T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI OKSİM BİLEŞİKLERİNİN BAĞLANMA ÖZELLİKLERİNİN MOLEKÜLER KENETLENME YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Ömer AYSAN

Danışman
Prof. Dr. Bülent DEDE

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2019

© 2019 [Ömer AYSAN]

TEZ ONAYI

Ömer AYSAN tarafından hazırlanan **"Bazı Oksim Bileşiklerinin Bağlanma Özelliklerinin Moleküler Kenetlenme Yöntemiyle İncelenmesi"** adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman	**Prof. Dr. Bülent DEDE** Süleyman Demirel Üniversitesi	
Jüri Üyesi	**Doç. Dr. F. Mine BALCI** Süleyman Demirel Üniversitesi	
Jüri Üyesi	**Dr.Öğr.Üyesi Güvenç GÖRGÜLÜ** Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi	

Enstitü Müdürü	**Doç. Dr. Şule Sultan UĞUR**	

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Ömer AYSAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER i
ÖZET iii
ABSTRACT iv
TEŞEKKÜR v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
ÇİZELGELER DİZİNİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
1.1. Oksimler 1
1.1.1. Oksimlerin Özellikleri 2
1.1.2. Oksimlerin Eldesi 3
1.1.2.1. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan eldesi 3
1.1.2.2. Primer aminlerin yükseltgenmesinden oksim eldesi 3
1.1.2.3. Nitrosolama reaksiyonu sonucu oksim eldesi 4
1.1.2.4. Ketiminlerin hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu oksim eldesi 4
1.1.2.5. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesinden oksim eldesi 4
1.1.2.6. Nitriloksit katılması ile oksim eldesi 5
1.1.2.7. Kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonu sonucu oksim eldesi 5
1.1.2.8. Olefinlere NOCl katılması ile oksim eldesi 6
1.1.2.9. Aktif hidrojen gibi davranan karbonun nitrolanması ile oksim eldesi 6
1.1.2.10. Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi 6
1.1.3. Oksimlerin Reaksiyonları 7
1.1.3.1. Isı ve ışık etkisi ile reaksiyonları 7
1.1.3.2. Asitlerin Etkisi 8
1.1.3.3. Oksimlerin yükseltgenmesi 8
1.1.3.4. İndirgenme reaksiyonları 9
1.1.3.5. Açilleme reaktifleri ile reaksiyonları 10
1.1.3.6. Grignard reaktifleriyle reaksiyonları 10
1.1.3.7. Beckman Çevrilme Reaksiyonları 11
1.1.3.8. Diazonyum kenetlenme reaksiyonu 11
1.1.3.9. Halojenlenme reaksiyonları 12
1.1.3.10. Hidroliz reaksiyonları 12
1.1.4. Oksimlerin Geometrik İzomerleri 13
1.1.5. Oksimlerin Kullanım Alanları 14
1.2. Kuantum Kimysal Hesaplamalar 16
1.2.1. Moleküler Modelleme 16
1.2.2. Yarı-Deneysel Yöntemler 17
1.2.3. Ab-initio Yöntemler 19
1.2.4. Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT) 19
1.3. Moleküler Kenetlenme (Doking) 22
2. KAYNAK ÖZETLERİ 26
2.1. Literatür Özeti 26
2.2. Çalışmanın Amacı 27
3. MATERYAL ve METOT 29
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 30

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 43
5.1. Moleküler Geometri 43
5.2. Moleküler Kenetlenme 54
KAYNAKLAR 63
ÖZGEÇMİŞ 71

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI OKSİM BİLEŞİKLERİNİN BAĞLANMA ÖZELLİKLERİNİN MOLEKÜLER KENETLENME YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Ömer AYSAN

Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Bülent DEDE

Bu tez çalışmasında, biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek olan bazı oksim bileşiklerinin seçilmiş bazı proteinlerin aktif bölgesine bağlanma özellikleri moleküler kenetlenme (Doking) yöntemiyle incelenmiştir. Bu amaçla çalışılan tüm oksim ligand molekülleri, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) yöntemiyle B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak Gaussian 09 programında optimize edilmiştir. Optimize edilen tüm moleküllerin bazı kuantum kimyasal parametreleri, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramları ve HOMO-LUMO orbitalleri de hesaplanmıştır.

Ligand moleküllerinin seçilen proteinlerle moleküler kenetlenme yöntemiyle bağlantı çalışmaları, ligandların optimize edilmiş geometrileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Protein Data Bank'dan seçilen proteinlerin kristal yapıları *.pdb formatında temin edilmiş ve bu kristal yapıların optimize ligandlarla etkileşimi SwissDock web sunucusu kullanılarak incelenmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmaları sonucu, ligand-protein bağlanma enerjileri, ligand-protein arasında oluşan hidrojen bağ bölgeleri ve sayısı tespit edilerek değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksim, protein, ligand, kenetlenme, antitümör

2019, 71 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

INVESTIGATION OF BINDING PROPERTIES OF SOME OXIME COMPOUNDS BY MOLECULAR DOCKING METHOD

Ömer AYSAN

Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural And Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Bülent DEDE

In this thesis study, binding properties to the protein of some oxime compounds with high potential for biological activity were investigated by molecular docking. All oxime ligand molecules studied for this purpose were optimized by Gaussian 09 program using B3LYP function by Density Functional Theory (DFT) and 6-311G(d,p) basis set. Some quantum chemical parameters, molecular electrostatic potential (MEP) diagrams and HOMO-LUMO orbitals of all optimized molecules are also calculated.

Binding studies of ligand molecules with molecular docking method by selected proteins were performed using optimized geometries of the ligands. The crystal structures of selected proteins were provided in * .pdb format from the Protein Data Bank and their interactions with optimized ligands were investigated using the SwissDock web server. As a result of the molecular docking studies, ligand-protein binding energies were determined by determining the number of hydrogen bond regions that could occur between the ligand-protein.

Keywords: Oxime, protein, ligand, docking, antitumor

2019, 71 pages

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Prof.Dr. Bülent DEDE'ye teşekkürlerimi sunarım.

FYL-2018-6914 No`lu proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ömer AYSAN
ISPARTA, 2019

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Oksimlerin syn- ve anti- gösterimleri 1
Şekil 1.2. Monooksim ve vic-dioksimlerin genel yapısı 1
Şekil 1.3. Aldehit ve ketonların hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonları 3
Şekil 1.4. Primer aminlerden yükseltgenme ile oksim oluşumu 3
Şekil 1.5. Nitrosolama reaksiyonu 4
Şekil 1.6. Ketiminlerden hidroksil amin ile oksim sentezi 4
Şekil 1.7. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi 5
Şekil 1.8. Nitriloksitlere mono ve diamin katılması ile monoamidoksim oluşumu 5
Şekil 1.9. Kloralhidrat ile hidroksilamin reaksiyonu 5
Şekil 1.10. Olefinlere NOCl katılması 6
Şekil 1.11. Nitrolama reaksiyonu 6
Şekil 1.12. Siklohekzanon ile metilnitrit'den dioksim eldesi 7
Şekil 1.13. Keton grubu korunarak gerçekleştirilen nitrosoloma reaksiyonu 7
Şekil 1.14. Oksimlere ısı ve ışık etkisi 8
Şekil 1.15. Oksimlerin HCl ile değişimi 8
Şekil 1.16. Oksimlerin yükseltgenmesi 9
Şekil 1.17. Oksimlerin indirgenmesi 9
Şekil 1.18. Oksimlerin açillme reaktifleriyle reaksiyonları 10
Şekil 1.19. Oksimlerin grignard bileşikleriyle reaksiyonları 10
Şekil 1.20. Beckman Çevrilmesi 11
Şekil 1.21. Diazonyum kenetlenme reaksiyon 11
Şekil 1.22. Oksimlerin halojenler ile reaksiyonları 12
Şekil 1.23 Oksimlerin hidrolizi 12
Şekil 1.24. Bazı oksimlerin geometrik izomerlerinin erime noktaları 14
Şekil 1.25. Ligand ve proteinin etkileşme değişimi 23
Şekil 4.1. Ligand L1'in DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı 30
Şekil 4.2. Ligand L2'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı 31
Şekil 4.3. Ligand L3'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı 31
Şekil 4.4. Ligand L4'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı 32
Şekil 5.1. Ligand L1'in DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri 46
Şekil 5.2. Ligand L2'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri 47
Şekil 5.3. Ligand L3'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri 48
Şekil 5.4. Ligand L4'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri 49
Şekil 5.5. Ligand L1'in DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı 50
Şekil 5.6. Ligand L2'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı 51

Şekil 5.8. Ligand L4'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı 53
Şekil 5.9. L1 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 54
Şekil 5.10. L1 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 55
Şekil 5.11. L1 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 55
Şekil 5.12. L2 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 56
Şekil 5.13. L2 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 56
Şekil 5.14. L2 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 57
Şekil 5.15. L3 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 57
Şekil 5.16. L3 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 58
Şekil 5.17. L3 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 58
Şekil 5.18. L4 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 59
Şekil 5.19. L4 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 59
Şekil 5.20. L4 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu 60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 1.1. Bazı vic-Dioksimlerin pKa değerleri 2
Çizelge 4.1. Ligand L1'in hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°) 32
Çizelge 4.2. Ligand L2'nin hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°) 34
Çizelge 4.3. Ligand L3'ün hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°) 36
Çizelge 4.4. Ligand L4'ün hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°) 38
Çizelge 4.5. Ligand-2XIR komplekslerine ait elde edilen parametreler 40
Çizelge 4.6. Ligand-1CX2 komplekslerine ait elde edilen parametreler 41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

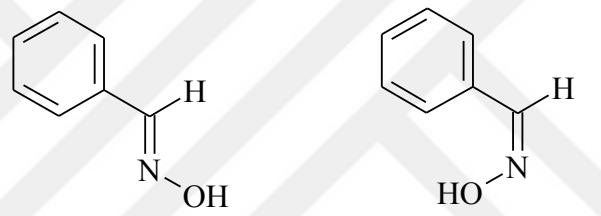
B3LYP	Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonelli 3 Parametreli Becke Karma Modeli
DFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
HF	Hartree-Fock
HOMO	En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
LUMO	En Düşük Boş Moleküler Orbital
MEP	Moleküler Elektrostatik Potansiyel
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans

1. GİRİŞ

1.1. Oksimler

Oksim bileşikleri genellikle aldehit ve ketonların hidroksilaminle (NH_2OH) reaksiyonu ile oluşmaktadır ve yapılarında C=N bağı bulunmaktadır. Oksim ismi, oksi-imin ifadesinin kısaltılmasıyla ortaya çıkmıştır. Eğer oksimlerin sentezinde keton kullanılmışsa ketoksim, aldehit kullanılmışsa aldoksim olarak isimlendirilirler (Singh vd., 1979; Migrdichian, 1957; Kurtoğlu ve Serin 2006).

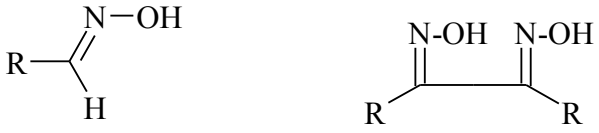
Sentezlenen bileşiğin özelliğine göre eğer H, OH, grupları C=N ile aynı düzlemde bulunursa, bu yapı *syn*-oksim, karşı tarafında bulunursa bu yapıya da *anti*-oksim adı verilmektedir (Sarıbıyık, 2008).



syn-benzaldoksim *anti*-benzaldoksim

Şekil 1.1. Oksimlerin syn- ve anti- gösterimleri

Oksimler yapılarında taşıdıkları oksim grubunun sayısına göre monooksim, dioksim şeklinde isimlendirilerek ayrılırlar. Eğer dioksimlerde, iki oksim grubunun herbiri, birbirine komşu karbon atomlarının birine bağlı ise; bu oksimlere komşu anlamına gelen vicinal veya kısaca *vic*-dioksimler denilmektedir (Chakravorty, 1974). Şekil 1.2' de monoksim ve *vic*-dioksimlerin basit yapısı gösterilmiştir.



(Monoksim) (*vic*-Dioksim)

Şekil 1.2. Monooksim ve vic-dioksimlerin genel yapısı

Oksimler -OH grupları nedeniyle zayıf asidik, -C=N- grubu nedeniyle zayıf bazik karakter göstermektedirler. Bu nedenle oksimler hem kuvvetli bazların seyreltik çözeltilerinde hem de derişik mineral asitlerde çözünmektedirler. (Chakravorty, 1974).

Bazı temel oksimlerin pKa değerleri 10-12 arasında bulunmaktadır. v*ic*-Dioksimler ise monooksimlerden daha asidiktir ve pKa değerleri 7 ila 10 arasında değişmektedir. Çünkü *vic*-dioksim bileşiklerinde, C=N-OH grupları, komşu karbonlara takılı durumdadır. Bazı *vic*-dioksimlerin pKa değerleri, Çizelge 1.1.'de görülmektedir (Dede, 2007).

Çizelge 1.1. Bazı *vic*-Dioksimlerin pKa değerleri

Bileşik	**pKa**
Dihidroksiglioksim	6.81
Difenilglioksim	8.50
Glioksim	8.88
Dimetilglioksim	10.14

1.1.1. Oksimlerin Özellikleri

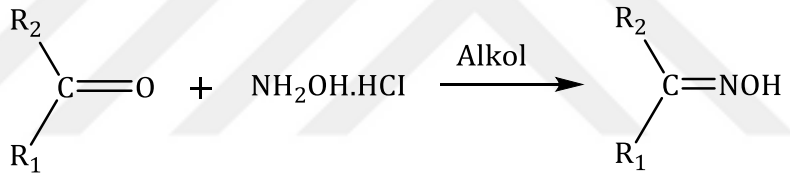
Oksim bileşikleri suda genellikle bir miktar çözünen, erime noktası çok yüksek olmayan ve birçoğu renksiz olan maddelerdir (Singh vd., 1978). Oksimler, C=N grubu taşıdığından dolayı çoğunlukla amfoterik özellik göstermektedirler. (Chakravorty, 1974; Karipcin, 2001).

Molekül ağırlığının artması ile alifatik oksim bileşiklerinin asitliği genellikle azalmaktadır. Ancak yapıdaki oksim grubuna komşu karbonil grubunun bulunması, bileşiğin asitliğini artırmaktadır. Aromatik halka içeren oksimlerde ise, halkadaki sübstitüe gruplar bileşiğin asitliğini değiştirmektedir (Migrdichian, 1957).

1.1.2. Oksimlerin Eldesi

1.1.2.1. Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan eldesi

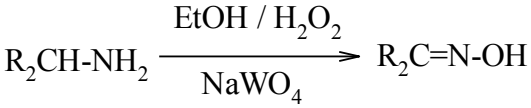
Bu yöntem, yeni oksim ligandlarını sentezlemek için en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Oksimler, aldehit ve ketonların hidroksilamin hidroklorür ile alkollü ortamda, uygun pH ve sıcaklık şartlarındaki reaksiyonlarından elde edilmektedir(Macit, 1996). Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonları aşağıda gösterilmektedir. Aldehitler genellikle ketonlardan daha kolay tepkime verir ve alifatik ketonlar, aromatik ketonlardan daha reaktiftir. Oksim oluşumu sırasında reaksiyon ortamının bazikliği büyük önem taşır. Reaksiyon hızının çözelti pH'ına bağlı olarak değişimi incelendiğinde, nötral noktaya yakın bir yerde hızın maksimum olduğu gözlenir. Hidroksilamin hidroklorüre uygun bir bazın ilavesi tampon etkisi oluşturur.



Şekil 1.3. Aldehit ve ketonların hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonları

1.1.2.2. Primer aminlerin yükseltgenmesinden oksim eldesi

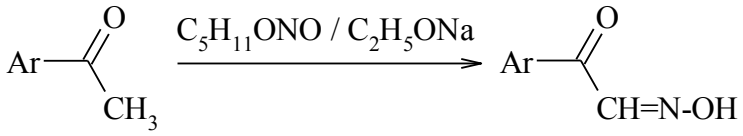
Sodyum tungstat katalizörlüğünde primer aminler, alkollü ortamda H_2O_2 ile yükseltgenerek oksimlere dönüşürler.



Şekil 1.4. Primer aminlerden yükseltgenme ile oksim oluşumu

1.1.2.3. Nitrosolama reaksiyonu sonucu oksim eldesi

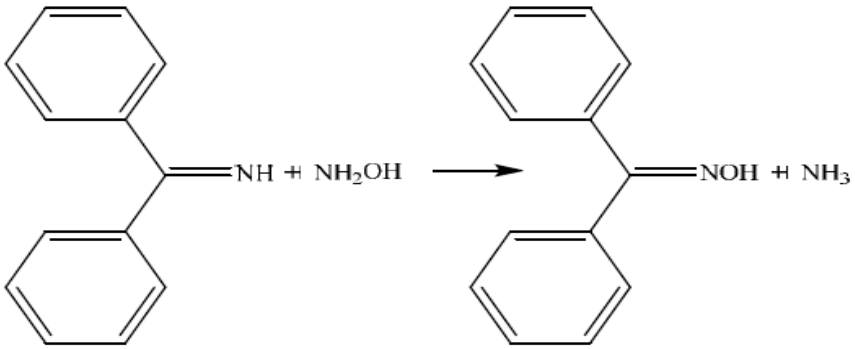
α-Ketoksimlerin sentezinde bu yöntemden oldukça fazla yararlanılmaktadır. Aktif metilen grubuna sahip bileşikler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirilir (Müller vd., 1968; Grundmann ve Grünanger, 1971).



Şekil 1.5. Nitrosolama reaksiyonu

1.1.2.4. Ketiminlerin hidroksilamin ile reaksiyonu sonucu oksim eldesi

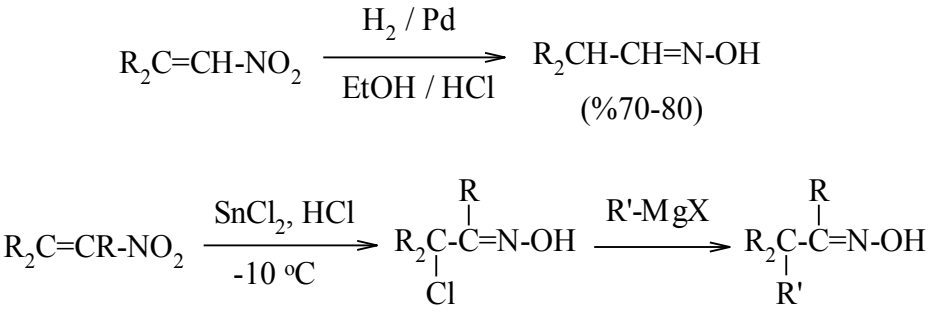
Oksimlerin ketiminlerden eldesi ketonlara göre daha kolay şartlarda gerçekleşebilirler (Kurtoğlu, 1999).



Şekil 1.6. Ketiminlerden hidroksil amin ile oksim sentezi

1.1.2.5. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesinden oksim eldesi

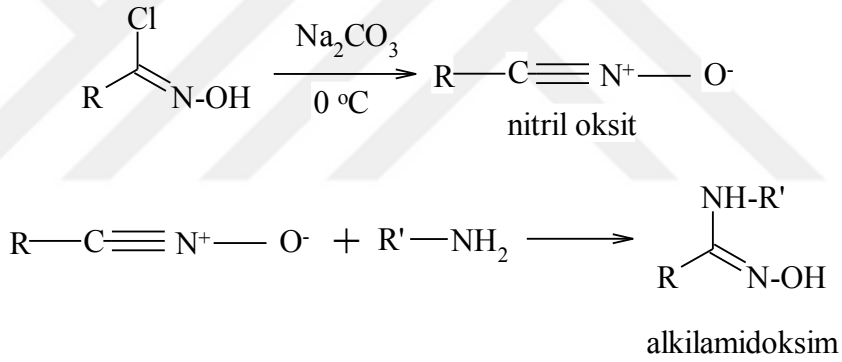
Bu yöntemde indirgeme aracı olarak, kalay klorür, alüminyum amalgamı, sodyum amalgamı, sodyum, alkol ve çinko kullanılır. Nitro grubu içeren alifatik bileşiklerin indirgenmesine ait reaksiyon Şekil 1.7'de verilmiştir.



Şekil 1.7. Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi

1.1.2.6. Nitriloksit katılması ile oksim eldesi

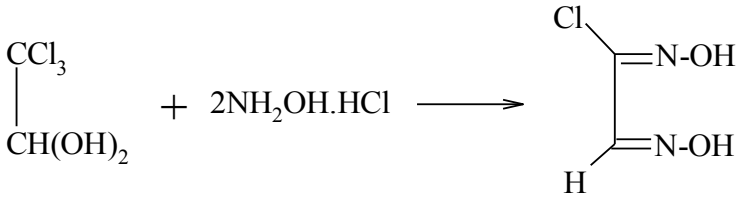
Nitril oksitler, soğuk ve bazik ortamda oksim monoklorürlerden sentezlenebilir. Bu bileşikler aktiftir ve çözeltide kararlı halde bulunmaktadır. Nitril oksitlerin mono veya diaminlerle etkileştirilmesiyle monoamidoksimler sentezlenebilmektedir (Grundman ve Grunanger, 1971).



Şekil 1.8. Nitriloksitlere mono ve diamin katılması ile monoamidoksim oluşumu

1.1.2.7. Kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonu sonucu oksim eldesi

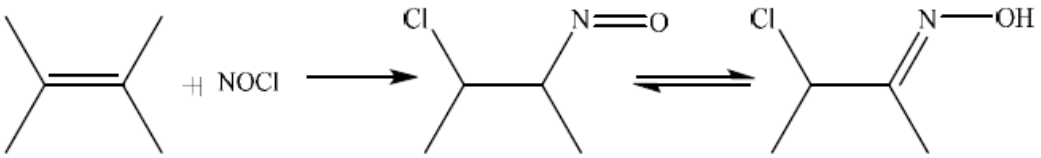
vic-Dioksimlerin önemli bir üyesi olan kloroglioksimler, kloralhidrat ile hidroksilaminin reaksiyonundan elde edilir (Gök, 1981; Uçan, 2002).



Şekil 1.9. Kloralhidrat ile hidroksilamin reaksiyonu

1.1.2.8. Olefinlere NOCl katılması ile oksim eldesi

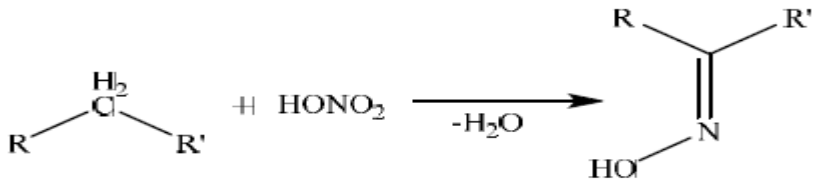
Alkenlere NOCl katılması ile β-halonitrozo bileşiği oluşmaktadır ve bu yapı sadece birbirini izleyen karbon ve azot atomları varlığında ve hidrojen atomu bulunmadığında kararlıdır.. Eğer oksijene bağlı hidrojen atomu var ise nitrozo bileşiği tautomerik dengeyle oksime dönüşür (Constantinos vd. 2005).



Şekil 1.10. Olefinlere NOCl katılması

1.1.2.9. Aktif hidrojen gibi davranan karbonun nitrolanması ile oksim eldesi

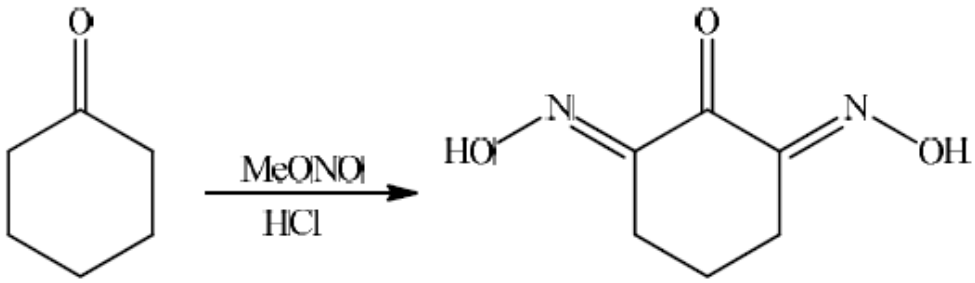
Bir A grubuna komşu olan C atomu (A: CO-OR', CHO, COR', $CONR'_2$, COO-, CN, NO_2, SOR', SO_2OR', $SO_2NR'_2$ ya da benzer gruplar) nitrik asit ya da alkil nitratlarla nitrolanabilir. Oluşan ilk ürün C-Nitrozo bileşiğidir fakat hidrojen tautomerizasyonu olmadığı sürece bu ürün kararlıdır. (Constantinos vd., 2005).



Şekil 1.11. Nitrolama reaksiyonu

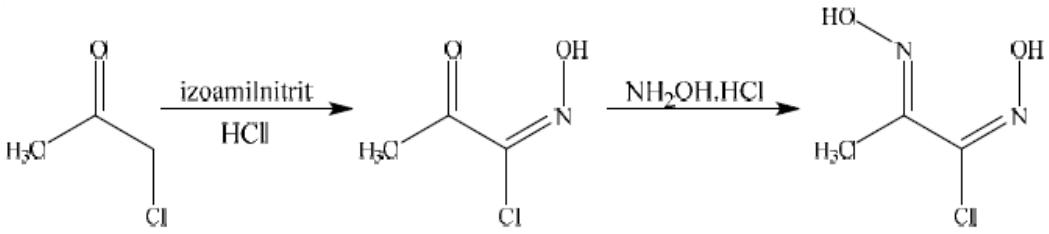
1.1.2.10. Alkil nitrit ile ketonların reaksiyonundan oksim sentezi

Siklohekzanon gibi halkalı ketonların asitli ortamda alkilnitrit ile reaksiyonundan dioksimler sentezlenebilir ve bu reaksiyonlarda keton grubu korunur (Macit, 1996).



Şekil 1.12. Siklohekzanon ile metilnitrit'den dioksim eldesi

Aynı şekilde keton grubuna komşu metilen grubu içeren bileşiklerin asidik ortamda alkilnitrit ile reaksiyonundan da oksimler elde edilebilir (Karataş vd., 1992).



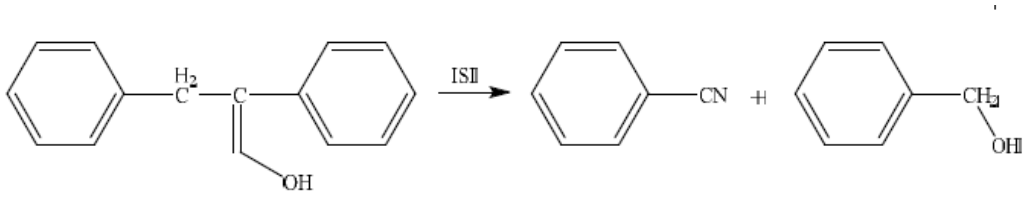
Şekil 1.13. Keton grubu korunarak gerçekleştirilen nitrosoloma reaksiyonu

1.1.3. Oksimlerin Reaksiyonları

1.1.3.1. Isı ve ışık etkisi ile reaksiyonları

Oksimler oldukça kararlı bileşiklerdir. Ancak uzun süre ısı ve ışığa maruz kaldıklarında yapılarındaki aktif atomlar (N,O) nedeniyle kolaylıkla bozunabilirler. Oksimler, ısı ve ışıkla etkileşmeseler bile ana karbonil bileşiği ve azotlu anorganik maddeleri oluşturmak üzere bozunabilirler (Smith, 1966).

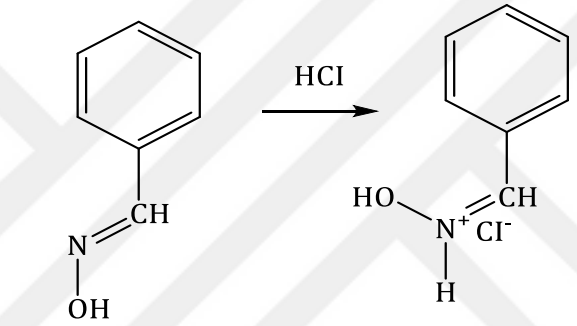
α-Hidrojeni bulunmayan oksim bileşikleri bozunduklarında amonyak, azot, yapıdaki uygun keton ve imine ayrışırlar. Eğer yapıda α-hidrojeni varsa bozunma ürünleri alkol ve nitril olmaktadır (Constantinos vd., 2005; Purtaş, 2006).



Şekil 1.14. Oksimlere ısı ve ışık etkisi

1.1.3.2. Asitlerin Etkisi

Kuvvetli mineral asitlerle oksimler etkileştirildiklerinde oksim tuzları oluşmaktadır. Diğer taraftan oksimlerin syn- ve amfi- izomerleri, kuvvetli mineral asitlerle anti izomerlerine dönüşür (Gök, 1981).

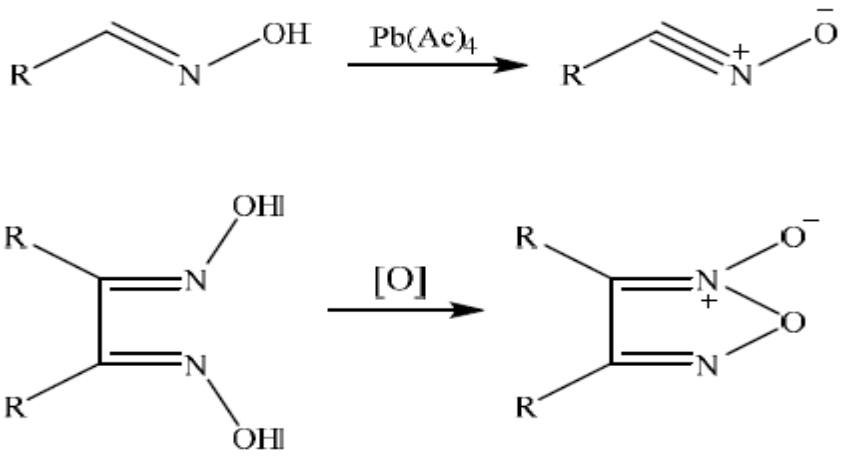


Syn-benzaldoksim anti-benzaldoksim

Şekil 1.15. Oksimlerin HCl ile değişimi

1.1.3.3. Oksimlerin yükseltgenmesi

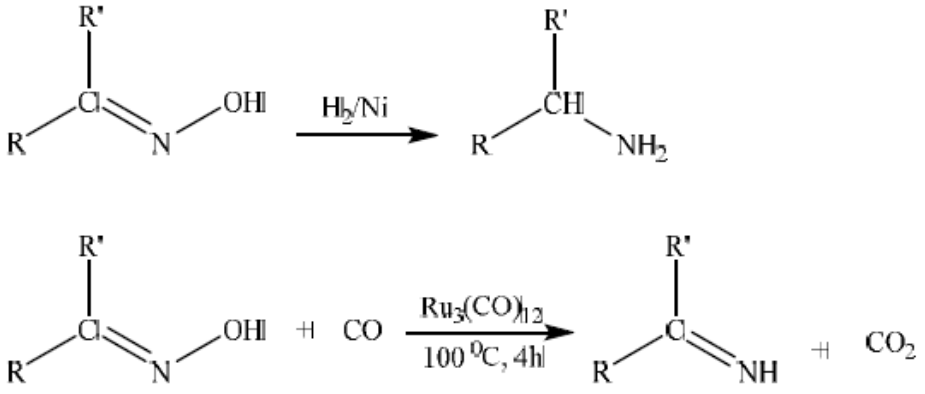
Mono oksimler kolayca yükseltgenememelerine rağmen α-dioksimler kolayca yükseltgenebilmektedirler. Bir aldehit oksimin yükseltgenebilmesi için ortam sıcaklığının -78 ^{0}C olması gerekir. Bu yükseltgenme sonucunda da nitril oksitler oluşur. α-dioksimler ise uygun yükseltgeyiciler varlığında kolaylıkla yükseltgenip furoksanları verebilirler (Chakravorty, 1974; Serin, 1980; Kukushkin, vd., 2000; Lijser, vd., 2002; Hamamoto, vd., 2007).



Şekil 1.16. Oksimlerin yükseltgenmesi

1.1.3.4. İndirgenme reaksiyonları

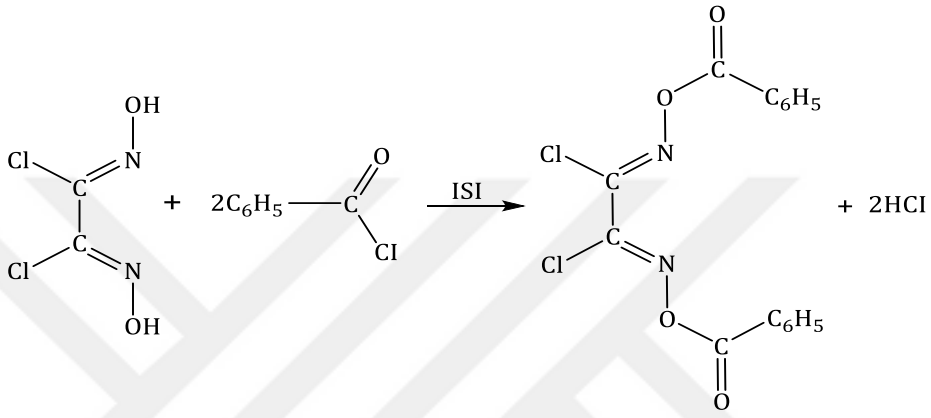
Oksimler $SnCl_2$, kuru HCl, Raney, Ni, Pd ve Pt katalizörlüğünde H_2 ve $LiAlH_4$ gibi indirgenme reaktifleri ile imin basamağından geçerek, primer aminlere kadar indirgenebilirler. Kullanılan indirgenme reaktifine göre, -N-OH, =NH, $-NH_2$ gruplarını içeren bileşikler elde edilebilmektedir. *vic*-Dioksimler de kolayca diaminlere indirgenebilirler (Smith, 1966; Chakravorty, 1974). Ketoksimler ise, rutenyum karbonil kompleks katalizörlüğünde ketiminlere indirgenebilirler (İrez ve Bekaroğlu, 1983).



Şekil 1.17. Oksimlerin indirgenmesi

1.1.3.5. Açilleme reaktifleri ile reaksiyonları

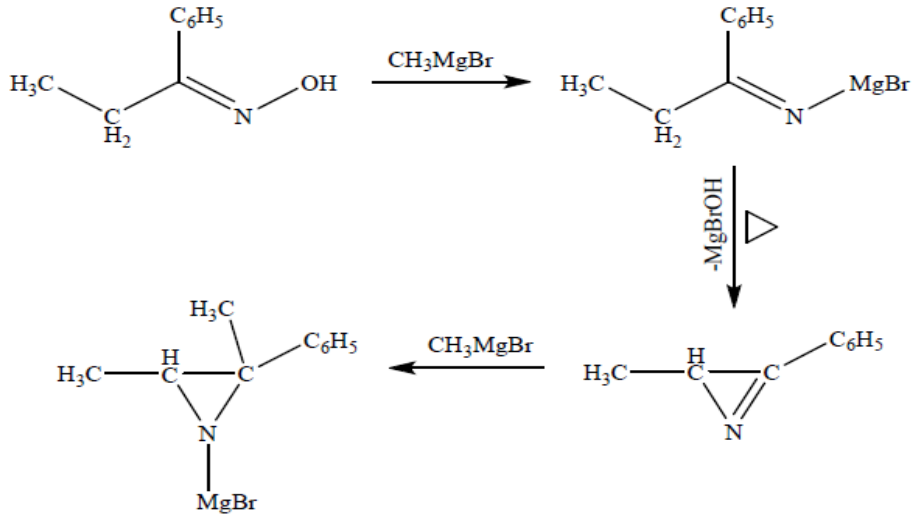
Oksimlerin açilleme bileşikleriyle beraber etkileşime girmesi sonucu açil türevleri meydana gelir. Bu reaksiyonlarda oksim bleşiklerinin oluşturduğu moleküller *o*-açil yapısındayken farklı geometrik izomeriye sahip oksimler, farklı izomerik açil türevlerini oluşturmaktadır (Smith, 1966). Şekil 1.18'de oksimlerin açilleme reaksiyonu için genel reaksiyon verilmiştir.



Şekil 1.18. Oksimlerin açillme reaktifleriyle reaksiyonları

1.1.3.6. Grignard reaktifleriyle reaksiyonları

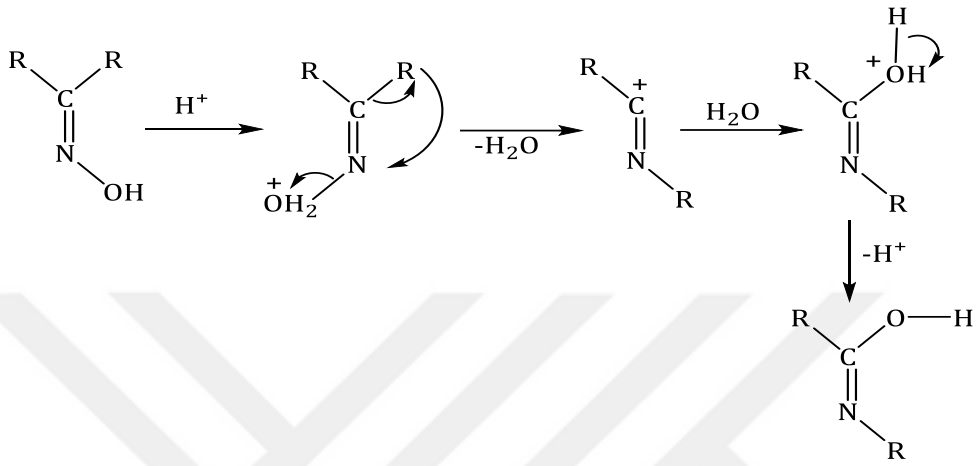
Grignard reaktifleri ile oksimlerin reaksiyonlarında eğer ortamda α-hidrojeni bulunuyorsa, aziridin magnezyum türevleri oluşmaktadır (Smith, 1966).



Şekil 1.19. Oksimlerin grignard bileşikleriyle reaksiyonları

1.1.3.7. Beckman Çevrilme Reaksiyonları

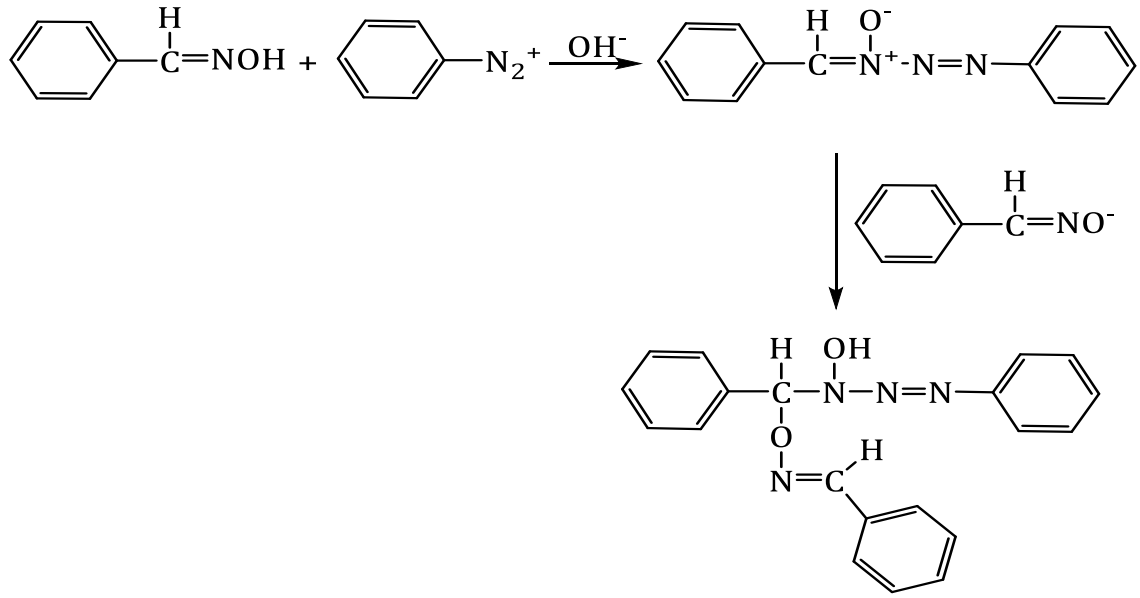
Ketoksimler, Beckman çevrilme reaksiyonu sonucu amitlere dönüşür. Bunun için derişik H_2SO_4 ile eterde PCI_5 kullanılabilir. Alkil ya da aril grubu azot atomu üzerine göçerek N-sübstitüe amitler meydana gelir (Solomons ve Fryhle, 2002).



Şekil 1.20. Beckman Çevrilmesi

1.1.3.8. Diazonyum kenetlenme reaksiyonu

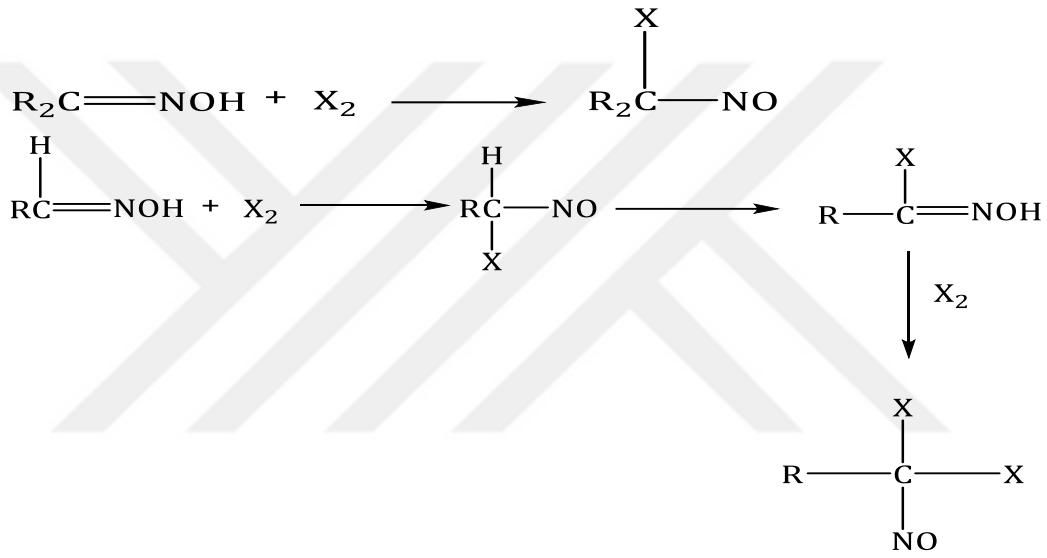
Bazik çözeltideki diazonyum molekülleri kararlı olup, oksim bileşiklerine elektrofilik olarak davranarak genellikle azot atomuyla etkileşirler. Diazonyum kenetlenme reaksiyonu Şekil 1.21'de gösterilmektedir (Macit, 1996).



Şekil 1.21. Diazonyum kenetlenme reaksiyon

1.1.3.9. Halojenlenme reaksiyonları

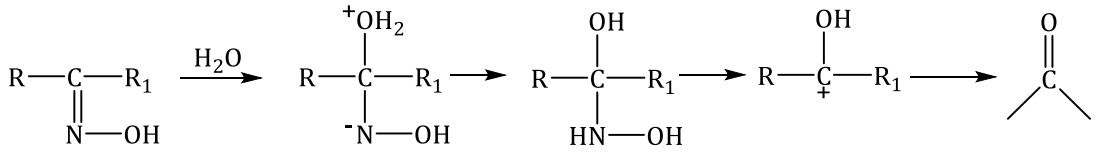
Oksimlerin halojenlerle etkileştiğinde halojenler doğrudan oksim karbonuna bağlanır ve hidroksamik asit klorürleri meydana gelir. Bu tip reaksiyonlarda halojenin fazlasının kullanılması bozunma ürünlerinin oluşmasıyla sonuçlanır ve α,β-tetraklor-α,β-dinitrozoeten yapısında bileşikler oluşur (Steinkopt ve Jurgens, 1911). Oksimlerin yapısında bulunan C=N bağına hidrosiyanik asit rahatlıkla katılır ve sonuçta α-hidroksiamino nitriller meydana gelir (Kurtoğlu ve Serin, 2006). Oksimlerin halojenler ile reaksiyonu Şekil 1.22'de gösterilmiştir.



Şekil 1.22. Oksimlerin halojenler ile reaksiyonları

1.1.3.10. Hidroliz reaksiyonları

Oksimler, imin grubundan hidrolize uğrayarak uygun aldehit veya ketonları oluştururlar. Şekil 1.23'den görüldüğü üzere, C=N bağının hidrolizi, bağa su katılması ile başlar ve azotlu grubunun yapıdan ayrılması ile devam eder (Bischoff, 1980).



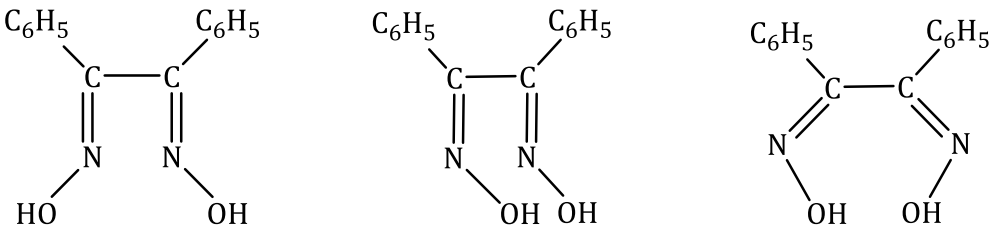
Şekil 1.23. Oksimlerin hidrolizi

Bu reaksiyonlarda ortamın pH'ı veya diğer bazı şartlar, reaksiyonların sırasını ve hız belirleyici basamağı etkilemektedir. Asidik ve bazik özellik gösteren katalizörlere ilaveten talyum(III) nitrat, asetik asit/titan(III)klorür çözeltisi vb. gibi bazı kimyasallar oksim bileşiklerinin hidrolizinde kullanılabilmektedir (Bischoff, 1980).

1.1.4. Oksimlerin Geometrik İzomerleri

Oksimlerde -OH grubunun C=N çifte bağı etrafındaki pozisyonu geometrik izomeriye sebep olmaktadır. İzomerliğin oluşmasının nedeni çifte bağın neden olduğu bağ etrafındaki dönmenin engellenmesidir. Bu nedenle daha öncede belirtildiği gibi OH grubunun çifte bağa göre pozisyonunu gösteren ön ekler kullanılarak izomerliğin türü belirtilmektedir. Oksimlerde izomerlik kavramını ilk ortaya Werner atmıştır. Werner sadece sin-, amfi- ve anti- izomerlerin oduğunu teorik olarak söylemiştir. Ancak deneysel bir çalışma ile bu düşünce açıklanmamıştır. Geometrik izomere sahip oksimlerin yapısı uzun süre aydınlatılamamıştır. Bu alandaki tartışmalar 1921 yılında Meisenheimer ve Theilacker tarafından yapılan çalışmalarla sonlandırılmıştır (Smith, 1966; Kurtoğlu ve Serin, 2006). Birçok dioksim bileşiklerinin sin-, anti- ve amfi-izomerlerinin aralarındaki enerji farklarının küçük olması nedeniyle ayırmak zordur (Bekaroğlu ve İrez, 1983). Ancak bazı oksim bileşiklerinin izomerleri kromatografik ve spektroskopik yollarla birbirinden izole edilerek tanımlanmaları mümkün olmuştur. Toul ve arkadaşları tarafından benzil-alfa-monoksim, furilmonoksim, furildioksim ve bu oksimlerin izomerlerini ayırmak ve tanımak amacıyla ince tabaka kromatografisi başarıyla kullanılmıştır (Singh vd., 1978). Kromatografinin oksimleri ayırmak amacıyla yeni kullanıldığı dönemlerde, izomerlerden birini ayırmak amacıyla değişik polaritelere sahip farklı çözücülerden oluşmuş çözücü karışımlarının kullanıldığı ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Ancak her seferinde sadece tek bir izomer izole edilerek tanımlanabilmiştir (İrez vd., 1995). Spektroskopik yöntemlerin gelişmesiyle bu sorun ortadan kalkmıştır. Oksimlerde anti- izomer amfi-izomere göre daha düşük enerjiye sahiptir ve daha kararlıdır. Aynı şekilde anti-formun erime noktası amfi- forma göre daha yüksektir. Fakat bu durumun bazı

istisnaları vardır. Şekil 1.24'de benzildioksime ait üç izomerin erime noktası karşılaştırılmıştır.



anti-benzildioksim amfi-benzildioksim sin-benzildioksim

e.n: 238 °C e.n: 166 °C e.n: 206 °C

Şekil 1.24. Bazı oksimlerin geometrik izomerlerinin erime noktaları

1.1.5. Oksimlerin Kullanım Alanları

Oksimler organik, anorganik, analitik, biyokimya ve endüstriyel kimyanın önemli bir kısmında çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Bazı oksim türevlerinin fizyolojik ve biyolojik aktif özeliklere sahip oldukları bilinmektedir (Esen, 2002). Oksim bileşikleri, motor yağlarında korozyonu önleyici madde olarak (Kara, 1995), boyaların, epoksit reçinelerinin yapışma özelliğini artırmak için (Carlos ve David, 1972), lastik ve türevi maddelerin özelliklerini iyileştirmek için katkı maddesi olarak, anti-oksidan ve polimer başlatıcı reaktifler olarak, yakıtlarda oktan miktarının arttırılmasında, boyar maddelerde ara ürün olarak (Koraiem vd., 2006), değerli metallerin geri kazanılmasında, UV-stabilizatörlerinde, bazı reaksiyonlar katalizör olarak (Carlos ve David, 1972; Zhang vd., 2006) kullanılmaktadır. Ayrıca herbisit olarak bilinen zirai ilaçlarda (Searle vd., 1971), fungisit olarak kullanılan ilaçlarda (Haken vd., 1980; Massolini vd., 1989), suni tatlandırıcılarda (Unterhalt ve Ghori, 1980), deri koruyucu olarak, organofosfor zehirlenmelerine ve fosforlu savaş gazlarına karşı (Sikder vd., 1992), parfüm sanayinde (Ochsner, 1983; Toyoda vd., 1993), karbon kağıtlarında (Moore Business Forms, 1978), deterjan sanayinde (Küçükdumlu, 2010) yine oksim bileşiklerinden yararlanılmaktadır.

2-Propilbenzaldehid oksim tarımda böcek öldürücü (insektisit) olarak kullanılmaktadır (Yu vd., 2004). Oksim ve oksim-eter bileşikleri ve siyazofamid adlı oksim türevi maddeler tarımda mantar öldürücü (fungisit) olarak kullanılmaktadırlar (Gutman, 1971; Ohshima vd., 2004). Tetraetil pirofosfat oksim kompleksi ve bispiridinyum mono oksimlerin kuaterner tuzları ise yine tarımda pestisit olarak kullanılmaktadır (Kuca vd., 2006). Ticari adı aldricab olan [2-metil-2-(metiltiyo) propiyonaldehido- (metilkarbamoil) oksim] pestisit olarak kullanılan bir diğer tarım kimyasalıdır (Yarsan vd., 1999). Oksamil oksimler ile piridin içeren oksim türevleri (Park vd., 2006) ve tetrahidro-furilmetil içeren oksim türevleri de tarım sektöründe pestisit olarak kullanılmaktadır (Wakita vd., 2004). Benzamidoksimin ve süksinik diamidoksimin gümüş tuzları fototermografik özelliğe sahip olmaları nedeniyle bazı diamidoksimler termoplastik maddeler için uygun yayıcılar olarak kullanılırlar (Kara, 1995).

Oksim bileşikleri metalleri bağlama özellikleri nedeniyle, metallerin ekstraksiyonu ve tayininde de kullanılmıştır. Birçok hidroksioksim (Akiba ve Freisher, 1982; Keeney ve Asare, 1984) ve dioksim bileşiği (Kuse vd., 1974; Radi ve Qamhieh, 1988) bu amaçlarla kullanılmıştır. Tıpta kalp, beyin ve böbrek sintigrafisi görüntülemelerinde radyofarmasötik olarak oksim ve *vic*-Dioksim kompleksleri kullanılmaktadır. Saha (1992), yaptığı çalışmalar sonucunda 99mTc–HMP-AO (Hekzametil propilen-aminoksim)'in beyin sintigrafisinde, Johnson ve Seldin (1990) ise 99mTc–Teboroksim'in kalp sintigrafisinde kullanılabildiğini belirtmiştir. Yapısında karbonil grubu bulunduran bazı oksimler ve oksimlerin bazı asetat türevleri, ağrı kesici (analjezik) ve iltihabi reaksiyonu önleyen madde (anti-inflamatuar) olarak kullanılmaktadır. 2,3-Difenilsikloprop-2-en-oksim bu gruba ait bir ilaçtır ve Li ve arkadaşları tarafından (2002) sentezlenmiştir.

Obidoksim ve Pralidoksim gibi kas gevşetici ve merkezi sinir sistemini etkileyen piridin-oksimler, özellikle organofosfor zehirlenmelerine karşı ve bu tür bileşikler askeri amaçlar için de kullanılmaktadır (Aurbek vd., 2006). Bazı

oksim-eter türevleri ise antibiyotik ve epilepsi tedavisinde, sakinleştirici (antikonvulsant) olarak da kullanılabilmektedir (Karakurt vd., 2001).

Hunoor ve arkadaşları (2010) 2,3-disübstitüe 1,2-dihidroquinazolin-4(3*H*)-on ligandının komplekslerinin anti-inflamatuar ve analjezik etkiye sahip olduğunu saptamışlardır. Diğer taraftan antidepresan etkilerinin olmasından dolayı psikiyatri alanında da kullanılabilmektedir (Yakuphanoğlu ve Şekerci, 2005). Bazı oksim bileşikleri ise HIV-1 Protease inhibisyonu için yapılan bazı çalışmalarda etkili olmuştur (Komai vd., 1997). Gerçekleştirilen çalışmalar sonucu bazı oksim bileşiklerinin ise antimikrobiyal etkiye sahip oldukları da saptanmıştır (Kurtoğlu vd., 2008; El-Sherif, 2009). Oksimler, sürekli bir yenisi sentezlenen geniş bir kimyasal grup olup başlıca sağlık olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bazı oksimler organofosforlu ve karbamatlı bileşiklerin yol açtığı zehirlenmelerde atropinle birlikte tedavi amacıyla kullanılmaktayken bazıları da antibiyotik olarak klinik alanda kullanılmaktadır. Bir oksim çeşidi olan fluoksamin antideprasant olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Uçan, 2002).

1.2. Kuantum Kimysal Hesaplamalar

1.2.1. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, moleküllerin matematiksel modellerinin belirlenmesi suretiyle özelliklerinin yorumlanması için oluşturulan bir metotdur. Moleküler modelleme, elde edilen deneysel sonuçların değerlendirilmesi, deneyden önce moleküle ait bir model oluşturulması, yetersiz deney verisi elde edildiği çalışmalarda molekülün yapısının analiz edilmesi, moleküllerin konformasyonlarının, dipol momentlerinin, enerjilerinin vb. bulunması noktasında oldukça yarar sağlamaktadır. Enerji, elektronların enerjileriyle alakalı olup moleküllerin spektroskopik özelliklerinin değerlendirilmesinde oldukça yarar sağlamaktadır [Üstündağ, H.F., 2005]. Moleküler mekanik yöntemlerde klasik fizik yasaları kullanılmaktadır ve moleküllerin yapılarını ve özelliklerini belirlemekte başarılıdırlar. Moleküler mekanik hesaplamalarda,

moleküler sistemlerin elektronları hesaba katılmazken çekirdek etkileşmeleri esas alınır. Elektronların etkileri dolaylı olarak kuvvet alanlarında parametre olarak yer alır. Moleküler mekanik hesaplamalar, hızlı ve ucuz olmalarının yanı sıra protein, polimer ve enzimler gibi makro boyutlu yapılar için de kullanılabilmektedir. Ancak molekülde bulunan elektronlar hesaba katılmadığından dolayı, elektronların etkileşimlerinin yoğun bir şekilde gerçekleştiği durumlarda kullanılamamaktadır (Kecel, S., 2005).

1.2.2. Yarı-Deneysel Yöntemler

Yarı-denel bir hesaplamada Hartree-Fock (HF) hesaplamasında olduğu gibi bir Hamilton operatörü ile bir dalga fonksiyonu kullanılır. Ancak, yarı-denel bir yöntemde kullanılan Hamilton operatörü gerçek Hamilton operatöründen daha basittir (genellikle iç kabuklardaki elektronlar göz önüne alınmaz). Ayrıca, hesaplamayı kolaylaştırmak için bazı integraller ihmal edilir. İntegrallerin ihmal edilmesiyle ortaya çıkacak olan hataları düzeltmek için yöntem parametrize edilir. Yani, ihmal edilen integrallerin değerini belirlemek için deneysel verilerden türetilmiş parametreler kullanılır. Yarı-deneysel yöntemlerin her biri kendi parametre setiyle karakterize edilir, örneğin AM1, MINDO/3, PM3 ve PM5 vb… Bu yöntemler MOPAC, AMPAC, HyperChem ve Gaussian gibi programlarda bulunur.

Yarı-deneysel yöntemler, moleküler mekanik yöntemlerin üstünlüklerini ve eksikliklerini paylaşır: Her iki yöntem deneysel sonuçları bilinen sistemler için çok iyidir, ancak tam olarak bilinmeyen bileşik türleri için öngörüde bulunamazlar. Yarı-deneysel yöntemlerin deneysel verilere bağlılığı moleküler mekanik yöntemlerinki kadar fazla değildir. Yarı-deneysel yöntemlerin moleküler mekanik yöntemlere göre en önemli üstünlüğü, kimyasal bağların kırıldığı ve oluştuğu tepkimeleri açıklama özelliğidir.

Yarı-deneysel hesaplamalar *ab-initio* hesaplamalarına göre çok daha hızlıdır ve bilgisayar belleğinde daha az yer tutar. Ancak, yarı-deneysel hesaplamaların sonuçlarında hata oranı yüksektir ve çok az özellik için önerilen değerlere

güvenilebilir. Eğer incelenen molekül, yarı-deneysel yöntemin parametrizasyonunda kullanılan verilerdeki moleküllere benziyorsa hesaplama sonuçları çok iyidir. Buna karşılık, eğer molekül parametre setindeki moleküllerden çok farklı ise sonuçlar oldukça kötüdür.

Yarı-deneysel yöntemler, farklı şekilde parametrize edilir. Parametrizasyon için genellikle geometri ve enerji (genellikle oluşum ısısı) değerleri kullanılır. Bazı araştırmalar için dipol momentleri, tepkime ısıları ve iyonlaşma potansiyelleri parametre setine eklenir.

Yarı-deneysel yöntemler, moleküler geometrilerin ve enerjilerinin öngörülmesinde oldukça iyi sonuçlar verir. Ayrıca, titreşim modlarının ve geçiş yapılarının öngörülmesinde de kullanılabilir. Ancak, sonuçların güvenirliği *ab-initio* yöntemlerinin sonuçlarından daha azdır. Yarı-deneysel yöntemlerle yapılan hesaplamaların Van der Waals ve moleküller arası dispersiyon kuvvetleri için verdiği sonuçlar çok iyi değildir. Bunun nedeni, bu yöntemlerdeki difüzyon temel setlerin eksikliğidir.

Yarı-deneysel yöntemler, başlangıçta konjuge organik moleküller için geliştirilmiştir. Daha sonra tüm organik molekülleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Yarı-deneysel yöntemlerin aynı zamanda anorganik kimyada da kullanılabilmesi için bu yöntemler özel olarak düzenlenmiştir. Yarı-denel bir hesaplamada Hartree-Fock (HF) hesaplamasında olduğu gibi bir Hamilton operatörü ile bir dalga fonksiyonu kullanılır. Ancak, yarı-denel bir yöntemde kullanılan Hamilton operatörü gerçek Hamilton operatöründen daha basittir (genellikle iç kabuklardaki elektronlar göz önüne alınmaz). Ayrıca, hesaplamayı kolaylaştırmak için bazı integraller ihmal edilir. İntegrallerin ihmal edilmesiyle ortaya çıkacak olan hataları düzeltmek için yöntem parametrize edilir. Yani, ihmal edilen integrallerin değerini belirlemek için deneysel verilerden türetilmiş parametreler kullanılır. Yarı-deneysel yöntemlerin her biri kendi parametre setiyle karakterize edilir, örneğin AM1, MINDO/3, PM3 ve PM5 vb... Bu yöntemler MOPAC, AMPAC, HyperChem ve Gaussian gibi programlarda bulunur.

1.2.3. *Ab-initio* Yöntemler

Ab-initio yöntemleri ile molekülün yapısı ve bazı özellikleri hesaplanabilir ve bu hesaplamalar kuantum mekaniksel temellere dayanmaktadır. *Ab-initio* yöntemler, çalışılan molekülün temel fiziksel sabitleri dışında deneysel herhangi bir veri kullanmadan Schrödinger dalga denkleminin yaklaşık bir çözümüne dayanır [Jensen, F. , 2007]. *Ab-initio* terimi Latincede ‘‘başlangıçtan itibaren‘‘ anlamına gelir. *Ab-initio* hesaplamalarda, molekülün yapısı ve geometrik parametreleri hesaplanabilir ve bu hesaplamalarda deneysel verileri içermeyen kuantum mekaniksel yaklaşımlar kullanılır. Bu tür hesaplamalarda, Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan (HF-SCF) yaklaşımı ve Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT) daha sık kullanılmaktadır (Young, D.C, 2001).

1.2.4. Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT)

Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (Density Functional Theory-DFT) temelindeki basit fikir, bir elektronik sisteabmin enerjisinin ρ elektron yoğunluğunun olasılık terimleriyle yazılabileceğidir. n elektronlu bir sistem için ρ(r) fonksiyonu uzayın belli bir r noktasındaki toplam elektron yoğunluğunu ifade eder. Sistemin E elektronik enerjisi, elektron yoğunluğunun fonksiyonelidir ve E[ρ] ile gösterilir.

Elektronik enerjide, yoğunluk fonksiyoneli kavramının kullanılması, Thomas-Fermi yöntemi ve Hartree-Fock-Slater (ya da Xα [Dill D., Dehmer,1974]) yöntemi gibi bazı öncü ama yararlı yaklaşık modellerin temelini oluşturmaktadır. Ancak, temel-hal enerjisinin ve diğer bütün temel hal elektronik özelliklerinin elektron yoğunluğundan elde edilmesi ilk kez 1964 yılında Hohenberg ve Kohn (HK) tarafından önerilmiştir. DFT’nin gelişmesindeki en önemli adım, ρ elektron yoğunluğunun elde edilebileceği bir dizi tek-elektron eşitliğinin Kohn ve Sham (KS) tarafından türetilmesiydi. ρ(r) elektron yoğunluğu fonksiyonunun kullanılması ve varyasyon yönteminin uygulanması ile ifade edilen E[ρ] elektronik enerjisi için KS eşitlikleri türetilir. Bu eşitliklerde elektronik enerji ayrı ayrı hesaplanan birkaç bileşen içerir: Kinetik enerji, elektron-çekirdek etkileşimi, Coulomb itmesi, elektron-elektron

etkileşmesinden başka geriye kalan değişim-korelasyon terimi (bu terim genellikle değişim ve korelasyon bileşenlerine ayrılır). Öz-uyumlu KS DFT hesaplamaları bir SCF hesaplamasına benzeyen ardışık hesaplama yöntemidir. KS eşitliklerinin çözülmesiyle bir başlangıç KS orbitalleri dizisi elde edilir. Daha sonra bu orbital dizisi elektron yoğunluğunu hesaplamak için kullanılır ve bu ardarda işlemler yoğunluktaki ve değişim enerjisindeki fark belli bir aralık içinde oluncaya kadar devam eder. Daha sonra, elektronik enerji hesaplanır.

Ancak, KS orbitallerinin yorumlanmasında bazı tartışmalar olmuştur. Bunların HF orbitalleriyle ya da doğal korelasyon hesaplarından elde edilen doğal orbitallerle matematiksel olarak eşdeğer olmadığı kesindir. Bununla birlikte, bir moleküldeki elektronların davranışının KS orbitalleri ile açıklanması diğer yöntemlerle elde edilen orbitallerle açıklanmasıyla aynıdır. DFT orbital özdeğerleri, HF orbital enerjileri ile uyumlu olan fotoelektron spektroskopisinden elde edilen enerjilerle uyuşmaz. O nedenle, yöntemlerin benzerliklerinin nasıl belirleneceği ve farklılıklarının fiziksel olarak nasıl yorumlanacağı soruları hala tartışma konusudur.

Geçiş metali içeren bileşikler için HF hesaplamalarının sonuçlarının genellikle güvenilmez olduğu bulunmuştur. Bunun tersine, geçiş metali içeren bileşiklerin DFT yapıları ve bağıl enerjileri genellikle güvenilirdir (Davidson E. R, 2000). Ayrıca, metallerin ve alaşımların manyetik yapıları DFT yöntemi ile araştırılabilir. Bunun için açık kabuklu sistemler için türetilmiş olan yerel spin-yoğunluğu yaklaşımı (the local spin-density approximation-LSDA) kullanılır.

Hesaplamalı kimyanın en bilinen uygulamalarından biri IR spektrumları için öngörüde bulunmasıdır. Bu, genellikle harmonik yaklaşımla yapılır. Bu şekilde yapılan hesaplamadaki hata payı anharmonik frekans hesaplaması ile elde edilen frekans değerlerinden farklıdır. Fakat deneysel veriye mümkün olan en iyi yaklaşımı sağlamak gibi bir durum söz konusu değilse ve harmonik frekans verileri kabul edilebilir yaklaşıklıkta ise bu işlemin yapılması önerilmemektedir (Young D. C, 2001). Çünkü anharmonik frekansların hesaplanması çok uzun sürer ve bu nedenle aşırı bir işlemci yükü gerektirmektedir. Bu yaklaşım,

genellikle kısaltılmış yani ikinci derede Taylor serisi şeklindeki potansiyel enerji fonksiyonu ile yapılır. Daha yüksek dereceden terimlerin ihmali deneysel olarak gözlenen temel frekanslardan sapmanın nedenidir. Üstelik potansiyel enerji fonksiyonunu hesaplamak için kullanılan elektronik yapı hesaplamalarında yapılan teorik ve matematiksel yaklaşımlar harmonik kuvvet sabitlerini büyütür. Bu iki hata kaynağına yaklaşık olarak bir düzeltme yapmak için teorik olarak hesaplanan frekanslara ampirik bir düzeltme faktörü (the scaling factor) uygulanır. Düzeltme faktörünün değeri kullanılan hesaplama yöntemine (yani *ab-initio* ya da DFT) ve kullanılan fonksiyonel/temel set kombinasyonuna göre bir dizi deneysel titreşim frekansından elde edilir. Birçok başarısına karşın DFT'nin eksik yönleri de vardır. DFT aslında bir temel hal kuramıdır. Son yıllarda DFT'nin uyarılmış durumlara genişletmek için çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla zamana bağlı yoğunluk fonksiyoneli kuramı (TD-DFT) geliştirilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi, Hohenberg ve Kohn 1964 yılında çok elektronlu bir sistemin gözlenebilir bütün özelliklerinin, tek-taneciğin temel hal yoğunluğundan elde edilebileceğini ispatlamışlardır. Zamana bağlı hesaplamalarla ilgili öncü çalışmaların ilki olan zamana bağlı Thomas–Fermi modeli 1933 yılında Bloch tarafından önerilmiştir. Zamana bağlı hesaplamalar, ilk kez Zangwill ve Soven tarafından zamana bağlı KS hesaplamaları olarak gerçekleştirilmiştir. Ghosh ve Deb zamana bağlı potansiyel için ve Bartolotti adyabatik işlemler için HK ve KS tarzı teoremleri zamana bağlı yoğunluk için formüle ettiler ve geliştirdiler. Modern TD-DFT Runge ve Gross tarafından HK teoreminin zamana bağlı benzeri olarak formüle edilmiştir. Bu modelde yoğunluğu tam olarak gerçek sisteminin yoğunluğu ile aynı olan KS potansiyeli olarak bilinen zamana bağlı etkin bir potansiyel ortamında hareket eden birbiriyle etkileşmeyen elektronların oluşturduğu kurgusal bir sistem tanımlanır. Temel hal için olan DFT'de olduğu gibi, KS potansiyeli Hartree potansiyeli ile değişim-korelasyon potansiyelinden oluşur. Değişim-korelasyon potansiyeli yoğunluğun, başlangıçtaki dalga fonksiyonunun ve başlangıçtaki KS dalga fonksiyonunun bir fonksiyonelidir. Bu fonksiyonel temel hal için olan fonksiyonelden çok daha karmaşıktır. Spektroskopik deneylerde olduğu gibi pertürbasyon alanının zayıf olduğu durumlarda pertürbasyon kuramı uygulanır.

TD-DFT kullanılarak uyarılma enerjisinin hesabında ilk adım değişim-korelasyon enerjisi için bazı yaklaşımlar kullanılarak temel hal KS hesabının gerçekleştirilmesidir. Bunun sonucunda bir dizi KS özdeğeri ve KS orbitali elde edilir. Bu özdeğerler sistemin uyarılmış enerji fonksiyonelleri değildir. Ancak bu değerler, uyarılmış hale ait olan değerlerle ilişkilidir. İkinci adımda, TD-DFT kuramının temel eşitliği çözülür. Bu eşitlikte değişim-korelasyon olarak bilinen ikinci bir fonksiyonel vardır. Bu adımlar diğer çekirdek konumları için tekrarlanır. Bu yöntem Turbomole, QCHEM, HyperChem ve Gaussian, gibi pek çok kuantum kimyasal paket programında bulunmaktadır. Günümüzde TD-DFT kimyada, biyolojide, katı hal fiziğinde ve malzeme biliminde oldukça farklı çeşitlilikteki sistemlerde giderek artan bir şekilde uygulanmaktadır.

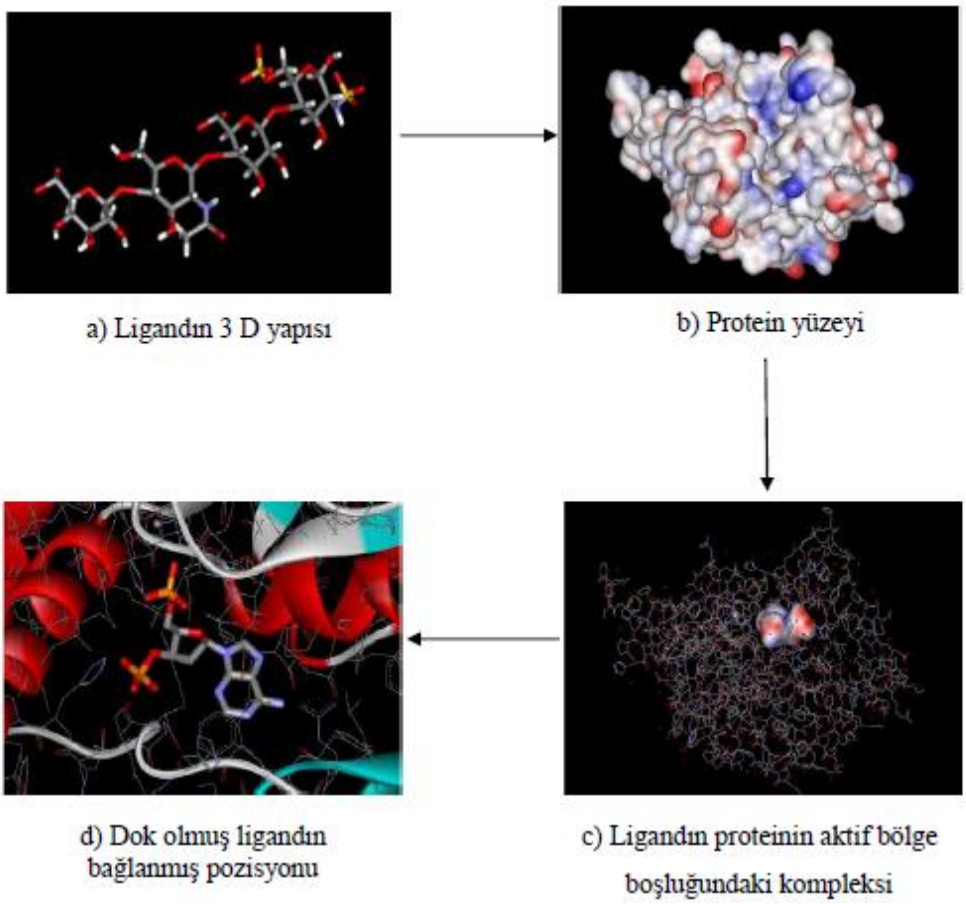
NMR spektrumlarındaki kimyasal kaymalar için DFT uygulamaları ilk olarak yaklaşık 30 yıl önce yapılmıştır. Günümüzdeki uygulamalardan IGLO (Individual Gauge for Localized Orbitals) yöntemini Malkin ve arkadaşları, GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals) yaklaşımı ise Schreckenbach ve Ziegler tarafından önerilmiştir. DFT, değişim-korelasyon etkilerini bulundurduğundan büyük sistemler için oldukça kolay uygulanır. Aynı öneme sahip olan diğer bir özellik yalnız DFT'nin başardığı göreceli etkilerin göz önüne alınmasıdır. Kaupp ve arkadaşları DFT hesaplamalarında göreceli etkin çekirdek potansiyellerini (ECP) kullanarak kimyasal kaymanın göreceli etkilerini dahil etmişlerdir. Hafif atomların kimyasal kaymasının oldukça başarılı bir şekilde hesaplanabilmesine karşın ağır çekirdeklerin NMR'si elde edilemez. Kaupp ve arkadaşları pertürbasyon kuramını kullanarak spin-orbital etkilerini hesaplayabildiler. Schreckenbach ve Ziegler, Pauli-tipi göreceli Hamilton operatörünü ve sabit-nüve yaklaşımını kullandılar. Bu yöntem hem hafif çekirdeklerdeki hem de ağır merkezdeki kimyasal kaymanın elde edilmesine olanak sağlar. Bu nedenle, çok çekirdekli yapıların NMR'lerinin teorik çalışmaları mümkündür.

1.3. Moleküler Kenetlenme (Doking)

Modeller, moleküllerin yapısını incelemek için oldukça fazla yarar sağlamaktadır. Kararlı moleküller kadar bazı kararsız ara ürünleri ve bunların

geçiş hallerini belirlemek için de bu modeller kullanılır. Moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramı, moleküllerin yapı ve etkinliklerini bilgisayar yardımıyla inceleyen iki alandır ve her iki alan da temel hesaplamaları gerçekleştirmektedir. Molekül modelleme için kullanılan programlar yardımıyla, moleküllerin üç boyutlu görüntilerine ulaşılabilir, moleküler enerjileri tahmin edilebilir ve spektroskopik özellikleri incelenebilir (Gözütok, A., 2009).

Doking işlemini anlamak için, proteinlere bağlanan molekülleri anlatmada kullanılan anahtar-kilit analojisi kullanılabilir (Jorgensen, 1991). Burada protein kilit (eldiven) olup bağlanmak istenen ligand anahtar (el) olarak düşünülebilir. Doking işleminde de aynı bu şekilde enzimdeki uygun boşluklara substrat ya da inhibitörün bağlanma olasılıkları incelenir. (Şekil 1.25)



Şekil 1.25. Ligand ve proteinin etkileşme değişimi

Kısacası doking metodu yapılmak istenen bu işlemin bilgisayar ortamında simülasyonudur. Bulunmak istenen ise anahtarın kilidi açmak için durması gerektiği konumdur. Bu konumlar tanımlanırken, bir proteinin bağlanma (veya aktif) bölgesi, ligandın proteine bağlanacağı bölgedir. Bu bölge genellikle protein yüzeyinde yer alan bir boşluktur ve kristal yapısı bilinen proteinlerde inhibitörün bağlı olduğu yerden tanımlanabilir. Fakat protein-ligand kenetlenmesinin bağlanma bölgesi tanımlanırken bir bağdan bahsedilmez, tercihen ligandın pozu (pozisyonu) veya bağlanma modu gibi tanımlamalar kullanmak daha doğrudur. Çünkü bağlanma bölgesi olarak bahsedilen ligandın; konformasyonunun, oryantasyonun ve konumun geometrik pozunu ifade eden bir tabirdir. Sürekli hareket edebilen protein ve ligand, bu hareketlerinin sonucunda durabildikleri en düşük potansiyel enerjili konumlarında duracaklardır. Bunu hesaplamak için, tıpkı doğada olduğu gibi, bir optimizasyon işlemi kullanılır. Ligandın proteine göre konumu değiştirilerek enerjisi hesaplanır ve en düşük enerji bulunana kadar bu işleme devam edilir. Başka bir deyişle amaç protein-ligand sisteminin serbest enerjisinin en düşük olduğu konformasyonu bulmaktır.

Bu amaçla ticari olarak satılan, internet ve açık kaynaklar üzerinden ulaşılabilecek bazı doking programları mevcuttur. Bir doking programının başarısı temelde iki çok önemli bileşene bağlıdır.

- Arama Algoritması
- Puanlama Fonksiyonu

Arama algoritmalarında belirli bağlanma şekillerinin denemelerini içeren optimum konfigürasyonlar oluşturulur. Bu konfigürasyonlar, arama algoritması ile elde edilen bütün şekiller puanlama fonksiyonları kullanılarak değerlendirilir. Böylece deneysel bağlanma şekli diğerleri arasından en belirgin olan modeller oluşturulur. Bu nedenle bir programın ne kadar verimli olduğunda arama algoritmaları belirleyici olup, bulunan sonuçların doğruluğunu etkiler (Kitchen, 2004).

Genel bazı arama algoritmaları şunları içerir;

- Moleküler Dinamik
- Monte Carlo Metodları
- Genetik Algoritmalar
- Parçacık-Temelli Metodlar
- Nokta Tamamlayıcı Metodlar (Point complementary methods)
- Uzaklık Geometri Metodları (Distance geometry methods)
- Tabu (Dokunulmaz) Aramalar
- Sistematik Aramalar

Puanlama fonksiyonları yapılan hesaplamaların doğru değerlendirmesi ve doğru sonuç vermesi açısından çok önemlidir. Mevcut doking metodları puanlama fonksiyonlarının iki yolundan birisini kullanmaktadır. İlk yaklaşımda protein-ligand konformasyonunu sıralamak için bütün puanlama fonksiyonunu kullanır. Sistem arama algoritması ve bazı puanlama fonksiyonlarıyla modifiye edilerek, yeni yapıyı sıralamak için tekrar uygulanır. Alternatif yaklaşımda ise iki aşamalı puanlama fonksiyonu kullanılır. İlk aşamada indirgenmiş fonksiyon aramayı yönetmede kullanılır, diğer aşamada ise ortaya çıkan yapıları titiz bir sıralamada kullanılır.
Genel bazı puanlama fonksiyonları şunlardır;

- Kuvvet alanı metodları
- Deneysel serbest enerji puanlama fonksiyonları
- Bilgi tabanlı ortalama kuvvetin potansiyeli

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Literatür Özeti

Karacık vd. (2017), imidazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkalarını birlikte içeren imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin moleküler kenetlenme çalışmaları neticesinde, *p*-sübstitüe pozisyonda herhangi bir elektron çeken grubun bulunmadığı durumda aktivitenin arttığı, aromatik halkada elektron salıcı grupların yer aldığında ise aktivitenin azalttığı belirlenmiştir.

Salimi vd. (2016), teorik doking çalışmaları ile kantaron flavonoidlerinin tam serisi (12 bileşik) için Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör aktifliği hakkında önemli bilgiler vermiştir.

Konyar vd. (2012), spiro(oksiindol-3,3'-pirolidin) türevlerini sentezlemiş ve elde edilen bileşiklerin antikanser aktivitelerini test etmeyi başarmıştır.

Gümüş vd. (2017), 3-hidroksi-4-hidroksiiminometil-5-hidroksimetil-1,2-dimetilpiridinyum iyodür (1A) [$C_9H_{13}IN_2O_3$] molekülünün optimize geometrisi gaz fazında ve DFT/B3LYP/LanL2DZ seviyesinde hesaplanmıştır. Ayrıca 1A molekülünün titreşim frekansları ve moleküler sınır orbital (HOMO ve LUMO) enerjileri elde edilmiştir.

Gürkan vd. (2009), retinoid türevleri ve RXR-alfa (RXRα) reseptör proteini arasındaki etkileşimleri incelemek için AutoDock Tools - 1.5.4 kullanarak, sentezi gerçeklestirilen retinoid analoglarının doking çalısmalarını yapmıştır.

Pir vd. (2013), piridin ve pirimidin bileşiklerinin taban durumunda geometrik, elektronik ve spektroskopik özelliklerini HF ve B3LYP metotları ve 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak incelemiştir. Piridin ve pirimidin bileşiklerinin geometrik parametreleri, NMR kimyasal kayma değerleri, HOMO-LUMO enerjileri, bazı elektronik özellikleri incelenmiş, NLO ve NBO analizleri yapılmıştır. Kullanılan hesaplama yöntemiyle elde edilen verilerin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Yalçın vd. (2015), 4-(metilsülfanil)fenilboronik asit molekülünün yapı ve titreşim frekansları analizini yapmış en düşük enerjili konformasyonunu tespit etmiştir. Hesaplamalar Gaussian 09 programı kullanılarak DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan geometrik parametreler ve titreşim frekansları deneysel sonuçlarla karşılaştırılmış ve uyumlu oldukları belirlenmiştir.

2.2. Çalışmanın Amacı

Yeni ilaçların keşfi sağlık problemleri ile mücadelede ve insan yaşamının kalitesini arttırmak için büyük önem taşımaktadır. Klasik ilaç etken madde sentezi ve ilaç üretimi oldukça maliyetli ve uzun laboratuvar çalışmaları gerektiren bir süreçtir. Teknoloji ile bileşiklerin 3D yapılarının elektronik ortama tanıtılması, yarı deneysel parametrelerin elektronik ortamda hesaplanabilmesi ve fizikokimyasal parametrelerin belirlenebilmesi ve önder bileşiklerin biyolojik aktiviteleri hakkında yorum yapabilmemizi sağlamıştır. Bu teknolojiye farmakoloji, tıp ve kimya gibi alanların yönelimi ile bilgisayar destekli ilaç tasarımı literatürdeki yerini almıştır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, klasik ilaç üretim sürecinin başlangıç aşamasında bulunduğu katkılarla, düşük maliyet ile kısa bir sürede daha kaliteli bir ilaç üretim süreci hedeflemektedir. İlaç tasarımı konusunda, protein-ligand kenetlenme (doking) yöntemleri oldukça önemlidir. Moleküler doking yeni bir konu olmakla beraber bu alanla ilgili çalışmalar oldukça ilgi çekmekte ve giderek artmaktadır. Bu çalışmada, yapısında oksim grubu bulunduran farklı ligandların seçilecek proteinleri inhibe etme potansiyelleri ilk defa incelenecektir. Yapılacak çalışmalar neticesinde ligandların biyolojik aktivitelerinin çok yüksek olması durumunda ise bu bileşiklerin ileride tedavi amaçlı kullanımı üzerine yapılacak çalışmalara katkı yapması beklenmektedir.

Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk önce yapısında oksim grubu bulunan dört ligand molekülü seçilmiş ve her bir molekülün geometri optimizasyonları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca tüm moleküllerin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramları ve HOMO-LUMO orbitalleri de hesaplanmıştır.

İkinci kısımda tüm ligandların optimize geometrileri kullanılarak moleküler kenetlenme (doking) çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmalarında üç farklı protein kullanılmıştır. Kenetlenme çalışmalarının sonunda ligand-protein etkileşim düzeyleri ve parametreleri belirlenmiştir.

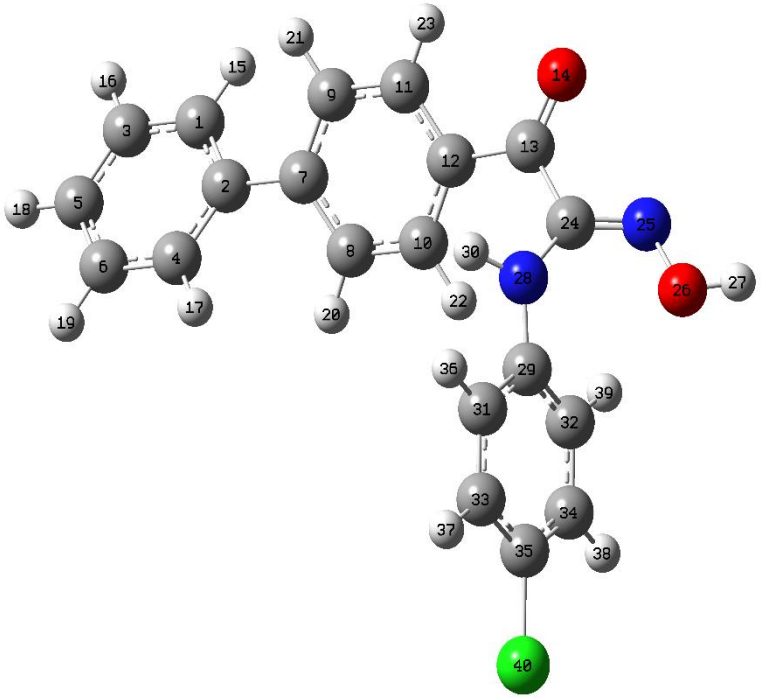
3. MATERYAL ve METOT

Biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek olan bazı oksim bileşiklerinin seçilmiş bazı proteinlerin aktif bölgesine bağlanma özellikleri moleküler kenetlenme (Doking) yöntemiyle incelenmiştir. Bu amaçla çalışılan L1, L2, L3 ve L4 ligand molekülleri, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) yöntemiyle B3LYP fonksiyoneli (Becke, 1993; Lee, 1988) ve 6-311G(d,p) temel seti kullanılarak Gaussian 09 programında optimize edilmiştir (Frisch vd. 2009). Optimize edilen tüm moleküllerin geometrik parametreleri, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramları ve HOMO-LUMO enerjileri de hesaplanmıştır. Moleküllerin optimize geometrileri, MEP diyagramları ve HOMO-LUMO orbitalleri GaussView 5.0.9 programında görüntülenmiştir (Dennington vd. 2009).

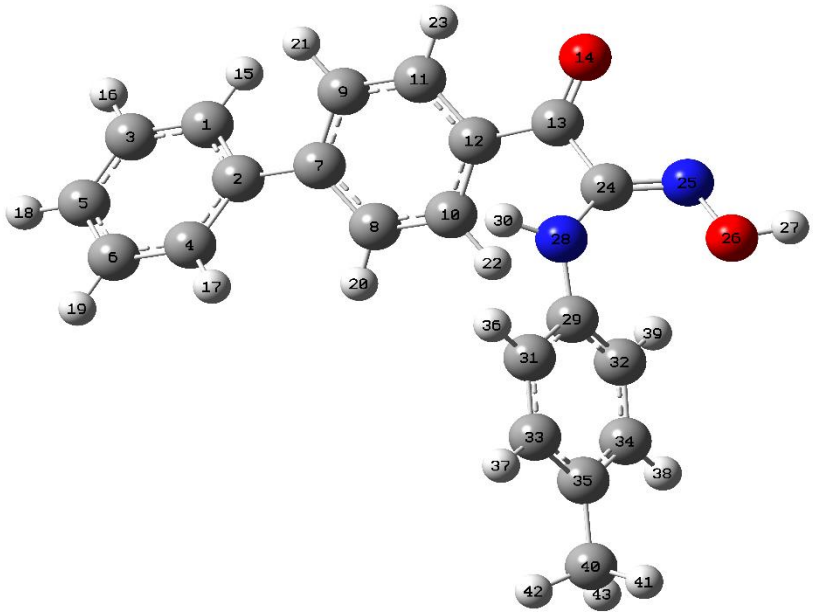
Ligand moleküllerinin seçilen proteinlerle moleküler kenetlenme yöntemiyle bağlantı çalışmaları, ligandların optimize edilmiş geometrileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Protein Data Bank'dan seçilen proteinlerin kristal yapıları *.pdb formatında temin edilmiş ve bu kristal yapıların optimize ligandlarla etkileşimi SwissDock web sunucusu kullanılarak incelenmiştir (Grosdidier vd., 2011). Ligandların moleküler kenetlenme çalışmalarındaki tüm görüntülemeler UCSF Chimera paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Pettersen vd., 2004). Moleküler kenetlenme çalışmaları sonucu, ligand-protein bağlanma enerjileri, ligand-protein arasında oluşabilecek hidrojen bağ bölgeleri ve sayısı tespit edilerek değerlendirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

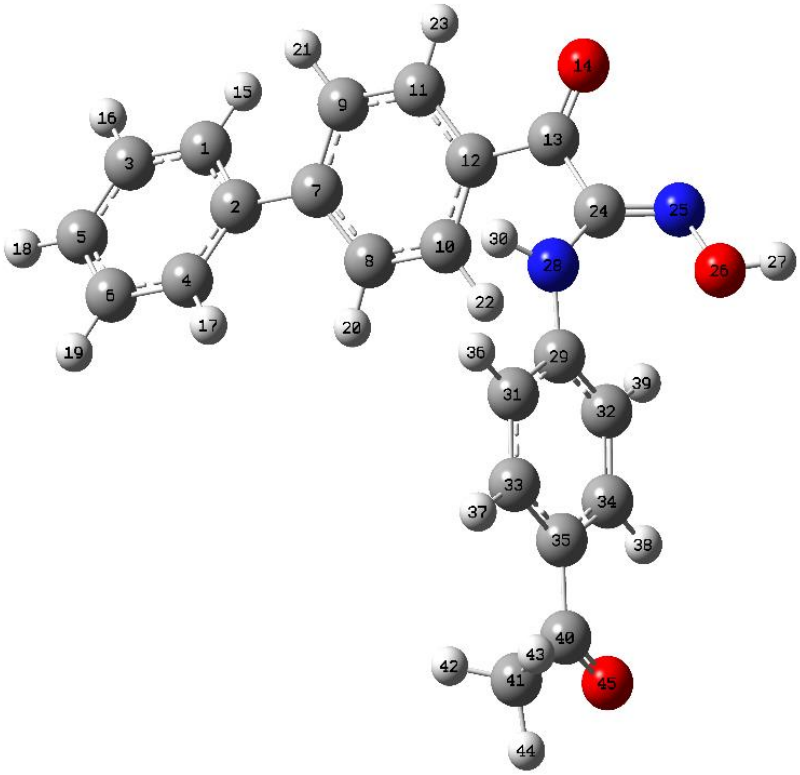
Bu bölümde, L1, L2, L3 ve L4 ligandlarının optimize geometrileri, bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) dihedral açıları (°) , HOMO-LUMO enerji değerleri ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyleri verilmiştir. DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde optimize edilmiş oksim grubu içeren ligandların optimize edilmiş geometrik yapıları Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmektedir.



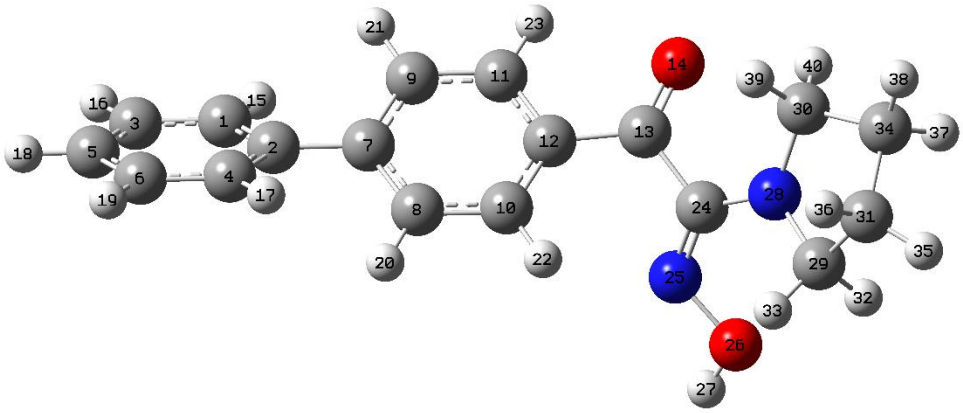
Şekil 4.1. Ligand L1'in DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı



Şekil 4.2. Ligand L2'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı



Şekil 4.3. Ligand L3'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı



Şekil 4.4. Ligand L4'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış optimize yapısı

L1, L2, L3 ve L4 moleküllerinin hesaplanan optimize geometrilerinden elde edilmiş bağ uzunluğu, bağ açısı ve dihedral açısı parametreleri sırasıyla Çizelge 4.1, Çizelge 4.2, Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4' de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Ligand L1'in hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°)

Parametreler	**B3LYP/6-311G(d,p)**
Bağ uzunluğu (Å)	
C3-C5	1,396
C5-H18	1,086
C2-C7	1,484
C7-C9	1,408
C9-H21	1,085
C12-C13	1,495
C13-O14	1,219
C13-C24	1,522
C24-N25	1,291
N25-O26	1,397
O26-H27	0,967
C24-N28	1,389
N28-H30	1,010
N28-C29	1,409

C29-C32	1,402
C32-H39	1,082
C35-Cl40	1,760
Bağ açısı (º)	
C3-C5-H18	120,2
C3-C1-C2	120,8
C1-C2-C7	120,9
C2-C7-C9	121,0
C7-C9-H21	119,4
C9-C11-C12	120,7
C12-C13-O14	121,3
C13-C24-N25	113,9
O14-C13-C24	119,8
C24-N25-O26	112,5
N25-O26-H27	102,0
C24-N28-H30	114,3
C24-N28-C29	128,8
C29-C32-H39	120,0
C29-C32-C34	120,3
C34-C35-Cl40	119,8
Dihedral açı (º)	
H15-C1-C2-C7	1,68
C1-C2-C7-C8	-143,2
C2-C7-C9-C11	-179,8
C10-C12-C13-O14	159,0
O14-C13-C24-N25	-38,5
C24-N25-O26-H27	-179,9
O26-N25-C24-N28	-1,2
N28-C29-C32-C34	-177,6
C31-C33-C35-Cl40	179,7

Çizelge 4.2. Ligand L2'nin hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°)

Parametreler	**B3LYP/6-311G(d,p)**
Bağ uzunluğu (Å)	
C3-C5	1,396
C5-H18	1,086
C2-C7	1,484
C7-C9	1,408
C9-H21	1,085
C12-C13	1,496
C13-O14	1,220
C13-C24	1,522
C24-N25	1,292
N25-O26	1,398
O26-H27	0,967
C24-N28	1,387
N28-H30	1,010
N28-C29	1,413
C29-C32	1,401
C32-H39	1,083
C35-C40	1,510
C40-H41	1,097
Bağ açısı (°)	
C3-C5-H18	120,2
C3-C1-C2	120,9
C1-C2-C7	120,8
C2-C7-C9	121,0
C7-C9-H21	119,4
C9-C11-C12	120,8
C12-C13-O14	121,1
C13-C24-N25	113,7
O14-C13-C24	119,9

C24-N25-O26	112,5
N25-O26-H27	101,9
C24-N28-H30	114,3
C24-N28-C29	128,8
C29-C32-H39	119,9
C29-C32-C34	120,3
C34-C35-C40	121,3
C35-C40-H41	111,5
Dihedral açı (º)	
H15-C1-C2-C7	1,61
C1-C2-C7-C8	-142,9
C2-C7-C9-C11	-179,6
C10-C12-C13-O14	160,4
O14-C13-C24-N25	-39,9
C24-N25-O26-H27	179,6
O26-N25-C24-N28	-1,26
N28-C29-C32-C34	-177,4
C31-C33-C35-C40	178,1
C33-C35-C40-H41	-88,3

Çizelge 4.3. Ligand L3'ün hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°)

Parametreler	**B3LYP/6-311G(d,p)**
Bağ uzunluğu (Å)	
C3-C5	1,396
C5-H18	1,086
C2-C7	1,484
C7-C9	1,408
C9-H21	1,085
C12-C13	1,494
C13-O14	1,220
C13-C24	1,522
C24-N25	1,290
N25-O26	1,394
O26-H27	0,968
C24-N28	1,392
N28-H30	1,010
N28-C29	1,401
C29-C32	1,407
C32-H39	1,082
C35-C40	1,492
C40-O45	1,224
C40-C41	1,521
C41-H42	1,096
Bağ açısı (°)	
C3-C5-H18	120,2
C3-C1-C2	120,9
C1-C2-C7	120,9
C2-C7-C9	121,1
C7-C9-H21	119,5
C9-C11-C12	120,7
C12-C13-O14	121,4

C13-C24-N25	114,2
O14-C13-C24	119,7
C24-N25-O26	112,6
N25-O26-H27	102,2
C24-N28-H30	114,6
C24-N28-C29	129,0
C29-C32-H39	119,9
C29-C32-C34	119,8
C34-C35-C40	118,5
C35-C40-O45	120,9
C35-C40-C41	118,9
C40-C41-H42	111,2
Dihedral açı (º)	
H15-C1-C2-C7	1,65
C1-C2-C7-C8	-143,0
C2-C7-C9-C11	-179,8
C10-C12-C13-O14	159,6
O14-C13-C24-N25	-38,9
C24-N25-O26-H27	179,5
O26-N25-C24-N28	-1,21
N28-C29-C32-C34	-177,4
C31-C33-C35-C40	179,9
C33-C35-C40-O45	179,6
O45-C40-C41-H43	120,2
C35-C40-C41-H44	179,9

Çizelge 4.4. Ligand L4'ün hesaplanan bağ uzunluğu (Å), bağ açısı (°) ve dihedral açısı değerleri (°)

Parametreler	**B3LYP/6-311G(d,p)**
Bağ uzunluğu (Å)	
C3-C5	1,396
C5-H18	1,086
C2-C7	1,484
C7-C9	1,408
C9-H21	1,086
C12-C13	1,493
C13-O14	1,225
C13-C24	1,521
C24-N25	1,301
N25-O26	1,418
O26-H27	0,966
C24-N28	1,368
N28-C29	1,483
N28-C30	1,479
N25-O26	1,418
O26-H27	0,966
C30-C34	1,531
C34-H38	1,093
Bağ açısı (°)	
C3-C5-H18	120,2
C3-C1-C2	120,9
C1-C2-C7	120,9
C2-C7-C9	121,0
C7-C9-H21	119,5
C9-C11-C12	120,8
C12-C13-O14	120,7
C13-C24-N25	110,9
O14-C13-C24	119,2

C24-N25-O26	113,0
N25-O26-H27	101,2
C24-N28-C30	123,7
C24-N28-C29	129,0
N28-C30-H40	110,7
N28-C30-C34	103,4
N28-C24-N25	129,1
N28-C29-C31	103,8
C34-C31-C29	103,2
C31-C29-H32	111,7
Dihedral açı (º)	
H15-C1-C2-C7	1,63
C1-C2-C7-C8	-142,7
C2-C7-C9-C11	179,8
C10-C12-C13-O14	-164,7
O14-C13-C24-N25	-133,5
C24-N25-O26-H27	-177,9
O26-N25-C24-N28	-6,5
N28-C29-C31-C34	-29,9
N25-C24-N28-C30	172,1
N28-C30-C34-C31	-33,4
C30-C34-C31-H35	160,9
N28-C29-C31-H35	-152,5

L1, L2, L3 ve L4 ligandlarının üç farklı protein kullanılarak gerçekleştirilen moleküler kenetlenme çalışmalarından elde edilen parametreler sırasıyla Çizelge 4.5, Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7'de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Ligand-2XIR komplekslerine ait elde edilen parametreler

Ligand-Protein	**ΔG (kkal/mol)**	**Tam Uyumluluk Skoru**	**Hidrojen Bağının Konumu ve (Uzunluğu)**
L1-2XIR	-8,17	-1545,78	L1 oksim H & GLU 102 O (1,837 Å) L1 oksim O & CYS 104 NH (2,576 Å) L1 karbonil O & CYS 104 NH (2,577 Å)
L2-2XIR	-7,64	-1543,15	L2 oksim O & İLE 153 NH (2,481 Å) L2 oksim H & ILE 153 O (2,377 Å)
L3-2XIR	-8,55	-1558,79	L3 oksim H & GLU 102 O (1,957 Å) L3 karbonil O & CYS 104 NH (2,384 Å) L3 asetil O & ASP 174 NH (2,381 Å)
L4-2XIR	-6,82	-1540,70	L4 oksim H & SER 69 O (2,665 Å) L4 oksim O & CYS 2 HG1 (2,219 Å)

Çizelge 4.6. Ligand-1CX2 komplekslerine ait elde edilen parametreler

Ligand-Protein	**ΔG (kkal/mol)**	**Tam Uyumluluk Skoru**	**Hidrojen Bağının Konumu ve (Uzunluğu)**
L1-1CX2	-8,10	-2362,01	L1 oksim H & ASN 34 OD1 (2,415 Å) L1 oksim O & ASN 34 HD22 (2,382 Å) L1 amin H & GLY 135 O (2,547 Å)
L2-1CX2	-9,30	-2383,63	L2 karbonil O & ARG 44 NH (2,145 Å)
L3-1CX2	-9,22	-2370,22	L3 asetil O & CYS 47 NH (2,061 Å)
L4-1CX2	-8,31	-2367,68	L4 oksim H & PHE 210 O (2,038 Å)

Çizelge 4.7. Ligand-1M17 komplekslerine ait elde edilen parametreler

Ligand-Protein	**ΔG (kkal/mol)**	**Tam Uyumluluk Skoru**	**Hidrojen Bağının Konumu ve (Uzunluğu)**
L1-1M17	-8,11	-2135,71	L1 karbonil O & MET 769 NH (2,293 Å) L1 amin H & GLU 57 N1 (1,409 Å)
L2-1M17	-7,40	-2133,07	L2 oksim O & MET 769 NH (2,345 Å) L2 oksim H & GLN 767 O (2,199 Å)
L3-1M17	-8,32	-2143,92	L3 oksim O & MET 769 NH (2,210 Å)
L4-1M17	-6,82	-2127,79	L4 oksim H & LEU 694 O (1,941 Å) L4 karbonil O & CYS 773 NH (2,233 Å)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. Moleküler Geometri

Moleküler kenetlenme çalışmalarında kullanılan ve yapılarında oksim grubu bulunan ligandlar öncelikle DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde ve gaz fazında optimize edilmiştir. Ligandlar bağ uzunlukları açısından değerlendirildiğinde bifenil yapısında bulunan iki benzen halkası arasındaki C2-C7 bağ uzunlukları tüm moleküllerde 1,484 Å olarak hesaplanmıştır. Ligandların bifenil karbonu ile karbonil karbonu arasındaki C12-C13 bağ uzunluğu ise birbirlerine oldukça yakın bir şekilde 1,493-1,496 Å aralığında ortaya çıkmıştır. Ligandların yapısında bulunan oksim grubuna ait C24-N25 çifte bağ uzunlukları L1, L2 ve L3 ligandlarında 1,290 Å civarında iken, L4 ligandında diğer ligandlara göre daha uzun bir şekilde 1,301 Å olarak hesaplanmıştır. Bu duruma benzer olarak oksim grubundaki hesaplanan N25-O26 bağ uzunlukları L1, L2 ve L3 için sırasıyla 1,397 Å, 1,398 Å ve 1,394 Å iken, L4 molekülünde aynı bağ uzunluğu diğer moleküllere göre daha uzun bir şekilde (1,418 Å) olarak gözlenmiştir. L4 ligandının diğer ligandlarla bazı bağ uzunlukları açısından farklılığı oksim karbonu ve amin azotu arasındaki bağ uzunluğunda da ortaya çıkmıştır. Ligandların yapısında bulunan oksim grubuna ait karbon atomu ve bu karbona bağlı amin grubuna ait azot atomu arasındaki bağ uzunlukları L1, L2 ve L3 ligandlarında 1,394-1,398 Å arasında gözlenirken L4 ligandında diğer benzer bağlara göre daha kısa bir şekilde 1,368 Å olarak hesaplanmıştır.

Ligandların optimize yapılarından da görüldüğü üzere L1, L2 ve L3'ün yapısında sırasıyla *p*-klor fenil, *p*-metil fenil ve *p*-asetil fenil grupları bulunmaktadır ve bu aromatik gruplar rezonans etkiye sahiptir. L4 ligandının bağ uzunluklarının özellikle amin grubuna yakın olanlarının diğer çalışılan ligandlarınkinden farklı olması, yapısında bulunan ve alifatik bir amin grubu olan pirolidin halkasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Alifatik pirolidin halkası diğer aromatik halkalar gibi elektron verici veya alıcı özelliğe sahip değildir ve bu durum L4 molekülünün bazı bağ uzunluklarının diğer çalışılan moleküllerden farklı olmasına neden olmaktadır. Ayrıca hesaplanan çifte bağ uzunluklarının beklendiği gibi tekli bağ uzunluklarından daha kısa olduğu tespit edilmiştir.

Optimizasyonları gerçekleştirilen ligandların bağ açıları değerlendirildiğinde genellikle birbirlerine yakın değerlere sahip oldukları gözlenmiştir. Moleküllerdeki en büyük bağ açısı yaklaşık 129^{o} ile oksim ve amin grubu arasında bulunan C24-N28-C29 bağında hesaplanmıştır.

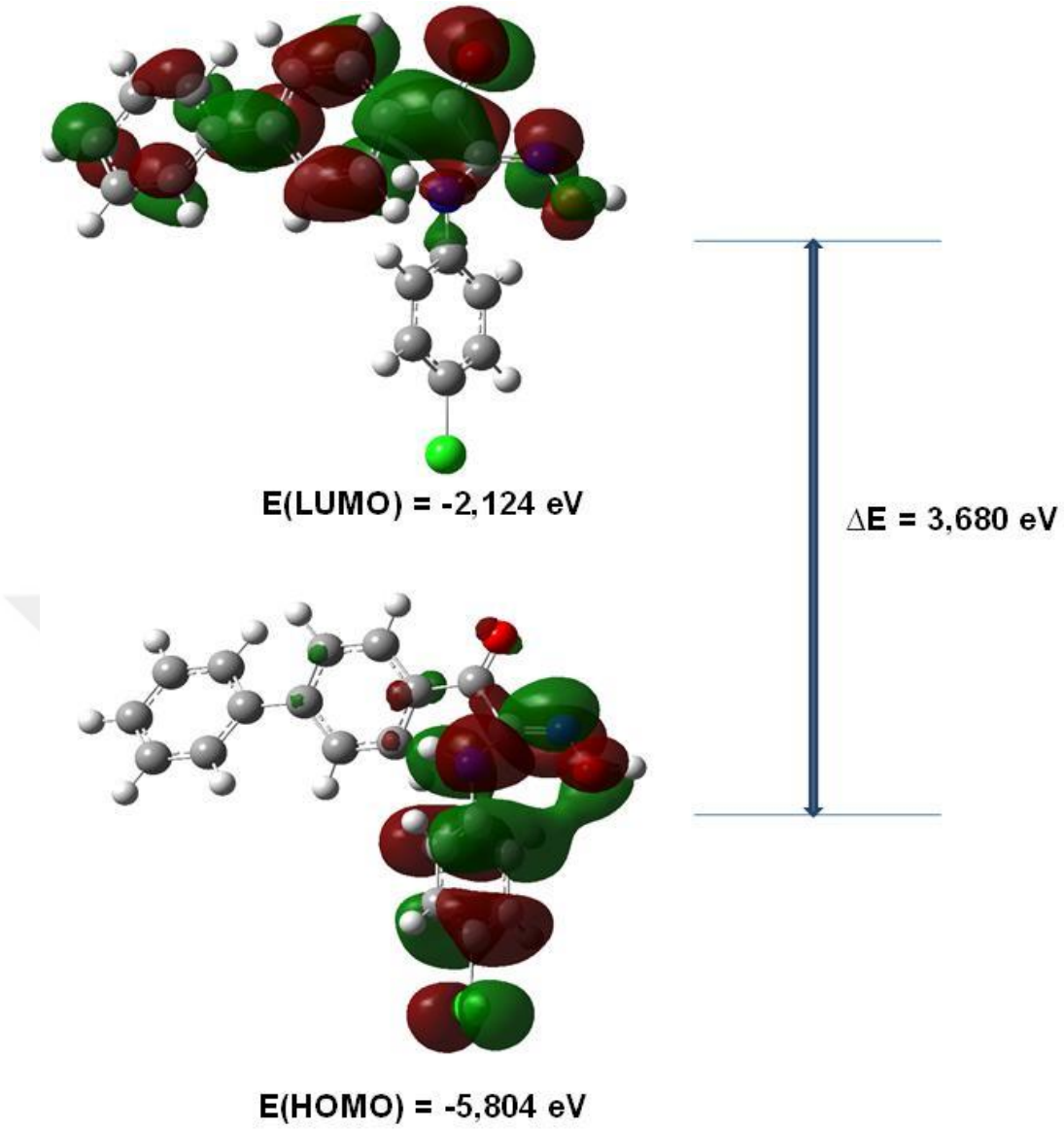
Optimizasyonları gerçekleştirilen herbir molekülü bifenil, karbonil, oksim ve amin grubu olmak üzere dört kısma ayırmak mümkündür. Moleküllerin hesaplanan dihedral açıları incelendiğinde bifenil grubunda bulunan iki benzen halkası arasındaki C1-C2-C7-C8 dihedral açının tüm bileşiklerde -143^{o} civarında olduğu görülmüştür. Bu sonuç moleküllerin yapısında bulunan iki benzen halkasının aynı düzlemde olmadığını ifade etmektedir. Bifenil halkası ve karbonil grubu arasındaki C10-C12-C13-O14 dihedral açısı L1, L2 ve L3 molekülleri için yaklaşık -160^{o} iken L4 için -164,7^{o} olarak hesaplanmış olup bu sonuçlar da bifenil ve karbonil gruplarının aynı düzlemde yer almadıklarını göstermektedir. L1, L2 ve L3 moleküllerinde karbonil ve oksim grubu arasında bulunan O14-C13-C24-N25 dihedral açısı -40^{o} civarında hesaplanmıştır. Aynı dihedral açısı L4 molekülünde -133,5^{o} olarak hesaplanmış olup bu sonuçlar çalışılan tüm moleküllerde karbonil ve oksim gruplarının aynı düzlemde bulunmadıklarını ifade etmektedir. Moleküllerdeki oksim ve amin grupları arasında bulunan O26-N25-C24-N28 dihedral açısı ise L1, L2 ve L3 bileşikleri için -1^{o}, L4 için ise -7^{o} civarında hesaplanmış olup bu değerlerden tüm moleküllerdeki oksim ve amin gruplarının yaklaşık olarak aynı düzlemde yer aldıkları sonucuna ulaşılmıştır.

Temel olarak, en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) bir molekülün elektron verme kabiliyetini, en düşük boş moleküler orbital (LUMO) ise bir molekülün elektron alma kabiliyetini açıklamakta kullanılır. HOMO ve LUMO arasındaki enerji boşluğu ise, bir molekülün kimyasal kararlılık, elektronik vb. özelliklerinin açıklanmasında oldukça yararlıdır (Fukui, K., 1982). Herhangi bir molekülün HOMO-LUMO enerji farkının büyük olması durumunda elektron dağılımı daha az değişir, kutuplanma düşük olur ve bu moleküllere sert moleküller denir. HOMO-LUMO enerji farkının küçük olması durumunda ise

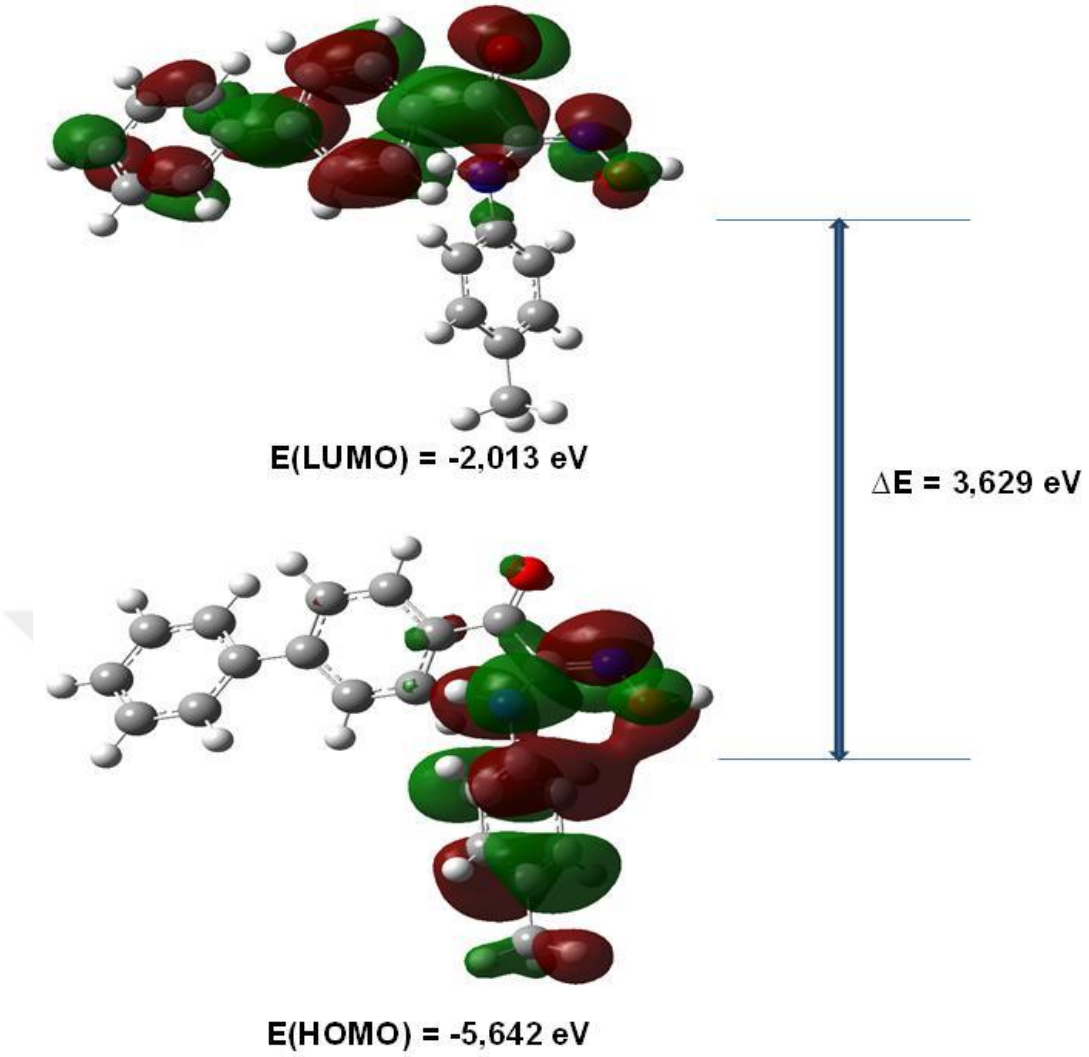
elektron dağılımı kolayca yönlendirilebilir, kutuplanma büyük olur ve bu moleküllere de yumuşak moleküller olarak ifade edilir.

L1, L2, L3 ve L4 moleküllerinin HOMO ve LUMO orbitalleri TD-DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ve elde edilen üç boyutlu HOMO-LUMO orbitalleri, eV biriminden enerji değerleriyle beraber sırasıyla Şekil 5.1, Şekil 5.2, Şekil 5.3 ve Şekil 5.4'de verilmiştir. Çalışılan moleküllerin HOMO ve LUMO orbitallerinin yapılara olan dağılımı incelendiğinde ortak bir nokta göze çarpmaktadır. Moleküllerin HOMO orbitalleri genellikle amin grubu üzerinde yoğunlaşmışken, LUMO orbitallerinin genellikle bifenil grubu üzerinde kümelendiği belirlenmiştir. Moleküller uyarıldığında elektron geçişinin amin grubunun olduğu bölgeden bifenil grubunun olduğu bölgeye doğru olacağı düşünülmektedir.

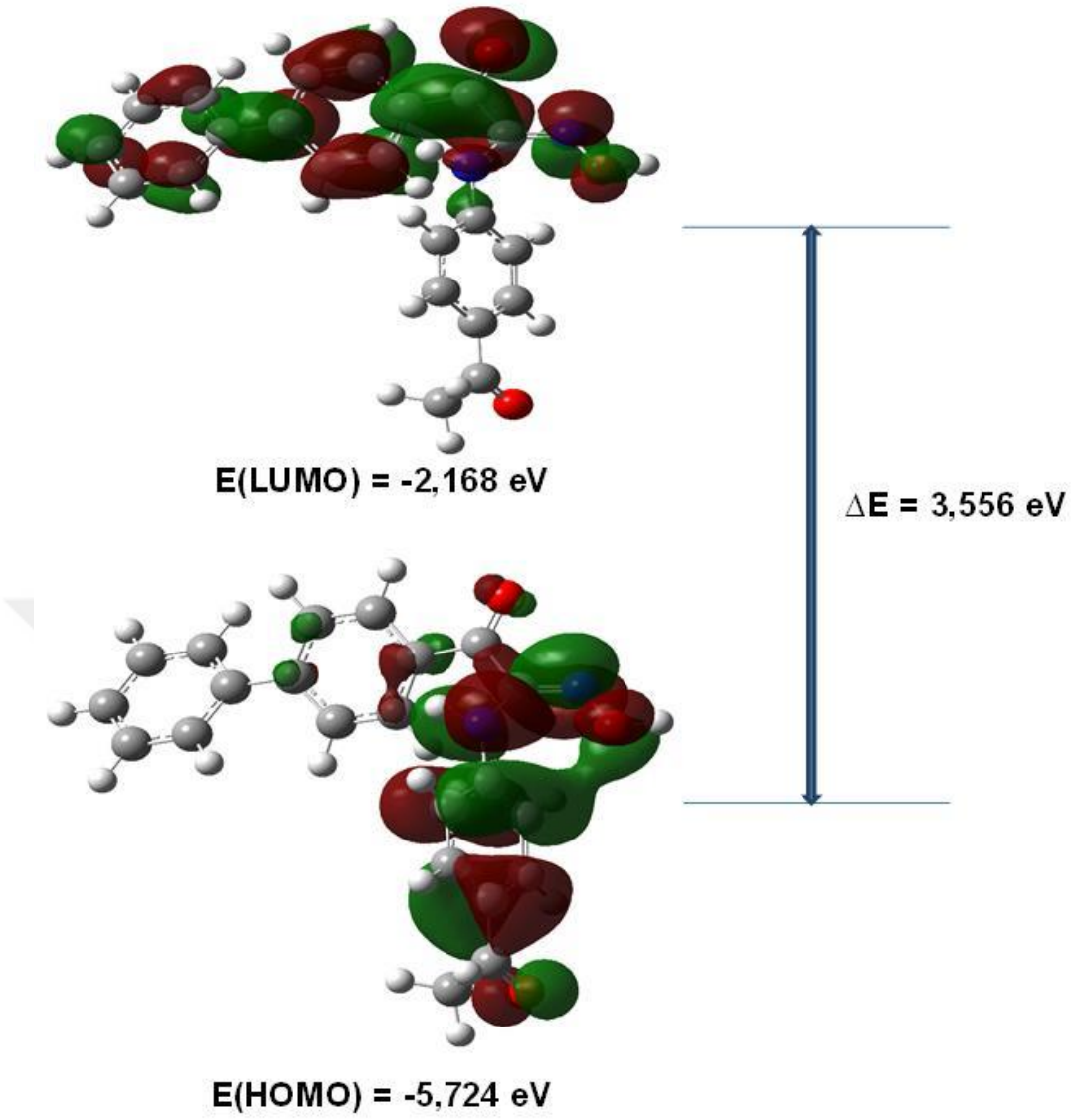
Diğer taraftan L1, L2, L3 ve L4 moleküllerinin HOMO-LUMO enerji farkı sırasıyla 3.680, 3.629, 3,556 ve 3,788 eV olarak hesaplanmıştır. Bileşikler HOMO-LUMO enerji boşluğu açısından değerlendirildiğinde L4>L1>L2>L3 şeklinde bir sıralama elde edilmiştir. Buna göre en sert ve kararlı molekülün L4 olduğu belirlenmiştir. Yapılan hesaplamalar en yumuşak ve reaktif molekülün ise L3 olduğunu göstermiştir.



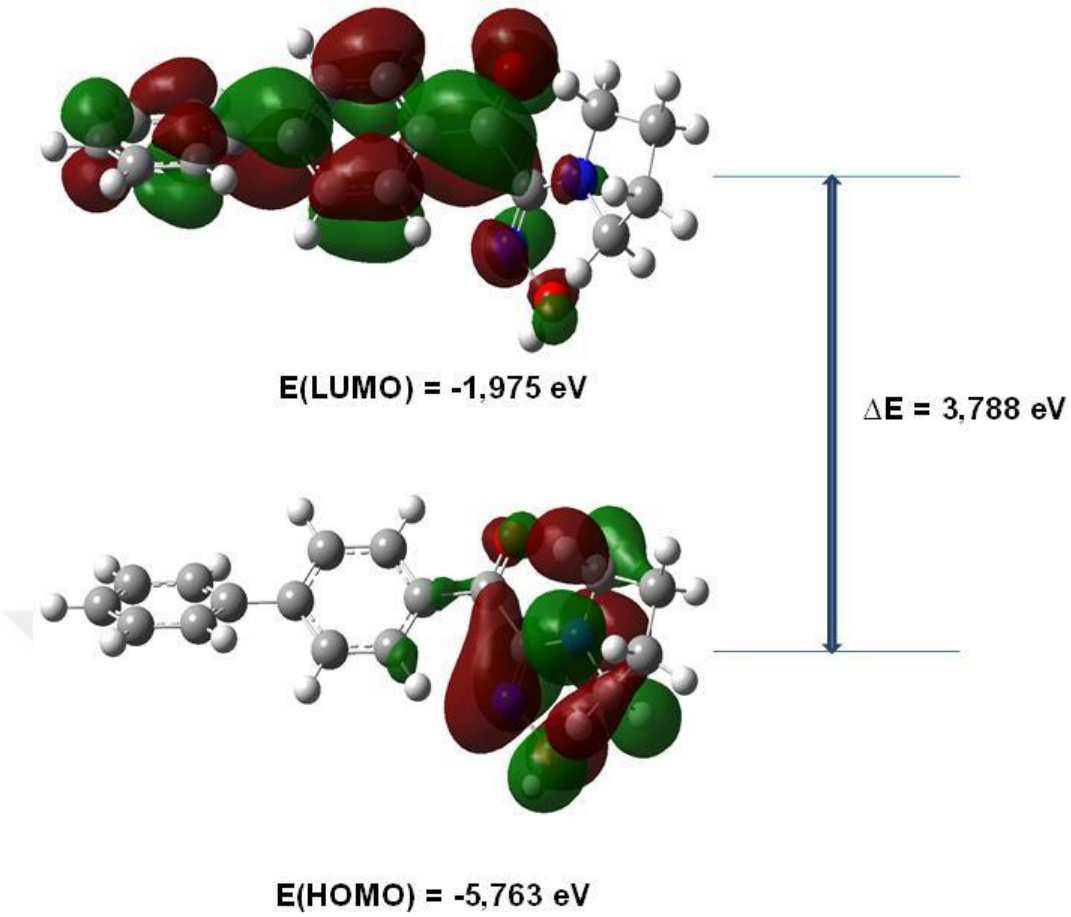
Şekil 5.1. Ligand L1'in DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri



Şekil 5.2. Ligand L2'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri

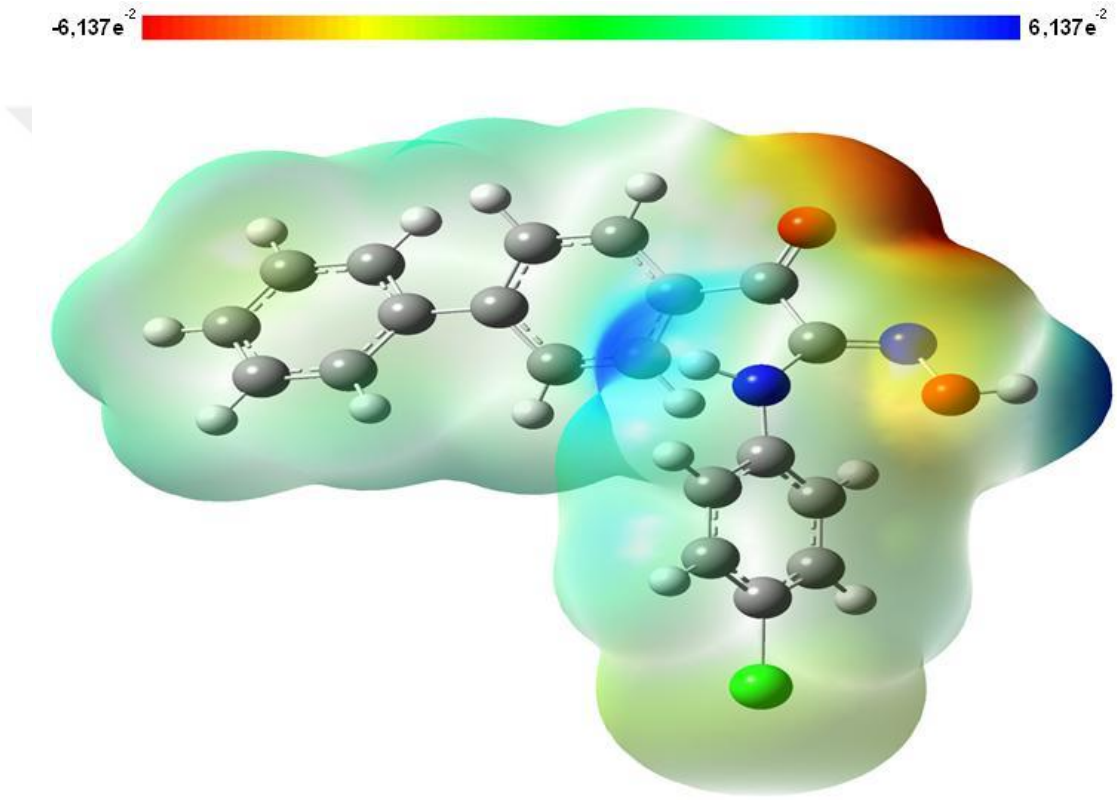


Şekil 5.3. Ligand L3'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri

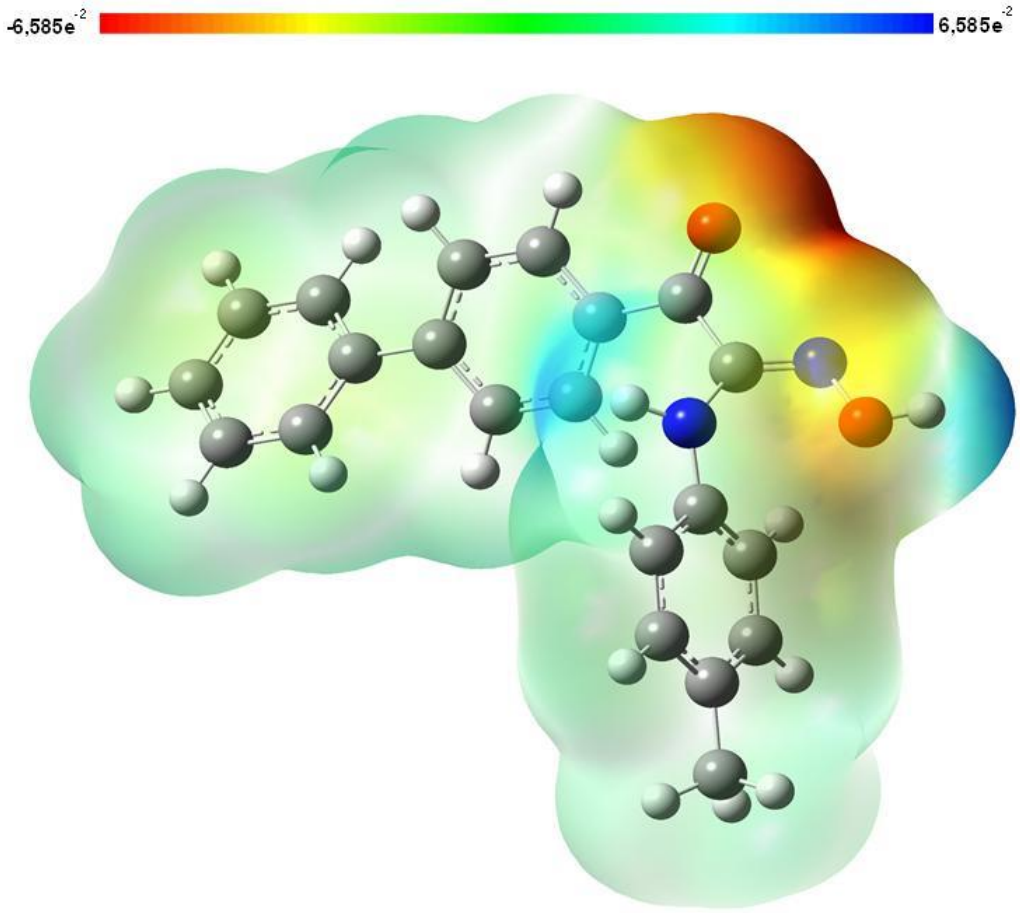


Şekil 5.4. Ligand L4'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış HOMO-LUMO orbitalleri ve enerji değerleri

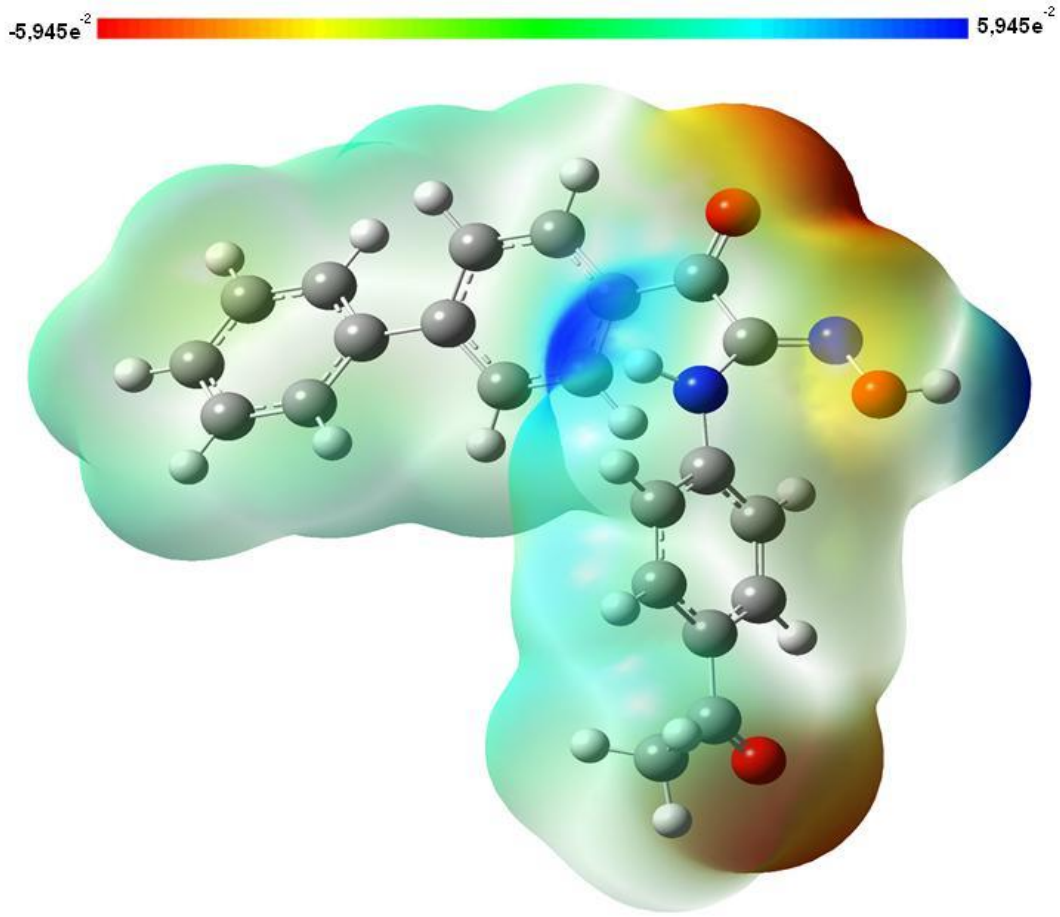
Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) diyagramında ortaya çıkan yüzey, moleküler boyut, şekil, yük dağılımı ve elektrostatik potansiyel değeri hakkında bilgi vermektedir. Bu diyagramlar, moleküldeki elektrofilik ve nükleofilik reaksiyonların yerlerini belirlemede de oldukça önemlidir. MEP haritalarında, kırmızı kısımlar molekülün elektronca zengin bölgelerini temsil ederken, mavi kısımlar ise elektronik olarak zayıf bölgeleri ifade etmektedir. L1, L2, L3 ve L4 moleküllerinin MEP yüzey diyagramları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış ve sırasıyla Şekil 5.5, Şekil 5.6, Şekil 5.7 ve Şekil 5.8'de verilmiştir.



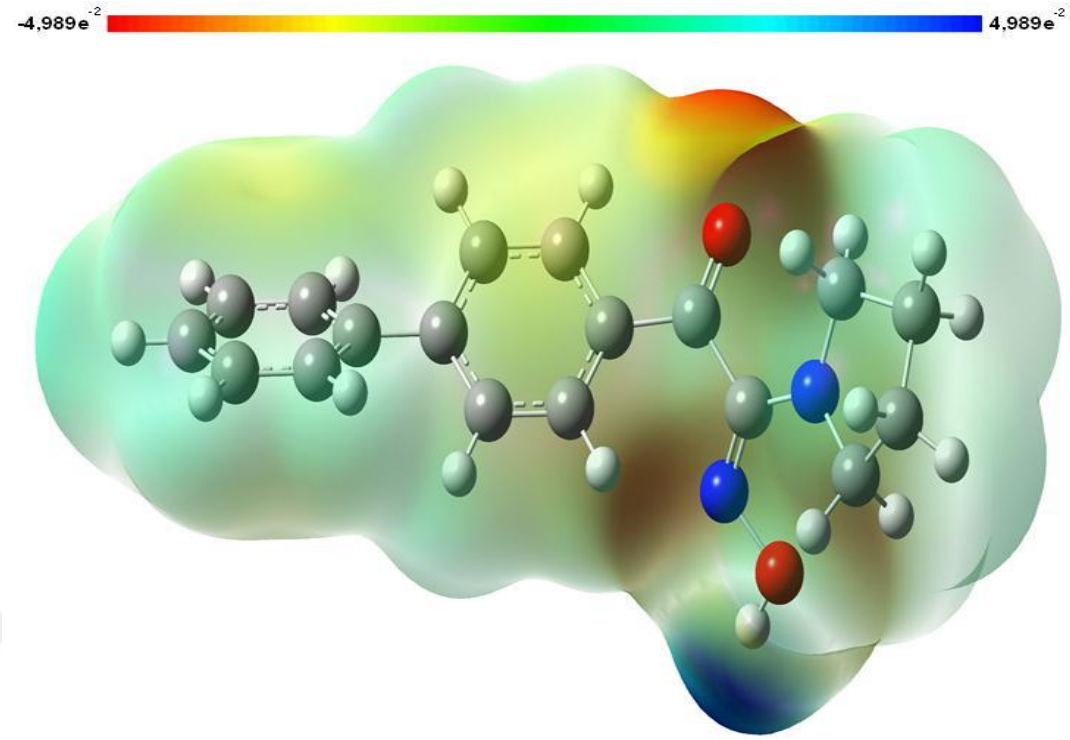
Şekil 5.5. Ligand L1'in DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı



Şekil 5.6. Ligand L2'nin DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı



Şekil 5.7. Ligand L3'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı



Şekil 5.8. Ligand L4'ün DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde hesaplanmış MEP diyagramı

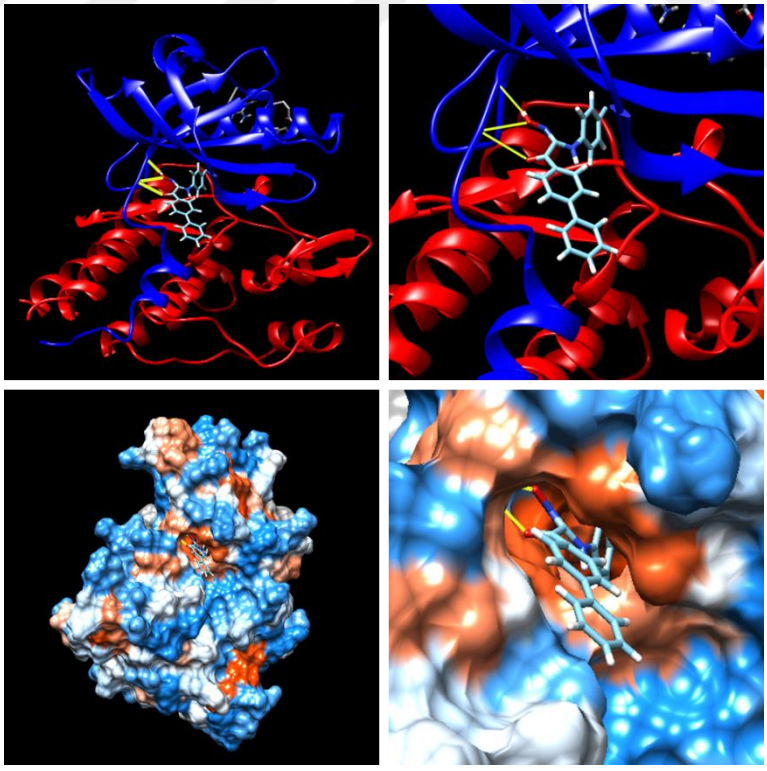
Bileşiklerin MEP yüzeyleri incelendiğinde, yapılarda bifenil grubuna komşu karbonil grubuna ait oksijen atomu üzerinde oldukça fazla negatif yük yoğunluğu bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca yapılardaki oksim grubundaki oksijen atomu ve L3 molekülündeki asetil grundaki oksijen atomu üzerinde de negatif yük yoğunluğu gözlenmiştir. Bu yük yoğunluğuna oksijenin yüksek elektronegativitesi neden olmaktadır. MEP diyagramlarında gözlenen bu bölgeler, moleküllerin nükleofilik reaksiyonlarda yüksek oranda reaksiyona girme potansiyeli olan noktalarıdır.

Çalışılan bileşiklerin MEP diyagramlarında elektronca fakir olan mavi bölgeler ise genellikle oksim hidrojeni üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu durum, oksim hidrojenine komşu ve bu hidrojene göre çok daha elektronegatif olan oksim oksijen ve azot atomlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca L1, L2 ve L3 moleküllerindeki amin grubu azotuna bağlı proton üzerinde de oksim protonu kadar olmasa da pozitif yük yoğunluğu bulunduğu tespit edilmiştir. Moleküllerin üzerinde bulunan elektronca fakir bu noktalar, elektrofilik

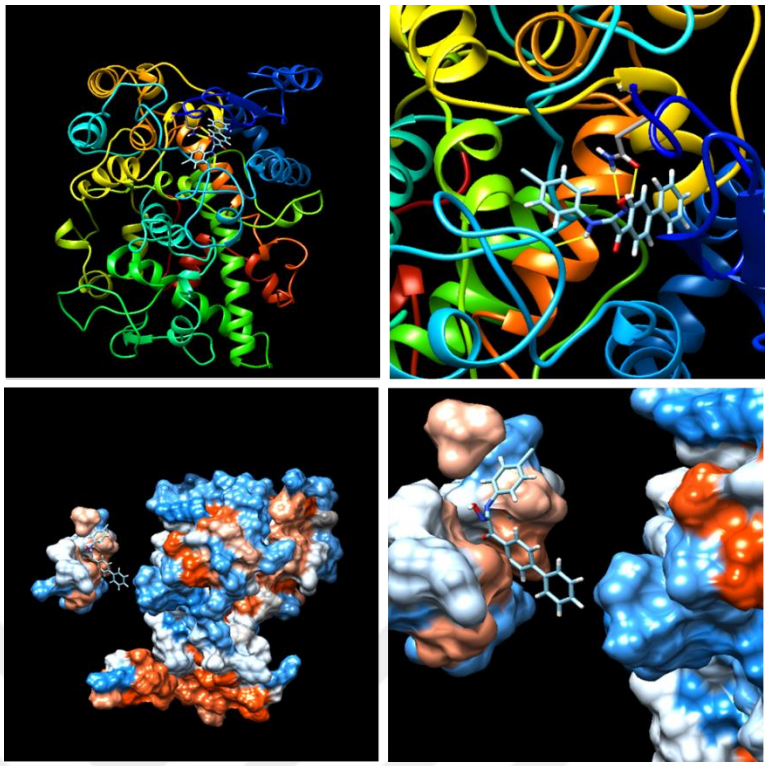
reaksiyonlarında başka moleküllerle etkileşime girme olasılığı yüksek olan bölgelerdir.

5.2. Moleküler Kenetlenme

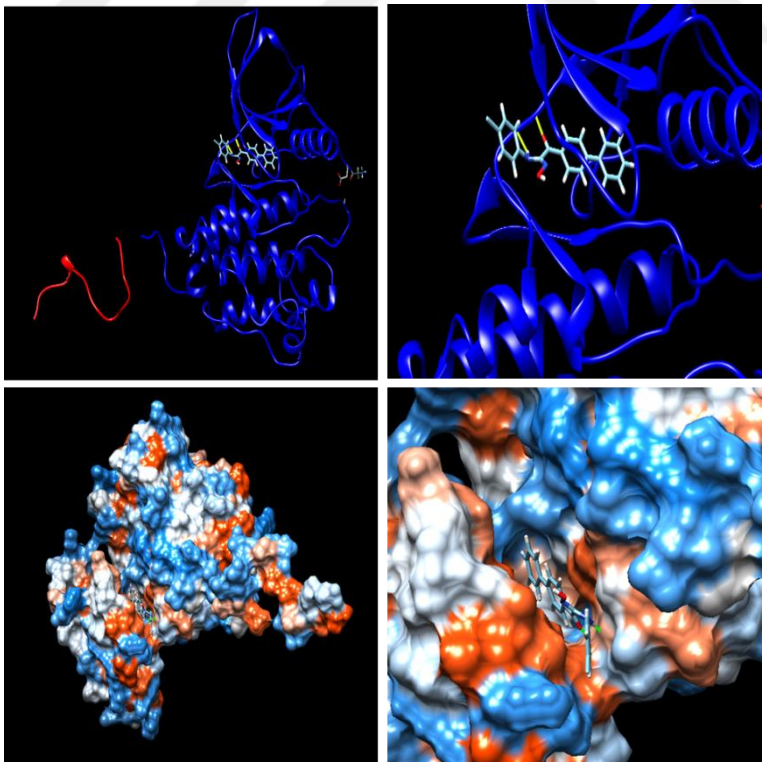
L1, L2, L3 ve L4 ligandlarının *in silico* antitümör aktivitelerini inceleyebilmek amacıyla her bir ligandın moleküler kenetlenme çalışmaları üç farklı protein kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu proteinler kanser vakalarında tümör gelişiminden sorumludur. Özellikle VEGFR-2 ve COX-2 tümör gelişimi için gerekli olan vaskülarizasyonu tetiklemektedir. Kullanılan proteinler vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü-2 (VEGFR-2) (PDB ID: 2XIR), siklooksijenaz-2 (COX-2) (PDB ID: 1CX2) ve epidermal büyüme faktör reseptörüdür (EGFR) (PDB ID: 1M17). Çalışılan dört ligandın proteinlerin aktif bölgelerine bağlanma ve yerleşme pozları Şekil 5.9-Şekil 5.20 arasında, bu etkileşimlerden elde edilen parametreler ise toplu olarak Çizelge 4.5, Çizelge 4.6 ve Çizelge 4.7'de verilmiştir.



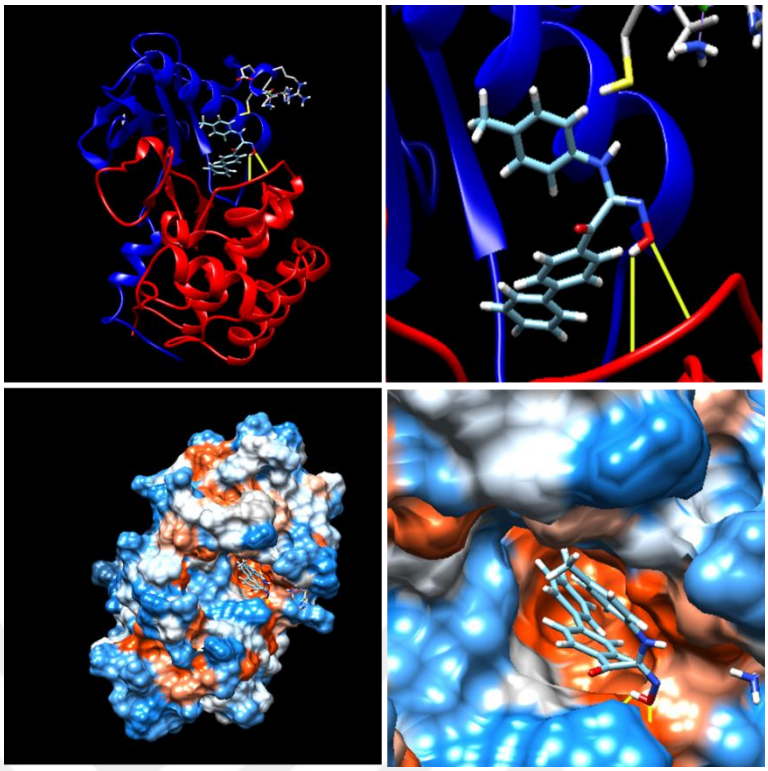
Şekil 5.9. L1 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



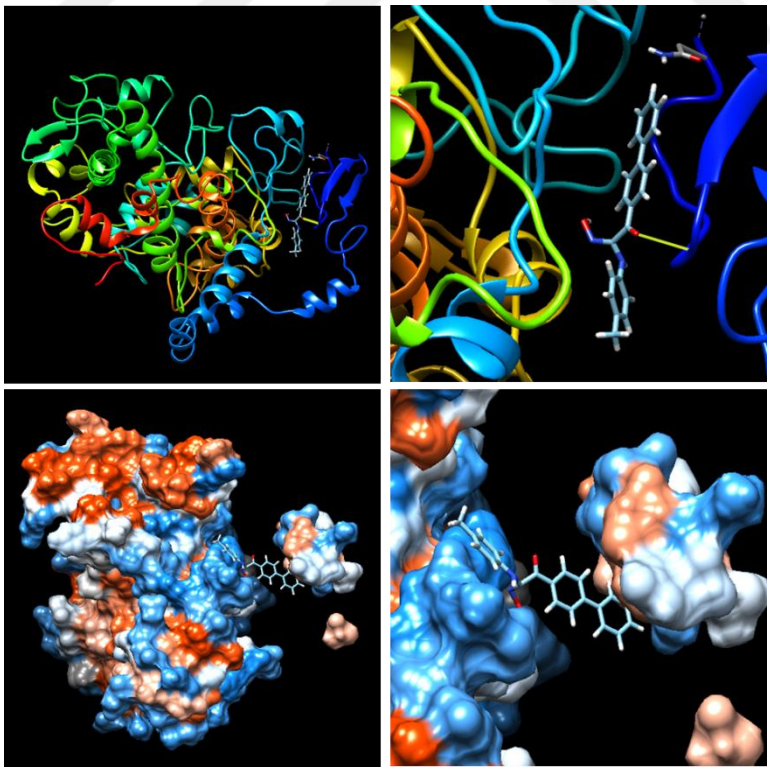
Şekil 5.10. L1 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



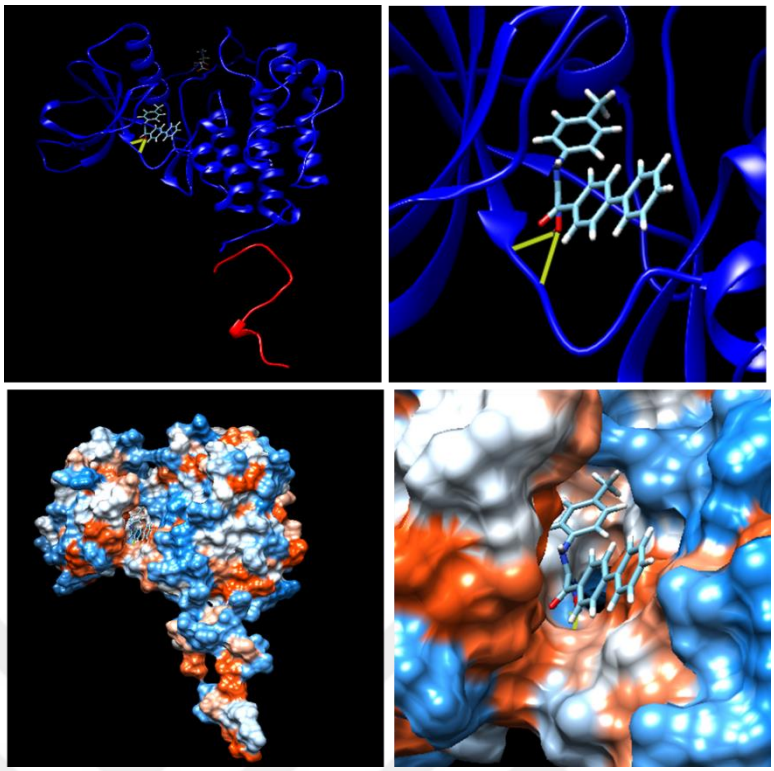
Şekil 5.11. L1 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



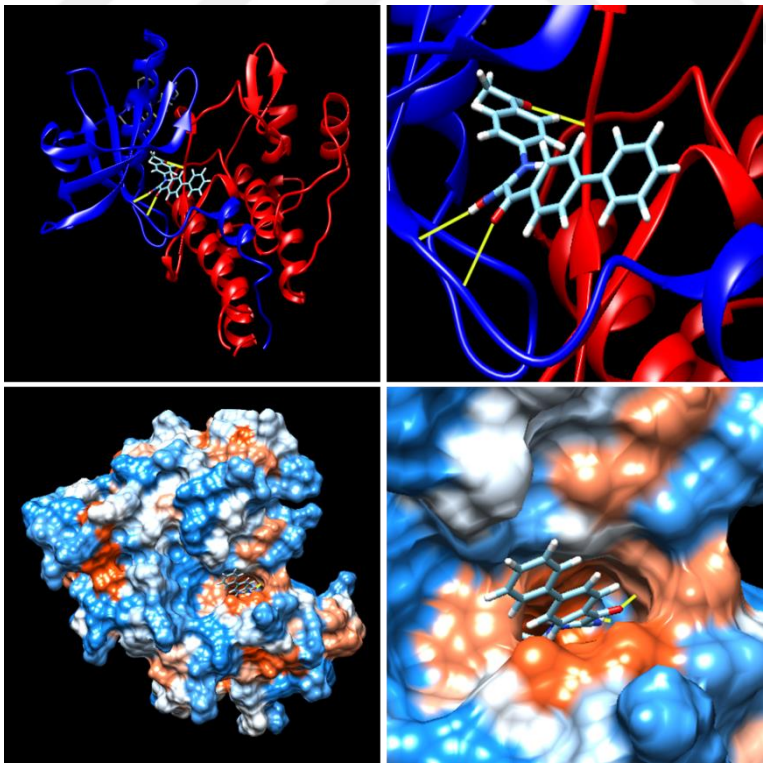
Şekil 5.12. L2 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



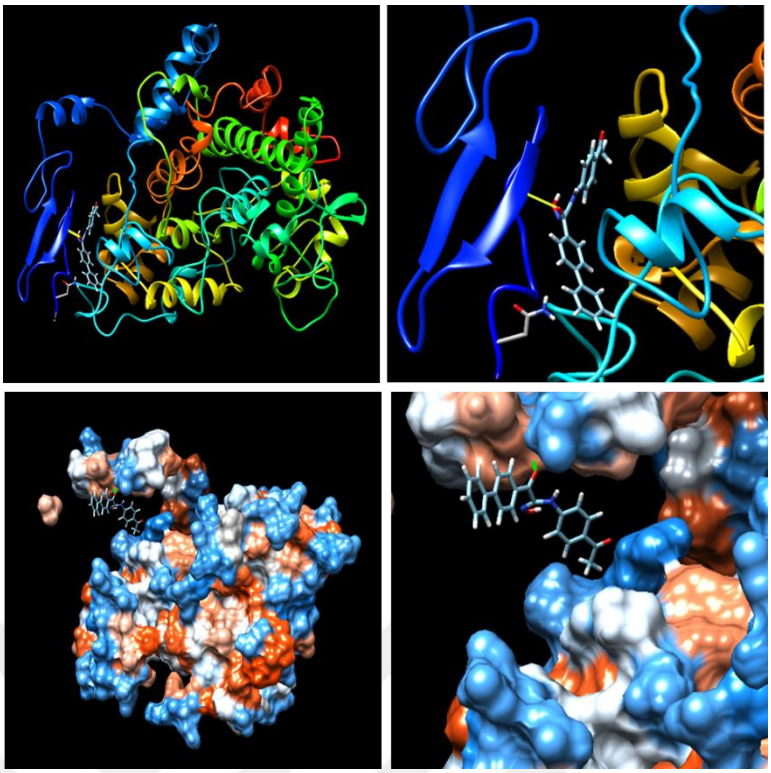
Şekil 5.13. L2 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



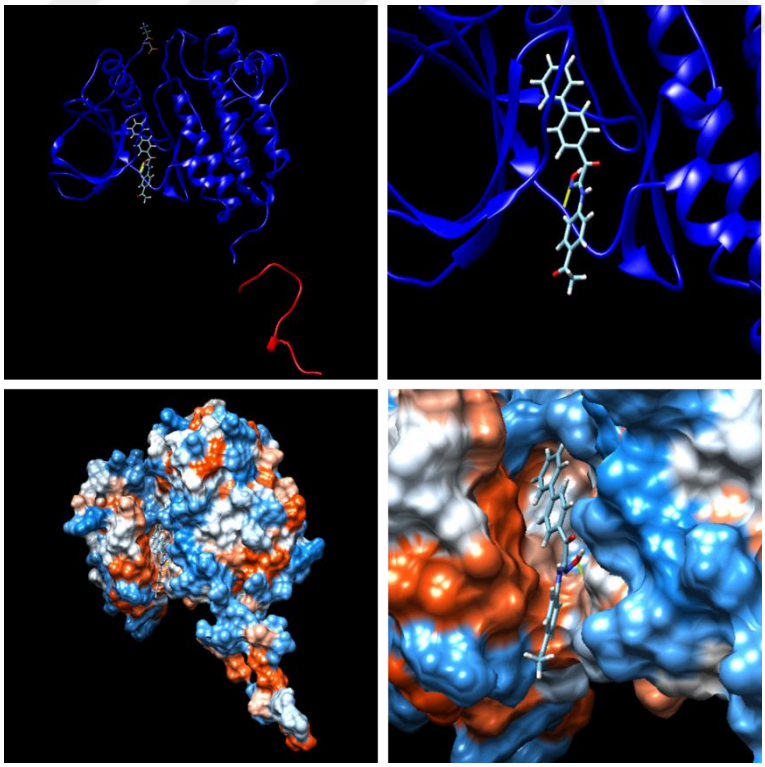
Şekil 5.14. L2 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



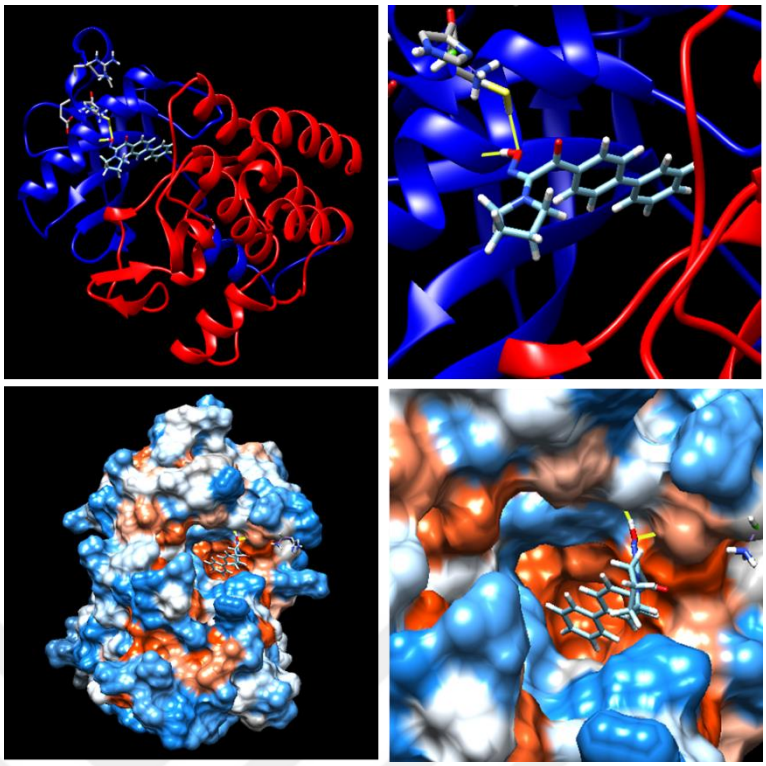
Şekil 5.15. L3 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



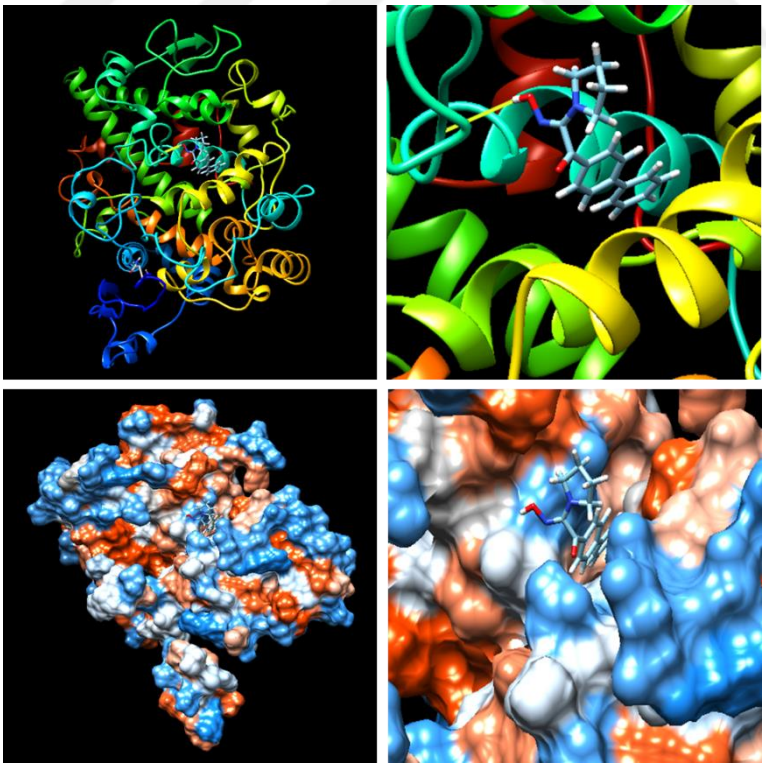
Şekil 5.16. L3 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



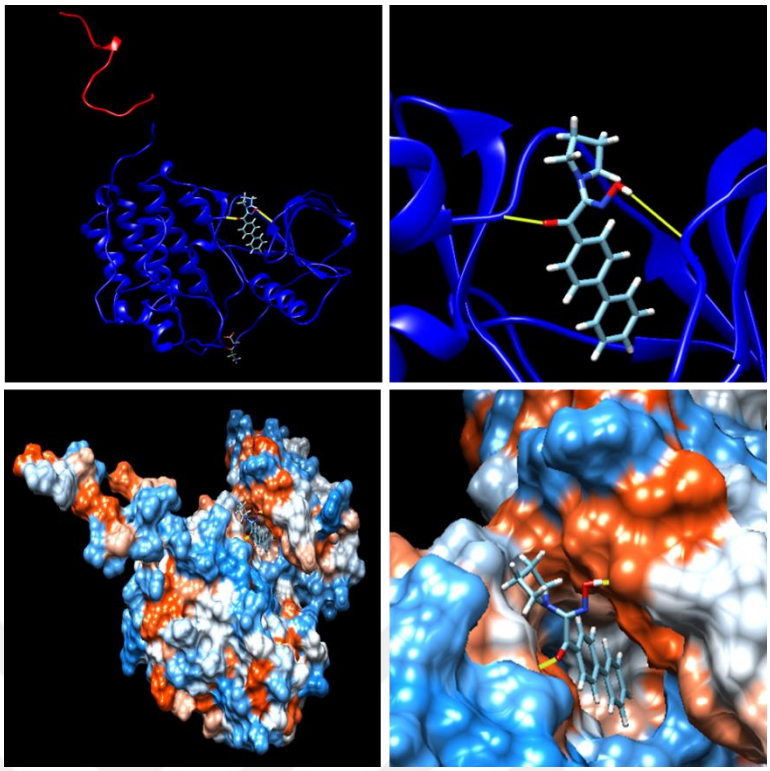
Şekil 5.17. L3 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



Şekil 5.18. L4 ligandının 2XIR kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



Şekil 5.19. L4 ligandının 1CX2 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu



Şekil 5.20. L4 ligandının 1M17 kodlu proteine bağlanma (yukarıda) ve aktif alanına yerleşme (aşağıda) pozu

Ligandların proteinlerle etkileşime girmesi sonucunda elde edilen negatif bağlanma enerjilerine (Gibbs serbest enerjisi, ΔG) bakıldığında her bir etkileşimin ekzotermik olduğu ve istemli bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür. Ligand-protein etkileşim düzeyini belirlemede tam uyumluluk skoru (full fitness score) da önemli bir yer tutmaktadır. Ligandların üç farklı proteinle gerçekleştirdiği etkileşimlerin tam uyumluluk skorları incelendiğinde en düşük değerlere ligand-1CX2 komplekslerinde ulaşılmıştır. Bu sonuç ligandların, 1CX2 kodlu proteinin bağlanma bölgesine daha iyi yerleştiği anlamına gelmektedir.

Ligandların 2XIR ile etkileşimleri incelendiğinde, bağlanma enerjilerinin (-8,55)-(-6,82) kkal/mol arasında, tam uyumluluk skorlarının ise (-1558,79)-(-1540,70) arasında olduğu hesaplanmıştır. Ligand-2XIR arasındaki etkileşimlerden en güçlü olanı -8,55 kkal/mol'lük bağlanma enerjisi ve -1558,79 tam uyumluluk skoru ile L3-2XIR arasında gerçekleşmiştir. L3 ile 2XIR arasında üç hidrojen bağı meydana gelmiştir. Bunlardan ilki L3 ligandının oksim protonu ile GLU 102 amino asitinin oksijen atomu arasında (1,957 Å), ikincisi L3 ligandının karbonil

oksijeni ile CYS 104 NH protonu arasında (2,384 Å), üçüncüsü ise L3 ligandının asetil oksijeni ile ASP 174 NH protonu arasında (2,381 Å) gerçekleşmiştir.

L1, L2, L3 ve L4 ligandları en uyumlu etkileşimi 1CX2 proteini ile meydana getirmiştir. Ligand-1CX2 çiftlerinin bağlanma enerjileri (-9,30)-(-8,10) kkal/mol arasında iken tam uyumluluk skorları (-2383,63)-(-2362,01) arasında bulunmuştur. 1CX2 ile en kuvvetli bir şekilde bağlanan ligand L2'dir. L2 ligandının karbonil oksijeni ile 1CX2 proteininin ARG 44 amino asitinin NH protonu arasında 2,145 Å uzunluğunda bir hidrojen bağı oluşmuş olup bu etkileşime ait bağlanma enerjisi -9,30 kkal/mol, tam uyumluluk skoru ise -2383,63 olarak hesaplanmıştır.

Ligandların son moleküler kenetlenme çalışması ise 1M17 kodlu protein kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen en iyi bağlanma pozlarından hareketle ligand-1M17 komplekslerinin bağlanma enerjileri (-8,32)-(-6,82) kkal/mol arasında, bu bağlanmalara ait tam uyumluluk skorları ise (-2143,92)-(-2127,79) arasında hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre 1M17 ile en iyi etkileşime giren ligand 2XIR proteininde olduğu gibi L3'dür. L3 ligandının 1M17 proteinine en iyi bağlanma pozuna ait bağlanma enerjisi -8,32 kkal/mol, tam uyumluluk skoru ise -2143,92 olarak bulunmuştur ve L3 ligandının oksim oksijeni ile MET 769 NH protonu arasında 2,210 Å uzunluğunda hidrojen bağı meydana gelmiştir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında kimya ve farmakolojide önemli gruplardan birtanesi olan oksim grubu içeren dört ligand seçilmiş ve bu moleküllerin geometrik yapılarının optimizasyonları DFT/B3LYP/6-311G(d,p) seviyesinde gerçekleştirilmiş olup her bir ligandın bağ uzunluğu, bağ açısı ve dihedral açı parametreleri bulunmuştur. Bu sayede çalışılan ligandların moleküler yapıları daha detaylı bir şekilde ortaya konmuştur. Ligandların proteinlerle etkileşim düzeylerini ve modlarını açıklayabilmek amacıyla her bir ligandın MEP diyagramları ve HOMO-LUMO orbitalleri de hesaplanmıştır. Çalışılan ligandların MEP diyagramları incelendiğinde, elektronca zengin bölgelerin oksijen atomları üzerinde, elektronca fakir bölgelerin ise genellikle oksim protonu üzerinde

olduğu gözlenmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmalarında ise ligandlar proteinlere, MEP diyagramlarından da gözlenen bu bölgelerden bağlanarak hidrojen bağı oluşturmuşlardır.

Hesaplanan HOMO-LUMO enerji farklarından en yumuşak ve reaktif ligandın 3,556 eV ile L3 olduğu, ikinci sırada ise 3.629 eV ile L2 ligandının yer aldığı belirlenmiştir. Bu sonuç, moleküler kenetlenme çalışmalarından elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde oldukça yarar sağlamıştır. Moleküler kenetlenme sonuçları değerlendirildiğinde 2XIR ve 1M17 kodlu proteinlerle en iyi L3 ligandının, 1CX2 kodlu protein ile en iyi L2 ligandının etkileşime girdiği tespit edilmiştir. Buradan hareketle HOMO-LUMO enerji boşluğu küçük olup yumuşak olarak nitelendirilen L3 ve L2 ligandlarının bu özelliklerinden dolayı proteinlerle daha iyi etkileşime girdiği söylenebilir.

Bu tez çalışmasında moleküler kenetlenme özellikleri incelenen tüm ligandlar seçilen proteinlerin reseptörlerine bağlanmasına rağmen L3 ve L2 ligandları VEGFR-2, COX-2 ve EGFR'yi daha iyi inhibe etmiştir. Bu sonuçların potansiyel antikanser ilaç geliştirme çalışmalarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Akiba, K. ve Freisher, H., 1982. The Role of the Solvent in Equilibrum and Kinetic Aspect of Metal Chelate Extractions, Analytica Chimica Acta, 136, 329-337.

Aurbek, N., Thierman, H., Szinicz, L., Eyer, P. ve Worek F., 2006. Application of Kinetic Based Computer Modelling to Evaluate The Efficacy of HI 6 in Percutaneous VX Poisoning, Toxigology, 224, 74-80.

Becke, AD., 1993. Becke's three parameter hybrid method using the LYP correlation functional. J Chem Phys 98, 5648-5652

Bekaroğlu, Ö., Sarısaban S., Koray, A.R., Ziegler, M.L, 1978. Molekul and kristall struktur von Bis (diaminoglyoximato) - kobalt(II) diaminoglyoxime. Zeitschriftfür Naturforchung, 32b, 387-392.

Bıschoff, A.C ve Nastvogel, O., 1980, Diphenyl α, χ ve α, β- diacipiperazine, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 23,2027-2037.

Bloch, F., 1933. Bremsvermögen von Atomen mit mehreren Elektronen. Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, 81(5), 363-376.

Carlos, D.D. ve David, A., 1972. Oximes as Accelators for the Amine Curing of Epoxy Resins, Amer.Pat.N:370 34 97

Constantinos, J.M., Stamatatos, T.C. ve Perlepes, S.P., 2005. The Coordination Chemistry of Pyridyl Oximes, Polyhedron, 25, 134–194.

Chakravorty, A., 1974. Structural chemistry of transition metal complexes of oximes, Coordınatıon Chemıstry Revıews, 13, 1-46.

Chaudhari, S.S., Akamanchi, K.G., 1998. Deoximation using Dess-Martin periodinane: Regeneration of ketones from ketoximes. Tetrahedron Letters, 39, 3209-3212.

Davidson, E.R., 2000. Computational transition metal chemistry, Chemical Reviews, 100, 351–352.

Dede, B., 2007. Çok Dişli Dioksimler ve Bunların Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karekterizasyonu. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, 135s.

Demetgül, C., 2008. Katı desteğe tutturulmuş oksim bileşiklerinin ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu , Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.

Dennington, R., Keith, T.A., Millam, J.M., 2009. GaussView, Revision 5.0.9, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.

Dill, D., Dehmer, J.L., 1974. Electron molecule scattering and molecular photoionization using the multiple scattering method, The Journal of Chemical Physics, 61.

El-Sherif, A.A., 2009. Synthesis, Spectroscopic Characterization and Biological Activity on Newly Synthesized Copper(II) and Nickel(II) Complexes İncorporating Bidentate Oxygen–Nitrogen Hydrazone Ligands, Inorganica Chimica Acta., 362(14), 4991-5000.

Ertaş, M., Ahsen, V., Gül, A. ve Bekaroğlu, O., 1987. Synthesis of bis(ferrosenilamino) Glioksim and Its Nickel(II) Complex, Journal of Organometallic Chemistry, 333, 383-85.

Esen, R.E., 2002 Bazı vic-dioksimlerin Sentezi ve Bunların Mangan(II) Metal Komplekslerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Muğla Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Muğla.

Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A. J.r., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J., 2009. Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford

Fukui, K., 1982. Role of frontier orbitals in chemical reactions. Science. 218, 747-754.

Gordon, M. S., Sojka, S., ve Krause, J.G., 1984. Carbon-13 NMR of para Substituted Hydrazones, Phenylhydrazones, Oximes, and Oxime Methyl Ethers, Substituent Effects on the Iminyl Carbon, J. Org. Chem., 49(1): 97-100.

Gök, Y., 1981. Yeni α-dioksim Sentezleri, Geometrik İzomeri ve Bazı Metallerle Kompleks Formasyonlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.

Gözütok, A., 2009. —1,4-diaminobütan molekülünün titreşim spektrumlarının teorik olarak incelenmesi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Entitüsü. Yüksek lisans Tezi, s.17, Ankara.

Grosdidier, A., Zoete, V. and Michielin, O., 2011. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. Nucleic Acids Res. 39, 270-277.

Grundmann, C. ve Grünanger, P., 1971. The Nitrile Oxides. Heidelberg, 242s, Berlin.

Gutman A.D., 1971. C.A. (Vol: 76, 25422w, 1972) Ger.Offen., 2, 116, 369.

Gül, A., Bekaroğlu Ö., 1983. Synthesis of N,N'-bis(4'- Benzo(15-crown-5) Diaminoglyoxime and ıts complexes with copper(II), nickel(II), cobalt(II), palladium(II) and uranyl(VI), J. of The Chem. Soc., Dalton Trans, 2537.

Gümüş, H.P. ve Atalay, Y., 2017. 3-hidroksi-4-hidroksimiinometil-5 hidroksimetil-1,2-dimetilpiridinyum iyodid molekülünün geometrik yapısının incelenmesi, Kocaeli Üniversitesi, GMYO, Pazarlama ve Reklamcılık Bölümü, Kocaeli-Türkiye, Sakarya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü, Sakarya-Türkiye

Gürkan, S.G. ve Büyükbingöl, E., 2009. Bazı Retinoidal Bileşiklerin RXRα Proteinine Doking Çalışmaları, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakultesi, Farmasotik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

Haken, P., Appleton, R.F. ve Armitage, B.P., 1980. C.A. Eur.Pat., 6, 93, 254.

Hamamoto, H., Suziki, Y., Takahashi, H., ve Ikegami, S., 2007. Direct Transformation of Benzilic Amines to Carbonyls Using Polyacrylamide bound Tungstate Under Phase-Transfer Catalysis Conditions, Tetrahedron Letters, 48, 4239–4242.

Hohenberg, P., Kohn, W., 1964. Inhomogeneous electron gas, Physical Review, 136, B864–B871.

Hunoor, R.S., Patıl, B.R., Badıger, D.S., Vadavı, R.S., Gudası, K.B., Magannavar, C.V. ve Muchandı, I.S., 2010. A Study of Anti-inflammatory and Analgesic Activity of New 2,3-Disubstituted 1,2-Dihydroquinazolin-4(3H)-one Derivative and Its Transition Metal Complexes, Chemıcal & Pharmaceutıcal Bulletin, 58(5),712-716.

İrez, G. ve Bekaroğlu, O., 1983. The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomersof Some New Substituted Amino and Diaminoglyoximes, Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 13(6), 781-797.

İrez. G., and Mercimek. B., 1995. "The Synthesis and Ni (II), Co (II), Cu (II), Zn (II), Cd (II) AND Hg (II) Complexes of bis (δ 2–2-Pyrimidinyl)-6, 6′-Dioxime Dihydrochloride." Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry 25.3, 337-347.

Jensen, F., 2007, Introduction to Computational Chemistry, 2th Edition, John Wiley & Sons Ltd., England.

Johnson, L.L. ve Seldin, W.D., 1990. Clinical-Experience With Tc-99m Teboroxime, A Neutral, Lipophilic Myocardial Perfusion Imaging Agent, American Journal Of Cardiology, 66(13): 63-67.

Jorgensen, W.L., 1991. "Rusting of the lock and key model for protein-ligand binding", Science, 254, 954–5.

Kara, A., 1995. Çeşitli Oksimlerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Karacık, H., 2017. Bazı Yeni Sübstitüe İmidazo [2,1-b][1,3,4]Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Moleküler Doking Çalışması ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Karabük Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Karabük

Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., Özbey, S., Kendi, E. ve Stables, J.P., 2001. Synthesis of some 1-(2-Naphthyl)-2-(İmidazole-1-Yl)Ethanone Oxime and Oxime Ether Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 5, 421-433.

Karataş, İ., İrez, G., Sezgin, M., Uçan, H.İ., ve Bedük, A.D., 1991. Synthesis of Some New Bis(1,2-dioxime) and Their Some Polymeric Metal Complex, Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 21(6-7), 1031-1040.

Karataş, İ., Uçan, H.İ. ve İrez G., 1992. Synthesis of Some Substituted Bis(vicDioximes) and Their Polymeric Metal Complexes. Chimica Acta Turcica, 20, 167.

Karipcin, F., 2001. Bis(Fenilglioksim)Metan Türevleri ve Metal Komplekslerin Sentezi. S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 110s, Konya

Kecel, S., 2005. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Ünv., Fen Bilimleri Ens., İstanbul.

Keeney, M.E, Asare, K.O., 1984. Transition Metal Hydroxyoxime Complexes. Coordination Chemistry Reviews, 59, 141.

Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R.., Bajorath, J., 2004. "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications", Nature reviews. Drug Discovery 3, 935–949.

Koçak, M., ve Bekaroğlu, Ö., 1984. Synthesis of Ethane-1,2-Bis(thioglyoxime) and Its Complexes with Nickel(II), Cobalt(II), Cadmium(II), Uranyl(VI). Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem., 14(5), 689-701.

Kohn, W., Sham, L.J., 1965. Self-consistent equations including exchange and correlation effects, Physical Review, 140, A1133–A1138.

Komai, T., Yagi, R., Sunagawa, H.S., Ishikawa, Y. ve Kasuya, A., 1997 Inhibition of HIV-1 Protease by Oxime Derivatives, Biochemical and Biophysical Resarch Communication, 230, 557-561.

Koraiem, A.I.M., Abd El-Aal, R.M. ve Deen, N.M.S., 2006. The Use of NBridgehead Heterocyclic İndolizinium Ylide in The Synthesis Of Aza- Cyanine Dyes, Dyes and Pigments, 68, 235-242.

Konyar, D., 2012. Antikanser Etkili Yeni Bazı Spirooksiindol Türevlerinden Sentezi, Yapı Aydınlatılması ve Moleküler Doking Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Kuca, K., Cabal, J., Jun, D. ve Hrabinova, M., 2006. In Vitro Evaluation of Acetylcholinesterase Reactivators as Potential Antidotes Against Tabun Nerve Agent Poisonings, Drug And Chemical Toxicology, 4(29), 443-449.

Kukushkin, V.Y., Pakhomova, T.B., Bokach, N. A., Wagner, G., Kuznetsov, M.L., Galanski, M., ve Pombeiro, A.J.L., 2000. Iminoacylation 3 Formation of Platinum(IV)-Based Metallaligands Due to Facile One-End Addition of Wic- Dioximes to Coordinated Organonitriles, Inorganic Chemistry, 39, 216-225.

Kurtoğlu, M., 1999. Noniyonik Grup İçeren Yeni Oksim Bileşiklerinin Bu Bileşiklerin Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 84s.

Kurtoğlu, M. Ve Serin, S., 2006. Oksimler: Sentezi, Reaksiyonları ve Metal Kompleksleri, Fen ve Mühendislik Dergisi, 9 s.

Kurtoğlu, M., Purtas, F. ve Toroğlu, S., 2008. A new vic-dioxime Ligand Containing Two Azo Substituents and its Mononuclear Nickel(II), Cobalt(II), and Copper(II) Complexes; Synthesis, Characterization, Spectroscopic and Biological Studies, Transition Met Chem., 33, 705–710.

Kuse, S., Motomizu, S. ve Töe, K., 1974. O-Diketonedioxime Compounds as Analytical Reagents for the Spectrophotometric Determination of Nickel, Analytica Chimica Acta, 70, 65-76.

Küçükdumlu, A., 2010. Bazı Oksim ve Schiff Bazları ile Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Lee, C., Yang, W., Parr, R.G., 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys Rev B 37,785-789.

Li, H., Rao, P.N.P., Habeeb, A.G. ve Knaus, E.E., 2002. Design, Syntheses, and Evaluation of 2,3-Diphenylcycloprop-2-En-1-Ones and Oxime Derivatives as Potential Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors with Analgesic-Antiinflammatory Activity, Drug Development Research, 57, 6-17.

Lijser, H.J.P., Fardoun, F.H., Sawyer, J.R. ve Quant, M., 2002. Photosensitized Regeneration of Carbonyl Compounds from Oximes, Organic Letters, 4(14), 2325-2328.

Macit, M., 1996. Bazı yeni sübstitüe glioksim bileşikleri ve komplekslerinin sentezi ve n-(2,6-dimetilfenil)aminoglioksim ile nikel ve bakırın spektrofotometrik tayini., Doktora Tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Samsun, 92 s.

Massolini, G., Kitsos, M., Gandini, C. ve Coccialanza,G., 1989. C.A, Pestic.Sci., 26, 2, 111, 209-214.

Meyer, R. J., Erich Pietsch, E.H., ve Kotowski A., 1969. Gmelins Handbuch Der Anorganischen Chemie Nickel. Teil C Lieferung, 57p.

Migrdichian, V., 1957. Organic Synthesis, Open-Chain Saturated Compounds, Reinhold Pub. Corp., NewYork

Müller, E., Bayer, O., Meerwein, H. ve Zeigler, K. 1968. Methoden der Organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, 308s, Stuttgart.

Ochsner, P.A., 1983. C.A., (Vol:100, 5857c, 1984) Eur.Pat., 85, 352.

Ohshima, T., Komyoji, T., Mitani, S., Matsuo, N. Ve Nakajima, T., 2004. Development of a Novel Fungicide: Cyazofamid, Journal of Pesticide Science, 29, 147-152.

Park, N.J., Jung, S.Y., Musilek, K., Jun, D. ve Kuca, K., 2006. Potency of Several Structurally Different Acetylcholinesterase Reactivators to Reactivate House Fly and Bovine Acetylcholinesterases Inhibited by Paraoxon and DFP, Bulletin of the Korean Chemical Society, 9(27), 1401-1404.

Pedersen, S.B. ve Larsen, E., 1973. anti-amphi and cis-trans Isomerisms in Some bis(dioximato) Nickel (II) Complexes, Acta Chem. Scand., 27, 3291-3301.

Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., Couch, G.S., Greenblatt, D.M., Meng, E.C. and Ferrin, T.E., 2004. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. J. Comput. Chem. 13, 1605-1612.

Pir, H., 2013. Bazı Piridin ve Pirimidin Bileşiklerinin Geometrik, Elektronik ve Spektroskopik Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi, Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya

Purtaş, F., 2006. Suda Çözünebilir Yeni vic-Dioksim Ligandı ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, 71s.

Radi, R.S. ve Qamhieh, A., 1988. 5,5-Dimethyl-1,2,3-Cyclohexanetrion-1,2-Dioxime-3-Thiosemicarbazone as a Reagent for the Spectrophotometric Determination of Nickel and Copper, Spectroscopy Letters, 21(7), 541-550.

Saha, B.G., 1992. Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 4, Springer Verlag.

Salimi, J., 2016. Asetilkolinesteraz İnhibitörü Olarak Flavonoidlerin Moleküler Kenetleme Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Sarıbıyık, O.Y., 2008. Oksim içeren tiyoüre bileşiklerinin ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Searle, R.J.G., Haddock, E. ve Hopwood, W.J., 1971. C.A., (Vol.74, 42185X), British Patent., 1, 207,788.

Serin, S., 1980. 1,3-difenil-2-thioksa-4,5-bishidroksimino 1,2,4,5-tetrahidroimidozol eldesi, Geometrik İzomerleri ve Bazı Transzisyon Metalleri ile Kompleks Formasyonları, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, 143s.

Silverstein, R.M., Bassaier, G.C. ve Morril, T.C., 1981. Spectrometric Identification of Organic Compuons, 4th, New York, 166-169.

Sikder, A.K., Pandey, K.S., Jaiswal, D.K., Dube, S.N., Kumar, D., Husain, K., Bhattacharya, R. ve Das Gupta, S., 1992. The 3,3'-bis-pyridinium Monooximes as Antidotes Against Organophosphorous Intoxication, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 44(12), 1038–1040.

Solomons, T.W.G. Ve Fryhle, C.B., 2002. Organik Kimya. Literatür Yayıncılık Dağıtım, 1350, İstanbul.

Singh, R.B., Garg, B.S. ve Singh, R.P., 1978. Oximes as Spectrophotometric Reagent a Review. Talanta, 26, 425-444.

Singh, R.B., Garg, B.S., Singh, R.P., 1979, Oximes as Spectrophotometric Reagents-A Review, Tetrahedron, 26, 425-44.

Smith, P.A.S., 1966. The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds Benjamin, 3.Basım, New York.

Steinkopt, W., Jurgens, B., 1911, J. Parkt. Chem., 83, 415-457.

Tan, N. ve Bekaroğlu, Ö., 1983. Synthesis of Some Organo-Metalic Compounds of 1,2- Acenaptylene-Dion Dioxime and Comparison With B Model Compounds, Synth. React. Inorg.Met.-Org.Chem., 13(6), 666-682.

Toyoda, T., Nohara, I., Miyasaka, M. ve Dezuki, H., 1993. C.A., Jpn. Tokyo. Koho., 118, 05, 09,493.

Tschugaeff, L., 1907. Cobaltdioxime (II) Communication on Complex Compouns. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 40, 3498-3504.

Uçan, S.Y., 2002. İminooksimli Schiff Bazlarının Sentezi ve Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Niğde Üniversitesi, Niğde, 62s.

Ungnade, H. E., Fritz, G., Kissinger, L. W., 1963. Structure and Physical Properties of Glyoximes. Tetrahedron, 19, 235-248.

Unterhalt, B. ve Ghori, M.Z., 1980. Oximes as Artificial Sweeteners, Zeitschrift Fur Lebensmittel-Untersuchung Und-Forschung, 170, 34-35.

Wakita, T., Kinoshita, K., Kodaka, K., Yasui, N., Naoi, A. ve Banba, S., 2004. Synthesis and Structure-Activity Relationships of DinotefuranDerivatives: Modification in the Tetrahydro-3-furylmethyl Part, Journal of Pesticide Science, 4(29), 356-363.

Üstündağ, H.F., 2005, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Ünv., Fen Bilimleri Ens., Ankara.

Yakuphanoğlu, F. ve Şekerci, M., 2005. Determination of The Optical Constants of Co(II) Complex of Schiff Base Obtained from 1,8-Diaminonarhthalene Thin Film by Infrared Spectra, Journal of Molecular Structure, 751, 200-203.

Yalçın, Y., 2015. 4-(Metilsülfanil)Fenilboronik Asit Molekülünün Titreşim Spektrumlarının Deneysel ve Teorik Yöntemlerle İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir

Yarsan, E., Tanyüksel, M., Çelik, S. ve Aydin, A., 1999. Effects of Aldicarb and Malathion on Lipid Peroxidation, Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 63, 575-581.

Young, D.C., 2001. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems, Citeseer.

Yu, H., Cheng, J., Cui, Y., Shang, H., Ding, Z. ve Jin, H., 2004. Application of Toxicity Identification Evaluation Procedures on Wastewatersand Sludge from a Municipal Sewage Treatment Works with Industrial Inputs, Ecotoxicology and Environmental Safety, 57(3), 426-430.

Yıldız, Z.S., 1991. Yeni metal şelat bileşikleri sentezi ve yapıların aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Zhang, X., Wang, Y. ve Xin, F., 2006. Coke Deposition and Characterization on Titanium Silialite-1 Catalyst in Cyclohexanone Ammoximation, Applied Catalysis A: General, 307, 222-230.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ömer Aysan

Doğum Yeri : Marmara

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : omeraysan1992@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Gediktaş Lisesi, 2010

Lisans : SDÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2014

Ulusal toplantıda sunularak özet metin olarak yayımlanan bildiri

1. Aysan, Ö., Yıldırım, F., Dede, B., "İmin Grubu İçeren İki Yeni Ligand ve Bu Ligandların Co(II), Ni(II), Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Boya Renk Giderim Özelliklerinin İncelenmesi", ADIM Fizik Günleri III, 17-18 Nisan 2014, Isparta.

Uluslararası toplantıda sunularak özet metin olarak yayımlanan bildiri

1. Aysan, Ö., Dede, B., "Molecular Docking Studies of Some Oxime Derivatives as Potential Antiproliferative Agents", 2nd International Health Sciences and Life Congress, 24-27 April 2019, Burdur, Turkey.