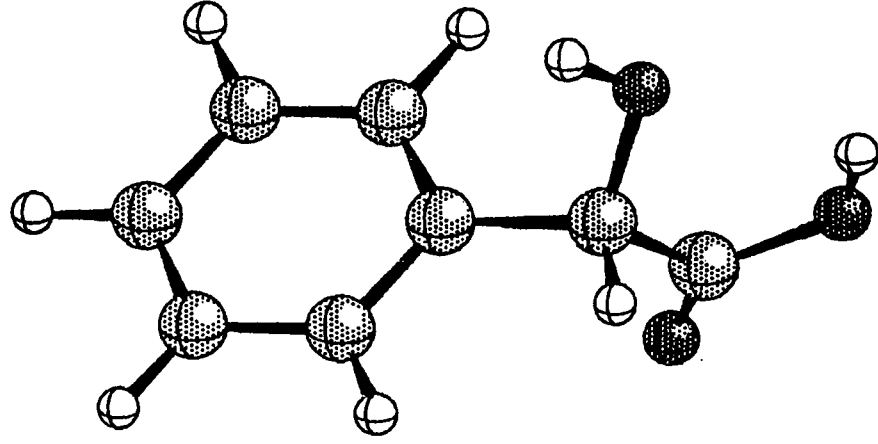
Çizelge 3.1. Fenil glikolik asit bileşiğinin moleküler mekanik (PM) değerleri

Bileşiğin iskelet atomlarının sayısı:19

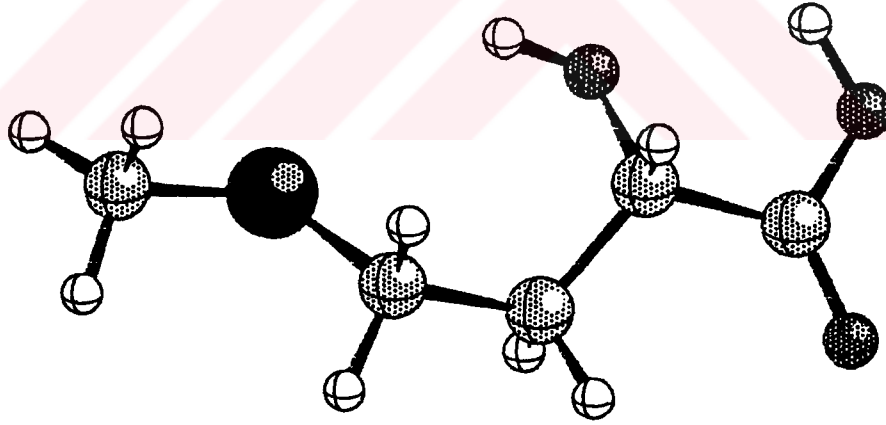
1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	6	7	8	9	10	11	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	12	4	13	5	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	15	8	16	9	17	10	18	11	19	0	0	0	0	0	0	0	0

7.44392	5.12815	4.14945	6	6.27567	4.50692	3.92799	3
5.91687	4.11007	2.84291	7	5.49974	4.36783	5.22545	1
5.75750	5.45112	6.09830	6	4.01674	4.24279	4.96705	40
3.27237	5.35273	4.52667	40	1.89498	5.24542	4.27919	40
1.24103	4.01894	4.46880	40	1.97153	2.90399	4.90593	40
3.34866	3.01801	5.15227	40	7.62351	5.45110	5.04871	24
5.88351	3.44903	5.73054	5	5.17779	5.37061	6.83902	21
3.77311	6.32243	4.36899	5	1.32632	6.12510	3.93338	5
0.15892	3.93147	4.27368	5	1.46232	1.93683	5.05479	5
3.90515	2.12916	5.49267	5				

Bu çizelgede, atomların birbirleriyle bağlantıları, kartezyen koordinatları ve atomların tipi gösterilmektedir.

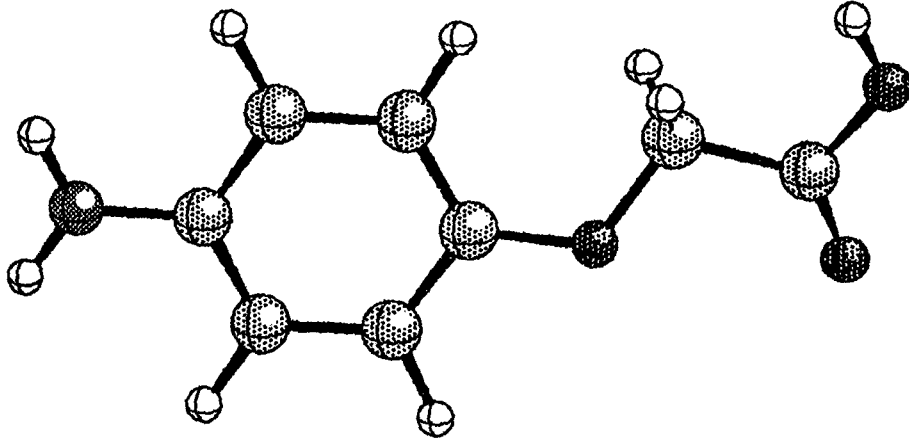


No 1

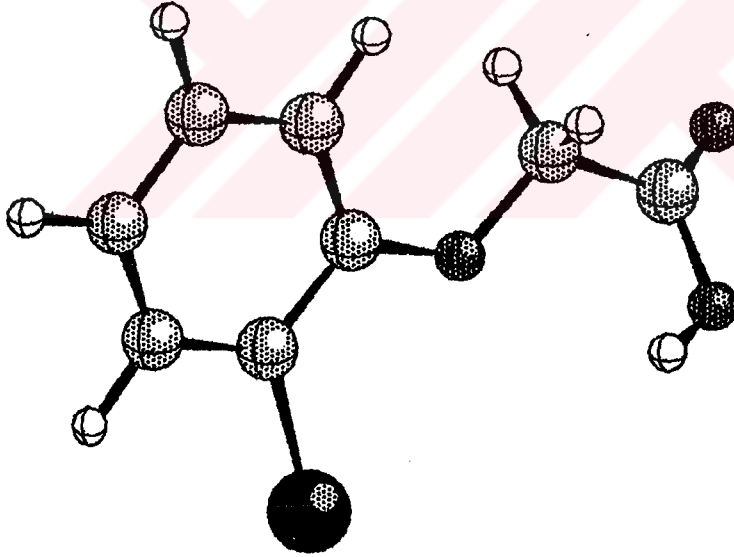


No 18

Şekil 3.1. Fenil glikolik asit (1) ve 2-S-Metil glikolik asit (18) bileşiklerinin konformasyon yapıları

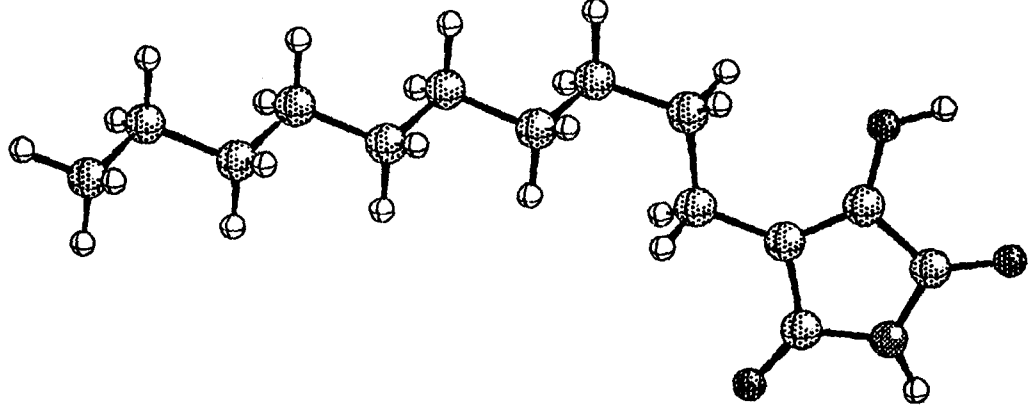


No 28

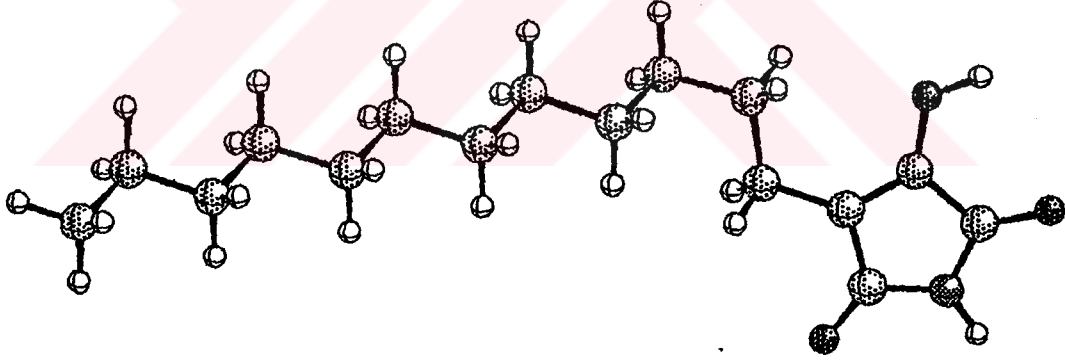


No 36

Şekil 3.2. 4-Amino fenil oksaasetik asit (28) ve 2-Bromo fenil oksaasetik asit (36) bileşiklerinin konformasyon yapıları

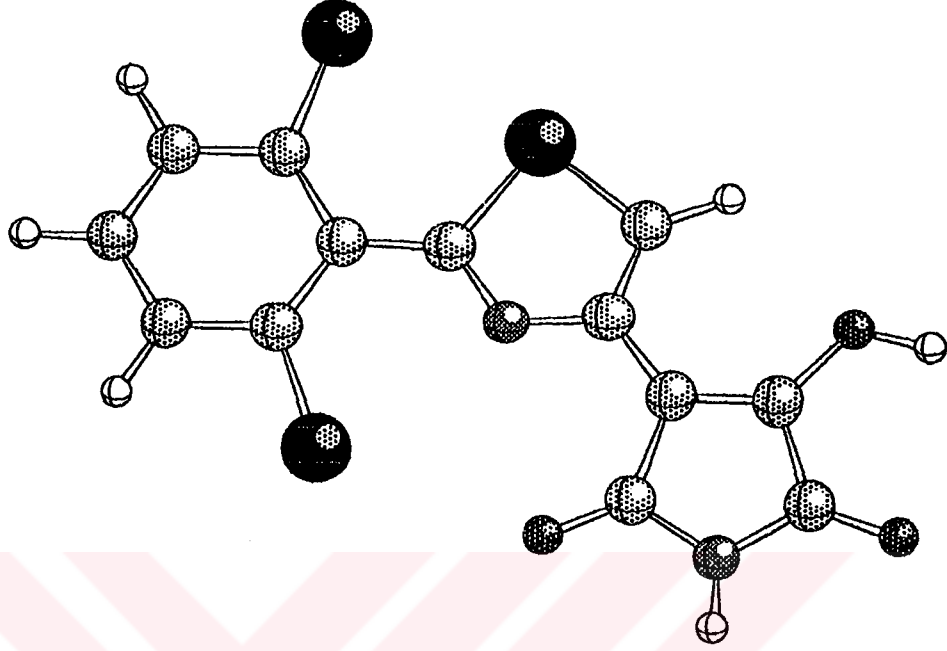


No 70

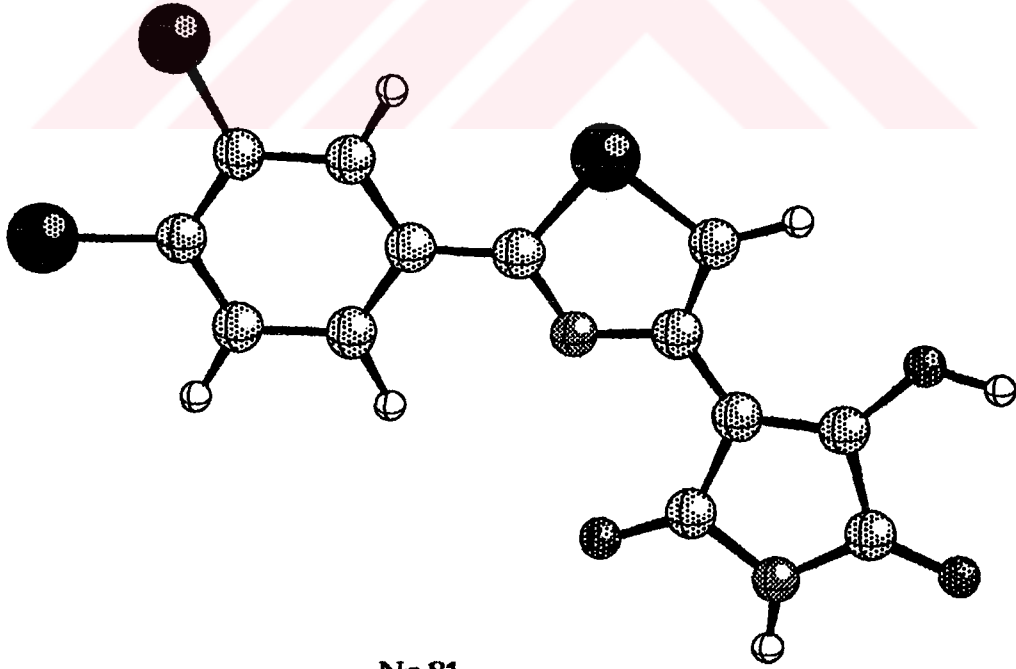


No 71

Şekil 3.3. 4-n-dekil-3-hidroksi-1H-pirol -2,5-dion (70) ve 4-n-dodekil-3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion (71) bileşiklerinin konformasyon yapıları



No 79



No 81

Şekil 3.4. 4-2,6-Diklor fenil-2-Tiyofen sübtitüedlenmiş 3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion (79) ve 4-3,4-diklor fenil -2-Tiyofen sübtitüedlenmiş 3-hidroksi -1H-pirol -2,5-dion (81) bileşiklerinin konformasyon yapıları

Çizelge 3.2. Fenil glikolik asit (N1) bileşiminin CNOD/2 metodu ile hesaplanan değerleri

N1 CNDO
19 ATOM YÜK = 0

KARTEZYEN KOORDİNATLAR

Atom	At.No	X	Y	Z
1	8	7.443920	5.128150	4.149450
2	6	6.275670	4.506920	3.927990
3	8	5.916870	4.110070	2.842910
4	6	5.499740	4.367830	5.225450
5	8	5.757500	5.451120	6.098300
6	6	4.016740	4.242790	4.967050
7	6	3.272370	5.352730	4.526670
8	6	1.894980	5.245420	4.279190
9	6	1.241030	4.018940	4.468800
10	6	1.971530	2.903990	4.905930
11	6	3.348660	3.018010	5.152270
12	1	7.623510	5.451100	5.048710
13	1	5.883510	3.449030	5.730540
14	1	5.177790	5.370610	6.839020
15	1	3.773110	6.322430	4.368990
16	1	1.326320	6.125100	3.933380
17	1	0.158920	3.931470	4.273680
18	1	1.462320	1.936830	5.054790
19	1	3.905150	2.129160	5.492670

ELEKTRONİK ENERJİ= -423.5565000000

ELEKTRONİK ENERJİ= -423.6182000000

ELEKTRONİK ENERJİ= -423.6350000000

TOPLAM ENERJİ = -118.1166000000 A.U.

BAĞLANMA ENERJİSİ= -9.4409450000 A.U.

ELEKTRONİK YÜKLER

1	O	6.293439
2	C	3.635151
3	O	6.244036
4	C	3.930814
5	O	6.258256
6	C	3.993455
7	C	4.000504
8	C	3.978949
9	C	3.986243
10	C	3.979596
11	C	4.002859
12	H	0.816814

Çizelge 3.2. (Devam) Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin CNDO metodu ile hesaplanan değerleri

13 H	1.005202
14 H	0.846099
15 H	1.004773
16 H	1.004770
17 H	1.006125
18 H	1.005439
19 H	1.007474

ATOM ORBİTALLERİ ÜZERİNDEKİ ELEKTRON YOĞUNLUKLARI

1.617	1.536	1.742	1.398
1.034	0.833	0.821	0.948
1.723	1.730	1.391	1.400
0.999	1.038	0.922	0.972
1.649	1.684	1.566	1.359
0.989	0.970	1.034	1.001
1.014	1.006	0.967	1.014
1.013	1.001	0.981	0.984
1.011	0.960	1.016	0.999
1.013	1.005	0.973	0.989
1.015	1.003	0.970	1.014
0.817	1.005	0.846	1.005
1.005	1.006	1.005	1.007

DİPOL MOMENT= 4.803652 DEBYE

ATOM YÜKLERİ

-0.2934389	0.3648493	-0.2440357	0.0691862	-0.2582564
0.0065453	-0.0005035	0.0210512	0.0137575	0.0204036
-0.0028586	0.1831863	-0.0052022	0.1539009	-0.0047727
-0.0047697	-0.0061255	-0.0054386	-0.0074739	

ORBİTALLERİN VALENS AKTİVİTELERİ

0.4710306	0.5860869	0.3706956	0.7162589
0.9951927	0.9682297	0.9668076	0.9958844
0.2805231	0.3714285	0.7953782	0.6244364
0.9977742	0.9973999	0.9892011	0.9934668
0.3942063	0.3666458	0.4956745	0.7569880
0.9997856	0.9990025	0.9988161	0.9999724
0.9986504	0.9997135	0.9975045	0.9995565
0.9989201	0.9989688	0.9984095	0.9995898
0.9988724	0.9973618	0.9996983	0.9998914
0.9987302	0.9996323	0.9976804	0.9992620
0.9664426	0.9999725	0.9763150	0.9999767
0.9999766	0.9999623	0.9999703	0.9999434

Çizelge3.2. (Devam) Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin CNDO/2 metodu ile hesaplanan değerleri

ATOMLARIN VALENS AKTİVİTELERİ

2.1440720	3.9261150	2.0717660	3.9778420
2.0135150	3.9975770	3.9954250	3.9958880
3.9958240	3.9959140	3.9953050	0.9664426
0.9999725	0.9763150	0.9999767	0.9999766
0.9999623	0.9999703	0.9999434	

ATOM ÜZERİNDE KALAN ELEKTRON YOĞUNLUKLARI

4.1493670	-0.2909639	4.1722700	-0.0470283
4.2447420	-0.0041220	0.0050786	-0.0169394
-0.0095813	-0.0163174	0.0075536	-0.1496289
0.0052297	-0.1302159	0.0047960	0.0047930
0.0061631	0.0054683	0.0075306	

ATOMLARARASI ELEKTRON YOĞUNLUKLARI

1.0357830 (1 - 2)	0.1257214 (1 - 3)	0.0120728 (1 - 4)	0.0078139 (1 - 5)
0.0070826 (1 - 6)	0.0011511 (1 - 7)	0.0000835 (1 - 8)	0.0006707(1 - 9)
0.0001263 (1-10)	0.0012218 (1-11)	0.9478577 (1-12)	0.0035748 (1-13)
0.0007085 (1-14)	0.0000852 (1-15)	0.0000106 (1-16)	0.0000035 (1-17)
0.0000279 (1-18)	0.0000771 (1-19)	1.8601010 (2 - 3)	0.9842676 (2 - 4)
0.0043351 (2 - 5)	0.0063690 (2 - 6)	0.0065893 (2 - 7)	0.0000986 (2 - 8)
0.0033991 (2 - 9)	0.0001224 (2-10)	0.0818690 (2-11)	0.0001870 (2-12)
0.0073655 (2-13)	0.0091606 (2-14)	0.0000554 (2-15)	0.0000135 (2-16)
0.0000020 (2-17)	0.0000533 (2-18)	0.0000254 (2-19)	0.0321838 (3 - 4)
0.0109418 (3 - 5)	0.0048066 (3 - 6)	0.0002197 (3 - 7)	0.0001197 (3 - 8)
0.0001114 (3 - 9)	0.0001147 (3-10)	0.0003273 (3-11)	0.0114430 (3-12)
0.0245778 (3-13)	0.0010459 (3-14)	0.0000067 (3-15)	0.0000106 (3-16)
0.0000003 (3-17)	0.0001960 (3-18)	0.0000152 (3-19)	0.9765915 (4 - 5)
1.0030350 (4 - 6)	0.0023139 (4-11)	0.0027200 (4-12)	0.9304048 (4 - 13)
0.0017048 (4-14)	0.0053665 (4-15)	0.0007684 (4-16)	0.0002896 (4 - 17)
0.0007785 (4-18)	0.0053345 (4-19)	0.0081925 (5 - 6)	0.0087232 (5 - 7)
0.0001505 (5 - 8)	0.0035662 (5 - 9)	0.0003290 (5-10)	0.0110349 (5 - 11)
0.0037564 (5-12)	0.0167149 (5-13)	0.9609127 (5-14)	0.0001398 (5 - 15)
0.0000350 (5-16)	0.0000015 (5-17)	0.0001693 (5-18)	0.0001064 (5 - 19)
1.4089570 (6 - 7)	0.0012764 (6 - 8)	0.1138568 (6 - 9)	0.0017460 (6 - 10)
1.4139660 (6-11)	0.0001537 (6-12)	0.0006835 (6-13)	0.0014008 (6 - 14)
0.0012985 (6-15)	0.0112714 (6-16)	0.0004052 (6-17)	0.0112865 (6 - 18)
0.0013387(6 - 19)	1.4568260 (7 - 8)	0.0026211 (7 - 9)	0.1131990 (7 - 10)
0.0029717 (7-11)	0.0000694 (7-12)	0.0096577(7 - 13)	0.0002401 (7 - 14)
0.9585742 (7-15)	0.0008161 (7-16)	0.0111894 (7-17)	0.0005409 (7 - 18)
0.0107661(7-19)	1.4417000 (8 - 9)	0.0028793 (8-10)	0.1125540 (8 - 11)

Çizelge3.2. (Devam) Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin CNDO/2 metodu ile hesaplanan değerleri

0.0000002 (8 -12)	0.0004309 (8 -13)	0.0000221 (8 -14)	0.0009943 (8 -15)
0.9570917 (8 -16)	0.0009557 (8 -17)	0.0111691 (8 -18)	0.0005051 (8 -19)
1.4448130 (9 -10)	0.0026164 (9 -11)	0.0000365 (9 -12)	0.0004365 (9 -13)
0.0000203 (9 -14)	0.0110834 (9 -15)	0.0009112 (9 -16)	0.9571205 (9 -17)
0.0009080 (9 -18)	0.0110721 (9 -19)	1.4531970 (10-11)	0.0000030 (10-12)
0.0001748 (10-13)	0.0000423 (10-14)	0.0004921 (10-15)	0.0111557 (10-16)
0.0009589 (10-17)	0.9570175 (10-18)	0.0009956 (10-19)	0.0000698 (11-12)
0.0043604 (11-13)	0.0001330 (11-14)	0.0111928 (11-15)	0.0005431 (11-16)
0.0111797 (11-17)	0.0008331 (11-18)	0.9589158 (11-19)	0.0000795 (12-13)
0.0000648 (12-14)	0.0000000(12 -15)	0.0000000 (12-16)	0.0000000 (12-17)
0.0000007 (12 -18)	0.0000008(12-19)	0.0007119 (13-14)	0.0000824 (13-15)
0.0003174 (13 -16)	0.0000008(13 -17)	0.0001244 (13-18)	0.0002743 (13-19)
0.0000762 (14 -15)	0.0000061(14 -16)	0.0000016 (14-17)	0.0000096 (14-18)
0.0000535 (14 -19)	0.0077217(15 -16)	0.0011771 (15-17)	0.0004227(15 -18)
0.0012077 (15 -19)	0.0077357(16-17)	0.0011602 (16-18)	0.0004081 (16-19)
0.0077715 (17 -18)	0.0011694(17-19)	0.0076777 (18-19)	

HOMO-LUMO ENERJİ DEĞERLERİ (ev) -12.4237 3.3783

	ATOM	ORB.	HOMO	LUMO
1	1	O S	-0.04013	0.03240
2	1	O P _x	0.29655	-0.06150
3	1	O P _y	0.11249	-0.03056
4	1	O P _z	-0.10189	0.01546
5	2	C S	0.09877	-0.11356
6	2	C P _x	-0.15872	0.02200
7	2	C P _y	-0.02673	0.00619
8	2	C P _z	0.18931	-0.08639
9	3	O S	0.00764	-0.00268
10	3	O P _x	0.43631	0.00582
11	3	O P _y	0.17094	-0.00914
12	3	O P _z	-0.30332	0.01386
13	4	C S	0.07940	-0.03319
14	4	C P _x	0.20889	-0.01486
15	4	C P _y	0.08739	-0.03462
16	4	C P _z	-0.28491	-0.08337

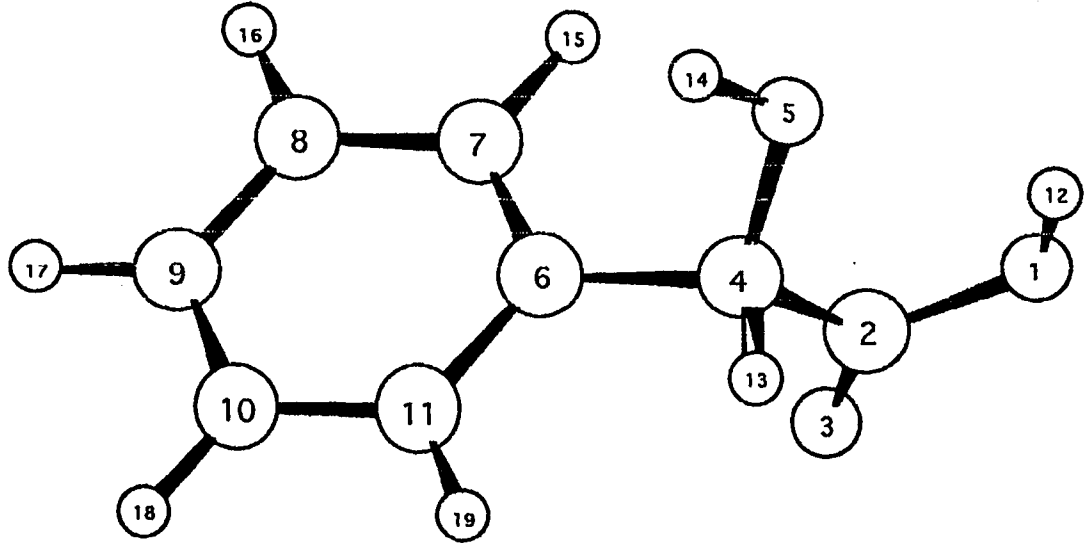
Çizelge3.2. (Devam) Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin CNDO/2 metodu ile hesaplanan değerleri

17	5	O	S	-0.05968	0.07225
18	5	O	P _x	-0.01285	-0.05935
19	5	O	P _y	-0.02320	-0.11302
20	5	O	P _z	0.12827	-0.05330
21	6	C	S	-0.02185	-0.00363
22	6	C	P _x	-0.14531	0.10718
23	6	C	P _y	-0.00910	-0.14140
24	6	C	P _z	0.26068	-0.54772
25	7	C	S	-0.01437	0.00354
26	7	C	P _x	-0.01373	-0.05896
27	7	C	P _y	0.08874	0.07924
28	7	C	P _z	0.17481	0.30838
29	8	C	S	-0.00222	-0.00096
30	8	C	P _x	-0.01802	-0.04596
31	8	C	P _y	-0.06582	0.05825
32	8	C	P _z	-0.11662	0.22297
33	9	C	S	-0.00008	-0.00040
34	9	C	P _x	0.08483	0.10160
35	9	C	P _y	-0.03811	-0.13207
36	9	C	P _z	-0.28308	-0.50584
37	10	C	S	-0.01569	0.00116
38	10	C	P _x	-0.03810	-0.04674
39	10	C	P _y	-0.06327	0.06162
40	10	C	P _z	-0.11967	0.23656
41	11	C	S	0.02985	-0.00181
42	11	C	P _x	0.04719	-0.06070
43	11	C	P _y	0.11402	0.07578
44	11	C	P _z	0.18303	0.29634
45	12	H	S	-0.12462	0.06506
46	13	H	S	-0.12462	0.06506
47	14	H	S	0.10967	-0.01743
48	15	H	S	0.06251	-0.00010
49	16	H	S	-0.01205	0.00090
50	17	H	S	-0.04413	0.00015
51	18	H	S	0.06707	-0.00099
52	19	H	S	0.00600	-0.00126

Çizelge3.2.(Devam) Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin CNDO/2 metodu ile hesaplanan değerleri

MOLEKÜLÜN REAKSİYON MERKEZLERİ

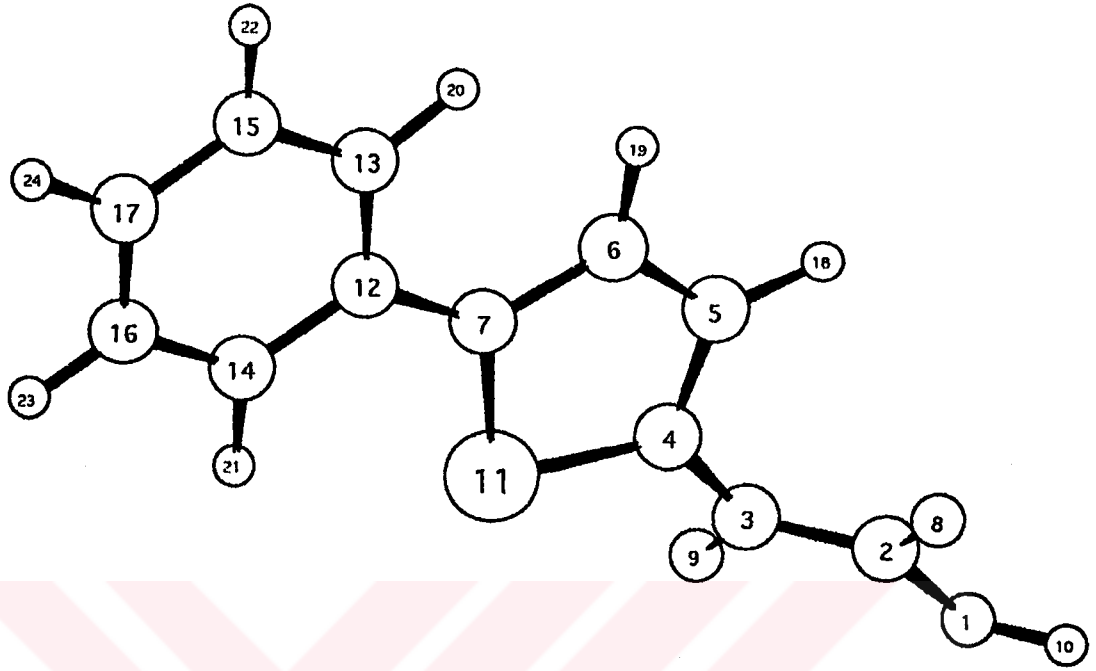
1	O	0.112586
2	C	0.071497
4	C	0.138757
5	O	0.020719
6	C	0.089627
7	C	0.038828
8	C	0.018261
9	C	0.088784
10	C	0.020022
11	C	0.049618
12	H	0.001560
13	H	0.015530
14	H	0.012028
15	H	0.003908
16	H	0.000145
17	H	0.001948
18	H	0.004498
19	H	0.000032
1	O	0.006004
2	C	0.020882
3	O	0.000317
4	C	0.009471
5	O	0.024357
6	C	0.331495
7	C	0.104867
8	C	0.055224
9	C	0.283634
10	C	0.061946
11	C	0.097249
12	H	0.000014
13	H	0.004233
14	H	0.000304
15	H	0.000000
16	H	0.000001
17	H	0.000000
18	H	0.000001
19	H	0.000002



2.40 13

O1	C2	O3	C4	O5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	H12	H14
-0.293	1.036	2.253	2.349	2.597	3.633	4.195	5.552	6.309	5.955	4.715	0.948	2.785
0.365	1.860	0.984	2.423	2.500	3.177	4.456	5.087	4.696	3.505	1.991	2.127	
-0.244	2.432	3.524	2.853	3.372	4.419	4.95	4.613	3.623	.095	2.963		
0.069	0.977	1.003	2.534	3.829	4.339	3.833	2.541	2.391	0.930			
-0.258	2.402	2.942	4.274	5.010	4.716	3.552	2.141	2.03				
0.007	1.409	2.445	2.829	2.445	1.414	3.805	2.167					
-0.001	1.457	2.431	2.799	2.418	4.383	3.448						
0.021	1.442	2.425	2.799	5.784	4.609							
0.014	1.445	2.431	6.567	4.845								
0.020	1.453	6.201	4.035									
-0.003	4.920	2.635										
0.183	2.739											
-0.005												

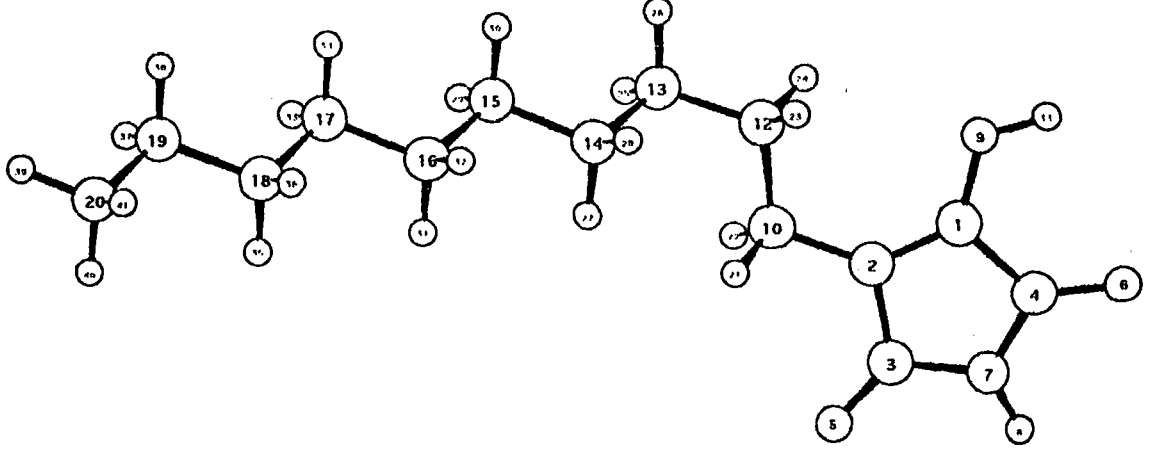
Şekil 3.5. Fenil glikolik asit (N1) bileşiğinin optimize edilmiş yapısı ve uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC)



4.52 17

O1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	O8	O9	H10	S11	C12	C13	C14	C15	C16	C17
-0.283	1.031	2.332	3.548	4.221	5.565	6.046	2.198	2.655	0.950	4.993	7.428	8.390	8.088	9.744	9.483	10.242
0.320	1.025	2.335	2.961	4.263	4.757	1.824	2.281	1.984	3.854	6.137	7.068	6.863	8.423	8.251	8.953	
0.151	1.129	2.442	3.636	3.888	2.304	1.763	3.205	2.769	5.261	6.312	5.888	7.640	7.292	8.073		
-0.061	1.607	2.344	2.550	2.691	2.241	4.312	1.004	3.942	4.958	4.689	6.293	6.083	6.778			
0.032	1.256	2.374	2.875	3.416	4.825	2.618	3.727	4.383	4.821	5.784	6.124	6.537				
-0.001	1.620	4.050	4.505	6.159	2.608	2.520	2.992	3.791	4.396	4.977	5.229					
0.047	4.701	4.560	6.729	1.023	1.129	2.465	2.460	3.754	3.751	4.263						
-0.240	3.393	2.373	4.151	6.021	6.798	6.864	8.144	8.200	8.775							
-0.186	3.625	3.188	5.854	6.998	6.299	8.272	7.686	8.580								
0.175	5.780	8.100	8.997	8.806	10.354	10.187	10.900									
-0.015	2.828	4.135	3.160	5.286	4.560	5.466										
0.026	1.354	1.361	2.458	2.458	2.852											
0.000	2.405	1.468	2.790	2.433												
-0.012	2.790	1.467	2.433													
0.017	2.416	1.435														
0.014	1.436															
0.014																

Şekil 3.6. Referans bileşiği 5-Fenil-2-Tiyofen glioksilik asit (N64)'in optimize edilmiş yapısı ve uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC)

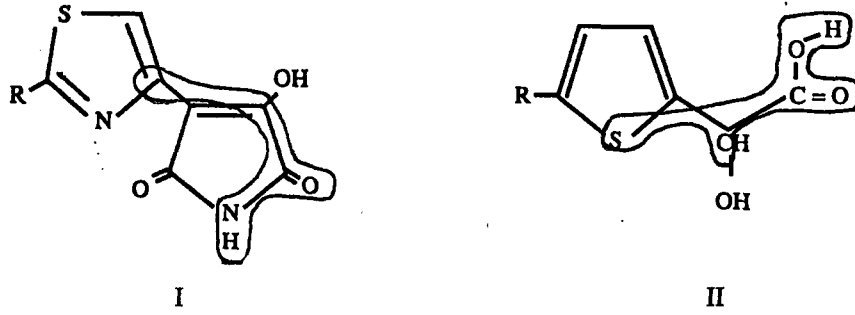


7.23 20

C1	C2	C3	C4	O5	O6	N7	H8	O9	C10	H11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20
0.154	1.736	2.270	1.013	3.444	2.415	2.259	3.185	1.043	2.580	2.013	3.087	4.609	5.384	6.877	7.827	9.279	10.315	11.737	12.822
-0.057	1.016	2.279	2.425	3.448	2.267	3.192	2.435	1.033	3.276	2.591	3.946	4.545	6.026	6.893	8.346	9.334	10.760	11.815	
0.410	2.232	1.742	3.390	1.090	2.041	3.602	2.616	4.255	3.977	5.184	5.578	7.018	7.707	9.161	10.012	11.457	12.406		
0.378	3.385	1.742	1.112	2.041	2.474	3.762	2.643	4.523	6.021	6.703	8.212	9.067	10.546	11.500	12.953	13.968			
-0.398	4.488	2.263	2.575	4.747	3.063	5.446	4.577	5.531	5.711	7.041	7.573	8.981	9.723	11.150	12.022				
-0.388	2.271	2.590	2.947	4.900	2.690	5.491	7.020	7.760	9.271	10.150	11.631	12.594	14.050	15.069					
-0.165	0.955	3.542	3.700	3.908	4.843	6.209	6.712	8.195	8.918	10.395	11.252	12.714	13.657						
0.123	4.422	4.576	4.684	5.780	7.115	7.560	9.028	9.685	11.160	11.956	13.423	14.314							
-0.251	3.175	0.956	2.999	4.500	5.447	6.873	7.943	9.342	10.466	11.843	12.995								
0.027	4.141	1.023	2.569	3.119	4.558	5.485	6.900	7.951	9.342	10.452									
0.165	3.927	5.396	6.359	7.766	8.839	10.230	11.353	12.727	13.877										
0.016	1.024	2.577	3.940	5.120	6.454	7.665	8.985	10.208											
0.17	1.022	2.554	3.917	5.104	6.427	7.652	8.956												
0.018	1.023	2.542	3.916	5.087	6.424	7.631													
0.018	1.023	2.552	3.919	5.101	6.426														
0.018	1.023	2.545	3.916	5.089															
0.017	1.013	2.549	3.915																
0.020	1.020	2.544																	
0.024	1.044																		
-0.004																			

Şekil 3.7. 4-n-dekil-3-hidroksi-1H-pirol-2,5-dion (70) bileşiğinin optimize edilmiş yapısı ve uygun elektron-topolojik matrisi (ETMC)

Yukarıda, bileşikler için verilen elektron-topolojik matrislerde; köşegen olan değerler bileşikteki atomların atom yüklerini, 1-1,5'e yakın değerler aromatik bağı, 1,5-2' ye yakın değerler çift bağı, 1'e yakın değerler tek bağı, 2 ve daha büyük değerler ise atomlar arası mesafeleri göstermektedir. Matrislerin sol üst köşelerindeki rakamlar (2.40, 4.52, 7.23) sırasıyla bileşiklerin aktivitelerini ve (13, 17, 20) ise bileşiğin iskelet atomları sayısını göstermektedir.



Şekil 4.2. Farklı moleküler iskeletli bileşikler

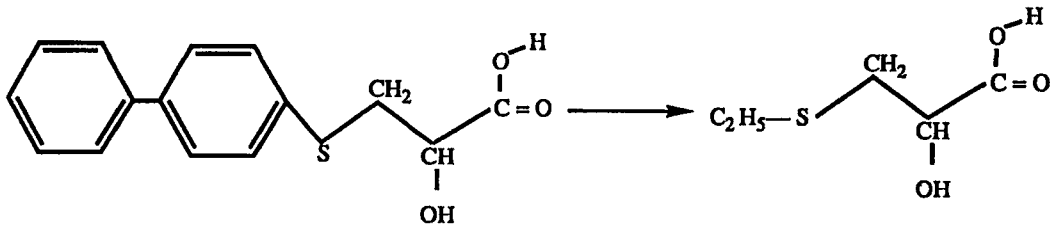
Aktif özellik fragmentine giren atomlarda, atomlar arasındaki yük dağılımları ve atomların uzaydaki davranışları aynıdır.

Aktif özellik fragmentine, çizelge 2.2.1.1,3-5'teki moleküler iskeletli bileşiklerin girebildiği çizelge 2.2.1.2'deki moleküler iskeletli bileşiklerin ise girmediği görülebilir.

Çizelge 2.2.1.1,3'deki moleküler iskeletli bileşikler için $C_2 = O_8$ karbonil grubu ve $O_1 - H_{10}$ hidroksil grubunun aktif özellik fragmentinde yer aldığı, çizelge 2.2.1.4-5'deki moleküler iskeletli bileşikler için ise, N-H grubunun aktif özellik fragmentinde yer aldığı görülebilir. Aktif özellik fragmentinde bulunan X atomunun ($X=S,C$) bu fragmentteki diğer atomlar ile kimyasal bağ yapmadığı görülür. S yada C atomları sp^2 hibridize halde bulunur ve beş yada altı üyeli halkalarla π -konjugasyonunda yer alır.

Bulunan yapısal fragmentin yanısıra, moleküllerin Van der Waals yüzeyleri (W_1) de hesaplanmıştır. Aktif bileşikler için W_1 değeri, inaktif bileşiklerin W_1 değerinden daha yüksektir ve 200 -300 Å^2 arasında değişir. İnaktif bileşikler için ise, $W_1 < 200 \text{Å}^2$ dir. W_1 parametresi, aktiviteyi belirlemek için sisteme dahil edilen bir parametre olarak da düşünülebilir.

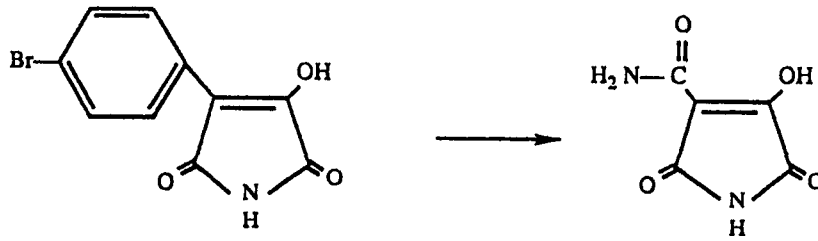
Aktif özellik fragmentinin rolü, aşağıda bir kaç örnekle gösterilmektedir. Çizelge 2.2.1.1'den alınan N10 ve N17 bileşiklerinin moleküler iskeletlerinde görüldüğü gibi R süstitüentinin farklı olması moleküllerin aktivitelerini değiştirmektedir.

N17 ($pI=5.00$), $W_1=259 \text{Å}^2$ N10 ($pI=2.72$), $W_1=172 \text{Å}^2$

Şekil 4.3. Farklı R süstitüente sahip aynı moleküler iskeletli N17 ve N10 bileşikleri

N17 bileşiğindeki C atomu, aromatik sistemle konjuge bağ yapmasına rağmen, N10 bileşiğinde böyle bir bağlanma yoktur. Ayrıca, N17 aktif moleküler iskeletinin W_i değeri, N10 inaktif moleküler iskeletinin W_i değerinden daha yüksektir.

Aşağıda gösterildiği gibi, çizelge 2.2.1.4'deki moleküler iskeletli bileşikler yüksek inhibe aktivitesi gösterirler. Fakat, bileşiğe bir amino karboksil grubu katılırsa bileşiğin aktivitesi büyük ölçüde azalır.



N68 ($pI=5.60$), $W_i=210 \text{ \AA}^2$

N72 ($pI=2.19$), $W_i=146 \text{ \AA}^2$

Şekil 4.4. Farklı R süstitüente sahip aynı moleküler iskeletli N68 ve N72 bileşikleri

N68 bileşiğinin deaktifliği, bileşiğe (H_2N-CO-) grubunun katılmasının bir sonucu olabilir. Bu yüzden bileşik düşük W_i değerine sahip olur ve alıcının aktif merkeziyle etkileşir.

Yukarıda anlatılanlara benzer olarak yapılan belirleme sistemi glikolik asit oksidazı (GAO) inhibitörünün aktif bileşiklerinin ayrılması için kullanılabilir.

ÖZET

Bu çalışma ile; glikolik asit, oksaasetik asit, glioksilik asit ve 4-sübstitüe -3 -hidroksi-1H-pirol -2,5 -dion türevleri , 4 -heterosiklik sübstitüe 3-hidroksi-1H -pirol -2,5-dion türevlerinin glikolik asit oksidazı (GAO)inhibitör potansiyelleri seri bileşiklerinden toplam 89 bileşiğin konformasyonel analizi ve kuantum kimyası hesaplamaları yapıldı. Kuantum kimyası hesaplamalarında CNDO/2 metodu kullanıldı. Daha sonra, bileşiklerin CNDO/2 sonuçları hangi bileşiklerin, hangi aktivite sınıfında yer aldığını belirlemek üzere elektron-topolojik metodu ile incelendi.

Sonra bu bileşiklerin, uygun elektron topolojik matrisleri oluşturularak, seçilen kontrol bileşiğinden, aktivitenin elektron -topolojik altmatrisi (ETSA) yani, elektron -topolojik moleküler aktif fragmenti oluşturuldu.

Sonuç olarak, inaktif bileşiklerin moleküler aktif fragmentte yer almadığı, fakat aktif bileşiklerin burada yer aldığı gösterildi. Aktif bileşiklere, hangi atom ve grupların aktiflik özelliği kazandırdığı belirlendi ve yeni sentezlenecek bileşiklerin yapılarına ışık tutulmuş oldu.Bu belirleme sisteminin başka biyolojik aktif bileşik serilerinin ayrılması için de kullanılabileceği anlaşıldı.

YABANCI DİLDEN ÖZET (SUMMARY)

In this study, the conformational analysis and calculations of quantum chemistry of sum of the 89 compounds which are series of compounds of glycolic acids oxidase (GAO) inhibitory potencies of glycolic acids, oxycatic acids, glyoxylic acids and 4-substituted-3-hydroxy-1H-pyrole-2,5-dione derivatives, 4-heterocyclic-substituted 3-hydroxy-1H-pyrole-2,5-dione derivatives were done. The CNDO/2 method was used in the calculations of quantum chemistry. After that, the CNDO/2 results of the compounds was studied by the electron-topological method in order to determine which compounds included in which activity classes.

Then, the electron-topological submatrix of activity (ETSA), namely the electron-topological molecular activity fragment, was exposed from chosen the reference compound by exposing the electron-topological matrix of these compounds.

Consequently, it was demonstrated that the activity compounds are not included in the molecular activity fragment, but included in this fragment of the activity compounds. It was determined which atoms and groups gained the activity compounds the activity characteristic, and is guided to the structures of compounds will be new synthesized.

It was understood which the system of prediction will be also used for separation of another series of compounds of the biological activity.

KAYNAKLAR

- BERSUKER, I. B., DİMOGLO, A. S., GORBACHOV, M. Yu., et al. 1985. Structural and Electronic Origin of Ambergris Odor of Cyclic Compounds. *Nouv. J Chime*,(3), 211
- BERSUKER, I. B., DİMOGLO, A. S. and GORBACHOV, M. Yu. 1987. The electron- topological Approach to Structure-Activity Relationships. Inhibition of Thymidine Phosphorylation by Uracil Derivatives. *Bioorgan. Khim*, 13(1), RUSSIAN
- BERSUKER, I. B. DİMOGLO. A. S, GORBACHOV, M. Yu., VLAD, P. F. and PESARO, M. 1991. Origin of Musk -Fragrance Activity : The electron-topological Approach. *Nouv. J.Chem*, 15(4), 38; 371
- BERSUKER, I. B. and DİMOGLO, A. S. 12-20 October 1990. The electron-topological Approach to Prognosis and Design of Biologically Active Compounds. In *Computational Method in Chemical Design. Molecular Modeling, Theory, and Experiment*
- BERSUKER, I. B., DİMOGLO, A.S., GORBACHOV, M.Yu., et al. 1989. Study of the Electronic and Structural Properties of the Chemical Compounds in Garlic Aroma. *Die Nahrung -Food*, 33(5), 405
- BONCHEV, D. and TRİNAJTIĆ, N. 1982. Chemical Information Theory: Structural Aspect . *Int. J. Quantum Chem., Quantum Chem. Symp*, 16, 463
- BRAND, W., GRUNDLER, W. and WISS, Z.M. 1989. Structure-Activity Relationships in Auxin from Theoretical Investigations of Conformations and Electrostatic Potentials. Part 2. Benzoic Acids. *Math-Naturwiss, R.*, 38(1), 47
- CAMMARATA, A. 1968. Some Electronic Factor in Drug-Receptor Interactions. *J. Med. Chem*, 11(6), 1111
- CAMMARATA, A. 1969. An Analysis of Biological Linear Free Energy Relationships. *J. Med. Chem*, 12(2), 314

- CRAMER III, R. D. REDL, G. and BERKOFF, C. E. 1974. Substructural Analysis. A Novel Approach to the Problem of Drug Desing. J. Med. Chem, 17(5), 533
- ÇAMAŞ, H. 1988. Biyokimya Ders Notları. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, VAN
- ÇINAR, Z. 1988. Kuantum Kimyası. Yıldız Üniversitesi Fen-Ed.Fak. Kimya Böl., İSTANBUL
- DİMOGLO, A. S. 1985. The Compositional Method of Description of the Electronic Structure of Organic Molecules Oriented to Computer Analysis of SAR. Chim, Pharm 2h, 19,438
- DİMOGLO, A. S. BERSUKER, I. B., GORBACHOV, M. Yu., et al. The Electron - Topological Study of SAR in the Series of Inhibitors of α - Chymotrypsin. Khim -Farma. 2h, RUSSIAN
- DİMOGLO, A. S. BERSUKER, I. B. POPA, D. P. and KUCHKOVA, I. K. 1989. Electron-Topological Study of Plant Growth - Regulator Activity in Series of Analogs of the Abscisic Acid. Theor. Eksp. Khim, 5, 590
- FUJITA, T. et al. 1984. The Role of QSAR in Drug Design. Eds., Academic Press, LONDON
- GOCA, N. VE ŞAHİN, Y. 1993. Molekülün Yapısı, 2. Cild. Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi. Fizik Böl, ERZURUM
- GOLENDER, V. E. and OZENBLİT, A. B. 19 80. Logico - Structural Approach to Computer-Assisted Drug Design. In Drug Design, Vol, 9. E. A. Ariens, Ed., Academic Press, pp. 330, 337 NEW YORK
- HANSCH, C. and LEO, A. 1979. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology -Wiley- Interscience NEW YORK
- HODES, L., HASARD, G. F., GERAN, R. I. and RICHMAN, S. 1977. A Statistical - Heuristic Method for Automated Selection of Drug Screening. J. Med. Chem, 20(4), 469

- HODGKINSON, A. 1977. Oxalic Acid in Biology and Medicine. Academic, p 245, NEW YORK
- KAUFMAN, J. J. 1979. Quantum Chemical and Physico Chemical Influences on Structure-Activity Relations and Drug Design. Int. J. Chem, 16(2), 221
- LEWIS, P. J. 1976. Computer Technology in Drug Design. In Drug Design, vol. 7. E. J. Ariens, Ed., Academic Press, 209, 278, NEW YORK
- MEISEL, W. S. 1972. Computer - Oriented Approaches to Pattern Recognition. Academic Press, NEW YORK
- REDL, G., CRAMER III, R. D. and BERKOFF, C. E. 1974. Quantitative Drug Design. Chem. Soc. Rev, 3(3), 273
- SCHUMANN, M., MASSEY, V. 1971. Biochim. Biophys. Acta, 227, 500, 521
- SMITH, L. H. Jr., WILLIAMS, H.E. 1971. In Disease of the Kidney, 2nd ed, STRAUSS, M. B., WETT, L. G., Eds, Little, Brown, vol II, p 975, LONDON
- STUPER, A. J., BRUGGER, W. E. and JURIS, P. C. 1979. Computer - Assisted Studies of Chemical Structure and Biological Function. Wiley -Interscience, NEW YORK
- WILLIAMS, H. E., SMITH, E. C. 1978. Jr. In The Metabolic Basis of Inherited Disease, 4th ed., STANBURY, J. B., WYNGAARDEN, J. B., FREDRICKSON, D. S., Eds., McGraw - Hill, pp 182-204, NEW YORK
- WILLIAMS, H. E. N. Engl. 1974. J. Med, 220, 33
- YOSHIMOTO, M. AND HANSCH, C. 1976. Correlation Analysis of Baker's Studies on Enzyme Inhibition. J. Med. Chem, 19(1), 71

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Kilis' te doğdu. İlk öğrenimini Kilis, orta ve lise öğrenimini İstahiy'e de tamamladı. 1987 yılında girdiği Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen - Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 1991 yılında Kimyager olarak mezun oldu. 1992 yılında Bingöl' de Kimya öğretmenliği yaptı.

1993 yılından beri Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen - Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.

