DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBON, AZOT VE BOR ATOMLARINDAN OLUŞAN 5 ÜYELİ HETEROSİKLİK HALKALARIN ELEKTRONİK YAPILARININ İNCELENMESİ

Çağdaş BOZGUN

Eylül, 2024

İZMİR

KARBON, AZOT VE BOR ATOMLARINDAN OLUŞAN 5 ÜYELİ HETEROSİKLİK HALKALARIN ELEKTRONİK YAPILARININ İNCELENMESİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Fizik Anabilim Dalı, Fizik Programı

Çağdaş BOZGUN

Eylül, 2024
İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

ÇAĞDAŞ BOZGUN tarafından **DOÇ.DR. RESUL SEVİNÇEK** yönetiminde hazırlanan **"KARBON, AZOT VE BOR ATOMLARINDAN OLUŞAN 5 ÜYELİ HETEROSİKLİK HALKALARIN ELEKTRONİK YAPILARININ İNCELENMESİ"** başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Resul SEVİNÇEK

Danışman

Doç.Dr. Hande KARABIYIK

Jüri Üyesi

Doç.Dr. Gül YAKALI

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Okan FISTIKOĞLU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam süresince bana rehberlik eden ve değerli katkılarıyla yol gösteren Sayın danışmanım Doç.Dr. Resul Sevinçek'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin bilgi birikimi ve sabrı, tezimin bu noktaya ulaşmasında büyük bir rol oynamıştır.

Ayrıca, çalışma süresince bana her türlü desteği sunan ve yanımda olan sevgili eşime ve yakın çevreme sonsuz teşekkürlerimi iletmek isterim. Onların manevi destekleri, bu süreci daha katlanılabilir ve verimli kılmıştır.

Bu tez, tüm bu desteklerin bir ürünü olarak ortaya çıkmıştır ve bu katkılara olan minnettarlığımı ifade etmekten onur duyarım.

Çağdaş BOZGUN

KARBON, AZOT VE BOR ATOMLARINDAN OLUŞAN 5 ÜYELİ HETERO SİKLİK HALKALARIN ELEKTRONİK YAPILARININ İNCELENMESİ

ÖZ

Hetero siklik moleküller, organik kimyanın önemli bir bileşenini oluşturur ve biyolojik ile kimyasal sistemlerde çeşitli roller üstlenir. Bu moleküllerin kimyasal reaktiviteleri ve polarite özellikleri, uygulama alanlarını belirlemede kritik öneme sahiptir. Özellikle, karbon, azot ve bor atomlarından oluşan beş üyeli hetero siklik moleküller, ilaç endüstrisi, tarım kimyasalları ve malzeme bilimi gibi alanlarda yaygın olarak kullanılan önemli bileşiklerdir.

Bu çalışmada, bor, azot ve karbon atomlarından oluşan beş üyeli hetero siklik bileşiklerin olası tüm halkalı kombinasyonlarının geometri optimizasyonları yapılmıştır. Geometri optimizasyonu sonucunda bozulan, halka açılması olan ve frekans hesabında negatif frekans gözlenen geometriler ele alınmamış, negatif frekansa rastlanmayan moleküller ile hesaplamalara devam edilmiştir. Optimize geometriler üzerinden elektronik yapıları ve dipol momentleri belirlenmiştir. Ayrıca, öncül moleküler orbitalleri (HOMO-LUMO) ve bu moleküler orbitallere bağlı elektronik özellikler incelenmiştir. Sonrasında, biyolojik aktivite çalışmalarında sıklıkla kullanılan in silico testi Way2Drugs'un maddeler için aktivite spektrumu tahmini (PASS) yapılmıştır. Bu sonuçlar ile ele alınan moleküllerin dipol momentleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Dipol moment kıyaslanması yapılabilmesi için birim yük başına dipol moment kavramı tanımlanmış ve biyolojik aktivite ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmadaki tüm hesaplamalar Gaussian09 paket programı ile Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak Becke'nin üç parametreli B3LYP fonksiyoneli ve optimizasyon için 6-311G; diğer hesaplamalar için 6-311++G(d,p) baz setleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. In silico hesaplar için de Way2drug PASS uygulaması kullanılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hetero siklik, dipol moment, DFT, Homo-Lumo

INVESTIGATION OF ELECTRONIC STRUCTURES OF 5-MEMBERED HETEROCYCLIC RINGS CONSISTING OF CARBON, NITROGEN AND BORON ATOMS.

ABSTRACT

Heterocyclic molecules form an important component of organic chemistry, performing a variety of roles in biological and chemical systems. The chemical reactivity and polarity properties of these molecules are critical in determining their application areas. In particular, five-membered heterocyclic molecules consisting of carbon (C), nitrogen (N) and boron (B) atoms are important compounds that have many biological activities and are widely used in fields such as the pharmaceutical industry, agricultural chemicals and material science.

In this study, geometry optimizations were first made for all possible cyclic combinations of five-membered heterocyclic compounds consisting of boron, nitrogen and carbon atoms. Geometries to which was distorted as a result of optimization, which had a ring opening, and negative frequencies were observed in the frequency calculation were not taken into consideration, and calculations were continued with molecules that did not have negative frequencies. Electronic structures and dipole moments were determined through optimized geometries. Moreover; frontier molecular orbitals (HOMO-LUMO) and electronic properties related to these frontier molecular orbitals were examined. Afterwards, activity spectrum estimation (PASS) was performed for the substances using the in silico test Way2Drugs, which is frequently used in biological activity studies. The relationship between these results and the dipole moments of the molecules considered was examined. In order to compare dipole moments, the concept of dipole moment per unit charge, Dipole/Charge was defined and the relationship between activity and dipole/charge was investigated. All calculations in the study were performed using Density Functional Theory with the Gaussian09 package program, using Becke's three-parameter B3LYP functional and 6-311G basis set for optimization; and 6-311++G(d,p) basis set for other calculations were used. Way2drug PASS application was also used for *in silico* calculations.

Keywords: Hetero cyclic, dipole moment, DFT, Homo-Lumo

İÇİNDEKİLER

Sayfa

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU ii
TEŞEKKÜR iii
ÖZ iv
ABSTRACT v
İÇİNDEKİLER vi
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
TABLOLAR LİSTESİ xi

BÖLÜM BİR - GİRİŞ 1

1.1 TezHakkında 1
1.2 Amaç 1

BÖLÜM İKİ - GENEL BİLGİLER 3

2.1 Siklik Yapılar: 3
2.2 Homo Siklik Yapılar: 3
2.3 Hetero Siklik Yapılar: 4
2.4 İlgili Atomlar 5
2.4.1 Karbon (C): 5
2.4.2 Azot (N): 6
2.4.3 Bor (B): 6

BÖLÜM ÜÇ - YÖNTEM VE VERİ ANALİZİ 7

3.1 Yöntem 7
3.1.1 Moleküler Modellemede Enerji Hesaplamaları: 7
3.1.1.1 Kuantum Mekaniği Temelli Yöntemler: 7
3.1.1.1.1 Hartree-Fock (HF) Teorisi: 8
3.1.1.1.2 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT): 8
3.1.1.1.3 Moleküler Orbital Teorisi (MO Teorisi) 9
3.1.2 Yarı-Empirik Yöntemler: 9

3.1.2.1 MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) 9
3.1.2.2 AM1 (Austin Model 1) ve PM3 (Parametric Method 3) 9
3.1.2.3 Moleküler Mekanik Yöntemler 10
3.1.3 Potansiyel Enerji Yüzeyi: 11
3.1.4 Geometri Optimizasyonu: 11
3.1.5 Moleküler Orbitaller 14
3.1.6 Öncül Moleküler Orbitaller HOMO-LUMO 15
3.2 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisine Genel Bakış 16
3.2.2 Hohenberg-Kohn Teoremleri 17
3.2.3 Khon-Sham Teoremi 18
3.2.4 Değiş-Tokuş Korelasyon Enerjisi 19
3.2.5 LDA (Yerel Yoğunluk Yaklaşımı) 20
3.2.6 GGA (Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı) 20
3.2.7 Hibrit Fonksiyoneller 21
3.2.8 B3LYP (Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr) fonksiyoneli 22
3.2.9 Baz Setler 23
3.2.10 Biyolojik Aktivite Hesapları 24

BÖLÜM DÖRT -SONUÇLAR VE ÖNERİLER 38

KAYNAKLAR 39

EKLER 42
EK 1: -B-N-C=C-N- Sonuç molekülünün a-b-c kombinasyonlarının koordinatları 42
EK 2: -B-N=C-C=N- Sonuç molekülünün a-b kombinasyonlarının koordinatları 43
EK 3: -N-B-C-C-B Sonuç molekülünün a-b-c kombinasyonlarının koordinatları 43
EK 4: -N-B-C=C-B- Sonuç molekülünün a-b-c kombinasyonlarının koordinatları 44
EK 5: -B-C-N=N-N- Sonuç molekülünün a-d kombinasyonlarının koordinatları 45

EK 6: -B-C-N=C-N- Sonuç molekülünün a-c-d kombinasyonlarının koordinatları 46
EK 7: -B-C=N-N-N- Sonuç moleküllünün a-b-c-d-e-f kombinasyonlarının koordinatları 47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1 Homo siklik yapı örnekleri 3

Şekil 2 5 üyeli ve 6 üyeli bazı hetero siklik yapı örnekleri 4

Şekil 3 Karbon atomunun hibritleşme çeşitleri..... 5

Şekil 4 Azot atomunun hibritleşme şekilleri..... 6

Şekil 5 Bor atomunun hibritleşme şekli 6

Şekil 6 Hesaplama adımları 25

Şekil 7 Molekül tasarımı.....26

Şekil 8 Bazı tasarım molekül örnekleri 26

Şekil 9 Başlangıç atomu bor olan tasarım moleküllerinin kombinasyonları ve etiketlenmesi.....28

Şekil 10 -B-N-C=C-N-a sonuç molekülü 28

Şekil 11-B-N-C=C-N-b sonuç molekülü 29

Şekil 12 -B-N-C=C-N-c sonuç molekülü 29

Şekil 13 -B-N=C-C=N-a sonuç molekülü 29

Şekil 14 -B-N=C-C=N-b sonuç molekülü 29

Şekil 15 -N-B-C-C-B-a sonuç molekülü 29

Şekil 16 -N-B-C-C-B-b sonuç molekülü 30

Şekil 17 -N-B-C-C-B-c sonuç molekülü 30

Şekil 18 -N-B-C=C-B-a sonuç molekülü 30

Şekil 19 -N-B-C=C-B-b sonuç molekülü 30

Şekil 20 -N-B-C=C-B-c sonuç molekülü 30

Şekil 21 -B-C-N=N-N-a sonuç molekülü 31

Şekil 22 -B-C-N=N-N-d sonuç molekülü 31

Şekil 23 -B-C-N=C-N-a sonuç molekülü 31

Şekil 24 -B-C-N=C-N-c sonuç molekülü 31

Şekil 25 -B-C-N=C-N-d sonuç molekülü 31

Şekil 26 -B-C=N-C-N-a sonuç molekülü 32

Şekil 27 -B-C=N-C-N-b sonuç molekülü 32

Şekil 28 -B-C=N-C-N-c sonuç molekülü 32

Şekil 29 -B-C=N-C-N-d sonuç molekülü 32

Şekil 30 -B-C=N-C-N-e sonuç molekülü 32

Şekil 31-B-C=N-C-N-f sonuç molekülü 33

Şekil 32 Grafiklerin düşey kesitleri, oluşturulan Dipol moment/yük bilgisini, yatay eksenlerinde ise aktif olma olasılık sayıları Pa≥0,7 değerleri. 36

Şekil 33 Sonuç molekülerin bölgesel yoğunluk grafiği 37

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1 Sonuç moleküllerinin kombinasyonlarına göre Pa≥0,7 ve yük değerleri. 33

Tablo 2 Sonuç moleküllerinin kombinasyonlarına göre Pa≥0,7 değerlerine göre Dipol moment ve Dipol moment/ Yük değerleri.....34

BÖLÜM BİR
GİRİŞ

1.1 Tez Hakkında

Bu çalışmasının daha anlaşılır hale getirilmesi amacıyla, konuyla ilgili bazı hatırlatıcı bilgiler derlenmiş ve kullanılan programlar ile ilgili kullanım yöntemleri ve seçilen metotları açıklanmıştır. Sıralanan konu başlıkları hakkında daha detaylı bilgi için ilgili satırda bulunan atıflar ve açıklamalara başvurulabilir. Çalışma sürecinde önceden belirlenmiş bazı kriterler ve işleyiş algoritması anlatılmıştır. Tasarlanan algoritmanın uygulanmasıyla elde edilen verilerle ilişkili olarak, daha sonra Dip-Mom/Yük- Pa tanımı yapılarak korelasyon araştırması yapılmıştır.

1.2 Amaç

Literatürde hetero siklik yapılar hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hetero siklik yapıların içinde barındırdığı atom ve bu atomların molekül içinde farklı kombinasyonları ile birlikte bağ yapıları moleküler özelliklerini ve kullanım alanlarını çeşitlendiği bilinmektedir. Çoğu çalışmalarda, molekül yapısını anlamak ve analiz etmek için kullandıkları hesaplama yaklaşımları farklılık göstermektedir.

Bu yaklaşımlardan bazılarını kullanarak temelde elde edilen veriler ışığında tüm kombinasyonlar arasındaki bu veriler arasında anlamlı bir kavram oluşturma amaçlanmıştır. Kavramlar arasında ki korelasyonlar belirlenen hetero yapılar ile genelleştirilebilir bir model oluşturma düşüncesi çalışmanın ana motivasyonunu oluşturmaktadır.

İn silico yaklaşımlarından Gauss View 6.0.16 programı kullanılarak moleküller kendini tekrar etmeden tasarlanmış ve belirli eleme şartlarının sonucunda, eldeki veriler ışığında sıklıkla başvurulan PASS online platformu üzerinden tasarlanan moleküllerin üzerinden Pa değerleri incelenmiştir. Pa değerlerinin bir olasılık ölçeği olduğu unutulmadan, platform üzerinden $Pa \geq 0,7$ değerleri dikkate alınmıştır. Platform üzerindeki kıyaslama sonucunda tekrardan tasarlanan molekülün dipol moment, HOMO-LUMO bant genişliği, moleküler yük miktarı, moleküller hacim arasındaki veriler oluşturulmuştur.

Bu kavram; Dip-Mom/Yük- Pa≥0,7

Çalışmanın sonuçları, hetero siklik bileşiklerin kimyasal ve biyolojik özelliklerinin anlaşılmasına ve gelecekteki araştırmalarda bu tür bileşiklerin tasarımına rehberlik etmek amacıyla kolaylık sağlaması amaçlanmıştır.

BÖLÜM İKİ
GENEL BILGILER

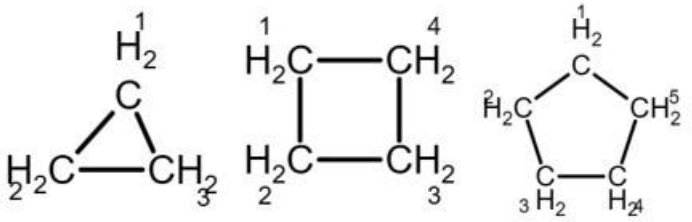
Çalışmada incelenen yapıların içinde barındırdığı atomlar hakkında kısa ve hatırlatıcı bilgi verilmesi uygun görülmüştür. İncelenen atomların oluşturdukları yapıları inceleme sebeplerimizde bu bağlamda daha anlaşılır olacaktır.

2.1 *Siklik Yapılar:*

Organik kimyadaki siklik yapılar, moleküllerdeki atomların belirli bir düzen içinde halka oluşturduğu yapıları ifade eder (Solomons T. W., 2016). Bu yapılar, atomların birbirleriyle belirli bağlar kurarak halka şeklinde birleştiği kimyasal bileşiklerdir. Siklik yapılar, doğada yaygın olarak bulunur ve organik kimyanın önemli bir alanını oluşturur. Siklik yapılar, halka içindeki atomların cinsine, atomların halka içindeki dizilimine ve halkanın büyüklüğüne göre farklılık gösterebilir. Örneğin, siklik yapılar karbon atomlarından oluşabileceği gibi, farklı atomlar da içerebilir. Siklik yapılar, halka içindeki atomların bağlanma durumu ve sayısına göre çeşitli türlerde olabilir.

2.2 *Homo Siklik Yapılar:*

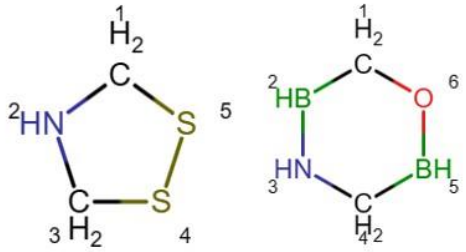
Homo siklik yapılar, tek bir atomun bir halka içinde birden fazla kez bulunduğu, yani aynı türden atomların tekrarlayan bir şekilde bir araya geldiği yapılar olarak tanımlanır (Solomons T. W., 2016). Bu yapılar genellikle karbon atomlarından oluşur ve halka içindeki atomların bağlanma şekli ve sayısına göre farklılık gösterebilir (Solomons T. W., 2016). Homo siklik yapılar, genellikle karbon atomlarının halka içinde bağlanma şekline göre isimlendirilir. Örneğin, literatürde siklobütan olarak adlandırılan dört karbonlu bir halka, tek bir atom türünden oluşan bir homo siklik yapı örneğidir (Bruice, 2017).



Şekil 1 Homo siklik yapı örnekleri

2.3 *Hetero Siklik Yapılar:*

Hetero siklik yapılar en az 3 atomdan oluşmuş ve bu atomların kapalı çevrim oluşturarak bir halka benzeri yapı oluşturma durumudur. Halka içinde bulunan atomların sayısı, atom çeşitliliği, halkaya bağlanma bölgeleri değiştikçe molekülün reaktivitesi, polaritesi, biyolojik özellikleri gibi birçok özelliğini etkilemekte ve molekül çeşitliliği sayesinde farklı sektörlerde kullanım alanları yaratmaktadır (Joule, 2010).



Şekil 2 5 üyeli ve 6 üyeli bazı hetero siklik yapı örnekleri

DNA ve RNA'nın yapısında olan pürin ve pirimidin, hetero siklik bileşiklerin örnekleridir. Ayrıca, birçok antibiyotik ve anti fungal ilaç da hetero siklik yapılar içermektedir (Berg, 2015).

Literatür de hetero siklik moleküller ile ilgili birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların genel ortak özellikleri:

- Yapısal Çeşitlilikleri
- Sentez Yöntemleri
- Biyoaktivite ve ilaç tasarımları
- Spektroskopik ve teorik çalışmalar
- Malzeme bilimi ve uygulamaları olarak sıralanabilir.

Bilindiği üzere periyodik cetvelde şimdilik 118 adet atom bulunmaktadır. Bu atomların bağ yapabilme yeteneklerinin yanı sıra belli şartlar altında birbirleri ile bağ oluşturması, molekül kombinasyonlarının artmasına bu da farklı fiziksel-kimyasal-biyolojik özellikler sergilemesine sebep olmaktadır.

Bu çeşitliliğin belirlenmesinde birçok farklı kavramlar vardır. Bunlar:

- Reaktivite
- Elektronik özellikler
- Asitlik ve Bazlık
- Optik ve Elektronik özellikler
- Stabilite olarak sıralanabilir.

Bu kavramların modellenmesinde, tanımlanmasında ve anlaşılmasında kullanılan birçok hesaplama teknikleri mevcuttur. Ancak bu hesaplama tekniklerinin çeşitliliği, hesaplama tasarımlarında atomların ve moleküllerin sınırlı bölgeleri hakkında, deneysel sonuçlar ile kıyaslandığında doğruluğu farklı sonuç vermektedir. Molekülün büyüklüğü, atomların bağ durumları, hetero yapıların çeşitliliği artıkça kullanılan hesaplama yöntemleri, moleküllerin farklı yönlerini incelemek için birbirleri ile entegre kullanılarak daha kapsamlı bir analiz sağlamaktadır.

2.4 *İlgili Atomlar*

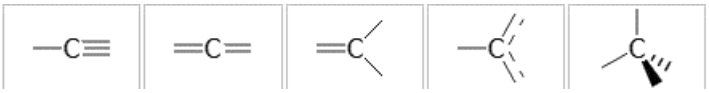
Bu tez çalışmasında karbon (C), azot (N), bor (B) ve hidrojen atomları kullanılmıştır. Bu atomların kimyasal özellikleri kısaca aşağıdaki gibidir.

2.4.1 Karbon (C):

Atom numarası 6 olan karbon elementi periyodik cetvelin dördüncü grubunda yer almaktadır. Bağ yapma şekilleri ve canlı sistemlerde bulunması özelliği ile bu element hakkında yapılan çalışmaların çeşitliliğini ilgi çekici hale getirmiştir.

Çok yönlü olan bu element organik yapıların dışında bir çok sentetik bileşiklerin yapısında da mevcuttur (Solomons T. W., 2016).

Karbon atomunun normal şartlar altında bağ çeşitliliği aşağıdaki gibidir.



Şekil 3 Karbon atomunun hibritleşme çeşitleri

2.4.2 Azot (N):

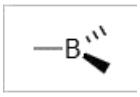
Dünyanın hava kütlesinde, oransal olarak en fazla bulunan bu element periyodik cetvelin beşinci grubunda yer almaktadır. Organik ve inorganik bileşiklerin yapısında rol oynaması sayesinde literatürde geniş bir çalışma sahasına sahiptir. DNA ve RNA yapı taşlarında da bulunan elementin, normal şartlar içinde dört farklı şekilde bağ durumu vardır (Brown T. L., 2018).



Şekil 4 Azot atomunun hibritleşme şekilleri

2.4.3 Bor (B):

Atom numarası 5 olan bor elementi, doğada azot ve karbon elementleri ile kıyaslandığında az miktarda bulunmaktadadır. Doğada saf halde bulunurluğu az ve laboratuvar şartlarında elde edilme süreçleri zor olduğundan dolayı bor ile ilgili çalışmalar uzun süredir kısıtlı olmuştur. Yarı metal özelliğine sahip bu element yaptığı bağlarda genellikle elektron verme eğilimi göstermektedir (Greenwood, 1997). Geniş bir kullanım alanına sahip olmasına karşın, bazı özel durumlarda biyolojik aktivitesi özelliğinin bulunması sayesinde ayrıca ilgi çekici bir elementtir.



Şekil 5 Bor atomunun hibritleşme şekli

BÖLÜM ÜÇ
YÖNTEM VE VERİ ANALİZİ

3.1 Yöntem

Bu tez çalışmasında tamamen kuantum mekaniksel hesaplamalar kullanılmıştır. Kuantum mekaniksel hesaplama deyince akla birden çok yöntem gelmektedir. Biz tezimizde Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) kullandık.

Kuantum mekaniksel hesaplamaları anlayabilmek için öncelikle enerji hesabı anlatılacak, bu hesaplamanın nasıl yapıldığı anlatılırken yöntemin ayrıntıları açıklanacaktır.

Tez çalışması boyunca hesaplama yapılan moleküller deneysel olarak elde edilmemiş olup, belirli molekül grubunun temsilini ifade etmektedir. Deneysel veriler kullanılmadan hesaplama ile sonuçlar bulunup yorumlandığı için, yapılan hesaplamalar *Moleküler Modelleme* ifadesi ile betimlenmiştir.

3.1.1 Moleküler Modellemede Enerji Hesaplamaları:

Teorik olarak konumları ve türleri bilinen atom kümelerinin enerjilerinin belirlenmesi için uygun bir yöntem belirlenebilirse, bu yöntem istenilen kuramsal denklemler yardımıyla hesaplanabilecektir. Böylece enerji hesaplama yöntemimiz genel-geçer olacak, yöntemimiz belirli olacaktır. Sonuçta da elde edilen enerji hesabı sonuçları ile incelenen gruplar arasında yargıya varılabilecektir.

Bu tez çalışmasında kuantum mekaniksel hesaplama yöntemleri ile hesaplamalar yapıldığı için burada moleküler modellemede kullanılan enerji hesaplamaları yöntemlerinden kuantum mekaniksel hesaplamalar anlatılacaktır.

3.1.1.1 Kuantum Mekaniği Temelli Yöntemler:

Kuantum mekaniği denilince ilk akla gelen dalga denklemi formu olan Schrödinger denklemidir. Biz de enerji hesabını anlatırken öncelikle Schrödinger dalga denkleminden yola çıkılarak elde edilen yöntem olan Hartree – Fock teorisini ele alacağız.

3.1.1.1.1 Hartree-Fock (HF) Teorisi:

İlgili yapının toplam enerjisini indirgemek için, yapı içindeki elektronların dalga fonksiyonlarını kullanan bir yaklaşımdır (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017). Kurgusu, yapı içindeki yerel olarak belli bir potansiyel enerji altındaki minimum enerjili elektronların konumunu belirlemeye çalışır. Bunu yapmak için öncelikle sistemdeki elektronların fonksiyonlarını tanımlaması gerekmektedir. Belirlenen her bir elektronun dalga fonksiyonu ile yapı içerisindeki parçacıklar ile arasında ki potansiyel enerjisi ve etkileşimlerini araştırır (Levy, Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy., 1998). Bu hesabı yaparken sistemin enerjisini en aza indiren elektron konfigürasyonu için birbirini tekrar eden işlem basamaklarını gerçekleştirir (ATKINS', 2006, s. 250-260). Her bir elektron çekirdek ile doğrudan etkileşim halinde ancak ilgili elektron, moleküldeki diğer elektronlar ile ortalama bir değer olarak etkileşim halindedir. Zıt spinli elektronun sistemi nasıl etkileyeceğini ihmal ederek hesap yapar (Foresman, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 2015).

Avantajları: Elektron-elektron etkileşimlerini hesaba katarak sonuçlar verir.

Dezavantajları: Hesaplama açısından maliyetlidir ve bazı korelasyon etkilerini göz ardı eder.

3.1.1.1.2 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT):

Çok parçacıklı sistemlerin çözümünde probleme yaklaşımlar yaparak sonuç elde etmeyi amaçlayan kuantum mekaniksel tabanlı yöntemlerden başka bir tanesidir. Yapıda, birim hacim başına düşen elektron sayısını (elektron yoğunluğu) tasarlayarak tüm sistem üzerinde tarama yapar. Yapıdaki minimum enerji formlarını tespit ederek sonuç molekülün toplam enerjini hesaplamaktadır (Foresman, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, 2015).

Avantajlar: Hesaplama süresi daha kısadır ve büyük sistemler için uygundur.

Dezavantajlar: Bazı durumlarda doğru olmayan sonuçlar verebilir, özellikle van der Waals etkileşimleri gibi zayıf etkileşimleri hesaba katmakta zorluk yaşar.

3.1.1.1.3 Moleküler Orbital Teorisi (MO Teorisi)

Atomik orbitallerin birbirleriyle etkileşimlerini ve sonucunda oluşan molekül orbitalleri açıklayan bir teoridir. Bu teori, özellikle kovalent bağları anlamada oldukça başarılıdır. Elektronların bulunma olasılığının en fazla olduğu hacimsel bölgelere "orbital" denir (Atkins P. &., Physical Chemistry , 2010). Moleküler orbital teorisi, bu orbitallerin oluşumunu ve moleküllerin elektronik yapısını açıklamak için kullanılır.

Avantajlar: Kimyasal bağların yapısını ve enerji seviyelerini belirlemede etkilidir.

Dezavantajlar: Büyük sistemler için hesaplama maliyetlidir.

3.1.2 ***Yarı-Empirik Yöntemler:***

3.1.2.1 MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)

Moleküllerin elektronik yapısını tahminlemek için, atomik orbital ve moleküler orbital enerji hesaplamaları yapar. Diatomik örtüşmeyi ihmal ederek hızlı hesaplama yapar (Thiel, Perspectives on semiempirical molecular orbital theory, 1996).

Avantajlar: Daha hızlı ve büyük sistemler için uygundur.

Dezavantajlar: Doğruluğu kuantum mekanik yöntemlere göre daha düşüktür.

3.1.2.2 AM1 (Austin Model 1) ve PM3 (Parametric Method 3)

AM1 yarı ampirik yöntem, temel olarak diatomik yapıların örtüşmelerinin ihmaline dayanan bir yöntemdir. MNDO hesaplamalarında çok yakın atomların itme etkisini azaltmak için *çekirdek-çekirdek* etkileşim terimini kullanır (Jensen, İntroduction to Computational Chemistry, 2007).

PM3 (Parametric Methot 3):

AM1 ile aynı başlangıç denklemlerini kullanır. Ancak çekirdek-çekirdek itmelerinde farklı Gauss fonksiyonları kullanır. Yapıda optimizasyon için ayarlanabilir bir yaklaşım benimsemiştir (Thiel, Perspectives on semiempirical molecular orbital theory, 1996).

İki yöntemde hesaplama hızı ve kabul edilebilir doğruluk değer arasında bir denge sağlamada, çoğu yapıda sıkça kullanılmaktadır.

Avantajlar: Organik moleküller ve biyomoleküller için doğru sonuçlar verdiği için sıkça kullanılır.

Dezavantajlar: Parametreleştirme hataları nedeniyle bazı durumlarda doğruluk düşebilir.

3.1.2.3 Moleküler Mekanik Yöntemler

Klasik mekanik yöntemler, moleküler modelleme çalışmalarında atomlar ve moleküller arasındaki etkileşimleri modellemek için klasik fizik yasalarını kullanır (Schlick, 2010). Bu yöntemler, büyük sistemlerin hesaplamalarını daha hesaplanabilir hale getirir ve özellikle moleküler dinamik simülasyonlarında yaygın olarak kullanılır.

3.1.2.4 Moleküler Mekanik (MM)

Born-Oppenheimer yaklaşımını temel alarak tüm yapının kuvvet alanı ve potansiyel enerjini nükleer koordinatlara bağlı bir fonksiyon olarak modelleme yapar. Atomları tek bir parçacık olarak düşünüp, deneysel ve teorik hesap sonucu bir yarı çap atar. Molekülün potansiyel enerjisini belli bir kural bütünlüğünde bireysel enerji toplamları olarak düşünür (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017, s. 250-256).

Avantajlar: Çok büyük sistemler için uygundur ve hesaplama süresi çok kısadır.

Dezavantajlar: Kimyasal reaktiviteleri ve elektron geçişlerini hesaba katmaz.

3.1.2.5 Kuvvet Alanı (Force Field) Yöntemleri

Kuvvet alanı yöntemleri, molekülün en düşük enerji konformasyonunu bulmak için enerji minimizasyonu tekniklerini kullanır. Bu, molekülün kararlı yapılarını belirlemek için, bağ enerjisi, açı bükülmesi, torsiyon enerjisi, Van der Walls etkileşimleri, elektrostatik etkileşim parametrelerine bağlı olarak çalışır (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017, s. 245-260).

$$E_{Toplam} = E_{bağ} + E_{açı} + E_{torsiyon} + E_{van\ der\ Waals} + E_{Elektrostatik} \qquad (1)$$

Şeklinde hesaplanır.

Yaygın olarak kullanılan kuvvet alanları AMBER, CHARMM, OPLS ve GROMOS bulunur. Her biri farklı parametre setleri ve uygulama alanlarına sahiptir.

Kuvvet alanı yöntemleri, moleküler sistemlerin enerjilerini ve dinamik davranışlarını anlamak için sıklıkla kullanılmaktadır.

3.1.3 Potansiyel Enerji Yüzeyi:

Potansiyel Enerji Yüzeyi (PES), bir sistemin potansiyel enerjisinin, sistemin konfigürasyon uzayındaki farklı noktalara göre değişimini gösteren bir yüzeydir. Bu yüzey, özellikle kimya ve fizik alanlarında, moleküllerin ve atomların etkileşimlerini ve reaksiyon yollarını anlamak için kullanılır.

Bu yüzey, reaksiyon koordinatları boyunca enerji değişimlerini izleyerek, kimyasal reaksiyonların mekanizmalarını ve geçiş durumlarını anlamamıza yardımcı olur (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017).

3.1.4 Geometri Optimizasyonu:

Moleküler kuantum mekaniğinin en başarılı uygulamalarından biri moleküler geometrinin teorik olarak belirlenebilmesidir. Bir çok durumda ab-initio metotları kullanılarak, bağ uzunlukları deneysel değerlere ± 0.02 Angstrom ve bağ açıları deneysel değerlere ± 50 yaklaşıklıkla hesaplanabilmektedir Molekül içindeki elektronların koordinatları, atomların dizilişlerine, atomların dizilişleri de molekül geometrisine bağlıdır (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017). Bu nedenle molekül enerjisinin hesaplanmasında molekül geometrisinin önemi büyüktür.

Molekül geometrisindeki küçük değişiklikler bile, molekülün enerjisini etkiler. Geometri optimizasyonun amacı molekülün en kararlı olduğu yani enerjinin minumum olduğu durumları belirlemektir.

Geometri optimizasyonu sonucunda, molekülün enerjisinin minimum olduğu atomik dizilişler elde edilir. Farklı molekül geometrilerinin, molekül enerjisi üzerindeki etkisi moleküle ait potansiyel enerji yüzeylerinin incelenmesi ile anlaşılır (Atkins P. &., Physical Chemistry, 2014).

Bir molekülün enerjisi çekirdeklerin konumlarının bir fonksiyonudur. Böyle bir fonksiyon molekül içindeki atomların bütün olası dizilişlerine karşılık gelen şekil potansiyel enerji yüzeyini tanımlar.

Potansiyel enerji yüzeyi molekül geometrisi ile enerjisi arasında matematiksel bir ilişki kurmaktadır. Potansiyel enerji yüzeyi üzerindeki her bir nokta, farklı bir geometriyi tanımlar (Atkins P. &., Physical Chemistry, 2014).

Genel Maksimum: Potansiyel enerji yüzeyinin en yüksek noktasıdır.

Yerel Maksimum: Potansiyel enerji yüzeyinin belli bir bölgesindeki en yüksek noktadır.

Genel Minimum: Potansiyel enerji yüzeyinin en yüksek noktasıdır.

Yerel Minimum: Potansiyel enerji yüzeyinin belli bir bölgesindeki en düşük noktadır.

Semer Nokta: Potansiyel enerji yüzeyi üzerinde bir yönde maksimum iken diğer yönde minimum olan noktadır.

Geometri optimizasyonunda amaç minimumları belirlemektir. Bir başlangıç geometrisi ile hesaplamaya başlanır. Daha sonra bu geometriye karşılık gelen enerji hesaplanır. Bu enerji potansiyel enerji yüzeyi üzerinde bir noktaya karşılık gelir. Sonra enerji gardyenti hesaplanarak enerjinin artış hızının minimum olduğu yönde potansiyel enerji yüzeyinde gidilecek yönelim belirlenir. Enerji gardyentinin büyüklüğüne bağlı olarak geometri değiştirilir (Atkins P. &., Physical Chemistry, 2014).

Enerji gradyenti R'ye göre sıfır oluncaya kadar devam edilir. Gradyentin sıfır olduğu nokta molekülün kararlı durumlarından birine karşılık gelir. Optimizasyon sonucunda geldiğimiz nokta moleküle ait kararlı durumu temsil eden minimumlar olabileceği gibi, ara ürünleri temsil eden saddle pointler de olabilir. Bu ikisini ayırt edebilmek için harmonik titreşim frekanslarının analizi yapılır. Molekülün kararlı durumlarında yani potansiyel enerji yüzeylerinin minimum noktalarına karşılık gelen durumlarda bütün frekanslar reel iken, eyer noktalarına karşılık gelen durumlarda bir tane imajiner frekans vardır.

Eğer üzerinde çalışılan molekülün birden çok yapısal izomeri veya konformasyonu yoksa geometri optimizasyonu ile molekülün en kararlı durumuna karşılık gelen atomik dizilişler kolaylıkla belirlenecektir.

Molekülün birden çok konformasyonu olması durumunda, konformasyonlara ait açık formüllerin bilinmesi gerekir. Açık formüller potansiyel enerji yüzeyleri üzerinde, ilgili konformasyonun minimumuna en yakın bölgeden optimizasyona başlamamızı sağlarlar. Ayrıca literatürde kimyacılar tarafından kullanılan ve belli bazı atomlar arasındaki bağ açılarını, bağ uzunluklarını ve dihedral açıları veren referans kartların kullanımı da optimizasyon başlangıcında uygun bir geometrinin belirlenmesinde yararlı olmaktadır.

Optimize edilmiş molekül geometrisi kullanılarak yapılan ab-initio enerji hesaplamalarıyla sistemin enerjisini minimum yapan dalga fonksiyonları elde edilir. Bu dalga fonksiyonları ile sisteme ait fiziksel özelliklerin beklenen değerleri hesaplanabilir.

Hesse Matrisi:

Hessian matrisi veya Hessian, skaler büyüklükte ki bir fonksiyonun veya skaler alanın ikinci dereceden kısmi türevlerinin kare matrisidir. Birçok değişkenin bir fonksiyonunun yerel eğriliğini tanımlar (Atkins P. &., Physical Chemistry, 2014).

Optimizasyonda Hesse:

Hessian matrisleri, Newton tipi yöntemlerde büyük ölçekli optimizasyon problemlerinde kullanılır, çünkü bunlar bir fonksiyonun yerel Taylor genişlemesinin ikinci dereceden teriminin katsayısıdır (Atkins P. &., Physical Chemistry, 2014).

Born-Oppenheimer Yaklaşımı:

Çok elektronlu atom ve moleküllerin için yazılan Schrödinger denkleminin çözümünü yapabilmek amacıyla bazı yaklaşımlar yapılmaktadır. Bu yaklaşımlardan bir tanesi Born-Oppenheimer Yaklaşımıdır. Born ve Oppenheimer yaklaşımına göre; nükleer hareketlerle, elektronik hareketler birbirinden ayrılır. Born-Oppenhimer yaklaşımına göre çekirdeğin kütlesi elektronlarınkinden çok büyük olduğundan

çekirdekler elektronlardan çok daha yavaş hareket ederler (Atkins P. v., 2011). Bu nedenle elektronlar sabit bir çekirdeğin alanında hareket eden parçacıklar olarak kabul edilebilir. Bu durumda Hamiltoniyen ifadesi içindeki çekirdeklerin kinetik enerjisi terimi ihmal edilebilir. Çekirdekler arasındaki etkileşme ise bir sabit kabul edilir. Hamiltoniyenin kalan terimleri elektronik hamiltoniyen olarak tanımlanır (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017, s. 89-95).

3.1.5 Moleküler Orbitaller

Moleküler Orbital Teorisi (MOT), kimyasal bağların ve moleküllerin elektron yapılarının açıklanmasında, *atomik orbitalleri* (AO'ların) birleşerek moleküler orbitalleri (MO'ları) oluşturduğunu öne sürer (Atkins P. v., 2011, s. 150-160). Bu orbitallerdeki elektronlar, tüm molekül boyunca delokalize olur. MOT, özellikle çok atomlu moleküllerin kimyasal bağlarını ve elektron dağılımını açıklamakta başarılıdır.

Atomik Orbitallerin Kombinasyonu:

Moleküller oluşurken, atomik orbitaller birleşir ve moleküler orbitalleri oluşturur.

Bu orbitaller bağ yapıcı (bonding), bağ yapmayan (nonbonding) ve bağ kırıcı (antibonding) olarak sınıflandırılır. Örneğin, iki atomik s orbitalinin birleşmesi sonucu bir bağ yapıcı (σ) ve bir bağ kırıcı (σ*) moleküler orbital oluşur (Atkins P. v., 2011, s. 150-180).

Bağ Yapıcı Orbitaller (Bonding Orbitals): Enerji seviyesi düşük ve elektronların varlığı bağın stabilitesini artırır.

Bağ Kırıcı Orbitaller (Antibonding Orbitals): Enerji seviyesi yüksek ve elektronların varlığı bağın stabilitesini azaltır. Bu orbitaller genellikle bir yıldız (*) işareti ile gösterilir.

Moleküler Orbital Diyagramları:

Moleküler orbital diyagramları, atomik orbitallerin neye göre birleştiğini ve enerji seviyelerini gösterir.

Diyagramlar, orbitallerin enerji seviyelerini ve elektron yerleşimlerini açıklar. Örneğin, diatomik hidrojen (H2) molekülünde, iki 1s orbitalinin birleşmesi sonucu bir σ (bağ yapıcı) ve bir σ* (bağ kırıcı) orbital oluşur.

Elektron Dağılımı ve Hund Kuralları:

Moleküler orbitallere elektron yerleşimi, atomik orbitallerde olduğu gibi Pauli Dışarlama Prensibi ve Hund Kuralları'na göre yapılır. Enerji seviyeleri düşük olan orbitaller öncelikli olarak doldurulur. Aynı enerji seviyesindeki orbitallerde elektronlar önce tek tek yerleştirilir ve sonra çiftlenir.

3.1.6 Öncül Moleküler Orbitaller HOMO-LUMO

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital):

HOMO, bir moleküldeki en yüksek enerjili dolu moleküler orbitaldir. Bu orbital, moleküldeki en dıştaki elektronları içerir ve bu elektronlar kimyasal reaksiyonlarda genellikle ilk etkileşime girenlerdir (Atkins P. v., 2011, s. 180-185).

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital):

LUMO ise, en düşük enerjili boş moleküler orbitaldir. Bu orbital, elektronların geçiş yapabileceği ilk boş enerji seviyesidir. Kimyasal reaksiyonlarda, HOMO'dan LUMO'ya elektron geçişi sıklıkla gerçekleşir (Atkins P. v., 2011, s. 180-185).

HOMO-LUMO Bant Boşluğu:

HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkına HOMO-LUMO bant boşluğu denir. Bu boşluk, bir molekülün kimyasal reaktivitesini ve kararlılığını belirlemede önemli bir etkendir. Küçük bir HOMO-LUMO boşluğu, molekülün daha reaktif olduğunu gösterir.

Uygulama Alanları:

Kimyasal Reaktivite: HOMO ve LUMO orbitalleri, bir molekülün hangi reaksiyonlara girebileceğini tahmin etmek için kullanılır.

Spektroskopi: HOMO-LUMO geçişleri, moleküllerin ışık absorpsiyon spektrumlarını belirler.

Materyal Bilimi: Organik yarıiletkenler ve fotovoltaik hücreler gibi alanlarda HOMO ve LUMO seviyeleri, malzemenin elektronik özelliklerini belirler

3.2 Yoğunluk Fonksiyonel Teorisine Genel Bakış

YFT, göreli olmayan zamandan bağımsız Schrödinger denklemlerini çözmek için kullanılan Ab initio yaklaşımlarına alternatif bir yaklaşımdır (Parr, 1994, s. 95-113). Ab initio çözümleri, söz konusu yapı içindeki dalga fonksiyonunu tek elektron dalga fonksiyonuna ayırabileceğini öngörür. Ancak bu yaklaşımda sistemde N tane elektron varsa, hareket parametreleri içinde 3N sürekli değişkenin uygulanacağı anlamına gelir. Bu sonuçta bize hareket parametrelerinin, 3N'e göre sistemi optimize etmemizi ifade eder. Ancak çok parametreli yapılarda, yapının kimyasal olarak aktif elektron aktifliği (elektron alma-verme) durumu bu tür yaklaşımların hesaplanmasını zorlaştırmakta ve sınırlamaktadır (Parr, 1994).

YFT hesaplamasının, asıl düşüncesi ilgili sistemin çözümlenmesini elektron yoğunluğunun fonksiyonu olarak ele almasıdır. Buda bir molekülün toplam enerjisini, elektron yoğunluğuna bağlı olarak, ilgili koordinatlarına göre hesaplanmasını sağlamaktadır. $E_{[p]}$ molekülün toplam enerjisi olmak üzere n elektron barındıran bir sistemin temel durum enerjisi aşağıda verilmiştir (Martin, 2004).

$$E[\rho] = E_K + E_{P;e,N} + E_{P;e,e} + E_{XC}[\rho] \qquad (2)$$

Burada; E_k*:* moleküldeki Elektronların toplam kinetik enerji, $E_{p,e,N}$*:* Elektron-çekirdek potansiyel enerjisi, $E_{p,e,e}$: elektron-elektron potansiyel enerjisi , $E_{xc[p]}$: Exchange enerjisi şeklinde ifade edilir. Elektron yoğunluğu, ilgili orbitallerdeki muhtemel tasarımları Kohn-Sham denklemlerine göre hesaplanır.

$$\left\{-\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla_i^2 - \sum_{j=1}^{N}\frac{Z_j e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{j1}} + \int\frac{\rho(r_2)e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{12}}dr_2 + V_{XC}(r_1)\right\}\psi_i(r_1) = \varepsilon_i\psi_i(r_1) \qquad (3)$$

Burada parantez içindeki terimler sırasıyla; kinetik enerji, elektron-çekirdek çekim potansiyel enerjisi, elektron-elektron itme enerjisi ve değiş-tokuş korelasyon potansiyelidir. Konuma bağlı yoğunluk ifadesi şöyle verilmektedir:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{N} |\psi_i(r)|^2 \qquad (4)$$

Değiş-tokuş korelasyon potansiyeli de değiş-tokuş korelasyon enerjisinin bu yoğunluğa göre türevi olarak tanımlanmaktadır.

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \qquad (5)$$

Khon-Sham denklemlerinde ilk adım elektron yoğunluğu hesaplanarak daha sonra değişim-korelasyon potansiyeli hesaplanır. Değişim-korelasyon enerjisinin fonksiyonel türevi, değişim-korelasyon potansiyeline eşittir.

Khon-Sham denklemlerinde ilk adım elekron yoğunluğu hesaplanarak daha sonra değişim-korelasyon potansiyeli hesaplanır.

$$E_{XC}[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_{XC}[\rho(r)]dr \qquad (6)$$

Yapılan hesaplamada kullanılan yöntem de elektron yoğunluk olasılığı ilgili orbitalde küçük değişimler ile sürekli olarak hesaplama yapılır. Bu hesaplamalar sonucunda değişim-korelasyon enerjisi sabit kalana kadar devam eder. Böylelikle muhtemel orbitaldeki ilgili elektron yoğunluğunun hakkında bilgisi verir.

3.2.2 Hohenberg-Kohn Teoremleri

Genel ifade ile Hohenberg-Khon teoremlerine göre elektron yoğunluğunun fonksiyoneli olan enerjinin minimizasyonundan, çok elektrona sahip moleküllerin taban durum bilgileri elde edilebilir.

1. Hohenberg-Kohn teoremine göre; durağan kuantum mekaniksel bir sistemin herhangi bir gözlenebilir niceliği sadece taban durum yoğunluğundan belirlenebilir (Levy, Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy, 1999).

2. Hohenberg-Kohn teoremine göre; dış potansiyel içinde bir sistemin tam taban durum yoğunluğunun, enerji fonksiyonelinin minimizasyonu ile bulunabileceğini ifade eder. Sistemin taban durumu dejenere değilse, verilen dış potansiyele karşılık gelen ve enerjiyi minimize ederek taban hal enerjisini veren tek bir yük yoğunluğu vardır (Levy, Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy., 1998).

3.2.3 Khon-Sham Teoremi

Kohn ve Sham, gerçek sistem ile aynı elektron yoğunluğuna sahip yardımcı etkileşmeyen bir sistemin varlığını düşünerek etkileşen sistemin elektron yoğunluğunu, etkileşmeyen sistemin tek elektron dalga fonksiyonları cinsinden yazılabileceğini ifade eder.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{N} |\psi_i(r)|^2 \qquad (7)$$

Kohn-Sham teoremine göre toplam enerji fonksiyoneli minimizasyonundan sistemin taban durumu ve dolayısıyla taban durum yoğunluğu ile enerjisi elde edilebilir. Bunun için denklem setinin öz uyumlu çözümleri yapılmalıdır.

Bu toplam enerji denklemindeki minimizasyondan tek elektron için Khon-Sham denklemi aşağıdaki gibi olmaktadır.

$$\left\{-\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla_i^2 + V_d(r) + V_H(r) + V_{XC}(r)\right\}\psi_i(r) = \varepsilon_i\psi_i(r) \qquad (8)$$

ε_i denklemde Khon-Sham özdeğerini temsil etmektedir. Hamiltoniyendeki her terim yoğunluğun fonksiyonu olarak ifade edilir.

Burada Hartree potansiyeli;

$$V_H(r) = e^2 \int dr \frac{\rho(r)}{|r - r'|} \qquad (9)$$

Değiş-tokuş korelasyon enerjisi;

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta\rho} \qquad (10)$$

Şeklinde ifade edilir.

Ancak burada değiş-tokuş enerjisini kesin olarak belirleyemeyiz. Bunun sebebi, enerji formunun tam olarak çözümlenememesindendir. Yoğunluk fonksiyonel teorisinde (YFT), değiş-tokuş korelasyon enerjisi, elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade edilir. Ancak, bu fonksiyonun tam formu karmaşıktır ve genellikle analitik olarak ifade edilmesinde zorluklar vardır (Parr, 1994, s. 95-110).

Bu yüzden molekül hesaplamalarında bazı yaklaşımlar kullanılmaktadır.

Khon-Sham denklemi öz uyumlu hesaplama ile çözülmektedir. Bunun bir algoritması vardır.

1. adımda Deneme yük yoğunluğu $\rho(r)$ bulunur.

2. adımda V_h ve V_{xc} potansiyelleri bulunur.

3. adım Hamiltoniyen matrisi oluşturularak köşegenleştirilir. Tüm sistem için Khon-Sham denklemi çözülür.

4. adım elde edilen dalga fonksiyonu çözümünden yeni yoğunluk hesaplanır.

5. adım yeni yük yoğunluğu ve eski yük yoğunluğu arasındaki farkın başlangıçta belirlenen hassasiyetin daha büyük olması durumunda yeni yük yoğunluğundaki 4. Adıma gidilir ve işlemler yeniden yapılır. Ancak farkın küçük olması durumunda işlemler bitirilerek öz uyumlu hesap tamamlanır. Bu hesapların asıl nedeni V_h ve V_{xc} potansiyellerini doğru şekilde bulmak için yapılır.

6. Adım sistemin toplam enerjisi hesaplanır.

3.2.4 Değiş-Tokuş Korelasyon Enerjisi

Parr ve Yang'ın *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules* adlı kitabında, değiş-tokuş korelasyon enerjisi, elektronların birbirleriyle olan etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin toplam enerjiye katkılarını hesaba katmak amacıyla tanımlanan bir terimdir. Bu enerji, değiş-tokuş enerjisi ve korelasyon enerjisi olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Değiş-tokuş enerjisi, Pauli dışarlama ilkesine bağlı olarak, elektronların aynı kuantum durumunda yer alma olasılığını azaltırken, korelasyon

enerjisi, elektronların birbirlerinden kaçınma eğilimlerini ifade eder (Parr, 1994, s. 75-90).

3.2.5 LDA (Yerel Yoğunluk Yaklaşımı)

YFT hesaplamalarında, incelenen sistemdeki elektron yoğunluğunu bölgesel olarak, homojen davrandığı kabulünü yapar (Parr, 1994, s. 75-90). Bu koşul ile homojen elektron gazının enerji fonksiyoneli ile sistemin tamamının enerjisi hesaplanır. Ancak bu idealleştirilişmiş yaklaşımda, gerçek değer ile hesaplanan değerler arasında sapmanın olacağı gerçeğini değiştirmez. Genellikle bu yaklaşım küçük moleküllerde daha başarılı olabilir. LDA ile değiş-tokuş korelasyon enerjisi yapılarak sistem çözümlenmeye çalışılır.

DFT hesaplamalarında sıklıkla kullanılan LDA yaklaşımlarının sapma ihtimaline ek olarak büyük sistemlerde GGA yaklaşımları hesap yapıldığında, doğruluğu yüksek sonuçlar elde edilebilir.

3.2.6 GGA (Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı)

LDA'nın aksine elektron yoğunluğunun ilgili molekülde nasıl değiştiğini dikkate alarak değiş-tokuş korelasyon enerjisini hesaplamaya çalışan bir yaklaşımdır.

Gradyan Yaklaşımı (GGA), yoğunluğun yalnızca lokal değerini değil, aynı zamanda yoğunluğun uzay içindeki değişim hızını da dikkate alır. Bu, LDA'ya kıyasla daha geniş bir yoğunluk fonksiyonel aralığı sunar (Parr, 1994, s. 110-125).

Enerji Tahminlerinde Gelişme: GGA, LDA'nın eksikliklerini gidermeyi hedefler ve özellikle kimyasal bağlar, moleküler yapılar ve yüzeyler gibi çeşitli sistemlerde daha kesin enerji hesaplamaları sağlar.

Yaygın Kullanım: GGA, YFT hesaplamalarında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve kimya, malzeme bilimi ve katı hal fiziği gibi alanlarda sıklıkla tercih edilir.

Çeşitli GGA Fonksiyonelleri: GGA için birçok farklı fonksiyonel geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanlar Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) ve Becke88-

LYP fonksiyonelleridir. Bu fonksiyoneller, farklı sistemler için optimize edilmiş olup, çeşitli doğruluk seviyeleri sunar.

3.2.7 Hibrit Fonksiyoneller

Hibrit fonksiyoneller, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT) hesaplamalarında kullanılan ve hem yerel yoğunluk yaklaşımını (LDA) hem de yoğunluk gradyanı yaklaşımını (GGA) birleştiren fonksiyonellerdir (Jensen, Introduction to Computational Chemistry, 2017, s. 130-145). Bu fonksiyoneller, kuantum kimyasında ve moleküler modellemede daha doğru enerji hesaplamaları ve kimyasal reaktivite tahminleri sağlar.

3.2.7.1 Hibrit Fonksiyonellerin Temel Özellikleri:

Yerel ve Gradyan Bileşenleri: Hibrit fonksiyoneller, LDA'nın yerel yoğunluk bileşenlerini ve GGA'nın yoğunluk gradyanı bileşenlerini birleştirir. Bu sayede, hem yerel yoğunluk bilgisi hem de yoğunluğun uzaysal değişimi dikkate alınır (Becke, 1993).

Değişim ve Korelasyon Enerjileri: Hibrit fonksiyoneller, değişim enerjisi hesaplamalarında Hartree-Fock teorisinden alınan bir kısmı içerir. Bu, değişim enerjisinin daha doğru hesaplanmasını sağlar. Korelasyon enerjisi ise genellikle GGA fonksiyonelleri ile hesaplanır.

Daha Doğru Enerji Tahminleri: Hibrit fonksiyoneller, özellikle kimyasal bağlar, moleküler sistemler ve yüzeyler gibi heterojen sistemlerde daha doğru enerji hesaplamaları sağlar. Bu, kimyasal reaksiyonların ve malzeme özelliklerinin daha doğru tahmin edilmesine olanak tanır.

Yaygın Hibrit Fonksiyoneller:

B3LYP (Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr): En yaygın kullanılan hibrit fonksiyonellerden biridir. Hem organik hem de inorganik moleküller için sık kullanılmaktadır.

PBE0: Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) fonksiyonelinin hibrit versiyonudur ve geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılır.

HSE (Heyd-Scuseria-Ernzerhof): Özellikle katı hal fiziğinde ve malzeme biliminde kullanılır. Kısa menzilli değişim etkileşimlerini daha doğru bir şekilde modellemek için tasarlanmıştır.

3.2.8 B3LYP (Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr) fonksiyoneli

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT) hesaplamalarında yaygın olarak kullanılan bir hibrit fonksiyoneldir.

Becke'nin Üç Parametreli Değişim Fonksiyonu: B3LYP, Becke'nin üç parametreli değişim fonksiyonunu kullanır. Bu fonksiyon, Hartree-Fock değişim enerjisi ile yerel yoğunluk değişim enerjisini birleştirir (Parr, 1994, s. 140-155). Bu sayede, değişim enerjisinin daha doğru hesaplanmasını sağlar.

Lee-Yang-Parr (LYP) Korelasyon Fonksiyonu: B3LYP, korelasyon enerjisini hesaplamak için Lee, Yang ve Parr tarafından geliştirilen LYP korelasyon fonksiyonunu kullanır. Bu fonksiyon, elektron korelasyon etkilerini daha iyi modelleyerek enerji hesaplamalarının doğruluğunu artırır.

B3LYP'nin Avantajları:

Doğruluk: B3LYP, hem organik hem de inorganik moleküller için yüksek doğrulukta enerji hesaplamaları sağlar. Kimyasal bağ uzunlukları, bağ açıları ve enerji bariyerleri gibi özelliklerin tahmininde başarılıdır.

Geniş Uygulama Alanı: B3LYP, kimya, malzeme bilimi ve biyokimya gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılır. Özellikle kimyasal reaksiyonların mekanizmalarını ve malzemelerin elektronik özelliklerini incelemek için tercih edilir.

B3LYP'nin Sınırlamaları:

Dağılma Etkileşimleri: B3LYP, van der Waals (dağılma) etkileşimlerini doğrudan hesaba katmaz (Sholl, 2009). Bu nedenle, bu tür etkileşimlerin önemli olduğu sistemlerde ek düzeltmeler yapılmaktadır.

Açık Kabuklu Sistemler: B3LYP, açık kabuklu sistemlerde (örneğin, geçiş metali kompleksleri) yüksek spin durumlarını aşırı stabilize edebilir (Lewars, 2011). Bu

durum, bazı sistemlerde enerji hesaplamalarının doğruluğunda sapmalar yaratmaktadır. Hatırlatmak gerekirse açık kabuklu sistemler olarak ifade edilen, moleküler orbital teorisinde, elektronların çiftler halinde bulunmadığı ve dolayısıyla tek elektronların olduğu sistemlerdir. Bu tür sistemler, genellikle radikaller veya geçiş metallerinin bazı durumları gibi elektron çiftleşmesinin tam olmadığı durumları kast etmektedir. Elektron kolerasyonu, spin kirliliği ve enerji hesaplamalarında B3LYP fonksiyoneli reel molekül ile tasarım molekülü arasındaki doğruluk payında sapma yaratmaktadır.

3.2.9 Baz Setler

Baz setler, moleküler modellemede atomik orbitalleri ve moleküler orbitalleri tanımlamak için kullanılan matematiksel fonksiyonlar kümesidir. Bu setler, bir molekülün elektronik yapısını ve özelliklerini hesaplamak için kullanılan temel araçlardır.

Baz Setlerinin Temel Özellikleri:

Atomik Orbitallerin Temsili: Baz setleri, atomik orbitalleri temsil eden matematiksel fonksiyonlardan oluşur. Bu fonksiyonlar, genellikle Gauss tipi fonksiyonlar (GTF) veya Slater tipi fonksiyonlar (STF) olarak adlandırılır.

Baz setlerinin büyüklüğü ve karmaşıklığı, hesaplamaların doğruluğunu doğrudan etkiler. Daha büyük ve karmaşık baz setleri, daha doğru sonuçlar sağlar ancak hesaplama maliyeti de artar.

Sıklıkla Kullanılan Baz Setleri:

Minimal Baz Setleri: Her atom için sadece temel orbitalleri içerir. Örneğin, STO-3G gibi setler minimal baz setlerdir. Bu setler, hızlı ve basit hesaplamalar için kullanılır ancak doğrulukları sınırlıdır.

Split-Valence Baz Setleri: Valans orbitallerini daha ayrıntılı temsil eder. Örneğin, 6-31G gibi setler, valans orbitallerini iki farklı fonksiyonla temsil eder. Bu setler, daha doğru sonuçlar sağlar ve kimyasal bağların daha iyi modellenmesine olanak tanır.

Polarize Baz Setleri: Ekstra fonksiyonlar ekleyerek atomların polarizasyonunu daha iyi temsil eder. Örneğin, 6-31G(d) veya 6-31G(d,p) gibi setler, d ve p orbitalleri ekleyerek polarizasyon etkilerini dikkate alır.

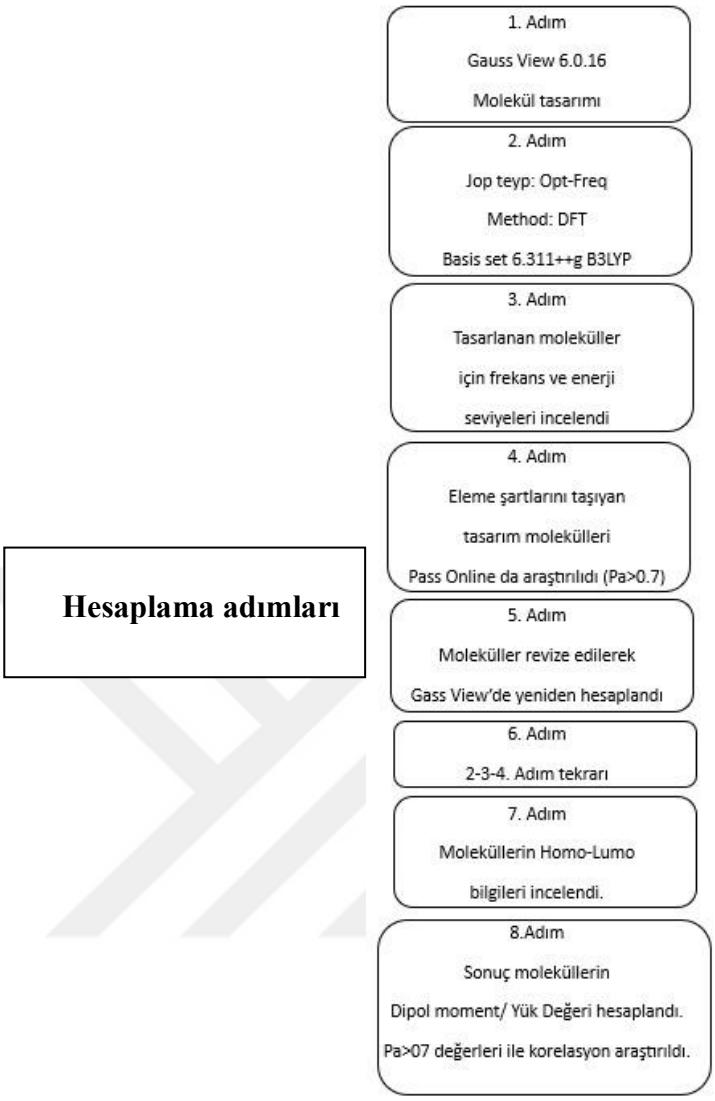
Difüz Baz Setleri: Elektronların geniş bir alana yayılmasını daha iyi temsil eder. Özellikle negatif iyonlar ve zayıf etkileşimler için kullanılır. Örneğin, 6-31+G veya 6-31++G gibi setler difüz fonksiyonlar içerir.

Farklı baz setleri de vardır. Baz setlerin seçimi, hesaplamanın doğruluğu, süresi ve kaynak gereksinimleri üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Küçük bir baz set daha hızlı ve daha az kaynak gerektirirken, daha büyük ve karmaşık baz setler daha doğru sonuçlar üretir ancak daha fazla hesaplama süresi ve kaynak gerektirir. Her baz seti, belirli bir sistem veya özellik için optimize edilerek tasarlanmıştır. Bu nedenle, moleküler modelleme çalışmalarında baz setlerin doğru seçilmesi kritik öneme sahiptir.

3.2.10 Biyolojik Aktivite Hesapları

Tasarlanan moleküllerin, biyolojik sistemler ile etkileşimini ve biyolojik yapı ile aktifliğini tahminlemek için kullanılan istatistiksel bilgidir. Bu istatistiksel veriler, yapılan çalışmların bir veri tabanı içinde derlenerek diğer kullanıcıların bu bilgilere ulaşmasını sağlar.

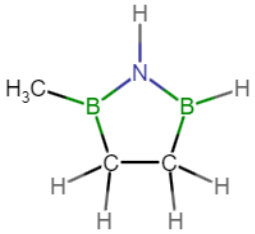
Çalışmada yol haritası olması adına bir hesaplama adımları oluşturulmuştur. Bu adımlar aşağıdaki tabloda genel anlamı ile gösterilmiştir.



Şekil 6 Hesaplama adımları

Belirlenen atomlar ile GaussView 6.0.16 programında tek tek tasarımları yapılmıştır. Ancak bu yapılar halka düzeni oluşturmasından dolayı tasarlanan moleküllerin kendini tekrar etmemesi adına simetri durumlarına dikkat edilmiştir. Molekül isimlendirmelerinde atomların moleküle dizilimdeki işleyiş baz alınarak isimlendirilmiştir. IUPAC isimlendirme yapılmamıştır.

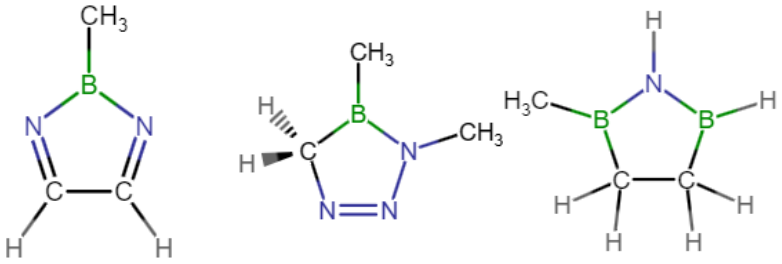
Tasarım yapılırken işleyişte, baş atom yerleştirildikten sonra saat yönün tersi bir ilerleme ile diğer atomlar moleküle yerleştirildi.



Şekil 7 Molekül tasarımı

Saat yönünün tersi ilerleme ile molekül tasarımı yapılmıştır. Molekülde bulunan atomların hibritleşme özelliklerine göre boşta kalan bağ bölgeleri hidrojen ile doldurulmuştur.

Başlangıç moleküllerin de ilk başta moleküldeki atomların hepsinde tekli bağı dikkate alındı. Daha sonra molekül içindeki atomların mümkün olan tüm hibritleşme çeşitleri (sp, sp2, sp3 vs.) ile kombinasyonları oluşturuldu. Ve bu işleyiş baş atom ve molekül içindeki seçili atom çeşitliliği değiştirilerek tekrarlandı. Tüm kombinasyonlarda herhangi bir atomda eğer boşta kalan bağ durumu söz konusu ise bu bölgelerde hidrojen atomu yerleştirilerek tasarımlar tamamlandı.



Şekil 8 Bazı tasarım molekül örnekleri

Yapılan tasarımlarda ilk başta 127 molekül ortaya çıkartılmıştır. Bu moleküllerin Gauss View içinde hesaplama yöntemlerinin çeşitliliği ve moleküle yaklaşım tarzları içinde Opt- Freq DFT BLYP3 6.311 ile bilgisayara yaptırılmıştır. Hesaplama sonunda elde edilen sonuçların da molekülleri teorik olarak enerji ve frekans durumları incelenmiştir.

Negatif bir frekansa sahip bir moleküller, tasarlanan moleküllerden elenmiştir. Bunun sebebi kuantum mekaniksel olarak bir molekülün frekansının negatif olması, molekülün dengesiz veya kararsız bir konumda olduğunu, geçiş durumunda veya bir geçiş durumuna doğru ilerlediğini, potansiyel enerji yüzeyinde bir enerji tünelinde hareket ettiği durumları da ifade etmektedir.

Bazı tasarım moleküllerinin hem pozitif ve hem negatif frekanslara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu kararlı veya kararsız bir durum bilgisini doğrudan vermemektedir. Negatif frekansa sahip bir yapı hakkında tekrardan hesaplama yapılarak titreşim hareketinin tepkimenin ilgili yerinde olduğu gözlemlenerek İntrinsik Reaksiyon Koordinatı hesaplaması (IRC) ile tasarım molekülü yeniden yorumlanmalıdır.

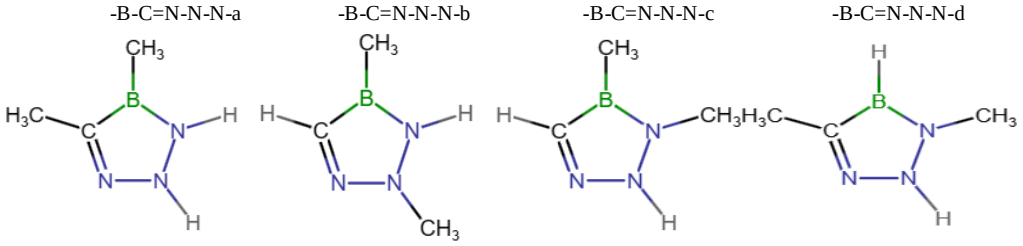
Bu çalışmada, tasarım moleküllerin sadece pozitif frekanslı olanları ile çalışmalara devam edilmiştir.

Molekülün frekansının pozitif olması, molekülün dengeli veya istikrarlı bir konumda olduğunu göstermektedir. Bu durumlar, molekülün potansiyel enerji yüzeyinin bir minimum veya maksimum noktasında bulunmasıyla ilişkilendirilir.

Eleme sonrası kararlı duruma sahip olan moleküllerin Pass Online platformuna işlenerek benzerlikleri ve aktif olma olasılığı olan bölgeleri araştırılmıştır. Ancak bu platformda araştırma yapmak için molekül içinde en az üç karbon atomu bulunması şartı ile çalışmaktadır.

Bu sorunu çözmek için platform içine işlenen moleküllerde en fazla üç karbon atomu bulunma şartı ile hidrojen içeren bölgelere, CH_3 molekülü yerleştirilmiştir. CH_3 molekülü eklenmesinin sebebi organik moleküllerde biyolojik etkinliği fazla olmamasından kaynaklıdır. CH_3 molekülünün bu özelliği göstermesinin birkaç nedeni vardır. Moleküldeki H atomları kararlı bir elektron dağılımı oluşturur (Solomons T. W., 2016). Ayrıca görece diğer moleküller ile kıyaslandığında küçük bir hacme sahiptir. Buda reaktivitesini azaltmaktadır. C ve H atomları arasındaki bağlar polar olmayan bağ olmasından dolayı sistemdeki polar moleküller ile etkileşime girmesini zorlaştırır. Metilin reaksiyona girmesi için yüksek enerji miktarına ihtiyaç vardır. Bu da biyolojik sistemler ile etkileşimini aza indirger (Smith, 2020, s. 1234-1245).

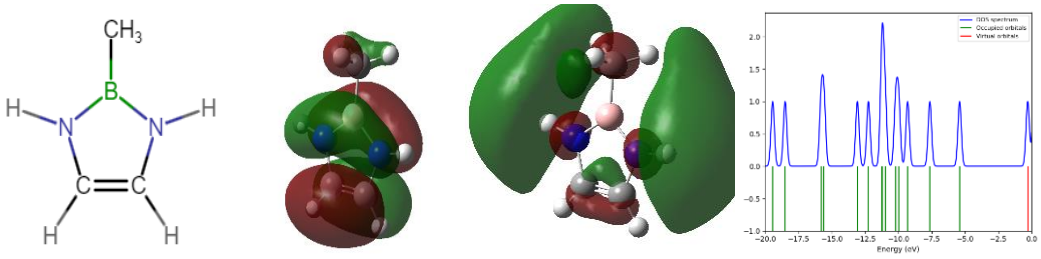
Bu durum başlangıçta elde kalan kararlı moleküllerden daha farklı bir molekül oluşturdukları için artık elimizde yeni moleküllerin olduğunu gösterir. Yeni tasarım moleküllerimizde CH_3 moleküllün yerleştirileceği bölge, moleküllerin halka yapısından dolayı tekrara düşmeden yine saat yönünün tersi istikametinde simetri benzerlikleri elenerek tasarlanmıştır. Aşağıdaki şekillerde bazı moleküller örnek olarak gösterilmiştir.



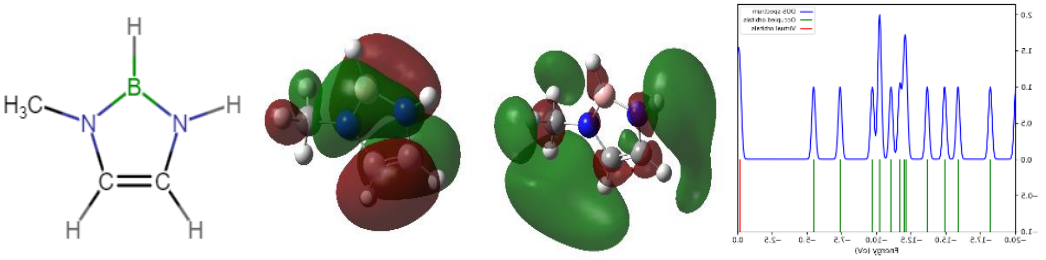
Şekil 9 Başlangıç atomu bor olan tasarım moleküllerinin kombinasyonları ve etiketlenmesi

Şekil 9 Bor baş atomunun farklı kombinasyonları gösterilmiştir. Yapının isimlendirilmesi -B-C=N-N-N- şeklindedir. Kombinasyonların isimlendirilmesi sırasıyla -B-C=N-N-N-a, -B-C=N-N-N-b, -B-C=N-N-N-c, -B-C=N-N-N-d şeklinde yapılmıştır. Çalışma Gauss View programında Opt-Freq DFT BLYP3 ++ d p koşulları kullanarak tekrardan molekül tasarımları ve hesaplamaları yapıldı.

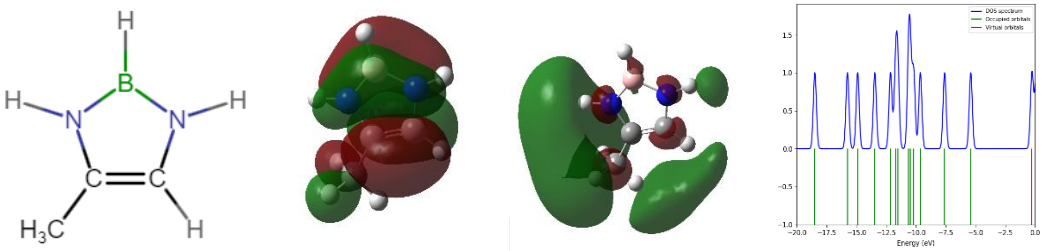
Tüm bu eleme şartlarından sonra, başlangıçta bulunan 127 molekül sayısı 22 moleküle düşmüş oldu. Böylece sonuç moleküllerinin Gauss View programına entegre olan GaussSum programında Homo-Lumo yapıları hesaplatılmış, görselleri ve grafikleri oluşturulmuştur. Aşağıda, sırasıyla molekül yapılarının iki boyutlu görseli, ilgili molekülün Homo-Lumo görselleri ve DOS bilgileri verilmiştir.



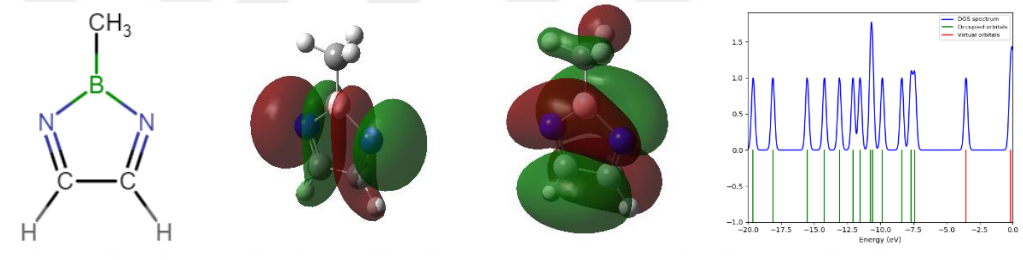
Şekil 10 -B-N-C=C-N-a sonuç molekülü



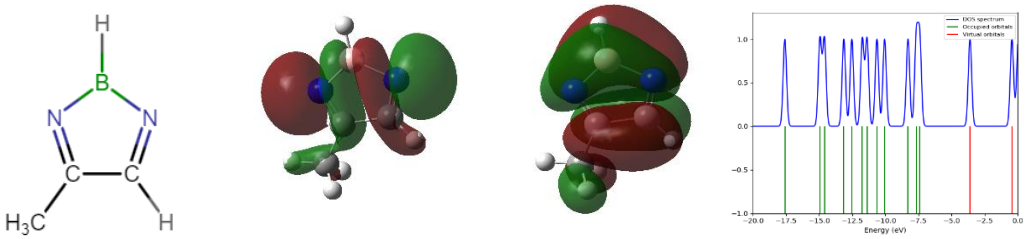
Şekil 11-B-N-C=C-N-b sonuç molekülü



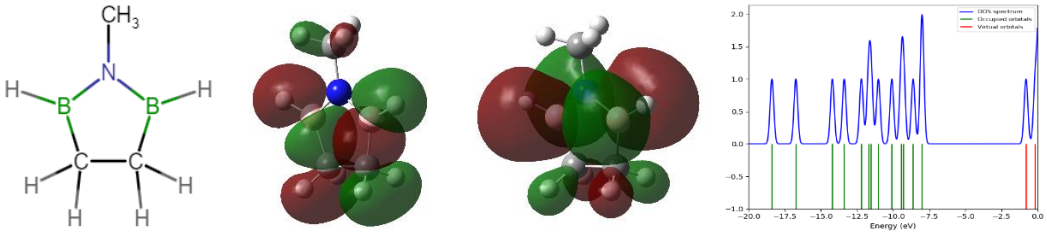
Şekil 12 -B-N-C=C-N-c sonuç molekülü



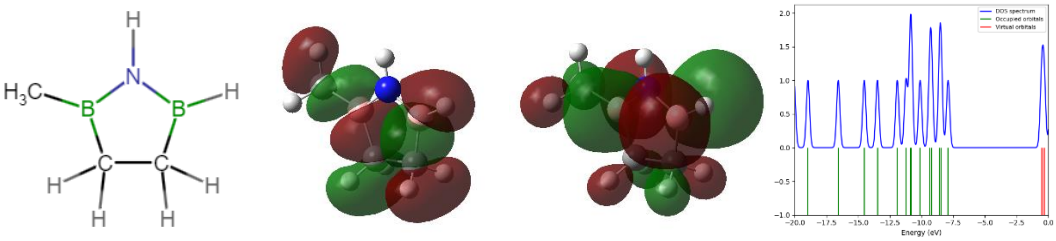
Şekil 13 -B-N=C-C=N-a sonuç molekülü



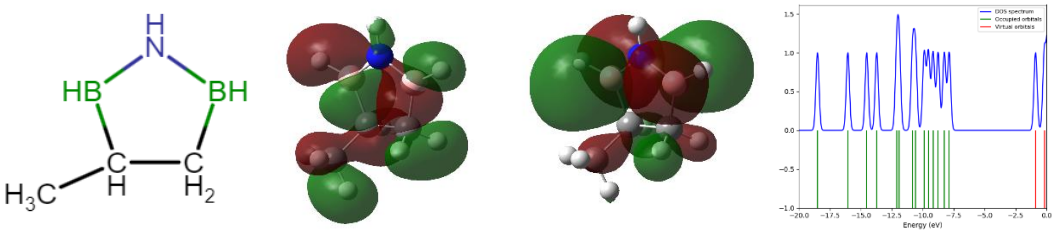
Şekil 14 -B-N=C-C=N-b sonuç molekülü



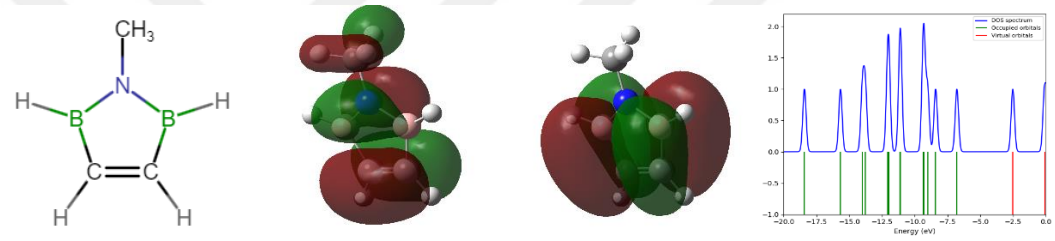
Şekil 15 -N-B-C-C-B-a sonuç molekülü



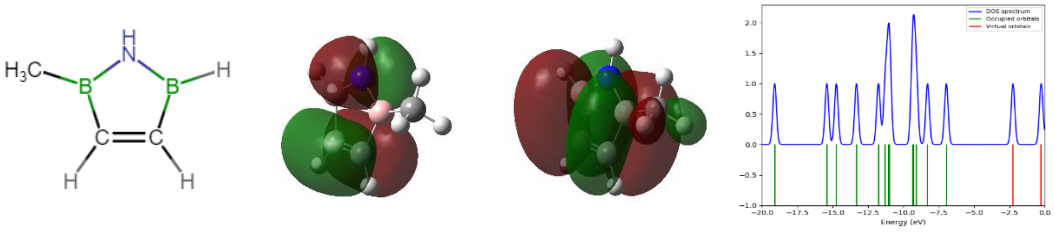
Şekil 16 -N-B-C-C-B-b sonuç molekülü



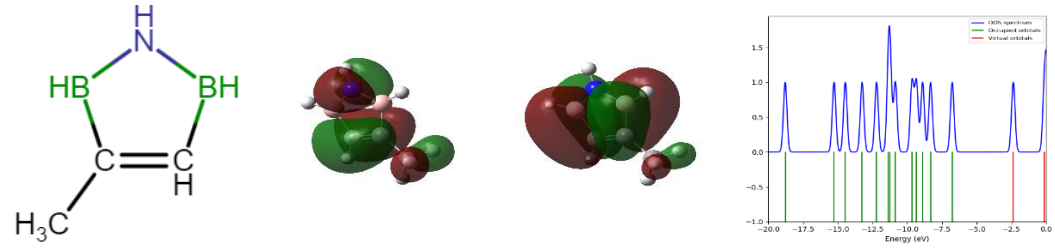
Şekil 17 -N-B-C-C-B-c sonuç molekülü



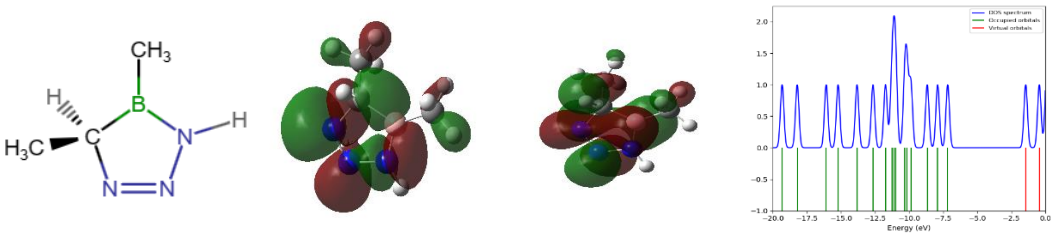
Şekil 18 -N-B-C=C-B-a sonuç molekülü



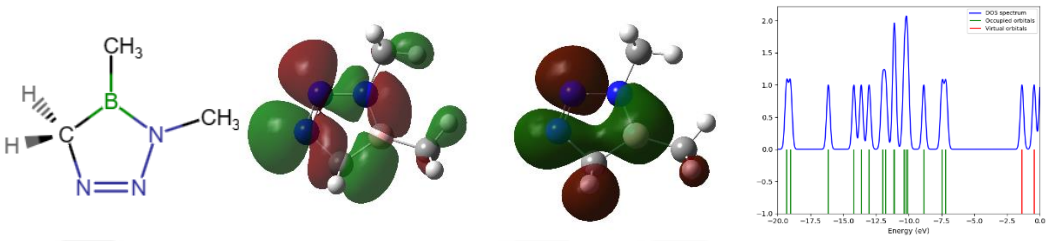
Şekil 19 -N-B-C=C-B-b sonuç molekülü



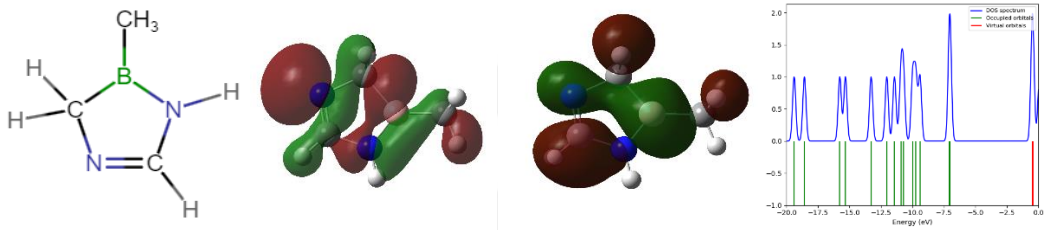
Şekil 20 -N-B-C=C-B-c sonuç molekülü



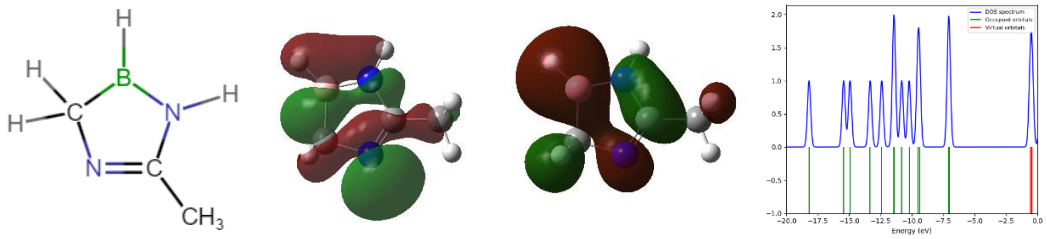
Şekil 21 -B-C-N=N-N-a sonuç molekülü



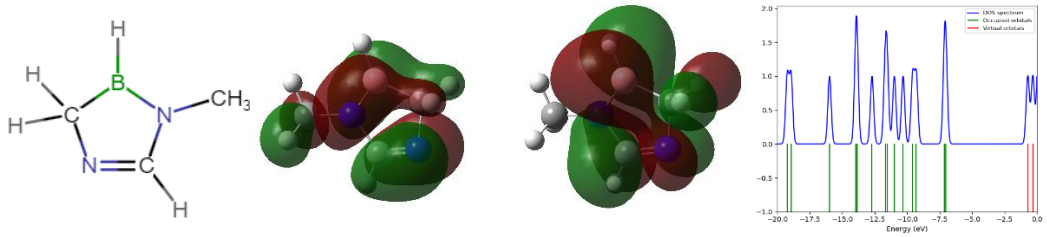
Şekil 22 -B-C-N=N-N-d sonuç molekülü



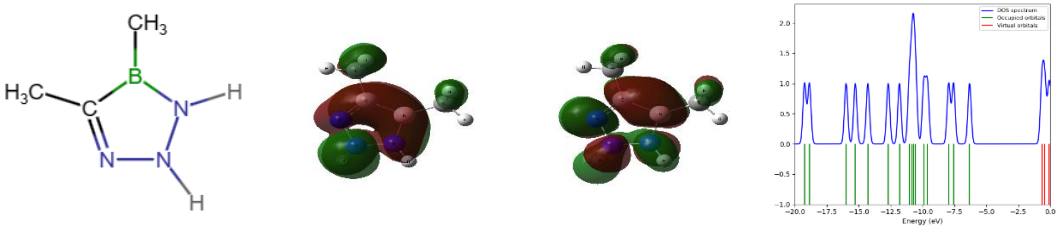
Şekil 23 -B-C-N=C-N-a sonuç molekülü



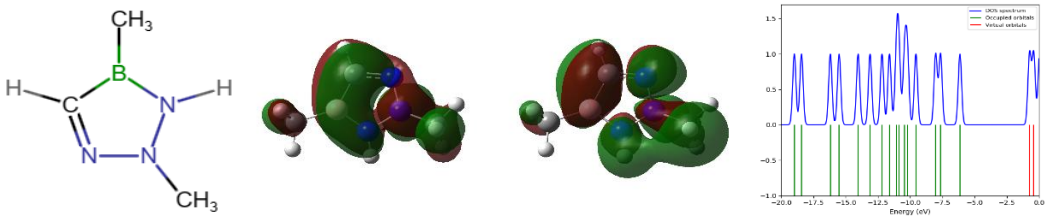
Şekil 24 -B-C-N=C-N-c sonuç molekülü



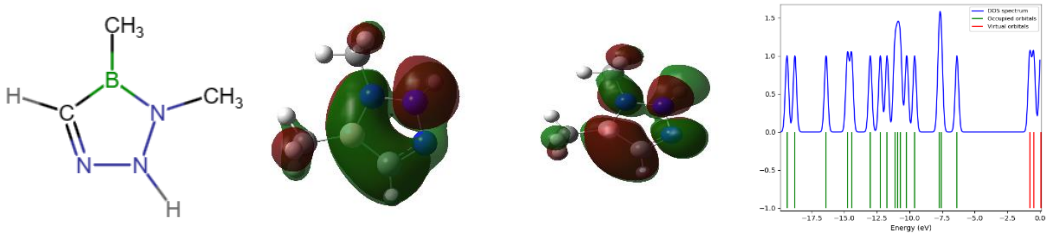
Şekil 25 -B-C-N=C-N-d sonuç molekülü



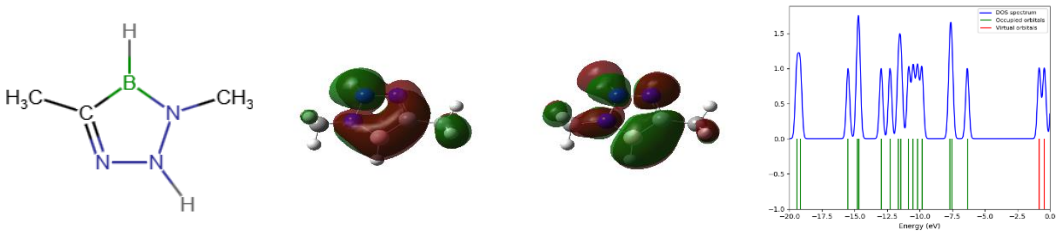
Şekil 26 -B-C=N-C-N-a sonuç molekülü



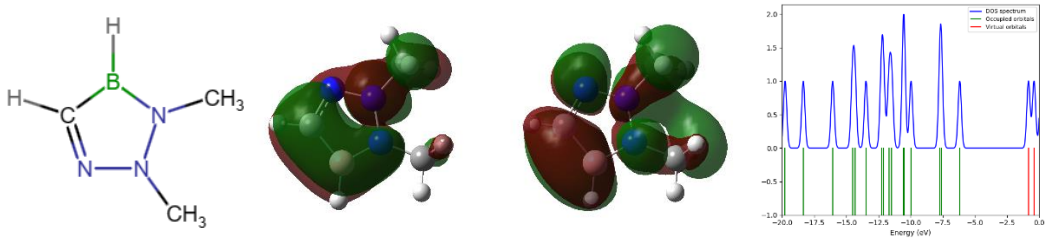
Şekil 27 -B-C=N-C-N-b sonuç molekülü



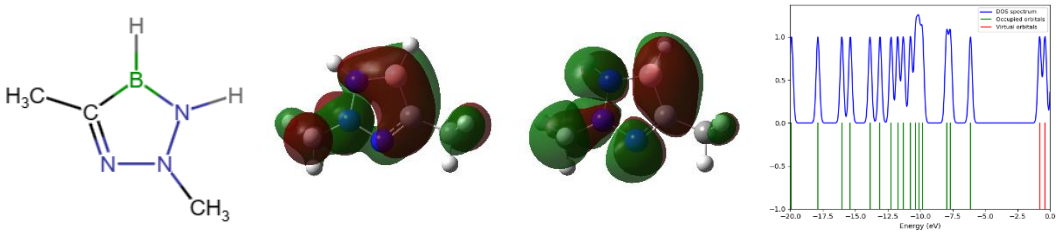
Şekil 28 -B-C=N-C-N-c sonuç molekülü



Şekil 29 -B-C=N-C-N-d sonuç molekülü



Şekil 30 -B-C=N-C-N-e sonuç molekülü



Şekil 31-B-C=N-C-N-f sonuç molekülü

Bir moleküldeki Homo-Lumo bilgileri başka bir molekül ile nasıl bir davranış sergileyeceği hakkında olasılıksal bir bilgi vereceğinden Pass online web tabanındaki başka yapılar (Pa) aktif bölgelerin sayıları, her bir molekül için tablo oluşturuldu. İşlemin yanı sıra sonuç molekülerinin Gauss View den elde edilen dipol moment bilgileri, molekülerin yükleri hesaplanarak tablo oluşturulmuştur.

Tablo 1 Sonuç moleküllerinin kombinasyonlarına göre Pa≥0,7 ve yük değerleri

Molekül İsimleri	Pa>0.7 (a)	Pa>0.7 (a)	Pa>0.7 (a)	Pa>0.7 (a)	Pa>0.7 (a)	Pa>0.7 (a)	Moleküler Yük
-B-N-C=C-N-	221	168	237				44 e
-B-N=C-C=N-	237	240					42 e
-N-B-C-C-B-	169	126	98				44 e
-N-B-C=C-B-	206	160	178				42 e
-B-C-N=N-N-	103	179	178	58			52 e
-B-C-N=C-N-	131	137	126	59			51 e
-B-C=N-C-N	101	76	47	60	95	89	52 e

Tabloda ki verilerin ışığında, bu bilgilerin arasındaki korelasyonlarını anlamak için kavramsal tanım yapılmıştır. Bu tanım, Dipol Moment/Yük- (Pa≥0,7) ‘dır.

Dipol moment/ Yük-Pa≥0,7:

Tanımlanmaya çalışılan bu kavram, moleküldeki yük başına düşen dipol momentinin Pass Onlinedaki Pa sayısı arasındaki bilgisini yansıtmaktadır. Belli eleme şartları sonucunda bulunan sonuç moleküllerinin aktiflikleri ve bu aktifliğin molekül dipol momenti hakkındaki bu tanımı biraz açarak ifade etmek gerekirse, Pa değeri, bileşiğin belirli bir biyolojik aktiviteyi gösterme olasılığını belirtir. Pa 0 ile 1 arasında

değişir ve yüksek bir Pa değeri, bileşiğin söz konusu aktiviteyi gerçekleştirme ihtimalinin yüksek olduğunu ifade eder (Way2Drug, 2024). Bu bilgi ışığında eleme yöntemleri içinde yüksek bir ihtimal olarak gördüğümüz ≥0,7 değerini seçtik. Elbette 0,7 değerlerinden küçük Pa değerlerinde moleküllerin söz konusu aktifliği de olabilir. Ancak çalışmada eleme şartları içinde tanımlanmaya çalışan kavram için makul bir başlangıç değer olarak düşülmektedir.

Dipol moment, bir molekülün içindeki pozitif ve negatif yükler arasındaki farka dayanır. Eğer bir molekülde simetrik bir dağılım varsa, dipol momenti sıfır olacaktır, çünkü pozitif ve negatif yükler birbirini dengeleyecektir. Ancak, molekülde bir simetri yoksa veya pozitif ve negatif yüklerin dağılımı simetrik değilse, molekülün dipol momenti olacaktır. Birim yük başına düşen dipol moment, molekülün bu özelliğini normalize eder ve moleküller arasında karşılaştırma yapmayı kolaylaştırır.

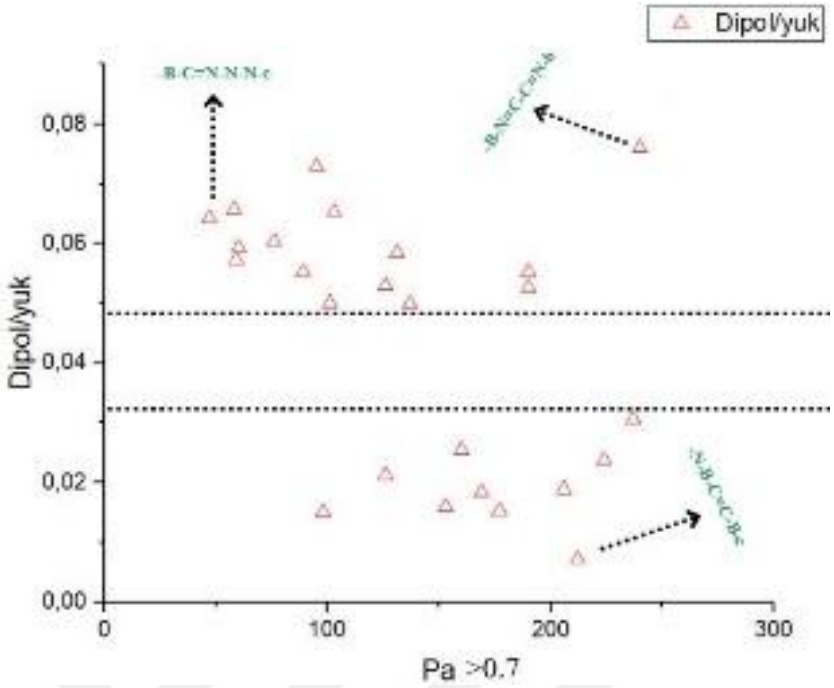
Hesaplamamızdaki şartları sağlayan veriler ile Gauss View'de moleküllerin her birinin, dipol moment bilgilerini hesaplayarak, daha önce elde ettiğimiz yük bilgisi ile tablo oluşturduk.

Tablo 2 Sonuç moleküllerinin kombinasyonlarına göre Pa≥0,7 değerlerine göre Dipol moment ve Dipol moment/ Yük değerleri

Molekül isimleri	Molekül kombinasyonları	Dipol moment Pa≥0,7 Coulomb-metre	Dipol moment / Yük Pa≥0,7
-B-N-C=C-N-	-B-N-C=C-N-a	0,314	0,00713636363636364
	-B-N-C=C-N-b	0,703	0,0159772727272727
	-B-N-C=C-N-c	1,047	0,0237954545454545
-B-N=C-C=N-	-B-N=C-C=N-a	1,287	0,0306428571428571
	-B-N=C-C=N-b	3,195	0,0760714285714286
-N-B-C-C-B-	-N-B-C-C-B-a	0,808	0,0183636363636364
	-N-B-C-C-B-b	0,936	0,0212727272727273
	-N-B-C-C-B-c	0,663	0,0150681818181818
-N-B-C=C-B-	-N-B-C=C-B-a	0,793	0,0188809523809524
	-N-B-C=C-B-b	1,072	0,0255238095238095
	-N-B-C=C-B-c	0,644	0,0153333333333333

-B-C-N=N-N-	-B-C-N=N-N-a	3,3956	0,0653
	-B-C-N=N-N-b	2,876	0,0553076923076923
	-B-C-N=N-N-c	2,74	0,0526923076923077
	-B-C-N=N-N-d	3,419	0,06575
-B-C-N=C-N-	-B-C-N=C-N-a	2,984	0,0585098039215686
	-B-C-N=C-N-b	2,575	0,0504901960784314
	-B-C-N=C-N-c	2,702	0,0529803921568627
	-B-C-N=C-N-d	2,923	0,0573137254901961
-B-C=N-N-N-	-B-C=N-N-N-a	2,603	0,0500576923076923
	-B-C=N-N-N-b	3,14	0,0603846153846154
	-B-C=N-N-N-c	3,345	0,0643269230769231
	-B-C=N-N-N-d	3,088	0,0593846153846154
	-B-C=N-N-N-e	3,792	0,0729230769230769
	-B-C=N-N-N-f	2,877	0,0553269230769231

Tablo 2 deki veriler ile birlikte sonuç moleküllerinin Dipol moment - Pa ≥0,7 grafiği oluşturuldu. Burada molekülün tanımlanmak istenilen kavram ile farklı yapılardaki biyolojik aktifliği arasındaki korelasyonlarının sistematiğini anlamak ve genelleştirilebilir bir kural ortaya çıkarmaktı.

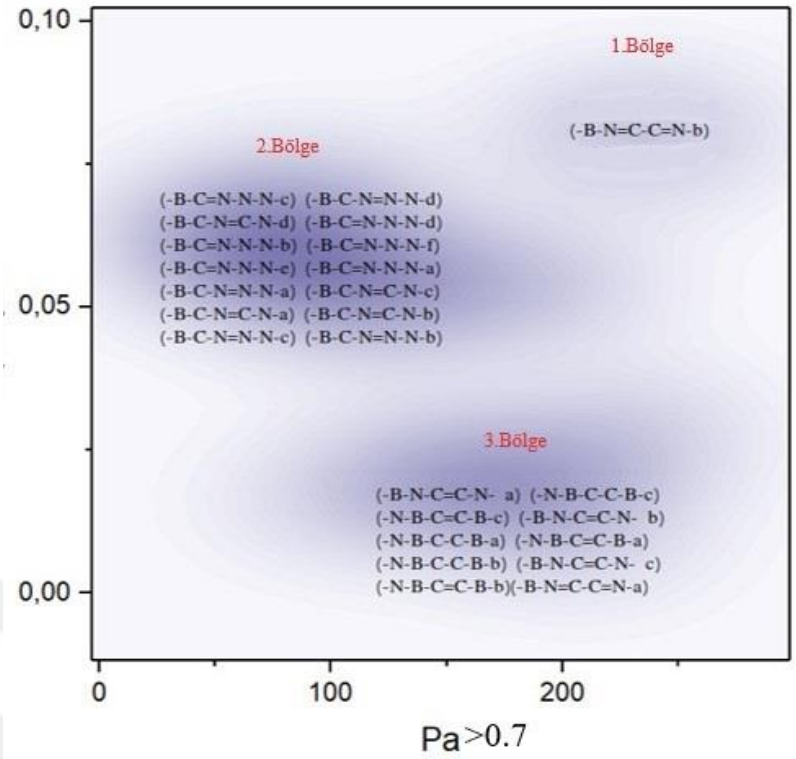


Şekil 32 Grafiklerin düşey kesitleri, oluşturulan Dipol moment/yük bilgisini, yatay eksenlerinde ise aktif olma olasılık sayıları Pa≥0,7 değerleri.

17. Şeklin sol üst köşede bulunan molekül, yapılardaki en düşük Pa değerine sahip, -B-C=N-N-N-e kombinasyonuna, sağ üst köşesinde bulunan -B-N=C-C=N-b kombinasyon molekülü ise en yüksek dipol moment/yük Pa≥0,7 değerlerini temsil etmektedir. 17. Şeklin en alt bölgesinde bulunan -N-B-C=C-B-c ise en düşük dipol moment/yük Pa≥0,7 bilgisine ulaşmamızı sağladı.

Ayrıca 0.032-0.048 Dipol moment / Yük aralığında sonuç moleküllerinin hiçbirinde Pa≥0,7 değerlerinin olmadığını 25 molekülden 18'inin Pa≥0,7 değerlerinin 100-240 aralığında olduğunuz gözlemliyoruz.

Ancak bu grafikten yeterince anlamlı bir sonuç ortaya çıkmadı, bu bağlamda Şekil 18'de moleküllerin ilgili korelasyonlarını anlamak için bölgesel yoğunluğunu gösteren bir grafiği oluşturuldu.



Şekil 33 Sonuç molekülerin bölgesel yoğunluk grafiği

Grafiği incelediğimizde, üç farklı bölge olduğunu görebiliriz. Şekil 18'in 1.bölgede, tek başına olan B-N=C-C=N-b yapısının kombinasyonu olan B-N=C-C=N-a yapısının 3.bölgede bulunduğunu, 2. bölgede sonuç moleküllerinden 3 azot atomu içeren sonuç moleküllerinin öbeklendiğini, sadece saat yönünün tersinden çevrim oluşturarak isimlendirdiğimiz moleküllerin B-C baş atomlarından oluştuğunu gözlemledik.

3. bölgede ise sadece karbon-karbon arasındaki çift bağlı moleküllerin burada biriktiğini sonucunu gözlemliyoruz.

BÖLÜM DÖRT
SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında beş üyeli hetero halkalı yapılarının geometrileri ve öncül moleküler orbitalleri (HOMO-LUMO) *Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi* kullanılarak belirlenmiştir. Beş üyeli halka dizayn ederken karbon, bor ve azot atomları seçilmiş, bu üç atomdan oluşan teorik olarak ilgili molekülün oluşamayacağı öngörülenler dahil tüm farklı kombinasyonlar incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda sentezlenebilirliği öngörülen yapılar geometri optimizasyonu ve titreşim frekansı hesaplamaları sonucu belirlenmiştir. Geometrik olarak halkalı yapı korunmuş olsa da negatif (diğer bir deyişle reel olmayan-sanal) genliğe sahip titreşim gösteren yapılar da belirlenip ilgi alanımızdan çıkarılmıştır.

Sentezlenmesinde teorik olarak sorun teşkil etmeyen yapılar belirlendikten sonra bu yapıların öncül moleküler orbitalleri, dipol momentleri ve durum yoğunlukları hesaplanmıştır. Durum yoğunlukları, öncül moleküler orbitalleri arasındaki enerji farkları belirlenmiştir.

Ayrıca tez çalışmasında belirlenmiş moleküllerin PASS online programı kullanılarak biyolojik aktiviteleri belirlenip dipol momentler ile biyolojik aktiviteleri arasında korelasyon araştırılmıştır. Veri havuzumuzun çok geniş olmaması, bu biyolojik aktivite çalışmalarında öngörülerimizin kesinliğini olumsuz etkilemiştir. Yine de ele aldığımız moleküllerin biyolojik aktivitelerini yüksek olduğu bilinmekte olduğundan, ileriki çalışmalara, aktivite-dipol moment veya aktivite-homo-lumo enerji farkı gibi çalışmalara öncül olacağı kanaatindeyiz.

Ayrıca, bu tez çalışmasında şimdiye kadar literatürde rastlamadığımız bir kavram olan yük başına dipol moment kavramı kullanılmıştır. Bilindiği gibi, moleküllerin yük dağılımından kaynaklı dipol momentleri vardır. Ancak bir molekülün sadece dipol momentinden bahsetmek, molekülün ne kadar hacimli olduğu, ne kadar toplam yüke sahip olduğu gibi kavramları tamamen dışlamaktadır. Bu bağlamda iki molekülün dipol momentlerinin karşılaştırılması anlamlı olmamaktadır. Biz bu anlamsızlığı giderebilmek adına yük başına dipol moment kavramını tanımlamış olduk.

KAYNAKLAR

Atkins P. & Freeman W.H. (2006). *Atkins' Physical Chemistry.* New york Company.

Atkins, P. & Freeman W.H. (2010). *Physical Chemistry.* Oxford: Oxford University Press.

Atkins, P. (2011). *Molecular Quantum Mechanics.* Oxford University Press.

Atkins, P. & Freeman W.H. (2014). *Physical Chemistry.* Oxford University Press.

Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics, 98*(7), 5648-5652. https://doi.org/10.1063/1.464913

Berg, J. M. & Freeman W.H. (2015). *Biochemistry* . New York Company.

Brown, C. D. (2019). Steric Effects of Methyl Groups in Enzyme Reactions. Biochemistry. *58*(7), 567-578. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00567

Brown, T. L. (2018). *Chemistry: The Central Science.* Upper Saddle River: Pearson.

Bruice, P. Y. (2017). *Organic Chemistry.* Boston: Pearson.

Frisch AE. & Foresman, J. B. (2015). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.* Wallingford: Gaussian, Inc.

Frisch AE. & Foresman, J. B. (2015). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.* Wallingford: Gaussian, Inc.

Greenwood, N. N. (1997). *Chemistry of the Elements.* Oxford: Butterworth-Heinemann.

Jensen, F. (2007). *Introduction to Computational Chemistry.* Chichester: John Wiley & Sons.

Jensen, F. (2017). *Introduction to Computational Chemistry.* Chichester: John Wiley & Sons.

Joule, J. A. (2010). *Heterocyclic Chemistry.* Chichester: Wiley.

Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D. & Poroikov. V. (2000). *PASS: prediction ofactivity spectra forbiologically active substances*, Bioinformatics, 16(8), 747-748. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747.

Levy, M. v. (1998). Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy. *Physical Review Letters*, *83*(21), 4361-4364. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.83.4361

Levy, M. v. (1999). Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy. *Physical Review Letters*, 4361-4364. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.83.4361

Lewars, E. G. (2011). *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics.* Springer.

Martin, R. M. (2004). *Electronic Structure: Basic Theory and Practical Methods.* Cambridge University Press.

Parr, R. G. (1994). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules.* Oxford University Press.

Schlick, T. (2010). *Molecular Modeling and Simulation.* Springer.

Sholl, D. S. (2009). *Density Functional Theory: A Practical Introduction.* John Wiley & Sons.

Smith, J. A. (2020). Stability of Methyl Groups in Biological Systems. *Journal of Organic Chemistry*, *85*(4), 1234-1245.https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01234

Solomons, T. W. G. (2016). *Organic Chemistry.* Hoboken: John Wiley & Sons.

Solomons, T. W. G., Fryhle C. B. & Snyder, S. A. (2017). *Solomons´ Organic Chemistry*, Hoboken: John Wiley & Sons.

Thiel, W. (1996). *Perspectives on semiempirical molecular orbital theory.* Berlin: Springer.

Thiel, W. (1996). *Perspectives on semiempirical molecular orbital theory.* Berlin: Springer.

EKLER

EK 1: -B-N-C=C-N- Sonuç molekülünün a-b-c kombinasyonlarının koordinatları

C	-0.66162100	-0.06216400	-0.00017100
C	0.19368400	-1.11954300	-0.00006400
B	1.51051800	0.78909800	0.00003400
N	0.11618800	1.11935400	-0.00012200
N	1.52186600	-0.64047800	0.00011800
H	2.43505700	1.52806500	0.00032100
H	-0.31339400	2.02704400	-0.00019200
H	2.30702500	-1.26470300	-0.00001100
H	-0.04101800	-2.16917500	-0.00031800
C	-2.15561200	-0.03744300	0.00012800
H	-2.55465500	0.47372800	0.88218800
H	-2.55531700	0.47388700	-0.88155800
H	-2.55537200	-1.05155700	0.00006900
B	-0.19494600	-1.20443100	-0.00000600
C	-0.11769200	1.10467800	0.00000900
C	-1.42985600	0.75615000	0.00000000
N	0.67495100	-0.06271900	-0.00000800
N	-1.51426700	-0.65009700	0.00001900
H	0.11668800	-2.34668100	0.00003300
H	-2.39717400	-1.12669200	-0.00016300
H	-2.29852100	1.38957300	0.00012800
H	0.32140700	2.08697700	-0.00002000
C	2.13728800	-0.02302900	-0.00000900
H	2.54410000	-0.51458200	0.88486800
H	2.54409700	-0.51467100	-0.88483500
H	2.48090100	1.01114800	-0.00006200
B	0.71373800	-0.00003000	-0.00989700
N	-0.18096900	1.12666700	-0.00543300
N	-0.18101800	-1.12668400	-0.00547300
C	-1.51867800	0.67803100	0.00489900
C	-1.51871000	-0.67798800	0.00489600
H	0.04365700	2.10475300	-0.00707500
H	-2.35497400	1.35386600	0.00753900
H	-2.35503100	-1.35379100	0.00749000
H	0.04356500	-2.10478000	-0.00688800
C	2.28725200	-0.00000700	0.00490400
H	2.68368700	-0.00042100	1.02607900
H	2.70260300	-0.87930800	-0.49511600
H	2.70253000	0.87973500	-0.49439600

EK 2: -B-N=C-C=N- Sonuç molekülünün a-b kombinasyonlarının koordinatları

B	-1.49463300	-0.79741600	-0.00003100
N	-0.04994600	-1.21171300	0.00005200
N	-1.59390500	0.73733700	0.00007200
C	0.61557600	-0.09870700	-0.00001600
C	-0.36582600	1.12127600	-0.00003400
H	-2.42129400	-1.52577700	-0.00026300
H	-0.05112700	2.16001200	-0.00011200
C	2.08994100	0.04268300	-0.00000600
H	2.42398100	0.60789200	-0.87657700
H	2.42397400	0.60781700	0.87662600
H	2.56644500	-0.93375100	-0.00004100
B	0.01293500	0.68430500	0.00000000
N	0.00296000	-0.21337400	1.24652900
N	0.00296000	-0.21337400	-1.24652900
C	0.00296000	-1.41287800	0.77477200
C	0.00296000	-1.41287800	-0.77477200
H	-0.00205700	-2.30601100	1.38931300
H	-0.00205700	-2.30601100	-1.38931300
C	0.00031300	2.21645100	0.00000000
H	0.45449900	2.63982400	-0.89659800
H	-1.04839000	2.55391000	0.00000000
H	0.45449900	2.63982400	0.89659800

EK 3: -N-B-C-C-B Sonuç molekülünün a-b-c kombinasyonlarının koordinatları

N	-1.55773900	-0.69910500	0.13585500
B	-0.26419600	-1.23383600	-0.16449700
B	-1.56024900	0.73453700	0.15623400
C	0.74566300	-0.04462200	-0.42934200
C	-0.09488800	1.24654100	-0.11319700
H	-2.37412900	-1.26477300	0.31203000
H	-0.04549500	-2.40569300	-0.21039000
H	-2.54653800	1.37120300	0.36521200
H	0.29551400	1.74877900	0.78296900
H	-0.03454300	1.99984100	-0.90603000
H	0.97684200	-0.05350900	-1.50586500
C	2.09090000	-0.12870400	0.32445700
H	1.93671700	-0.12682300	1.40725200
H	2.63592600	-1.04108300	0.07047700
H	2.73205500	0.72299600	0.08317200

N	0.02098400	1.20401700	-0.00002400
B	-0.74733000	-0.01654200	-0.00004700
B	1.43115600	0.97573000	-0.00000400
C	0.27372000	-1.23137900	-0.00004600
C	1.69915700	-0.57847900	0.00003400
H	-0.39695100	2.12284700	-0.00002700
H	2.22675200	1.86490000	0.00000800
H	2.29413100	-0.88538300	0.86837100
H	2.29431500	-0.88551000	-0.86811800
H	0.12320200	-1.88277900	0.86884900
H	0.12329700	-1.88277200	-0.86895200
C	-2.31652100	-0.07695600	0.00001800
H	-2.68424600	-0.62916200	-0.87216500
H	-2.68409900	-0.62818500	0.87289400
H	-2.80055300	0.90286700	-0.00046600
N	-0.77093500	0.00000100	-0.00475700
B	0.04439200	1.18202100	-0.00675100
C	1.56699200	0.78371900	0.00383400
B	0.04439100	-1.18202100	-0.00675100
C	1.56699100	-0.78371900	0.00383400
H	-0.43612200	2.27475000	-0.02087300
H	-0.43612400	-2.27474900	-0.02087500
H	2.08731500	-1.19683200	0.87609000
H	2.10039100	-1.19664000	-0.86046600
H	2.10039200	1.19663800	-0.86046700
H	2.08731600	1.19683000	0.87608900
C	-2.24515900	0.00000000	0.00604600
H	-2.62849100	-0.88496500	-0.50009000
H	-2.62650300	-0.00006000	1.02910300
H	-2.62848900	0.88502500	-0.49998600

EK 4: -N-B-C=C-B- Sonuç molekülünün a-b-c kombinasyonlarının koordinatları

C	0.01266300	1.17218300	0.00018400
C	0.71875500	0.01137100	-0.00018500
B	-1.52697100	0.83637200	0.00003900
B	-0.34047600	-1.19143600	0.00010900
N	-1.64605400	-0.60505300	-0.00013300
H	-2.51341200	-1.11346700	0.00008200
H	-2.46211400	1.57204900	-0.00041400
H	-0.13087900	-2.36360100	0.00062400
H	0.47580100	2.15370700	0.00036800
C	2.21227700	-0.13113100	-0.00006800
H	2.71900600	0.83585500	-0.00038000
H	2.55448500	-0.69387600	0.87509900
H	2.55454800	-0.69451200	-0.87477500

N	0.10850600	1.18630000	-0.00001700
B	-0.68786100	-0.02367000	-0.00004000
B	1.50600000	0.86609300	-0.00000300
C	0.35909000	-1.22980000	-0.00003400
C	1.61331600	-0.71854100	0.00001800
H	-0.26856400	2.11906600	0.00000300
H	2.37492800	1.67920900	0.00005300
H	2.51608500	-1.31915700	0.00009300
H	0.13676300	-2.29201200	-0.00002200
C	-2.24802000	-0.09627500	0.00001800
H	-2.60640400	-0.65654800	0.87185200
H	-2.74270200	0.87704900	0.00029900
H	-2.60665700	-0.65612700	-0.87195800
N	0.00211000	0.70353100	0.00000000
B	-0.00900600	-0.13727100	1.16996700
B	-0.00900600	-0.13727100	-1.16996700
C	-0.00900600	-1.64727500	0.67720000
C	-0.00900600	-1.64727500	-0.67720000
H	-0.02520400	0.29375900	2.27958500
H	-0.02520400	0.29375900	-2.27958500
H	-0.01344300	-2.54251400	-1.28872100
H	-0.01344300	-2.54251400	1.28872100
C	0.02745500	2.17259800	0.00000000
H	1.05184300	2.55308900	0.00000000
H	-0.47796300	2.56206300	-0.88353300
H	-0.47796300	2.56206300	0.88353300

EK 5: -B-C-N=N-N- Sonuç molekülünün a-d kombinasyonlarının koordinatları

B	0.56508226	-0.60676374	-0.00006085
N	0.05325438	0.70622803	-0.00003085
N	-1.41722774	0.71154508	-0.00003085
N	-1.86855301	-0.46565430	-0.00002285
C	-0.75319327	-1.48303466	0.00002815
H	-0.89458787	-2.12557380	0.87339622
H	-0.89479787	-2.12602980	-0.87293591
C	2.06886166	-1.04388080	-0.00003085
C	0.65054456	2.03316052	0.00003615
H	2.77228317	-0.20880328	-0.00058585
H	2.29657807	-1.66310670	0.87405722
H	2.29639408	-1.66417970	-0.87338391
H	0.34763018	2.59275037	0.88522422
H	1.73395471	1.93360121	-0.00002385
H	0.34754118	2.59285837	-0.88505291

B	-0.84873100	-0.16114400	-0.07912400
C	0.46589900	0.65596300	-0.44215400
N	1.57631500	-0.36389700	-0.24758500
N	1.12857500	-1.48554000	0.11516800
N	-0.32938600	-1.42945300	0.23240800
H	0.49891800	0.90728800	-1.50989000
H	-0.73865600	-2.29935900	0.52540900
C	-2.34937900	0.28191400	-0.06050900
H	-2.66824200	0.63144100	-1.04815500
H	-3.03578400	-0.50999200	0.24502500
H	-2.49853100	1.12836600	0.61848400
C	0.79067900	1.92427600	0.36435800
H	1.77902500	2.30167200	0.10198900
H	0.05516100	2.70303800	0.15628900
H	0.78004400	1.72258000	1.43636700

EK 6: -B-C-N=C-N- Sonuç molekülünün a-c-d kombinasyonlarının koordinatları

C	-1.63498400	0.58578800	-0.00001900
C	-0.11782900	-1.07365800	-0.00003800
B	-0.19021700	1.22784100	0.00006300
N	0.67984900	0.11285500	-0.00018700
N	-1.39368000	-0.90733600	0.00008400
H	0.17751000	2.35583400	0.00004900
H	-2.24694600	0.83773000	-0.87135800
H	-2.24698000	0.83782200	0.87128700
H	0.35931800	-2.04348500	0.00003400
C	2.14217900	0.04357000	0.00005300
H	2.51131400	-0.47660200	0.88640800
H	2.51169300	-0.47618700	-0.88638300
H	2.54580200	1.05284500	0.00039000
B	1.49070600	0.85466400	0.00002100
C	1.53585200	-0.72743800	-0.00008600
C	-0.63598000	-0.08898600	-0.00001000
N	0.10863800	1.13804700	0.00005600
N	0.09013200	-1.15563600	0.00007900
H	2.34768600	1.67470700	-0.00024100
H	2.03237800	-1.16465000	0.87175000
H	2.03276200	-1.16490900	-0.87151600
H	-0.35908000	2.02935200	0.00000200
C	-2.12757600	-0.07038900	0.00004100
H	-2.51783800	0.44432900	0.88199300
H	-2.51746900	0.44361500	-0.88278900
H	-2.49712600	-1.09176200	0.00008900

B	-0.74034200	0.01607300	0.00016000
C	0.28802800	1.23198800	0.00004500
C	1.47725700	-0.67877700	-0.00004800
N	1.66125300	0.59531100	-0.00001000
N	0.12394500	-1.11397200	0.00004200
H	0.21294800	1.88936100	0.87154200
H	2.28493500	-1.39589300	-0.00014100
H	-0.10821400	-2.09328000	0.00009600
H	0.21274200	1.88885100	-0.87185600
C	-2.30701600	-0.01094600	-0.00003100
H	-2.70924500	0.51362900	-0.87336200
H	-2.72771000	-1.01927200	-0.00033400
H	-2.70974800	0.51328100	0.87323800

EK 7: -B-C=N-N-N- Sonuç moleküllünün a-b-c-d-e-f kombinasyonlarının koordinatları

B	0.61343400	1.42280900	0.09808100
C	1.14481200	-0.01771300	0.00868600
N	0.12020400	-0.85945400	-0.16462200
N	-1.04430300	-0.14690400	-0.28552900
N	-0.77878400	1.22104500	-0.03917400
C	2.53216700	-0.57928600	0.07017800
C	-2.28214200	-0.74648700	0.20022100
H	1.12260100	2.48409600	0.22106400
H	3.05259700	-0.24997800	0.97287400
H	2.50404900	-1.66921900	0.06542500
H	3.13401900	-0.25182300	-0.78234700
H	-1.55471700	1.85313400	-0.14195100
H	-3.13474600	-0.23319200	-0.24301500
H	-2.28498900	-1.78261200	-0.12315600
H	-2.35482900	-0.70634400	1.29147300

B	-0.94262300	-1.37459100	0.14004700
C	-1.91797500	-0.21198000	0.03359300
N	-1.25034000	0.93821700	-0.12633200
N	0.08030200	0.66313800	-0.20184300
N	0.31360400	-0.71391300	0.02529300
C	1.04678400	1.69194200	0.15360300
C	1.67797300	-1.22000000	-0.07182300
H	-1.04643200	-2.54775700	0.25862600
H	-2.99304000	-0.14281800	0.05543300
H	2.32515500	-0.79411000	0.69713100
H	1.63910900	-2.29625800	0.07056100
H	2.10834100	-1.01375300	-1.05369600
H	1.97546700	1.55204800	-0.39593400
H	0.60404800	2.64044500	-0.13239400
H	1.25481000	1.70328400	1.22797600

B	-0.01083300	-1.10002900	-0.03227400
C	1.18974700	-0.13714600	-0.00538800
N	0.74855200	1.12289900	0.00085300
N	-0.62331200	1.11235800	0.07879100
N	-1.11262200	-0.21304300	-0.04567700
C	2.66760500	-0.37985400	0.00983300
C	-2.55568600	-0.40007400	0.02788100
H	-0.12129200	-2.27878400	-0.02610700
H	-1.10556900	1.84601800	-0.42229300
H	-3.06364400	0.10100100	-0.80047900
H	-2.76304600	-1.46444700	-0.03731300
H	-2.95234500	-0.01817800	0.96994500
H	2.97179000	-1.02302100	-0.81962600
H	3.20971700	0.56294900	-0.06605200
H	2.98023000	-0.87845300	0.93156600
B	-0.62518200	-0.59787900	-0.02713400
C	0.58832200	-1.54258900	0.00639000
N	1.72854800	-0.85288800	0.00744000
N	1.41990000	0.47771900	0.07123100
N	0.02189800	0.67491100	-0.05100700
C	-2.17654500	-0.84473700	-0.00339400
C	-0.45705700	2.04737800	0.02485700
H	2.04501900	1.11856200	-0.39575200
H	0.67774500	-2.61736500	0.01944900
H	-2.76450500	0.01347600	-0.34065000
H	-2.44969100	-1.69296000	-0.63708200
H	-2.52218000	-1.09218800	1.00650600
H	-0.04619000	2.65790800	-0.78408300
H	-1.53917200	2.03836800	-0.07441200
H	-0.19585700	2.50508400	0.98091900
B	1.20399100	-0.02283700	-0.02133000
C	0.52379900	1.35478100	-0.05197200
N	-0.80115400	1.23345800	0.06773000
N	-1.10722800	-0.08286400	0.25383500
N	0.06200700	-0.86454300	0.11692100
C	2.69843000	-0.50486800	-0.07832700
H	2.80036000	-1.59085800	-0.15437000
H	3.22241100	-0.06849000	-0.93391400
H	3.25126100	-0.18948500	0.81268200
H	0.90566100	2.35901100	-0.14530800
H	-0.03968000	-1.85141100	0.28473200
C	-2.39713900	-0.58853000	-0.19367200
H	-2.64691400	-1.49728300	0.35320600
H	-3.13435200	0.17530300	0.03272300
H	-2.40461900	-0.79325500	-1.26867800

B	0.84333900	-0.10063800	-0.02082600
C	-0.52848200	0.62457500	-0.00579200
N	-1.51649600	-0.26616900	0.00477400
N	-0.98250200	-1.53578600	0.09974200
N	0.43179300	-1.45661400	-0.03532300
H	0.93719000	-2.31726900	0.09282600
H	-1.45859300	-2.23546300	-0.45437600
C	2.32450100	0.41977600	0.00425000
C	-0.87277100	2.08219400	-0.00530700
H	3.06661500	-0.37987600	-0.06321700
H	2.51483800	1.10984100	-0.82412300
H	2.53322700	0.98101000	0.92118800
H	-0.40215500	2.60116300	-0.84465400
H	-1.95178500	2.22044900	-0.07479400
H	-0.52508400	2.57404500	0.90802200

j