

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANABİLİM DALI

OLASI ANTI-KANSER ÖZELLİK GÖSTEREN BAZI
FARMAKOLOJİK BİLEŞİKLERİN YOĞUNLUK
FONKSİYONELİ TEORİSİ YÖNTEMİ İLE
MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Yüksek Lisans Tezi

Elvan ÖLÇER

Çorum 2020

**OLASI ANTI-KANSER ÖZELLİK GÖSTEREN BAZI
FARMAKOLOJİK BİLEŞİKLERİN YOĞUNLUK
FONKSİYONELİ TEORİSİ YÖNTEMİ İLE MOLEKÜLER
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Elvan ÖLÇER

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Ü. Arzu KARAYEL**

Çorum 2020

Elvan ÖLÇER tarafından hazırlanan “Olası anti-kanser özellik gösteren bazı farmakolojik bileşiklerin yoğunluk fonksiyoneli teorisi yöntemi ile moleküler özelliklerinin incelenmesi” adlı tez çalışması 19/08/2020 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Filiz Betül KAYNAK

Dr. Öğr. Ü. Arzu KARAYEL

Doç. Dr. Serhat Fevzi ÖZEREN

Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun tarihli ve..... sayılı kararı Elvan ÖLÇER’in Fizik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır

Doç. Dr. CENGİZ BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını beyan ederim.



Elvan ÖLÇER

**OLASI ANTI-KANSER ÖZELLİK GÖSTEREN BAZI FARMAKOLOJİK
BİLEŞİKLERİN YOĞUNLUK FONKSİYONELİ TEORİSİ YÖNTEMİ
İLE MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Elvan ÖLÇER

HİTİT ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2020

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; olası antikanser özellik gösteren N-sikloheksil -5-((2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (**1**), 2-(4-klorofenil) (**2**), 2-(4-metoksifenil) (**3**), 2-(3,4-dimetoksifenil) (**4**) ve 2-(3,4-dibenziloksifenil) (**5**) moleküllerinin en kararlı durumlarını, konformasyonlarını ve elektronik özelliklerini yoğunluk fonksiyoneli teorisi yöntemi kullanarak belirlemektir. Beş molekül içerisinde sadece molekül **1**'e ait uygun tek kristaller elde edilebildiği için bu molekülün yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmıştır. Bu molekülün yapı çözümünde kullanılan Bragg yansıma şiddetleri, Bruker APEX-II CCD kırınım metresi ile toplanmıştır. Toplanan veriler WinGX paket programı içerisinde yer alan SHELXS-97 ve SHELXL-97 programları kullanılarak yapı çözümünde kullanılmıştır. Bu sayede moleküle ait bağ uzunluğu, bağ açısı, torsiyon açısı ve dihedral açısı gibi moleküler geometriyi ilgilendiren parametreler belirlenmiştir.

Model geometrilerin çizimi için GausView 5.0 programı kullanılırken; kuantum mekaniksel hesaplamaları için ise Gaussian 09W programı kullanılmıştır. Bu programda yoğunluk fonksiyoneli teorisi yöntemlerinden faydalanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Enerji optimizasyonları B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde yapılmıştır. Ayrıca moleküllerin potansiyel enerji yüzeyindeki durağan noktalarda tek tek frekans hesapları yapılarak global minimumda olup olmadıkları (negatif frekansa sahip olup olmadıkları) belirlenmiştir. Tüm moleküllerin tekli bağlar

etrafındaki bir ve iki boyutlu taramaları yapılarak konformasyonel analizleri yapılmıştır. Bu sayede en kararlı durumları belirlenmiştir.

Moleküllerin, PES üzerindeki sabit noktalarda ayrı ayrı frekans hesaplanarak küresel minimumda olduğu (yani hayali bir frekansta olmadığı) belirlendi.

Anahtar Kelimeler: X-Işını kırınımı, yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT), EGFR kinaz inhibitör, oksadiazol katkılı benzidimazoller, antikanser



**INVESTIGATION OF MOLECULAR FEATURES OF SOME
PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS WITH POTENTIAL ANTI-CANCER
PROPERTY BY USING DENSITY FUNCTIONAL THEORY METHOD**

Elvan ÖLÇER

HİTİT UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

August 2020

ABSTRACT

The purpose of this study is to determine the most stable states, conformations and electronic properties of N-cyclohexyl -5 - ((2-phenyl-1H-benzo [d] imidazol-1-yl) methyl) -1,3,4-oxadiazole-2-amine **(1)**, 2- (4-chlorophenyl) **(2)**, 2- (4-methoxyphenyl) **(3)**, 2- (3,4-dimethoxyphenyl) **(4)** and 2- (3,4-dibenzoyloxyphenyl) **(5)** molecules with potential anticancer property by using density functional theory method. Since only suitable crystals belonging to molecule 1 can be obtained from five molecules, the structure of this molecule was investigated by X-ray diffraction method. The Bragg reflection intensities used in the structural solution of this molecule were collected by Bruker APEX-II CCD diffractometer. The collected data were used in the structure solution by using SHELXS-97 and SHELXL-97 programs included in the WinGX package program. Thus, parameters related to molecular geometry such as bond length, bond angle, torsion angle and dihedral angle of the molecule were determined.

While using GausView 5.0 program for drawing the model geometries; Gaussian 09W program was used for quantum mechanical calculations. In this program, calculations were made by using density functional theory methods. Energy optimizations were made at B3LYP / 6-31G (d, p) level. In addition, it was determined whether the molecules have been at a global minimum (whether the

molecules have no negative frequency) by calculating individually frequencies at the stationary points on potential energy surface. Conformational analysis of all molecules was performed by making one and two dimensional scans around single bonds. In this way, their most stable states were determined.

Keywords: X-ray diffraction, density functional theory (DFT), EGFR kinase inhibitor, oxadiazole bearing benzimidazoles, anticancer



TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında tecrübe ve bilgisiyle beni yönlendirerek, yaz kış demeden sınırsız desteklerini sunarak çalışmamın ortaya çıkmasını sağlayan kıymetli hocam Dr. Öğr. Ü. Arzu KARAYEL'e teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Tezde incelenen yapıların sentezlenmesinde ve tek kristal oluşumunda vermiş oldukları değerli katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL ve doktora öğrencisi İsmail ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Elektronik yapı hesaplamalarında bilgi birikiminden faydalandığımız Hitit Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sinan BAŞÇEKEN'e teşekkür ederim.

Bu araştırmada yer alan tüm/kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) gerçekleştirilmiştir.

Bu araştırmada tek kristal verilerinin toplandığı, Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, Devlet Planlama Teşkilatının 2010K120480 numarası ile satın alınan Bruker SMART BREEZE CCD kırınım ölçerinin kullanımı için teşekkür ederim.

Her zaman bana güç veren, desteklerini esirgemeyen eşim ve çocuklarıma içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1.GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER.....	6
2.1. X-Işını Kristalografisi.....	6
2.1.1. Skala Faktörü (K)	7
2.1.2. Lorentz Faktörü (L).....	8
2.1.3. Kutuplanma Faktörü (P).....	8
2.1.4. Soğurma Düzeltmesi (A).....	8
2.1.5. Sıcaklık Faktörü (T)	9
2.1.6. Yapı Faktörü (F)	10
2.1.7. Fourier Sentezi ve Elektron Yoğunluğu	11
2.1.8. Fark Fourier Sentezleri ve Artırım.....	11
2.2. Elektronik Yapı Hesapları	13
2.2.1. Elektronik Yapı Yöntemleri.....	13
2.2.2. Schrödinger Denklemi	14
2.2.2.1. Born-Oppenheimer Yaklaşımı	15
2.2.2.2. Hartree Yaklaşımı	15

Sayfa

2.2.2.3. Hartree-Fock Yaklaşımı	15
2.2.2.4. Thomas-Fermi Yaklaşımı	15
2.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT).....	16
2.3.1. B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli	18
2.3.2. Temel Setler	19
2.4. Enerjiden Hesaplanan Özellikler.....	20
2.4.1. Tek Nokta Enerjisi (SPE)	20
2.4.2. Geometri Optimizasyonu.....	21
2.4.3. Termal Parametreler ve Frekans Hesabı.....	21
2.4.4. HOMO – LUMO	21
2.4.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)	23
2.4.6. Potansiyel Enerji Yüzeyi (PES).....	24
3.MATERYAL VE YÖNTEM	25
3.1. Deneysel Yöntemler	25
3.2. Kuantum Mekaniksel Yöntemler	25
3.2.1. Geometri Optimizasyonu.....	25
3.2.2. Kuantum Mekaniksel Hesaplamalarda Kullanılan Programlar	26
3.2.2.1.GaussView 5.0.....	26
3.2.2.2. Gaussian 09W.....	26
3.2.2.3. Olex2.....	27
3.2.2.4. WinGX	27
3.2.2.5.Vesta	27
4.ARAŞTIRMA VE SONUÇLARI	28
4.1 Deneysel Çalışmalar.....	28

Sayfa

4.1.1. 1 (<i>N</i> -sikloheksil -5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)- 1,3,4- oksadiazol-2-amin) Molekülünün X-Işını Yapı Analizi	28
4.2. Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar	34
4.2.1. Konformasyonel Analiz.....	35
4.2.2. Deney ve Model Geometrinin Moleküler Özelliklerinin Karşılaştırılması	36
4.2.3. Molekül 1' in Dimerik Formunun Optimizasyonu	38
4.2.4. Bir ve İki Boyutlu Taramalar (Scan).....	39
4.3. Elektronik Özellikler	56
5.SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	59
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	74
EK-1 Atom Koordinatları ve Eşdeğer İzotropik Yerdeğiştirme Parametreleri.....	75
EK-2 Moleküllere Ait Termal Parametreler	76
ÖZGEÇMİŞ	79

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Molekül 1'e ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri.....	29
Çizelge 4.2. Molekül 1'in hidrojen bağları ve yakın etkileşmeler (\AA , $^\circ$).....	31
Çizelge 4.3. Molekül 1'e ait bağ uzunlukları (\AA), bağ açıları ($^\circ$), torsiyon açıları($^\circ$).....	32
Çizelge 4.4. Molekül 1'e ait sikloheksil halkasının sandalye, kayak ve düzlemsel durumlarının karşılaştırılması.....	35
Çizelge 4.5 Deney ve model 1 (model sandalye) optimizasyonuna ait enerji değerleri	36
Çizelge 4.6. Model ve deney geometrilerinin çözücü etkisi ve çözücü etkisi olmaksızın enerji karşılaştırmaları.....	37
Çizelge 4.7. Molekül 1'in β (C1-N1-C7-C15) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramalarının karşılaştırılması (scan rigid model)	42
Çizelge 4.8. Molekül 1'in α (N1-C7-C15-N3) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramalarının karşılaştırılması (scan rigid model)	42
Çizelge 4.9. Model 1, 2, 3, 4 ve 5 geometrilerine ait konformasyonel analiz sonuçları.....	47
Çizelge 4.10. Molekül 1'in α (N1-C7-C15-N3) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramalarının karşılaştırılması (scan redundant model)	52
Çizelge 4.11. Model 1, 2, 3, 4 ve 5 geometrilerine ait scan redundant model konformasyonel analiz sonuçları	55

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.12. Model ve Deney optimizasyonlarına ait HOMO ve LUMO ile ve global reaktivite parametreleri.....	56
Çizelge 4.13. Moleküllere ait termal parametreler.....	58
Çizelge E1.1. Molekül 1'e ait kesirsel atom koordinatları ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri.	75
Çizelge E1.2. Model-1'e ait termal parametreler.....	76
Çizelge E1.3. Model-2'e ait termal parametreler.....	76
Çizelge E1.4. Model-3'e ait termal parametreler.....	77
Çizelge E1.5. Model 4'e ait termal parametreler.....	77
Çizelge E1.6. Model-5'e ait termal parametreler.....	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. X-Işını kırınımı ile mikroskop karşılaştırması.....	6
Şekil 4.1. (<i>N</i> -sikloheksil-5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin) C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O molekülünün ve çözücü molekülü 2-propanol' un yer değiştirme elipsoidleri %30 olasılıkla çizilen asimetrik birimdeki moleküler yapıları.....	28
Şekil 4.2. Molekül 1'in b eksenini boyunca birim hücredeki paketlenmesi	30
Şekil 4.3. İncelenen bileşiklerin molekül şekilleri	34
Şekil 4.4. Molekül 1'e ait Model ve X-ışını optimizasyonlarına ait geometriler	37
Şekil 4.5. Deney (yeşil) ile model geometrinin (kırmızı) karşılaştırılması.....	38
Şekil 4.6. Molekül 1'in dimerik formunun optimize geometrisi	39
Şekil 4.7. Model 1 geometrinin α (N1-C7-C15-N3), β (C1-N1-C7-C15) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramaları (rigid model).....	40
Şekil 4.8. Model 1' in Rigid model taramalarında elde edilen düşük enerjili geometrileri.....	41
Şekil 4.9. Molekül 1'in rigid model taramaları sonucunda elde edilen en düşük enerjili geometrileri	43
Şekil 4.10. Model 2' nin α (N1-C7-C15-N3), β (C1-N1-C7-C15) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model).....	44
Şekil 4.11. Model 3'ün α (N1-C7-C15-N3), β (C1-N1-C7-C15) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model).....	45

Şekil	Sayfa
Şekil 4.12. Model 4'ün α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model).....	46
Şekil 4.13. Model 5'in α (N1–C7–C15–N3) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model).....	46
Şekil 4.14. Model 1, 2, 3, 4 ve 5'e ait en kararlı konformerler (scan rigid model).....	49
Şekil 4.15. Model 1 geometrinin α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir boyutlu ve α ile θ çevresindeki iki boyutlu taramaları (redundant model)	50
Şekil 4.16. Molekül 1'in α (N1–C7–C15–N3) açısı çevresinde redundant model taramaları sonucunda elde edilen en düşük enerjili geometrileri	51
Şekil 4.17. Molekül 1'in θ (C17–N5–C16–N4) açısı çevresinde redundant model taramaları sonucunda elde edilen en düşük enerjili geometrileri	51
Şekil 4.18. Molekül 1'e ait alfa ve teta taramaları sonucunda elde edilen altı farklı konformer (redundant model)	53
Şekil 4.19. HOMO-LUMO ve MEP diagramları.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR**Kısaltmalar**

B3LYP	LYP Korelasyon Enerjili 3 Parametrelili Becke Karma Modeli
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
E	Elektronik Enerji ve Termal Enerjilerin Toplamı
E_0	Elektronik Enerji ve Sıfır Nokta Enerjisi Toplamı
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HF	Hartree-Fock Teoremi
H	Termal Entalpi
G	Gibbs Serbest Enerji
GTO	Gaussian Tipi Orbital
HOMO	En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
LUMO	En Yüksek Boş Moleküler Orbital
MEP	Moleküler Elektrostatik Potansiyel
MO	Moleküler Orbital
PES	Potansiyel Enerji Yüzeyi
SPE	Tek nokta enerjisi
STO	Slater Tipi Orbital
TCE	Termal entalpi düzeltmesi
ZPE	Sıfır nokta enerjisi

1.GİRİŞ

Hesaplamalı kimya alanlarında kullanılan yöntemler iki çeşittir:

i. Moleküler mekanik

ii. Elektronik yapı yöntemleri.

Bu yöntemlerden her ikisi de, belirli bir moleküler yapının enerjisini hesaplama, geometri optimizasyonu yaparak en düşük enerjili moleküler yapıyı yani denge durumu geometrisini bulma ve moleküldeki atomların hareketinden kaynaklanan molekülün titreşim frekanslarının hesabı gibi benzer tipteki hesaplamaları yapar.

i. Moleküler mekanik hesaplamalarında protein gibi büyük biyolojik moleküller modellenenmektedir. Moleküler mekanik hesaplamaları klasik fizik yasalarını ve deneysel verileri kullanarak moleküle ait yapı ve özellikleri tahmin etmektedir. Moleküler mekanik hesaplamaları değişik birçok bilgisayar yazılımı ile yapılabilmektedir. Moleküler mekanik hesaplamalarında çekirdeklerin birbiri ile etkileşmelerine dayalı hesaplamalar yapılırken; elektronlar sistemde dikkate alınmaz. Elektronik etkiler dolaylı olarak kuvvet alanlarına dahil edilir.

Temelde elektronik yapı yöntemleri, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak ifade ederek, çeşitli seküler determinantlar kurarlar. Bu determinantlardan birçok integraller oluşur. Seküler determinantlar çözülerek dalga fonksiyonları belirlenir (Atkins, 1998).

ii. Elektronik yapı yöntemlerinde, moleküler mekanik hesaplamalarında kullanılan klasik fizik yasaları kullanılmaz. Elektronik yapı yöntemlerinde kuantum mekaniği kullanılarak moleküle ait enerji değerleri bulunurken, Schrödinger denkleminin çözülmesi ile diğer moleküller özellikler de elde edilir. Elektronik yapı hesaplamalarında küçük sistemler için Schrödinger denkleminin tam çözümü yapılabilmekte iken büyük sistemlere ait Schrödinger denkleminin tam çözümü mümkün değildir. Çeşitli matematiksel yaklaşımlarla Schrödinger denkleminin

çözümü karakterize edilmektedir.

Elektronik yapı yöntemleri günümüzde üç çeşittir.

- a. Ab initio yöntemler
- b. Yarı deneysel yöntemler
- c. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (Density Functional Theory) (DFT)

a. *Ab initio* terimi Latin kökenlidir ve "başlangıçtan itibaren" anlamına gelir. Schrödinger denkleminin yazılarak çözülmesine dayanır. Bu hesaplamalar, deneysel parametre içermeyen doğrudan teorik prensiplerden türetilmiştir (Hinchliffe 2003). Bu hesaplamalar birçok sistem için yüksek kalitede sayısal sonuçlar sağlar (Foresman ve Frisch 1996, Atkins ve Friedman 1997).

b. Ab initio yöntemler Schrödinger denklemini çözmek için standart matematiksel yöntemler kullanırken yarı deneysel yöntemler ise Schrödinger denkleminin çözümünde deneysel verilerden elde edilen parametreleri kullanmaktadır. Ab initio yöntemler hesaplamalarında da Planck sabiti, elektronların kütlesi ve yükü, ışık hızı gibi fiziksel sabitleri kullanırken, deneysel parametre kullanmamaktadır.

c. Elektronik yapı yöntemlerinden sonuncusu yoğunluk fonksiyoneli teorisidir. Günümüzde çok parçacık probleminin çözümü için farklı yaklaşımlar ve teoriler kullanılmaktadır. Bunlardan yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT), çok elektronlu sistemlerde katıların toplam enerji hesaplamalarını doğru bir şekilde yapabildiği için en yaygın kullanılan ve en yararlı teoridir. Yoğun madde fiziği ve malzeme biliminde de yaygın olarak kullanılır. Deneylerle oldukça uyumlu sonuçlar verir. Bu nedenle metaller, yarı iletkenler ve yalıtkanların temel durum özelliklerini belirlemede kullanılan başarılı bir yaklaşımdır.

Ab initio yöntemlere ait olan Hartree Fock yöntemi elektron korelasyon terimi içermediğinden bazı sınırlamalara sahiptir. Ancak yoğunluk fonksiyoneli teorisi, elektronik enerjiye değiş-tokuş korelasyon terimi ekleyerek daha hassas enerji

değerleri hesaplayabildiği için son yıllarda önem kazanmıştır.

Bu tez kapsamındaki tüm hesaplamalar DFT yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve metastas yapması ile karakterize öldürücü bir hastalıktır (Güre, 2011). Kanser çeşitleri ise hastalığın süresi, bedende görüldüğü yer ve organa göre değişiklik gösterir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2012 yılında 8 milyon 200 bin kişi kanserden yaşamını yitirmiştir. Dünyada her altı ölümden, Avrupa'da ve ülkemizde her beş ölümden birisi kanserden gerçekleşmektedir. Ülkemizde 2013 yılında kanser teşhisi konulan vaka sayısı 174303 iken 2015 yılında 167463 kişiye yeni kanser teşhisi konmuştur. Ülkemizde kanser insidansı Dünya kanser insidansının üzerindedir (Anonim, 2016) Dünya'da ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sırada yer almaktadır (Anonim, 2018). Kanserli hasta sayısının Dünyada ve ülkemizde hızla artıyor olması, kanser ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmasına neden olmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılacak ilaçların geliştirilmesi ve yeni ilaçların keşfi gittikçe önem kazanmaktadır.

Epidermal büyüme faktörü (EGF), hücrelerin bölünmesini, farklılaşmasını, yaşamasını, çoğalmasını, büyümesini ve göçünü uyaran, organizmadaki pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte görev alan protein yapıda bir büyüme faktörüdür. Epidermal büyüme faktörü, biyolojik etkilerini bir transmembran protein olan EGF reseptörü (EGFR) aracılığı ile göstermektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü, akciğerde, midede, duodenumda, pankreasta, böbrekte, hipofiz bezinde, tiroid bezinde, meme bezinde, yumurtalıkta, uterusu, plasentada, korneada ve gliya hücrelerinde bulunmaktadır (Yarım ve ark., 2017).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), kanserle ilişkili bulunan ve aynı zamanda bir tirozin kinaz reseptörü olan ilk hücre yüzey reseptörüdür. EGFR, kanser gelişimi ve metastazında etkilidir (Normanno ve ark., 2006; Bianco ve ark., 2007). EGFR'nün inhibisyonu ile kanser gelişiminin durdurulabildiği veya yavaşlatılabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar literatürde özellikle benzimidazol türevlerinin biyolojik aktivitelerde önemli rol oynadığını göstermiştir. Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin antitümör / antiproliferatif / antikanser (Yang ve ark., 2009; Shadia ve ark., 2009; Ramla ve ark., 2006; Ramla ve ark., 2007; Li ve ark., 2011; Refaat, 2010; Demirayak ve ark., 2011; Moriarty ve ark., 2010; Sondhi ve ark., 2010; Demirayak ve ark., 2002), anti-enflamatuvar (Sondhi ve ark., 2010), antiviral ve anti-HIV (Demirayak ve ark., 2002; Sharma ve ark., 2009), antibakteriyel (Kumar ve ark., 2006; Hosanami ve ark., 2009; Güven ve ark., 2007), Antifungal (Göker ve ark., 2002; Kerimov ve ark., 2007), antioksidan (Kerimov ve ark., 2007; Kılıçgil ve ark., 2004) özelliğe sahip olduğu bilinmektedir.(Kerimov, 2011; Arslaner, 2017). Benzimidazoller ve çeşitli türevleri, kanser hücrelerinin tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesinde etkin rol oynadığından çok fazla çalışılmaktadır (Kruse ve ark., 1989; Islam ve ark., 1991; Al-Douh ve ark., 2012; Xiang ve ark., 2012; Hu ve ark., 2014; Franski, 2005; Aboriaia ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2009; Sengupta ve ark., 2008;).

Oksadiazoller, anti-kanser (Kumar ve ark., 2009; Abdel-Aziz ve ark., 2016), antikonvülsan (Zarghi ve ark., 2017), hipoglisemik (Liu ve ark., 2001), analjezik (Burbuliene ve ark., 2004; Palaska ve ark., 2002), anti-HIV (El-Emam ve ark., 2004), anti mantar (Liu ve ark., 2008), antimikrobakteriyel (Macaev ve ark., 2005), ve antibakteriyel (Holla ve ark., 2000) gibi geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri ile bilinen heterosiklik aromatik bileşiklerin en önemli bir sınıfıdır (Akhter ve ark., 2009; Farghaly ve ark., 2000). Oksadiazol katkılı benzimidazollerin sentezi ve bu yapıların antikanser özellik taşıdığı literatürden bilinmektedir (Husain ve ark., 2012; Rashid ve ark., 2012)

Günümüzde kanser gelişimi ile doğrudan ilişkisi olduğu bilinen EGFR reseptörü üzerine inhibitör etkili olabilecekleri düşünülen, benzimidazol, oksadiazol ve sikloheksil türevlerini içeren beş farklı yapı bu tez kapsamında incelenerek moleküler modellemeleri yapılmıştır. Bu reseptör üzerine inhibitör etkisi yaratacak yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin en kararlı durumlarının belirlenmesi

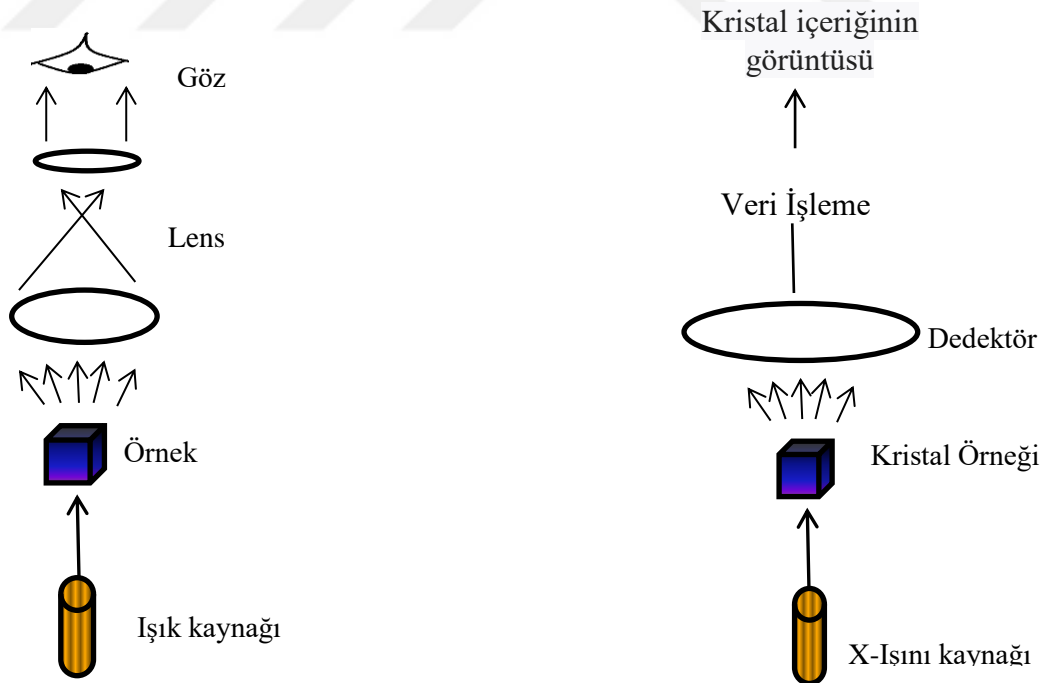
kanser araştırmalarında oldukça önemlidir. İlaç dizaynı ve yapı tabanlı fonksiyon çalışmaları için kararlı moleküler yapıların belirlenmesi bir zorunluluk olduğundan temel hedefimiz tüm yapıların en kararlı hallerini belirlemektir.

Bu alışma kapsamında N-sikloheksil -5-((2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin **(1)**, N-sikloheksil -5-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin **(2)**, N-sikloheksil -5-((2-(4-metoksifenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin **(3)**, N-sikloheksil-5-((2-(3,4-dimetoksifenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin **(4)** ve N-sikloheksil -5-((2-(3,4-dibenziloksifenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin **(5)** bileşiklerinin DFT yöntemi kullanılarak moleküler modellemeleri yapılmıştır. Bu yapılardan N-sikloheksil -5-((2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin **(1)** bileşiği için uygun tek kristaller elde edilebildiği için X- ışını kırınımı yöntemiyle yapı analizi yapılmış ve DFT hesaplama sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

2. KURAMSAL BİLGİLER

2.1. X-Işını Kristalografisi

İdeal bir kristal kendini oluşturan atom veya moleküllerin periyodik olarak tekrarlanmasıyla oluşur. Kristal yapı tayini, modern analitik yöntemler arasında en güçlü ve en önemlilerinden biridir. Kristal yapı tayini, birkaç adımdan oluşur. Bu adımlar şunlardır: kristal büyümesi, birim hücre tayini, veri toplama, veri indirgemesi ve soğurma düzeltmesi daha sonra ise uzay grubu belirlemesi, faz probleminin çözümü, yapı arıtma ve yapı doğrulamadır. Bu adımları gerçekleştirebilmek için SHELXS (Sheldrick,1997) ve SHELXL (Sheldrick,1997) kullanılan programlardan bazılarıdır. Bütün bu programlar WinGX (Farrugia, 1999) paket programı içerisinde yer almaktadır. X-ışını kırınımı tipik bir mikroskopla karşılaştırılmalı olarak Şekil 2.1.'de verilmiştir.



Şekil 2.1. X-Işını kırınımı ile mikroskop karşılaştırması

X-Işını kırınımı şiddetleri tek kristal kırınım metreler ile toplanmaktadır. Bir kristale ait Miller indisli (hkl) düzlemlerinden yansıyan x-ışınının şiddeti aşağıdaki ifade ile verilir.

$$I(hkl) \propto |F(hkl)|^2 \quad (2.1)$$

X ışınlarının şiddeti kristal yapı faktörünün karesi ile doğru orantılıdır. Kristalin birim hücrelerinden saçılan X-ışınını etkileyen fiziksel ve geometrik faktörler olduğundan ölçülen yansıma şiddetleri kristal yapı çalışmalarında düzeltildikten sonra kullanılabilir. Bu düzeltme terimleri ilave edildikten sonra Bragg yansıma şiddetini veren ifade aşağıdaki gibi olur.

$$I(hkl) = KLPAT F(hkl)^2 \quad (2.2)$$

Bu ifadede;

K: Ölçülen ve hesaplanan kristal yapı faktörleri arasındaki skala faktörü

L:Lorentz Faktörü

P:Kutuplanma (Polarizasyon) Faktörü

A:Soğurma Faktörü

T:Debye-Waller Sıcaklık düzeltme faktörü

F(hkl): Yapı Faktörünü verir.

Bu faktörlerden her biri için şiddet üzerinde uygun düzeltmeler yapıldıktan sonra kullanılması gerekmektedir.

2.1.1. Skala Faktörü (K)

Kristale ait hesaplama yoluyla bulunan mutlak şiddet değerleri ile deneysel olarak (hkl) düzlemlerinde toplanan şiddet değerlerini aynı skalaya getirmek için kullanılan faktör olup aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$I_{hsp} = K \cdot I_{ölç} \quad (2.3)$$

2.1.2. Lorentz Faktörü (L)

Ters örgü noktalarının yansıma küresinden geçiş süresi ile ilgili geometrik bir etkidir. Bir kristalin farklı miller indisli (hkl) düzlemlerinden yansıyan ışınların 2θ açısı farklı olacağından gözlenme süreleri de farklı olmaktadır. Bu farklılıkların meydana getirdiği şiddet farklılıklarının düzeltilmesi için kullanılan düzeltme katsayısı Lorentz Etkisi olarak bilinir.

Dört eksenli kırınım metre teknikleri için *hkl* düzleminde yansıyan X-ışını için Lorentz faktörü aşağıdaki gibi θ 'ya bağlı olarak verilir.

$$L = \frac{1}{\sin 2\theta} \quad (2.4)$$

2.1.3. Kutuplanma Faktörü (P)

Bir kristalin (hkl) miller indisli düzleminde yansıyan X-ışınlarının elektromanyetik bir dalga olması sebebiyle ortaya çıkan bir etkidir. Başlangıçta kristale gelen X-ışını kutuplu değildir. Ancak kristalden saçıldıktan sonra kutuplanma meydana gelir. Bu kutuplanma ise şiddette azalmaya neden olur. Şiddetteki azalma kutuplanma etkisi ile düzeltilir. Kutuplanma faktörü aşağıdaki gibi verilir.

$$P = \frac{1}{2}(1 + \cos^2 2\theta) \quad (2.5)$$

Kutuplanma faktörü de Lorentz faktörü gibi yalnız θ 'ya bağlıdır.

2.1.4. Soğurma Düzeltmesi (A)

Bir kristal üzerinde düşürülen X-ışını, kristaldeki atomlar tarafından soğurulur. Soğurulma sonucunda bir kristalin (hkl) miller indisli düzleminde yansıyan X-ışınlarının şiddetinde azalma meydana gelir. Bu azalma soğurma düzeltmesi ile düzeltilir.

Kalınlığı x olan bir madde içerisinde geçerken X-ışınına ait soğurma düzeltmesi

aşağıdaki gibi verilir.

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.6)$$

Burada

I: Kristali geçen X-ışınının şiddeti

I_0 : Kristale gelen X-ışınının şiddeti.

μ : Çizgisel soğurma katsayısı olup ρ yoğunluğu ile orantılıdır.

x : Kristal içerisinde X-ışınının aldığı yoldur.

Kristalde farklı düzlemlerden yansıyan X-ışını kristal içerisinde farklı yollar alırken kristal tarafından da farklı şekillerde soğurulur. Bu yüzden farklı düzlemlerden yansıyan X-ışını şiddetlerine de farklı düzeltmeler uygulanmalıdır.

2.1.5. Sıcaklık Faktörü (T)

Sıcaklık kristal içindeki atomu titreşime uğratar ve bu titreşimler sonucunda atomların ilk konumları değişecektir. Sıcaklığın artması atomların titreşimlerini de artacağından X-ışını saçılma açısının artmasına neden olur. Dolayısıyla X-ışınının şiddetleri azalacaktır. Debye ve Waller herhangi bir T sıcaklığında bir atomun saçılma faktörünü (f) tanımlamışlardır. Atomik saçılma faktörü aşağıdaki gibi verilir.

$$f = f_0 \exp(-B \sin^2 \theta / \lambda^2) \quad (2.7)$$

f: Atomik saçılma faktörü

f_0 : Mutlak sıcaklıktaki saçılma faktörü

$\exp(-B \sin^2 \theta / \lambda^2)$: Debye-Waller sıcaklık faktörü

$$B = B_{iso} = 8\pi^2 \langle u^2 \rangle$$

B: aynı atomlardan bir kristal için izotropik saçılma faktörü

$\langle u^2 \rangle$: atomik titreşim genliğinin ortalama değeri

u: sıcaklığın fonksiyonu olarak, atomların yansıma yapan kristal düzlemine dik doğrultusundaki yer değiştirme genliğidir (Å olarak verilir).

2.1.6. Yapı Faktörü (F)

Birim hücrede bulunan atomların koordinatları Bragg yansımalarının ölçülen şiddetleri yardımıyla hesaplanmaktadır. Kristalden saçılan X-ışınına ait kırınım demetinin şiddetini bulabilmek için tüm kristali oluşturan atomlardan gelen koherent saçılma dikkate alınmalıdır. Kristale ait yapı faktörünü kristalin birim hücresinden saçılan dalgaların genlik ve fazlarının toplamı ile vermektedir.

Yapı faktörü aşağıdaki gibi bir Fourier serisi ile tanımlanabilir.

$$F(hkl) = |F(hkl)| \exp(i\Phi(hkl)) = A(hkl) + iB(hkl) \quad (2.8)$$

Burada

$\Phi(hkl)$: birim hücrenin orijine göre net dalgaya ait görelî fazdır.

$\tan \Phi = B/A$ ile verilir. Burada A ve B, j. atomun atomik saçılma faktörleri cinsinden aşağıdaki gibi yazılır.

$$A(hkl) = \sum_j f_j \cos \phi_j \quad \text{ve} \quad B(hkl) = \sum_j f_j \sin \phi_j \quad (2.9)$$

$$\phi_j = \delta_j \left(\frac{2\pi}{\lambda} \right) = 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (2.10)$$

$$\delta_j = \lambda(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (2.11)$$

Burada x_j, y_j, z_j kesirsel koordinatları ifade eder ve δ_j , hkl düzleminde saçılan bir dalganın toplam dalgaya göre yol farkıdır ve radyan olarak verilir. A ve B aşağıdaki formu alır.

$$A(hkl) = \sum_j f_j \cos 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad \text{ve} \quad B(hkl) = \sum_j f_j \sin 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j) \quad (2.12)$$

Yapı faktörü bağıntısı;

$$F(hkl) = \sum_{j=1}^N f_j \exp\left(2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)\right) \quad (2.13)$$

formunu alır. $|F(hkl)|^2$ şiddet değerleri, X-ışını kırınımı deneylerinden elde edilir. Buradan yapı faktörünün genliği hesaplanır. Kristal yapının aydınlatılabilmesi için kristal içindeki elektron yoğunluğunun hesaplanması gerekir. Bunun için $\phi(hkl)$ faz açısının belirlenmesi gerekir, deneysel yolla faz açıları tespit edilemediğinden bu durum kristalografide faz problemi olarak bilinir. Bu problemi çözmek için kullanılan yöntemler; direkt yöntemler, moleküler yer değiştirme yöntemi, ağır atom yöntemi ve Patterson yöntemidir.

2.1.7. Fourier Sentezi ve Elektron Yoğunluğu

Kristaller, üç boyutlu uzayda kendini tekrarlayan periyodik yapılardır ve Fourier serileri de periyodik özelliğe sahip olduğundan kristallerin elektron yoğunluğu Fourier serileri ile ifade edilebilir. Fourier sentezinde x, y, z noktasındaki elektron yoğunluğunun değeri hkl yansımalarının yapı faktörü cinsinden,

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F(hkl)| e^{-i[2\pi(hx+ky+lz)-\phi_{hkl}]} \quad (2.14)$$

şeklinde ifade edilir. Tüm hkl yansımaları için $|F(hkl)|$ ve ϕ_{hkl} değerleri biliniyorsa tüm x, y, z noktalarındaki elektron yoğunluğu değeri hesaplanabilir ve üç boyutlu elektron yoğunluğu haritası değerlendirilerek atom konumları belirlenir.

2.1.8. Fark Fourier Sentezleri ve Arıtım

Fourier sentezi, katsayıları ölçülen ve hesaplanan yapı faktörleri arasındaki fark olan bir hata sentezidir ve şu şekilde verilir:

$$\Delta\rho(xyz) = (\rho_{ölç}) - (\rho_{hes}) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l [F_{ölç}(hkl) - F_{hsp}(hkl)] e^{-2\pi i(hx+ky+lz)} \quad (2.15)$$

Burada $F_{ölç}$ gerçek yapıdaki atomların katkısını içeren, F_{hsp} ise öngörülen modeldeki atomların katkısını içeren Fourier katsayılarıdır. Eğer önerilen yapıdaki atom gerçek yapıdaki ile çakışıyorsa, Fourier haritasındaki bu atoma ait pik kaybolur; dikkate alınmamış atom varsa, ona ait pik belirgin olur.

Kristal yapıdaki atomların yaklaşık konumları bulunduktan sonra model yapının doğruluk derecesinin artırılabilmesi için arıtım işlemine geçilir. $|F|$ 'nin gözlenen değerleri ile model yapının hesaplanan değerleri arasındaki farkın karelerinin toplamını minimize edilir ve bu yöntem en küçük kareler yöntemi olarak bilinir. En küçük kareler yöntemiyle arıtım işleminde,

$$Q = \sum_{hkl} W_{hkl} [|F_{hsp}| - |KF_{ölç}|]^2 \quad (2.16)$$

fonksiyonu kullanılır.

Eşitlikteki $W(hkl)$, ölçülen yapı faktörü değerlerinin ağırlık faktörüdür. Q'nun minimizasyonunda skala faktörü (K), atom konumları (x, y, z) ve titreşim parametreleri (anizotropik titreşim yapan her atom için altı tane) değişken parametreler olarak kullanılır. Böylece N atomlu bir molekül için genel olarak (9N+1) tane parametre arıtılmış olacaktır.

Arıtım sonunda önerilen modelin gerçek yapıyla uyuşup uyuşmadığını anlamada kullanılan bazı kritik değerlere bakılır. Gözlenen ve hesaplanan yapı faktörleri arasındaki uyumu değerlendirirken göz önüne alınan faktörler şunlardır.

$$R = \frac{\sum_{hkl} \left| |F_{ölç}| - |F_{hsp}| \right|}{\sum_{hkl} |F_{ölç}|} \quad (\text{güvenilirlik faktörü}) \quad (2.17)$$

$$R_w = \sqrt{\frac{\sum_{hkl} w(hkl) \|F_{ölç} - F_{hsp}\|^2}{\sum_{hkl} w(hkl) |F_{ölç}|^2}} \quad (\text{ağırlıklı güvenilirlik faktörü}) \quad (2.18)$$

Bir diğer önemli parametre ise S ile gösterilen ve birim ağırlıkta gözlenen hata değeridir (goodness-of-fit) ve

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{hkl} w(hkl) \|F_{ölç} - F_{hsp}\|^2}{(n-p)}} \quad (2.19)$$

şeklinde ifade edilir. Burada n yansıma sayısı, p ise artırılan toplam parametre sayısıdır ve (n-p)'ye serbestlik derecesi denir.

2.2. Elektronik Yapı Hesapları

2.2.1. Elektronik Yapı Yöntemleri

Atom ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemek için elektronik yapı yöntemleri kullanılmaktadır. Elektronik yapı yöntemlerinde, kuantum mekaniği yasaları kullanılarak Schrödinger denklemi çözülür ve moleküle ait enerji değerleri bulunurken, aynı zamanda diğer moleküller özellikler de hesaplanabilir.

Elektronik yapı hesaplamalarında küçük sistemler için Schrödinger denkleminin tam çözümü yapılabilen iken büyük sistemlere ait Schrödinger denkleminin tam çözümü mümkün değildir. Çeşitli matematiksel yaklaşımlarla Schrödinger denkleminin çözümü karakterize edilmektedir. Bu yaklaşımlarla elektronik dalga fonksiyonu ile elektronik enerji hesaplanır.

Hesaplamalar yapılırken sistemin Hamilton operatörü yazılarak Schrödinger denklemi kurulur. Dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel fonksiyon seçilerek fonksiyona ait değişken parametreleri bulunur. Molekülün enerjisinin minimum

değeri hesaplanır.

Elektronik yapı yöntemleri günümüzde üç çeşittir.

- i. Yarı deneysel yöntemler
- ii. Ab initio yöntemler
- iii. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT)

Her üç yöntemde yaklaşımlara göre Hamilton operatörünün basitleştirilmiş şeklini kullanılmaktadır. Elektronik yapı yöntemleri sonucunda elektronik dalga fonksiyonu ile elektronik enerji hesaplanmaktadır. Bu hesaplamalara bağlı olarak moleküle ait fiziksel ve kimyasal özellikleri elde edilir.

2.2.2. Schrödinger Denklemi

Atom ve moleküllerin kuantum mekaniksel hesaplamalarının yapılabilmesi için atom ve moleküle ait Schrödinger denkleminin en basit formu olan

$$H\psi = E\psi \quad (2.20)$$

ile ifade edilen zamandan bağımsız Schrödinger denkleminin çözümleri yapılmaktadır. Bu denklemde H , Hamilton operatörü olup, sistemin toplam enerji operatörüdür. E sistemin toplam enerjisi olup, Hamilton operatörünün öz değeridir. ψ ise dalga fonksiyonunu olup Hamilton operatörünün öz fonksiyonudur.

Moleküler sistemin Hamilton operatörü

$$H = KE_{\text{ç}} + KE_{\text{e}} + E_{\text{iç-ç}} + E_{\text{ie-e}} + E_{\text{çç-e}} \quad (2.21)$$

ile ifade edilir. Denklemde Hamilton operatörü içeriğinde yer alan $KE_{\text{ç}}$ atom çekirdeğinin kinetik enerjisi, KE_{e} elektronların kinetik enerjisi, $E_{\text{iç-ç}}$ çekirdek-çekirdek itme enerjisi, $E_{\text{ie-e}}$ elektron-elektron itme enerjisi ve $E_{\text{çç-e}}$ çekirdek-elektron

çekim enerjileri içerir.

Schrödinger denkleminin çözümü ve sistemin karakteristik özelliklerine ulaşmak için farklı yaklaşımlar vardır. Bu yaklaşımları aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

2.2.2.1. Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Çekirdeklerin, elektronlardan yaklaşık olarak 1800 kat daha büyük olması elektronlardan daha yavaş hareket etmesine sebep olacaktır. Bu yüzden çekirdeklerin durgun olarak kabul edilmesiyle Schrödinger denkleminin çözümüne yaklaşılr. Sonuç olarak çok parçacıklı olan sistemin Hamilton operatörü

$$H = KE_e + E_{e-e} + E_{\text{ÇÇ-e}} \quad (2.22)$$

şeklinde ifade edilir.

2.2.2.2. Hartree Yaklaşımı

Schrödinger denkleminin çözümünü dalga fonksiyonu ile hesaplamaya yönelik bir metot olarak kullanılmaktadır. Sistemi birbiri ile etkileşmeyen elektronların oluşturduğu kabul edilir. Böylece N elektronlu sistemin dalga fonksiyonu hesaplanır.

2.2.2.3. Hartree-Fock Yaklaşımı

Hartree yaklaşımı, elektronlar için gerekli simetri şartını sağlayamaz. Hartree-Fock yaklaşımında ise elektronik dalga fonksiyonu Slater determinantını kullanarak simetri şartını sağlamaktadır. Sistemi bir biri ile etkileşen elektronların oluşturduğu kabul edilirken N elektronlu sistemin dalga fonksiyonu hesaplanır. Bu teoride aynı spinli elektronlar arasındaki etkileşimler (değiş-tokuş etkisi) dikkate alınırken, farklı spinli elektronlar arasındaki etkileşmeler (korelasyon etkisi) dikkate alınmaz.

2.2.2.4. Thomas-Fermi Yaklaşımı

Bu yaklaşıma göre sistemi homojen bir gaz içerisinde birbiri ile etkileşmeyen elektronların oluşturduğu kabul edilir. Bu elektronların kinetik enerjisi elektron

yoğunluğuna bağlı olarak yazılır. Enerjinin açık ifadesi, dalga fonksiyonu Ψ 'e bağımlı ise Hartree-Fock (HF) modeli eğer enerji ifadesi elektron yoğunluğu ρ 'a bağımlı ise yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) kullanılır.

2.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

Bir sistemin kararlı durumlarının enerjileri ve dalga fonksiyonları Schrödinger denkleminin çözümleriyle verilir. Bir $V(\vec{r})$ potansiyelinde hareket eden tek elektron için Schrödinger denklemi aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(\vec{r}) \right] \Psi(\vec{r}) = \varepsilon \Psi(\vec{r}) \quad (2.23)$$

Eğer birden fazla elektron varsa Schrödinger denklemi

$$\left[\sum_i^N \left(-\frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m} + V(\vec{r}_i) \right) + \sum_{i < j} U(\vec{r}_i, \vec{r}_j) \right] \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = E \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) \quad (2.24)$$

halini alır. 1964 yılında Hohenberg ve Kohn, Thomas-Fermi'nin 1927 yılında yapmış olduğu çalışmaları araştırırken bir sistemin temel durum ve enerjisini elektron yoğunluğu ile göstererek yoğunluk fonksiyoneli (DFT) teorisinin temelini atmıştır (Hohenberg ve Kohn, 1964). 1965 yılında ise Kohn ve Sham tarafından geliştirilen DFT yöntemi, düzgün bir elektron gazında değiş-tokuş ve korelasyon etkilerini tanımlamak için kullanılan basit bir yöntemdir (Kohn ve Sham, 1965). Hohenberg ve Kohn değiş-tokuş ve korelasyonu içeren toplam enerjinin, elektron yoğunluğunun özgün bir fonksiyoneli oluşunu ispatlamışlardır. Bu teorinin en önemli noktası korelasyon faktörlerini kullanmasıdır (Payne ve ark., 1992). Elektronların birbirleriyle etkileştiği sistemin gerçek taban durum enerjisi, $n(\vec{r})$ elektronik yoğunluğunun fonksiyoneli olarak

$$E(n) = T[n] + \int n(\vec{r}) V_{ion}(\vec{r}) d^3\vec{r} + \frac{1}{2} \int d^3\vec{r} \int d^3\vec{r}' \frac{n(\vec{r})n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + E_{xc}[n(\vec{r})] \quad (2.25)$$

şeklinde ifade edilir. Burada ilk terim aynı taban durum yoğunluklu etkileşmeyen elektron sisteminin kinetik enerjisini temsil eder. İkinci terim elektron-iyon etkileşmesi nedeniyle oluşan potansiyel enerji terimidir ($V_{ion}(\vec{r})$, pozitif iyonik yüklerin neden olduğu Coloumb potansiyelidir). Üçüncü terim ortalama elektron-elektron etkileşmesini gösterir. $E_{xc}[n]$ niceliği ise tüm geri kalan çok-parçacık etkileşmelerini içeren değiş tokuş-korelasyon enerjisidir. Özellikle bu terim $T[n]$ ifadesinin içinde yer almayan çok-parçacık kinetik enerji kısmını da içerir. Burada elektronik yoğunluk aşağıdaki gibi verilir (Payne ve ark., 1992).

$$n(\vec{r}) = 2 \sum_k |\psi_{\vec{k}}(\vec{r})|^2 \quad (2.26)$$

Kohn ve Sham yaptıkları yaklaşımla, birbirleriyle etkileşen elektron sistemi problemini, elektronlar arasındaki Coloumb etkileşimini içeren etkin bir potansiyelde hareket eden birbiriyle etkileşmeyen elektron problemine indirgemişlerdir. Bu yaklaşımın en önemli avantajı, böyle bir sistemin enerjisini tek-elektron

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}) \right] \psi_{\vec{k}}(\vec{r}) = \epsilon_{\vec{k}} \psi_{\vec{k}}(\vec{r}) \quad (2.27)$$

Schrödinger eşitliğinin çözümünden hesaplayabiliyor olmasıdır. Bu eşitlik Kohn-Sham eşitliği olarak bilinir. Burada $V_{eff}(\vec{r})$,

$$V_{eff}(\vec{r}) = V_{ion}(\vec{r}) + \int d^3r' \frac{n(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + V_{xc}(\vec{r}) \quad (2.28)$$

ile verilir. $V_{xc}(\vec{r})$ değiş tokuş-korelasyon potansiyeli de,

$$V_{xc}[n(\vec{r})] = \frac{\delta E_{xc}[n]}{\delta n(\vec{r})} \quad (2.29)$$

şeklindedir (Liebsch, 1997).

Değiş tokuş-korelasyon enerjisi, aynı spinli elektronlar arasındaki etkileşim enerjisi (E_X) ile farklı spinli elektronlar arasındaki etkileşim enerjisinin (E_C) toplamından oluşur.

$$E_{XC}(\rho) = E_X(\rho) + E_C(\rho) \quad (2.30)$$

Ancak hesaplama yapılırken genellikle E_{XC} spin yoğunluklarını içeren bir integral ile hesaplanır.

$$E_{XC}(\rho) = \int f[\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r), \nabla\rho_\alpha(r), \nabla\rho_\beta(r)] d^3r \quad (2.31)$$

2.3.1. B3LYP Karma Yoğunluk Fonksiyoneli

Klasik Fizik yasalarına dayanan Ab initio yöntemlerden Hartree Fock (HF) yöntemi, elektron korelasyon etkilerini içermediği için bazı sınırlamalara sahiptir. Ancak HF yöntemi kinetik enerji için uygun ifade vermektedir. Yoğunluk Fonksiyoneli teorisi (DFT) ise elektron değiş tokuş-korelasyon etkilerini dahil ederken kinetik enerji için elde edilen sonuçlar çok etkin değildir. Bu modellerin her ikisinin de enerji ifadeleri toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılarak karma modeller oluşturulmuştur.

Yapılan çalışmalarda korelasyon enerji fonksiyeli olarak LYP (Lee, Yang ve Parr) kullanılmaktadır.

Becke'nin yapmış olduğu karma modelde değiş tokuş ve korelasyon enerjisi

$$E_{KARMA}^{xc} = c_{HF} E_{HF}^x + c_{DFT} E_{DFT}^x \quad (2.32)$$

ile verilir. Burada c sabittir. Becke B3LYP ve BLYP karma modellerini önermiştir. Bu karma modellerin en iyi sonuç verenlerinden biri olan LYP korelasyon enerjili, üç parametrelili Becke karma metodu olan B3LYP'dir. Bu modelde değiş tokuş ve korelasyon enerjisi,

$$E_{B3LYP}^{xc} = E_{LDA}^x + c_0(E_{HF}^x - E_{LDA}^x) + c_1 \Delta E_{B88}^x + E_{VWN3}^x + c_2 \Delta E_{LYP}^c + E_{VWN3}^c \quad (2.33)$$

ile ifade edilir. Burada c_0 , c_1 ve c_2 katsayıları, deneysel verilerden elde edilir. $c_0=0,2$, $c_1=0,7$ ve $c_2=0,8$ değerlerine sahiptir. Bu durumda, B3LYP modelinde bir molekülün toplam elektron enerjisi

$$E_{B3LYP} = E_V + E_J + E_{B3LYP}^{XC} \quad (2.34)$$

ile verilir (Becke, 1993; Gill, 1998; Ertuğrul, 2011; Kazici, 2013).

2.3.2. Temel Setler

Molekülleri özellikleri kuramsal hesaplamalar ile matematiksel olarak hesaplanmaktadır. Bu özelliklerden moleküler orbitallere yaklaşımlar için temel setler (baz seti) kullanılır. Temel setler atomik orbitallerin matematiksel tanımıdır. Bir başka deyişle temel setler; elektronların bulunabileceği yerleri matematiksel olarak hesaplayan sayılar çizelgesidir.

Bir molekül için genellikle iki tip orbital kullanılır. Bunlar Slater tipi orbital (STO) veya Gaussian tipi orbital (GTO) kullanılır. Hesaplarda kolaylık sağlamak amacıyla GTO kullanılır.

Örneğin, 6-31G; bölünmüş-değerlik baz seti, çekirdek orbitali altı GTO (Gaussian Tipi Orbital) içerir, değerlik orbitallerinin iç kısmı 3 tane, dış kısmı 1 tane GTO içerir.

Polarize temel fonksiyonlar: Baz fonksiyonlarına daha yüksek açıl momentum kuantum sayısı ekleyerek serbest atomların s, p, d, f... gibi orbitallerinden daha esnek olan moleküler orbitallerin oluşturulması sağlar. Bu fonksiyonlar karbon atomları için 'd', hidrojen atomları için 'p' ve geçiş metalleri için 'f' isimlerini alırlar (Yalçın, 2015).

6-31G(d)= 6-31G* baz setinde ağır atomlara d fonksiyonunun eklenmiş halidir.

İç kabuk temel fonksiyonlar altı GTO dan oluşmuştur ve iç valans orbitali üç tane GTO dış valans orbitali ise bir tane GTO içerir.

Kutuplanmış baz seti 6-31G** olarak da bilinen 6-31G(d,p) baz setidir. Bu baz setinde ağır atomlardaki d fonksiyonuna ek olarak hidrojen atomlarına p fonksiyonları da eklenmiştir.

Temel setlere dağınık ve kutuplanmış fonksiyonlar eklenerek doğruluk artırılır. Ancak kullanılan fonksiyon sayısı arttıkça hesaplama süresi artacağından en uygun baz setini seçmek hesaplama ve zaman açısından daha isabetli olur.

Dağınık (difüze) fonksiyonlu temel setler ise atomik orbitallerin uzayda daha geniş yer işgal etmesine izin verir. Difüze fonksiyonları hidrojen dışındaki ağır atomlar için $_+$, hem ağır atomlar hem de hidrojen atomları için $_++$ işaretleriyle olur. (Yalçın, 2015)

Örneğin, 6-31+G(d) temel seti, 6-31G(d) temel setinde ağır atomlara difüze fonksiyonu ilave edilmiş şeklidir. 6-31++G(d) temel seti ise hidrojen atomuna da difüzyon fonksiyonu ilave eder. Eğer anyonlar ile ilgileniliyorsa difüze fonksiyonunun kullanılması tavsiye edilir.

6-31+G(d); Baz seti, ağır atomlara yaygın fonksiyonların eklendiği 6-31G(d) baz setidir. Bu baz setindeki + işareti yaygın fonksiyonunu ifade eder.

6-31++G(d); Baz setinde yaygın fonksiyonları H atomlarına da eklenir. H atomlarındaki yaygın fonksiyonlar hesapların doğruluğunda nadiren de olsa önemli farklılıklar yaratabilir.

2.4. Enerjiden Hesaplanan Özellikler

2.4.1. Tek Nokta Enerjisi (SPE)

Tek nokta enerji hesaplaması (SPE), belirli bir geometrik yapıya sahip bir molekül için enerjinin ve moleküle ait özelliklerin tahmini için yapılmaktadır. SPE hesaplamaları, molekül için potansiyel enerji yüzeyinde sabit ve tek bir noktada yapılır. Bu hesaplamalara ait sonuçların geçerliliği girdi olarak alınan moleküllerin makul yapılara sahip olmasına bağlıdır. Tek nokta enerji hesaplamaları (SPE), optimize edilmiş bir geometri için enerji hesaplanarak, atom ve moleküllere ait özellikler hakkında bilgi edinilir. En düşük enerjili optimize geometriler için enerji ve diğer özelliklerin doğru bir şekilde hesaplanmasında kullanılır (Foresman ve ark., 1996).

2.4.2. Geometri Optimizasyonu

Moleküllere ait en düşük enerjili durumları (kararlı) bulmak için geometri optimizasyonu yapılır. Başarılı bir geometri optimizasyonu potansiyel enerji yüzeyinde global minimumu bulmayı hedefler. Bu aşamada denge durum geometrisinin bulunabilmesi için bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları gibi yapısal parametreler hesaplanır.

2.4.3. Termal Parametreler ve Frekans Hesabı

Moleküllerin potansiyel enerji yüzeyinde bir global minimumda mı yoksa bir eyer noktasında mı olduğunu tespit etmek için frekans hesabı yapılır. Eğer molekül negatif frekansa sahip ise bir geçiş durumuna karşılık gelir. Sıfır nokta titreşim enerjisi, termal enerji, termal entalpi ve Gibbs serbest enerjisi gibi termal parametreler frekans hesabı ile elde edilir.

2.4.4. HOMO – LUMO

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) en yüksek dolu moleküler orbitali temsil ederken, LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) ise en düşük boş moleküler orbitali temsil eder. Birden fazla atom veya molekülün etrafını saran orbitallere moleküler orbital (MO) denilmektedir. Moleküler orbital teorisine göre,

atomlar bağ mesafesinde birbirine yaklaşınca atomik orbitaller moleküler orbitalleri oluştururlar. Moleküler orbital sayısı moleküler orbitali oluşturan atomik orbital sayısına eşittir. Kimyasal tepkimelerin gerçekleşmesinde taban durum HOMO ve LUMO orbitallerinin önemli bir payı vardır. Bir molekölün taban durumda HOMO değeri yüksek enerjiye sahip ise elektron verme eğilimi yüksek; LUMO değeri düşük enerjili ise elektron alma eğilimi yüksektir.

Gaz halindeki bir atomun bir elektron alması sırasında oluşan ısı değişimine elektron ilgisi (A) denir. Bir moleköl elektron aldığında bu elektron taban durumdaki LUMO'ya yerleşir. LUMO orbitalleri ilk dolacak orbitallerdir. Koopmans Teoremine göre (Koopman, 1934), elektron ilgisine (A) en düşük boş orbital enerjisinin negatifi ($-E_{LUMO}$) karşılık gelmektedir.

$$A = -E_{LUMO} \quad (2.35)$$

Bir katyon oluşturmak üzere izole edilmiş bir gaz atomunun en gevşek şekilde bağlanmış elektronunu (valans elektronu) ıkarmak için gereken enerji miktarına iyonlaşma potansiyeli (I) denir.

Bir molekölde bir elektron ayrıldığında bu elektron taban durum için HOMO'dan ayrılacağından HOMO'daki elektronlar iyonlaşma sırasında ilk kopacak elektronlardır. Koopmans Teoremine göre (Koopman, 1934), iyonlaşma enerjisine (I) en yüksek dolu moleküler orbital enerjisinin negatifi ($-E_{HOMO}$) karşılık gelmektedir.

$$I = -E_{HOMO} \quad (2.36)$$

Bir molekölün (atomda olabilir) elektron bulutu yoğunluğunu değiştirmeye karşı gösterdiği dirence kimyasal sertlik (η) denir. Kimyasal sertlik HOMO-LUMO orbitalleri arasındaki enerji bant genişliğine karşılık gelirken bant genişliği ne kadar çok olursa kimyasal sertlikte o kadar büyük olur. Kimyasal sertlik, bir atomun yük transferine karşı direncinin bir ölçüsüdür ve aşağıdaki gibi ifade edilir;

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (2.37)$$

Kimyasal yumuşaklık (S) ise kimyasal sertliğin tam tersi olarak düşünülebilir. Bir atomun veya bir atom grubunun elektronları alabilme kapasitesidir. Aşağıdaki gibi ifade edilir;

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (2.38)$$

Kimyasal tepkimlerin anlaşılmasında önemli bir yere sahip olan elektronegatiflik (χ), moleküldeki atomların bağ elektronlarını kendine doğru çekme eğiliminin bir göstergesidir.

$$\chi = -\eta = -\frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (2.39)$$

şeklinde ifade edilir.

Kimyasal sertlik ve elektronegatiflik iyonlaşma potansiyeli ve elektron ilgisi cinsinden aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$\chi = -\mu = \frac{I + A}{2} \quad (2.40)$$

Bir molekülün elektron kabul etme eğilimi elektrofiliti indeks (w) ile gösterilir ve

$$w = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.41)$$

ile ifade edilir.

2.4.5. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

Pozitif birim yük ile moleküler sistemin yük dağılımı arasındaki etkileşim enerjisine moleküler elektrostatik potansiyeli denir. MEP tanımlanırken iki boyutlu haritalarda renk kodlama sistemi kullanılır. MEP haritası üzerinde en negatif potansiyel

kırmızıyla gösterilirken bu bölgeler elektrofilik atağa en yakın bölgeleri temsil ederken, en pozitif potansiyel ise mavi renk kullanılarak gösterilir. MEP'ler kompleks birleşiklerin davranışlarını belirlemede de kullanılmaktadır.

2.4.6. Potansiyel Enerji Yüzeyi (PES)

Bir moleküle ait geometri optimizasyonu yapılırken molekülün konformasyonu ile mevcut geometriye karşılık gelen molekülün toplam enerjisi o molekülün potansiyel enerji yüzeyini (PES) oluşturur. Potansiyel enerji yüzeyi moleküler yapı ile molekülün enerjisi arasında ilişki kurar. Bir moleküle ait PES'in belirlenmesiyle o molekülün denge durumundaki geometrisine karşılık gelen durağan noktaları (en düşük enerjili durumlar) analiz edilir.

Gaussian 09W (Frisch ve ark., 2009) programında PES taramaları için rigid ve redundant olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Rigid taramaları büyük moleküller için kolaylıkla kullanılabilen ve taramak istenen açı değerinde sistemin SPE enerjisi hesaplanır, redundant taramalarında ise sistem tamamıyla serbest bırakılır ve o açı değerlerinde iken optimizasyon enerjileri hesaplanır. Bu tez kapsamında PES için rigid ve redundant ikisi de kullanılmıştır. İki yöntemin de tercih nedeni moleküllerin konformasyonel analizlerini oldukça kapsamlı yapıp hiçbir düşük enerjili durumu gözden kaçırmamak içindir.

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Yöntemler

Olası anti-kanser özellikli, 1,3,4-oksadiazol halkalarını içeren yeni benzimidazol türevleri, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülgün Ayhan-Kılıcıgil ve doktora öğrencisi İsmail Çelik tarafından sentezlenmiştir (Çelik ve ark., 2019).

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda sadece *N*-sikloheksil-5-((2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (**1**) molekülüne ait tek kristal elde edilebildiği için bu moleküle ait X-ışını kırınımı verileri, Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezinde toplanmıştır. X-ışını verilerinin yapı analizi WinGX paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bu paket program ile atomlar arası mesafeler, moleküldeki atom konumları, bağ uzunlukları ve açıları, düzlemler arası açılar ve belirli atom gruplarının düzlemselliği, bağlar çevresinde konformasyon açıları gibi moleküler geometriyi ilgilendiren nicelikler belirlendi. Elektron yoğunluğu haritaları elde edildikten sonra atom koordinatları belirlendi. Ayrıca elektron yoğunluğu haritasında çözücü olarak isopropanol (2-propanol) de belirlendi. WinGX paket programı içerisinde yer alan SHELXS ve SHELXL97 kullanılarak yapı çözümü ve arıtım işlemleri yapıldı.

3.2. Kuantum Mekaniksel Yöntemler

Tez kapsamında çalışılan tüm moleküllerin modellenmesinde yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) yöntemi kullanılmıştır.

3.2.1. Geometri Optimizasyonu

Moleküle ait en düşük enerjili durumu (kararlı) bulmak için geometri optimizasyonu yapıldı. Geometrilere GaussView 5.0 (Frisch ve ark., 2009) programı kullanılarak çizildi. Sadece molekül **1**'e ait olan veriler için hem deneysel hem de model

başlangıç geometrileri kullanıldı. Deneysel başlangıç geometrileri Babel programı (Walters ve Stahl, 1994) kullanılarak girdiler hazırlandı.

Denge durum geometrisi için GaussView 5.0 programı kullanılarak bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları gibi yapısal parametreler kolaylık ölçüldü.

3.2.2. Kuantum Mekaniksel Hesaplamalarda Kullanılan Programlar

3.2.2.1. GaussView 5.0

GaussView 5.0 programı, Gaussian 09W için giriş verilerini hazırlamak ve programdan elde edilen sonuçları grafiksel olarak incelemek için yapılmış bir grafik ara birimidir. Bu program, çok büyük moleküllerin hızlıca taslağını oluşturmaya, molekülleri döndürmeye, ötelemeye, büyütme ve hesaplama sonuçlarının çeşitli grafik teknikleriyle incelemesine olanak sağlar. Moleküler orbitaller, elektron yoğunluğu yüzeyleri, elektrostatik potansiyel yüzeyleri, atomik yükler, titreşim frekanslarına karşılık gelen normal modların animasyonu grafiksel olarak rahatlıkla görüntülenebilir.

3.2.2.2. Gaussian 09W

Gaussian 09W programı kuantum mekaniğinin temel yasalarından başlayarak hesaplamalar yapar. Gaussian 09W programı çeşitli moleküler sistemlerin farklı koşullar altında modellenmesini yapacak şekilde tasarlanmıştır. Bir sistemin kararlı durumlarının enerjileri, moleküler yapısı, titreşim frekansları ve birçok moleküler özellik gaz fazında ve çözelti fazında hesaplanabilir. Bir sistemin kararlı durumlarının enerjileri ve dalga fonksiyonları Schrödinger denkleminin çözümleriyle verilir (Brouwer, 1995).

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar da moleküle ait enerji optimizasyon hesaplamaları, bir boyutlu (1D) ve iki boyutlu (2D) potansiyel enerji yüzeyi taramaları, HOMO-LUMO hesaplamaları, moleküler elektrostatik potansiyel hesapları ve termal parametrelerin hesaplamalarında Gaussian 09W programı

kullanılmıştır.

3.2.2.3. Olex2

Molekül **1**'e ait deneysel ve model optimize geometrileri üst üste çakıştırılarak aradaki uyuşumu görmek için Olex2 programı kullanılmış ve RMSD değerleri hesaplanmıştır.

3.2.2.4. WinGX

WinGX programı paket program olup içerisinde moleküllere ait farklı hesaplamalar ve görseller barındıran onlarca program bulundurmaktadır. WinGX küçük moleküller için tek kristal X-ışını kırınım verilerini çözmek, yapıyı arıtmak ve analiz etmek için kullanılan bir MS-Windows program sistemidir.

3.2.2.5. Vesta

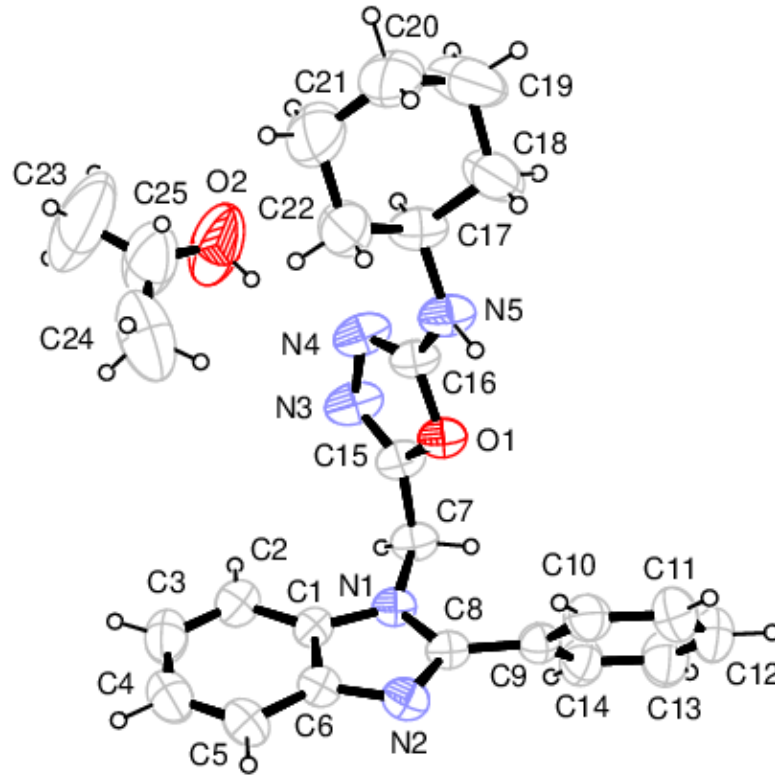
Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda moleküle ait görüntülemelerde görüntüleme programı olan Vesta programı kullanılmıştır.

4.ARAŞTIRMA VE SONUÇLARI

4.1 Deneysel Çalışmalar

4.1.1. 1 (*N*-sikloheksil -5-((2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin) Molekülünün X-Işını Yapı Analizi

Molekül 1'in X-ışını yapı analizi ile kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Molekül 1'in %30 olasılıkla çizilen Ortep diyagramı Şekil 4.1.'de, birim hücre içindeki paketlenmesi Şekil 4.2.'de verildi. Kristalleştirmede kullanılan isopropanol (2-propanol) çözücüsü de molekül 1'in stabilizasyonuna katkı sağlamıştır.



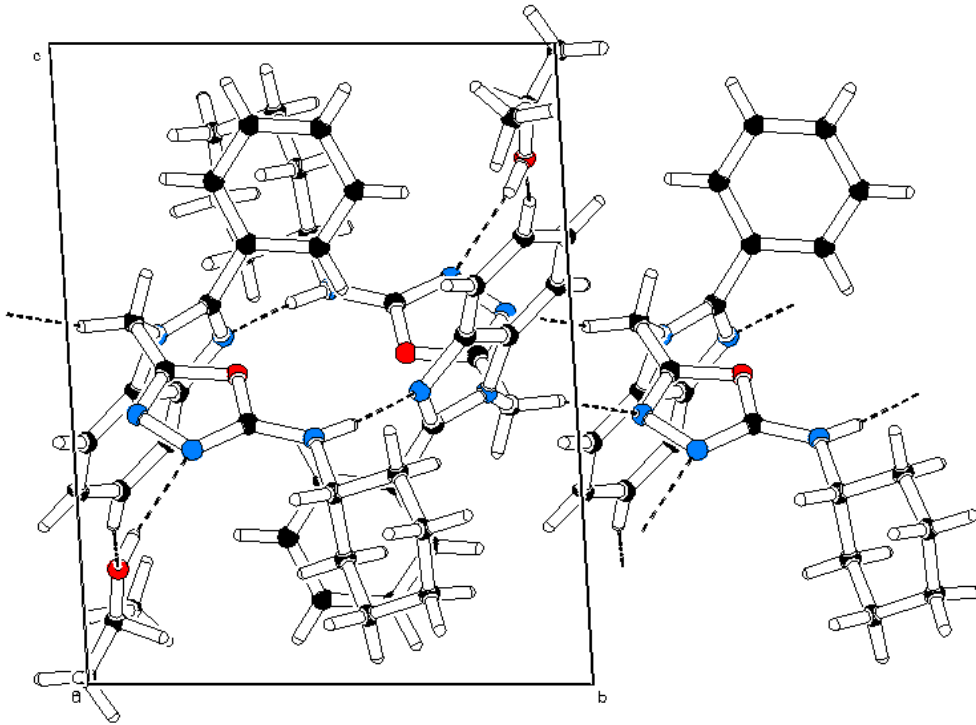
Şekil 4.1. (*N*-sikloheksil-5-((2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin) $C_{22}H_{23}N_5O$ molekülünün ve çözücü molekülü 2-propanol' un yer değiştirme elipsoidleri %30 olasılıkla çizilen asimetrik birimdeki moleküler yapıları

Çizelge 4.1. Molekül 1'e ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri

Molekül formülü	$C_{22}H_{23}N_5O, C_3H_8O$
Formül ağırlığı	433,55
Kristal boyutları, [mm]	1,153× 0,432×0,276
Sıcaklık, [K]	296(2)
Kristal sistemi	Triklinik
Uzay grubu	P-1
a, [Å]	10,384(5)
b, [Å]	10,502(5)
c, [Å]	12,974(5)
α , [°]	86,737(5)
β , [°]	72,769(5)
γ , [°]	68,038(5)
F(000)	464
Birim hücre hacmi V (Å ³)	1251,0(10)
Radyasyon (MoK α) (Å)	0,71073
h,k, l sınırları	-13≤ h ≤13, -13≤ k ≤14, -16≤ l ≤17
Z; D _{hsp} , [g cm ⁻³]	2; 1,151
θ sınırları [°]	1,65 / 28,58
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0,075
Ölçülen yansıma sayısı	28163
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı	6102
Değişken parametre sayısı	294
R / R _w değerleri	0,1152 / 0,3667
GOF	1,024
Final shift	0,000
($\Delta\rho$) _{min} , ($\Delta\rho$) _{max} (eÅ ⁻³)	0,29 - 0,32
Hidrojen atomlarının konumları	H5a atomu fark Fourier haritasından bulunup izotropik olarak arıtıldı; diğer atomlar geometrik olarak yerleştirildi.

1 numaralı molekülde benzen ve imidazol halkaları düzlemseldir. Benzen ve imidazol halkaları arasındaki dihedral açı $0,93 (15)^\circ$ dir. Benzimidazol halkası ile benzen halkası arasındaki dihedral açı $58,38 (22)^\circ$, oksadiazol ile sikloheksil arasındaki dihedral açı $67,98 (24)^\circ$ çıkarken; benzimidazol halkası ile oksadiazol halkası yaklaşık olarak birbirine dik olarak konumlanmış ve aralarındaki dihedral açı $86,58 (15)^\circ$ dir.

Molekül **1**'in 1-3-4 oksadiazol halkası düzlemseldir. Oksadiazol halkasına bağlı N5 atomunun bu düzlemden olan sapması $-0,0229 \text{ \AA}$ 'dur. Oksadiazol grubu içerisinde yer alan atomlardan C15 atomu $-0,0083 \text{ \AA}$ ile en fazla sapmaya sahip olan atom iken oksadiazol halkasına ait iç açıları toplamı $539,9^\circ$ ile ideal değer olan 540° yakındır.



Şekil 4.2. Molekül **1**'in b eksenini boyunca birim hücredeki paketlenmesi

Çizelge 4.2. Molekül 1'in hidrojen bağları ve yakın etkileşmeler (Å, °)

D – H ...A	D – H	H ...A	D ...A	D – H ...A
O(2) – H(2)...N(4) ⁽ⁱ⁾	0,82	2,08	2,871(8)	163
	*(0,97)	*(1,957)	*(2,849)	*(150,63)
N(5) – H(5A)...N(2) ⁽ⁱⁱ⁾	1,03(7)	1,87(7)	2,889(6)	174(6)
	*(1,032)	*(1,914)	*(2,943)	*(174,42)
C(4) – H(4)...O(2) ⁽ⁱⁱ⁾	0,93	2,52	3,374(11)	152
	*(1,86)	*(2,423)	*(3,415)	*(151,20)
C(7) – H(7A)...N(3) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0,93	2,50	3,227(6)	132
C(17) – H(17)...N(4)	0,93	2,61	2,934(7)	100

Simetri kodları: (i) x.1-y.1-z, (ii) 1-x.1-y.1-z, (iii) -x.2-y.1-z

* Parantez içerisindeki veriler molekülün dimerik olarak çoğaltılmış halinin optimizasyonundan alınmıştır.

X-Işını kırınım analizi sonucunda elde edilen kristal yapıda yakın etkileşimler ve hidrojen bağları vardır. Kristal yapıdaki hidrojen bağları; çözücü olan 2-propanolün oksijeni ile molekülün oksadiazol halkasının N atomu arasında ve oksadiazol ile sikloheksil halkaları arasında yer alan N atomu ile imidazol halkasının N atomu arasındadır (Çizelge 4.2. ve Şekil 4.2.). Ayrıca C–H...O ve C–H...N etkileşmeleri yakın etkileşmelerdir. Klasik hidrojen bağı olabilmesi için aralarındaki açının 135° - 225° arasında ve D...A uzaklığının yaklaşık 2,5 Å civarında olması gerekir (Grootenhuis ve ark ., 1990). O–H...N ve N–H...N tipi hidrojen bağları kristal stabilizasyonu için en etkili olanlarıdır. Oksadiazol halkasının düzlemsel olması, molekül içi kuvvetli hidrojen (C17–H17...N4) bağından kaynaklanır.

Çizelge 4.3. Molekül 1'e ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°), torsiyon açıları(°)

Bağ Uzunlukları			
N1–C1	1,386(5)	N4–C16	1,282(5)
N2–C8	1,319(5)	N3–N4	1,428(5)
O1–C15	1,377(5)	N3–C15	1,259(5)
O1–C16	1,342(5)	N5–C17	1,445(6)
N5–C16	1,331(6)	N1–C8	1,377(5)
Bağ Açıları			
C1–N1–C7	123.7(4)	N3–C15–O1	112.0(4)
C8–N1–C7	127.8(4)	N4–C16–N5	129.4(5)
C10–C9–C8	119.6(4)	N3–C15–C7	129.8(4)
C14–C9–C10	118.7(5)	C16–N5–C17	122.7(4)
N1–C8–C9	124.2(4)	N5–C17–C22	112.0(5)
N1–C7–C15	111.1(3)	N5–C17–C18	109.8(5)
C16–N4–N3	104,9(4)	C15–N3–N4	107,0(4)
C16–O1–C15	102,8(3)	N4–C16–O1	113,3(4)
Torsiyon Açıları			
C17–N5–C16–N4	5,0(8)	N1–C7–C15–O1	57,2(5)
C17–N5–C16–O1	-176,1(4)	C1–N1–C7–C15	71,4(5)
C16–O1–C15–C7	-179,1(4)	C1–N1–C8–C9	-178,1(4)
N4–N3–C15–C7	179,0(4)	N2–C8–C9–C14	121,5(5)
N1–C7–C15–N3	-120,3(5)	N2–C8–C9–C10	-56,8(6)
C15–N3–N4–C16	-0,9(5)	C16–N5–C17–C22	91,9 (6)

Moleküldeki N3–N4 (1,428(5) Å), N1–C1 (1,386(5) Å), N2–C8 (1,319(5) Å) ve N5–C16 (1,331(6) Å) bağ uzunlukları beklenen tek bağ ve çift bağ karakterindedir.

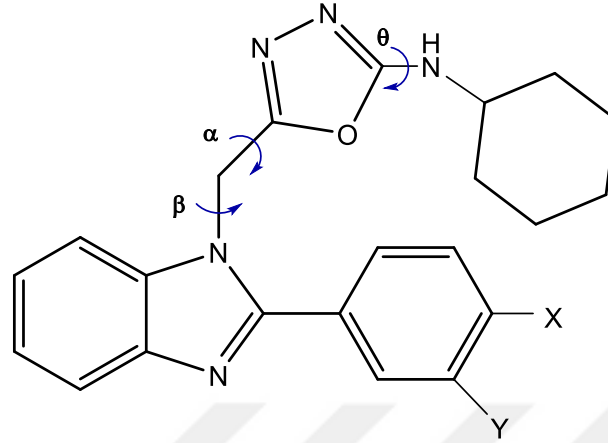
Oksadiazol halkasının siklohekzil halkasına göre rotasyonu, N4–C16–N5–C17 [5,0(8)°] ve C16–N5–C17–C22 [91,9(6)°] torsiyon açıları ile belirlenirken benzimidazol halkasının oksadiazol halkasına göre olan rotasyonu N1–C7–C15–N3 [-120,3(5)°] ve C1–N1–C7–C15 [71,4(5)°] açılarıyla belirlenir. Molekül **1**'e ait seçilmiş bazı bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsiyon açıları Çizelge 4.3.'de listelenmiştir.

Benzimidazol halkasının imidazol halkası (simetri kodu: x, y, z) ve benzen halkası (simetri kodu: 1-x, 2-y, 1-z) arasında zayıf π - π istifleme (stacking) etkileşimi vardır. İki halkaların ağırlık merkezi arasındaki uzaklık 3,742(3) Å'dur. Benzimidazol halkasının benzen halkası (simetri kodu: x, y, z) ile başka konumda bulunan molekülün aynı benzen halkası (simetri kodu: 1-x, 2-y, 1-z) arasında zayıf π - π istifleme (stacking) etkileşimi vardır. İki halkanın ağırlık merkezi arasındaki uzaklık 3,813(4) Å'dur ve diğer π - π etkileşmesine göre daha zayıftır.

Ayrıca bir tane C–H--- π moleküller arası hidrojen bağı etkileşmesi vardır. Bu etkileşme C18'in H18 atomu ve 1,3,4-oksadiazol halkasının (simetri kodu: -x, 1-y, 1-z) centroidi arasındadır ve H18'in bu halkaya olan dik uzaklığı 2,67 Å'dur. Centroid açısı da 147° dir.

R ve R_w değerlerinin (0,1152 / 0,3667) beklenen değerden büyük olduğu Çizelge 4.1.'den görülmektedir. Bu durum, molekül **1**'in çok ince bir yapıya sahip olması sebebiyle yeterli sayıda ve şiddette kırınım verilerinin toplanamamasından ve artırılan parametre başına düşen yansıma sayısının az olmasından kaynaklanır.

4.2. Kuantum Mekaniksel Hesaplamalar



- 1 X = H, Y = H
- 2 X = Cl, Y = H
- 3 X = OCH₃, Y = H
- 4 X = OCH₃, Y = OCH₃
- 5 X = OCH₂H₅C₆, Y = OCH₂H₅C₆

Şekil 4.3. İncelenen bileşiklerin molekül şekilleri

Yapısı incelenen bileşiklerin açık isimleri şu şekildedir: N-sikloheksil -5-((2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (**1**), 2-(4-klorofenil) (**2**), 2-(4-metoksifenil) (**3**), 2-(3,4-dimetoksifenil) (**4**) ve 2-(3,4-dibenziloksifenil) (**5**).

Tez çalışmasında Şekil 4.3.'de verilen beş farklı molekül ele alınmıştır. Ele alınan moleküllerin model geometrilerinin çizimi GaussView 5.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Model çizimi yapılırken sandalye, kayık ve düzlemsel durumları göz önüne alınarak farklı geometriler oluşturulmuş ve optimizasyonları Gaussian 09W programı ile yapılarak hangisinin en düşük enerjili olduğu bulunmuştur.

4.2.1. Konformasyonel Analiz

Moleküllerin sikloheksil halkasının hangi formunun daha kararlı olduğunu anlamak için konformasyonel analiz çalışmalarında sandalye, kayık ve düzlemsel durumları göz önüne alınmıştır. Molekül **1** için hesaplamalar yapılmıştır.

Çizelge 4.4. Molekül **1**'e ait sikloheksil halkasının sandalye, kayık ve düzlemsel durumlarının karşılaştırılması

Konformasyon	E(Hartree)	ΔE (kcal/mol)
Model Sandalye	-1201,2184345	0,0
Model Kayık	-1201,2076489	6,77
Model Düzlemsel	-1201,2070244	7,16

1 Hartree = 627,51 kcal/mol

En kararlı durumun sandalye konformasyonu olduğu Çizelge 4.4.'den görülmektedir. Düzlemsel olarak başlanan geometri ise kayık konformasyonuna gitmiştir. En yüksek enerjili konformer ise düzlemsel olarak bulunmuştur. Diğer moleküllerin model geometrileri çizilirken en düşük enerjili olan sandalye formu dikkate alınarak geometriler oluşturulmuştur.

GaussView 5.0 programında çizimi yapılan model geometrilerin kuantum mekaniksel hesaplamaları için Gaussian 09W programı kullanılmıştır. Gaussian 09W programında yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) yöntemlerinden faydalanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Enerji optimizasyonları B3LYP/6-31 G(d,p) seviyesinde yapılmıştır.

Termal parametrelerin hesabı için Gaussian 09W programında frekans hesabı yapılmıştır. Bu hesap sonucunda negatif frekans elde edilmemiş ve moleküllerin hepsinin global minimumda oldukları tespit edilmiştir.

Ayrıca molekül **1**'in hem deney başlangıç geometrisi hem de model geometrisi optimize edilerek enerjileri kıyaslanmıştır. Ayrıca optimizasyona çözücü etkisi de incelenmiştir.

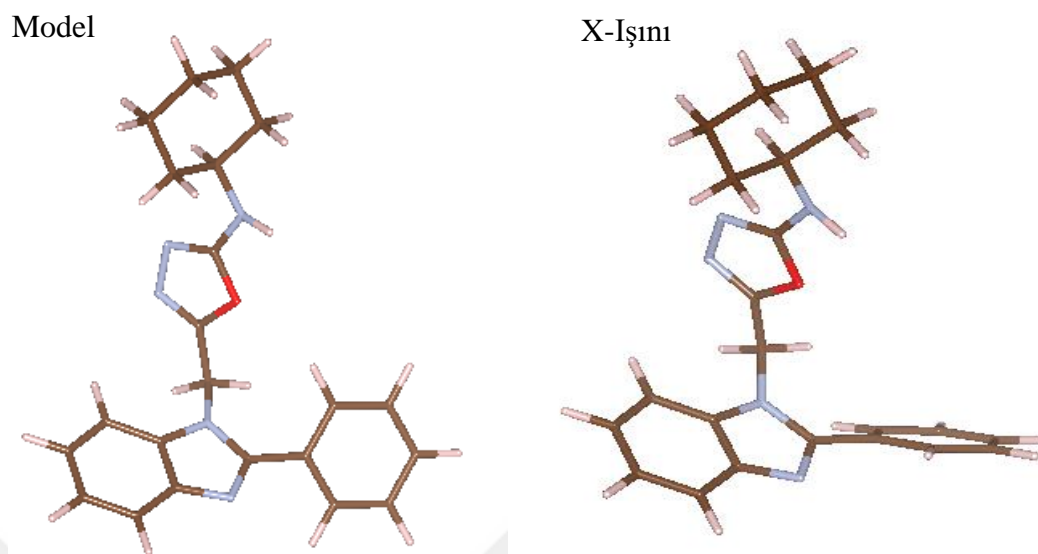
4.2.2. Deney ve Model Geometrinin Moleküler Özelliklerinin Karşılaştırılması

X-ışını geometrisi WinGX paket programı içerisinde yer alan Babel programı kullanılarak Gaussian 09W program girdisine dönüştürülmüştür. Model geometrinin optimizasyon enerjisi, X-ışını geometrisi girdi olarak alınarak yapılan geometri optimizasyonundan, 1,25 kcal/mol daha düşüktür (Çizelge 4.5.) ve bu nedenle diğer hesaplamalara model geometri ile devam edilmiştir. Molekül **1**'e ait model ve X-ışını optimizasyonlarına ait geometriler Şekil 4.4.'de verilmiştir. X-ışını verisi alınarak yapılan optimizasyon enerjisinin yüksek çıkmasının sebebi kristal yapı içerisindeki çözücünün de kristal stabilizasyonuna katkı sağlamasından kaynaklanmaktadır.

Çizelge 4. 5 Deney ve model **1** (model sandalye) optimizasyonuna ait enerji değerleri

Konformasyon	E(Hartree)	ΔE (kcal/mol)
Model opt.	-1201,2184345	0,0
Deney opt.	-1201,2164457	1,25

1 Hartree = 627,51 kcal/mol



Şekil 4.4. Molekül 1'e ait Model ve X-ışını optimizasyonlarına ait geometriler

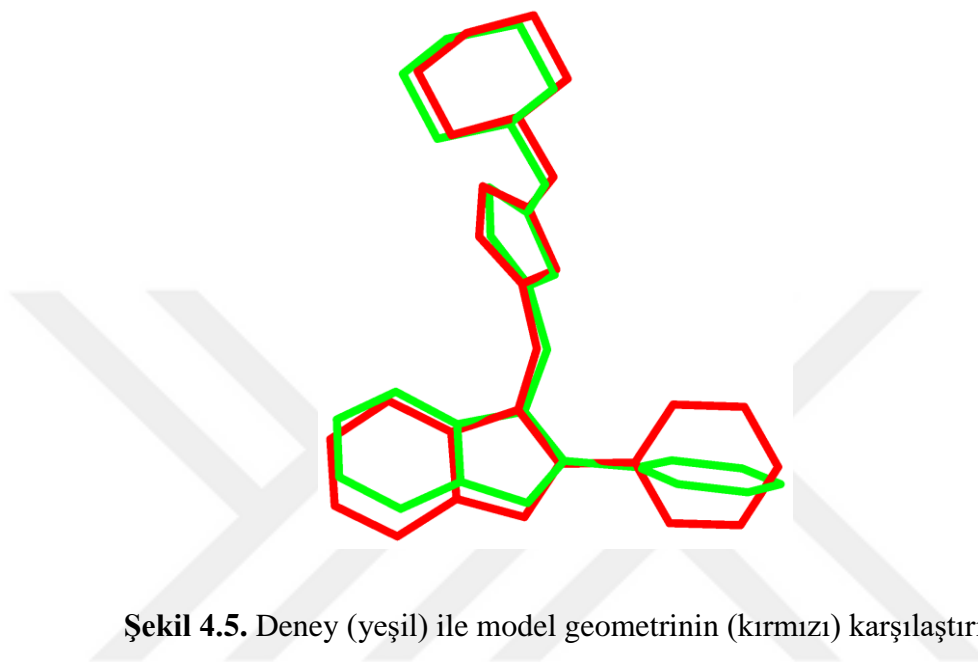
Çizelge 4.6. Model ve deney geometrilerinin çözücü etkisi ve çözücü etkisi olmaksızın enerji karşılaştırmaları

Konformasyon	E(Hartree)	ΔE (kcal/mol)
Model (çözücü etkisi 2-propanol)	-1201,2339974	0,0
Deney (çözücü etkisi 2-propanol)	-1201,2326089	0,87
Model opt.	-1201,2184345	9,76
Deney opt.	-1201,2164457	11,01

1 Hartree = 627,51 kcal/mol

Optimizasyonlar üzerine çözücü etkisi araştırılmış polarizable continuum model (PCM) (Cancès ve ark., 1997; Mennucci ve ark., 1997; Mennucci ve ark., 1997; Tomasi ve ark., 1999) kullanılarak geometri optimizasyonu gerçekleştirilmiş çözücü olarak 2-propanol alınmıştır. Çözücü ortamında gerçekleştirilmiş optimizasyon sonucu gaz fazında yalıtılmış durumlar ile karşılaştırılmıştır ve en düşük enerjili durumun Çizelge 4.6.'dan görüldüğü gibi çözücü etkisindeki model geometrinin olduğu görülmüştür.

Model geometrisi ile deney geometrisi optimizasyon sonuçları elde edildikten sonra verilerin uyumluluğuna ve geometrilerin atomik koordinatlarının benzerliğine bakmak için OLEX 2 programında RMSD değerleri hesaplanmıştır (Şekil 4.5.).

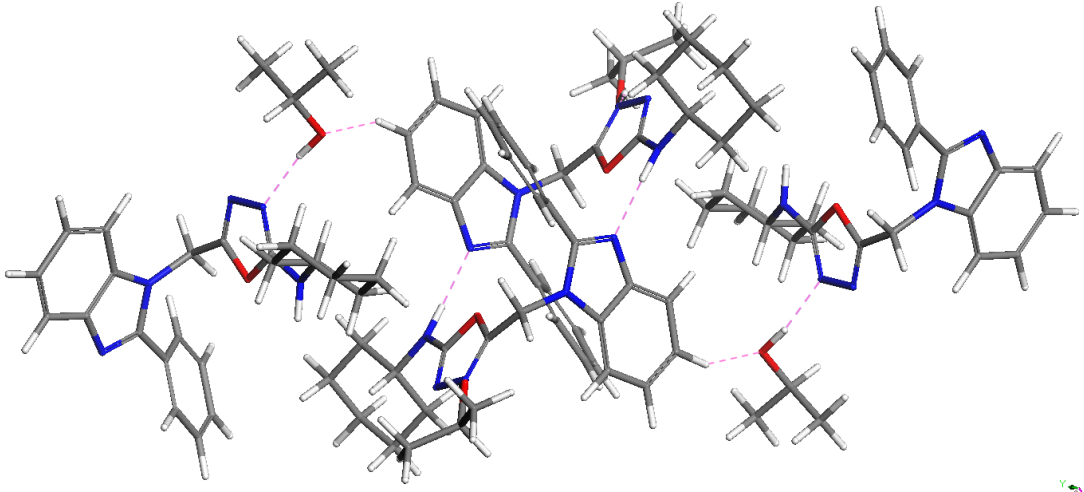


Şekil 4.5. Deney (yeşil) ile model geometrinin (kırmızı) karşılaştırılması

OLEX2 programından elde edilen hesaplama sonucunda RMSD=0,719Å çıkmaktadır. Deney ve model geometrilerin benzimidazol halkalarına bağlı fenil halkalarındaki rotasyon dikkati çekmiştir. Şekil 4.5.'den görüldüğü gibi fenil halkaları birbirine yaklaşık olarak dik konumlanmış olup aralarındaki açı 92° dir.

4.2.3. Molekül 1' in Dimerik Formunun Optimizasyonu

Molekül 1'in hidrojen bağları ve yakın etkileşmelerini DFT yöntemiyle hesaplayabilmek için molekül sayısı artırıldı ve dimerik formda geometri optimizasyonu yapıldı. Optimizasyon enerjisi -5582,4494696 Hartree olarak hesaplandı. Elde edilen etkileşmeler X-ışını kırınımı sonuçlarıyla kıyaslandı ve deneysel kısımda Çizelge 4.2.'de listelendi. Şekil 4.6.'dan görüleceği gibi etkileşmeler pembe kesikli çizgiyle gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Molekül 1'in dimerik formunun optimize geometrisi

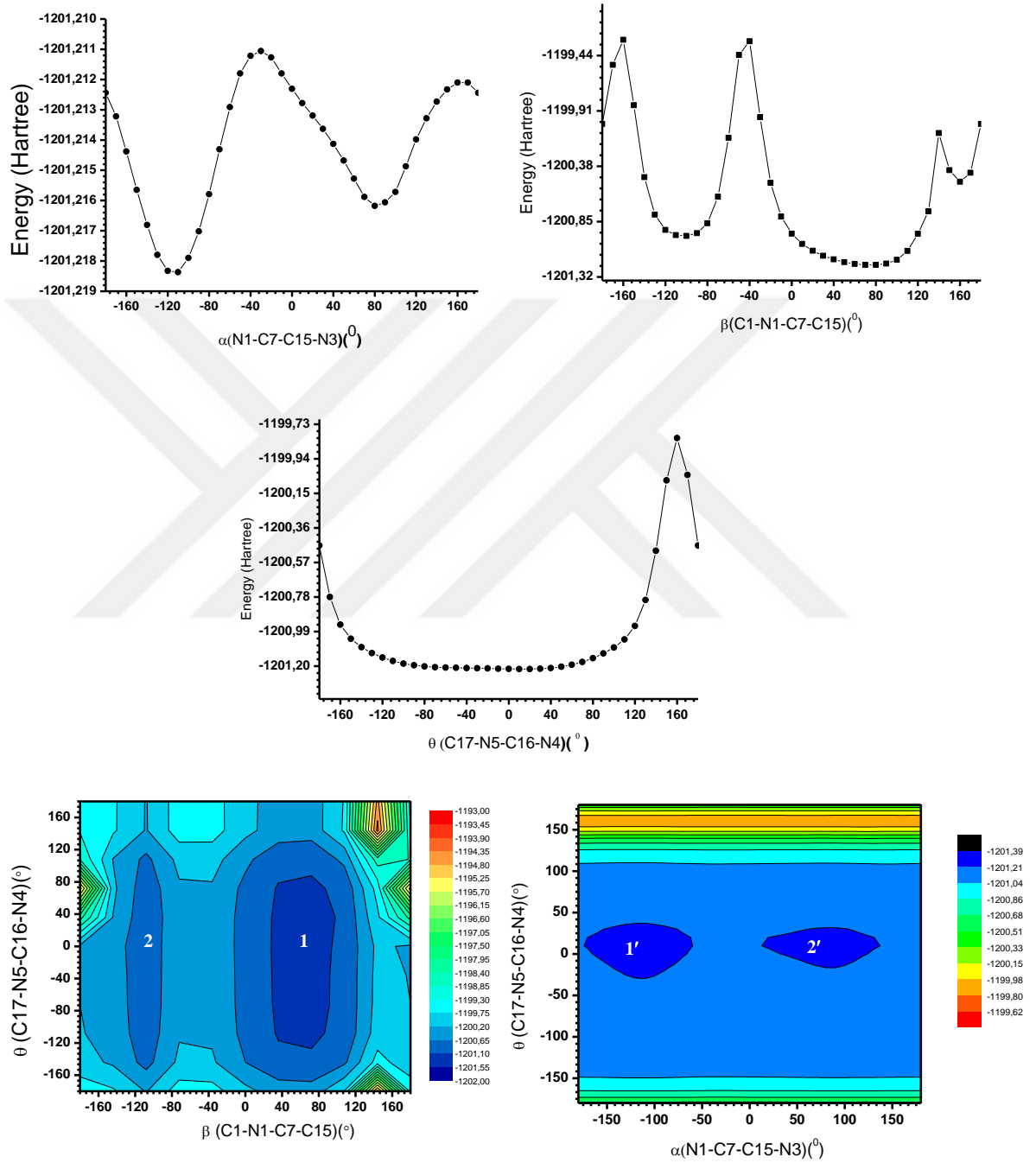
4.2.4. Bir ve İki Boyutlu Taramalar (Scan)

Model hesaplamalarında optimizasyon sonuçları elde edildikten sonra α (N1–C7–C15–N3), θ (C17–N5–C16–N4) ve β (C1–N1–C7–C15) torsiyon açıları çevresinde molekül döndürülerek scan (rigid model) hesaplamaları yapılmıştır. Rigid model scan hesaplamalarında ilgili açı verilen stepte döndürülerek tek nokta enerji (S.P.E.) hesabı yapılarak açılara karşı enerji değerleri listelenirken; bir diğer yöntem olan redundant modelde ise her açı değerinde tüm molekül optimize edilmektedir. Elde edilen scan verilerinin grafikleri çizilmiş, model ile deneysel geometriler birbirleri ile kıyaslanmıştır.

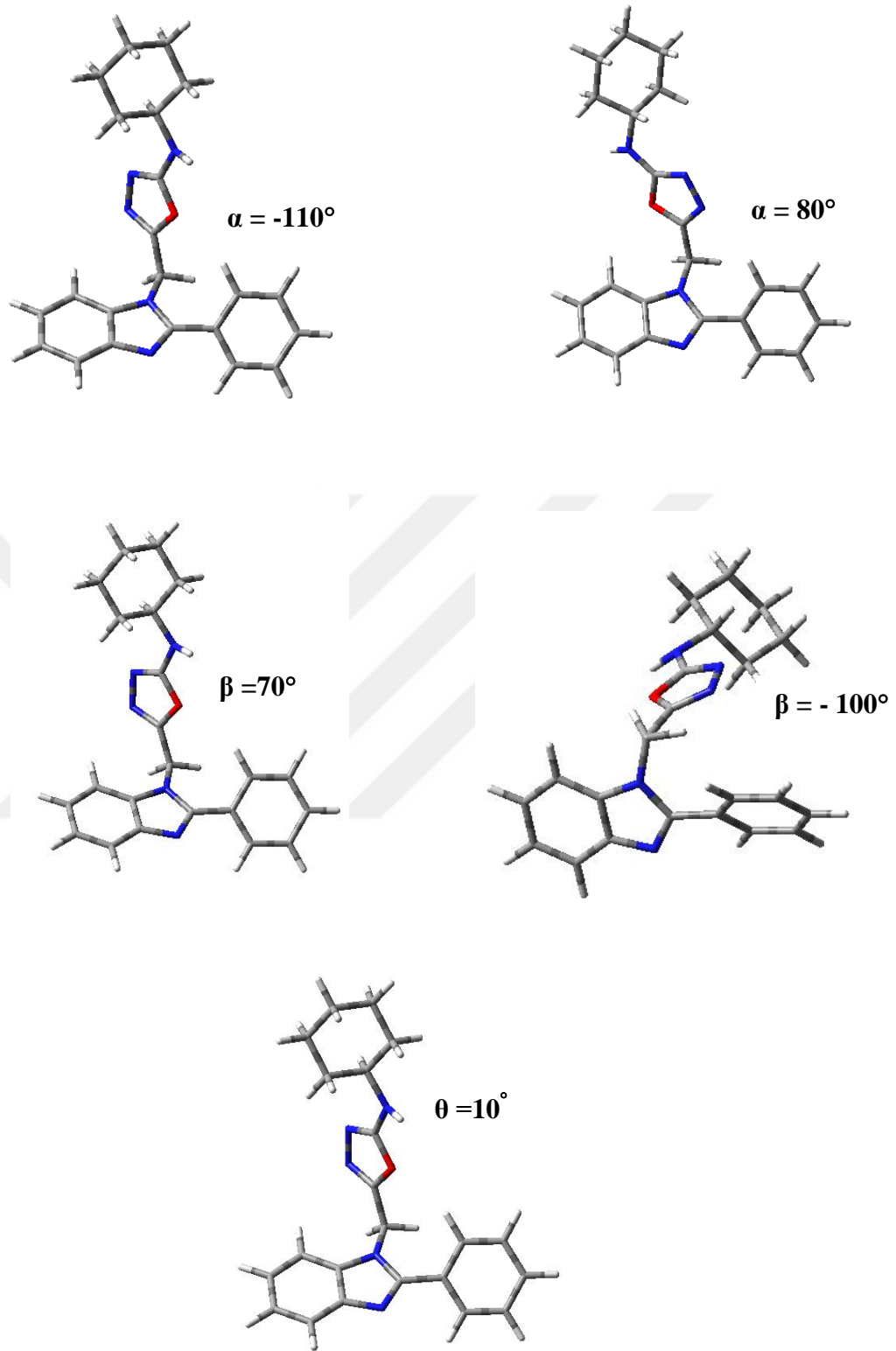
GausView 5.0 programında R (Redundant Coordinate Editor) penceresi içerisinde seçilen torsiyon açısı için kaç derece aralıklarla döndürüleceği ve hangi açılar arasında tarama yapılacağı belirlendikten sonra hesaplar yapılır.

Model 1, 2, 3, 4 ve 5 moleküllerinin α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki scan rigid model kullanılarak yapılan bir boyutlu taramaları sırasıyla Şekil 4.7., Şekil 4.10., Şekil 4.11., Şekil 4.12. ve Şekil 4.13.'de verilmiştir. Ayrıca model 1'e ait iki boyutlu tarama grafikleri de yine Şekil 4.7.'de verilmiştir. Molekül 1'in tüm taramalardaki minimum enerjili geometrileri ise Şekil

4.8.'de gösterilmiştir. Molekül 1'in aynı açılar için redundant model kullanılarak yapılan tarama grafikleri de Şekil 4.15.'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Model 1 geometrinin α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17– N5–C16–N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramaları (rigid model)



Şekil 4.8. Model 1' in Rigid model taramalarında elde edilen düşük enerjili geometrileri

Çizelge 4.7. Molekül **1**'in β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramalarının karşılaştırılması (scan rigid model)

Konf.	Beta (°)	Teta (°)	Enerji 2D (Hartree)	Bağlı Enerji (kcal/mol)	Beta (°)	Enerji 1D (Hartree)	Teta (°)	Enerji 1D (Hartree)
1	70	10	-1201,21735	0,0	70	-1201,21745	10	-1201,21836
2	-100	10	-1200,97154	154,25	-100	-1200,97158	10	-1201,21836

Çizelge 4.7.'deki sonuçlara göre β ve θ ya göre yapılan iki boyutlu taramada sadece bir tane global minimum (**1**) elde edilmiştir (koyu mavi bölge). Şekil 4.7.'deki **1** ve **2** numaralara karşılık gelen geometriler arasında çok yüksek enerji farkı vardır (154,25 kcal/mol). Burada **2** numaraya karşılık gelen geometri bir lokal minimumdur.

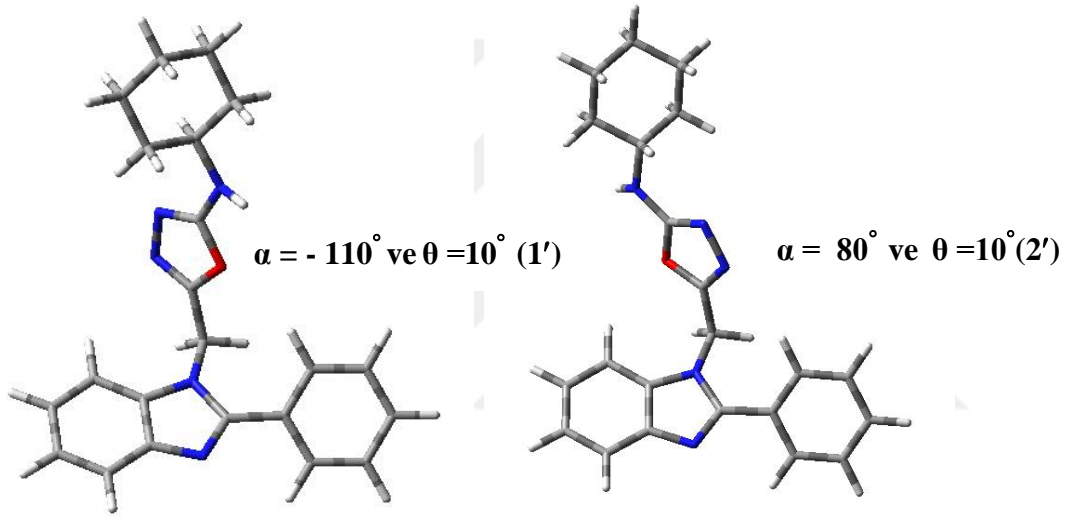
Çizelge 4.8. Molekül **1**'in α (N1–C7–C15–N3) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramalarının karşılaştırılması (scan rigid model)

Konf.	Alfa (°)	Teta (°)	Enerji 2D (Hartree)	Bağlı Enerji (Kcal/mol)	Alfa (°)	Energy 1D (Hartree)	Teta (°)	Energy 1D (Hartree)
1'	-110	10	-1201,21831	0,0	-110	-1201,21837	10	-1201,21836
2'	80	10	-1201,2162	1,32	80	-1201,21618	10	-1201,21836

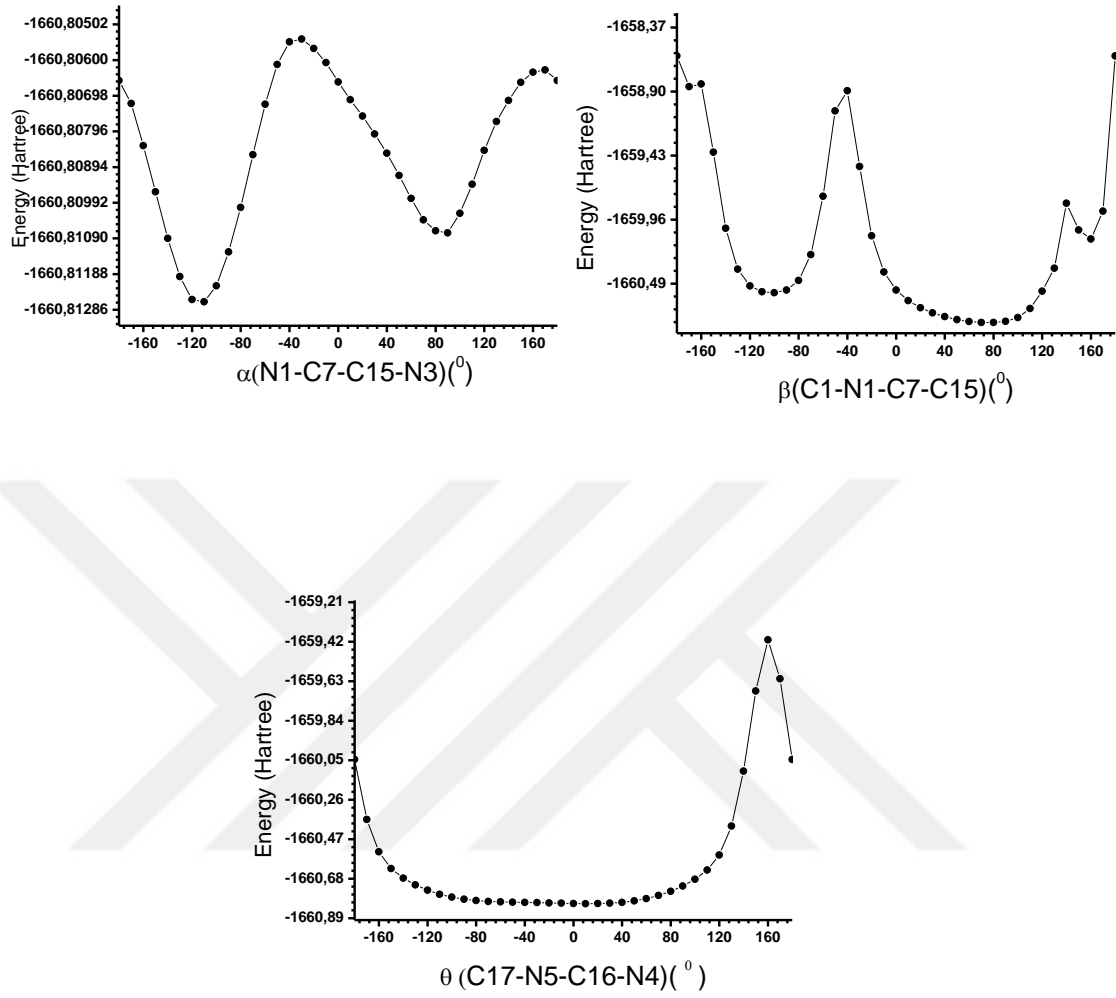
Çizelge 4.8.'deki sonuçlara göre α ve θ ya göre yapılan iki boyutlu taramada iki tane minimum elde edilmiştir ve Şekil 4.7.'de **1'** ve **2'** olarak gösterilmiştir. Bu iki geometri birbirlerinin konformeridir ve aralarında sadece 1,32 kcal/mol' lük bir enerji farkı vardır. **1'** geometrisi en düşük enerjili durumdur (Şekil 4.9.).

İki boyutlu potansiyel enerji yüzeyi taraması grafiklerine bakıldığında eyer noktası beta-teta grafiğinde $\beta=140^\circ$ ve $\theta=160^\circ$ de elde edilir. Bu noktalar bir boyutlu grafiklerle uyumludur. Alfa-teta grafiğinde de yine $\theta=160^\circ$ maksimum enerjiye yani bir eyer noktasına denk gelir.

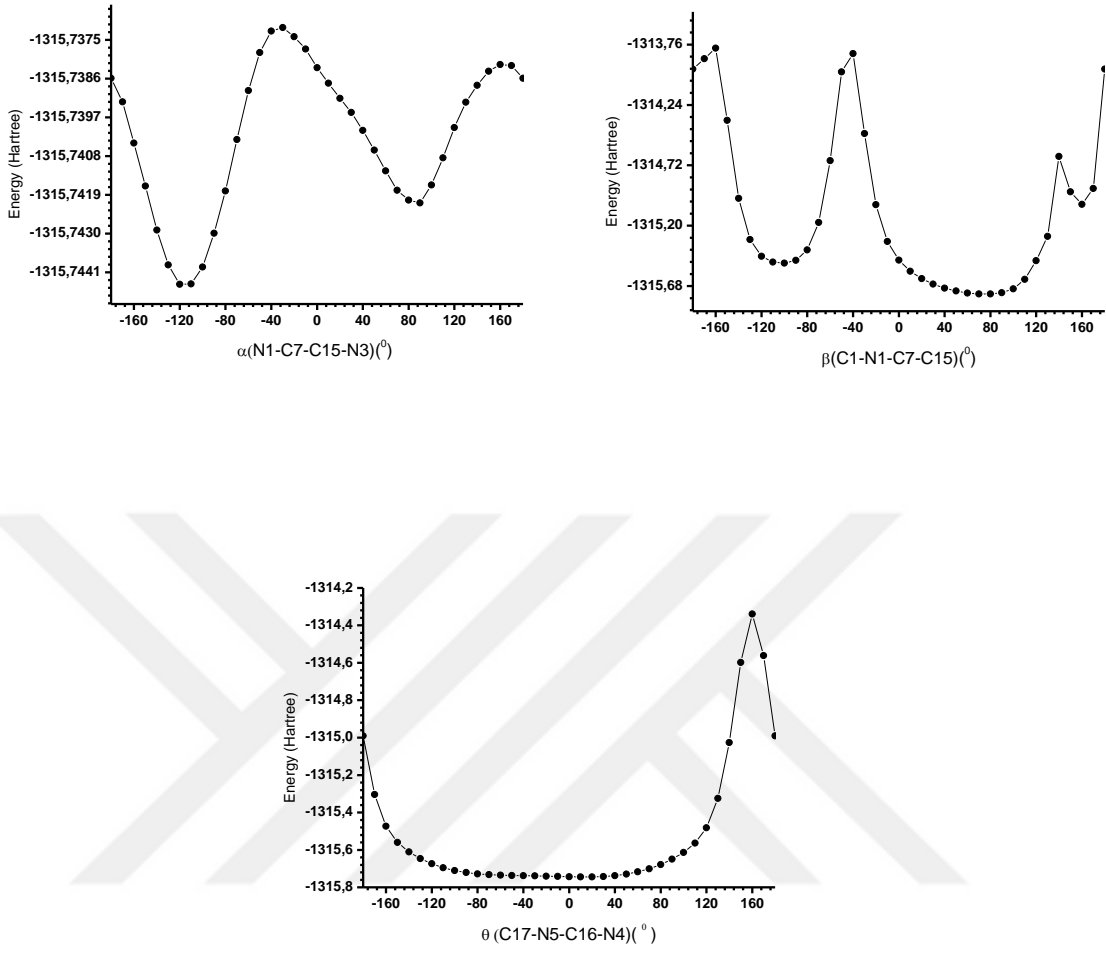
Tüm moleküllere ait konformasyonel analiz sonuçları tüm grafiklerdeki minimumlar değerlendirilerek Çizelge 4.9.'da özetlenmiştir.



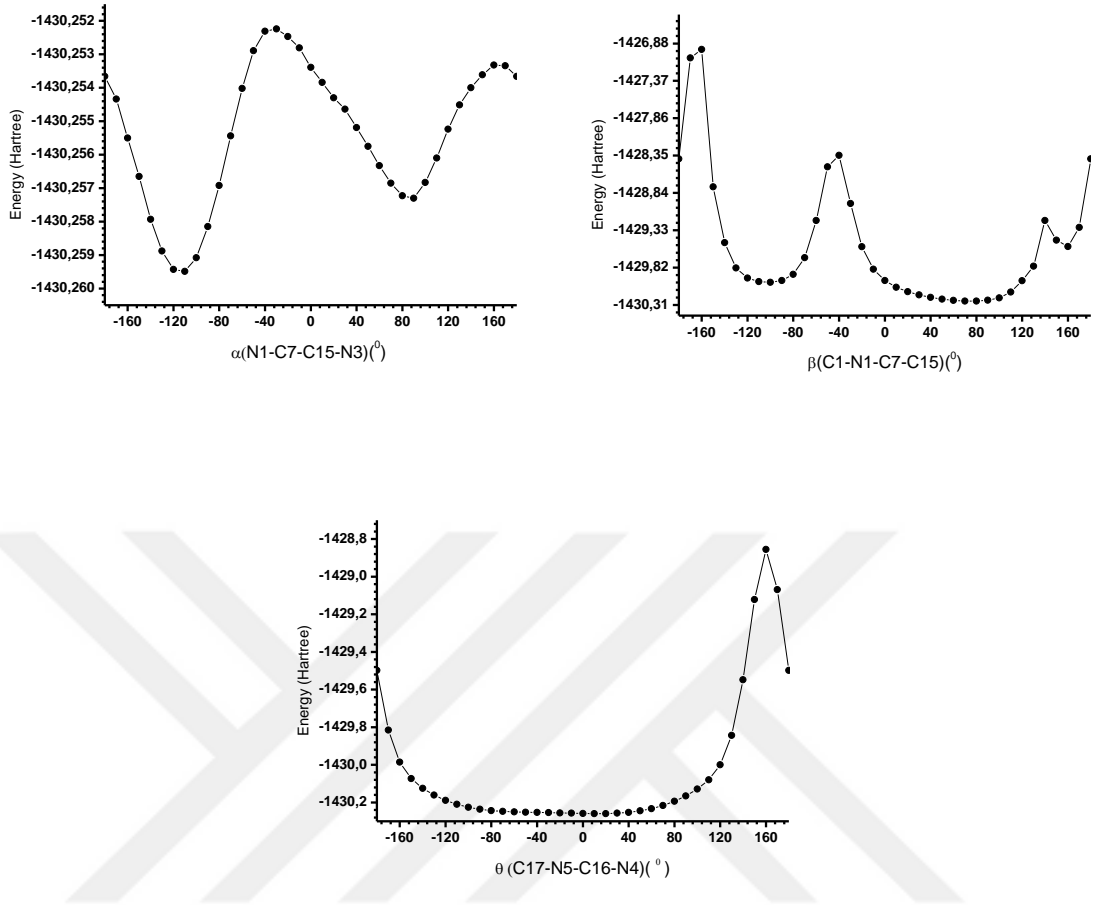
Şekil 4.9. Molekül 1'in rigid model taramaları sonucunda elde edilen en düşük enerjili geometrileri



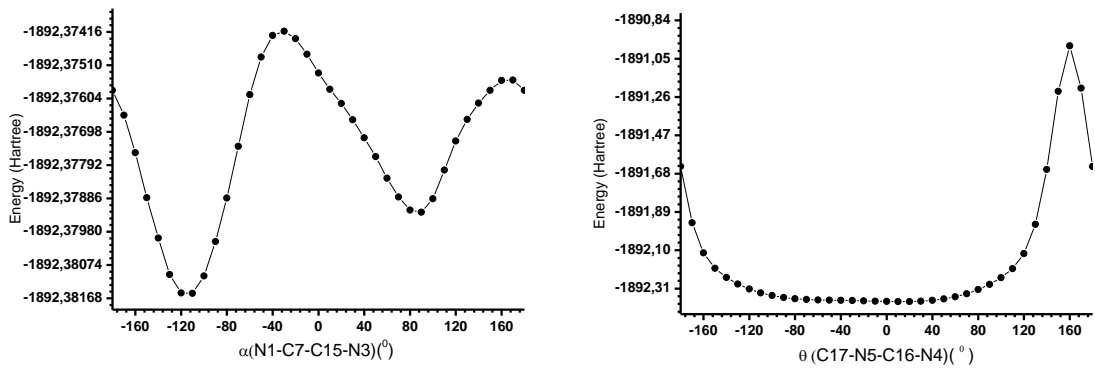
Şekil 4.10. Model 2' nin α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model)



Şekil 4.11. Model 3'ün α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model)



Şekil 4.12. Model 4'ün α (N1-C7-C15-N3), β (C1-N1-C7-C15) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model)



Şekil 4.13. Model 5'in α (N1-C7-C15-N3) ve θ (C17-N5-C16-N4) çevresindeki bir boyutlu taramaları (rigid model)

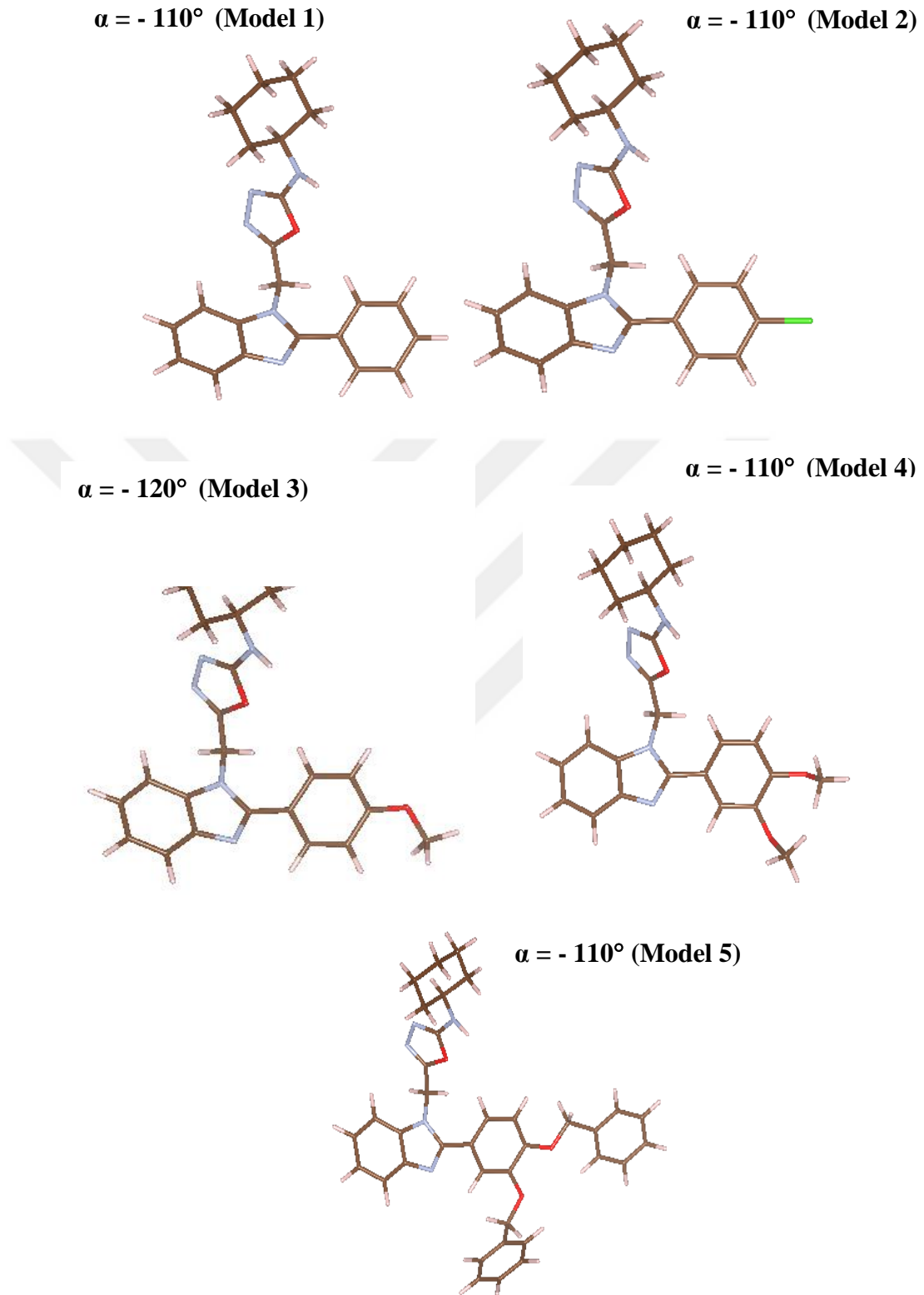
Çizelge 4.9. Model 1, 2, 3, 4 ve 5 geometrilerine ait konformasyonel analiz sonuçları

Bileşik	Torsiyon Açısı (°)	X-ray (°)	Model Opt (°)	PES'deki Global Minimumlar	Toplam Enerji (Hartree)	Bağlı Enerji (kcal/mol)
Model 1	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	5,0	13,1	10	-1201,21836	
				-110	-1201,21837	0,0
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-120,3	-114,8	80	-1201,21618	1,37
				70	-1201,21745	0,0
	$\beta(\text{C1-N1-C7-C15})$	71,4	74,9	-100	-1200,97158	154,30
Model 2	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	13,3	10	-1660,8126	
				-110	-1660,81264	0,0
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-113,5	90	-1660,81075	1,18
				80	-1660,81176	0,0
	$\beta(\text{C1-N1-C7-C15})$	-	75,4	-100	-1660,5654	154,60
Model 3	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	13,0	10	-1315,74444	
				-120	-1315,74444	0,0
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-115,1	90	-1315,74213	1,45
				80	-1315,7435	0,0
	$\beta(\text{C1-N1-C7-C15})$	-	75,2	-100	-1315,49762	154,30
Model 4	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	13,2	10	-1430,25948	
				-110	-1430,25949	0,0
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-114,4	90	-1430,2573	1,37
				80	-1430,25858	0,0
	$\beta(\text{C1-N1-C7-C15})$	-	75,3	-100	-1430,01312	79,93
Model 5	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	14	10	-1892,3815	
				-110	-1892,38154	0,0
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-115,3	90	-1892,37925	1,44
	$\beta(\text{C1-N1-C7-C15})$	-	75,6	Hata aldı		

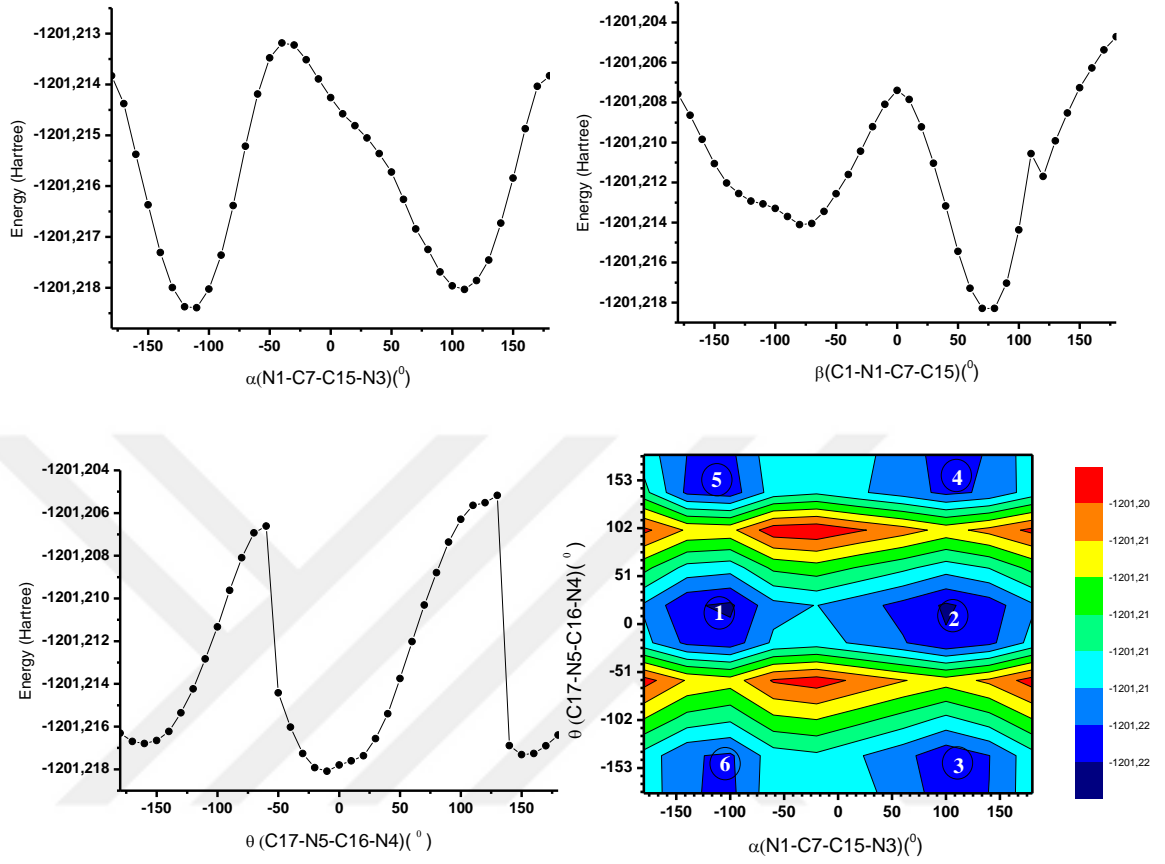
Molekül **1**'e ait bir boyutlu tarama sonuçlarından α (N1–C7–C15–N3) çevresindeki tarama molekülün iki konformere sahip olduğunu ve aralarında sadece 1,4 kcal/mol fark olduğunu göstermiştir. Bu iki konformerden en düşük enerjili olanının geometrisi X-ışını deneysel geometrisine karşılık gelmektedir.

Molekül **1**'e ait iki boyutlu β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) ile α (N1–C7–C15–N3) ve θ (C17–N5–C16–N4) taramalarından teta açısının 10 derece de kaldığı ve bir boyutlu tarama ile uyum içinde olduğu gözlemlenmiştir. İki boyutlu $\alpha - \theta$ grafiği iki tane konformere işaret etmektedir. $\beta - \theta$ grafiğinde ise sadece bir global minimum yer almaktadır. Buradan teta ve betanın konformasyonunda etkili olmadığını, alfanın ise konformasyonda etkili bir açı olduğu söylenebilir.

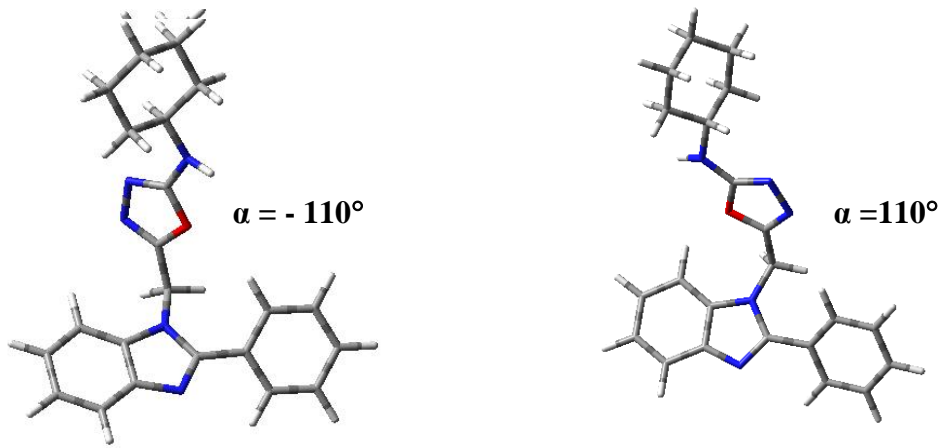
Tüm moleküllerin tarama sonuçları incelendiğinde sadece alfanın konformasyonda etkili olduğu ve bu açı çevresindeki rotasyonun iki konformere karşılık geldiği görülmüştür. Konformerlerin bağıl enerjileri 1,2 kcal/mol ile 1,4 kcal/mol aralığında değişmektedir (Çizelge 4.9.). Moleküllerin alfa açısı çevresindeki taramalarından elde edilen en düşük enerjili konformerleri Şekil 4.14.'de gösterilmiştir.



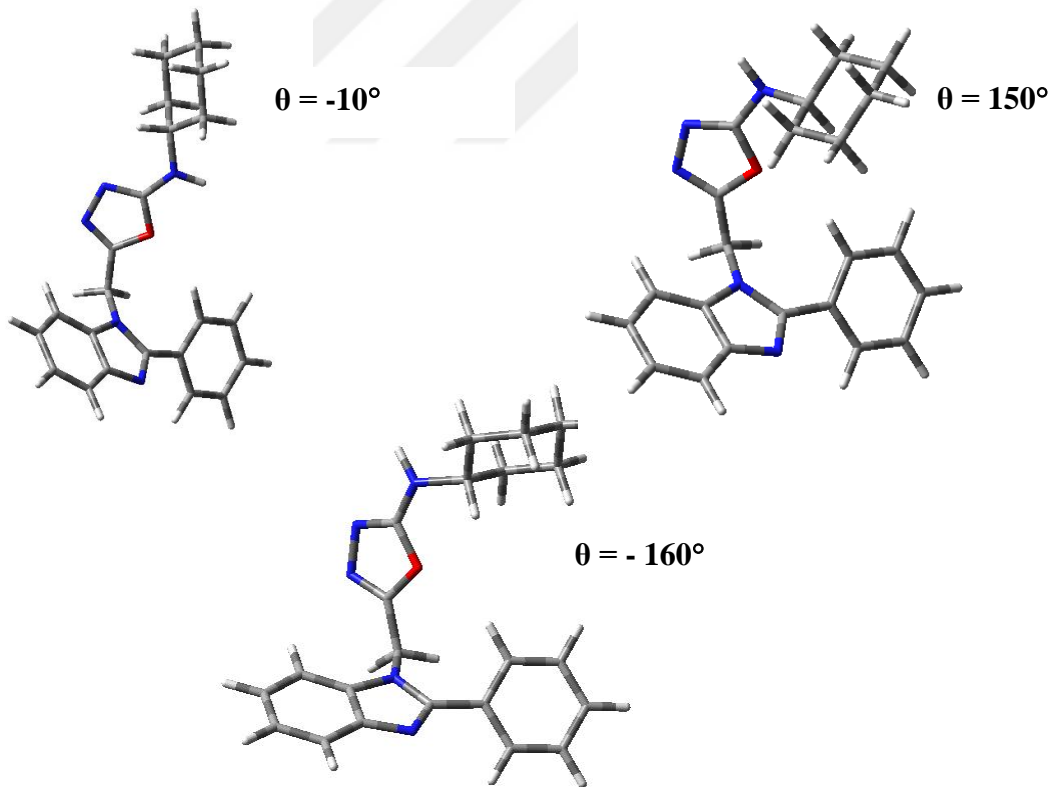
Şekil 4.14. Model 1, 2, 3, 4 ve 5'e ait en kararlı konformerler (scan rigid model)



Şekil 4.15. Model 1 geometrinin α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir boyutlu ve α ile θ çevresindeki iki boyutlu taramaları (reduntat model)



Şekil 4.16. Molekül 1'in α ($N1-C7-C15-N3$) açısı çevresinde reduntat model taramaları sonucunda elde edilen en düşük enerjili geometrileri



Şekil 4.17. Molekül 1'in θ ($C17-N5-C16-N4$) açısı çevresinde reduntat model taramaları sonucunda elde edilen en düşük enerjili geometrileri

Çizelge 4.10. Molekül **1**'in α (N1–C7–C15–N3) ve θ (C17–N5–C16–N4) çevresindeki bir ve iki boyutlu taramalarının karşılaştırılması (scan redundant model)

	Alfa (°)	Teta (°)	Enerji 2D (Hartree)	Bağıl Enerji (Kcal/mol)	Alfa (°)	Enerji 1D (Hartree)	Teta (°)	Enerji 1D (Hartree)
1	-110	10	-1201,21837	0,00	-110	-1201,21839	-10	-1201,21809
2	110	10	-1201,21803	0,21	110	-1201,21803	-10	-1201,21809
3	110	-150	-1201,21743	0,59	110	-1201,21803	-160	-1201,21679
4	-110	150	-1201,21729	0,68	-110	-1201,21839	150	-1201,21732
5	-110	-150	-1201,21664	1,09	-110	-1201,21839	-160	-1201,21679
6	110	150	-1201,2166	1,11	110	-1201,21803	150	-1201,21732

Bütün moleküllerin redundant prosedürü kullanılarak bir boyutlu α (N1–C7–C15–N3), β (C1–N1–C7–C15) ve θ (C17–N5–C16–N4) taramaları yapılmıştır. Ayrıca molekül **1** için iki boyutlu taramalar da yapılmıştır. Scan redundant taramaları sonucunda ki global minimumlar, scan rigid taramalarındaki global minimumlar ile uyum içindedir. İki boyutlu scan redundant taraması incelendiğinde ilk minimum, **1** numaralı yerde $\alpha = -110^\circ$, $\theta = 10^\circ$ ve $\beta = 75^\circ$ değerlerinde elde edildi. Bu minimum değerlerin scan rigid taramaları ile uyumlu olduğu görüldüğünden diğer moleküller için iki boyutlu (2D) taramalar yapılmamıştır.

Alfanın bir boyutlu taramasında 2 minimum, tetanın bir boyutlu taramasında 3 minimum elde edilmiştir. Alfa ve tetanın iki boyutlu taramasında ise 6 (2×3) tane minimum gözlenmiş ve Çizelge 4.10.'da tüm enerji değerleri bağıl olarak sıralanmıştır. Burada **1** en düşük enerjili duruma karşılık gelmektedir. Molekül **1**'in alfa açısı çevresindeki reduntat modelde bir boyutlu en düşük enerjili durumları Şekil 4.16.'da ve teta açısı çevresindeki en düşük enerjili durumları ise Şekil 4.17.'de verilmiştir. Tüm konformerler ise Şekil 4.18.'de görüntülenmiştir.

Yapılan taramalar sonucunda betanın konformasyonda etkili olmadığı görüldüğü için diğer moleküller alfa ve teta çevrelerinde döndürülerek bir boyutlu taramaları yapılmış olup Çizelge 4.11.'de analiz sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.11. Model 1, 2, 3, 4 ve 5 geometrilerine ait scan reduntant model konformasyonel analiz sonuçları

Bileşik	Torsiyon Açısı (°)	X-ray (°)	Model Opt (°)	PES'deki Global Minimumlar	Toplam Enerji (Hartree)	Bağlı Enerji (kcal/mol)
Model 1	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	5,0	13,1	-10	-1201,21809	0,0
				150	-1201,21732	0,72
				-160	-1201,21679	1,07
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-120,3	-114,8	110	-1201,21803	0,23
				70	-1201,2183	0,0
				-80	-1201,2141	2,63
Model 2	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	13,3	-10	-1660,81232	0,0
				150	-1660,8115	0,51
				-160	-1660,81116	0,73
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-113,5	110	-1660,81271	0,0
				-110	-1660,81265	0,04
				-10	-1315,74413	0,0
Model 3	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	13,0	160	-1315,74336	0,48
				-160	-1315,74294	0,75
				-120	-1315,74446	0,0
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-115,1	110	-1315,74403	0,27
				10	-1430,25952	0,0
				150	-1430,2584	0,70
Model 4	$\theta(\text{C17-N5-C16-N4})$	-	13,2	-160	1430,258	0,95
				-110	-1430,2595	0,0
				110	-1430,25909	0,26
	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-114,4	10	-1892,38155	0,0
				150	-1892,3804	0,72
				-160	-1892,37985	1,07
Model 5	$\alpha(\text{N1-C7-C15-N3})$	-	-115,3	-120	-1892,38156	0,0
				110	-1892,38147	0,06

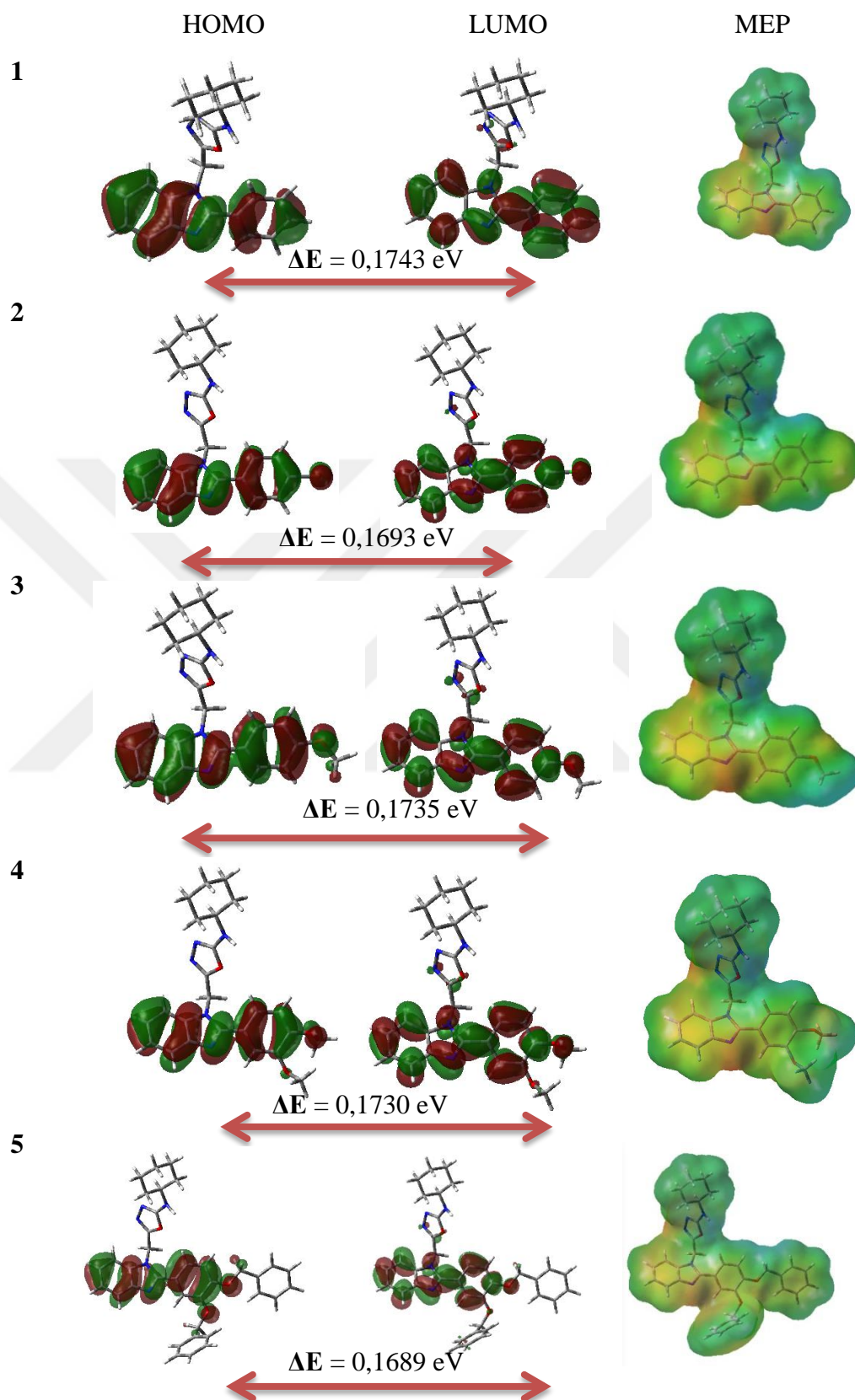
4.3. Elektronik Özellikler

Moleküllere ait taban durum HOMO-LUMO hesaplamaları yapılmış ve global reaktivite parametreleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.12.). HOMO-LUMO ve MEP diagramları Şekil 4.19.'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.12. Model ve Deney optimizasyonlarına ait HOMO ve LUMO ile ve global reaktivite parametreleri

	E HOMO (eV)	E LUMO (eV)	ΔE (eV)	χ (eV)	μ (eV)	η (eV)	σ (eV) ⁻¹	ω (eV)
MODEL 1	-0,2122	-0,0379	0,1743	0,1250	-0,1251	0,0872	5,7362	0,0897
DENEY 1	-0,2133	-0,0375	0,1757	0,1254	-0,1254	0,0879	5,6905	0,0895
MODEL 2	-0,2163	-0,0470	0,1693	0,1316	-0,1316	0,0846	5,9067	0,1023
MODEL 3	-0,2031	-0,0296	0,1735	0,1163	-0,1163	0,0867	5,7633	0,0780
MODEL 4	-0,2087	-0,0357	0,173	0,1222	-0,1222	0,0865	5,7807	0,0863
MODEL 5	-0,1991	-0,0303	0,1689	0,1147	-0,1147	0,0844	5,9224	0,0779

Elektron ilgisi (Elektron affinity)	$A = -E_{Lumo}$
İyonlaşma potansiyeli (Ionization potential)	$I = -E_{Homo}$
Kimyasal Sertlik (Global hardness)	$\eta = (I - A) / 2$
Kimyasal Yumuşaklık (Global softness)	$S = 1 / 2\eta$
Electronegaviflik (Electronegativity)	$X = (I + A) / 2$
Elektrofilisite indeks (Electrophilicity index)	$\omega = \mu^2 / 2 \eta$



Şekil 4.19. HOMO-LUMO ve MEP diagramları

Bütün moleküllerde ki HOMO dağılımlarına bakıldığında π tipi dağılım gözlenmiştir.

MEP grafiklerinde ki kırmızı ile gösterilen yerler elektronca yoğun bölgeler iken, yeşil renk ile gösterilen yerler nötral bölgelerdir. Mavi renk ile gösterilen yerler ise daha pozitif bölgeler olarak gösterilmiştir.

Benzimidazol halkasında yer alan azot atomunun akseptör olduğu yani o bölgede elektron yoğunluğunun fazlalığı MEP diyagramında görülmektedir. Molekül **1** için X-ışınları deneysel sonucunda da N-H \cdots N tipi hidrojen bağı gözlemlenmiştir. Tüm moleküller için MEP diyagramları değerlendirildiğinde benzimidazol halkasının imidazol halkasında yer alan azot atomunun akseptör olduğu o bölgedeki elektron yoğunluğu fazlalığından kolayca anlaşılmaktadır. Bu durum özellikle deneysel verileri mevcut olan molekül **1** için N-H \cdots N tipi hidrojen bağının varlığı desteklenmektedir.

Tüm moleküller için termal parametreler Çizelge E1.2., Çizelge E1.3., Çizelge E1.4., Çizelge E1.5. ve Çizelge E1.6.' te verilmiştir. Termal parametre sonuçları ise Çizelge 4.13.'de paylaşılmıştır.

Çizelge 4.13. Moleküllere ait termal parametreler

Bileşik	SPE (Hartree) ^a	E ₀ (Hartree) ^b	E (Hartree) ^c	H (Hartree) ^d	G (Hartree) ^d
1	-1201,2184345	-1200,795295	-1200,772451	-1200,771507	-1200,850503
2	-1660,8126700	-1660,399308	-1660,375159	-1660,374214	-1660,457471
3	-1315,7444982	-1315,288882	-1315,263362	-1315,262417	-1315,348008
4	-1430,2595440	-1429,772018	-1429,743565	-1429,742621	-1429,834518
5	-1892,3815916	-1891,731166	-1891,693978	-1891,693034	-1891,809936

^a Toplam elektronik enerji (SPE=E_{elek})

^b E₀=E_{elek}+ZPE

^c Termal Enerji E=E_{elek}+ZPE+E_{tit}+E_{dön}+E_{öte}

^d Termal Entalpi H=E+RT

^e Gibbs Serbest Enerji G=H-TS

5.SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda **EGFR** kinaz inhibitörü olarak sentezlenen N-sikloheksil-5-((2-(3,4-sübstituent fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiklerinin en kararlı durumları yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) kullanılarak incelenmiştir. Bu bileşikler antikanser özellik gösteren farmakolojik bileşiklerdir. Yapısı incelenen tüm moleküller 1,3,4-oksadiazol halkası ile bu halkanın beşinci konumlarında sübstituent-fenilbenzimidazol gruplarından oluşmaktadır. Yapısı incelenen beş bileşik içerisinde sadece **1** numaralı bileşiğin tek kristali elde edilebildiği için bu bileşiğin X-ışını kırınımı yöntemiyle yapısı aydınlatılmıştır.

Molekül **1**, P-1 uzay grubunda triklinik kristal sistemine sahiptir. X-ışını kırınımı sonucuna göre en güçlü hidrojen bağları, O-H \cdots N ve N-H \cdots N bağlarıdır. C-H \cdots O ve C-H \cdots N etkileşimleri ise yakın etkileşimlerdir. Sikloheksil halkasındaki C17 atomuna bağlı hidrojen ile oksadiazol halkasının N4 atomu arasındaki kuvvetli molekül içi hidrojen bağı, oksadiazol halkasının düzlemselliğine neden olmuştur. Benzen ve imidazol halkaları da düzlemseldir. Benzimidazol halkası ile oksadiazol halkası yaklaşık olarak birbirine dik olarak konumlanmıştır. Çözücü 2-propanol de kristal stabilizasyonuna katkı sağlamıştır. Ayrıca bir tane C-H \cdots π moleküller arası hidrojen bağı etkileşmesi vardır. Bu etkileşme C18'in H18 atomu ve 1,3,4-oksadiazol halkasının (simetri kodu:-x, 1-y,1-z) centroidi arasındadır ve H18'in bu halkaya olan dik uzaklığı 2,67 Å iken centroid açısı da 147° dir. Farklı moleküllerdeki benzimidazol halkasının imidazol halkası ve benzen halkası arasında da zayıf π - π istifleme (stacking) etkileşimi mevcuttur.

Oksadiazol halkasının sikloheksil halkasına göre rotasyonu, N4-C16-N5-C17 ve C16-N5-C17-C22 torsiyon açıları ile belirlenirken benzimidazol halkasının oksadiazol halkasına göre olan rotasyonu ise N1-C7-C15-N3 ve C1-N1-C7-C15 açılarıyla belirlenir.

Moleküllerin moleküler modellemelerinde; GaussView 5.0 programında çizimi yapılan model geometrilerin kuantum mekaniksel hesaplamaları için Gaussian 09W

programını kullanılmıştır. Gaussian 09W programında yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) yöntemlerinden faydalanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Enerji optimizasyonları B3LYP/6-31 G(d,p) seviyesinde yapılmıştır. Termal parametrelerin hesabı için frekans hesabı yapılmıştır. Bu hesap sonucunda negatif frekans elde edilmemiş ve moleküllerin hepsinin global minimumda oldukları tespit edilmiştir.

Tüm moleküllerin $\alpha(N1-C7-C15-N3)$, $\beta(C1-N1-C7-C15)$ ve $\theta(C17-N5-C16-N4)$ çevresindeki dönmeleriyle potansiyel enerji yüzeyleri taranmış ve konformasyonda etkili açılar araştırılmıştır. Bu tarama sonuçlarına göre β ve θ 'nın konformasyonda etkili olmadığını, sadece α 'nın konformasyonda etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Moleküllerin α çevresinde döndürülmesiyle; bağıl enerjileri 1,2 kcal/mol ile 1,4 kcal/mol aralığında değişen ikişer konformere sahip oldukları belirlenmiştir (Çizelge 4.9.). Molekül **1** için iki olası konformerden en düşük enerjili olanı X-ışını geometrisine karşılık gelmektedir.

Bütün moleküllerin HOMO dağılımları π şeklindedir. En büyük band boşluğu 0,1743 eV ile molekül **1**'e aittir ve molekül **1** diğer moleküllere kıyasla daha serttir. MEP diyagramlarından benzimidazol halkasının imidazol halkasında yer alan azot atomlarının akseptör olduğu o bölgedeki elektron yoğunluğu fazlalığında anlaşılmaktadır. Bu durum özellikle deneysel verileri mevcut olan molekül **1** için N-H...N tipi hidrojen bağının varlığını da desteklenmektedir.

Kararlı moleküler yapıların tespiti ve moleküller etkileşimlerin aydınlatılması daha iyi farmakolojik etkiye sahip yeni anti-kanser bileşiklerinin tasarımında yardımcı olacaktır. Ayrıca molekülerde hidrojen bağlanmasının, π - π ve C-H... π etkileşimlerinin incelenmesi protein katlanması ve stabilitesinde de oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz, M.A., Metwally K., Gamal-Eldeen A.M., Aly O. M., 2016. 1,3,4-oxadiazole-2- thione derivatives; novel approach for anticancer and tubulin polymerization inhibitory activities. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(2), 269–277.
- Abdel-Ghaffar, N.F., 2013. Synthesis, reactions, structure-activity relationship of 2-benzimidazole analogs as anticancer agents and study their molecular docking. *Der Pharma Chemica*, 5(5), 243-257.
- Abdelsameh E.Y.A., 2017. Karbon Halkasıyla Alanin Molekülünün Etkileşiminin Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi Çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu.
- Aboraia, A.S., Abdel-Rahman H.M., Mahfouz N.M., El-Gendy M.A., 2006. Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14(4), 1236-1246.
- Akhter, M., Husain A., Azad B., Ajmal M., 2009. Aroylpropionic acid based 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-oxadiazoles: synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(6), 2372–2378.
- Akın T., Uçun F., Tokatlı A., 2018. Global Reaktivlik Parametreleri ve Bazı Spektral Sonuçlarla Polipropilenin Zincir Uzunluğuna Bağlı Kimyasal Reaktivliği. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 20-21.
- Al-Douh, M. H., Sahıb, H. B., Osman, H., Hamıd, S. A., Salhımı, S. M., 2012. Anti-proliferation effects of benzimidazole derivatives on HCT-116 colon cancer and MCF-7 breast cancer cell lines. *Asian Pasific Journal of Cancer*

Prevention, 13(8), 4075-4079.

Andrzejewska, M., Yopez-Mulia , L., Cedillo-Rivera, R., Amparo Tapia , Vilpo L., Vilpo,J., Z Kazimierczuk, Z., 2002. Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2- trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethyl benzimidazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 37(12), 973-978.

Anonim, 2016. Türkiye Kanser İstatistikleri, [http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20\(v01.2\).pdf](http://www.onkoloji.gov.tr/attachments/article/8653/Ana%20Rapor%202016%20(v01.2).pdf) (25/09/2019).

Anonim, 2018. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf (25.09.2019).

Anonim, 2018. Dünyada kanserden ölenlerin sayısı artıyor, <https://www.dw.com/tr/dünyada-kanserden-ölenlerin-sayısı-artıyor/a-45480525> (27.11.2019).

Arslaner, C., 2017. Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi Ve Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/ Kimya Anabilim Dalı, Konya.

Atkins P., Paula J., Keeler J.1998. Atkins' Physical Chemistry, Sixth edition. Oxford University, Oxford. 908 p.

Bianco, R., Gelardi, T., Damiano, V., Ciardiello, F., Ttortora, G., 2007. Rational bases fort he development of EGFR inhibitors for cancer treatmen. The International Journal of Chemistry & Cell Biology, 39(7-8), 1416-1431.

Becke, A.D., 1993. Density-Functional Thermochemistry. III. The role of exact exchange. Journal of Chemical Physics, 98, 5648-5652.

- Brouwer, F., 1995, Moleküler Modellemede Kuantum Kimyası, (<http://www.cmbi.kun.nl/tutorials/cheminf/mopac/fred/ch54.html>) (10.09.2019)
- Burbuliene, M.M., Jakubkiene V., Mekuskiene G., Udrenaitė E., Smicius R., Vainilavicius P., 2004. Synthesis, anti-inflammatory activity of derivatives of 5-(2-disubstitutedamino-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-sulfanylmethyl-3 H-1, 3, 4-oxadiazole-2- thiones, *Il Farmaco*, 59(10), 767–774.
- Cancès M.T., Mennucci B., Tomasi J., 1997. A new integral equation formalism for the polarizable continuum” model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.*, 107(1997), 3032-3041.
- Celik İ., Kılıçgil, G.A, Guven B., Kara Z., Besikci A.O., 2019. Design and Synthesis of Some Oxadiazole Bearing Benzimidazole Derivatives as Potential Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences World Academy of Science, Engineering and Technology*, 13(8).
- Demirayak, S., Kayagil I., Yurttaş L., 2011. Microwave supported synthesis of some novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), 411-416.
- Demirayak, S., Usama A., Mohsen A.C., Agri K., 2002. Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37(3), 255-260.
- Dikici, M., 2013. *Katihal Fiziği*, Seçkin Yayınları, Ankara, 424 s.
- El-Emam, A.A., . Al-Deeb O.A, Al-Omar M., Lehmann J., 2004. Synthesis,

antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1, 3, 4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1, 3, 4-oxadiazoline-2-thiones. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 12(19), 5107–5113.

Eren B., 2014. Aminotoluen Molekülünün Hesapsal Yöntemlerle Reaksiyon Kinetiğinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/ Kimya Ana Bilim Dalı, Tekirdağ.

Ertuğrul, R., 2011. Ab İnitio ve DFT Metodlarını Kullanarak Tıpta Önemli Bazı Moleküllerin Yapı ve Titreşimlerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, , Ankara.

Farghaly, A.A., A.A. Bekhit, J. Young Park, 2000. Design and synthesis of some oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, and thiazolyl derivatives of 1 H-Pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents. *Archiv der Pharmazie*, 333(2-3), 53–57.

Farrugia, L. J., 1999. WinGX Programme for Crystallography Package, *Journal of Applied Crystallography*, 32, 837-838

Foresman, J.B., Frish A., 1996. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods Second Edition. Gaussian, Inc., Pittsburgh, USA, 303 p.

Franski R., 2005. Biological Activities of the Compounds Bearing 1,3,4-Oxa(thia)diazole Ring: A Review. *Asian Journal of Chemistry*, 17(4), 2063-2075.

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., 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., FarkasForesman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J., 2009. Gaussian 09W., Gaussian, Inc., Wallingford, CT., USA, 28 p.

Frisch, M.J., Hratchian, H. P., Dennington II., R. D., Keith A. T., Millam J., 2009. GaussView 5 Reference (GaussView 5.0.8), Gaussian, Inc., Wallingford, CT., USA, 114 p.

Giaovazzo, C., Monaco, H., Viterbo, D., Scordari, F., Gilli, G., Zanotti, G., Catti, M., 1992. Fundamentals of Crystallography. Oxford University Press, New York, USA, 674 p.

Gill, P.M.W., 1998. Density Functional Theory (DFT), Hartree-Fock (HF), and SelfConsistent Field. John Wiley and Sons Inc, 678-689.

Goker, H., Kus C., Boykin D.W., Yldz S., Altanlar N., 2002. Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against candida species. Bioorganic Medicinal Chemistry, 10(8), 2589-2596.

Grootenhuis P. D. J., Kollman P. A., Groenen L. C., Reinhoudt D. N., Hummel G. J., Ugozzoli F., Andreetti G. D. 1990. Computational Study of the Structural, Energetical, and Acid-Base Properties of Calix[4]arenes. J. Am. Chem. Soc., 112(11), 4165-4176.

- Güre, B., 2011. Alkil Boratlar Üzerinden Sülfonat Ester Fonksiyonlu Reçinelerin sentezi Ve Geri Kazanılabilir Alkilleme Reaktifi Olarak kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Güven, O.O., Erdogan T., Goker H., Yildiz S., 2007. Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 17(8), 2233-2236.
- Hohenberg, P., Kohn, W. 1964. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, 136(3B), B864.
- Hinchliffe, A., 2003. *Molecular Modelling For Beginners*. Wiley, Manchester, UK, 428 p.
- Hinchliffe, A., 1999. *Chemical Modelling From Atoms To Liquids*. Wiley & Sons, Chichester, UK, 395 p.
- Holla, B.S., Gonsalves R., Shenoy S., 2000. Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1, 2-bis (1, 3, 4-oxadiazol-2-yl) ethanes and 1, 2-bis (4-amino-1, 2, 4- triazol-3-yl) ethanes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(2), 267–271.
- Hosamani, K.M., Seetharamareddy H.R., Keri R.S., Hanamanthagouda M.S., Moloney M.G., 2009. Microwave assisted, one-pot synthesis of 5-nitro- 2-aryl substituted-1H-benzimidazole libraries: Screening in vitro for antimicrobial activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(5), 1095-1100.
- Husian, A., Rashid M., Mishra R., Parveen S., Shin D.S., Kumar D., 2012. Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: design and synthesis as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*

Letters, 22(17), 5438–5444.

Hu, Z., Ou, L., Li, S., Yang, L., 2014. Synthesis and biological evaluation of 1-cyano-2-amino-benzimidazole derivatives as a novel class of antitumor agents. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 3029-3038.

Islam, I., Skibo, E.B., Dorr, R.T., Alberts, D.S., 1991. Structure activity studies of antitumor agents based on pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles: new reductive alkylating DNA cleaving agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(10), 2954-2961.

İşıldar M.S., 2018. Kromen Halkasındaki Heteroatom Değişikliğinin Halkanın Aromatikliğine Etkisi: Nics Modellemesi. Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Van.

Karayel, A., 2010. 1,2,4-Triazol Benzimidazol Türevlerinin Kristal Yapıları ve Yapı-Aktivite İlişkilerinin X Işınlarıyla ve Kuantum Mekaniksel Yöntemlerle İncelenmesi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Kaynak, F. B., 2003. Bazı Organik Kristallerin Molekül Yapılarının ve Moleküler Özelliklerinin X-Işınları Kırınımı ve Kuantum Mekaniksel Hesaplama Yöntemleri İle İncelenmesi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara

Kazici M., 2013. Hartree Fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyon Teori (B3lyp) Metotlarıyla X-Metoksi-3,4-Dihidronaftalin-1(2h)-One Moleküllerinin Optimize Moleküler Yapıları, İr Ve Nmr Analizleri. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/ Fizik Ana Bilim Dalı, Isparta

Kerimov, İ., 2011. Bazı Yeni Oksadiazol- Benzimidazol Türevlerinin Sentezi,

Yapılarının Aydınlatılması Ve Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara.

Kerimov, I., Kilcigil G.A., Eke B.C., Altanlar N., 2007. Synthesis, antifungal and antioxidant screening of some novel benzimidazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(6), 696-701.

Kılçigil, G.A., Kus C., Coban T., Eke B.C., Iscan M., 2004. Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19(2), 129-135.

Kittel , C., 2014. Katihal Fiziğine Giriş. Palme Yayınevi, Ankara, 680 s.

Kruse, L.I., Ladd, D.L., Harrsch, P.B., McCabe, F.L., Mong, S.M., Faucette, L., Johnson, R., 1989. Synthesis, tubulin binding, antineoplastic evaluation and structure activity relationships of oncodazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32(2), 409-417.

Kumar, B.V.S., Vaidya S.D., Kumar R.V., Bhirud S.B., Mane R.B., 2006. Synthesis and anti-bacterial activity of some novel 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-alkyl/acyl/aroyl-1H-benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(5), 599-604.

Kumar, D., Patel G., Johnson E.O., Shah K., 2009. Synthesis and anticancer activities of novel 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(10), 2739-2741.

Kumar, D., Sundaree G., Johnson E.O., Shah K., 2009. An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (15), 4492-4494.

- Kohn, W., Sham, L. J. 1965. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, 140(4A), 1133A.
- Koopmans, T., 1934. Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physical*, 1(1-6) 104-113.
- Li Y., Tan C., Gao C., Zhang C., Luan X., Chen X., Liu H., Chen Y., Jiang Y., 2011. Discovery of benzimidazole derivatives as novel multi-target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR kinase inhibitors. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 19(15), 4529-4535.
- Liebsch, A. 1997. *Electronic Excitations at Metal Surfaces*. Plenum Press., New York and London, UK, 335 p.
- Liu, F., X.- Luo Q., Song B-A., Bhadury P.S., Yang S., Jin L.-H., et al., 2008. Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 3, 4-oxadiazole moiety. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 16(7), 3632–3640.
- Liu, K.G., Smith J.S., Ayscue A.H., Henke B.R., Lambert M.H., Leesnitzer L.M., et al., 2001. Identification of a series of oxadiazole-substituted α -isopropoxy phenylpropanoic acids with activity on PPAR α , PPAR γ , and PPAR δ . *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(17), 2385–2388.
- Macaev, F., Rusu G., Pogrebnoi S., Gudima A., Stingaci E., Vlad L., et al., 2005. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1, 3, 4-oxadiazoles and the study of their structure–anti-mycobacterial activities. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 13(16), 4842–4850.
- Mennucci B., Tomasi J., 1997. Continuum solvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries. *The Journal of Chemical Physics*, 106 (1997), 5151-5158.

- Mennucci B., Cancès M.T., Tomasi J., 1997. Evaluation of Solvent Effects in Isotropic and Anisotropic Dielectrics and in Ionic Solutions with a Unified Integral Equation Method: Theoretical Bases, Computational Implementation, and Numerical Applications. *J. Phys. Chem. B.*, 101(49), 10506-10517.
- Moriarty, E., Carr M., Bonham S., Carty M.P., Aldabbagh F., 2010. Synthesis and toxicity towards normal and cancer cell lines of benzimidazolequinones containing fused aromatic rings and 2-aromatic ring substituents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 3762-3769.
- Normanno, N., De Luca, A., Bianco, C., Strizzi, L., Mancino, M., Marello, Mr., Carotenuto, A., De Deo, G., Caponigro, F., Salomon, DS., 2006. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*, 366(1), 2-16.
- Novikov A. N., Shapiro Y. E., 2012. Energy and Geometry of Cooperative Hydrogen Bonds in p-Substituted Calix[n]- and Thiacalix[n]arenes: A Quantum-Chemical Approach. *The Journal of Physical Chemistry*, 116(1), 546–559.
- Padmavathi, V., Reddy S.G., Padmaja A., Kondaiah P., Shazia A., 2009. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(5), 2106-2112.
- Palaska, E., Şahin G., Kelicen P., Durlu N.T., Altinok G., 2002. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, 57(2), 101–107.
- Payne, M. C., Teter, M. P., Allan, D. C., Arias, T. A., Joannopoulos, J. D. 1992. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. *Review of Modern Physics*, 64,

1045-1097.

Ramla, M.M., Omar M.A., El-Khamry A.M.M., Diwani H.I.E., 2006. Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14(21), 7324-7332.

Ramla, M.M., Omar M.A., Tokuda H., 2007. Synthesis and inhibitory activity of new benzimidazole derivatives against Burkitt's lymphoma promotion. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 15(19), 6489-6496.

Rashid M., Husain A., Mishra R. 2012. Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 855-866.

Refaat, H.M., 2010. Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 2949-2956.

Sengupta, P., Dash D.K., Yeligar V.C., Muruges K., Rajalingam D., Singh J., Maity T.K., 2008. Evaluation of anticancer activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Indian. Journal of Chemistry*, 47B, 460-462.

Shadia, A.G., Khaled H., Ahmed S.K., Mireya L.R, Sean M.K., Abdel M.A., Hoda I.E., 2009. New transition metal ion complexes with benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazides with antitumor activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(2009), 1500-1508.

Sharma, D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V., Narang R., Clercq E.D, Balzarini J., Enzy J., 2009. Synthesis, antimicrobial and antiviral activity of substituted benzimidazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(5), 1161-1168.

- Sheldrick, G.M., 1997, SHELXL-97. Program for the Refinement of the Crystal Structures, University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G.M., 1997, SHELXS-97. Program for the Solution of the Crystal Structures, University of Göttingen, Germany.
- Sondhi, S.M., Rani R., Singh J., Roy P., Agrawal S.K., Saxena A.K., 2010. Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(7), 2306-2310.
- Tomasi J., Mennucci B., Cancès M.T., 1999. The IEF Version of the PCM Solvation Method: An Overview of a New Method Addressed to Study Molecular Solutes at the QM Ab Initio Level. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 464(1-3), 211-226.
- Walters P., Stahl M., 1994. Babel, version 1.1. Department of Chemistry, University of Arizona, USA.
- Xiang, P., Zhou, T., Wang, L., Sun, CY., Hu, J., Zhao, YL., Yang, L., 2012. Novel Benzothiazole, Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Preliminary In vitro Biological Evaluation. *Molecules*, 17(1), 873-883.
- Yadav, S., Sinha, D., Sing, K.S., Singh V.K., 2012. Novel benzimidazole analogs as inhibitors of EGFR tyrosine kinase. *Chemical Biology & Drug Design*, 80(8), 625-630.
- 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.

Yang, Y.H, Cheng. M.S., Wang Q.H., Nie H., Liao N., Wang J., Chen H., 2009. Design, synthesis, and anti-tumor evaluation of novel symmetrical bis-benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1808-1812.

Yarım, G.F., Yarım, M., Kazak, F., Torunoğlu, E.i., 2017. Epidermal Büyüme Faktörünün Nöroprotektif Etkileri. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.*, 31(2), 99 – 103.

Zarghi, A., Tabatabai S.A., Faizi M., Ahadian A., Navabi P., Zanganeh V., Shafiee A., 2005. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1, 3, 4-oxadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(7), 1863-1865.

EKLER

EK-1 Atom Koordinatları ve Eşdeğer İzotropik Yerdeğiştirme Parametreleri

Çizelge E1.1. Molekül 1'e ait kesirsel atom koordinatları ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri.

Atom	x	y	z	U(eq) [Å^2]
O1	0,2004(3)	0,6691(3)	0,5168(2)	0,0737(11)
N1	0,3907(3)	0,8239(3)	0,4557(3)	0,0652(11)
N2	0,6143(4)	0,6919(3)	0,4578(3)	0,0736(14)
N3	0,0311(4)	0,8703(4)	0,5789(4)	0,0947(17)
N4	-0,0147(4)	0,7661(4)	0,6344(3)	0,0927(16)
N5	0,1012(5)	0,5240(4)	0,6163(4)	0,0920(17)
C1	0,4114(5)	0,8718(4)	0,5445(3)	0,0650(16)
C2	0,3248(6)	0,9753(5)	0,6228(4)	0,0879(19)
C3	0,3801(8)	0,9977(6)	0,6995(5)	0,107(3)
C4	0,5228(8)	0,9148(7)	0,6980(5)	0,103(3)
C5	0,6094(6)	0,8118(5)	0,6218(4)	0,087(2)
C6	0,5532(5)	0,7884(4)	0,5441(4)	0,0687(16)
C7	0,2505(4)	0,8672(4)	0,4352(4)	0,0752(16)
C8	0,5157(4)	0,7138(4)	0,4070(3)	0,0670(16)
C9	0,5352(5)	0,6328(4)	0,3128(4)	0,0712(17)
C10	0,5710(5)	0,4911(5)	0,3180(5)	0,093(2)
C11	0,5960(7)	0,4125(7)	0,2294(6)	0,120(3)
C12	0,5834(8)	0,4743(9)	0,1328(6)	0,131(3)
C13	0,5478(8)	0,6132(8)	0,1274(5)	0,122(3)
C14	0,5229(6)	0,6920(6)	0,2158(4)	0,097(2)
C15	0,1537(5)	0,8099(4)	0,5116(4)	0,0734(16)
C16	0,0897(5)	0,6524(5)	0,5938(4)	0,0722(16)
C17	-0,0061(5)	0,4923(5)	0,7019(5)	0,095(2)
C18	-0,0164(10)	0,3618(10)	0,6711(6)	0,164(5)
C19	-0,1236(11)	0,3202(11)	0,7579(9)	0,187(6)
C20	-0,0948(10)	0,3135(8)	0,8601(7)	0,154(4)
C21	-0,0810(12)	0,4392(10)	0,8920(6)	0,202(6)
C22	0,0296(10)	0,4757(9)	0,8047(5)	0,152(4)
O2	0,2367(6)	0,0725(10)	0,1799(5)	0,271(5)
C23	0,2889(18)	-0,006(2)	0,0116(10)	0,407(15)
C24	0,0487(18)	0,0930(13)	0,1172(10)	0,262(9)
C25	0,1984(13)	0,0614(16)	0,0993(10)	0,237(7)
H5A	0,203(7)	0,448(6)	0,595(5)	0,13(2)

EK-2 Moleküllere Ait Termal Parametreler

Çizelge E1.2. Model-1'e ait termal parametreler

HF (Elektronik enerji) (E_{elek})	-1201,2184345	
Sıfır Nokta Düzeltmesi (Z.P.E)	0,423140 (Hartree/Particle)	
Termal Enerji Düzeltmesi	0,445984	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$
Termal Entalpi Düzeltmesi (T.C.E.)	0,446928	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT
Termal Gibbs Serbest Enerji düzeltmesi	0,367931	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT - TS
Elektronik Enerji ve Sıfır Nokta Enerjisi Toplamı	-1200,795295	$E_0 = E_{\text{elek}} + \text{Z.P.E.}$
Elektronik Enerji ve Termal Enerjilerin Toplamı	-1200,772451	$E = E_0 + E_{\text{it}} + E_{\text{dön}} + E_{\text{öte}}$
Elektronik Enerji ve Termal Entalpilerin Toplamı	-1200,771507	$H = E + RT$
Elektronik Enerji ve Termal Serbast Enerjilerin Toplamı	-1200,850503	$G = H - TS$

Çizelge E1.3. Model-2'e ait termal parametreler

HF (Elektronik enerji) = E_{elek}	-1660,81267	
Sıfır Nokta Düzeltmesi = Z.P.E	0,413362 (Hartree/Particle)	
Termal Enerji Düzeltmesi	0,437511	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$
Termal Entalpi Düzeltmesi = T.C.E	0,438456	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT
Termal Gibbs Serbest Enerji düzeltmesi	0,355199	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT - TS
Elektronik Enerji ve Sıfır Nokta Enerjisi Toplamı	-1660,399308	$E_0 = E_{\text{elek}} + \text{Z.P.E.}$
Elektronik Enerji ve Termal Enerjilerin Toplamı	-1660,375159	$E = E_0 + E_{\text{it}} + E_{\text{dön}} + E_{\text{öte}}$
Elektronik Enerji ve Termal Entalpilerin Toplam	-1660,374214	$H = E + RT$
Elektronik Enerji ve Termal Serbast Enerjilerin Toplamı	-1660,457471	$G = H - TS$

Ek-2 Devam

Çizelge E1.4. Model-3'e ait termal parametreler

HF (Elektronik enerji) = E_{elek}	-1315,744498	
Sıfır Nokta Düzeltmesi = Z.P.E	0,455616 (Hartree/Particle)	
Termal Enerji Düzeltmesi	0,481137	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$
Termal Entalpi Düzeltmesi = T.C.E	0,482081	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT
Termal Gibbs Serbest Enerji düzeltmesi	0,396491	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT - TS
Elektronik Enerji ve Sıfır Nokta Enerjisi Toplamı	-1315,288882	$E_0 = E_{\text{elek}} + \text{Z.P.E.}$
Elektronik Enerji ve Termal Enerjilerin Toplamı	-1315,263362	$E = E_0 + E_{\text{it}} + E_{\text{dön}} + E_{\text{öte}}$
Elektronik Enerji ve Termal Entalpilerin Toplamı	-1315,262417	$H = E + RT$
Elektronik Enerji ve Termal Serbest Enerjilerin Toplamı	-1315,348008	$G = H - TS$

Çizelge E1.5. Model 4'e ait termal parametreler

HF (Elektronik enerji) = E_{elek}	-1430,259544	
Sıfır Nokta Düzeltmesi = Z.P.E	0,487526 (Hartree/Particle)	
Termal Enerji Düzeltmesi	0,515979	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$
Termal Entalpi Düzeltmesi = T.C.E	0,516923	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT
Termal Gibbs Serbest Enerji düzeltmesi	0,425026	Z.P.E + E_{it} + $E_{\text{dön}}$ + $E_{\text{öte}}$ + RT - TS
Elektronik Enerji ve Sıfır Nokta Enerjisi Toplamı	-1429,772018	$E_0 = E_{\text{elek}} + \text{Z.P.E.}$
Elektronik Enerji ve Termal Enerjilerin Toplamı	-1429,743565	$E = E_0 + E_{\text{it}} + E_{\text{dön}} + E_{\text{öte}}$
Elektronik Enerji ve Termal Entalpilerin Toplamı	-1429,742621	$H = E + RT$
Elektronik Enerji ve Termal Serbest Enerjilerin Toplamı	-1429,834518	$G = H - TS$

EK-2 Devam

Çizelge E1.6. Model-5'e ait termal parametreler

HF (Elektronik enerji) = E_{elek}	-1892,381592	
Sıfır Nokta Düzeltmesi = Z.P.E	0,650425 (Hartree/Particle)	
Termal Enerji Düzeltmesi	0,687613	$Z.P.E + E_{it} + E_{dön} + E_{öte}$
Termal Entalpi Düzeltmesi = T.C.E	0,688558	$Z.P.E + E_{it} + E_{dön} + E_{öte} + RT$
Termal Gibbs Serbest Enerji düzeltmesi	0,571655	$Z.P.E + E_{it} + E_{dön} + E_{öte} + RT - TS$
Elektronik Enerji ve Sıfır Nokta Enerjisi Toplamı	-1891,731166	$E_0 = E_{elek} + Z.P.E.$
Elektronik Enerji ve Termal Enerjilerin Toplamı	-1891,693978	$E = E_0 + E_{it} + E_{dön} + E_{öte}$
Elektronik Enerji ve Termal Entalpilerin Toplamı	-1891,693034	$H = E + RT$
Elektronik Enerji ve Termal Serbest Enerjilerin Toplamı	-1891,809936	$G = H - TS$

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ÖLÇER, Elvan
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 12/02/1986 - Çorum
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (533) 301 71 59
E-posta : elbetolcer@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Tezsiz Y. Lisans	Atatürk Üniversitesi Fizik Öğretmenliği	2009
Lise	Çorum Anadolu Öğretmen Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2009-	Milli Eğitim Bakanlığına Bağlı Okullar	Öğretmen

Yabancı Dil

İngilizce