

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI MOLEKÜLLERİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ İLE
BİYOLOJİK AKTİVİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN QSAR YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Semra GÜLER

FİZİK ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA

2005

Yrd. Doç. Dr. Erol EROĞLU danışmanlığında, Semra GÜLER'in hazırladığı "Bazı moleküllerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkinin QSAR yöntemi ile araştırılması" konulu bu çalışma 16/12/ 2005 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Erol EROĞLU

Üye: Yrd. Doç. Dr. Faruk KARADAĞ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ

Bu Tezin Fizik Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım

Prof. Dr. İbrahim BOLAT

Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların Kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
SİMGELER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Tanımlamalar ve Literatür Özeti.....	4
1.2.1. Tanımlamalar.....	4
1.2.2. Literatür özeti.....	6
2. KURAMSAL TEMELLER.....	10
2.1. Giriş.....	10
2.2. Schrödinger Denklemi.....	10
2.3. Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı.....	11
2.4. Moleküler Orbitaler.....	13
2.5. Varyasyon İlkesi.....	15
2.6. Ab initio Yöntemler.....	15
2.6.1. Hartree-Fock yöntemi.....	16
2.6.1.1. Moller-Plesset pertürbasyon teorisi.....	18
2.6.2. Yoğunluk fonksiyonel teorisi.....	18
2.6.2.1. Yerel yoğunluk yaklaşıklığı.....	20
2.6.2.2. Genelleştirilmiş gradyent yaklaşıklığı.....	21
2.6.2.3. Hibrit yöntemi.....	22
2.7. Yarı-Deneysel Yöntem.....	22
2.8. Baz Kümeleri.....	23
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	26
3.1. Giriş.....	26
3.2. Kuantum Mekaniksel Tanımlayıcılar.....	27
3.3. Termodinamik Temelli Tanımlayıcılar.....	31
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	33
4.1. Giriş.....	33
4.2. Sülfonamit Bileşiklerinin Moleküler Tanımlayıcıları ve Geometrileri.....	34
4.3. Sülfonamit Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	91
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	92
KAYNAKLAR.....	93
ÖZGEÇMİŞ.....	95
ÖZET.....	96
SUMMARY.....	97

ÖZ

Yüksek Lisans Tezi

BAZI MOLEKÜLLERİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ İLE BİYOLOJİK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN QSAR YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Semra GÜLER

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Erol EROĞLU
Yıl: 2005 , Sayfa: 97

Bu tez çalışmasında, yirmi bir adet sülfonamid molekülünün kuantum mekaniksel yolla hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları ve bu moleküllerin yapıları verilmektedir. Çalışmanın konusu olan sülfonamid molekülleri biyolojik aktif olup organizmadaki karbonik anhidraz enzimine karşı inhibitör özellik göstermektedir. Bu enzim insanlardaki Glokom (göz tansiyonu) hastalığı ile direkt ilişkilidir. Bazı sülfonamidler Glokom tedavisinde, karbonik anhidraz enzimini baskılama (inhibasyon) özelliğinden dolayı, ticari ilaç olarak kullanılmaktadır. Moleküllerin fizikokimyasal ve reaktivite özelliklerini gösteren moleküler tanımlayıcılar kuantum mekaniksel olarak *ab initio* yöntemlerle hesaplanabilir. Literatüre bakıldığında var olan *ab initio* yöntemler arasında en popüler olanlarından bir tanesi YFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) dir. Bu çalışmada tüm hesaplamalar YFT yöntemi kullanılarak yapıldı. Bu yöntemle hesaplama yürütülürken, B3LYP fonksiyoneli ve 6-31G(d) temel kümesi kullanıldı. Hesaplama neticesinde elde edilen ve molekülün termodinamiksel ve kuantum mekaniksel özelliklerini betimleyen moleküler tanımlayıcılar şunlardır: Dipol moment, kutuplanırlık, toplam enerji, HOMO ve LUMO enerjileri, kimyasal sertlik, entalpi vb. Hesaplanmış olan moleküler tanımlayıcılar bu moleküllere ait ölçülmüş biyolojik aktiviteleri ile birlikte bir QSAR analizinin yürütülmesinde direkt olarak kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Sülfonamidler, QSAR, Moleküler tanımlayıcılar, *Ab initio*, DFT

ABSTRACT

MSc Thesis

AN INVESTIGATION ON SOME MOLECULES; EXPOLORING THE RELATIONSHIP BETWEEN THEIR PHYSICOCHEMIAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES BY QSAR

Semra GÜLER

Harran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Physics

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Erol EROĞLU

Year: 2005, Page: 97

In this work, the results of the calculation of molecular structure and of several molecular descriptors of Sulfonamides are presented. Newly synthesized Sulfonamide molecules which are the subject of this study are biologically active against the carbonic anhydrase enzyme that is related to the illness called Glaucoma. A number of useful thermodynamical and quantum mechanical molecular descriptors related to physical properties and chemical reactivity of molecules can be derived from *ab initio* molecular orbital calculations. In the literature, within the *ab initio* calculation methods, DFT is the most popular one to calculate the molecular properties used as molecular descriptors which are commonly used for QSAR studies. In this work, through the calculation of such molecular descriptors using DFT method, B3LYP functional and 6-31G(d) basis set were used. The calculated physicochemical properties of these sulfonamides can be used as molecular descriptors including the heat of formation, ionization potential, electron affinity, HOMO, LUMO, dipole moment and average polarizability, electronegativity, chemical hardness etc. This calculated molecular descriptor of Sulfonamides can be directly used in combination with their measured biological activities to perform a QSAR analysis.

KEY WORDS: QSAR, Sulfonamides, Molecular Descriptors, *Ab initio* calculations, DFT.

TEŐEKKÖR

Bu tez çalıŐmasını hazırlanması sırasında, sağladığı rahat çalışma ortamı ile birlikte elinden gelen hiç bir yardımı esirgemeyen, danıŐmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Erol EROĞLU' na teŐekkÖrÖ bir borç bilirim.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. Sülfanilamit molekülü.....	7
Şekil 1.2. Asetozolamit molekülü.....	7
Şekil 1.3. Dorzolamit molekülü.....	8
Şekil 4.1. Sülfonilamit (4-Aminobenzene Sulfonamide).....	34
Şekil 4.2. Asetazolamit (2-Acetamido-1,3,4-Thiadiazole-5-Sulfonamide).....	36
Şekil 4.3. Metazolamit (2-Acetamido-3-Methyl-1,3,4-Thiadiazole-5-Sulfonamide).....	38
Şekil 4.4. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disulfonamide.....	40
Şekil 4.5. Etoksolamit.....	41
Şekil 4.6. Dorzolamit.....	42
Şekil 4.7. Brinzolamit.....	47
Şekil 4.8. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamit.....	50
Şekil 4.9. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamit.....	53
Şekil 4.10. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamit.....	54
Şekil 4.11. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamit.....	57
Şekil 4.12. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamit.....	62
Şekil 4.13. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensülfonamit.....	65
Şekil 4.14. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensülfonamit.....	68
Şekil 4.15. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensülfonamit.....	71
Şekil 4.16. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensülfonamit.....	74
Şekil 4.17. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit.....	77
Şekil 4.18. 2-(2-Methylpiperidinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit.....	79
Şekil 4.19. 2-(2-Benzylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit.....	82
Şekil 4.20. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit.....	85
Şekil 4.21. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5 sülfonamit.....	88

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Baz kümeleri.....	25
Çizelge 4.1. Sülfanilamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	34
Çizelge 4.2. Sülfanilamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	35
Çizelge 4.3. Sülfanilamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	35
Çizelge 4.4. Asetazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	36
Çizelge 4.5. Asetazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	37
Çizelge 4.6. Asetazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	37
Çizelge 4.7. Metazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	38
Çizelge 4.8. Metazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	39
Çizelge 4.9. Metazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	39
Çizelge 4.10. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	40
Çizelge 4.11. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	41
Çizelge 4.12. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	41
Çizelge 4.13. Etoksolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	42
Çizelge 4.14. Etoksolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	43
Çizelge 4.15. Etoksolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	43
Çizelge 4.16. Dorzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	44
Çizelge 4.17. Dorzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	45
Çizelge 4.18. Dorzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış uzunluğu değerleri.....	46
Çizelge 4.19. Brinzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	47
Çizelge 4.20. Brinzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	48
Çizelge 4.21. Brinzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	49
Çizelge 4.22. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	50
Çizelge 4.23. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	51
Çizelge 4.24. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	52
Çizelge 4.25. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	53
Çizelge 4.26. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	54
Çizelge 4.27. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	55
Çizelge 4.28. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	56
Çizelge 4.29. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	57
Çizelge 4.30. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	58
Çizelge 4.31. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	59

Çizelge 4.32. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	60
Çizelge 4.33. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	61
Çizelge 4.34. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	62
Çizelge 4.35. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	63
Çizelge 4.36. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	64
Çizelge 4.37. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	65
Çizelge 4.38. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	66
Çizelge 4.39. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	67
Çizelge 4.40. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	68
Çizelge 4.41. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	69
Çizelge 4.42. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	70
Çizelge 4.43. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	71
Çizelge 4.44. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	72
Çizelge 4.45. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	73
Çizelge 4.46. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	74
Çizelge 4.47. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	75
Çizelge 4.48. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	76
Çizelge 4.49. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	77
Çizelge 4.50. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	78
Çizelge 4.51. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	79
Çizelge 4.52. 2-(2-Methylpiperidinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	79
Çizelge 4.53. 2-(2-Methylpiperidinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	80
Çizelge 4.54. 2-(2-Methylpiperidinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	81
Çizelge 4.55. 2-(2-Benzylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	82
Çizelge 4.56. 2-(2-Benzylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	83
Çizelge 4.57. 2-(2-Benzylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	84
Çizelge 4.58. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	85
Çizelge 4.59. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	86

Çizelge 4.60. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	87
Çizelge 4.61. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5 sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları.....	88
Çizelge 4.62. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri.....	89
Çizelge 4.63. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri.....	90

SİMGELER DİZİNİ

AOÇB	Atomik Orbitallerin Çizgisel Birleşimi
YFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teori
HF	Hartree-Fock
MP	Moller-Plesset
MO	Moleküler orbital
STO	Slater tipi orbitaller
GTO	Gaussian tipi orbitaller
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationships
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Å	Angstrom
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Infrared
UV	Ultraviole
ESR	Elektron Spin Rezonans
ESP	Elektro-Static Potential
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
AM1	Austin Method 1
PM3	Parametric Method Number 3
MP2	İkinci Dereceden Moller Plesset
MP3	Üçüncü Dereceden Moller Plesset
MP4	Dördüncü Dereceden Moller Plesset

1. GİRİŞ

1.1. Giriş

Bilim adamları doğaya ait fiziksel ve biyolojik özellikleri ölçmeye ve tanımlamaya başladıklarından bu yana, yaptıkları ölçümler arasında bir ilişki ortaya koymaya çalışmışlardır. Ancak 1930'lu yıllara gelindiğinde atomik boyutta doğanın yapısı (moleküler şekil, büyüklük, elektronik özellik vs.) hakkında detaylı ölçümler ve hesaplamalar yapılabilmektedir. Hemen bunun akabinde, moleküllerin fiziksel yapılarına bağlı olarak kimyasal ve biyolojik proseslerin açıklanmasına çalışılmıştır. Bu süreçte, biyolojik çevrede bazı benzer moleküllerin ilaç ve toksik eğilimlerine dair pek çok benzer ölçümler yapılmış olmasına rağmen sadece birkaç çalışmada molekülün fiziksel özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

1960'lı yıllarda Hansch'ın (1964) geliştirmiş olduğu bir yöntemle moleküllerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında bir ilişki olduğu ilk defa somut bir şekilde ortaya konuldu. Bundan sonra bilim adamları bir takım istatistiksel analiz yöntemleri (küme, faktör ve temel bileşen analizi) kullanarak molekülün elektronik, sterik ve hidrofobik özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasında ilişkiye dair çok sayıda çalışmalar yapmaya başladılar. Bu çalışmalara genel olarak QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) çalışmaları denildi. Türkçe'de ise bu çalışmalar "Kantitatif Yapı-Etki Analizi" çalışmaları olarak adlandırıldı. QSAR hakkında daha kapsamlı bir tanım ve tarihe takip eden bölümde verilecektir.

Atom ve moleküllerin yapılarının anlaşılması dolayısıyla bir sistemin moleküler özelliklerinin tayin edilebilmesi için kuantum mekaniğinin merkezinde bulunan Schrödinger denkleminin çözülmesi gerekir. Ancak çok az sayıda sistem (Hidrojen Atomu, Harmonik Osilatör, Kutudaki Parçacık) için Schrödinger denkleminin analitik bir çözümü mümkündür. Çok parçacıklı sistemlerde analitik çözümün mümkün olmamasının temel nedeni, elektron-elektron ve elektron çekirdek etkileşmelerinin formülasyonunun tam olarak yapılamamasında yatar. Bir sistemin fiziksel ve kimyasal özellikleri bu etkileşimlerle direkt ilişkilidir. Bu nedenle

belirtilen etkileşimlerin modellenmesinde yaklaşık yöntemlere ihtiyaç duyulur. Yaklaşık çözüm yöntemlerinin geliştirilmesinde 1950’li yıllar hızlı bir ilerlemeye sahne olmuştur. Born-Oppenheimer (1927) ’ın, çok parçacıklı sistemler için toplam dalga fonksiyonunun çekirdek dalga fonksiyonuna parametrik olarak bağımlı elektronik dalga fonksiyonu biçiminde yazılabilir olduğunu ön görmesiyle birlikte yaklaşık çözüm yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Born-Oppenheimer ayırımından sonra, çok parçacıklı sistemler için toplam enerjinin ve enerjiye bağlı olan pek çok fiziksel ve kimyasal niceliğin, Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümüyle elde edilmesi, Hartree-Fock (1957) teorisinin geliştirilmesiyle mümkün hale gelmiştir. Bu alandaki bir sonraki adım, Moller-Plesset (MP) pertürbasyon teorisinin (1934) Hartree-Fock (HF) teorisinde kullanılması ile atılmıştır. Hohenberg ve Kohn (1964), Yoğunluk Fonksiyonel Teori (YFT) ile o güne kadar ki geleneksel yöntemlerin yapmış olduğu, sistemin çok elektronlu dalga fonksiyonunu kullanarak hesaplama yapmak yerine, yer ve zamanın bir fonksiyonu olan elektron yoğunluğunu kullanarak hesaplama yapma yöntemini geliştirmişlerdir. Bahsedilen HF, MP ve YF teorileri *ab initio* yöntemler olarak adlandırılmaktadırlar. *Ab-initio* yöntemlere paralel bir seyir izleyen ve yarı-deneysel yöntemler olarak isimlendirilen yaklaşık yöntemler de vardır. Yarı-deneysel yöntemler Hückel yöntemine ve bunun geliştirilmesine dayanır. Tüm bu yöntemlerin fiziksel temelleri Bölüm 2’de detaylı bir şekilde verilecektir.

Yaklaşık yöntemler sonucu elde edilen çözüm, sistemin enerjisinin ve buna bağlı fiziksel niceliklerinin (dipol moment, iyonizasyon enerjisi, durumlar arasında geçiş ihtimali vb.) hesaplanmasını olanaklı kılar. Yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen kuantum sisteminin atomik boyuttaki parametreleri ile makroskobik hacimsel (bulk) parametreleri arasında direkt ilişki mevcuttur. Bir çok nedenden dolayı *ab initio* hesaplama yapılır. Bunların başlıcaları:

- Kimyasal reaksiyonlarda, reaksiyon mekanizmasının anlaşılması
- Bir kimyasal reaksiyon sürecinde, ara ürünlerin belirlenmesi ve bunların geçici yapılarının tayini
- Molekülün geometrik yapısının ve moleküldeki yük dağılımının belirlenmesi

- Molekülün çeşitli spektrumlarının (NMR, IR, UV, Raman, ESR, vb.) belirlenmesi
- Moleküler docking (küçük bir molekülün, mesela bir ilaç, daha büyük bir makro molekülle (enzim, protein, DNA, vb.) kimyasal bağ kurmasının açıklanması)
- QSAR çalışması için moleküler tanımlayıcıların hesaplanması.

Bu tez çalışmasında yukarıdaki maddelerden sonuncusu ile ilgili olarak ilaç etken maddesi olma potansiyeline sahip Sülfonamit türevi moleküllerin *ab initio* yöntemle hesapladığımız moleküler boyutlu fiziksel parametrelerinin bu moleküllerin biyolojik etkisini açıklamada nasıl kullanılacağını göstereceğiz.

Bu hesaplamaların uzunluğu ve doğasında bulunan istatistiksel belirsizlikler bilgisayar kullanımını zorunlu kılmaktadır. Kuantum Mekaniğinin teorik alt yapısı 1930'lu yıllarda tamamlanmasına rağmen, bu alanda yapılan çalışmalar 1960-70'li yıllardan sonra bilgisayarın yaygın kullanılmaya başlanması ile büyük bir ivme kazanmıştır. Günümüzde bu hesaplamalar için birçok ticari bilgisayar yazılımı piyasada olup malzeme mühendisliği, ilaç dizaynı ve biyoloji mühendisliği gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada; bir *ab initio* yöntem olan YFT, B3LYP fonksiyoneli ve 6-31G(d) baz kümesi kullanarak yeni sentezlenmiş ilaç olma potansiyeline sahip Sülfonamit türevi olan moleküller için, bir ticari yazılım olan Gaussian 03W programını kullanarak Schrödinger denkleminin çözümü ile bu moleküllere ait moleküler tanımlayıcılar hesaplanacaktır. Bu moleküler tanımlayıcılar QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatüre bakıldığında QSAR çalışmasında kullanılmak üzere hesaplanan moleküler tanımlayıcıların özellikle yarı-deneysel yöntemlerle hesaplandığı görülmektedir (Kubinyi, 1993). Hesaplama yarı-deneysel yöntemler kullanmanın temel sebebi, hesaplama süresinin kısa olması ve göreceli olarak molekül ağırlığı daha büyük moleküllere uygulanabilir olmasıdır. Ancak son yıllarda yapılan çok yeni çalışmalar yarı-deneysel yolla hesaplanan moleküler tanımlayıcılar yerine *ab initio* (YFT, HF, MP2, vb.) yöntemleri ile hesaplanan moleküler tanımlayıcıların kullanılması ile elde edilen QSAR eşitliklerinin istatistiksel açıdan çok daha geçerli olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 2004). Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki hızlı ilerlemeler eskiden çok vakit alan *ab initio*

yöntemlerle hesaplama yapmayı kolaylaştırdı. Bu çalışmada hesapladığımız moleküler tanımlayıcıların bundan sonra yapılacak QSAR çalışmaları için çok yararlı olacağı düşünülebilir.

1.2. Tanımlamalar ve Literatür Özeti

1.2.1 Tanımlamalar

Literatür özetinden önce, çalışmanın merkezinde olan QSAR, biyolojik aktivite ve moleküler tanımlayıcı gibi kavramlar hakkında kapsamlı tanımlar verilerek konu bütünlüğü sağlanmaya çalışılacaktır.

QSAR: Corvin Hansch'ın (1964) başlattığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ve İngilizce "Quantitative Structure Activity Relationships" olarak isimlendirilen ve tanımdaki kelimelerinin baş harflerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulan QSAR terimi, kantatif yapı-etki ilişkilerini belirtmek üzere dünyanın her yerinde kullanımı benimsenir duruma gelmiştir.

Kantatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler tanımlayıcıları (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel ve istatistiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlenmektedir. Çözümleme sonucu bir grup molekülün biyolojik etkisine, moleküllerin hangi moleküler tanımlayıcıların katkıda bulunduğu bir matematiksel denklemlerle ortaya konulur. Bu matematiksel eşitlik genellikle şu formattadır:

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = k_1\pi + k_2\sigma + k_3\dots\dots (1.1)$$

Burada C, moleküller için deneysel ölçülmüş biyolojik aktivite (K_i , IC_{50} , LD_{50} , vb.) değerleri, k_1 , k_2 ve k_3 ise nümerik sabitler, π ve σ ise hesaplanmış moleküler tanımlayıcı değerleridir.

QSAR eşitlikleri bir çok amaç için elde edilmeye çalışılır ancak bunların başlıcaları;

- Kimyasal bileşiklerin organizmadaki emilim, dağılım ve transportunda rol oynayan farmokinetik ilişkilerin tanımlanması,
- Kimyasal bileşiklerin hedefle (reseptör, enzim, vb.) arasındaki etkileşimlerde rol oynayan dinamiklerin belirlenmesi,
- Kimyasal bileşiklerin organizmada biyolojik dönüşümünü sağlayan enzimsel ilişkilerin tanımlanması,

- Kimyasal bileşiklerin istenmeyen veya toksik etkilerden arındırılmasıdır.

Bu QSAR eşitlikleri, ilaç etken maddesi olabilecek yeni önder bileşiklerin tasarım ve geliştirilmesine ışık tutacak önermelerin açığa çıkarılmasına yardımcı olur (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

QSAR, bir molekülün bir kimyager tarafından sentezlenmeden önce o molekülün sentezlendiğinde biyolojik etkisinin ne olacağını önceden tahmin edilmesini sağlar. Bu ise muazzam bir para ve emek tasarrufu demektir. Elde edilen QSAR eşitliği neticede mutlak değil istatistik analiz sonucu ulaşılan bir eşitliktir ve istatistiksel olarak elde edilen eşitliğin geçerliliğinin ölçütü olan (n , r^2 , q^2 , s ve F) değerleri, eşitliğin hemen akabinde verilir.

Moleküler tanımlayıcı: Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde, o moleküle ait hesaplanmış ve/veya deneysel ölçülmüş fizikokimyasal sabitler (parametreler) kullanılır. Bu sabitler, moleküler tanımlayıcılar olarak adlandırılabilir. Günümüzde QSAR çalışmalarında kullanılan, molekülün lipofilik, elektronik ve sterik etkilerini tanımlayan yüzlerce moleküler tanımlayıcı vardır. Bunların çoğu arasında korelasyon mevcuttur. Kabaca moleküler tanımlayıcılar; yapısal, topolojik, geometriksel, elektrostatik, kuantum-kimyasal, termodinamik tanımlayıcılar olmak üzere altı sınıfa ayrılabilir. Bunlar arasında kuantum mekaniksel yolla hesaplanmış olanlar önemli bir yer tutar. Molekülün geometrik yapısı da *ab initio* yöntemle hesaplanabildiğinden diğer moleküler tanımlayıcılar da (topolojik, yapısal, vb.) elde edilen optimize geometriden türetilir.

Bölüm 3’de QSAR çalışmalarında sıkça kullanılan kuantum mekaniksel ve termodinamiksel moleküler tanımlayıcıların fiziksel temelleri, Bölüm 4’de ise sülfonamid türevi bileşikler için bu moleküler tanımlayıcıların hesaplanmış değerleri verilecektir.

Biyolojik aktivite: İlaç tasarımında, efektör ve hedef arasındaki ilişkiler incelenirken efektör olarak ya organizmadaki doğal endojen bileşiklerden (ligantlardan) veya ilaç maddelerinden, hedef olarak da en çok organizmadaki reseptör, hormon, enzim ve nükleik asitlerden söz edilmektedir. Ligantlar, reseptörlerle etkileşen doğal endojen bileşikler olmalarına rağmen genel olarak literatürde ilaç etken maddeleri için de kullanılmaktadırlar. Terim olarak “reseptör”

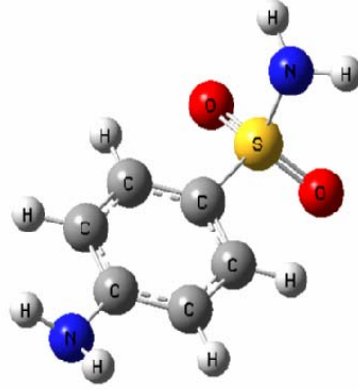
ilk kez Ehrlich (1913) tarafından ifade edilmiş ve ilaçların biyolojik etki gösterebilmesi için biyolojik bir makromolekül ile etkileşmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Burada reseptör ve enzimlerin aktif yöreleri, ilaçların tanıdığı, bağlanarak etkileştiği yöreler olarak tanımlanmıştır.

Reseptörlerle etkileşen ligantların (ilaç etken maddeleri) iki özelliği bulunmaktadır. Bunların birincisi, reseptörü tanıyarak bağlanmaları sonucunda biyolojik aktiviteyi oluşturmaları, ikincisi ise ligantların, efikasite olarak adlandırılan G-protein kompleksleri ve iyon kanalları ile ilişkili transmembran transdüksiyon mekanizmalarını aktive ederek, hücresel işlevlerde değişikliğe neden olma özellikleridir (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

Biyolojik aktivite çalışmanın amacına göre bir çok farklı biçimde tanımlanabilir. Bunlardan en sık karşılaşılanlar; K_i , IC_{50} ve LD_{50} değerleridir. Biyolojik aktivite K_i veya K_d , ligantların reseptöre ilgisi olarak tanımlanır (inhibisyon sabitesi) ya da karşılıklı birleşme sabitesi diye adlandırılır. Genellikle, bu değerler nanomolar (10^{-9} M) veya mikromolar (10^{-6} M) mertebesindedirler. K_i , reseptörün ilacı bağlama afinitesi ile ters orantılıdır. K_i düşük ise bağlanma afinitesi yüksek, K_i yüksek ise bağlanma afinitesi düşüktür. Bu çalışmaya konu olan sülfamid türevi bileşiklerin Türkmen ve ark. (2005) tarafından karbonik anhidraz enzimi ile ölçülmüş K_i değerleri Bölüm 4’de verilecektir.

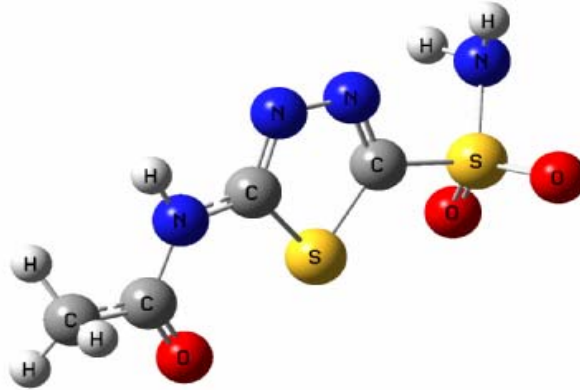
1.2.2. Literatür özeti

Bu tez çalışmasının konusu olan QSAR çalışmaları için kuantum mekaniksel moleküler tanımlayıcılarını hesapladığımız sülfonamidler, bakteri enfeksiyonlarının önlenmesinde sistematik olarak kullanılmış ilk etkin kemoteropitiklerdendir. Penisilinin tedaviye girmesinden önce bakteri enfeksiyonlarına karşı kullanılabilen en etkili ve en popüler ilaçları teşkil ediyorlardı (Kayaalp, 1998). 1950’li yıllara gelindiğinde sülfonamidlerin bir göz hastalığı olan Glokom (halk arasında bilinen adı göz tansiyonu) tedavisi için de kullanılabilceği anlaşıldı. Sülfonamidler, vücutta salgılanan karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek gözdeki basıncın azalmasına sebep olduğundan hastalığın tedavisine katkı yapmaktadır. Glokom tedavisinde ilaç olarak kullanılan sülfonamidlerden ilki Sülfanilamittir. Bu bileşik ilk defa Mann ve Keilin (1940) tarafından sentezlenmiş olup, moleküler yapısı aşağıdaki gibidir:



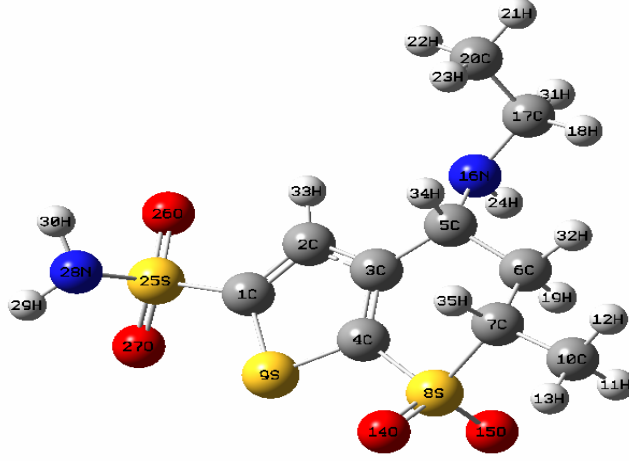
Şekil 1.1. Sülfanilamid molekülü

Bu molekül 1956 yılından beri glökom tedavisinde ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yine aynı yıllarda bir başka sülfonamid olan Asetozolamid, Becker (1954) tarafından sentezlenmiş olup halen bu da glökom tedavisi için tablet formunda ilaç olarak kullanılmaktadır. Asetozolamidin moleküler yapısı aşağıdaki gibidir:



Şekil 1.2. Asetozolamid molekülü

İlk topikal (göz damlası) olarak kullanılabilen glokom ilacı olan sülfonamit Dorzolamittir ve ilk defa Maren (1995) tarafından sentezlenmiştir. Dorzolamitin moleküler yapısı aşağıdaki gibidir:



Şekil 1.3. Dorzolamit molekülü

Yukarıdan bahsedilen üç molekül halen piyasada var olan ticari ilaçlardır. Ancak ilaç araştırmacıları tarafından tedavide daha etkili ve yan etkisi daha az olan yeni ilaçlar geliştirilmesi için sıkı bir yarış vardır. Literatüre bakıldığında her yıl binleri bulan farklı yeni sülfonamit bileşiklerinin sentezlendiğini ve karbonik anhidraz enzimlerine karşı inhibasyon katsayılarının ölçülmekte olduğunu görmekteyiz.

Bu çalışmaya konu olan sülfonamit bileşiklerinin bir kısmı (Bölüm 4’de Bileşik 1’den 7’ye kadar) daha önce sentezlenmiş yukarıda bahsedilen üç ilacı da içeren literatürde var olan bileşiklerdir. Diğer bir kısmı (Bölüm 4’de Bileşik 8’den 21’e kadar) ise yeni sentezlenmiş ve ilaç olma potansiyeli olan bileşiklerdir. Bu yeni bileşikler Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde Dr. Hasan TÜRKMEN ve grubu tarafından sentezlenmiş ve sentezleme prosedürü ve karbonik anhidraz enzimine karşı ölçülmüş K_i (inhibasyon katsayısı) değerleri, Türkmen ve ark. (2005) tarafından yayınlanmıştır. Bu yeni moleküller hakkında henüz bir QSAR çalışması yapılmamıştır. Bu çalışmada hesaplayacağımız, yeni moleküllere ait bu moleküler tanımlayıcılar, gelecekte yapılacak QSAR çalışmaları için yararlı olabilir.

Literatür incelendiğinde çok sayıda sülfonamid bileşikleri hakkında QSAR çalışmasına rastlamak mümkündür. Bu çalışmaların çoğu kendisi de aynı zamanda bir sentezci olan Dr. Claudiu T. Supuran ve gurubu tarafından yayınlanmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında literatürdeki çalışmalardan bizim için ilginç olan bazıları şunlardır: Clarc ve Supuran (1998) yaptıkları bir çalışmada sulfonamid bileşiklerinden QSAR çalışmasında kullanılacak moleküler tanımlayıcılardan Mulliken ve ESP tabanlı atomik yüklerinin ve dipol momentlerinin hesaplanmasında hangi yarı deneysel yöntemin daha iyi sonuç verdiğini araştırmışlardır. Sonuçta CNDO yöntemiyle hesaplanan dipol momentin AM1 ve PM3 yöntemlerine göre daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, *ab initio* yöntemi ile hesaplanacak moleküler tanımlayıcıların daha iyi sonuç vereceğine vurgu yapılarak, hangi yarı deneysel yöntemin, *ab initio* yöntemine alternatif olabileceği tartışılmıştır.

Bir başka çalışmada Clarc ve Supuran (1999), yetmiş sekiz adet sülfonamid molekülü ile QSAR analizi yürütmüşlerdir. Bahsedilen moleküllerin karbonik anhidraz enzimine karşı inhibasyon değerleri (biyolojik aktivite) ile yarı-deneysel (AM1) kuantum mekaniksel yolla hesaplanan moleküler tanımlayıcıları kullanmışlardır. Aşağıdaki eşitlik Clarc ve Supuran (1999) in çalışmasından alınmıştır.

$$\text{LogIC}_{50} = k_1\mu + k_2E_{HOMO} + k_3Q_{O_2} + k_4 \quad (1.2)$$

ve istatistik geçerliliği ($n=72$, $r^2=0.6$, $s= 0,26$ ve $F=33,9$)' dir.

Yukarıdaki eşitlikte, IC_{50} ölçülmüş biyolojik aktiviteyi göstermektedir, ortamdaki enzimin % 50 sinin inhibe edilmesi için gerekli doz demektir. Eşitlikte, k_1 , k_2 , k_3 , ve k_4 değerleri nümerik katsayıları, μ dipol moment, E_{HOMO} doldurulmuş en yüksek orbitalin enerjisini ve Q_{O_2} ise bileşiklerde oksijen atomlarından biri üzerindeki kısmi yük miktarını göstermektedir. Eşitliğe istatistiksel açıdan bakıldığında; $n=72$ analizin yetmiş iki molekülle yürütüldüğünü, r^2 istatistiksel işlemin ne derece uyumlu ve geçerli olduğunun ölçüsünü (değer 0 1 aralığında olup 1 yaklaştıkça geçerliliği artar) veren korelasyon katsayısını, s istatistiksel analizde standart sapmayı ve F ise yapılan istatistiğin Fisher testi değerini göstermektedir. Eşitlik 1.2'ye bakıldığında hemen görülen şey sülfonamid moleküllerinin dipol moment, E_{HOMO} ve Q_{O_2} değerleriyle biyolojik aktivitelerinin doğru orantılı olduğudur. Daha yüksek aktiviteye sahip bir molekül aranıyorsa yapılacak modelde bunların göz önüne alınması gerekir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Giriş

Bir sistemin fizikokimyasal özellikleri o sisteme ait Schrödinger denkleminin çözümü ile elde edilir. Çok parçacıklı sistemler için Schrödinger denkleminin çözümü mümkün olmadığından, yaklaşık yöntemler geliştirilmiştir.

2.2. Schrödinger Denklemi

Bir molekül için zamandan bağımsız Schrödinger denklemi,

$$H\psi(r, R) = \sum_{I=1}^N -\frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 \psi(r, R) - \frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \psi(r, R) - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{e^2 Z_I}{r_{iI}} \psi(r, R) + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{e^2}{r_{ij}} \psi(r, R) + \sum_{I=1}^N \frac{Z_I Z_J e^2}{R_{IJ}} \psi(r, R) \quad (2.1)$$

biçimindedir. Burada $\psi(r, R)$, molekülün toplam dalga fonksiyonunu; r , elektron koordinatlarını; R , çekirdek koordinatlarını; m , elektron kütlesi; M_I , I çekirdeğinin kütlesini; Z_I ve Z_J sırasıyla I ve J çekirdeklerini atom numaralarını ifade etmektedirler. Denklem 2.1'i atomik birimler olarak adlandırılan yeni birimlerle tanımlamak daha sade bir hale getirecektir. Atomik birimlerde kütle birimi olarak elektron kütlesi (m_e), yük birimi olarak elektron yükü (e), uzunluk birimi olarak Bohr yarıçapı (a_0) alınır. Ayrıca atomik birimlerde Planck sabiti $h = 2\pi$ alındığından $\hbar = 1$

kabul edilir. Bu durumda enerji birimi olan $\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 a_0} = 27,21 \text{ eV} = 1 \text{ Hartree}$ olarak

alınır. Atomik birimlerle 2.1 denklemi tekrar yazılırsa,

$$H\psi(r, R) = \sum_{I=1}^N -\frac{1}{2M_I} \nabla_I^2 \psi(r, R) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 \psi(r, R) - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} \psi(r, R) + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \psi(r, R) + \sum_{I=1}^N \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \psi(r, R) \quad (2.2)$$

haline gelir. Bu denklemin ilk terimi çekirdeklerin kinetik enerjisini, ikinci terimi elektronların kinetik enerjisini, üçüncü terimi elektron-çekirdek etkileşim enerjisini, dördüncü terimi elektron-elektron etkileşim enerjisini, son terimi ise çekirdek-çekirdek etkileşim enerjisini ifade etmektedir. Schrödinger denkleminin bu hali ile analitik çözümü mümkün değildir.

2.3. Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı

Schrödinger denkleminin çözümü için kullanılan pek çok yaklaşıklıktan ilkidir. Born-Oppenheimer (1927) yaklaşıklığı, elektronik hareketi ve çekirdek hareketini ayırarak moleküler problemleri kolaylaştırır. Bu mümkündür, çünkü bir çekirdeğin kütlesi bir elektronun kütlesinden çok çok büyük olduğundan çekirdek elektronlardan çok daha yavaş hareket eder. Moleküler bir sistemdeki elektronlar çekirdek konumlarındaki değişikliklere göre hemen kendi konumlarını ayarlarlar, yani elektron dağılımı çekirdeğin hareketine bağlıdır. Ancak onların hızına bağlı değildir. Başka bir deyişle çekirdek, elektronlara sabitmiş gibi görünür ve elektronik hareket sabit çekirdek alanında oluşuyor gibi tanımlanır.

$\psi(r, R)$ moleküler dalga fonksiyonu, $\psi_e(r, R)$ elektronik dalga fonksiyonu ve $\psi_\zeta(R)$ çekirdek dalga fonksiyonu olmak üzere;

$$\psi(r, R) = \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) \quad (2.3)$$

şeklinde yazılır. Bu dalga fonksiyonu Denklem 2.2'de yazılıp yeniden düzenlenirse,

$$H\psi(r, R) = E\psi(r, R) \quad (2.4)$$

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \right] \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) \\ + \left[-\sum_{I=1}^N \frac{1}{2M_I} \nabla_I^2 + \sum_{I=1}^N \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \right] \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) = E \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) \quad (2.5)$$

ifadesine ulaşılır. ∇_i sadece elektron koordinatları (r) üzerine, ∇_I sadece çekirdek koordinatları üzerine etkir. Bu nedenle,

$$\nabla_i^2 \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) = \psi_\zeta(R) \nabla_i^2 \psi_e(r, R) \quad (2.6)$$

$$\begin{aligned} \nabla_i^2 \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) &= \psi_e(r, R) \nabla_i^2 \psi_\zeta(R) + 2 \nabla_i \psi_\zeta(R) \nabla_i \psi_e(r, R) \\ &+ \psi_\zeta(R) \nabla_i^2 \psi_e(r, R) \end{aligned} \quad (2.7)$$

denklemleri elde edilir. Denklem 2.6, Denklem 2.5'te kullanılırsa,

$$\begin{aligned} &\psi_\zeta(R) \left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \right] \psi_e(r, R) \\ &+ \psi_e(r, R) \left[-\frac{1}{2M} \sum_{I=1}^N \nabla_I^2 + \sum_{I=1}^N \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \right] \psi_\zeta(R) \\ &+ \left\{ -\sum_{I=1}^N \frac{1}{M_I} \nabla_I \alpha \psi_e(r, R) \nabla_I \psi_\zeta(R) - \psi_\zeta(R) \sum_{I=1}^N \nabla_I^2 \right\} \psi_e(r, R) \\ &= E \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) \end{aligned} \quad (2.8)$$

elde edilir.

Çekirdeğin elektronlara göre çok ağır hareket ettiği ve aynı zamanda çekirdekler arası mesafenin yaklaşık olarak sabit olduğu kabul edilebilir. Bu nedenle 2.8 denklemindeki küme parantezi içindeki terimler ihmal edilebilir. Burada kullanılan bu yaklaşıklığa *Born-Oppenheimer yaklaşıklığı* ya da *ayırımı* denir. Born-Oppenheimer yaklaşıklığı moleküller uyarılmış durumlarda olmadığı ve elektronik enerji seviyeleri birbirine çok yakın olmadığı zaman geçerlidir (Born ve Huang, 1954). Kullanılan yaklaşıklıktan sonra geriye,

$$\begin{aligned} &\psi_\zeta(R) \left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \right] \psi_e(r, R) \\ &+ \psi_e(r, R) \left[-\frac{1}{2M} \sum_{I=1}^N \nabla_I^2 + \sum_{I=1}^N \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \right] \psi_\zeta(R) = (E_\zeta + E_e) \psi_\zeta(R) \psi_e(r, R) \end{aligned} \quad (2.9)$$

denklemini kalır. Burada molekülün toplam enerjisi,

$$E = E_\zeta + E_e \quad (2.10)$$

şeklinde elektronik enerjinin (E_e) ve çekirdek enerjisinin (E_ζ) toplamı olarak yazılır.

2.9 denkleminin her iki tarafı $\psi_\zeta(R) \psi_e(r, R)$ ile bölünür ve denklem tekrar düzenlenirse,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\psi_e(r, R)} \left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \right] \psi_e(r, R) - E_e = \\ \frac{1}{\psi_\zeta(R)} \left[-\frac{1}{2M} \sum_{I=1}^N \nabla_I^2 + \sum_{I=1}^N \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \right] \psi_\zeta(R) + E_\zeta \end{aligned} \quad (2.11)$$

elde edilir. Bu denklem,

$$\left[-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \frac{1}{r_{ij}} \right] \psi_e(r, R) = E_e \psi_e(r, R) \quad (2.12)$$

ve

$$\left[-\frac{1}{2M} \sum_{I=1}^N \nabla_I^2 + \sum_{I=1}^N \sum_{J<I} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \right] \psi_\zeta(R) = E_\zeta \psi_\zeta(R) \quad (2.13)$$

olacak şekilde iki parçaya ayrılabilir.

Artık molekülün elektronik enerjisine, Denklem 2.12'nin çözümü ile ulaşılabilir. Ancak 2.12 denkleminin çözülebilmesi için yaklaşık bir moleküler dalga fonksiyonuna ihtiyaç vardır. Molekülün toplam dalga fonksiyonu ise moleküler orbitallerin dalga fonksiyonlarından oluşur.

2.4. Moleküler Orbitaller

Moleküler orbital (MO) teoriye göre atomlar, bir molekül oluşturarak daha kararlı duruma geçtiklerinde elektronlar yepyeni bir diziliş oluştururlar. Yani elektronlar *moleküler orbitallere* yerleşirler. Moleküler orbitallerin sayısı, onları oluşturmak üzere bir araya gelen atomik orbitallerin sayısına eşittir ve onları tanımlayan dalga fonksiyonu ise, Atomik Orbitallerin Çizgisel Birleşimi yöntemi (AOÇB) ile elde edilir. İki atomik orbitalin çizgisel birleşim sonucu moleküler orbital oluşturabilmesi için atomik orbital enerji düzeylerinin birbirine eşit ya da çok yakın olması gerekmektedir. Elektronların moleküler orbitallere yerleşmeleri atomik orbitallerdekine benzer olarak Pauli ve Hund ilkeleri uyarınca gerçekleştirilir. Ayrıca bir molekül, moleküler orbitallerindeki elektronların spinlerine göre ikiye ayrılabilir. Eğer moleküler orbitallerdeki (+1/2) spinli elektron sayısı (-1/2) spinli elektron sayısına eşitse molekül kapalı kabuklu, değilse molekül açık kabukludur.

Molekülün toplam dalga fonksiyonu da, moleküler orbital dalga fonksiyonlarının bir araya gelmesinden oluşur.

Pauli ilkesi dikkate alındığında molekülün elektronik enerji dalga fonksiyonu;

$$\Psi_e = \psi_1(1)\psi_2(2)\psi_3(3)\dots\psi_n(N) \quad (2.14)$$

biçiminde yazılabilir. Burada $\psi_n(N)$ herhangi bir elektron için spin uzayı ve kartezyen koordinatlar üzerinden bir moleküler orbital dalga fonksiyonunu ifade etmektedir. Ancak Fermi-Dirac istatistiğine uyan parçacıklara ait dalga fonksiyonları antisimetri özelliğine sahiptir. Elektronlar fermiyondurlar (yarım spinli) ve Fermi-Dirac istatistiğine uyarlar. Bu nedenle toplam elektronik moleküler orbital dalga fonksiyonu iki elektronun yer değiştirmesi sonucu antisimetrikleşmelidir. Bu, iki elektronun yer değiştirmesi sonucu dalga fonksiyonunun işaret değiştirmesi gerektiği anlamına gelir. Ancak moleküler orbitallerin çarpımı olarak yazılan 2.14 Denklemi bu koşulu sağlamaz. Bu sorunun üstesinden gelmek için toplam moleküler orbital dalga fonksiyonu,

$$\Psi_e = \begin{vmatrix} \psi_1(1)\psi_1(2)\dots\psi_1(N) \\ \psi_2(1)\psi_2(2)\dots\psi_2(N) \\ \vdots \\ \psi_n(1)\psi_n(2)\dots\psi_n(N) \end{vmatrix} \quad (2.15)$$

Şeklinde *Slater determinantı* adı verilen bir determinant olarak yazılır (Slater, 1929). Slater determinantının herhangi iki satırının yer değiştirmesi sonucu (her bir satır bir elektronu temsil eder) toplam moleküler orbital dalga fonksiyonu, determinantların özelliği gereği işaret değiştirir.

Daha önce bahsedilen atomik orbitallerin çizgisel birleşimi yöntemi göz önüne alınarak her bir moleküler orbital için,

$$\psi_n(N) = \sum_p c_p \chi_p \quad (2.16)$$

denklemini yazılır. Burada χ_p , atomik orbital dalga fonksiyonunu; c_p ise bu atomik orbital dalga fonksiyonlarının katsayılarını ifade etmektedir. Bu durumda konunun başında belirtilen yaklaşık bir dalga fonksiyonunu belirleme problemi, her bir moleküler orbital için uygun c_p katsayılarının belirlenmesi problemine dönüşmüş olur. Bu katsayıların belirlenmesi için *varyasyon ilkesinden* yararlanılır.

2.5. Varyasyon İlkesi

Kuantum mekaniksel sisteminin herhangi bir Ψ_e öz durumunda Hamiltonyenin beklenen değeri için daima şu eşitlik yazılabilir;

$$E = \frac{\langle \Psi_e | H_e | \Psi_e \rangle}{\langle \Psi_e | \Psi_e \rangle} \geq E_0 \quad (2.17)$$

burada E_0 sistemin taban durumunun enerjisidir. Molekülün toplam elektronik dalga fonksiyonunun normalize olduğu kabul edilirse,

$$\langle \Psi_e | H_e | \Psi_e \rangle = \int \Psi_e^* H_e \Psi_e d\tau \quad (\Psi_e(N) = \sum_p c_p \chi_p) \quad (2.18)$$

elde edilir.

Herhangi bir χ_p deneme fonksiyonuyla enerji hesaplanırsa, bulunacak enerji değeri daima taban durum enerjisinden (E_0 ' dan) büyük ya da ona eşit olacaktır. Buna *varyasyon ilkesi* denir.

H' in p. enerji öz değeri E_p olmak üzere,

$$E = \frac{\sum_p |c_p|^2 E_p}{\sum_p |c_p|^2} \quad (2.19)$$

$$\sum_p |c_p|^2 = 1 \quad (2.20)$$

$$E = \sum_p |c_p|^2 E_p \quad (2.21)$$

$$E_0 \leq E_1 \leq E_2 \leq \dots \quad (2.22)$$

Bu durumda her Ψ_e öz durumu, E' nin bir ekstremumudur. Yani;

$$\delta E = 0 \quad (2.23)$$

olmalıdır. Bu denklemlerle bilinmeyen c_p atomik orbital katsayıları elde edilmeye çalışılır.

2.6. Ab initio Yöntemler

Ab initio Latince bir kelime olup temelden anlamındadır. Kuantum mekaniksel açıdan ise; bir atomik veya moleküler sistemde hiçbir deneysel veri ya da başlangıç geometrisi seçmeksizin sadece sistemdeki çekirdek ve elektronların sayısını hesaba katarak sistem için Schrödinger eşitliğini yaklaşık yöntemlerle

çözümleme işlemidir. Genel olarak iki tür ab initio yöntemi vardır; Hartree-Fock yöntemi ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi.

Ab initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemle moleküler yapı ve buna bağlı bir çok fizikokimyasal parametreler hesaplanabilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kat daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olabilir.

2.6.1. Hartree-Fock yöntemi

Hartree-Fock yönteminde temel amaç, sistemin elektronik enerjisinin elde edilmesidir. Bu yapılırken Schrödinger denklemine, elektron-elektron etkileşimlerinin toplamı direkt olarak eklenmez, bunun yerine bir elektron üzerine öteki elektronların ortalama etkisi denkleme eklenir. Bu durumda, çok parçacıklı sistem için enerji operatörü (H) yazılabilir, ancak bu operatöre karşılık gelen dalga fonksiyonu bilinmemektedir. Bu yüzden sistemin gerçek dalga fonksiyonuna en yakın yaklaşık dalga fonksiyonu elde edilmeye çalışılır.

Molekülü en iyi tanımlayacak dalga fonksiyonunu bulabilmek için Hartree-Fock teoride atomik orbitallerin çizgisel birleşimi yönteminden ve varyasyon ilkesinden yararlanılır. İki elektronlu basit bir sistemin dalga fonksiyonuna ulaşmak amacıyla, 2.18 denklemi çözülürse,

$$\Psi_e = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \psi_a(i)\psi_a(j) \\ \psi_b(i)\psi_b(j) \end{vmatrix} = \frac{1}{\sqrt{2}} [\psi_a(i)\psi_b(j) - \psi_a(j)\psi_b(i)] \quad (2.24)$$

olacaktır. Bu durumda elektronik enerji,

$$E = \frac{1}{2} \int [\psi_a(i)\psi_b(j) - \psi_a(j)\psi_b(i)] H_e [\psi_a(i)\psi_b(j) - \beta\psi_a(j)\psi_b(i)] d\tau \quad (2.25)$$

$$E = \frac{1}{2} \int [\psi_a(i)\psi_b(j) - \psi_a(j)\psi_b(i)] \sum_i^n h_i [\psi_a(i)\psi_b(j) - \beta\psi_a(j)\psi_b(i)] d\tau \\ + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} \int [\psi_a(i)\psi_b(j) - \psi_a(j)\psi_b(i)] \frac{1}{r_{ij}} [\psi_a(i)\psi_b(j) - \psi_a(j)\psi_b(i)] d\tau \quad (2.26)$$

olacaktır. Burada,

$$J_{ij} = \iint \psi_a(i)\psi_b(j) \frac{1}{r_{ij}} \psi_a(i)\psi_b(j) \quad (2.27)$$

$$K_{ij} = \iint \psi_a(i) \psi_b(j) \frac{1}{r_{ij}} \psi_a(j) \psi_b(i) \quad (2.28)$$

olarak alınıp 2.26 denklemini düzenlenirse,

$$E = h_i + h_j + (J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.29)$$

olduğu görülür. Burada J_{ij} , elektronlar arasındaki Coulomb etkileşim enerjisini ifade eder. K_{ij} ise *değiş-tokuş enerjisi* olarak adlandırılır. İki elektronlu sistem için toplam enerjinin; tek elektron enerjileri, elektronlar arası Coulomb itme enerjisi ve değiş-tokuş enerjisinin toplamı olduğu görülür. Çok elektronlu sistemler için bu enerji ifadesi genel olarak,

$$E\Psi_e(r, R) = \left\{ \sum_{i=1}^n h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{j<i} (J_{ij} - K_{ij}) \right\} \Psi_e(r, R) \quad (2.30)$$

bağıntısı ile verilir. Burada küme parantezi içindeki kısım Fock operatörü (F) olarak bilinir. Kapalı kabuklu moleküllerde Fock operatörü gerekli işlemlerden sonra,

$$F = \sum_{i=1}^{\frac{n}{2}} 2h_i + \sum_{i=1}^n \sum_{i<j} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.31)$$

haline gelir (Roothan-Hall, 1951). Bu durumda 2.30 denklemini,

$$F\Psi_e(r, R) = E_e \Psi_e(r, R) \quad (2.32)$$

biçiminde bir öz değer denklemini yazılabilir.

Bu denkleme bakıldığında denklemin çözümünün dalga fonksiyonunun bilinmesine bağlı olduğu görülmektedir. Yani Fock denklemini aslında gerçek bir öz değer denklemini değildir. Bu yüzden tahmini bir moleküler dalga fonksiyonu ile çözüme başlayarak iterasyon uygulanır. Başlangıç parametreleri varyasyon ilkesi nedeni ile daha düşük enerji verecek şekilde değiştirilerek yeni bir enerji değeri elde edilir. İterasyon iki enerji seviyesi arasındaki fark yakınsaklık limiti sağlanıncaya kadar sürdürülür. Bu sürece Öz Uyumlu Alan süreci adı verilir.

Hartree-Fock yönteminde elektronların temel fonksiyonları oluşturulurken bir elektron çiftinde, her bir elektronun uzaysal olarak simetrik konumlarda olduğu kabul edilir ve ortalama bir elektron-elektron mesafesi sabit alınır. Gerçekte ise elektron-elektron uzaklığı sabit değildir, elektronların birbirinden uzak olma hali yakın olma halinden daha fazladır. Hartree-Fock teorisinin yetersiz olduğu bu

noktada devreye, elektron korelasyon yöntemleri girer. Elektron korelasyon yöntemlerinden biri Moller-Plesset pertürbasyon teorisidir.

2.6.1.1. Moller-Plesset pertürbasyon teorisi

Moller-Plesset pertürbasyon teorisi elektron korelasyonunu hesaplamak için kullanılan bir yaklaşık yöntemdir (Moller-Plesset, 1934). Bir molekülün gerçek toplam enerjisi ile Hartree-Fock teorisi ile hesaplanmış olan toplam enerjisi arasındaki fark elektron korelasyon enerjisi olarak adlandırılır.

Moller-Plesset yöntemine göre,

$$H = H_{HF} + \lambda V \quad (2.33)$$

olarak yazılır. Burada H_{HF} , Hartree-Fock Hamiltonyenini ve λV , pertürbasyon terimini ifade etmektedir. Bu durumda dalga fonksiyonu,

$$\psi = \psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \lambda^2 \psi^{(2)} + \dots \quad (2.34)$$

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots \quad (2.35)$$

olur. 2.33 denkleminde bu pertürbe dalga fonksiyonu ve enerji yerine yazılıp denklem düzenlenirse,

$$(H_{HF} - \lambda V)(\psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \dots) = (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \dots)(\psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \dots) \quad (2.36)$$

elde edilir. Bu denklem düzenlenip λ ' lı terimlerin üslerine göre eşitlikler yazılırsa,

$$(H_{HF} - E^{(0)})\psi^{(0)} = 0 \quad (2.37)$$

$$(H_{HF} - E^{(0)})\psi^{(1)} = (E^{(1)} - V)\psi^{(0)} \quad (2.38)$$

$$(H_{HF} - E^{(0)})\psi^{(2)} = (E^{(1)} - V)\psi^{(1)} + E^{(2)}\psi^{(0)} \quad (2.39)$$

denklemleri bulunur. Denklem 2.39' daki $E^{(2)}$ enerji terimi ikinci dereceden Moller-Plesset pertürbasyon terimi olup kısaca MP2 olarak adlandırılır ve enerjiye eklenerek hesaplamalar yapılır. Benzer şekilde üçüncü ve dördüncü dereceden terimler açılarak MP3 ve MP4 enerjileri de bulunabilir.

2.6.2. Yoğunluk fonksiyonel teorisi

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisinin (YFT) temelleri Hohenberg ve Kohn (1965) tarafından atılmıştır. Hohenberg ile Kohn yapmış oldukları çalışmada, geleneksel yöntemlerle (Hartree-Fock ve Post Hartree-Fock) katı veya molekülün enerjisini hesaplarken kullanılan çok cisimli dalga fonksiyonlarını $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$ temel değişken olarak almanın, problemi oldukça güçleştirdiğini öne sürerek, dalga fonksiyonunun yerine, yer ve zamanın bir fonksiyonu olan elektron yoğunluğunu,

temel değişken olarak almışlardır. Yani yoğunluk fonksiyonel teorisinde çok parçacıklı bir sistemin taban durum elektronik enerjisi sistemin elektron yoğunluğuyla belirlenebilir. Aslında temel amaç elektron yoğunluk fonksiyonları aracılığıyla elektron korelasyonunu modellemektir. Korelasyon enerjisi, gerçek toplam enerji ile Hartree-Fock enerjisi arasındaki farktır.

Elektronik bir sistemin herhangi bir durumundaki, birim hacim başına elektron sayısı, o durumun, elektron yoğunluğunu verir (Parr ve Yang, 1989). Elektron yoğunluğu üç değişkene (x,y,z) bağlı, negatif olmayan, basit bir fonksiyondur. N elektronlu bir sistemin elektron yoğunluğu Ψ dalga fonksiyonuna bağlı olarak;

$$\rho(\vec{r}_1) = N \int \dots \int |\psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 d\vec{x}_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (2.33)$$

şeklinde ifade edilir. Moleküler bir sistemde bu yoğunluk fonksiyonu aşağıdaki iki koşulu sağlamak zorundadır.

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (2.34)$$

$$\rho(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0 \quad (2.35)$$

Eğer bir kuantum sisteminin elektron yoğunluğu biliniyorsa, sistemin elektronik enerjisi hesaplanabilir. Yoğunluk fonksiyonel teoride enerji ifadesi aşağıdaki bağıntı ile verilir;

$$E_{YFT}[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.36)$$

Burada; $T[\rho]$: kinetik enerji $E_{ne}[\rho]$: Çekirdek elektron çekim enerjisi, $J[\rho]$: Coulomb (e-e) itme enerjisi, $E_{xc}[\rho]$: Değiş-tokuş korelasyon enerjisidir.

Yoğunluk fonksiyonel teorisinde temel problem, değiş-tokuş korelasyon enerjisi için uygun ve yararlı bir fonksiyonel biçim elde etmektir. Bu enerjinin fonksiyonel biçiminin seçimindeki farklılıklar, kısmi değişiklikler içeren yöntemlerin doğmasına neden olmuştur. Bu kısmi değişiklikler dışında bütün yoğunluk fonksiyonel teorisi yöntemlerinin amacı, değiş-tokuş korelasyon enerjisi dışında diğer tüm enerji fonksiyonelleri elektron yoğunluğuna bağlı olduğundan, değiş tokuş – korelasyon enerjisi için de yoğunluğa bağlı bir fonksiyonel türetmektir. Böylece toplam elektronik enerji fonksiyoneli belirlenebilir ve belirlenen bu enerji *varyasyon*

ilkesi gereğince, minimize edilerek üzerinde çalışılan sistemin taban durum elektronik enerjisi bulunabilir.

Yoğunluk fonksiyonel teorisi *Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşıklığı*, *Yerel Yoğunluk Yaklaşıklığı* ve *Hibrid Yöntemi* olmak üzere üç türe ayrılır. Eğer korelasyon enerjisindeki fonksiyoneller yalnızca yoğunluğa bağlıysa Yerel Yoğunluk Yaklaşıklığı, hem yoğunluk hem de yoğunluğun gradyentine ($\nabla\rho$) bağlıysa Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşıklığı söz konusudur. Hartree –Fock değiş tokuş enerjisine yoğunluk fonksiyonel teori korelasyon terimleri ile getirilen düzeltmeler sonucunda da Hibrid Yöntemi ortaya çıkar.

2.6.2.1. Yerel yoğunluk yaklaşıklığı

Burada, yerel ve homojen bir elektron gazı kabulüyle değiş tokuş – korelasyon enerji fonksiyonel biçimine bir yaklaşıklık getirilir (Kohn ve Sham, 1965). Bu yaklaşıklığa göre, $\varepsilon_{XC}(\rho)$ kuantum sisteminin parçacık başına değiş-tokuş korelasyon enerjisi olmak üzere;

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \quad (2.37)$$

ifadesi ile verilir. Burada $\varepsilon_{XC}(\rho)$ enerjisi, değiş tokuş enerjisi (ε_X) ve korelasyon enerjisi (ε_C) olarak iki parçaya ayrılır.

$$\varepsilon_{XC}(\rho) = \varepsilon_X(\rho) + \varepsilon_C(\rho) \quad (2.38)$$

etkileşimsiz bir elektron sistemi için değiş-tokuş enerjisi, Thomas–Fermi–Dirac istatistiksel yöntemiyle aşağıdaki gibi modellenenir (Parr ve Yang, 1989):

$$\varepsilon_X(\rho) = -C_X \rho(r)^{1/3} \quad (2.39)$$

Burada,

$$C_X = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (2.40)$$

olarak verilir. Denklem 2.38' in diğer parçası olan korelasyon enerjisi için Vosko–Wilk–Nusair (VWN, 1980) üçlüsünün, analitik çözümleri ve Ceperley ve Alder' in (1980) quantum Monte Carlo hesaplamalarıyla ürettikleri sonuçlar kullanılabilir (Parr, 1989).

Bu durumda, r_s , bir elektron içeren etkin hacmin yarıçapı ve ζ , spin polarizasyon fonksiyonu olmak üzere,

$$\rho^{-1} = (4/3)\pi r_s^3 \quad (2.41)$$

$$\zeta = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho^\beta + \rho^\beta} \quad (2.42)$$

$$\varepsilon_C^{VWN}(r_s, \zeta) = \varepsilon_C(r_s, 0) + \varepsilon_a(r_s) \left[\frac{f(\zeta)}{f''[\zeta]} \right] [1 - \zeta^4] \quad (2.43)$$

$$+ [\varepsilon_C(r_s, 1) - \varepsilon_C(r_s, 0)] f(\zeta) \zeta^4$$

$$f(\zeta) = \frac{(1 + \zeta)^{4/3} + (1 - \zeta)^{4/3} - 2}{2(2^{2/3} - 1)} \quad (2.44)$$

elde edilir. Burada $f(\zeta)$ bir basitleştirme fonksiyonudur.

Denklem 2.43 ve Denklem 2.39, 2.38 denkleminde yerine yazılıp denklem düzenlenirse $E_{xc}[\rho]$ enerjisi elde edilir. Elde edilen değiş-tokuş korelasyon enerjisi Denklem 2.36' da kullanılarak toplam elektronik enerji değeri hesaplanır.

2.6.2.2. Genelleştirilmiş gradyent yaklaşıklığı

Bu yaklaşıklıkta değiş-tokuş korelasyon enerjisinin sadece yoğunluğunun değil aynı zamanda yoğunluğun türevlerinin de fonksiyoneli olduğu kabul edilir. Burada da yerel yoğunluk yaklaşıklığındakilere benzer şekilde önce ε_C ve ε_X enerjileri hesaplanarak değiş tokuş – korelasyon enerjisinin fonksiyonel biçimi belirlenir. Daha sonra da toplam elektronik enerji hesaplanır. Gradyent düzeltmelerinin eklenmesi molekülün toplam elektronik enerjisini daha iyi bir yaklaşıklıkla hesaplama olanağı sağlar. Gradyent terimlerinin eklenişindeki farklılıklara göre birçok Genelleştirilmiş Gradyent yaklaşıklığı olmakla beraber en popülerleri şunlardır:

PW86: Perdew ve Wang tarafından geliştirilen, Genelleştirilmiş Gradyent yaklaşıklığı.

PW91: Perdew ve Wang tarafından geliştirilen, Genelleştirilmiş Gradyent yaklaşıklığı.

B88: Becke tarafından geliştirilen, Genelleştirilmiş Gradyent yaklaşıklığı.

LYP: Lee, Yang ve Parr tarafından geliştirilen, Genelleştirilmiş Gradyent yaklaşıklığı (Jensen,1999).

2.6.2.3. Hibrit yöntemi

Bu yöntemde değiş-tokuş korelasyon enerji fonksiyonelleri, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi korelasyon terimleri ile Hartree–Fock değiş tokuş enerji terimlerinin karışımıyla oluşlar. Genel olarak hibrit yöntemleri için enerji fonksiyoneli,

$$E_{XC}^{Hibrit}[\rho] = c_{HF} \epsilon_X^{HF} + c_{YFT} \epsilon_{XC}^{YFT} \quad (2.45)$$

bağıntısı ile ifade edilir. Bu denklemdeki c'ler sabit katsayılardır.

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi korelasyon yaklaşıklıkları arasında en çok kullanılan hibrit yöntemleri B3LYP ve B3PW91' dir.

B3LYP; Becke' nin Lee, Yang ve Parr enerji fonksiyoneli kullanan üç parametrelili hibrit yöntemidir. Bu yöntemde toplam değiş-tokuş korelasyon enerjisi;

$$E_{XC}^{B3LYP}[\rho] = \epsilon_X^{LDA} + c_0(\epsilon_X^{HF} - \epsilon_X^{LDA}) + c_X \Delta \epsilon_X^{B88} + \epsilon_C^{VWN3} + c_C(\epsilon_C^{LYP} - \epsilon_C^{VWN3}) \quad (2.46)$$

ifadesi ile verilir ve yerel yoğunluk yaklaşımı değiş-tokuş enerjisine Becke' nin gradyent düzeltmesini, Lee, Yang ve Parr' ın korelasyon terimini, Vosko-Wilk–Nusair' in yerel korelasyon fonksiyonellerini ve Hartree-Fock değiş-tokuş enerji terimini içerir (Jensen,1999).

B3PW91 yöntemi ise Becke' nin Perdew ve Wang 1991 enerji fonksiyoneli kullanan üç parametrelili hibrit yöntemidir (Jensen,1999). B3PW91 ile verilen toplam değiş-tokuş korelasyon enerji fonksiyoneli de Denklem 2.46 ile benzer şekilde formüle edilir.

2.7. Yarı-Deneysel Yöntem

Ab initio moleküler orbital yöntemleri gibi yarı-deneysel yöntemleri de kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde, moleküler özelliklerin deneysel değerlere yakın sonuçlar vereceği parametreler mevcuttur. Etkileşim (girişim) integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi *ab-initio* yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılmayacak kadar azalır. Çok küçük sistemler için kullanılabileceği gibi büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir.

Ab initio ve yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinin her ikisi de orbitalleri, hidrojen benzeri orbitaller olarak tanımlarlar. Toplam moleküler dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitaller kullanılır.

2.8. Baz Kümeleri

Atomik orbitallerle hesaplama yapmanın zorluklarından dolayı alternatif fonksiyonlar önerilmiştir. Bu fonksiyonlara baz fonksiyonları denir. Slater tipi fonksiyonlar (Slater tipi orbitaller (STO)) ve Gaussian tipi fonksiyonlar (Gaussian tipi orbitaller (GTO)) olmak üzere iki tip baz fonksiyonu mevcuttur. Slater tipi orbitaller,

$$STO = r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (2.47)$$

biçiminde tanımlanır. Ancak STO ile integralleri hesaplamak çok uzun sürdüğünden Slater tipi orbitaller *gaussian ilkelleri* cinsinden tanımlanır. Gaussian tipi orbitaller ise,

$$GTO = x^l y^m z^n e^{-\zeta r^2} \quad (2.48)$$

denklemini formundadır. Buradaki l, m ve n üsleri kuantum sayılarını ifade etmez. Ancak bunların toplamı olan $L = l + m + n$ kuantum sayılarını belirlemede kullanılır. $L = 0$ 'a karşılık gelen durum s orbitallerini $L = 1$ 'e karşılık gelen durum p orbitallerini, $L = 2$ 'ye karşılık gelen durum d orbitallerini ve $L = 3$ 'e karşılık gelen durum f orbitallerini ifade eder.

Moleküller orbitalleri tanımlamak için, moleküldeki her bir atoma ait bir baz fonksiyonu grubu kullanılır. Bu baz fonksiyonları grubuna baz kümesi denir. Baz kümesi, moleküler orbital dalga fonksiyonları için kullanılan matematiksel fonksiyonlar kümesidir. Büyük baz kümeleri elektronların yerini saptamada ki birkaç sınırlamayla, orbitalleri daha doğru tahmin eder. Genel olarak üç tür baz kümesi vardır:

- Minimal baz kümesi
- Yarılmış baz kümeleri
 - Double Zeta baz kümesi
 - Triple Zeta baz kümesi
- Genişletilmiş baz kümeleri
 - Polarizasyon fonksiyonu eklenmiş
 - Yayılma fonksiyonu eklenmiş

Minimal baz kümesi; her bir atom için gereken minimum baz fonksiyonunu içerir. STO-nG olarak da gösterilir. Yani bir STO için n gaussian ilkeli kullanılır. Örneğin,

STO-3G baz kümesi minimal bir baz kümesidir ve fonksiyon başına üç tane Gaussian ilkeli içerir.

Yarılmış baz kümesi; değerlik orbitallerinin iç ve dış orbitallere ayrıldığını dikkate alınarak oluşturulan baz kümesidir. 3-21G ve 6-31G en yaygın kullanılanlarıdır.

- 3-21G: 1s orbitali için 3 gaussian ilkeli, 2s,2p iç orbitalleri için 2 gaussian ilkeli, 2s,2p dış orbitalleri için 1 gaussian ilkeli
- 6-31G: 1s orbitali için 6 gaussian ilkeli, 2s,2p iç orbitalleri için 3 gaussian ilkeli, 2s,2p dış orbitalleri için 1 gaussian ilkeli

Polarizasyon fonksiyonu eklenmiş genişletilmiş baz kümeleri; atomik orbitallerin molekül içinde öteki çekirdeklerin etkisi ile gerçek şekillerinden bir miktar saptıklarını ve moleküler orbital dalga fonksiyonları tayin edilirken bu polarizasyon etkisinin hesaba katılması gerektiği göz önüne alınarak oluşturulmuştur. Baz kümesinin üzerinde * varsa polarizasyon dikkate alınmaktadır:

- 3-21G* ya da 3-21G(d)
- 6-31G** ya da 6-31G(d, p)

Yayılma fonksiyonu eklenmiş genişletilmiş baz kümesi; açık kabuklu moleküllerin, anyonların ve uyarılmış durumların hesaplamaları için geliştirilmiş bir baz kümesidir. Baz kümesi üzerinde + varsa bu, baz kümesine yayılma fonksiyonunun eklendiğini ifade eder:

- n-ijG+: p tipi
- n-ijkG++: d tipi
 - 6-31G++

Baz kümeleri molekülleri oluşturan atomlara ve atomların atom numaralarına göre değişir. Çizelge 2.1'de bazı atom numarası aralıkları için optimize baz kümeleri verilmiştir (Frisch ve ark, 1996).

Çizelge 2.1. Baz kümeleri (Frisch ve ark., 1996)

Baz kümesi	Uygulama aralığı
STO-3G	H-Xe
3-21G	H-Xe
4-31G	H-Ne
6-31G(d)	H-Cl
6-31G(d, p)	H-Cl
6-311G+(d, p)	H-Br
CEP121G	H-Rn
LANL2MB	H-Ba, La-Bi
LANL2DZ	H, Li-Ba, La-Bi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Giriş

Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde, o moleküle ait hesaplanmış ve/veya deneysel ölçülmüş fizikokimyasal sabitler kullanılır. Bu sabitler, moleküler tanımlayıcılar olarak adlandırılabilir. Moleküler tanımlayıcılar o moleküle ait fizikokimyasal özellikleri üzerlerinde taşıdıklarından, biyolojik yanıtın ortaya çıkışında, efektör (ilaç etken madde molekülü) ile hedef (reseptör, enzim, protein, DNA, vb.) arasındaki etkileşmelerde rol oynayan intermoleküler dinamiklerin tanımlanmasını sağlarlar. Aynı zamanda kimyasal bileşiğin organizmada dağılımını ve etki yöresine taşınmasını içeren farmakokinetik olaylar da, molekülün fizikokimyasal tanımlayıcılarının nitelikleri ile ilgilidir. Sonuç olarak, molekülün fizikokimyasal özelliklerini içeren moleküler tanımlayıcılar olmaksızın moleküler yapı ile biyolojik etki (ilaç olma özelliği) arasındaki ilişkilerde rol oynayan kinetik ve dinamik etmenlerin çözümlenmesi mümkün değildir.

Fizikokimyasal moleküler tanımlayıcılar, 1937 yılında Hammett'in meta-/para-aromatik süstitüentlerin elektronik etkilerini tamamlayan sigma (σ) süstitüent sabiti (Hammett, 1940) ve 1956 yılında Taft'ın süstitüentlerin sterik etkilerini gösteren E_s sabitinin (Taft, 1956) ortaya çıkışından bu yana hızla çoğalarak, son otuz yıl içerisinde yüzlerce değişik parametre sayısına ulaşmışlardır. Bu moleküler tanımlayıcıların birçoğu arasında interkorelasyon mevcut olup ana hatlarıyla, molekülün hidrofobik (lipofilik), elektronik ve sterik etkileri tanımlayan fizikokimyasal tanımlayıcılar olarak sınıflandırılabilirler. Ayrıca moleküler tanımlayıcılar moleküle ait bilgilerin molekülün hangi bölümünden elde edildiklerine bağlı olarak sınıflandırılabilirler. Kabaca moleküler tanımlayıcılar; yapısal, topolojik, geometriksel, elektrostatik, kuantum-kimyasal, termodinamik tanımlayıcılar olmak üzere altı sınıfa ayrılabilir.

Bölüm 2'de fiziksel temellerini verdiğimiz *ab initio* (HF, MP2, YFT, vb.) yöntemlerle bir molekül için Schrödinger denklemini çözmek mümkündür. Prensipte

bir kuantum sisteminin Schrödinger denkleminin çözümü o sisteme ait mikroskobik (dipol moment, kutuplanırlık, kimyasal bağların titreşim frekansı, vb.) parametrelere ulaşmamızı mümkün kılar. Bu parametreler QSAR çalışmalarında moleküler tanımlayıcı olarak kullanıldıklarından ne derece hassasiyette hesaplandıkları önemlidir. Neticede Bölüm 2’de temelleri verilen Schrödinger denklemini çözme yöntemlerinin hepsi bir takım yaklaşıklıklar kullandığından tam çözüm değildir. Kullanılan yöntemle ilgili olarak hesaplanan moleküler tanımlayıcının hesaplama hassasiyeti değişim göstermektedir (Szabo, Ostlund, 1982). Geleneksel olarak QSAR çalışmaları için kullanılan moleküler tanımlayıcı hesaplamalarında yarı-deneysel (AM1, P3) yöntemleri daha az hassasiyette olmalarına rağmen *ab initio* yöntemlere göre daha kısa zamanda hesaplama yaptıklarından çok yaygın olarak kullanılmışlardır. Ancak son yıllarda hızlı bilgisayarların yaygınlaşmasıyla daha nitelikli QSAR çalışmaları için *ab initio* yöntemlerle hesaplanmış moleküler tanımlayıcılar kullanımı bir trend oluşturmuştur (Zhang, 2004). Literatüre bakıldığında *ab initio* yöntemlerden YFT (B3LYP/6-31G(d))’nin diğerlerine göre hesaplama hızı ve hassasiyeti ile öne çıktığından yaygın olarak kullanılmaya başlandığı görülür. (Frisch ve ark., 2003). Bu çalışmada da Bölüm 4’de verilecek olan Sülfonamit türevi bileşiklere ait moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında YFT (B3LYP/6-31G) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle yüzlerce moleküler tanımlayıcı hesaplanabilir, ancak bunlar arasında çoğu kez iç ilişki olduğundan birçok QSAR çalışmasında temel moleküler tanımlayıcılar olarak kullanılan moleküle ait kuantum mekaniksel ve termodinamik temelli tanımlayıcılara ağırlık verildi. Yine Bölüm 4’de Sülfonamit türevi bileşiklere ait optimize edilmiş geometrik yapılar verilmektedir, istenildiğinde bunlardan da çok sayıda geometrik ve topolojik temelli moleküler tanımlayıcılar türetmek mümkündür. Aşağıda hesaplanan kuantum mekaniksel moleküler tanımlayıcılara ait matematiksel ve fiziksel detaylar verilecektir.

3.2. Kuantum mekaniksel tanımlayıcılar

Literatüre bakıldığında pek çok sayıdaki çalışmada ağırlıklı olarak kuantum mekaniksel hesaplama ile elde edilen moleküler tanımlayıcıların kullanıldığına rastlanılmaktadır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003). Çok sayıda kuantum mekaniksel hesaplanan tanımlayıcı olmasına rağmen, bu çalışmada en temel ve en yaygın

kullanılan on sekiz adetle sınırlı tutuldu. Bunların fiziksel tanımları aşağıda verilmektedir.

E_{HOMO} : HOMO kısaltması İngilizce, **Highest Occupied Molecular Orbital** kelimelerinin baş harflerinden alınmıştır. Bu ifadeye, Türkçe’de Tam Doldurulmuş En Yüksek Moleküler Orbital demek uygun olabilir. Bölüm 2’de bahsedilen tüm *ab initio* yöntemler (bir diğer adı Moleküler Orbital Hesaplama Yöntemleridir) moleküldeki elektronların hepsi için teker teker dalga fonksiyonlarını oluşturup buradan molekülün toplam dalga fonksiyonuna ulaşma esasına dayanır. Burada doldurulmuş orbitallerden en yüksek enerjiye sahip olan orbital HOMO, bu orbitalin enerjisi de E_{HOMO} olarak adlandırılır. E_{HOMO} , başka bir ifadeyle, molekül taban durumda iken molekülden koparılması en kolay olan elektronun koparılabilmesi için moleküle verilmesi gereken enerji olarak tanımlanabilir. E_{HOMO} değeri bu çalışmada kullanılan Gaussian 03W programının çıkış dosyasından atomik birim (a.u.) boyutunda direkt okunabilmektedir.

E_{LUMO} : LUMO kısaltması İngilizce, **Lowest Unoccupied Molecular Orbital** kelimelerinin baş harflerinden alınmıştır. Türkçe’de bir moleküldeki İşgal Edilmemiş En Düşük Moleküler Orbital olarak adlandırılabilir. LUMO, HOMO’daki bir elektron uyarıldığında elektronun yerleşeceği ilk orbitaldir. E_{LUMO} , LUMO’daki bir elektronun moleküle bağlanma enerjisi olarak tanımlanabilir. Aynı şekilde E_{LUMO} değeri bu çalışmada kullanılan Gaussian 03W programının çıkış dosyasından atomik birim (a.u.) boyutunda direkt okunabilmektedir.

Bir molekülde HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki fark ($E_{HOMO} - E_{LUMO}$), molekülün UV spektrumundaki ilk elektron uyarma enerjisini ya da katıdaki boş bölge ile değerlik bandı arasındaki bant aralığını tahmin etmede kullanılır.

İyonizasyon Potansiyeli (I): Molekülden bir elektron koparıp onu artı yüklü iyon haline getirebilmek için gereken enerji değeridir. Bu çalışmada İyonizasyon potansiyeli iki yoldan hesaplandı. Bunların ilki molekülün, pozitif yüklü iyon durumunda hesaplanmış olan toplam enerji değeri ($E(+1)$) ile nötr haldeyken hesaplanmış olan toplam enerji değeri (E) arasındaki farktır.

$$I_{\Delta} = E(+1) - E \quad (3.1)$$

İkinci yol ise YFT deki Koopmans Teoremine (Parr, 1989) göre HOMO enerji değerinin ters işaretlisidir.

$$I_{HOMO} = -E_{HOMO} \quad (3.2)$$

Elektron efnitesi (A): Molekölü negatif yüklü iyon haline getirebilmek için gerekli enerji değeridir. Elektron efnitesinin hesaplanması için de iki yol vardır. Birincisi molekölün, nötr haldeyken hesaplanmış olan toplam enerji değeri (E) ile negatif yüklü iyon durumunda hesaplanmış olan toplam enerji değeri ($E(-1)$) arasındaki farktır.

$$A_{\Delta} = E - E(-1) \quad (3.3)$$

İkincisi ise YFT deki Koopmans Teoremine (Parr, 1998) göre LUMO enerji değerinin aynısıdır.

$$A_{LUMO} = E_{LUMO} \quad (3.4)$$

Koopmans Teoremine göre bulunan iyonizasyon potansiyeli ve elektron efnitesi değerleri Gaussian 03W programının çıkış dosyasından atomik birim (a.u.) boyutunda direkt okunabilmektedir ancak bu değerler daha sonra eV'a çevrilmiştir. Literatüre bakıldığında hesaplanan iyonizasyon potansiyelleri deneysel verilerle mükemmel bir uyum gösterirken elektron efnitesi değerlerinin aynı hassasiyette olmadıkları görülür (Szabo ve Ostlund, 1982), (Foresman ve Frich, 1996). Elektron efnitesindeki bu tutarsızlık hangi yöntemle hesaplandığından bağımsızdır. Dolayısıyla Bölüm 4'de verilecek olan iki farklı yöntemle bu çalışmada hesaplanmış olan elektron efnitesi değerleri uyum içerisinde değildirler. Sonuç olarak, QSAR çalışmalarında kullanılan kuantum mekaniksel moleköl tanımlayıcılar içerisinde en az güvenilir olan elektron efnitesi değerleridir.

Dipol moment (μ): Dipol moment molekölün polarlığını belirten bir tanımlayıcıdır ve bir moleköl için klasik tanımı aşağıdaki bağıntı ile verilir:

$$\vec{\mu} = \sum_i q_i \vec{r}_i \quad (3.5)$$

Ab initio yöntemlerle hesaplama yapıldığında molekölün birçok özelliği gibi dipol moment de hesaplanabilir. Tek tek elektronların dalga fonksiyonlarının toplamı olan moleköl dalga fonksiyonu elde edildikten sonra, dipol moment operatörünün beklenen değeri aşağıdaki eşitlik ile verilir:

$$\vec{\mu} = \left\langle \Psi_0 \left| - \sum_{i=1}^N \vec{r}_i \right| \Psi_0 \right\rangle + \sum_A Z_A \vec{R}_A \quad (3.6)$$

Bu eşitlikte birinci terim elektronların tek tek kuantum mekaniksel katkılarını, ikinci terim ise klasik olarak moleköldeki çekirdeklerin katkılarını ifade etmektedir.

Kutuplanırlık (α): Kutuplanırlık bir moleküldeki elektronların, uygulanan bir dış elektrik alan altında deformasyonun ölçüsü olarak tanımlanabilir. Kutuplanırlık bir molekülün doğrusal olmayan (non-linear) optiksel özelliklerini temsil eder. Gaussian 03W programında kutuplanırlık, moleküler dalga fonksiyonu elde edildikten sonra Hamilton operatörüne molekülün bir dış elektrik alan altında kalması durumunda ilave pertürbe terimlerin eklenmesi ile hesaplanır. Hesaplanan ortalama kutuplanırlık aşağıdaki bağıntı ile verilir.

$$\alpha = \frac{\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}}{3} \quad (3.7)$$

Elektronegativite (χ): YFT'ye göre, elektronegativite, aşağıdaki eşitlikler ile verilir (Pahsa ve ark., 2005):

$$\chi_{\Delta} = \frac{I_{\Delta} + A_{\Delta}}{2} \quad (3.8)$$

$$\chi_{Koopmans} = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (3.9)$$

Burada, iyonizasyon potansiyeli ve elektron efinitesi farklı iki yoldan elde edildiği için elektronegativite için de iki bağıntı mevcuttur.

Kimyasal sertlik (η): YFT'ye göre kimyasal sertlik,

$$\eta_{\Delta} = \frac{I_{\Delta} - A_{\Delta}}{2} \quad (3.10)$$

$$\eta_{Koopmans} = \frac{E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \quad (3.11)$$

eşitlikleri ile verilir.

Küresel elektrofiliti (ω): Bu kavram Parr ve ark. (1999) tarafından tanımlanmış olup aşağıdaki eşitliklerle ile verilir:

$$\omega_{\Delta} = \frac{\chi_{\Delta}^2}{2\eta_{\Delta}} \quad (3.12)$$

$$\omega_{Koopmans} = \frac{\chi_{Koopmans}^2}{2\eta_{Koopmans}} \quad (3.13)$$

Küresel elektrofiliti QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bir moleküler tanımlayıcıdır.

3.3. Termodinamik Temelli Tanımlayıcılar

Bir moleküler sistemin termodinamik özellikleri, sistemdeki moleküllerin titreşim frekanslarının enerjilerinden kaynaklanır. Bu istatistiksel termodinamiğin konusu olup burada detaylarına girilmeyecektir. Ancak, Gaussian 03W programında frekans hesaplamasıyla elde edilen termodinamik parametrelerin nasıl moleküler tanımlayıcı olarak kullanılabilirdiğinden bahsedilecektir. Aşağıdaki termodinamik enerji parametreleri direkt olarak programın çıkış dosyasından okunabilir.

Toplam enerji (0⁰K'de): Standart ölçütlerde (0⁰K'de isole edilmiş elektronlar ve çekirdekler) kuantum mekanikte molekülün toplam enerjisi,

$$E_{tot} = E_0 + ZPE \quad (3.14)$$

denkleminde verilir. Denklemde ilk terim olan E_0 molekülün kuantum mekaniksel olarak hesaplanmış elektronik enerjisini, ikinci terim de sıfır nokta enerjisini (**Zero Point Energy**) temsil eder. Yani, molekül 0⁰K'de olduğunda dahi molekül bağlarının titreşimi söz konusudur ve bu titreşim enerjisinin az da olsa toplam enerjiye bir katkısı vardır. Toplam enerji değeri Gaussian 03W programında frekans hesaplama komutuyla hesaplama yapıldığında çıkış dosyasından atomik birim (a.u) olarak direkt okunabilir.

Toplam enerji (oda sıcaklığı (298⁰K) da): Gaussian 03W programında frekans hesaplama komutuyla hesaplama yapıldığında program oda sıcaklığı olan 298⁰K için de farklı bir enerji değeri hesaplar. Molekül için yüksek sıcaklıklarda enerji hesaplandığında molekülün titreşim, dönme ve öteleme enerjileri artacağından toplam enerjiye olan katkıları aşağıdaki eşitlik ile verilir:

$$E = E_0 + E_{tit} + E_{dön} + E_{öteleme} \quad (3.15)$$

Hesaplanan bu değer, 0⁰K için hesaplanan değere çok yakın olmasına rağmen bunun QSAR çalışmasında moleküler tanımlayıcı olarak kullanılacağı göz önüne alınırsa yine de önemlidir.

Entalpi (298⁰K'de): Frekans hesaplamasından istenilen bir sıcaklıkta hesaplanan moleküle ait entalpinin elde edilmesi mümkündür. Herhangi bir sıcaklık değeri için entalpi, aşağıdaki eşitlik ile verilir:

$$H = E + RT \quad (3.16)$$

Burada; H, entalpi, E, Denklem 3.15 ile verilen toplam enerji ve R, Boltzman sabitidir. Bir molekül için entalpi değeri de frekans hesaplamasından sonra Gaussian 03W programının çıkış dosyasından okunabilir.

Gibbs serbest enerji (298⁰K'de): Frekans hesaplamasından elde edilecek bir diğer termodinamik parametre Gibbs serbest enerjidir ve aşağıdaki eşitlik ile verilir:

$$G = H - TS \quad (3.17)$$

Burada; G, Gibbs serbest enerji, H, Denklem 3.16 ile verilen entalpi, T, sıcaklık ve S ise entropidir. Bir molekül için Gibbs serbest enerji değeri, frekans hesaplamasından sonra Gaussian 03W programının çıkış dosyasından atomik birim (a.u) olarak okunabilir.

Bu bölümde, QSAR çalışmalarında yaygın olarak kullanılan *ab initio* yöntemleri ile hesaplanabilen moleküle ait kuantum mekaniksel ve termodinamik temelli moleküler tanımlayıcıların matematiksel ve fiziksel temelleri verildi. Temelleri verilen bu moleküler tanımlayıcılar çalışmamızın konusu olan sülfonamit türevi bileşikler için YFT (B3LYP/6-31G(d)) yöntemi ile teker teker hesaplandı. Hesaplama sonuçları, Bölüm 4'de verilmektedir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Giriş

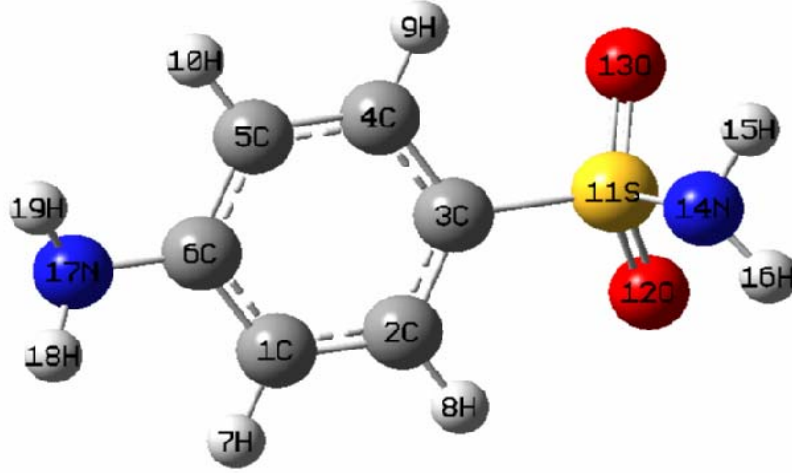
Bu bölümde daha önce teorik temellerini verdiğimiz YFT ile B3LYP fonksiyoneli ve 6-31G(d) baz kümesi kullanılarak yirmi bir adet sülfonamid için hesaplanmış moleküler tanımlayıcılar verilmektedir. Hesaplanan bu moleküler tanımlayıcıların fiziksel altyapısı Bölüm 3’de verildi. Bazı tanımlayıcılar (iyonizasyon potansiyeli, elektronegativite, elektron efinitesi, kimyasal sertlik ve küresel elktrofilisiti) teori gereği iki farklı yoldan hesaplandı.

Ayrıca bu bölümde hesaplaması yapılan tüm moleküllerin optimize geometrileri de (bağ uzunlukları ve bağ açıları) verilmektedir. Bu şu açıdan önemlidir ki; piyasada var olan bazı popüler moleküler tanımlayıcı hesaplayan yazılımlar (DRAGON, CODESSA gibi), Gaussian’la hesaplanan optimize geometri dosyalarını kullanarak, çok sayıda farklı moleküler tanımlayıcı hesaplanmasına imkan verir.

Bu bölümde sunulacak olan; hesapladığımız kuantum mekaniksel ve termodinamiksel moleküler tanımlayıcılar ve bölüm sonunda Çizelge 4.64 ile verilen literatürden alınmış biyolojik aktivite (karbonik anhidraz enzimi inhibasyon sabiteleri) değerleri kullanılarak bir QSAR analizi yürütmek mümkündür.

4.2. Sülfonamit Bileşiklerinin Moleküler Tanımlayıcıları ve Geometrileri

BİLEŞİK 1: Sülfanilamit (4-Aminobenzene Sülfonamide)		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	$C_6H_8N_2O_2S$	208.308



Şekil 4.1. Sülfanilamit (4-Aminobenzene Sülfonamide)

Çizelge 4.1. Sülfanilamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -891.382695	LUMO enerjisi(eV): -0.489808
Toplam enerji _{298K} (a.u): -891.372852	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 4.090638
Entalpi _{298K} (a.u): -891.371908	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.0409752
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -891.417886	Elektron efinitesi _A (eV): -2.284556
HOMO enerjisi(eV): -6.0409752	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -0.489808
Dipol moment(debye): 5.7809	Kutuplanırlık(a.u): 97.142
Elektronegativite _A (eV): 3.187597	Küresel elektrofilisite _A (eV): 5.627182
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.265391	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 1.920817
Kimyasal sertlik _A (eV): 0.903041	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.7755836

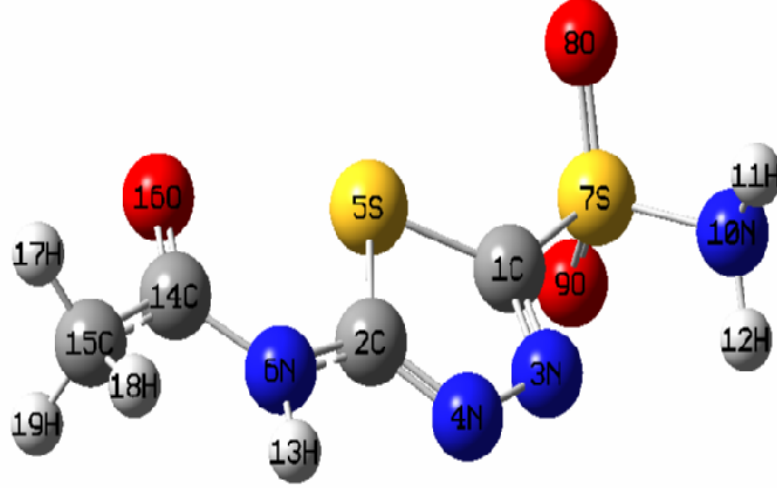
Çizelge 4.2. Sülfanilaminin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H18 - N17 - H19: 110.888	C2 - C3 - C4: 120.801
	H18 - N17 - C6: 114.318	H8 - C2 - C3: 119.978
	H19 - N17 - C6: 114.318	C3 - C4 - H9: 119.957
	C6 - C1 - H7: 119.552	C2 - C3 - S11: 119.577
	C6 - C5 - H10: 119.556	C3 - C4 - S11: 119.607
	C1 - C6 - C5: 118.886	O13 - S11 - O12: 122.645
	C6 - C5 - C4: 120.717	O13 - S11 - N14: 106.958
	C6 - C1 - C2: 120.719	O12 - S11 - N14: 106.583
	H10 - C5 - C4: 119.725	C3 - S11 - O12: 107.734
	C5 - C4 - H9: 120.590	C3 - S11 - O13: 107.640
	C5 - C4 - C3: 119.418	C3 - S11 - N14: 103.760
	C1 - C2 - C3: 119.418	S11 - N14 - H15: 109.301
	H7 - C1 - C2: 119.727	S11 - N14 - H16: 109.100
	C1 - C2 - H8: 120.571	H16 - N14 - H15: 110.949

Çizelge 4.3. Sülfanilaminin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	N17 - H19: 1.01423	C2 - C3: 1.39595
	N17 - H18: 1.01423	C3 - S11: 1.76579
	N17 - C6: 1.39676	S11 - O12: 1.46596
	H10 - C5: 1.08845	S11 - O13: 1.46582
	C6 - C5: 1.40425	S11 - N14: 1.68734
	C6 - C1: 1.40444	H16 - N14: 1.01939
	C1 - H7: 1.08845	H15 - N14: 1.01936
	C1 - C2: 1.39029	C4 - H9: 1.08633
	C2 - H8: 1.08636	C4 - C3: 1.39579
	C4 - C5: 1.39050	

BİLEŞİK 2: Asetazolamit (2-Acetamido-1,3,4-Thiadiazole-5-Sulfonamide)		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₄ H ₆ N ₄ O ₃ S ₂	222.2118



Şekil 4.2. Asetazolamit (2-Acetamido-1,3,4-Thiadiazole-5-Sulfonamide)

Çizelge 4.4. Asetazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1396.876294	LUMO enerjisi(eV): -7.2382856
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1396.862952	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 5.493124
Entalpi _{298K} (a.u): -1396.862008	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 1.795965
Gibbs Serbest enerji _{298K} (a.u): -1396.918523	Elektron efinitesi _A (eV): -3.3.593264
HOMO enerjisi(eV): -1.795965	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -7.2382856
Dipol moment(debye): 7.5833	Kutuplanırlık(a.u): 111.654
Elektronegativite _A (eV): 1.6644465	Küresel elektrofilisite _A (eV): 0,9525054
Elektron ilgisi _{Koopmans} (eV): 4.5171208	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.749006
Kimyasal sertlik _A (eV): 1.4542605	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.721305

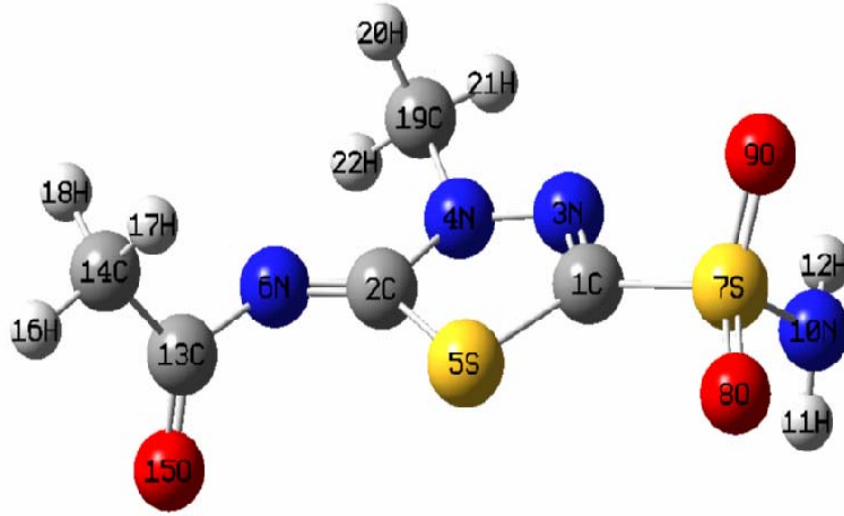
Çizelge 4.5. Asetazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H17 - C15 - H19: 108.052	N4 - N3 - C1: 112.626
	H17 - C15 - H18: 109.631	C2 - S5 - C1: 84.274
	H18 - C15 - H19: 108.335	S5 - C1 - S7: 123.291
	H17 - C15 - C14: 108.647	N3 - C1 - S7: 120.959
	H18 - C15 - C14: 112.798	N3 - C1 - S5: 115.694
	C15 - C14 - O16: 123.923	C1 - S7 - N10: 104.315
	C15 - C14 - N6: 115.216	C1 - S7 - O9: 107.364
	N6 - C14 - O16: 120.844	C1 - S7 - O8: 106.284
	H13 - N6 - C14: 120.854	O9 - S7 - O8: 122.452
	C14 - N6 - C2: 124.624	O8 - S7 - N10: 107.690
	H13 - N6 - C2: 114.514	O9 - S7 - N10: 107.359
	N6 - C2 - N4: 120.383	H12 - N10 - H11: 111. 586
	N6 - C2 - S5: 123.878	H11 - N10 - S7: 111.711
	N4 - C2 - S5: 115.737	H12 - N10 - S7: 111.601
	C2 - N4 - N3: 111.666	H19 - C15 - C14: 109.272

Çizelge 4.6. Asetazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	N10 - S7: 1.66862	C2 - S5: 1.75050
	C15 - H18: 1.09440	C1 - S5: 1.75325
	N13 - N6: 1.01331	O9 - S7: 1.45715
	N4 - C2: 1.31144	O8 - S7: 1.45916
	C2 - N6: 1.37909	S7 - C1: 1.80435
	N6 - C14: 1.38755	H12 - N10: 1.01862
	C1 - N3: 1.29785	H11 - N10: 1.01773
	C15 - H19: 1.09651	C14 - O16: 1.22012
	C15 - H17: 1.09130	C14 - C15: 1.51276
	N3 - N4: 1.36712	

BİLEŞİK 3: Metazolamit (2-Acetamido-3-Methyl-1,3,4-Thiadiazole-5-Sulfonamide)		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₅ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂	232.264



Şekil 4.3. Metazolamit (2-Acetamido-3-Methyl-1,3,4-Thiadiazole-5-Sulfonamide)

Çizelge 4.7. Metazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1436.158605	LUMO enerjisi(eV): -1.659976
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1436.143530	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 5.0373569
Entalpi _{298K} (a.u): -1436.142586	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.4219376
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1436.203390	Elektron efinitesi _A (eV): -2.988731
HOMO enerjisi(eV): -6.4219376	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.659976
Dipol moment(debye): 7.1901	Kutuplanırlık(a.u): 126.661
Elektronegativite _A (eV): 4.01304395	Küresel elektrofilisite _A (eV): 7.8611335
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.04096418	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.42908203
Kimyasal sertlik _A (eV): 1.02431295	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.381015

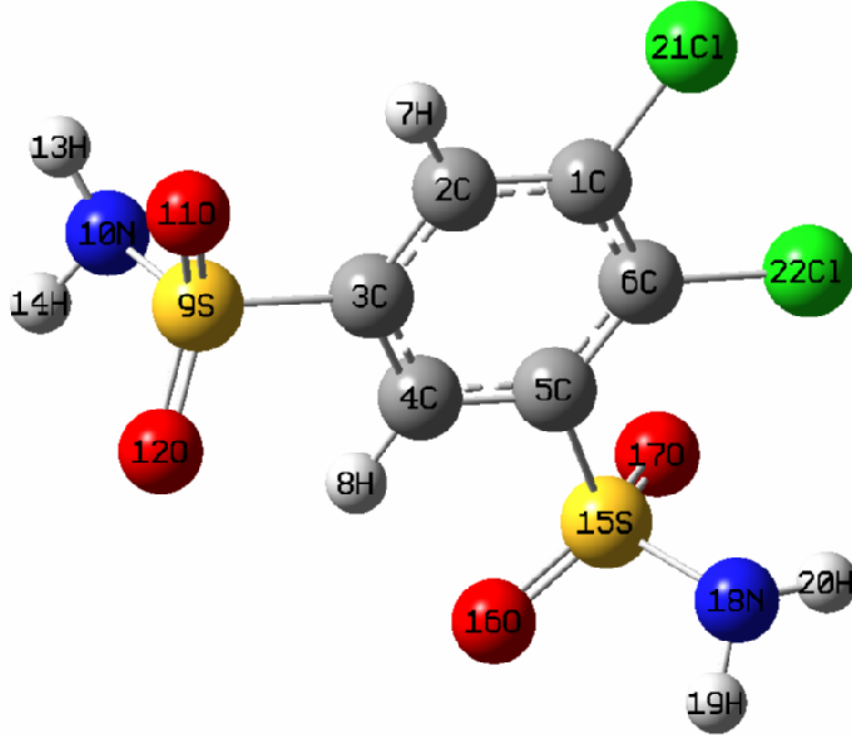
Çizelge 4.8. Metazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H17 - C14 - H16: 109.916	H20 - C19 - H21: 110.658
	H17 - C14 - C13: 109.877	H20 - C19 - H22: 108.857
	H16 - C14 - C13: 110.140	H21 - C19 - H22: 110.302
	C14 - C13 - O15: 122.429	N4 - N3 - C1: 110.015
	C14 - C13 - N6: 114.301	N3 - C1 - S5: 117.076
	O15 - C13 - N6: 123.270	C2 - S5 - C1: 86.576
	C13 - N6 - C2: 115.838	S7 - C1 - S5: 123.063
	N6 - C2 - S5: 129.095	S7 - C1 - N3: 119.784
	N6 - C2 - N4: 122.078	C1 - S7 - O8: 105.521
	S5 - C2 - N4: 108.825	C1 - S7 - N10: 105.330
	C2 - N4 - C19: 122.950	O8 - S7 - O9: 122.858
	N3 - N4 - C19: 119.524	O8 - S7 - N10: 107.516
	N4 - C19 - H21: 107.366	S7 - N10 - H12: 112.504
	N4 - C19 - H20: 109.243	S7 - N10 - H11: 112.590
	N4 - C19 - H22: 110.403	H11 - N10 - H12: 112.708

Çizelge 4.9. Metazolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	N10 - S7: 1.66826	C1 - S5: 1.76380
	C14 - H18: 1.09571	C2 - S5: 1.78635
	N4 - N3: 1.36065	O9 - S7: 1.45685
	N4 - C19: 1.45862	O8 - S7: 1.45777
	C2 - N6: 1.29757	S7 - C1: 1.80649
	C2 - N4: 1.36768	H12 - N10: 1.01735
	C1 - N3: 1.29130	H11 - N10: 1.01703
	C14 - H16: 1.09088	C13 - O15: 1.23181
	C14 - H17: 1.09580	C13 - C14: 1.50909
	C13 - N6: 1.39160	H21 - C19: 1.08951
	H20 - C19: 1.09152	H22 - C19: 1.09405

BİLEŞİK 4: 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disulfonamide		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₆ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₄ S ₂	305.15



Şekil 4.4. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disulfonamide

Çizelge 4.10. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{i₀K} (a.u): -2359.129679	LUMO enerjisi(eV): -2.013658
Toplam enerji _{i₂₉₈K} (a.u): -2359.113173	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 5.5850444
Entalpi _{i₂₉₈K} (a.u): -2359.112228	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 7.5104016
Gibbs serbest enerji _{i₂₉₈K} (a.u): -2359.175447	Elektron efinitesi _A (eV): -3.98701642
HOMO enerjisi(eV): -7.5104016	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -2.013658
Dipol moment(debye): 0.9875	Kutuplanırlık(a.u): 142.139
Elektronegativite _A (eV): 4.7860341	Küresel elektrofilisite _A (eV): 14.333993
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.76202908	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 4.125504135
Kimyasal sertlik _A (eV): 0.79901399	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.7483818

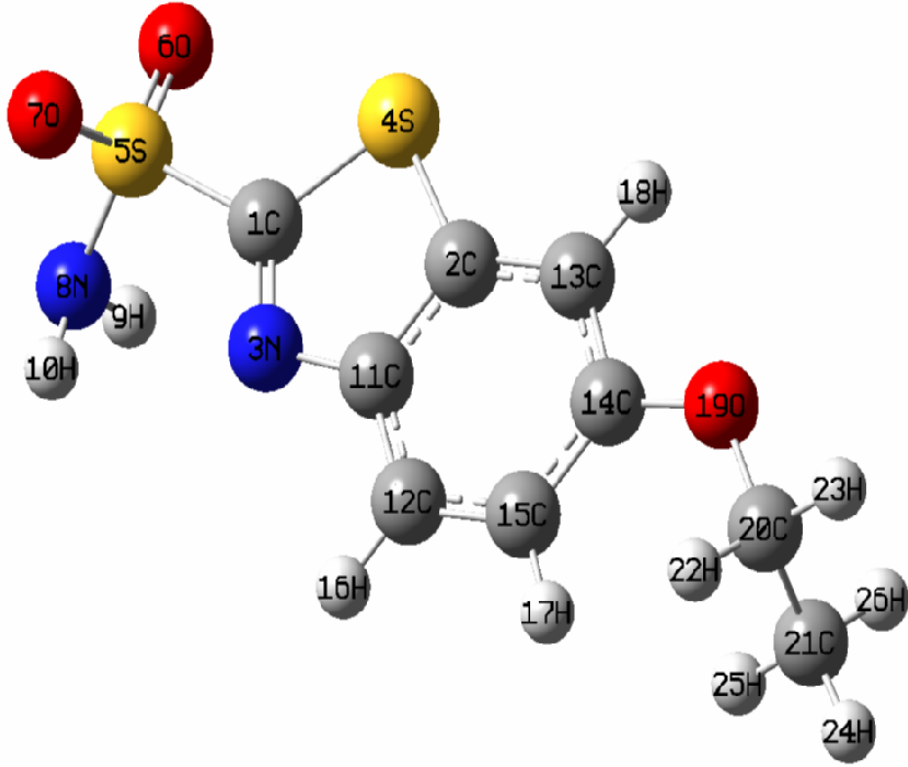
Çizelge 4.11. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	O16 - S15 - O17: 121.890	C1 - C2 - H7: 120.202
	O16 - S15 - C5: 106.094	H18 - S15 - O16: 106.684
	O17 - S15 - C5: 108.089	H14 - N10 - H13: 111.666
	C5 - C4 - C3: 119.086	N18 - S15 - O17: 109.558
	C5 - C6 - C1: 118.848	N18 - S15 - C5: 102.958
	C5 - C6 - CL22: 121.373	C3 - S9 - O12: 107.108
	C1 - C6 - CL22: 119.772	C2 - C3 - S9: 119.108
	C6 - C1 - CL21: 121.287	O12 - S9 - O11: 123.004
	C2 - C1 - CL21: 118.163	C3 - S9 - O11: 106.950
	C6 - C1 - C2: 120.550	C3 - S9 - N10: 103.040
	C3 - C2 - C1: 119.296	O12 - S9 - N10: 107.390
	C4 - C3 - C2: 121.381	O11 - S9 - N10: 107.628
	C3 - C4 - H8: 121.386	S9 - N10 - H14: 109.916
	C5 - C4 - H8: 119.519	S9 - N10 - H13: 110.022
	C4 - C3 - S9: 119.502	H19 - N18 - H20: 112.352
	C3 - C2 - H7: 120.493	H19 - N18 - S15: 109.395
	H20 - N18 - S15: 110.953	

Çizelge 4.12. 2,3-Dichloro-Benzene 1,5-Disülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	N18 - S15: 1.68500	C1 - C6: 1.40486
	C4 - H5: 1.08370	C5 - S15: 1.81400
	C4 - C3: 1.39238	O12 - S9: 1.46448
	C2 - C3: 1.38924	O11 - S9: 1.46448
	C4 - C5: 1.39191	S9 - C3: 1.79948
	C2 - C1: 1.39544	H19 - N18: 1.01778
	C2 - H7: 108376	H20 - N18: 1.01709
	C6 - C5: 1.40593	O17 - S15: 1.46114
	C1 - CL21: 1.74285	N10 - H14: 1.01798
	C6 - CL22: 1.73603	N10 - H13: 1.01784
	O16 - S15: 1.46383	N10 - S9: 1.69078:

BİLEŞİK 5: Etoksolamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂	258.31



Şekil 4.5. Etoksolamit

Çizelge 4.13. Etoksolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1480.262272	LUMO enerjisi(eV): -1.6599076
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1480.247059	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 2.34153096
Entalpi _{298K} (a.u): -1480.246115	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.2314564
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1480.306378	Elektron efinitesi _A (eV): -5.5936437
HOMO enerjisi(eV): -6.2314564	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.6599076
Dipol moment(debye): 8.1089	Kutuplanırlık(a.u): 158.641
Elektronegativite _A (eV): 3.91758733	Küresel elektrofilisite _A (eV): 4.719237987
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.945682	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.0103953
Kimyasal sertlik _A (eV): 1.626056	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.2857744

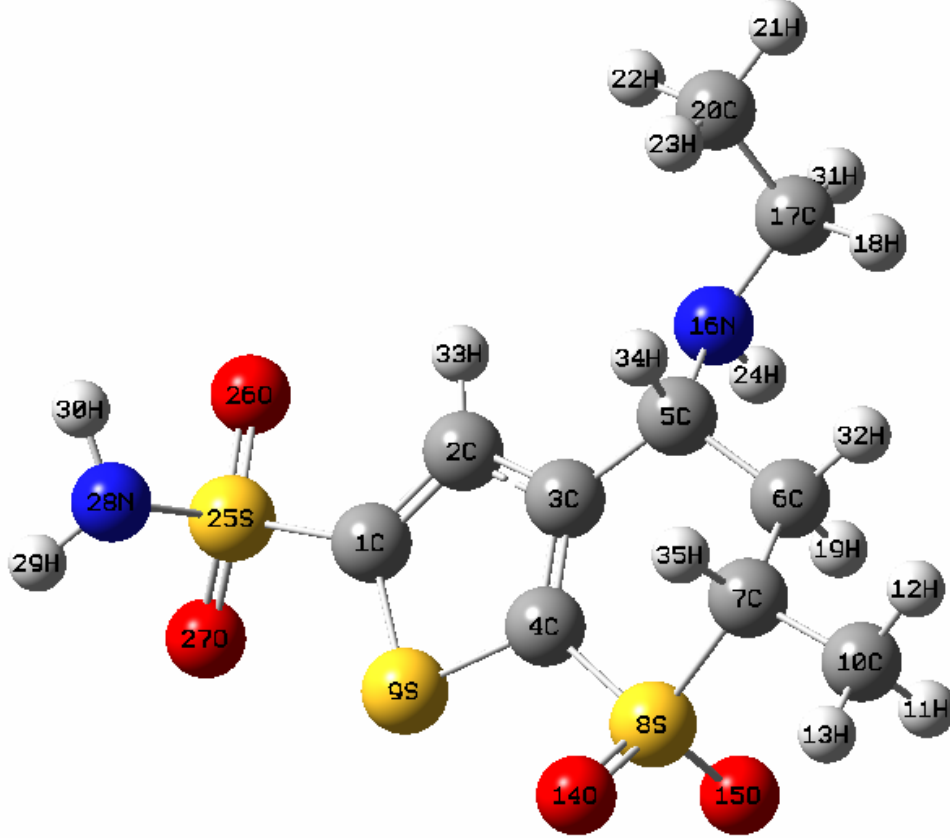
Çizelge 4.14. Etoksolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	O6 - S5 - O7: 122.610	C20 - C21 - H26: 110.288
	O6 - S5 - C1: 105.999	H18 - C13 - C14: 118.991
	O7 - S5 - C1: 107.836	H16 - C12 - C15: 120.846
	O7 - S5 - N8: 106.909	H17 - C15 - C14: 120.415
	O6 - S5 - N8: 107.511	H17 - C15 - C12: 118.955
	C11 - C2 - C13: 121.685	C13 - C14 - O19: 114.816
	C2 - C11 - C12: 119.753	C15 - C14 - O19: 124.655
	C2 - C13 - C14: 118.341	C14 - O19 - C20: 120.643
	N8 - S5 - C1: 104.656	O19 - C20 - H23: 103.998
	N3 - C1 - S5: 121.747	O19 - C20 - H22: 110.179
	S4 - C1 - S5: 120.678	H20 - C20 - H23: 107.427
	S4 - C1 - N3: 117.540	O19 - C20 - C21: 112.530
	C1 - N3 - C11: 110.288	C20 - C21 - H25: 111.891
	C1 - S4 - C2: 87.484	H26 - C20 - H25: 108.165
	C11 - C2 - S4: 109.539	H10 - N8 - H9: 111.931
	N3 - C11 - C2: 115.143	H9 - N8 - S5: 111.757
	H10 - N8 - S5: 111.368	C20 - C21 - H24: 109.896
	N3 - C11 - C12: 125.704	H25 - C21 - H24: 108.190
	S4 - C2 - C13: 128.774	H24 - C21 - H26: 108.373
	C2 - C13 - H18: 122.666	

Çizelge 4.15. Etoksolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	H24 - C21: 1.09603	C11 - C12: 1.40023
	H26 - C21: 1.09447	C12 - C15: 1.38792
	H25 - C21: 1.09437	C12 - H10: 1.08529
	C20 - C21: 1.52450	C11 - N3: 1.38523
	H23 - C20: 1.09340	N3 - C1: 1.28930
	H22 - C20: 1.09708	C1 - S4: 1.76799
	O19 - C20: 1.43320	C2 - S4: 1.75596
	C14 - O19: 1.36079	C1 - S5: 1.80616
	H17 - C15: 1.09340	S5 - O6: 1.46028
	C14 - C15: 1.41394	S5 - N8: 1.67284
	C14 - C13: 1.40032	S5 - O7: 1.45744
	C13 - H18: 1.08441	N8 - H9: 1.01761
	C2 - C13: 1.39091	N8 - H10: 1.01834
	C2 - C11: 1.41939	

BİLEŞİK 6: Dorzolamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₃	324.458



Şekil 4.6. Dorzolamit

Çizelge 4.16. Dorzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1995.236417	LUMO enerjisi(eV): -1.6871192
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1995.216098	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 2.9628806
Entalpi _{298K} (a.u): -1995.215154	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.4491492
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1995.287119	Elektron efinitesi _A (eV): -5.281662
HOMO enerjisi(eV): -6.4491492	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.6871192
Dipol moment(debye): 6.8271	Kutuplanırlık(a.u): 180.531
Elektronegativite _A (eV): 4.1222713	Küresel elektrofilisite _A (eV): 7.328470321
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.0681342	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.4753489
Kimyasal sertlik _A (eV): 1.1593907	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.381015

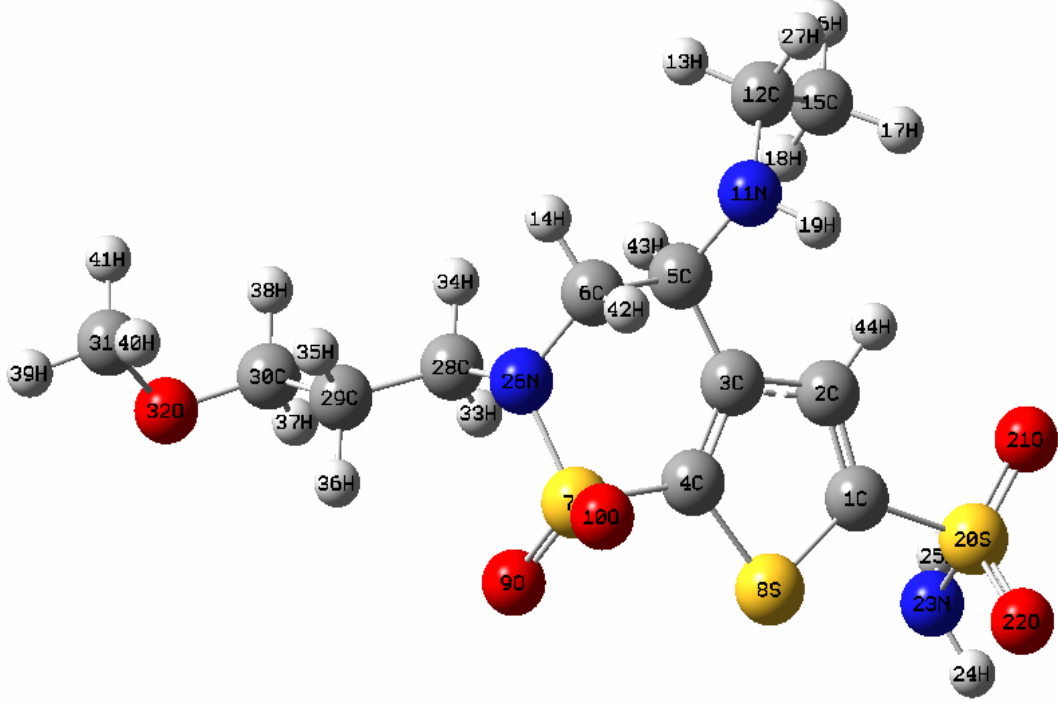
Çizelge 4.17. Dorzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H29 - N28 - H30: 111.525	C4 - C3 - C5: 123.415
	H29 - N28 - S25: 109.150	C4 - S8 - O14: 108.369
	H30 - N28 - S25: 110.340	C4 - S8 - O15: 109.008
	O26 - S25 - O25: 110.340	O14 - S8 - O15: 119.740
	O26 - S25 - N28: 108.666	O14 - S8 - C7: 109.993
	O27 - S25 - N28: 106.188	O15 - S8 - C7: 108.266
	O26 - S25 - C1: 106.296	C4 - S8 - C7: 99.578
	N28 - S25 - C1: 103.237	S8 - C7 - C6: 108.746
	O27 - S25 - C1: 107.787	C7 - C6 - C5: 114.032
	S25 - C1 - S9: 121.707	C6 - C5 - C3: 112.053
	S25 - C1 - C2: 124.975	S8 - C7 - C10: 108.099
	H33 - C2 - C1: 123.980	C6 - C7 - C10: 113.960
	C2 - C1 - S9: 113.313	C7 - C10 - H13: 111.083
	H33 - C2 - C3: 123.552	C7 - C10 - H11: 110.812
	C2 - C3 - C4: 111.053	C7 - C10 - H12: 109.194
	C1 - S9 - C4: 89.406	H13 - C10 - H11: 108.568
	C3 - C4 - S9: 113.777	H13 - C10 - H12: 108.339
	C1 - C2 - C3: 112.451	H11 - C10 - H12: 108.781
	S9 - C4 - S8: 120.754	H35 - C7 - S8: 104.310
	C3 - C4 - S8: 125.418	H35 - C7 - C10: 110.301
	H35 - C7 - C6: 110.913	C17 - N16 - H24: 110.166
	H19 - C6 - C7: 109.053	N16 - C17 - H31: 106.400
	H32 - C6 - C7: 107.885	H31 - C17 - H18: 106.212
	H32 - C6 - H19: 106.856	C20 - C17 - N16: 112.275
	C5 - C6 - H32: 109.040	C20 - C17 - H18: 109.519
	H19 - C6 - C5: 109.718	C20 - C17 - H31: 108.834
	H34 - C5 - C6: 107.494	H22 - C20 - C17: 110.383
	H34 - C5 - C3: 106.688	H21 - C20 - C17: 110.237
	H34 - C5 - N16: 106.383	H23 - C20 - C17: 112.115
	C5 - N16 - H24: 109.127	H23 - C20 - H22: 108.011
N16 - C5 - C6: 114.712	H23 - C20 - H21: 107.206	
C17 - N16 - C5: 116.832	H22 - C20 - H21: 108.698	
N16 - C17 - H18: 113.243		

Çizelge 4.18. Dorzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	H35 - C7: 1.09676	C17 - C20: 1.52966
	H19 - C6: 1.09796	C3 - C5: 1.51951
	H32 - C6: 1.09608	C10 - H12: 1.09512
	C10 - C7: 1.53044	C5 - N16: 1.46401
	H34 - C4: 1.10009	N16 - C17: 1.46946
	H13 - C10: 1.09311	C1 - S9: 1.73895
	H11 - C10: 1.09364	C1 - C2: 1.36848
	C20 - H23: 1.09600	C1 - S25: 1.77625
	H22 - C20: 1.09400	S8 - O14: 1.47086
	C7 - C6: 1.53590	S25 - N28: 1.69185
	C6 - C5: 1.54619	S25 - O27: 1.46275
	C20 - H21: 1.09528	N28 - H29: 1.01815
	C3 - C4: 1.37775	N28 - H30: 1.01791
	C2 - C3: 1.42778	S8 - C7: 1.83335
	S9 - C4: 1.73746	N16 - H24: 1.01812
	C4 - S8: 1.78717	C17 - H18: 1.10449
	C2 - H33: 1.08127	C17 - H31: 1.09553
	S8 - O15: 1.47221	

BİLEŞİK 7: Brinzolamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S ₃	383.496



Şekil 4.7. Brinzolamit

Çizelge 4.19. Brinzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -2204.313667	LUMO enerjisi(eV): -1.9592352
Toplam enerji _{298K} (a.u): -2204.288329	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 1.673023591
Entalpi _{298K} (a.u): -2204.287385	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.8845348
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -2204.372314	Elektron efinitesi _A (eV): -9.809999
HOMO enerjisi(eV): -6.8845348	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.9592352
Dipol moment(debye): 7.0740	Kutuplanırlık(a.u): 213.038
Elektronegativite _A (eV): 5.7415112	Küresel elektrofilisite _A (eV): 4.051254
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.4211885	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.968675
Kimyasal sertlik _A (eV): 4.068487	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.462649

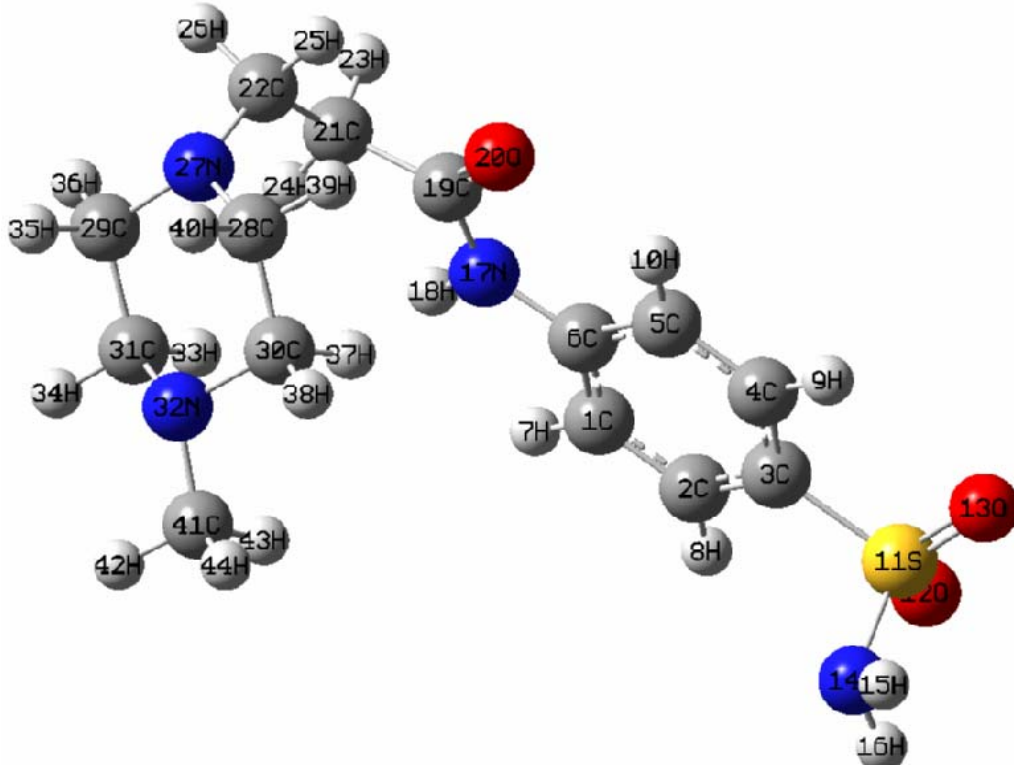
Çizelge 4.20. Brinzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H25 - N23 - H24: 111.508	C2 - C3 - C4: 124.923
	H39 - C31 - O32: 106.753	N26 - C6 - H14: 108.183
	H40 - C31 - O32: 112.781	C1 - S20 - O22: 108.655
	H41 - C31 - O32: 111.501	O9 - S7 - O10: 120.950
	O21 - S20 - N23: 109.626	O9 - S7 - C4: 108.620
	O22 - S20 - N23: 110.782	O10 - S7 - C4: 107.895
	C31 - O32 - C30: 114.368	C4 - S8 - C1: 89.584
	N26 - S7 - O9: 108.641	S8 - C1 - C2: 113.084
	O32 - C30 - H38: 110.079	H14 - C6 - C5: 109.524
	S8 - C1 - S20: 122.872	C6 - C5 - C3: 110.801
	O32 - C30 - H37: 105.353	S8 - C4 - C3: 113.841
	O32 - C30 - C29: 113.645	C1 - C2 - C3: 112.764
	C30 - C29 - H35: 110.759	C3 - C2 - H44: 124.879
	C30 - C29 - H36: 109.028	C2 - C1 - H44: 122.356
	C30 - C29 - C28: 111.522	C6 - C5 - H43: 108.340
	C28 - C29 - H36: 109.412	H14 - C6 - H42: 107.034
	C3 - C4 - S7: 124.067	H40 - C31 - H41: 108.400
	C2 - C3 - C4: 110.721	H39 - C31 - H41: 108.810
	S7 - C4 - S8: 127.052	H35 - C7 - S8: 104.310
	C1 - C2 - S20: 124.004	H43 - C5 - C3: 107.057
	H27 - C12 - C15: 109.282	C5 - N11 - H19: 112.192
	H42 - C6 - C5: 109.029	N11 - C12 - H27: 106.999
	H38 - C30 - C28: 110.332	H39 - C31 - H40: 108.478
	H35 - C29 - H36: 107.509	C12 - C15 - N17: 111.170
	C28 - C29 - H35: 108.518	C12 - C15 - H18: 111.775
	H37 - C30 - C29: 109.727	C12 - C15 - H16: 111.558
	C29 - C28 - H34: 109.919	H34 - C28 - N26: 110.610
	C29 - C28 - H33: 110.322	C29 - C28 - N26: 112.131
	H33 - C28 - N26: 111.150	N26 - C6 - C5: 114.553
	H34 - C28 - H33: 107.002	H18 - C15 - H17: 107.531
	N11 - C12 - C15: 117.195	H18 - C15 - H16: 107.524
	C5 - N11 - C12: 118.259	H17 - C15 - H16: 107.535
	N11 - C12 - H13: 107.426	H43 - C5 - N11: 108.089
	C5 - C3 - C4: 124.342	S7 - N26 - C6: 112.047
	C4 - S7 - N26: 100.077	N26 - S7 - O10: 108.650
	C1 - S20 - N23: 102.731	S20 - N23 - H25: 110.782
	S20 - N23 - H24: 109.012	H19 - N11 - C12: 112.262

Çizelge 4.21. Brinzolamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	H17 - C15: 1.09694	C29 - C30: 1.53392
	H18 - C15: 1.09779	C3 - C2: 1.42813
	H16 - C15: 1.09663	C31 - H40: 1.10005
	C12 - C15: 1.53596	C28 - N26: 1.48237
	H13 - C12: 1.09762	N26 - C6: 1.47497
	H13 - C10: 1.09311	C1 - S8: 1.73694
	N11 - C12: 1.46211	C1 - C2: 1.36979
	C20 - H23: 1.09600	C1 - S20: 1.77700
	H19 - N11: 1.01482	S7 - O9: 1.46243
	C5 - N11: 1.46424	S20 - N23: 1.68989
	C6 - C5: 1.54875	S20 - O22: 1.46176
	C5 - H43: 1.10082	N23 - H24: 1.01836
	C5 - C3: 1.52262	N23 - H25: 1.01809
	S7 - N26: 1.67955	S8 - C4: 1.73586
	S7 - C4: 1.79048	N16 - H24: 1.01812
	C4 - C3: 1.38501	C17 - H18: 1.10449
	C28 - H33: 1.09756	C17 - H31: 1.09553
	S7 - O10: 1.46055	C6 - H42: 1.09278
	C6 - H14: 1.09358	C30 - H38: 1.10543
	S20 - O21: 1.46464	C30 - H37: 1.09649
	C31 - H41: 1.10265	C29 - H35: 1.9641
	C31 - H39: 1.09320	C29 - H36: 1.09397
	O32 - C31: 1.41313	C28 - C29: 1.53058
	O32 - C30: 1.41624	C28 - H34: 1.09636

BİLEŞİK 8: 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	326.415



Şekil 4.8. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.22. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1389.162241	LUMO enerjisi(eV): -1.1428872
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1389.140321	İyonizasyon potansiyeli _Δ (eV): 1.822197
Entalpi _{298K} (a.u): -1389.139377	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 5.44232
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1389.216495	Elektron efnitesi _Δ (eV): -8.563241
HOMO enerjisi(eV): -5.44232	Elektron efnitesi _{LUMO} (eV): -1.1428872
Dipol moment(debye): 5.0308	Kutuplanırlık(a.u): 202.086
Elektronegativite _Δ (eV): 5.192721	Küresel elektrofilisite _Δ (eV): 4.000023
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.292603	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 2.251550
Kimyasal sertlik _Δ (eV): 3.370524	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.149716

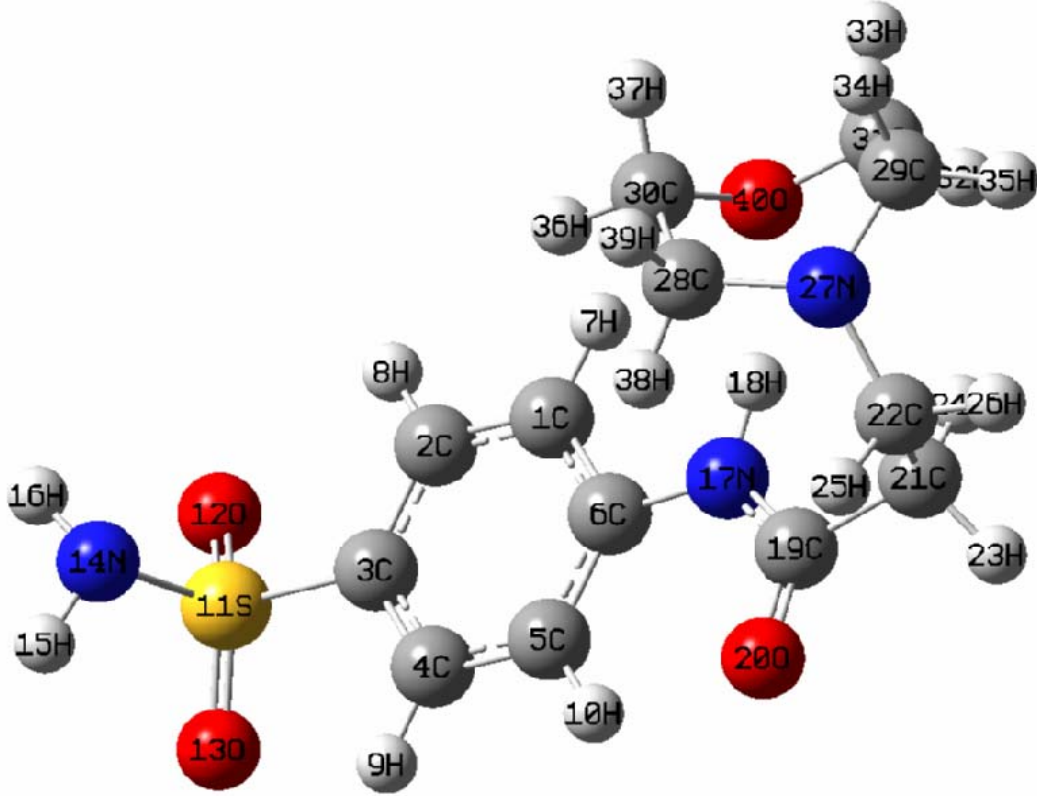
Çizelge 4.23. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzen Sülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H25 - C22 - N27: 108.128	C28 - C30 - H37: 110.179
	H33 - C31 - H34: 107.098	C28 - C30 - H38: 109.353
	H40 - C28 - C30: 107.525	N27 - C28 - C30: 113.467
	H33 - C31 - C29: 110.096	C41 - N32 - C30: 111.906
	O20 - C19 - N17: 123.575	N32 - C41 - H43: 113.260
	O12 - S11 - O13: 122.134	N32 - C41 - H42: 109.745
	O13 - S11 - N14: 108.554	N32 - C41 - H44: 109.679
	O12 - S11 - N14: 105.336	H43 - C41 - H44: 107.841
	S11 - N14 - H16: 107.987	H43 - C41 - H42: 108.003
	C3 - S11 - N14: 103.401	H44 - C41 - H42: 108.169
	C4 - C3 - S11: 119.946	C41 - N32 - C31: 112.035
	C2 - C3 - S11: 119.410	C30 - N32 - C31: 110.862
	C3 - C2 - H8: 120.210	N32 - C31 - H34: 108.611
	C5 - C4 - C3: 120.311	H34 - C31 - C29: 109.616
	C5 - C4 - H9: 120.039	C31 - C29 - H35: 107.315
	C31 - C29 - H36: 110.159	H35 - C29 - H36: 107.436
	C3 - C4 - H9: 119.643	C31 - C29 - N27: 113.382
	C2 - C3 - C4: 120.640	C29 - N27 - C28: 112.898
	C6 - C5 - C4: 119.501	N32 - C31 - H34: 108.611
	C6 - C5 - H10: 119.575	N32 - C31 - C29: 109.965
	C4 - C5 - H10: 120.923	O20 - C19 - C21: 122.311
	C5 - C6 - C1: 119.564	C3 - S11 - O13: 117.578
	C6 - C1 - H7: 119.753	H37 - C30 - H38: 107.091
	C6 - C1 - C2: 120.740	H39 - C28 - C30: 109.774
	H7 - C1 - C2: 119.506	H40 - C28 - H39: 108.126
	C1 - C2 - H8: 120.544	N27 - C28 - H40: 108.568
	C1 - C2 - C3: 119.240	H38 - C30 - N32: 108.427
	N17 - C6 - C1: 117.074	C28 - C30 - N32: 110.391
	N17 - C6 - C5: 123.360	N32 - C31 - H33: 111.390
	C19 - N17 - C6: 129.355	H37 - C30 - N32: 111.310
	H24 - C21 - C19: 111.547	H18 - N17 - C6: 129.355
	C22 - C21 - C19: 113.545	H23 - C21 - H24: 106.531
	C22 - C21 - H24: 110.661	H36 - C29 - N27: 109.380
	C22 - C21 - H23: 107.788	S11 - N14 - H15: 109.713
	H26 - C22 - C21: 106.733	C3 - S11 - O12: 108.281
	H25 - C22 - C21: 107.383	H16 - N14 - H15: 110.576
	H26 - C22 - H25: 106.909	H18 - N17 - C19: 115.713
	H26 - C22 - N27: 107.818	H35 - C29 - N27: 108.974
	C22 - N27 - C28: 121.062	H23 - C21 - C19: 106.356
	C22 - N27 - C29: 119.718	C21 - C19 - N17: 114.088
	N27 - C28 - H39: 109.231	

Çizelge 4.24. 4-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b31yp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22311	C28 - C30: 1.53581
	H15 - N14: 1.01867	C3- C2: 1.39690
	H16 - N14: 1.01879	C31 - N32: 1.45976
	C28 - H40: 1.10155	C28 - N27: 1.45635
	H23 - C21: 1.10044	N17 - C6: 1.40555
	C21 - C22: 1.55123	C1 - H7: 1.08784
	N27 - C22: 1.44541	C1 - C2: 1.38703
	C22 - H26: 1.09874	C3 - S11: 1.78602
	H18 - N17: 1.01127	S11 - O13: 1.46684
	C19 - N17: 1.38337	S11 - N14: 1.70322
	C21 - C19: 1.52548	S11 - O12: 1.46652
	C5 - H10: 1.08041	C21 - H24: 1.09687
	C5 - C6: 1.40470	C22 - H25: 1.09476
	C29 - N27: 1.45302	H8 - C4: 1.08466
	C5 - C4: 1.39313	C28 - C31: 1.53736
	C4 - C3: 1.39453	C31 - H34: 1.09772
	C4 - H9: 1.08473	C31 - H33: 1.11248
	C41 - N32: 1.45330	C41 - H42: 1.09597
	C6 - C1: 1.40740	C30 - H38: 1.09737
	C41 - H43: 1.10888	C30 - H37: 1.10850
	C41 - H44: 1.09565	C29 - H35: 1.10158
	C28 - H39: 1.09317	C29 - H36: 1.09615
	N32 - C30: 1.46430	

BİLEŞİK 9: 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	313.372



Şekil 4.9. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.25. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{i₀K} (a.u): -1872.675439	LUMO enerjisi(eV): -1.789112
Toplam enerji _{i₂₉₈K} (a.u): -1872.63786	İyonizasyon potansiyeli _{i_Δ} (eV): 1.778321
Entalpi _{i₂₉₈K} (a.u): -1872.593322	İyonizasyon potansiyeli _{i_{HOMO}} (eV): 6.634215
Gibbs serbest enerji _{i₂₉₈K} (a.u): -1872.699921	Elektron efinitesi _{i_Δ} (eV): -6.456108
HOMO enerjisi(eV): -6.634215	Elektron efinitesi _{i_{LUMO}} (eV): -1.789112
Dipol moment(debye): 7.4624	Kutuplanırlık(a.u): 166.675891
Elektronegativite _{i_Δ} (eV): 4.137743	Küresel elektrofilisite _{i_Δ} (eV): 3.593287
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.152431	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.498786
Kimyasal sertlik _{i_Δ} (eV): 2.432451	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.465431

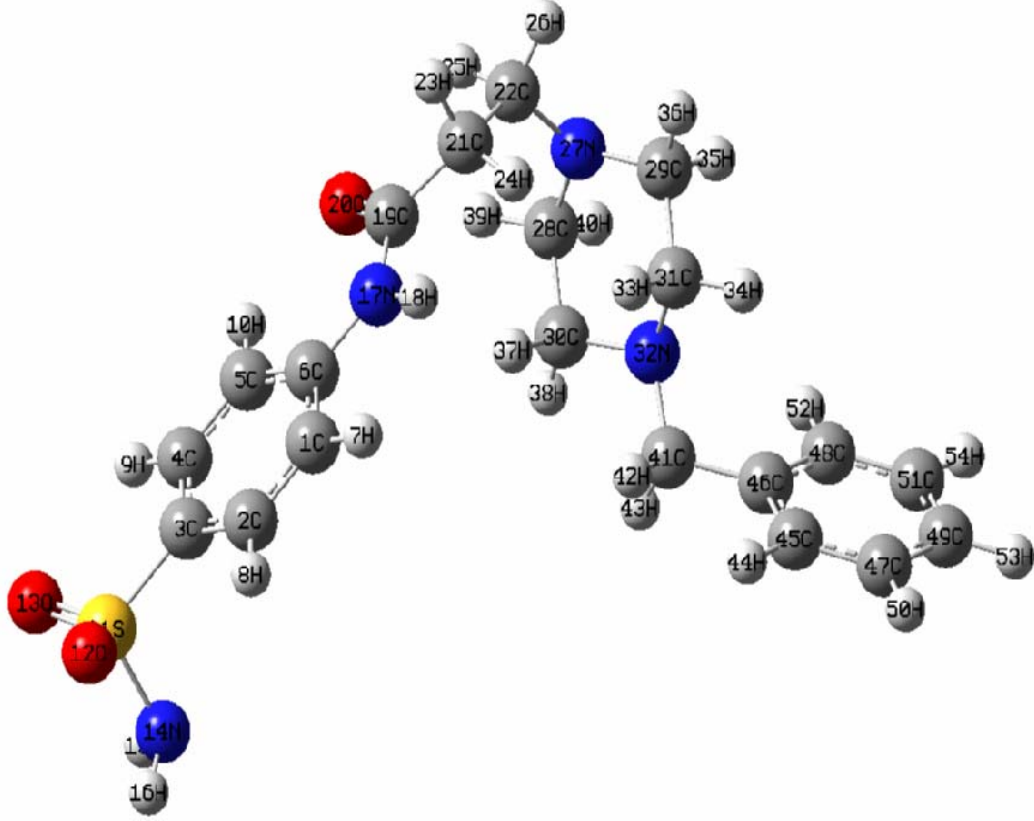
Çizelge 4.26. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H25 - C22 - N27: 108.325	C28 - C30 - H37: 111.087
	S11 - N14 - H15: 109.005	C28 - C30 - H36: 111.491
	H40 - C28 - C30: 110.603	N27 - C28 - C30: 111.577
	H32 - C31 - C29: 112.074	C28 - C30 - O40: 110.618
	O20 - C19 - N17: 124.373	C31 - C29 - H35: 110.162
	O12 - S11 - O13: 122.286	H38 - C28 - C30: 108.652
	O13 - S11 - N14: 107.255	N27 - C29 - H34: 108.154
	O12 - S11 - N14: 106.172	H38 - C28 - H39: 106.852
	S11 - N14 - H16: 108.383	N27 - C22 - H38: 108.954
	C3 - S11 - O12: 107.954	N27 - C22 - H39: 110.618
	C4 - C3 - S11: 119.858	C22 - N27 - C28: 119.081
	C2 - C3 - S11: 119.507	C22 - N27 - C29: 118.576
	C3 - C2 - H8: 120.013	H26 - C22 - N27: 106.694
	C5 - C4 - C3: 120.293	C21 - C22 - H26: 107.205
	C5 - C4 - H9: 119.938	C31 - C29 - H35: 110.162
	C31 - C29 - H35: 110.162	H35 - C29 - H34: 106.509
	C3 - C4 - H9: 119.762	C31 - C29 - N27: 113.187
	C2 - C3 - C4: 120.634	C29 - N27 - C28: 112.510
	C6 - C5 - C4: 119.590	H32 - C31 - H33: 107.979
	C6 - C5 - H10: 119.397	C21 - C22 - H25: 107.617
	C4 - C5 - H10: 121.013	O20 - C19 - C21: 121.091
	C5 - C6 - C1: 119.495	C3 - S11 - O13: 107.821
	C6 - C1 - H7: 119.434	H37 - C30 - H36: 107.824
	C6 - C1 - C2: 120.676	H39 - C28 - C30: 108.562
	H7 - C1 - C2: 119.887	H25 - C22 - H26: 106.385
	C1 - C2 - H8: 120.674	N27 - C29 - H35: 109.522
	C1 - C2 - C3: 119.304	C21 - C22 - N27: 119.883
	N17 - C6 - C1: 116.979	C19 - C21 - H23: 105.200
	N17 - C6 - C5: 123.518	H23 - C21 - C22: 107.066
	C19 - N17 - C6: 128.572	C19 - N17 - C21: 114.535
	H24 - C21 - C19: 111.973	H18 - N17 - C6: 115.432
	C22 - C21 - C19: 113.989	H23 - C21 - H24: 107.510
	C22 - C21 - H24: 110.628	H18 - N17 - C19: 114.971
	H37 - C30 - O40: 109.135	C30 - O40 - C31: 111.449
H36 - C30 - O40: 106.528	O40 - C31 - H32: 105.546	
O40 - C31 - C29: 110.963	O40 - C31 - H33: 109.502	
C31 - C29 - H34: 109.067		

Çizelge 4.27. 4-(3-Morpholinopropionylamino)-Benzensülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu
değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22488	C28 - C30: 1.54961
	H15 - N14: 1.01843	C3 - C2: 1.39669
	H16 - N14: 1.01843	C31 -H33: 1.10142
	C28 - H39: 1.10292	C28 - N27: 1.46257
	H23 - C21: 1.09530	N17 - C6: 1.40242
	C21 - C22: 1.56001	C1 - H7: 1.08733
	N27 - C22: 1.45311	C1 - C2: 1.38820
	C22 - H26: 1.09703	C3 - S11: 1.78468
	H18 - N17: 1.01915	S11 - O13: 1.46697
	C19 - N17: 1.38005	S11 - N14: 1.70560
	C21 - C19: 1.52588	S11 - O12: 1.46727
	C5 - H10: 1.08062	C21 - H24: 1.09449
	C5 - C6: 1.40647	C22 - H25: 1.09649
	C29 - N27: 1.45087	H8 - C2: 1.08464
	C5 - C4: 1.39186	C29 - C31: 1.55570
	C4 - C3: 1.39568	C31 - H32: 1.09392
	C4 - H9: 1.08493	O40 - C31: 1.43261
	C30 - H36: 1.09303	O40 - C30: 1.42934
	C6 - C1: 1.40859	C28 - H38: 1.09339
	C29 - H34: 1.09972	C30 - H37: 1.10022
	C29 - H35: 1.09519	

BİLEŞİK 10: 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	402.513



Şekil 4.10. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.28. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1620.132018	LUMO enerjisi(eV): -1.17009
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1620.105773	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 9.177874
Entalpi _{298K} (a.u): -1620.104828	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 5.44232
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1620.193082	Elektron efinitesi _A (eV): -4.087
HOMO enerjisi(eV): -5.44232	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.17009
Dipol moment(debye): 5.0246	Kutuplanırlık(a.u): 260.9599
Elektronegativite _A (eV): 6.632437	Küresel elektrofilisite _A (eV): 8.64079
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 6.61241	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 5.117229
Kimyasal sertlik _A (eV): 2.545437	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 4.27223

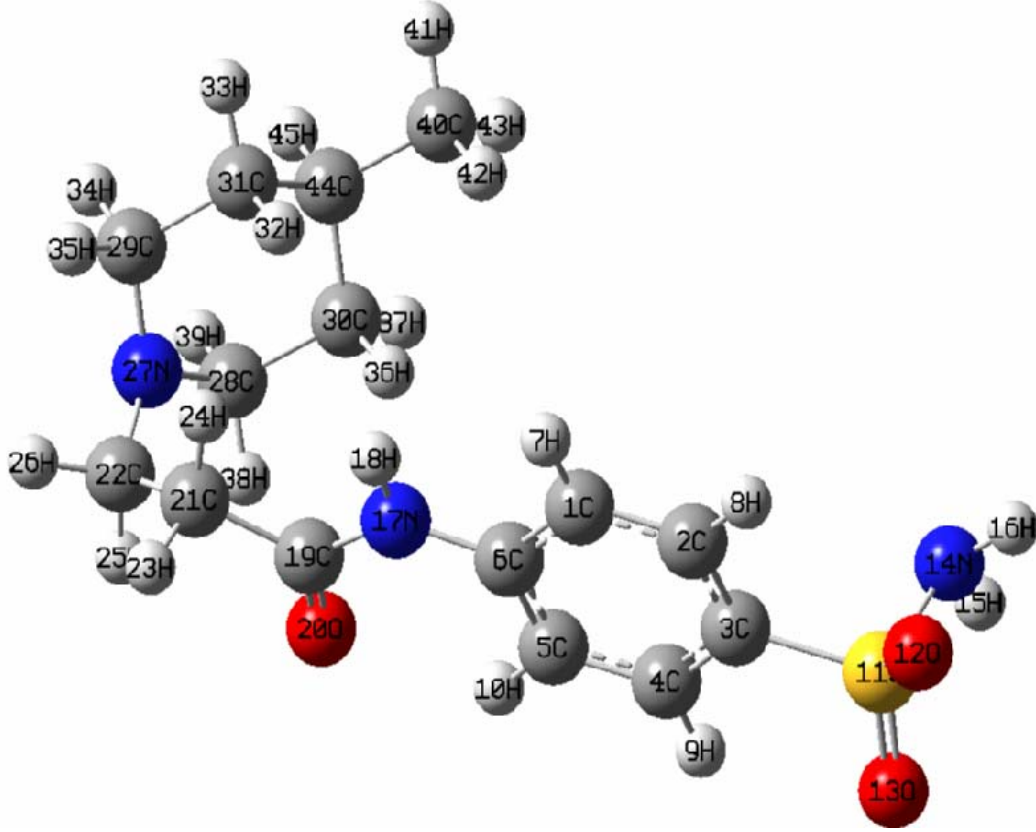
Çizelge 4.29. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzen Sülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H25 - C22 - N27: 108.226	C28 - C30 - H37: 110.169
	S11 - N14 - H15: 109.789	C31 - C29 - H36: 110.029
	H40 - C28 - C30: 107.367	C30 - N32 - C41: 112.252
	N32 - C31 - C29: 109.947	C28 - C30 - N32: 110.230
	O20 - C19 - N17: 123.450	H39 - C28 - C30: 109.957
	O12 - S11 - O13: 122.051	H38 - C30 - C28: 109.383
	O13 - S11 - N14: 108.818	N27 - C29 - H35: 108.717
	O12 - S11 - N14: 105.241	H38 - C30 - N32: 108.528
	S11 - N14 - H16: 107.970	N27 - C22 - H38: 108.954
	C3 - S11 - O12: 108.427	N27 - C29 - H36: 109.344
	C4 - C3 - S11: 119.814	C22 - N27 - C28: 120.457
	C2 - C3 - S11: 119.525	C22 - N27 - C29: 119.577
	C3 - C2 - H8: 120.224	H26 - C22 - N27: 107.337
	C5 - C4 - C3: 120.328	C21 - C22 - H26: 107.046
	C5 - C4 - H9: 120.066	C29 - C31 - H34: 109.669
	C31 - C29 - H35: 107.290	H33 - C31 - H34: 107.191
	C3 - C4 - H9: 119.600	C31 - C29 - N27: 113.851
	C2 - C3 - C4: 120.656	N27 - C29 - C30: 113.487
	C6 - C5 - C4: 119.487	N32 - C31 - H33: 110.970
	C6 - C5 - H10: 119.641	C21 - C22 - H25: 107.072
	C4 - C5 - H10: 120.871	O20 - C19 - C21: 122.350
	C5 - C6 - C1: 119.565	C3 - S11 - O13: 107.524
	C6 - C1 - H7: 119.714	H37 - C30 - H38: 101.111
	C6 - C1 - C2: 120.745	C31 - N32 - C41: 112.499
	H7 - C1 - C2: 119.540	H25 - C22 - H26: 106.930
	C1 - C2 - H8: 120.555	H34 - C31 - N32: 108.756
	C1 - C2 - C3: 119.215	C21 - C22 - N27: 119.612
	N17 - C6 - C1: 117.093	C19 - C21 - H23: 106.111
	N17 - C6 - C5: 123.341	H23 - C21 - C22: 107.814
	C19 - N17 - C6: 129.240	H42 - C41 - N32: 111.867
	H24 - C21 - C19: 111.540	H18 - N17 - C6: 114.975
	C22 - C21 - C19: 113.461	H23 - C21 - H24: 106.598
	C22 - C21 - H24: 110.893	H18 - N17 - C19: 115.779
	H37 - C30 - N32: 111.338	C30 - N32 - C31: 110.598
	H43 - C41 - N32: 106.936	H40 - C28 - N27: 108.491
	H42 - C41 - H43: 106.068	H40 - C28 - H39: 108.093
	C29 - C31 - H33: 110.249	H36 - C29 - H35: 107.387
	C46 - C41 - N32: 113.381	C46 - C48 - H52: 118.794
	C46 - C41 - H43: 109.004	C46 - C45 - H44: 119.423
	C46 - C41 - H42: 109.266	C3 - S11 - N14: 103.231
	C46 - C41 - C45: 120.792	H15 - N14 - H16: 110.537
	C46 - C41 - C48: 120.472	C46 - C45 - C47: 120.840
C45 - C46 - C48: 118.703	C49 - C47 - C45: 120.026	
C46 - C48 - C51: 120.606	C51 - C49 - C47: 119.575	
C48 - C51 - C49: 120.249	C51 - C49 - H53: 120.207	
H52 - C48 - C51: 120.595	C48 - C51 - H54: 119.758	
H54 - C51 - C49: 119.993	H53 - C49 - C47: 120.218	
C49 - C47 - H50: 120.160	C45 - C47 - H50: 119.812	
H44 - C45 - C47: 119.738		

Çizelge 4.30. 4-(3-Benzylpiperazinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22311	C28 - C30: 1.53693
	H15 - N14: 1.01874	C3 - C2: 1.39693
	H16 - N14: 1.01890	C31 -H33: 1.11143
	C28 - H39: 1.09324	C28 - N27: 1.45659
	H23 - C21: 1.10055	N17 - C6: 1.40587
	C21 - C22: 1.55222	C49 - H53: 1.08685
	N27 - C22: 1.44676	C1 - C2: 1.38720
	C22 - H26: 1.09752	C3 - S11: 1.78644
	H18 - N17: 1.01139	S11 - O13: 1.46707
	C19 - N17: 1.38341	S11 - N14: 1.70262
	C21 - C19: 1.52670	S11 - O12: 1.46634
	C5 - H10: 1.08040	C21 - H24: 1.09642
	C5 - C6: 1.40471	C22 - H25: 1.09531
	C29 - N27: 1.45426	H8 - C2: 1.08470
	C5 - C4: 1.39308	C29 - C31: 1.53690
	C4 - C3: 1.39422	C31 - N32: 1.46301
	C4 - H9: 1.08471	H34 - C31: 1.09530
	C30 - N32: 1.46492	H40 - C28: 1.10132
	C6 - C1: 1.40754	C30 - H38: 1.09716
	C41 - N32: 1.46135	C30 - H37: 1.10820
	C1 - H7: 1.08797	C29 - H35: 1.10139
	C29 - H36: 1.09602	C49 - C51: 1.39761
	C41 - H42: 1.10900	C47 - C49: 1.39490
	C41 - H43: 1.09881	C47 - C45: 1.39690
	C41 - C46: 1.51826	C46 - C45: 1.39887
	C48 - C46: 1.40192	C47 - H50: 1.08703
	C48 - C51: 1.39422	C45 - H44: 1.08819
	C48 - H52: 1.08630	C51 - H54: 1.08714

BİLEŞİK 11: 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	325.427



Şekil 4.11. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.31. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{10K} (a.u): -1373.130394	LUMO enerjisi(eV): -1.115675
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1373.108243	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 3.181464
Entalpi _{298K} (a.u): -1373.107299	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 5.251838
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1373.184985	Elektron efinitesi _A (eV): -9.839605
HOMO enerjisi(eV): -5.251838	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.115675
Dipol moment(debye): 5.2198	Kutuplanırlık(a.u): 204.558
Elektronegativite _A (eV): 6.510534	Küresel elektrofilisite _A (eV): 6.375602
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.201756	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 2.478442
Kimyasal sertlik _A (eV): 3.329070	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.068081

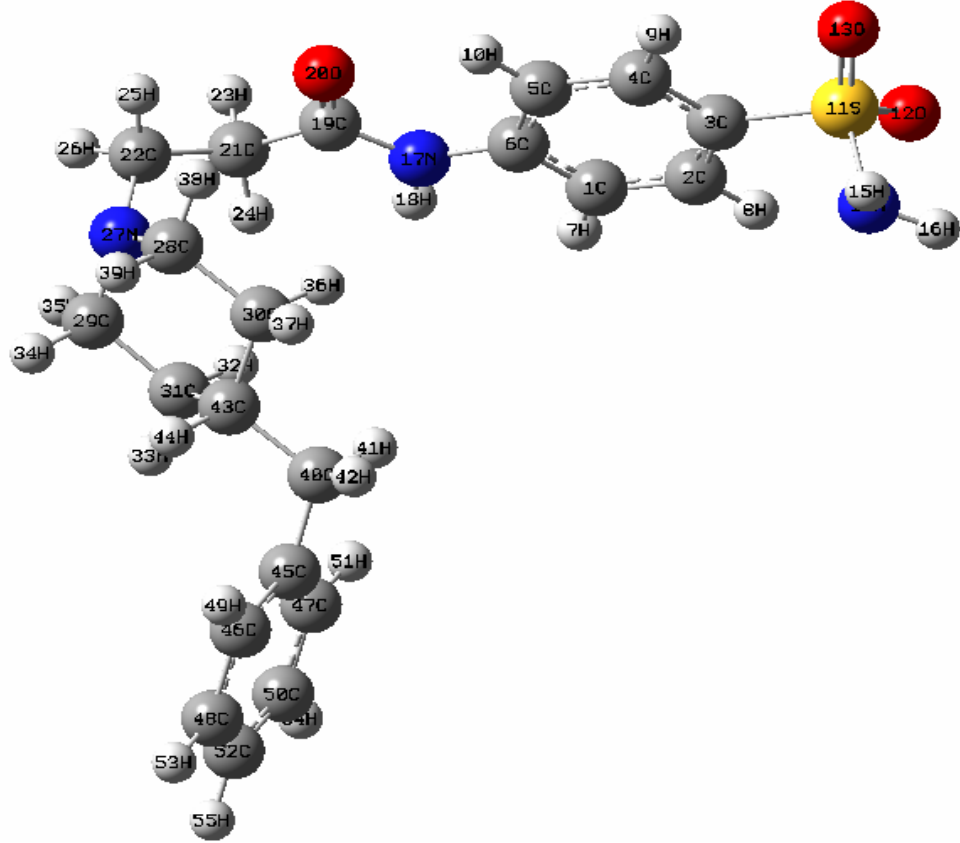
Çizelge 4.32. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonaminin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H25 - C22 - N27: 108.298	C28 - C30 - H37: 109.337
	S11 - N14 - H15: 109.452	C31 - C29 - H34: 107.748
	H41 - C40 - H42: 107.695	H36 - C30 - C28: 109.891
	H32 - C31 - C29: 109.996	H38 - C28 - C30: 110.371
	O20 - C19 - N17: 123.550	H39 - C28 - C30: 108.874
	O12 - S11 - O13: 122.304	C44 - C30 - H36: 109.313
	O13 - S11 - N14: 107.915	N27 - C29 - H34: 108.733
	O12 - S11 - N14: 105.840	C40 - C44 - C30: 112.115
	S11 - N14 - H16: 108.338	C31 - C44 - C30: 109.541
	C3 - S11 - O12: 108.980	N27 - C29 - H35: 108.816
	C4 - C3 - S11: 119.916	C22 - N27 - C28: 120.829
	C2 - C3 - S11: 119.540	C22 - N27 - C29: 119.319
	C3 - C2 - H8: 120.179	H26 - C22 - N27: 107.976
	C5 - C4 - C3: 120.318	C21 - C22 - H26: 106.692
	C5 - C4 - H9: 119.960	H45 - C44 - C31: 107.227
	C31 - C29 - H35: 110.752	H33 - C31 - H32: 106.799
	C3 - C4 - H9: 119.715	C31 - C29 - N27: 114.023
	C2 - C3 - C4: 120.632	N27 - C28 - C30: 114.127
	C6 - C5 - C4: 119.507	H45 - C44 - C30: 107.559
	C6 - C5 - H10: 119.573	C21 - C22 - H25: 107.332
	C4 - C5 - H10: 120.919	O20 - C19 - C21: 122.240
	C5 - C6 - C1: 119.557	C3 - S11 - O13: 107.605
	C6 - C1 - H7: 119.763	H37 - C30 - H36: 106.603
	C6 - C1 - C2: 120.741	H45 - C44 - C40: 108.013
	H7 - C1 - C2: 119.540	H25 - C22 - H26: 106.926
	C1 - C2 - H8: 120.574	C40 - C44 - C31: 112.149
	C1 - C2 - C3: 119.240	C21 - C22 - N27: 119.035
	N17 - C6 - C1: 117.124	C19 - C21 - H23: 106.306
	N17 - C6 - C5: 123.316	H23 - C21 - C22: 107.810
	C19 - N17 - C6: 129.287	N27 - C28 - H39: 108.297
	H24 - C21 - C19: 111.708	H18 - N17 - C6: 114.948
	C22 - C21 - C19: 113.429	H23 - C21 - H24: 106.543
	C22 - C21 - H24: 110.634	H18 - N17 - C19: 115.571
	H37 - C30 - C44: 110.116	C29 - N27 - C28: 114.144
	H43 - C40 - H41: 107.874	H40 - C28 - N27: 108.491
	H42 - C40 - H43: 107.483	H40 - C28 - H39: 108.093
	C29 - C31 - H33: 109.626	H36 - C29 - H35: 107.387
	H42 - C40 - C44: 111.022	C44 - C31 - C29: 110.998
	H43 - C40 - C44: 111.235	H34 - C29 - H35: 106.476
	H41 - C40 - C44: 111.353	C3 - S11 - N14: 103.712
C44 - C31 - H33: 110.276	H15 - N14 - H16: 110.718	
C44 - C31 - H32: 109.050	N27 - C28 - H38: 108.706	
H39 - C28 - H38: 107.224	C21 - C19 - N17: 114.183	

Çizelge 4.33. 4-(3-Methylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22296	C28 - C30: 1.54102
	H15 - N14: 1.01840	C3 - C2: 1.39654
	H16 - N14: 1.01848	C31 -H33: 1.09915
	C28 - H39: 1.10413	C28 - N27: 1.45760
	H23 - C21: 1.10058	N17 - C6: 1.40594
	C21 - C22: 1.55209	C44 - C40: 1.53197
	N27 - C22: 1.44483	C1 - C2: 1.38756
	C22 - H26: 1.09880	C3 - S11: 1.78647
	H18 - N17: 1.01123	S11 - O13: 1.46677
	C19 - N17: 1.38396	S11 - N14: 1.70250
	C21 - C19: 1.52500	S11 - O12: 1.46683
	C5 - H10: 1.08041	C21 - H24: 1.09683
	C5 - C6: 1.40500	C22 - H25: 1.09473
	C29 - N27: 1.45408	H8 - C2: 1.08462
	C5 - C4: 1.39277	C29 - C31: 1.54161
	C4 - C3: 1.39476	C31 - C44: 1.53922
	C4 - H9: 1.08477	H32 - C31: 1.10068
	C30 - C44: 1.53872	C40 - H42: 1.09782
	C6 - C1: 1.40695	C30 - H36: 1.09835
	C40 - H41: 1.09697	C30 - H37: 1.09881
	C1 - H7: 1.08788	C29 - H35: 1.09649
	C29 - H34: 1.10411	C40 - H43: 1.09692
	C44 - H45: 1.10285	C28 - H38: 1.09352

BİLEŞİK 12: 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	$C_{21}H_{27}N_3O_3S$	401.525



Şekil 4.12. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.34. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{10K} (a.u): -1604.097742	LUMO enerjisi(eV): -1.142887
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1604.071265	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 4.360849
Entalpi _{298K} (a.u): -1604.070321	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 5.442320
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1604.159648	Elektron efinitesi _A (eV): -11.149354
HOMO enerjisi(eV): -5.442320	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.142887
Dipol moment(debye): 5.3093	Kutuplanırlık(a.u): 262.857
Elektronegativite _A (eV): 7.755101	Küresel elektrofilisite _A (eV): 8.859329
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.292603	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 2.251550
Kimyasal sertlik _A (eV): 3.394252	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.149716

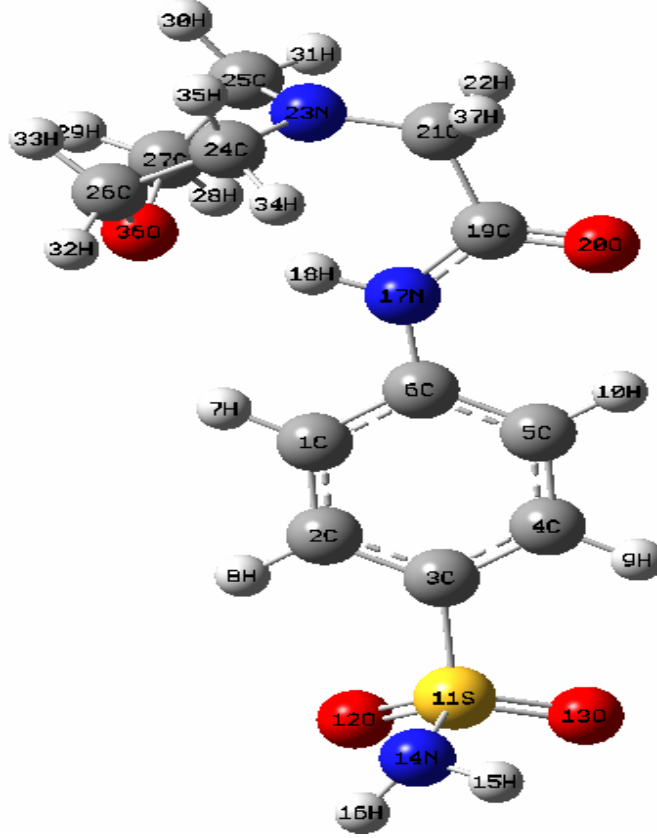
Çizelge 4.35. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H25 - C22 - N27: 108.363	C28 - C30 - H37: 109.336
	S11 - N14 - H15: 109.785	C43 - C30 - H36: 109.290
	H55 - C52 - C48: 120.246	C43 - C30 - H37: 110.176
	H32 - C31 - C43: 109.154	C30 - C43 - C40: 111.444
	O20 - C19 - N17: 123.433	C31 - C43 - C40: 113.035
	O12 - S11 - O13: 122.046	C43 - C40 - H44: 107.565
	O13 - S11 - N14: 108.779	N27 - C29 - H35: 108.787
	O12 - S11 - N14: 105.272	C43 - C40 - H41: 108.857
	S11 - N14 - H16: 108.009	C43 - C40 - H42: 108.057
	C3 - S11 - O12: 108.435	C43 - C40 - C45: 114.496
	C4 - C3 - S11: 119.801	C22 - N27 - C28: 120.148
	C2 - C3 - S11: 119.538	C22 - N27 - C29: 119.341
	C3 - C2 - H8: 120.234	H26 - C22 - N27: 107.487
	C5 - C4 - C3: 120.332	C21 - C22 - H26: 106.995
	C5 - C4 - H9: 120.070	C29 - C31 - H32: 109.982
	H34 - C29 - H35: 106.505	H33 - C31 - H32: 106.787
	C3 - C4 - H9: 119.592	C31 - C29 - N27: 113.851
	C2 - C3 - C4: 120.657	N27 - C29 - C31: 114.543
	C6 - C5 - C4: 119.481	C43 - C31 - H33: 110.483
	C6 - C5 - H10: 119.641	C21 - C22 - H25: 107.079
	C4 - C5 - H10: 120.888	O20 - C19 - C21: 122.411
	C5 - C6 - C1: 119.568	C3 - S11 - O13: 107.524
	C6 - C1 - H7: 119.719	H37 - C30 - H36: 106.601
	C6 - C1 - C2: 120.747	H41 - C40 - C45: 109.601
	H7 - C1 - C2: 119.532	H25 - C22 - H26: 106.900
	C1 - C2 - H8: 120.551	H42 - C40 - C45: 109.279
	C1 - C2 - C3: 119.210	C21 - C22 - N27: 119.408
	N17 - C6 - C1: 117.095	C19 - C21 - H23: 106.142
	N17 - C6 - C5: 123.336	H23 - C21 - C22: 107.892
	C19 - N17 - C6: 129.249	H49 - C46 - C45: 119.327
	H24 - C21 - C19: 111.520	H18 - N17 - C6: 114.951
	C22 - C21 - C19: 113.498	H23 - C21 - H24: 106.565
	C22 - C21 - H24: 110.805	H18 - N17 - C19: 115.772
	H34 - C29 - N27: 108.421	H51 - C47 - C45: 119.279
	H38 - C28 - N27: 108.778	C48 - C46 - C45: 121.076
	H42 - C40 - H41: 106.217	C48 - C52 - C50: 119.467
	C29 - C31 - C43: 110.757	H36 - C29 - H35: 107.387
	H39 - C28 - N27: 108.246	C46 - C48 - H53: 119.788
	H38 - C28 - H39: 107.254	C40 - C45 - H44: 120.452
	C28 - N27 - C29: 113.709	C3 - S11 - N14: 103.240
N17 - C19 - C21: 114.124	H15 - N14 - H16: 110.554	
C31 - C43 - H44: 107.408	C47 - C52 - C50: 120.114	
C30 - C43 - H44: 107.639	C48 - C46 - H49: 119.596	
C46 - C48 - C52: 120.144	H51 - C47 - C50: 119.619	
C31 - C43 - C30: 109.509	H53 - C48 - C52: 120.067	
C43 - C30 - C28: 111.320	H54 - C50 - C47: 119.767	
C30 - C28 - N27: 114.056	H54 - C50 - C52: 120.119	
C28 - C30 - H36: 110.005	C45 - C47 - C50: 121.107	
C40 - C45 - C47: 121.448	H55 - C52 - C50: 120.286	

Çizelge 4.36. 4-(3-Benzylpiperidinopropionylamino)-Benzensulfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22281	C28 - C30: 1.54170
	H15 - N14: 1.01873	C3 - C2: 1.39689
	H16 - N14: 1.01888	C31 -H33: 1.09719
	C28 - H39: 1.10365	C29 - N27: 1.45537
	H23 - C21: 1.10053	N17 - C6: 1.40597
	C21 - C22: 1.55228	H49 - C46: 1.08824
	N27 - C22: 1.44597	C1 - C2: 1.38722
	C22 - H26: 1.09752	C3 - S11: 1.78644
	H18 - N17: 1.01137	S11 - O13: 1.46709
	C19 - N17: 1.38415	S11 - N14: 1.70258
	C21 - C19: 1.52657	S11 - O12: 1.46635
	C5 - H10: 1.08041	C21 - H24: 1.09640
	C5 - C6: 1.40468	C22 - H25: 1.09539
	C29 - N27: 1.45754	H8 - C2: 1.08470
	C5 - C4: 1.39306	C29 - C31: 1.54211
	C4 - C3: 1.39423	C31 - C43: 1.53880
	C4 - H9: 1.08470	C43 - C30: 1.53903
	C31 - H32: 1.10100	C40 - C45: 1.51512
	C6 - C1: 1.40753	C30 - H36: 1.09886
	C28 - H38: 1.09340	C30 - H37: 1.09887
	C1 - H7: 1.08800	C29 - H35: 1.09632
	C29 - H34: 1.10364	H54 - C50: 1.08710
	C40 - H42: 1.09888	C47 - C50: 1.39662
	C40 - C43: 1.54632	C47 - C45: 1.40089
	C40 - H41: 1.09865	C46 - C45: 1.40299
	C48 - C46: 1.39448	C47 - H51: 1.08801
	C48 - C52: 1.39686	C43 - H44: 1.08819
	C48 - H53: 1.08707	C51 - H54: 1.10250
	H55 - C52: 1.08673	C50 - C52: 1.39497

BİLEŞİK 13: 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	299.345



Şekil 4.13. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.37. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{i0K} (a.u): -1330.469587	LUMO enerjisi(eV): -0.897982
Toplam enerji _{i298K} (a.u): -1330.450482	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 1.207269
Entalpi _{i298K} (a.u): -1330.449538	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 5.768859
Gibbs serbest enerji _{i298K} (a.u): -1330.519285	Elektron efinitesi _A (eV): -7.935201
HOMO enerjisi(eV): -5.768859	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -0.897982
Dipol moment(debye): 7.6717	Kutuplanırlık(a.u): 125.364667
Elektronegativite _A (eV): 4.571235	Küresel elektrofilisite _A (eV): 3.105885
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.333420	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 2.281250
Kimyasal sertlik _A (eV): 3.363966	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.435438

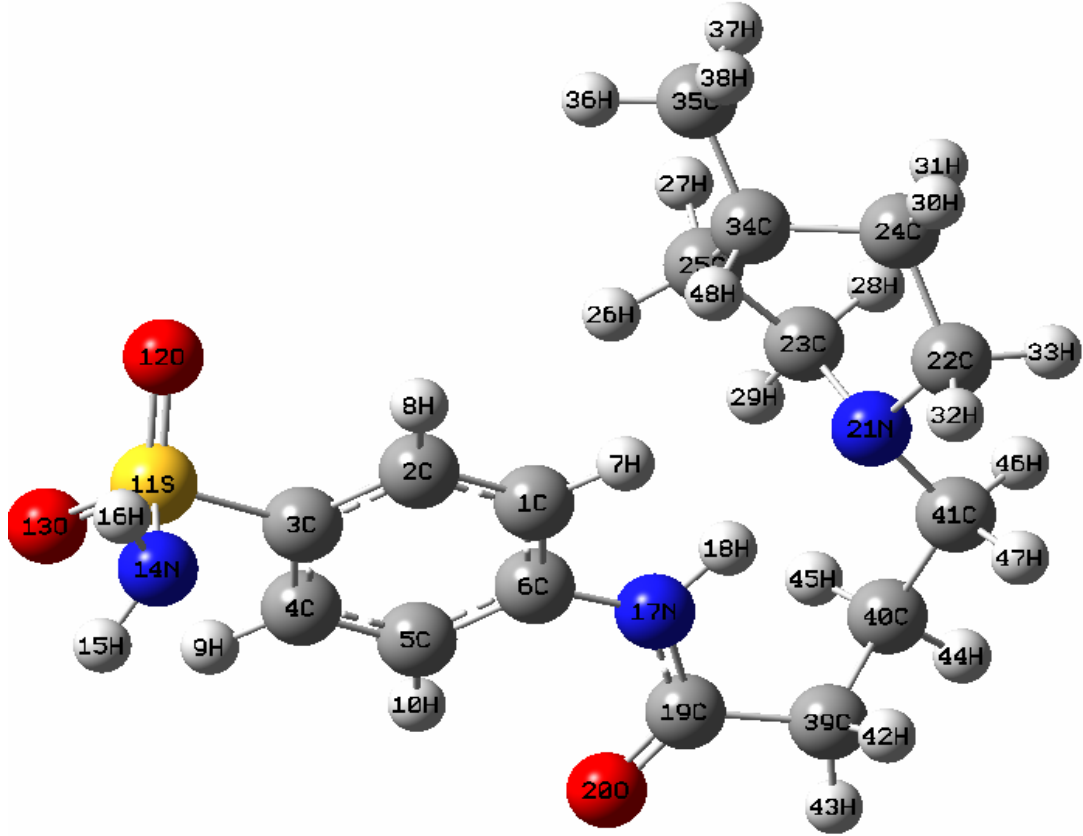
Çizelge 4.38. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensulfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	H33 - C29 - H32: 107.879	N23 - C24 - C26: 106.619
	S11 - N14 - H15: 109.682	C24 - C26 - O36: 109.667
	H23 - C21 - C22: 107.892	H35 - C24 - C26: 109.314
	N17 - C19 - C21: 115.877	H34 - C24 - C26: 109.474
	O20 - C19 - N17: 125.344	H32 - C24 - C26: 111.437
	O12 - S11 - O13: 121.835	H33 - C24 - C26: 111.321
	O13 - S11 - N14: 108.864	H33 - C26 - O36: 109.571
	O12 - S11 - N14: 105.033	H32 - C26 - O36: 106.832
	S11 - N14 - H16: 107.733	C26 - O36 - C27: 111.224
	C3 - S11 - O12: 108.664	O36 - C27 - H29: 109.595
	C4 - C3 - S11: 119.782	O36 - C27 - H28: 105.262
	C2 - C3 - S11: 119.531	H29 - C27 - H28: 108.397
	C3 - C2 - H8: 120.153	O36 - C27 - C25: 110.491
	C5 - C4 - C3: 120.250	C27 - C25 - N23: 111.433
	C5 - C4 - H9: 120.123	H28 - C27 - C25: 111.917
	H34 - C24 - H35: 106.998	H29 - C27 - C25: 110.995
	C3 - C4 - H9: 119.622	C27 - C25 - H30: 109.362
	C2 - C3 - C4: 120.683	C27 - C25 - H31: 110.203
	C6 - C5 - C4: 119.524	H15 - N14 - H16: 110.389
	C6 - C5 - H10: 119.516	C19 - C21 - H37: 105.062
	C4 - C5 - H10: 120.959	C19 - C21 - H22: 105.586
	C5 - C6 - C1: 119.653	C19 - C21 - N23: 120.542
	C6 - C1 - H7: 119.388	N23 - C24 - H35: 112.445
	C6 - C1 - C2: 120.561	H30 - C25 - H31: 106.518
	H7 - C1 - C2: 120.050	N23 - C25 - H30: 109.699
	C1 - C2 - H8: 120.517	N23 - C24 - H34: 108.927
	C1 - C2 - C3: 119.324	C21 - N23 - C24: 120.440
	N17 - C6 - C1: 119.862	C24 - N23 - C25: 115.123
	N17 - C6 - C5: 123.483	N23 - C25 - H31: 109.502
	O20 - C19 - C21: 118.779	H37 - C21 - H22: 105.207
	C3 - S11 - O13: 107.662	H37 - C21 - N23: 110.166
	H18 - N17 - C6: 115.116	H22 - C21 - N23: 109.180
	H18 - N17 - C19: 116.506	C21 - N23 - C25: 122.423
C3 - S11 - N14: 103.263		

Çizelge 4.39. 4-(2-Morpholinoethanoylamino)-Benzensulfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu
değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22380	H33 - C26: 1.09988
	H15 - N14: 1.01886	C3 - C2: 1.39772
	H16 - N14: 1.01902	H32 - C26: 1.09287
	C21 - H22: 1.09630	C27 - O36: 1.43517
	C21 - H37: 1.09820	N17 - C6: 1.40479
	C21 - N23: 1.44065	C27 - H29: 1.10030
	C24 - N23: 1.45429	C1 - C2: 1.38709
	C24 - H35: 1.10516	C3 - S11: 1.78443
	H18 - N17: 1.02036	S11 - O13: 1.46769
	C19 - N17: 1.37251	S11 - N14: 1.70467
	C21 - C19: 1.55028	S11 - O12: 1.46683
	C5 - H10: 1.08066	C27 - H28: 1.09379
	C5 - C6: 1.40499	C27 - C25: 1.55596
	C24 - H34: 1.09606	H8 - C2: 1.08481
	C5 - C4: 1.39315	H30 - C25: 1.10178
	C4 - C3: 1.39453	H31 - C25: 1.09394
	C4 - H9: 1.08477	N23 - C25: 1.44663
	C24 - C26: 1.54776	O36 - C26: 1.42796
	C6 - C1: 1.40910	C1 - H7: 1.08687

BİLEŞİK 14: 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	$C_{16}H_{25}N_3O_3S$	339.454



Şekil 4.14. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.40. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1412.414193	LUMO enerjisi(eV): -0.870771
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1412.390966	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 3.445696
Entalpi _{298K} (a.u): -1412.390022	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.177033
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1412.470090	Elektron efinitesi _A (eV): -10.401361
HOMO enerjisi(eV): -6.177033	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -0.870771
Dipol moment(debye): 6.7593	Kutuplanırlık(a.u): 215.45
Elektronegativite _A (eV): 6.923528	Küresel elektrofilisite _A (eV): 6.8915402
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.523902	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 2.366996
Kimyasal sertlik _A (eV): 3.477832	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.623131

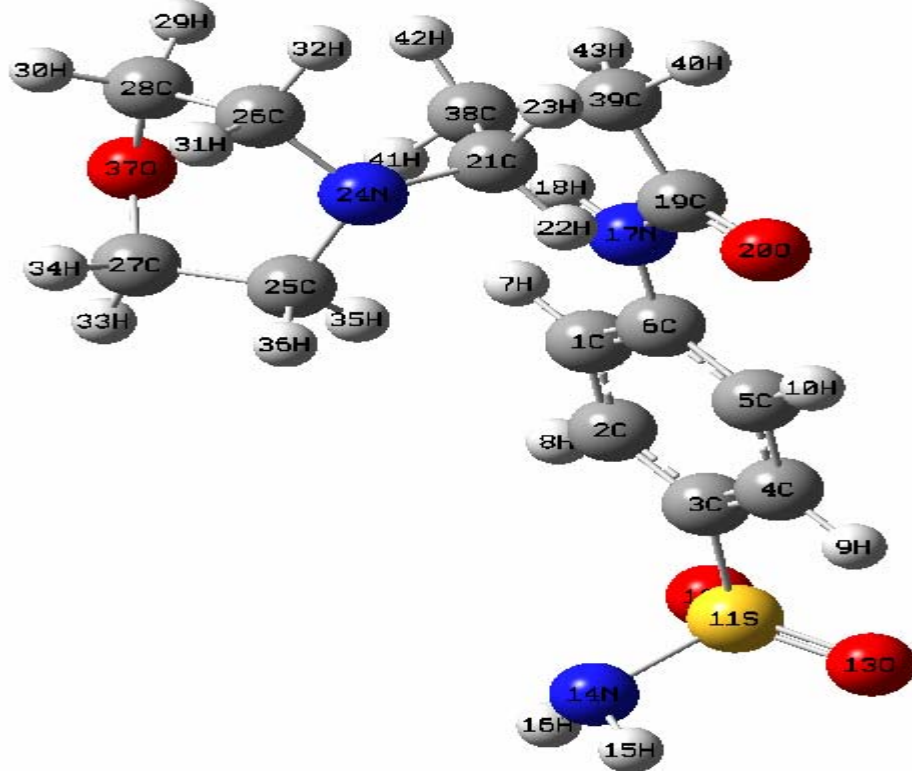
Çizelge 4.41. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensulfonaminin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	C25 - C23 - H28: 110.531	N21 - C22 - H32: 107.542
	S11 - N14 - H15: 109.840	N21 - C22 - H33: 110.034
	N17 - C19 - C39: 115.017	H29 - C23 - H28: 106.316
	C39 - C19 - O20: 120.953	N21 - C23 - C25: 111.447
	O20 - C19 - N17: 123.994	H29 - C23 - C25: 109.540
	O12 - S11 - O13: 121.710	H32 - C22 - C24: 110.323
	O13 - S11 - N14: 109.194	H33 - C22 - C24: 108.498
	O12 - S11 - N14: 104.877	N21 - C22 - C24: 113.458
	S11 - N14 - H16: 107.707	C22 - C24 - C34: 111.992
	C3 - S11 - O12: 108.741	C24 - C34 - C25: 109.152
	C4 - C3 - S11: 119.924	C34 - C25 - C23: 112.775
	C2 - C3 - S11: 119.471	C23 - C25 - H27: 107.952
	C3 - C2 - H8: 120.192	C23 - C25 - H26: 110.022
	C5 - C4 - C3: 120.254	H26 - C25 - H27: 106.495
	C5 - C4 - H9: 120.116	H27 - C25 - C34: 109.898
	C19 - C39 - H42: 108.647	H33 - C22 - H32: 106.780
	C3 - C4 - H9: 119.620	H26 - C25 - C34: 109.496
	C2 - C3 - C4: 120.604	C25 - C34 - H48: 108.075
	C6 - C5 - C4: 119.795	H48 - C34 - C24: 107.255
	C6 - C5 - H10: 119.483	C34 - C24 - H30: 110.881
	C4 - C5 - H10: 120.721	C34 - C24 - H31: 108.969
	C5 - C6 - C1: 119.147	C3 - S11 - O13: 107.660
	C6 - C1 - H7: 119.277	H31 - C24 - H30: 106.146
	C6 - C1 - C2: 120.983	H41 - C40 - H45: 111.224
	H7 - C1 - C2: 119.731	C22 - C24 - H31: 109.926
	C1 - C2 - H8: 120.595	H44 - C40 - H45: 105.317
	C1 - C2 - C3: 119.212	C22 - C24 - H30: 108.760
	N17 - C6 - C1: 117.437	C35 - C34 - C25: 112.014
	N17 - C6 - C5: 123.414	C35 - C34 - H48: 107.597
	C19 - N17 - C6: 129.823	C24 - C34 - C35: 112.529
	C19 - C39 - H43: 104.278	H18 - N17 - C6: 116.919
	H42 - C39 - H43: 106.970	H37 - C34 - C35: 110.956
	C19 - C39 - C40: 117.477	H18 - N17 - C19: 116.247
	H42 - C39 - C40: 109.437	H38 - C34 - C35: 111.386
	H43 - C39 - C40: 109.478	H36 - C34 - C35: 111.098
	H45 - C40 - C39: 110.216	H38 - C35 - H36: 107.781
	H44 - C40 - C39: 107.223	H38 - C35 - H37: 107.794
	C39 - C40 - C41: 116.366	H37 - C35 - H36: 107.659
	H44 - C40 - C41: 105.702	H55 - C52 - C50: 120.286
	C40 - C41 - N21: 116.691	C3 - S11 - N14: 103.133
H47 - C41 - H46: 106.235	H15 - N14 - H16: 110.364	
H47 - C41 - C40: 107.955	C41 - N21 - C22: 108.969	
H46 - C41 - C40: 108.678	C41 - N21 - C23: 111.698	
H47 - C41 - N21: 107.222	N21 - C23 - H29: 108.666	
H46 - C41 - N21: 109.556	N21 - C23 - H28: 110.190	

Çizelge 4.42. 4-(4-Methylpiperidinobutanoylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b31yp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22415	C35 - H38: 1.09660
	H15 - N14: 1.01899	C3 - C2: 1.39697
	H16 - N14: 1.01915	C35 - H37: 1.09772
	N21 - C41: 1.47382	C35 - H36: 1.09622
	H47 - C41: 1.09753	N17 - C6: 1.40435
	H46 - C41: 1.10700	C35 - C34: 1.53202
	C40 - C41: 1.53574	C1 - C2: 1.38761
	H44 - C40: 1.09705	C3 - S11: 1.78394
	H18 - N17: 1.02855	S11 - O13: 1.46774
	C19 - N17: 1.37895	S11 - N14: 1.70410
	H45 - C40: 1.09653	S11 - O12: 1.46690
	C5 - H10: 1.08016	C34 - H48: 1.09786
	C5 - C6: 1.40628	C25 - C34: 1.54976
	C39 - C40: 1.54686	H8 - C2: 1.08480
	C5 - C4: 1.39278	C24 - C34: 1.53246
	C4 - C3: 1.39503	C23 - C25: 1.53908
	C4 - H9: 1.08481	C22 - C24: 1.53692
	C39 - H43: 1.09240	C25 - H26: 1.09580
	C6 - C1: 1.40838	C25 - H27: 1.09792
	C39 - H42: 1.09947	C23 - H28: 1.10622
	C1 - H7: 1.08572	C23 - N21: 1.47423
	C23 - H29: 1.09349	C22 - N21: 1.48985
	C39 - C19: 1.52953	C22 - H33: 1.10303
	C24 - H30: 1.09682	C22 - H32: 1.09760
	C24 - H31: 1.09855	

BİLEŞİK 15: 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	327.399



Şekil 4.15. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.43. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1409.032111	LUMO enerjisi(eV): -2.476555
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1409.010263	İyonizasyon potansiyeli _Δ (eV): 1.355899
Entalpi _{298K} (a.u): -1409.009318	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 5.605589
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1409.087437	Elektron efinitesi _Δ (eV): -6.690842
HOMO enerjisi(eV): -5.605589	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -2.476555
Dipol moment(debye): 5.9426	Kutuplanırlık(a.u): 196.910333
Elektronegativite _Δ (eV): 4.023370	Küresel elektrofilisite _Δ (eV): 3.034242
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.041072	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 5.218947
Kimyasal sertlik _Δ (eV): 2.667471	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 1.564517

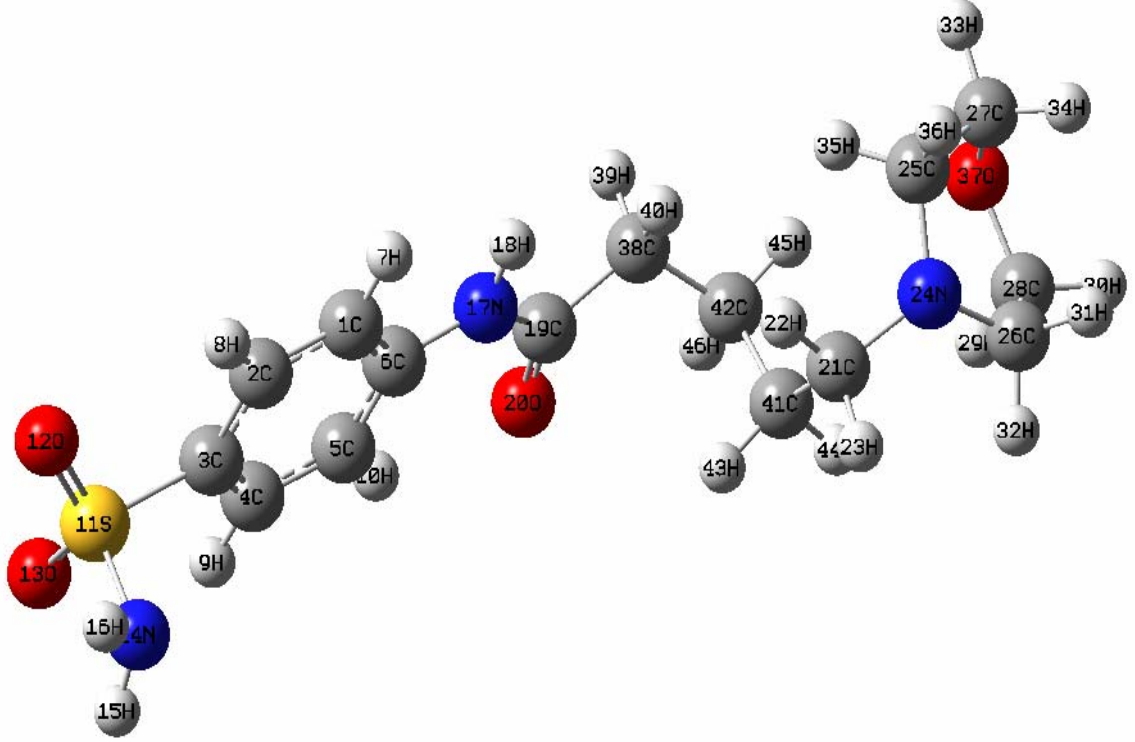
Çizelge 4.44. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	C19 - C39 - H43: 110.433	C38 - C21 - H23: 108.419
	S11 - N14 - H15: 109.583	H22 - C21 - H23: 105.776
	C19 - C39 - H40: 106.799	H22 - C21 - N24: 107.426
	H40 - C39 - H43: 107.437	H23 - C21 - N24: 107.627
	C19 - C39 - C38: 112.168	C21 - N24 - C25: 116.600
	O12 - S11 - O13: 122.183	C21 - N24 - C26: 117.748
	O13 - S11 - N14: 108.342	N24 - C25 - H35: 108.682
	O12 - S11 - N14: 105.495	N24 - C25 - H36: 110.733
	S11 - N14 - H16: 108.085	H36 - C25 - H35: 106.850
	C3 - S11 - O12: 108.222	C27 - C25 - H35: 109.337
	C4 - C3 - S11: 119.913	C27 - C25 - H36: 109.145
	C2 - C3 - S11: 119.427	H34 - C27 - H33: 107.463
	C3 - C2 - H8: 120.134	C25 - C27 - H33: 111.097
	C5 - C4 - C3: 120.313	C25 - C27 - H34: 110.936
	C5 - C4 - H9: 119.984	C25 - C27 - O37: 110.218
	C38 - C39 - H43: 109.661	H33 - C27 - O37: 106.809
	C3 - C4 - H9: 119.696	H34 - C27 - O37: 110.203
	C2 - C3 - C4: 120.657	C27 - O37 - C28: 111.103
	C6 - C5 - C4: 119.496	O37 - C28 - H30: 109.970
	C6 - C5 - H10: 119.516	O37 - C28 - H29: 105.522
	C4 - C5 - H10: 120.984	O20 - C19 - C39: 122.679
	C5 - C6 - C1: 119.561	C3 - S11 - O13: 107.596
	C6 - C1 - H7: 119.733	H30 - C28 - H29: 107.854
	C6 - C1 - C2: 120.737	O37 - C28 - C26: 111.455
	H7 - C1 - C2: 119.530	H32 - C26 - H31: 106.332
	C1 - C2 - H8: 120.633	N24 - C26 - H32: 109.212
	C1 - C2 - C3: 119.227	N24 - C26 - H31: 108.043
	N17 - C6 - C1: 117.173	C28 - C26 - N24: 113.561
	N17 - C6 - C5: 123.264	C38 - C21 - H22: 109.161
	C19 - N17 - C6: 129.257	H18 - N17 - C19: 115.828
	C38 - C39 - H40: 110.201	H18 - N17 - C6: 114.880
	H42 - C38 - H41: 106.068	H30 - C28 - C26: 110.023
	C39 - C38 - C21: 112.748	C28 - C26 - H31: 109.129
	C21 - C38 - H42: 109.593	C28 - C26 - H32: 110.288
	C21 - C38 - H41: 109.928	H29 - C28 - C26: 111.870
	C39 - C38 - H41: 110.243	C3 - S11 - N14: 103.487
	C39 - C38 - H42: 108.022	H15 - N14 - H16: 110.581
	H22 - C21 - H23: 105.776	

Çizelge 4.45. 4-(4-Morpholinobutanoylamino)-Benzensülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu
değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22289	N24 - C26: 1.45387
	H15 - N14: 1.01861	C3 - C2: 1.39664
	H16 - N14: 1.01872	C24 - H32: 1.09578
	C39 - H40: 1.09481	C26 - H31: 1.09950
	C39 - H43: 1.09765	N17 - C6: 1.40490
	C39 - C38: 1.54739	C26 - C28: 1.55537
	C38 - H42: 1.09655	C1 - C2: 1.38742
	C38 - H41: 1.09617	C3 - S11: 1.78605
	H18 - N17: 1.01143	S11 - O13: 1.46695
	C19 - N17: 1.38557	S11 - N14: 1.70307
	C38 - C21: 1.54705	S11 - O12: 1.46667
	C5 - H10: 1.08043	C28 - H29: 1.09438
	C5 - C6: 1.40519	C28 - H30: 1.10365
	C21 - H22: 1.09541	H8 - C2: 1.08460
	C5 - C4: 1.39270	C28 - O37: 1.42687
	C4 - C3: 1.39475	C27 - O37: 1.41996
	C4 - H9: 1.08482	C27 - H34: 1.10262
	C21 - H23: 1.09930	C27 - H33: 1.09425
	C6 - C1: 1.40732	C27 - C25: 1.54524
	C21 - N24: 1.45788	C25 - H35: 1.09523
	C1 - H7: 1.08795	C25 - H36: 1.10302
	C25 - N24: 1.46700	C19 - C39: 1.52418

BİLEŞİK 16: 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	341.426



Şekil 4.16. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensülfonamit

Çizelge 4.46. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1448.314581	LUMO enerjisi(eV): -4.136163
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1448.291430	İyonizasyon potansiyeli _Δ (eV): 13.635379
Entalpi _{298K} (a.u): -1448.290486	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 4.462702
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1448.372239	Elektron efinitesi _Δ (eV): -5.131590
HOMO enerjisi(eV): -4.462702	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -4.136163
Dipol moment(debye): 6.0641	Kutuplanırlık(a.u): 209.631
Elektronegativite _Δ (eV): 9.383484	Küresel elektrofilisite _Δ (eV): 10.354182
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.299432	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 56.609385
Kimyasal sertlik _Δ (eV): 4.251894	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 0.163269

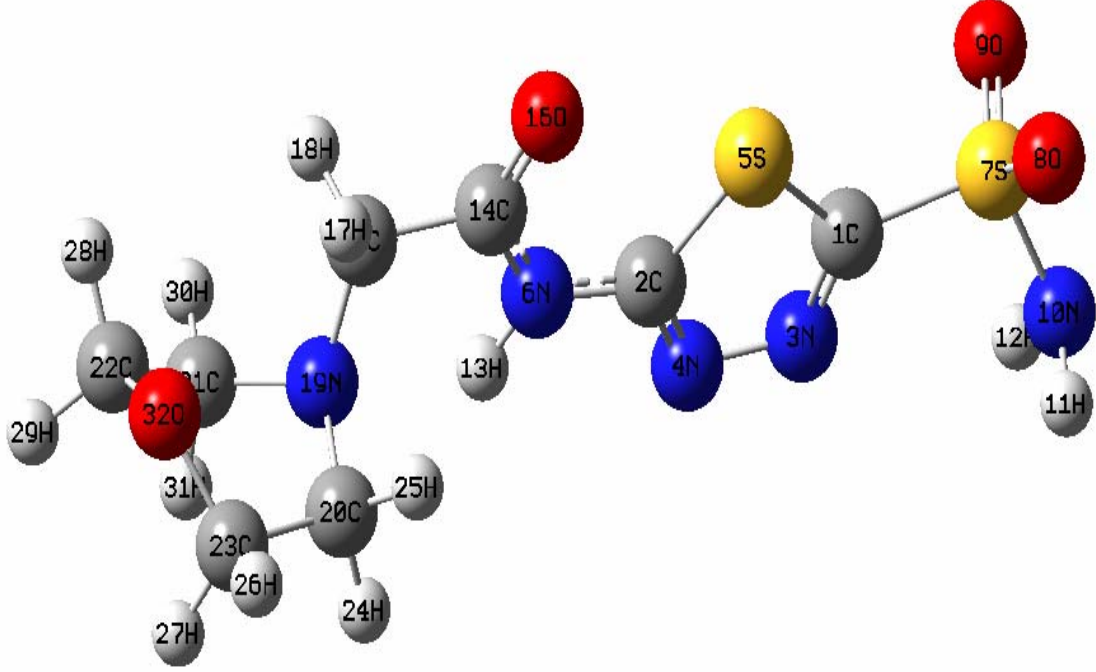
Çizelge 4.47. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	C19 - C38 - C42: 112.416	C38 - C42 - H46: 107.257
	S11 - N14 - H15: 109.301	H22 - C21 - H23: 105.219
	C19 - C38 - H40: 110.679	H22 - C21 - N24: 107.088
	H40 - C38 - H39: 106.177	H23 - C21 - N24: 107.871
	C19 - C38 - H39: 106.177	C21 - N24 - C25: 119.471
	O12 - S11 - O13: 122.352	C21 - N24 - C26: 118.854
	O13 - S11 - N14: 107.618	N24 - C25 - H35: 109.930
	O12 - S11 - N14: 106.031	N24 - C25 - H36: 111.819
	S11 - N14 - H16: 109.301	H36 - C25 - H35: 106.757
	C3 - S11 - O12: 109.917	C27 - C25 - H35: 108.361
	C4 - C3 - S11: 119.897	C27 - C25 - H36: 109.006
	C2 - C3 - S11: 119.466	H34 - C27 - H33: 107.401
	C3 - C2 - H8: 120.104	C25 - C27 - H33: 110.601
	C5 - C4 - C3: 120.324	C25 - C27 - H34: 111.004
	C5 - C4 - H9: 119.928	C25 - C27 - O37: 110.187
	C38 - C42 - H45: 109.221	H33 - C27 - O37: 106.766
	C3 - C4 - H9: 119.740	H34 - C27 - O37: 110.763
	C2 - C3 - C4: 120.635	C27 - O37 - C28: 112.185
	C6 - C5 - C4: 119.519	O37 - C28 - H30: 109.827
	C6 - C5 - H10: 119.523	O37 - C28 - H29: 105.605
	C4 - C5 - H10: 120.958	O20 - C19 - C38: 122.363
	C5 - C6 - C1: 119.531	C3 - S11 - O13: 107.655
	C6 - C1 - H7: 119.742	H30 - C28 - H29: 107.990
	C6 - C1 - C2: 120.753	O37 - C28 - C26: 111.829
	H7 - C1 - C2: 119.503	H32 - C26 - H31: 105.995
	C1 - C2 - H8: 120.657	N24 - C26 - H32: 109.229
	C1 - C2 - C3: 119.232	N24 - C26 - H31: 109.286
	N17 - C6 - C1: 117.202	C28 - C26 - N24: 113.241
	N17 - C6 - C5: 123.265	C38 - C19 - N17: 114.123
	C19 - N17 - C6: 129.163	H18 - N17 - C19: 115.895
	C42 - C38 - H40: 111.417	H18 - N17 - C6: 114.942
	H46 - C42 - H45: 106.998	H30 - C28 - C26: 109.940
	H39 - C38 - C42: 109.187	C28 - C26 - H31: 109.070
	C21 - C41 - H44: 108.433	C28 - C26 - H32: 109.763
	C21 - C41 - H43: 107.610	H29 - C28 - C26: 111.502
	C41 - C21 - H22: 110.071	C3 - S11 - N14: 103.789
	C41 - C21 - H23: 107.049	H15 - N14 - H16: 110.719
	C27 - C25 - N24: 110.826	O20 - C19 - N17: 123.498
	H45 - C42 - C41: 109.972	C38 - C42 - C41: 114.621
	H46 - C42 - C41: 108.471	C42 - C41 - H43: 109.172
C42 - C41 - H44: 108.295	C41 - C21 - N24: 118.736	
H44 - C41 - H43: 105.341	C25 - N24 - C26: 114.530	
C42 - C41 - C21: 117.344		

Çizelge 4.48. 4-(5-Morpholinopentanoylamino)-Benzensülfonamitin,
DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu
değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O20 - C19: 1.22179	N24 - C26: 1.45026
	H15 - N14: 1.01838	C3 - C2: 1.39629
	H16 - N14: 1.01840	C41 - C42: 1.53816
	C21 - C41: 1.54683	C26 - H31: 1.09530
	C41 - H44: 1.09806	N17 - C6: 1.40530
	C39 - C38: 1.09932	C26 - C28: 1.54953
	C38 - C42: 1.53666	C1 - C2: 1.38793
	C38 - H40: 1.09785	C3 - S11: 1.78620
	H18 - N17: 1.01123	S11 - O13: 1.46680
	C19 - N17: 1.38448	S11 - N14: 1.70280
	C41 - H43: 1.09954	S11 - O12: 1.46699
	C5 - H10: 1.08038	C28 - H29: 1.09470
	C5 - C6: 1.40549	C28 - H30: 1.10288
	C21 - H22: 1.09773	H8 - C2: 1.08457
	C5 - C4: 1.39235	C28 - O37: 1.43086
	C4 - C3: 1.39499	C27 - O37: 1.41811
	C4 - H9: 1.08483	C27 - H34: 1.10188
	C21 - H23: 1.10054	C27 - H33: 1.09415
	C6 - C1: 1.40689	C27 - C25: 1.53808
	C21 - N24: 1.45545	C25 - H35: 1.09688
	C1 - H7: 1.08798	C25 - H36: 1.10600
	C25 - N24: 1.46100	C19 - C38: 1.52957
	C42 - H46: 1.09517	C42 - H45: 1.09515
	H31 - C26: 1.10088	

BİLEŞİK 17: 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	$C_8H_{13}N_5O_4S_2$	307.343



Şekil 4.17. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit

Çizelge 4.49. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1683.341484	LUMO enerjisi(eV): -1.687119
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1683.322093	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 1.756644
Entalpi _{298K} (a.u): -1683.322149	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.612418
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1683.391203	Elektron efinitesi _A (eV): -6.506647
HOMO enerjisi(eV): -6.612418	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.687119
Dipol moment(debye): 9.2740	Kutuplanırlık(a.u): 164.751666
Elektronegativite _A (eV): 4.131645	Küresel elektrofilisite _A (eV): 3.593785
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 4.149168	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.495340
Kimyasal sertlik _A (eV): 2.375001	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.462649

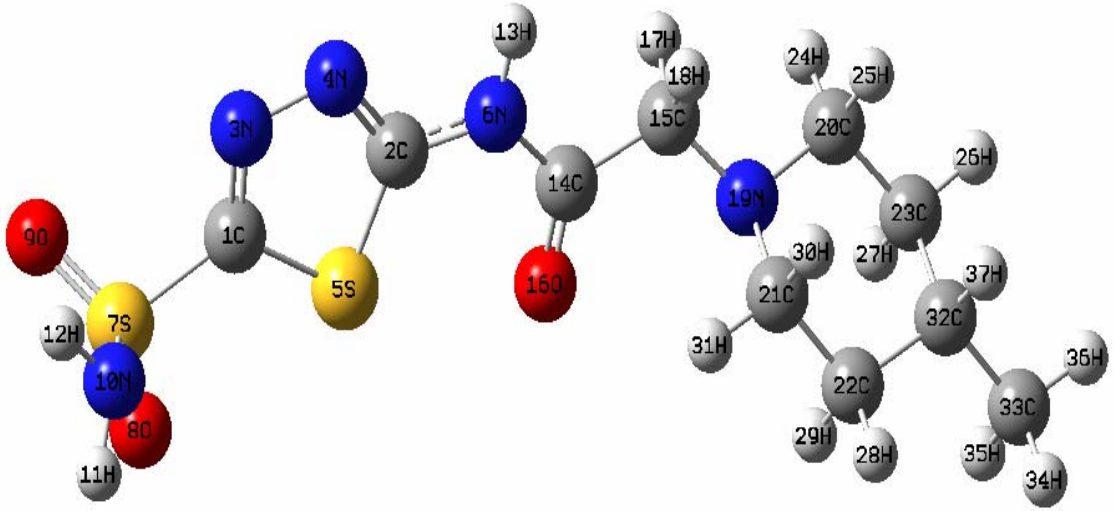
Çizelge 4.50. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	N19 - C15 - H17: 114.402	N19 - C21 - H31: 107.100
	C15 - N19 - C20: 113.431	N19 - C21 - H30: 109.543
	C15 - N19 - C21: 114.124	H11 - N10 - H12: 111.290
	C21 - N19 - C20: 109.703	S7 - N10 - H12: 111.438
	H25 - C20 - N19: 108.129	S7 - N10 - H11: 111.475
	H24 - C20 - N19: 109.216	N10 - S7 - O8: 107.607
	H25 - C20 - H24: 107.143	N10 - S7 - O9: 107.396
	C23 - C20 - H24: 109.882	O9 - S7 - O8: 122.336
	C23 - C20 - H25: 110.705	C1 - S7 - O9: 107.385
	C23 - C20 - N19: 111.640	C1 - S7 - O8: 106.553
	C23 - C20 - H26: 111.294	S7 - C1 - S5: 123.408
	C23 - C20 - H27: 110.751	S7 - C1 - N3: 120.821
	H26 - C20 - H27: 107.648	S5 - C1 - N3: 115.718
	H26 - C23 - O32: 106.714	C1 - S5 - C2: 84.287
	H27 - C23 - O32: 110.206	S5 - C2 - N4: 115.582
	C20 - C23 - O32: 110.123	C2 - N4 - N3: 111.690
	C23 - O32 - C22: 111.298	N4 - N3 - C1: 112.721
	O32 - C22 - H29: 110.428	N4 - C2 - N6: 121.116
	O32 - C22 - H28: 105.465	S5 - C2 - N6: 123.301
	H28 - C22 - H29: 108.022	C2 - N6 - H13: 118.630
	O32 - C22 - C21: 110.984	C2 - N6 - C14: 125.118
	H29 - C22 - C21: 110.321	H13 - N6 - C14: 116.251
	H28 - C22 - C21: 111.486	O16 - C14 - N6: 122.852
	C22 - C21 - N19: 111.829	N6 - C14 - C15: 113.808
	H30 - C21 - H31: 106.790	O16 - C14 - C15: 123.301
	C22 - C21 - H31: 110.555	C14 - C15 - H18: 105.942
	C22 - C21 - H30: 110.831	C14 - C15 - H17: 107.765
	C14 - C15 - N19: 112.597	H18 - C15 - H17: 106.650
	H18 - C15 - N19: 108.991	

Çizelge 4.51. 2-(2-Morpholinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O8 - S7: 1.45929	N6 - C2: 1.37301
	H30 - C21: 1.09506	C2 - S5: 1.75535
	H31 - C21: 1.09670	S5 - C1: 1.75215
	C21 - N19: 1.46710	C1 - N3: 1.29821
	C21 - C22: 1.55169	N3 - N4: 1.36710
	C22 - H28: 1.09338	C2 - N4: 1.31192
	C22 - H29: 1.10271	C1 - S7: 1.80383
	C22 - O32: 1.42467	N10 - H11: 1.01785
	O32 - C23: 1.41927	N10 - H12: 1.01869
	C23 - H27: 1.10233	C20 - H25: 1.09410
	C23 - H26: 1.09322	C20 - N19: 1.48017
	S7 - O9: 1.54756	N19 - C15: 1.46475
	C23 - C20: 1.55195	H17 - C15: 1.09679
	C20 - H24: 1.09824	H18 - C15: 1.09738
	S7 - N10: 1.66967	C15 - C14: 1.52952
	C14 - N6: 1.37703	C14 - O16: 1.22125
	N6 - H13: 1.01923	

BİLEŞİK 18: 2-(2-Methylpiperidinoethanolamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₀ H ₁₇ N ₅ O ₃ S ₂	319.398



Şekil 4.18. 2-(2-Methylpiperidinoethanolamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit

Çizelge 4.52. 2-(2-Methylpiperidinoethanolamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{i_{0K}} (a.u): -1686.719380	LUMO enerjisi(eV): -1.659907
Toplam enerji _{i_{298K}} (a.u): -1686.699167	İyonizasyon potansiyeli _Δ (eV): 0.150425
Entalpi _{i_{298K}} (a.u): -1686.699167	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.285879
Gibbs serbest enerji _{i_{298K}} (a.u): -1686.770748	Elektron efinitesi _Δ (eV): -7.876125
HOMO enerjisi(eV): -6.285879	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.659907
Dipol moment(debye): 5.8951	Kutuplanırlık(a.u): 184.304
Elektronegativite _Δ (eV): 4.013275	Küresel elektrofilisite _Δ (eV): 2.084778
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.972893	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.412013
Kimyasal sertlik _Δ (eV): 3.86285	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.312986

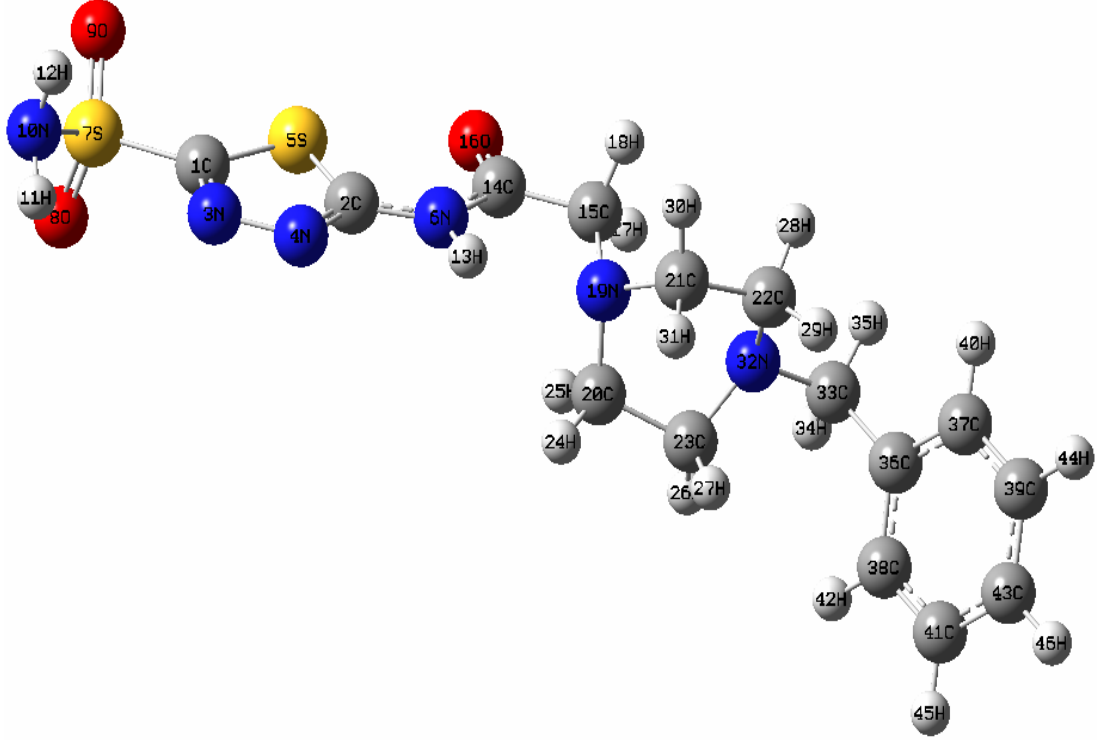
Çizelge 4.53. 2-(2-Methylpiperidinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	N19 - C15 - H17: 108.748	N19 - C21 - H31: 108.328
	C15 - N19 - C20: 112.005	N19 - C21 - H30: 110.665
	C15 - N19 - C21: 112.722	H11 - N10 - H12: 112.186
	C32 - C23 - C20: 111.678	S7 - N10 - H12: 110.871
	H25 - C20 - N19: 111.337	S7 - N10 - H11: 109.271
	H24 - C20 - N19: 108.251	N10 - S7 - O8: 106.471
	H25 - C20 - H24: 106.969	N10 - S7 - O9: 109.734
	C23 - C20 - H24: 109.967	O9 - S7 - O8: 122.884
	C23 - C20 - H25: 109.336	C1 - S7 - O9: 108.013
	C23 - C20 - N19: 110.894	C1 - S7 - O8: 105.581
	C20 - C23 - H26: 109.196	S7 - C1 - S5: 121.546
	C20 - C23 - H27: 108.714	S7 - C1 - N3: 122.522
	H26 - C23 - H27: 107.294	S5 - C1 - N3: 115.933
	H26 - C23 - C32: 110.485	C1 - S5 - C2: 84.083
	H27 - C23 - C32: 109.357	S5 - C2 - N4: 115.782
	C23 - C32 - H37: 107.668	C2 - N4 - N3: 111.755
	C23 - C32 - C22: 108.898	N4 - N3 - C1: 112.447
	C32 - C22 - H29: 109.477	N4 - C2 - N6: 120.160
	C32 - C22 - H28: 110.468	S5 - C2 - N6: 124.057
	H28 - C22 - H29: 107.239	C2 - N6 - H13: 114.434
	C32 - C22 - C21: 111.805	C2 - N6 - C14: 124.850
	C22 - C32 - H37: 107.718	H13 - N6 - C14: 120.716
	C23 - C32 - C33: 112.059	O16 - C14 - N6: 121.107
	C22 - C21 - N19: 110.903	N10 - S7 - C1: 102.213
	H30 - C21 - H31: 107.596	O16 - C14 - C15: 125.565
	C22 - C21 - H31: 109.670	C14 - C15 - H18: 108.310
	C22 - C21 - H30: 109.605	C14 - C15 - H17: 106.587
	C14 - C15 - N6: 113.320	H18 - C15 - H17: 106.011
	H18 - C15 - N19: 113.570	C22 - C32 - C33: 112.140
	H37 - C32 - C33: 108.167	H35 - C33 - H34: 107.658
	H35 - C33 - C32: 110.966	H36 - C33 - C32: 111.312
	H34 - C33 - C32: 111.250	H36 - C33 - H34: 107.791
	H36 - C33 - H35: 107.691	

Çizelge 4.54. 2-(2-Methylpiperidinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b31yp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O8 - S7: 1.46388	N6 - C2: 1.37828
	H30 - C21: 1.11073	C2 - S5: 1.74742
	H31 - C21: 1.09329	S5 - C1: 1.75601
	C21 - N19: 1.46757	C1 - N3: 1.29475
	C21 - C22: 1.53022	N3 - N4: 1.36467
	C22 - H28: 1.09765	C2 - N4: 1.31387
	C22 - H29: 1.09814	C1 - S7: 1.79318
	C22 - C32: 1.53651	N10 - H11: 1.01797
	C32 - C23: 1.53694	N10 - H12: 1.01792
	C23 - H27: 1.09836	C20 - H25: 1.11035
	C23 - H26: 1.09776	C20 - N19: 1.46565
	S7 - O9: 1.45880	N19 - C15: 1.44142
	C23 - C20: 1.53119	H17 - C15: 1.09907
	C20 - H24: 1.09694	H18 - C15: 1.11241
	S7 - N10: 1.68620	C15 - C14: 1.53046
	C14 - N6: 1.38823	C14 - O16: 1.21765
	N6 - H13: 1.01422	H37 - C32: 1.10238
	C33 - C32: 1.53182	H34 - C33: 1.09660
	H35 - C33: 1.09741	H36 - C33: 1.09669

BİLEŞİK 19: 2-(2-Benzylpiperazinoethanolamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT (b3lyp/6-31g(d))	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂	396.484



Şekil 4.19. 2-(2-Benzylpiperazinoethanolamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit

Çizelge 4.55. 2-(2-Benzylpiperazinoethanolamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1933.715469	LUMO enerjisi(eV): -1.605484
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1933.691172	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 1.208712
Entalpi _{298K} (a.u): -1933.690227	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.068186
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1933.773804	Elektron efinitesi _A (eV): -10.550998
HOMO enerjisi(eV): -6.068186	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -1.605484
Dipol moment(debye): 10.2487	Kutuplanırlık(a.u): 240.385
Elektronegativite _A (eV): 5.879855	Küresel elektrofilisiti _A (eV): 3.700667
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.836835	Küresel elektrofilisiti _{Koopmans} (eV): 3.298742
Kimyasal sertlik _A (eV): 4.671143	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.231351

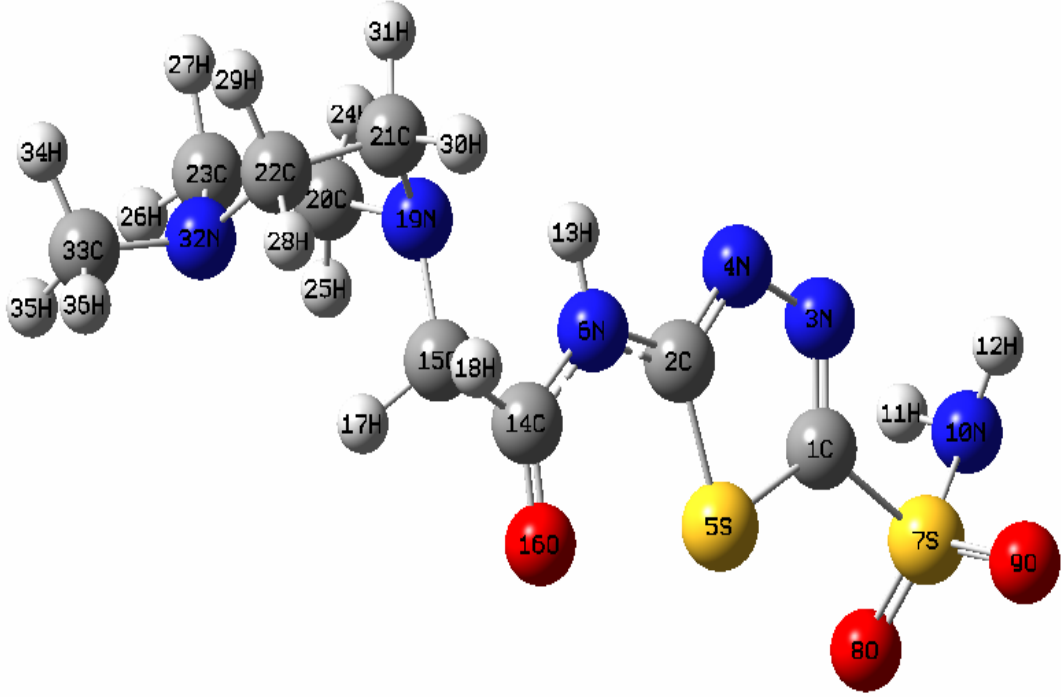
Çizelge 4.56. 2-(2-Benzylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b31yp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	N19 - C15 - H17: 114.106	N19 - C21 - H31: 106.919
	C15 - N19 - C20: 113.534	N19 - C21 - H30: 109.381
	C15 - N19 - C21: 114.187	H11 - N10 - H12: 111.228
	C33 - C36 - C38: 120.717	S7 - N10 - H12: 111.398
	H25 - C20 - N19: 107.950	S7 - N10 - H11: 111.331
	H24 - C20 - N19: 109.165	N10 - S7 - O8: 107.359
	H25 - C20 - H24: 107.119	N10 - S7 - O9: 107.619
	C23 - C20 - H24: 109.421	O9 - S7 - O8: 122.293
	C23 - C20 - H25: 110.127	C1 - S7 - O9: 106.576
	C23 - C20 - N19: 112.884	C1 - S7 - O8: 107.452
	C20 - C23 - H26: 109.380	S7 - C1 - S5: 123.437
	C20 - C23 - H27: 110.412	S7 - C1 - N3: 120.773
	H26 - C23 - H27: 106.447	S5 - C1 - N3: 115.731
	H26 - C23 - N32: 108.863	C1 - S5 - C2: 84.283
	H27 - C23 - N32: 112.688	S5 - C2 - N4: 115.560
	H34 - C33 - C36: 109.495	C2 - N4 - N3: 111.695
	C23 - N32 - C22: 111.697	N4 - N3 - C1: 112.729
	N32 - C22 - H29: 112.897	N4 - C2 - N6: 121.218
	N32 - C22 - H28: 107.884	S5 - C2 - N6: 123.221
	H28 - C22 - H29: 107.009	C2 - N6 - H13: 118.868
	N32 - C22 - C21: 109.746	C2 - N6 - C14: 125.121
	N32 - C33 - C36: 116.819	H13 - N6 - C14: 115.978
	C23 - N32 - C33: 115.940	O16 - C14 - N6: 122.772
	C22 - C21 - N19: 113.279	N10 - S7 - C1: 104.158
	H30 - C21 - H31: 106.642	O16 - C14 - C15: 123.495
	C22 - C21 - H31: 109.895	C14 - C15 - H18: 106.104
	C22 - C21 - H30: 110.449	C14 - C15 - H17: 107.891
	C15 - C14 - N6: 113.701	H18 - C15 - H17: 106.748
	H18 - C15 - N19: 109.036	C22 - N32 - C33: 114.386
	C33 - C36 - C37: 120.970	H35 - C33 - H34: 107.021
	H35 - C33 - N32: 106.807	C36 - C38 - H42: 119.466
	H34 - C33 - N32: 106.981	C36 - C37 - H40: 119.396
	C36 - C33 - H35: 109.336	C37 - C36 - C38: 118.274
	C21 - C22 - H28: 110.818	C20 - N19 - C21: 109.820
	C21 - C22 - H29: 108.470	C36 - C38 - C41: 121.012
	C20 - C23 - N32: 108.977	H42 - C38 - C41: 119.516
	H45 - C41 - C38: 119.838	C41 - C43 - H46: 120.190
	C38 - C41 - C43: 120.067	H46 - C43 - C39: 120.199
	C43 - C41 - H45: 120.093	C43 - C39 - H44: 120.106
	C41 - C43 - C39: 119.608	C37 - C39 - H44: 119.833
C43 - C39 - C37: 120.059	C39 - C37 - C36: 121.002	
C39 - C37 - H40: 119.596		

Çizelge 4.57. 2-(2-Benzylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O8 - S7: 1.45768	N6 - C2: 1.37205
	H30 - C21: 1.09505	C2 - S5: 1.75594
	H31 - C21: 1.09638	S5 - C1: 1.75207
	C21 - N19: 1.46508	C1 - N3: 1.29824
	C21 - C22: 1.54959	N3 - N4: 1.36697
	C22 - H28: 1.09849	C2 - N4: 1.31224
	C22 - H29: 1.10505	C1 - S7: 1.80319
	C22 - N32: 1.46367	N10 - H11: 1.01880
	N32 - C23: 1.45834	N10 - H12: 1.01790
	C23 - H27: 1.10552	C20 - H25: 1.09424
	C23 - H26: 1.09537	C20 - N19: 1.48151
	S7 - O9: 1.45941	N19 - C15: 1.46310
	C23 - C20: 1.55707	H17 - C15: 1.09680
	C20 - H24: 1.09788	H18 - C15: 1.09754
	S7 - N10: 1.67032	C15 - C14: 1.52905
	C14 - N6: 1.37768	C14 - O16: 1.22163
	N6 - H13: 1.01977	C37 - C36: 1.40198
	C33 - N32: 1.45834	H34 - C33: 1.09705
	H35 - C33: 1.09763	C36 - C33: 1.52343
	C36 - C38: 1.40213	C41 - H45: 1.08690
	C38 - H42: 1.08796	C41 - C43: 1.39632
	C38 - C41: 1.39525	H46 - C43: 1.08664
	C39 - C43: 1.39567	C37 - C39: 1.39603
	C39 - H44: 1.08691	C37 - H40: 1.08804

BİLEŞİK 20: 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₉ H ₁₆ N ₆ O ₃ S ₂	320.386



Şekil 4.20. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamit

Çizelge 4.58. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{0K} (a.u): -1702.748089	LUMO enerjisi(eV): -1.605484
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1702.728210	İyonizasyon potansiyeli _Δ (eV): 0.334267
Entalpi _{298K} (a.u): -1702.727266	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 6.258668
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1702.799405	Elektron efnitesi _Δ (eV): -7.545858
HOMO enerjisi(eV): -6.258668	Elektron efnitesi _{LUMO} (eV): -1.605484
Dipol moment(debye): 10.1558	Kutuplanırlık(a.u): 181.302
Elektronegativite _Δ (eV): 3.940062	Küresel elektrofilisiti _Δ (eV): 2.152658
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.932076	Küresel elektrofilisiti _{Koopmans} (eV): 3.322718
Kimyasal sertlik _Δ (eV): 3.605795	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.326592

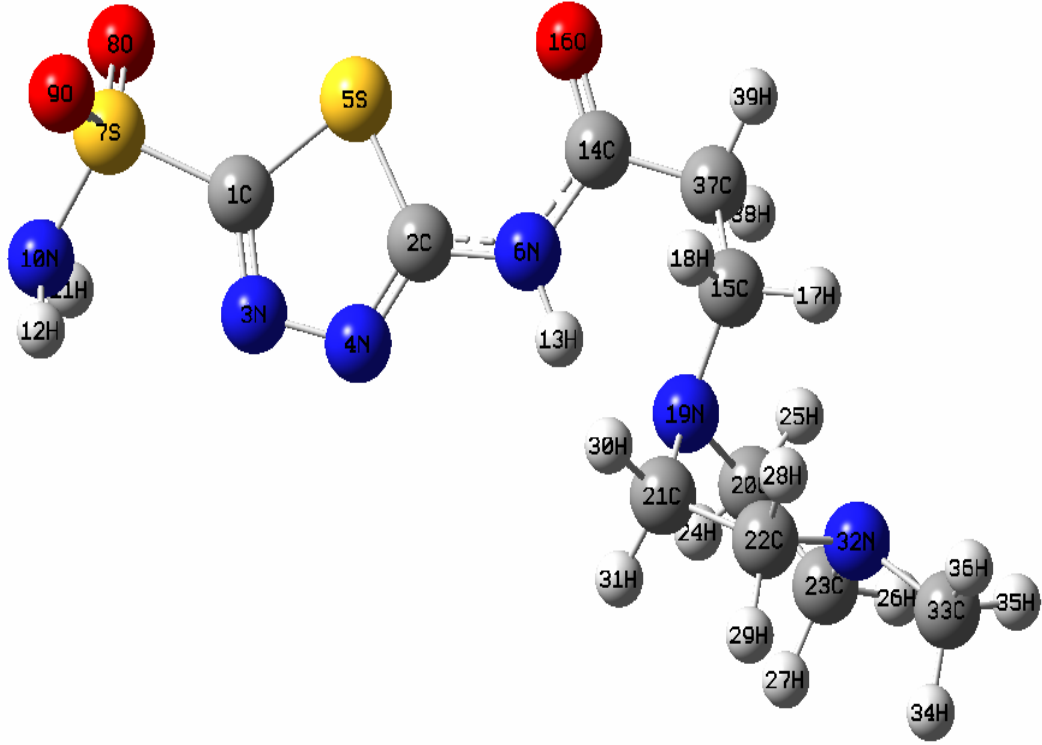
Çizelge 4.59. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b31yp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	N19 - C15 - H17: 114.086	N19 - C21 - H31: 106.902
	C15 - N19 - C20: 113.606	N19 - C21 - H30: 109.340
	C15 - N19 - C21: 114.252	H11 - N10 - H12: 111.154
	C14 - C15 - N19: 112.538	S7 - N10 - H12: 111.357
	H25 - C20 - N19: 107.945	S7 - N10 - H11: 111.311
	H24 - C20 - N19: 109.086	N10 - S7 - O8: 107.566
	H25 - C20 - H24: 107.118	N10 - S7 - O9: 107.420
	C23 - C20 - H24: 109.535	O9 - S7 - O8: 122.296
	C23 - C20 - H25: 110.204	C1 - S7 - O9: 104.417
	C23 - C20 - N19: 112.781	C1 - S7 - O8: 106.623
	C20 - C23 - H26: 109.108	S7 - C1 - S5: 123.467
	C20 - C23 - H27: 110.488	S7 - C1 - N3: 120.759
	H26 - C23 - H27: 106.461	S5 - C1 - N3: 115.723
	H26 - C23 - N32: 108.873	C1 - S5 - C2: 84.289
	H27 - C23 - N32: 111.929	S5 - C2 - N4: 115.559
	C23 - N32 - C33: 113.586	C2 - N4 - N3: 111.696
	C22 - N32 - C23: 110.925	N4 - N3 - C1: 112.730
	N32 - C22 - H29: 112.882	N4 - C2 - N6: 121.214
	N32 - C22 - H28: 108.873	S5 - C2 - N6: 123.225
	H28 - C22 - H29: 106.841	C2 - N6 - H13: 118.852
	N32 - C22 - C21: 110.143	C2 - N6 - C14: 125.146
	H34 - C33 - H35: 108.275	H13 - N6 - C14: 115.998
	C22 - N32 - C33: 111.909	O16 - C14 - N6: 122.783
	C22 - C21 - N19: 113.114	N10 - S7 - C1: 104.128
	H30 - C21 - H31: 106.651	O16 - C14 - C15: 123.451
	C22 - C21 - H31: 109.931	C14 - C15 - H18: 106.063
	C22 - C21 - H30: 110.626	C14 - C15 - H17: 107.995
	C15 - C14 - N6: 113.734	H18 - C15 - H17: 106.630
	H18 - C15 - N19: 109.066	H34 - C33 - H36: 107.836
	H35 - C33 - H36: 108.119	H36 - C33 - N32: 109.449
	H35 - C33 - N32: 109.816	C21 - C22 - H28: 111.039
	H34 - C33 - N32: 113.203	C21 - C22 - H29: 108.832
C20 - N19 - C21: 109.820	C20 - C23 - N32: 109.320	

Çizelge 4.60. 2-(2-Methylpiperazinoethanoylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O8 - S7: 1.45943	N6 - C2: 1.37215
	H30 - C21: 1.09480	C2 - S5: 1.75597
	H31 - C21: 1.09635	S5 - C1: 1.75211
	C21 - N19: 1.46538	C1 - N3: 1.29828
	C21 - C22: 1.55052	N3 - N4: 1.39709
	C22 - H28: 1.09728	C2 - N4: 1.31214
	C22 - H29: 1.10885	C1 - S7: 1.80339
	C22 - N32: 1.46425	N10 - H11: 1.01794
	N32 - C23: 1.45823	N10 - H12: 1.01883
	C23 - H27: 1.10899	C20 - H25: 1.09414
	C23 - H26: 1.09516	C20 - N19: 1.48024
	S7 - O9: 1.45769	N19 - C15: 1.46377
	C23 - C20: 1.55078	H17 - C15: 1.09652
	C20 - H24: 1.09766	H18 - C15: 1.09743
	S7 - N10: 1.67038	C15 - C14: 1.52927
	C14 - N6: 1.37752	C14 - O16: 1.22159
	N6 - H13: 1.01964	H36 - C33: 1.09579
	C33 - N32: 1.45364	H34 - C33: 1.10732
	H35 - C33: 1.09523	

BİLEŞİK 21: 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5 sülfonamit		
YÖNTEM	KİMYASAL FORMÜLÜ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI
DFT(b3lyp/6-31g(d))	C ₁₀ H ₁₈ N ₆ O ₃ S ₂	334.413



Şekil 4.21. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5 sülfonamit

Çizelge 4.61. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5 sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış moleküler tanımlayıcıları

Moleküler Tanımlayıcılar	
Toplam enerji _{10K} (a.u): -1742.337821	LUMO enerjisi(eV): -6.258668
Toplam enerji _{298K} (a.u): -1742.328872	İyonizasyon potansiyeli _A (eV): 7.697862
Entalpi _{298K} (a.u): -1742.327987	İyonizasyon potansiyeli _{HOMO} (eV): 1.469426
Gibbs serbest enerji _{298K} (a.u): -1742.377834	Elektron efinitesi _A (eV): -0.1706
HOMO enerjisi(eV): -1.469426	Elektron efinitesi _{LUMO} (eV): -6.258668
Dipol moment(debye): 11.1579	Kutuplanırlık(a.u): 156.003248
Elektronegativite _A (eV): 3.934231	Küresel elektrofilisite _A (eV): 2.056282
Elektronegativite _{Koopmans} (eV): 3.864047	Küresel elektrofilisite _{Koopmans} (eV): 3.117920
Kimyasal sertlik _A (eV): 3.763631	Kimyasal sertlik _{Koopmans} (eV): 2.394362

Çizelge 4.62. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b3lyp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ açısı değerleri

BAĞ AÇISI (DERECE)	N19 - C15 - H17: 111.495	N19 - C21 - H31: 106.971
	C15 - N19 - C20: 114.086	N19 - C21 - H30: 109.196
	C15 - N19 - C21: 113.199	H11 - N10 - H12: 111.066
	C37 - C15 - N19: 113.081	S7 - N10 - H12: 111.160
	H25 - C20 - N19: 108.212	S7 - N10 - H11: 111.172
	H24 - C20 - N19: 109.127	N10 - S7 - O8: 107.534
	H25 - C20 - H24: 107.147	N10 - S7 - O9: 107.338
	C23 - C20 - H24: 109.583	O9 - S7 - O8: 122.219
	C23 - C20 - H25: 109.655	C1 - S7 - O9: 107.563
	C23 - C20 - N19: 112.943	C1 - S7 - O8: 106.694
	C20 - C23 - H26: 109.473	S7 - C1 - S5: 123.593
	C20 - C23 - H27: 110.569	S7 - C1 - N3: 120.650
	H26 - C23 - H27: 106.436	S5 - C1 - N3: 115.696
	H26 - C23 - N32: 108.927	C1 - S5 - C2: 84.382
	H27 - C23 - N32: 112.065	S5 - C2 - N4: 115.381
	C23 - N32 - C33: 113.714	C2 - N4 - N3: 111.787
	C22 - N32 - C23: 110.903	N4 - N3 - C1: 112.752
	N32 - C22 - H29: 111.854	N4 - C2 - N6: 121.049
	N32 - C22 - H28: 108.173	S5 - C2 - N6: 123.567
	H28 - C22 - H29: 106.870	C2 - N6 - H13: 119.043
	N32 - C22 - C21: 110.266	C2 - N6 - C14: 124.549
	H34 - C33 - H35: 108.263	H13 - N6 - C14: 116.343
	C22 - N32 - C33: 111.941	O16 - C14 - N6: 122.128
	C22 - C21 - N19: 113.279	N10 - S7 - C1: 104.111
	H30 - C21 - H31: 106.640	O16 - C14 - C37: 123.339
	C22 - C21 - H31: 109.973	C37 - C15 - H18: 108.659
	C22 - C21 - H30: 110.513	C37 - C15 - H17: 109.087
	C15 - C37 - H39: 109.519	H18 - C15 - H17: 107.158
	H18 - C15 - N19: 107.148	H34 - C33 - H36: 107.807
	H35 - C33 - H36: 108.104	H36 - C33 - N32: 109.448
	H35 - C33 - N32: 109.841	C21 - C22 - H28: 111.080
	H34 - C33 - N32: 113.234	C21 - C22 - H29: 108.566
	C20 - N19 - C21: 109.592	C20 - C23 - N32: 109.298
	C14 - C37 - H39: 106.458	C14 - C37 - C15: 116.362
C14 - C37 - H38: 107.422	C15 - C37 - H38: 110.314	
H39 - C37 - H38: 106.240		

Çizelge 4.63. 2-(3-Methylpiperazinopropionylamino)-1,3,4-thiadiazole-5-sülfonamitin, DFT(b31yp/6-31g(d)) yöntemi ile hesaplanmış bağ uzunluğu değerleri

BAĞ UZUNLUĞU (Å)	O8 - S7: 1.45970	N6 - C2: 1.37136
	H30 - C21: 1.09476	C2 - S5: 1.75696
	H31 - C21: 1.09600	S5 - C1: 1.75177
	C21 - N19: 1.46899	C1 - N3: 1.29861
	C21 - C22: 1.54828	N3 - N4: 1.36646
	C22 - H28: 1.09723	C2 - N4: 1.31389
	C22 - H29: 1.10831	C1 - S7: 1.80206
	C22 - N32: 1.46542	N10 - H11: 1.01796
	N32 - C23: 1.45809	N10 - H12: 1.01887
	C23 - H27: 1.10851	C20 - H25: 1.09349
	C23 - H26: 1.09531	C20 - N19: 1.48287
	S7 - O9: 1.45799	N19 - C15: 1.47919
	C23 - C20: 1.54804	H17 - C15: 1.09808
	C20 - H24: 1.09758	H18 - C15: 1.09635
	S7 - N10: 1.67188	C15 - C37: 1.54068
	C14 - N6: 1.38036	C14 - O16: 1.22329
	N6 - H13: 1.03573	H36 - C33: 1.09584
	C33 - N32: 1.45551	H34 - C33: 1.10737
	H35 - C33: 1.09531	C14 - C37: 1.52337
	C37 - H39: 1.09363	C37 - H38: 1.09884

4.3. Sülfonamit Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Önceki bölümde hesaplanmış moleküler tanımlayıcıların verdiğimiz bileşiklerin karbonik anhidraz enzimine karşı ölçülmüş inhibasyon sabitleri Çizelge 4.64 ile verilmektedir. Biyolojik aktiviteyi deneysel ölçmenin ayrıntıları Yılmaztekin (2005) tarafından verilmiştir. Çizelge 4.64'deki değerler hesaplanmış moleküler tanımlayıcılarla birlikte bir QSAR analizinin yürütülmesinde kullanılabilir.

Çizelge 4.64. Moleküler tanımlayıcıları hesaplanan Sülfonamitlerin deneysel ölçülmüş inhibasyon sabitleri (Türkmen ve ark., 2005)

Bileşik no	K _i (nM)		
	Karbonik Anhidraz (tip 1)	Karbonik Anhidraz (tip 2)	Karbonik Anhidraz (tip 9)
1	28000	300	294
2	900	12	25
3	780	14	27
4	25	8	34
5	1200	38	50
6	50000	9	52
7	644	165	235
8	9.4	82	184
9	549	234	240
10	381	173	197
11	752	258	248
12	9.6	87	181
13	820	265	90
14	371	104	246
15	7.9	77	163
16	8600	60	41
17	14.0	0.9	22
18	8.2	3.8	35
19	7.6	1.8	67
20	9.6	1.6	31
21	7.1	1.9	33

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında yapılan hesaplamaları ve bunların ne amaçla kullanılabileceğini aşağıdaki şekilde maddelendirmek mümkündür.

- Bu çalışmada yirmi bir adet sülfonamit türevi bileşik için bir *ab initio* moleküler orbital hesaplama yöntemi olan YFT ile on dokuz adet kuantum mekaniksel ve termodinamiksel moleküler tanımlayıcı hesaplandı. Hesaplama kullanılan teori düzeyi (DFT(YFT)/B3LYP/6-31G(d)) literatür incelenerek özenle seçildi.
- Bu çalışmada kullanılan molekül sayısı (21 adet) istatistiksel açıdan bir QSAR analizi yürütmek için yeterlidir.
- Bu çalışmayla kuantum mekaniksel ve termodinamiksel moleküler tanımlayıcıları hesaplanmış olan, ilk yedisi (literatürden alınan moleküller) de dahil olmak üzere, tüm bileşikler için, literatüre bakıldığında, henüz bu çalışma ile aynı düzeyde başka bir çalışma bulunmadığı görülmektedir.
- Bu çalışmada hesaplanan moleküler tanımlayıcılar ile bu moleküllerin literatürden alınan biyolojik aktivite değerleri ile QSAR analizi yürütülüp, QSAR denklemleri elde edilebilir.
- Bu çalışmada hesaplanan moleküler tanımlayıcılar zaman açısından çok daha hızlı bir yaklaşık hesaplama yöntemi olan ve literatürde sıkça kullanılan yarı-deneysel (AM1 ve PM3) yöntemleri yoluyla da hesaplanarak QSAR analizi yürütülebilir.
- Yarı-deneysel yöntemlerle hesaplamalar sonucunda elde edilen moleküler tanımlayıcılarla bu çalışmadaki hesaplamalar sonucunda elde edilmiş moleküler tanımlayıcılar karşılaştırılabilir.
- Yarı-deneysel yöntemlerle hesaplamalar sonucunda elde edilen moleküler tanımlayıcılarla, QSAR analizinden sonra oluşturulacak QSAR eşitlikleri içerisinde, YFT ile hesaplanan moleküler tanımlayıcılarla elde edilen QSAR eşitliklerinin istatistiksel açıdan daha geçerli olması beklenir.

KAYNAKLAR

- AKI-ŞENER, E. ve YALÇIN, İ., 2003. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri. Ankara Üni. Basım Evi, Ankara, 350s
- BECKER, B., 1954. Decrease in Intraocular Pressure in Man by carbonic Anhydrase Inhibitor, Diamox. *Am J Ophthalmol*, 37: 13-25.
- BORN, M., and OPPENHEIMER, J. R., 1927. Zur Quantentheorie der Molekül, *Ann. Phys.* 84: 457-484.
- BORN, M., and HUANG, K., 1954. Dynamical Theory of Crystal Lattices. Clarendon Press, Oxford, 420p.
- CLARC, B. W., and SUPURAN, C. T., 1998. Semi-Empirical Atomic Charges and Dipole Moments in Hypervalent Sulfonamide Molecules: Descriptors in QSAR Studies, *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 428: 109- 121
- CLARC, B. W., and SUPURAN, C. T., 1999. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Part.61. Quantum Chemical QSAR of a Group of Benzenedisulfonamides. *Eur. J. Med. Chem.* 34: 463-474
- EHRlich, P., 1913. Chemotherapeutics: Scientific Principles, Methods and Results, *Lancet* II, 445.
- FRISCH, E., FRISCH, M. J., and TRUCKS, G. W., 1996. Gaussian03 User's Manuel. Gaussian Inc., Pensilvenia, 330p
- FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, J. A.; VREVEN, T., JR.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J., 2003. Gaussian 03, Revision B.03, A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA.
- FORESMAN, J. B., and FRISCH, A., 1996. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Gaussian Inc., Pittsburgh, 303p.
- HANSCH, C., and FUJITA, T., 1964. Additions and Corrections ρ - σ - π Analysis: A Method for The Correlation of Biological and Chemical Structure, *J. Amer. Chem. Soc.* 86:1616-1620.
- HAMMET, L. P., 1940. Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, Newyork.
- HARTREE, D. R., and FOCK, V., 1957. Reprerestation of The exchange Terms in Fock's Equation by A Quasi-Potential, *Phys. Rev.* 107:1631-1639.

- HASAN, T., ve ark., 2005. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Novel Sulfanilamide/Acetazolamide Derivatives Obtained by The Tail Approach and Their Interaction with The Cytosolic Isozymes I and II, and The Tumor Associated Isozyme IX, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15:367–372.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W., 1965. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140: 1133-1138.
- JENSEN F., 1999. *Introduction to Computational Chemistry*. John Willey and Sons Ltd. West Sussex. UK, 401p.
- KAYAALP, S. O., 1998. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş, 8.Baskı, 1736s, Ankara.
- KOHN, W., and SHAM, L. J., 1965. Self- Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rew.* 140:1133.
- KUBINYI, H., 1993. QSAR, Hansch Analysis and Reletad Approaches, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, Vol.1, VCH, Weiheim.
- MANN, T. and KEILIN, D., 1940. Sulphanilamide as a Specific Carbonic Anhydrase Inhibitor. *Nature*, 146: 164-165.
- MAREN, T. H., 1995. The Development of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Glaucoma*, 4: 49-62.
- MOLLER, C. and PLESSET M. S., 1934. Not on an Approximation Treatment for Many Electron Systems, *Physical Reviews*, 46; 618.
- PARR, R. G., YANG W., 1989. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Pres, Inc. New York. USA
- PARR, R. G., ve ark., 1999. Electrophilicity Index, *Am. Chem. Soc.* 121: 1922
- ROOTHAN, C. C. J., 1951. *New Developments in Molecular Orbital Theory*, *Rev. Mod. Phys.*, 23; 69.
- SLATER, J. C., 1929. *The Theory of Complex Spectra*, *Physical Rew.*, 34: 1293-1322.
- SZABO, A. and OSTLUND, N. S., 1982. *Quantum Chemistry*, McGraw-Hill, New York, 111s.
- TAFT, R. W., 1956. Jr., *Steric Effects in Organic Chemistry*, ed. M.S. Newman, Wiley, Newyork, 556s.
- YILMAZTEKİN, S., 2005. *Glokom Tedavisinde Kullanılan Yeni Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Sentezi ve İnhibitör Aktivitelerinin İncelenmesi*. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 47s.
- ZHANG, L., WAN, J., and YANG, G., 2004. A DFT-Based QSARs Study of Protoporphyrinogen Oxidase Inhibitors: Phenyl Triazolinones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12: 6183–6191.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında, Şanlıurfa’ da doğdu. İlkokul, ortaokul ve liseyi Şanlıurfa’ da okudu. 1998 yılında kazandığı Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünü 2002 yılında bitirdi. Aynı yıl Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisans yapmaya hak kazandı.

ÖZET

Sülfonamidler, ortak $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubu içeren geniş bir organik molekül ailesidir. Bu moleküllerin çoğu biyolojik aktif olup, organizmada bulunan karbonik anhidraz enzimi inhibitörü etkisi gösterir. Karbonik anhidraz enzimi insanlarda Glokom (göz tansiyonu) hastalığı ile direkt ilişkilidir. Glokom hastalığının tedavisinin temelinde karbonik anhidraz enziminin salgısının baskılanması (inhibe edilmesi) yatar. Bu amaçla üretilen piyasada lisanslı sülfonamid türevi ilaçlar mevcuttur. Bunların başlıcaları; Sülfanilamid, Metazolamid ve Dorzolamittir. Ancak, ilaç sektöründe daha yüksek etkili ve düşük yan etkili ilaçlar üretmek için kıyasıya bir yarış vardır. Bu amaçla, her yıl binlerce yeni sülfonamid türevi bileşik sentezlenerek, bunların biyolojik aktivitesi ölçülmektedir. QSAR analizi biyo-aktif moleküllerin yapısal fizikokimyasal parametreleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin açığa çıkarılmasında etkin bir yöntemdir.

Bu tez çalışmasında literatüre yeni girmiş yirmi bir adet sülfonamid türevi moleküle ait on dokuz farklı moleküler tanımlayıcı hesaplandı. Hesaplama, bir *ab initio* yöntemi olan YFT kullanılarak yapıldı. YFT ile hesaplama esnasında B3LYP fonksiyoneli ve 6-31G(d) baz kümesi kullanıldı. Hesaplanan bu kuantum mekaniksel ve termodinamiksel moleküler tanımlayıcıların bazıları şunlardır: Dipol moment, kutuplanırlık, HOMO, LUMO, kimyasal sertlik, Toplam enerji, elektron efinitesi, entalpi vb. Hesaplanan bu moleküler tanımlayıcılarla bu moleküllere ait deneysel ölçülmüş biyolojik aktiviteleri (inhibasyon sabitleri) birlikte bir QSAR analizi yürütmekte kullanılabilir.

Bu çalışmada kullanılan *ab initio* hesaplama yöntemi YFT'nin fiziksel temelleri Bölüm 2'de, hesaplanan moleküler tanımlayıcıların fiziksel temelleri Bölüm 3'de verildi. Yapılan hesaplamaların sonuçları Bölüm 4'de verildi. Yapılan tüm hesaplamalar ticari *ab initio* hesaplama yazılım paketi olan GAUSSIAN 03W ve QSAR analiz paketi olan CODESSA programları ile yürütüldü.

SUMMARY

Sulfonamides are a family of organic molecules containing $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ moiety, the most of these are biologically active as an inhibitor of the carbonic anhydrase enzymes. These enzymes are related to illness called Glaucoma. Some sulfonamide molecules namely Sulfanilamide, Acetazolamide and Dorzolamide are commercial drugs in the market for using as antiglaucoma agents. There is always a big demand for having a new drug with higher efficiency and lower side affect. For this reason, every year hundreds of new sulfonamides with the different level of carbonic anhydrase inhibitor activity are synthesized and joined to literature. QSAR is a very useful tool to explore the relationship between the molecular properties and biological activities of the molecules.

In this thesis study, nineteen different molecular descriptors from twenty sulfonamide molecules were calculated by using the DFT method with the B3LYP functional and 6-321G(d) basis set. These calculated molecular descriptors can be used to perform a QSAR analysis in combination with their measured biological activities which exist in the literature. The molecular descriptors including the heat of formation, ionization potential, electron affinity, HOMO, LUMO, dipole moment and average polarizability, electronegativity, chemical hardness etc.

Theoretical background of DFT method and those descriptors that calculated in this study are also given in Chapter 2 and Chapter 3, respectively. The results of calculation are presented in Chapter 4. All of calculations presented in this study were performed by using the commercial quantum chemistry program called GAUSSIAN 03W and QSAR analysis program called CODESSA.