

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**EC-GA METODU İLE DİKETOPIPERAZİN TÜREVLERİNDE
FARMAKOFOR GRUBUN BELİRLENMESİ ve BİOAKTİVİTE
TAHMİNİ: 4D-QSAR YAKLAŞIMI**

Proje No: FYL-2012-4174

Yüksek Lisans

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN
Fen Fakültesi/Kimya

Fatma GÜRBÜZ BOZ-
Sevtap ÇAĞLAR YAVUZ-Emin SARIPINAR
Fen Fakültesi/Kimya

Aralık 2015

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu proje çalışmasına madi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilmsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: FYL-2012-4174) teşekkür ederiz.

**EC-GA METODU İLE DİKETOPİPERAZİN TÜREVLERİNDE
FARMAKOFOR GRUBUN BELİRLENMESİ ve BİOAKTİVİTE TAHMİNİ:
4D-QSAR YAKLAŞIMI**

ÖZET

Bu çalışmada Diketopiperazin türevleri için serideki bileşiklerin Hatree-Fock (ab-initio, 6-31G*) metodu ile sulu ortamda kuantum kimyasal hesaplamaları ve konformasyonel analizleri gerçekleştirildi ve moleküler özellikleri incelendi.

Anahtar Kelimeler: QSAR, Diketopiperazin türevleri

**DETERMINATION OF THE PHARMACOPHORE GROUP AND
PREDICTION OF BIOACTIVITY OF DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVES
BY EC-GA METHOD: 4D-QSAR APPROACH**

ABSTRACT

In this study quantum chemical calculations and conformational analysis of the series compounds for diketopiperazine derivatives was performed and molecular properties were examined in aqueous medium by Hatree-Fock (ab-initio, 6-31G*) method

Keywords: QSAR, diketopiperazine derivatives

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM TEMEL KAVRAMLAR

1.1. Giriş	1
1.2. İlaç	3
1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	3
1.4. Hesaplamalı Kimya.....	3

2. BÖLÜM QSAR

2. 1. QSAR'a Genel Bakış.....	5
2.1.1. 2D-QSAR Analizi	6
2.1.2 3D-QSAR	6
2.1.3 4D-QSAR	7
2.1.4. 5D QSAR.....	7
2.1.5. 6D QSAR.....	7
2.2. Moleküler Modelleme ve QSAR	8

3. BÖLÜM MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal.....	9
--------------------	---

3.2. Metot.....	9
3.2.1. Adım 1	10
3.1.2. Adım 2	19
3.1.3. Adım 3	20
3.3. Boltzman Dağılımı.....	24

Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
KAYNAKLAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.2

1. BÖLÜM

TEMEL KAVRAMLAR

1.1. Giriş

İlaç keşfi ve geliştirilmesinde yeni ilaçların tasarlanması deneme-yanılma ile ilerleyen disiplinler arası, zahmetli, zaman alıcı ve son derece pahalı bir süreçtir [1]. Bu nedenle ilaç adaylarının aktiviteyle ilgili özelliklerinin önceden tahmin edilmesi bu alanda önemli bir problem olup, yapısal bilgilerden yararlanarak biyolojik aktivitenin tahmin edilmesi için daha etkili ve daha pratik metotların kullanılması kaçınılmazdır. Nicel yapı-aktivite ilişkisi (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) çalışmaları biyoaktif moleküllerin davranışlarını anlamak ve olası yeni ilaçların tanımlanmasına imkân sağlamak amacıyla ilaç keşfi alanında yaygın olarak uygulanmaktadır.

Molekülün yapısı ve biyolojik aktivitesi arasında bir ilişki olduğu temeline dayanan QSAR analizi, bu ilişkiyi çeşitli yapısal özelliklerin bir fonksiyonu olarak matematiksel bir eşitlikle ifade etmeye çalışarak genellikle aynı sınıfına ait olan bileşikler için biyolojik aktivite tahmini yapar. Aktivitenin kimyasal yapıdaki değişikliklere nasıl bağlı olduğunu açıklar [2].

Kimyasal etkileşimler üç boyutta gerçekleşen olaylar olduğu için QSAR çalışmaları çoğu zaman ilgili bileşikler için oluşturulan üç boyutlu moleküler modellere dayanır.

Çoğu biyolojik özellikler, molekülün üç boyutlu konformerlerine dayanmasına rağmen 3D-QSAR metotlarında her ligand molekülü tek bir biyoaktif konformasyon ve yönelme ile temsil edilir. Diğer konformerler 3D-QSAR tekniklerinde analiz edilmez ve modellenmez. Genellikle en düşük enerjili konformer model oluşturulmasında kullanılır. Bileşiklerin yapıları ve biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için çok boyutlu QSAR teknikleri kullanılması daha uygundur. Hopfinger ve arkadaşları tarafından geliştirilen [3] ve 3D-QSAR'ın bir uzantısı olarak düşünülen 4D-QSAR analizinde her bir ligand molekülü tek bir konformer yerine konformerler grubu ile temsil edilir. Böylece biyoaktif konformasyonun belirlenmesindeki önyargının da önüne geçilmiş olur.

İlaç tasarımında önemli bir yere sahip olan farmakofor kavramı bir bileşiğin yapısındaki bazı kısımların belirli biyoalıcılarla güçlü bir şekilde etkileşirken, diğer kısımlarının etkileşimdeki rolünün daha az olduğu düşüncesine dayanır. Buna göre farmakofor, belli bir biyolojik aktivite gösteren ligand grubunun tüm aktif konformasyonlarında ortak olan biyolojik özelliklerin üç boyutlu bir haritası olarak tanımlanabilir [4]. Biyolojik aktivite için gerekli olan farmakofor ve buna ait özelliklerin kullanımı yeni ve daha iyi ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabilir. Farmakofor tanımlama ve uygulamaları üzerine birçok metot geliştirilmiştir [5]. Elektron topolojik (ET) metot [6-8] ve elektron konformasyonel (EC) metot [9-12] farmakofor tanımlaması için kullanılan QSAR metotlarından iki tanesidir. Moleküllerin fizikokimyasal ve yapısal özelliklerinin temsil edilmesinde kullanılan parametreler QSAR analizlerinin bir parçası olarak kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilirler ve molekülün aktivitesi bir şekilde bu parametrelerin değerleri ile ilişkilidir.

Bu çalışmada doğruluğuna ve sonuçların güvenilir olduğuna inandığımız diketopiperazin türevleri serisi literatürden alınmıştır [13]. Amino asitlerin amino gruplarına ait reaksiyonlardan biri diketopiperazin oluşumudur. Amino asitlerin etil esterleri iki amino asit grubunu taşıyan anhidrid halka yapılarını oluşturmak üzere kondanse olurlar ve sonuçta diketopiperazin meydana gelir. Son zamanlarda diketopiperazin türevlerinin dizaynı ve sentezleri üzerinde birçok çalışmalar görülmektedir.

1.2. İlaç

İlaç, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaçlar, ağrıları ya da başka rahatsız edici durumları dindirmek, zihin ve bedenin normal dışı durumlarını düzeltmek ve denetim altında tutmak için kullanılırlar. İlaçlar vücudun belirli bölgelerine etki ederek biyolojik süreci etkileyen moleküllerdir.

1.3. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Bilgisayarlar, ilaç tasarımı yöntemlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve yapı analizleri, yapı karşılaştırmaları, öncü bileşik tasarımı, aktif konformasyon ve farmakofor (Pharmacophore, Pha) belirlenmesi, protein ve bağlanma alanı yapısı, ligand bağlama ve QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship)’da içeren çok geniş bir uygulama alanına sahiptir. Son 20 yıl boyunca bu alandaki çalışmalar “yapı-aktivite ilişkisi” (Structure-Activity Relationship, SAR) ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi” (Quantitative SAR, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. Başlangıçta QSAR metodu bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerine göre aktiviteyi açıklamıştır. Fakat son zamanlarda biyomoleküller üç boyutlu olarak ele alınıp elektronik özellikleriyle aktivite değerleri bulunmuş ve bu çalışmalar 3D QSAR olarak adlandırılmıştır. QSAR yaklaşımlarındaki tüm gelişmeler hızlı bilgisayarların kullanımı ile olmuştur. Pratik bakımdan oldukça uzun ve zor olan böyle bir problemin çözümü; deneysel olarak belirli bir aktivite gösterdiği bilinen bileşikleri birbiri ile karşılaştırarak aktivitelerine neden olan ortak yapıdaki sorumlu fragmenti bulmakla olur. Böylece molekülün yapı-aktivite ilişkisinde, aktiviteden sorumlu olan temel üç boyutlu elektronik özelliği belirlenmiş olur [14-16].

1.4. Hesaplamalı Kimya

Hesaplamalı kimya teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar, böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı

zamanda kısa-ömürlü, kararsız araürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde, gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar. Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için üç farklı seçenek vardır. Moleküler mekanik yöntemi (MM), yarıdenel (semiempirik) yöntem ve ab initio yöntemidir [17].

2. BÖLÜM

QSAR

2. 1. QSAR’a Genel Bakış

İlaç tasarımının temel özelliği; sadece istenilen etkiyi meydana getirme gücü ve yararlılık açısından değil aynı zamanda farmakokinetik özellikler ve yan etkiler açısından da sürekli olarak daha iyi analogları elde etmek amacıyla öncü bileşiklerin analoglarını sentez etmek ve onların biyolojik aktivitesini test etmektir. Bu konuda kabul edilen temel varsayım şöyledir: kimyasal yapıdaki herhangi bir değişiklik biyoaktivitede pozitif ya da negatif bir değişiklik meydana getirir. Böyle bir sistematik sebep-sonuç ilişkisine “yapı aktivite ilişkisi, structure-activity relationship (SAR)” denir. SAR’ın amacı; değişen ilaç yapısının kimyasal sonuçlarını belirlemek ve daha sonra kimyasal yapıdaki ve özelliklerdeki hangi değişikliklerin daha iyi biyolojik aktivite sağlayacağını saptamaktır. QSAR modelleri ile, biyolojik aktiviteleri bilinen benzer bileşiklerin kimyasal yapılarından yola çıkarak yeni ya da test edilmemiş kimyasalların biyolojik aktiviteleri (ya da özellik, reaktivite gibi), belirlenebilir.

Araştırmacılar SAR çalışmalarına 19. yy’da başlamışlardır. Moleküllerin fizikokimyasal özelliklerini biyolojik aktivite ile nicel olarak ilişkilendiren ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi, quantitative structure-activity relationship (QSAR)” olarak bilinen bu kavram ilk olarak 1960’ların başında Corwin Hansch [18] tarafından ortaya konuldu.

Bu kavram zaman içerisinde gelişerek 2D-QSAR’dan 3D-QSAR’a ve son zamanlarda da 4D-QSAR [19] gelişmiştir.

Başlangıçta QSAR olarak ortaya çıkan bu metot zamanla gelişim göstererek yeni QSAR metotları şeklinde uygulama alanı bulmuştur. Bunlardan bazılarını aşağıda değinilmiştir.

2.1.1 2D-QSAR Analizi

Aktivite ve toksisite de fizikokimyasal özelliklerin etkisinin araştırılması 19. yy a dayanır. 1935 de Hammett sabiti σ , organik asit ve bazların reaktifliği ile denge sabitleri arasındaki bağıntıyı açıklamak için kullanılmıştır. 1969'da Hansch tarafından yapılan yarı deneysel çalışmada ise QSAR için yeni bir dönem başlamıştır. QSAR da çeşitli biyolojik aktiviteyi tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısı (logP) hidrofobik özellik olarak tanımlanmıştır. logP veya hidrofobik özelliğin diğer ölçümleri toksikolojide ve ilaç araştırmalarında halen geniş çapta kullanılmaktadır. Aktivite ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkiyi kuran Hansch tipi yaklaşım çok değişkenli regresyon metodunu kullanarak enzim inhibisyonu, metabolizma, ligand reseptör bağlanması, toksiklik gibi problemlere çözüm getirmek için uygulanır. QSAR daki temel çalışmalar Hansch tarafından yapılmıştır.

2D-QSAR analizi kantitatif ilişkileri elde etmek için lineer regresyon tekniklerini kullanır. 2D-QSAR tekniklerinin çoğunun istatistiksel verileri şüphelidir. Ligand ve reseptör arasındaki başlangıç etkileşimi üzerinde durur. 2D-QSAR, 3D-QSAR kadar açık değildir. Genellikle yapı temelli farmakofor tanımlaması yapar ve reaksiyon bilgileri, yapısal özelliklerin tahmini ile kimyasal bilgiler üzerinde durur [20].

2.1.2. 3D-QSAR

İlk olarak Cramer 1988 de üç boyutlu moleküler parametrelerle tanışmış ve daha sonra 3D-QSAR metodunu geliştirmiştir. Uzaydaki moleküllerin üç boyutlu yapısını hesaba katan QSAR metotları 3D-QSAR olarak adlandırılır. Karşılaştırmalı moleküler alan analizi (Comparative molecular field analysis, CoMFA), en önemli 3D-QSAR metotlarından biridir. Biyoaktif datalarda 3D-QSAR modellerini incelemek için geliştirilen bu metot genellikle reseptörün üç boyutlu yapısı bilinmediği zaman kullanılır. Bu metotta ligandın 3 boyutlu yapısının ve deneysel aktivitelerinin bilinmesi gerekir. CoMFA metodu molekülün geometrik, sterik ve elektrostatik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında ilişki kurmak için geliştirilmiş bir QSAR metodudur. CoMFA genellikle en düşük enerjili konformerini aktif konformasyon olarak düşünür.

2.1.3. 4D-QSAR

Hopfinger 1997 yılında 3D-QSAR modeline dördüncü boyutu kazandırmıştır ve 4D-QSAR analizi terimini ortaya çıkarmıştır. Bu metodun 3D-QSAR dan başlıca farkı, konformerleride hesaba katarak biyoaktivite hesaplamaları yapmasıdır. Bu metoda göre çoğu 3D-QSAR metodlarından farklı olarak, aktif konformasyon minimum enerjili konformer değildir. Belirli değerler içinde kalan minimum enerjili konformer çalışılan bileşik serisindeki her bir bileşiğin en aktif konformeri olarak tanımlanır ve aktivite hesaplamalarında bu konformerlerin tamamı hesaba katılır. Vedani son yıllarda QUASAR olarak adlandırılan paket programda 4D-QSAR yaklaşımını ortaya çıkarmıştır. Vedani ve grubuna göre bu program, çok yönlü konformasyonların etkilerinin birleştirilmesi ile 4D-QSAR kavramlarını kullanır. Bu metot özellikle ligandın reseptöre bağlanma serbest enerjisi tahmin edilirken reseptör yapısı bilinmediği zamanlarda kullanışlıdır [21].

2.1.4. 5D QSAR

Vedani tarafından geliştirilen 5D QSAR yöntemi ile QSAR tekniklerine daha güçlü ve yeni bir boyut kazandırılmıştır. 5D QSAR, birçok ligandın proteine bağlanması süresince meydana gelen değişikliklerin de incelendiği bir yöntemdir. Ligantların proteinlere bağlanması ile oluşan konformasyonel değişikliklerin belirlenmesi QSAR teknikleri için en önemli ilerlemelerden biri olmuştur. Aslında konformasyonel değişikliklerin mekanizması ve derecesinin belirlenmesi proteinin yapısı bilinmediği durumlarda mümkün değildir. Ancak 5D QSAR tekniğinde farklı konformasyonel değişiklikler alternatif bağlanma modelleri sunularak açıklanabilir [22].

2.1.5. 6D QSAR

6D QSAR tekniği yine Vedani tarafından geliştirilen bir modeldir. 6D QSAR tekniği diğer QSAR tekniklerine ek olarak çözücü molekülleri ve çözünen madde arasında zayıf kovalent bağların oluştuğu çeşitli çözünme modellerini de inceler [22]. Tablo 2.1 de bütün QSAR tekniklerinde kullanılan parametreler özet olarak verilmiştir.

Tablo 2.1. QSAR teknikleri ve kullanılan parametreler.

QSAR Tekniği	Kullanılan Parametreler
1D QSAR	pKa, logP gibifizikokimyasal parametreler
2D QSAR	1D QSAR+Yapısal, geometrik, elektrostatik, termodinamik parametreler
3D QSAR	2D QSAR+Elektrostatik, sterik, hidrofobik parametreler
4D QSAR	3D QSAR+Konformasyonlar, protonlanma ve stereoizomerlerle ilgili parametreler
5D QSAR	4D QSAR+Ligand-protein bağlanmasında oluşan konformasyonel değişiklikler ile ilgili parametreler
6D QSAR	5D QSAR+Çözünme ile ilgili parametreler

2.2. Moleküler Modelleme ve QSAR

Moleküler modelleme, bilgisayarlı kimya ve grafiksel tasarım teknikleri kullanılarak moleküler yapı ve özellikleri araştırmak için kullanılan bir tekniktir [23]. Moleküler modelleme yaklaşımları, bilgisayarlı analiz ve interaktif tasarım olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Modern moleküler modelleme yaklaşımlarından en önemli üçü yapı analizi, homolog modelleme ve etkileşimdir. Aslında en iyi modelleme teknikleri moleküler dinamik, moleküler mekanik ve kuantum mekanik olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır [24].

Biyoalıcı ile ilaç molekülün etkileşim mekanizmasında biyolojik aktivite incelenen molekül ve biyoalıcının etkileşimi ile doğrudan ilişkilidir. Bu etkileşimin mekanizması oldukça karmaşık olduğu gibi biyokimyanın en zor problemlerinden birisidir. Biyoalıcılar hakkındaki bilgiler genellikle sınırlıdır ve ilaç molekülleri ile etkileşimleri metabolizma gibi harici etkilerden dolayı oldukça karmaşıktır. Bu problem, ilaç-biyoalıcı etkileşiminin her bir kademesinde değişik biyolojik yöntemlere ve fizikokimyasal metotlara başvurmakla çözülebilir. Fakat genel olarak bu yol çok uzun ve çözülmesi zordur.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada:

- 1) Spartan 10 paket programında serideki bileşikler çizilip kuantum kimyasal hesaplamalar yapılmıştır. Bu programda; Hartree-Fock (HF) 6-31G* temel seti ile bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamaları yer almaktadır.
- 2) HP Workstation (iş istasyonu) kullanılmıştır.

3.2. Metot

Çalışmalarımızda kuantum kimyasal hesaplamaları yapmak üzere spartan 10 programı kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar içerisinde semi-empirik, HF, DFT, moller plessset (MP2) olmak üzere çeşitli hesaplama yöntemleri bulunmaktadır. Bu metotlar arasında en hızlı olan semiempirik metodudur. Biyoalıcı ile molekülün etkileşimde bileşiğin geometrik yapısı çok önemlidir. Çalışmalarımızda daha güvenilir ve doğru sonuçlar veren Hartree-Fock metodu kullanılmıştır.

Adım 1: Aktivitesi deneysel olarak bilinen bileşik serisi seçilir.

Adım 2: Bileşiklerin konformasyonel analizi yapılır. Yüksek enerjili ve sanal frekansa sahip olan konformerler elimine edilir

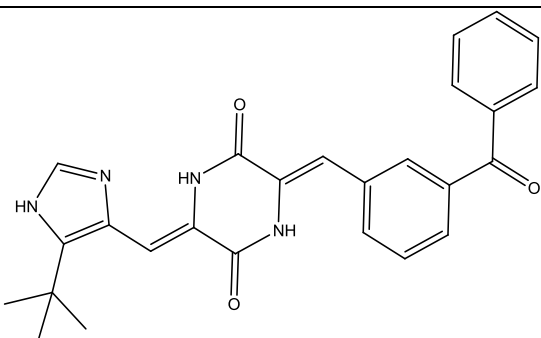
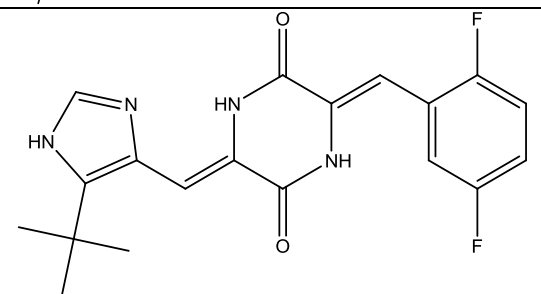
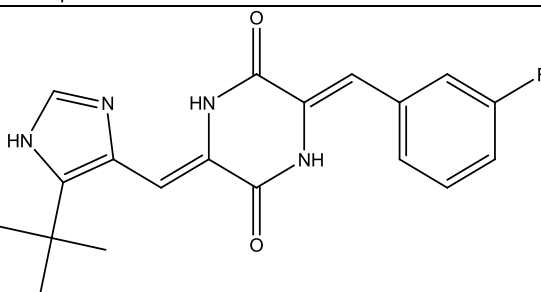
Şekil 3.1. Takip edilen aşamalar

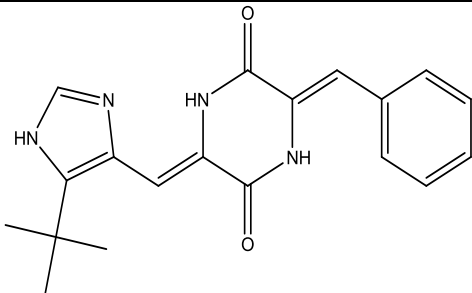
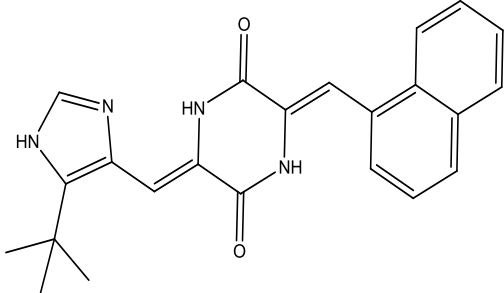
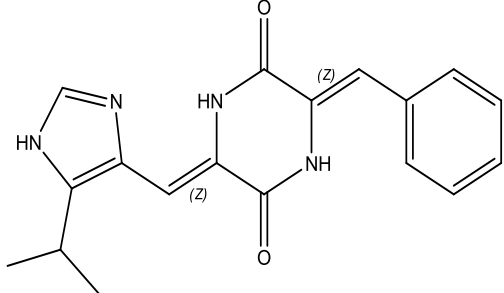
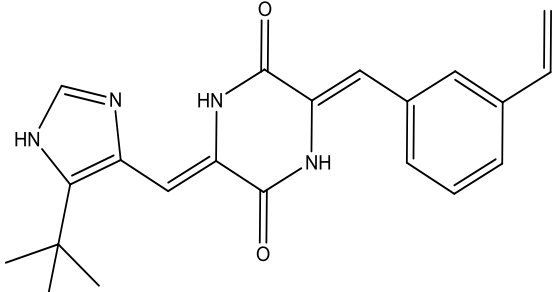
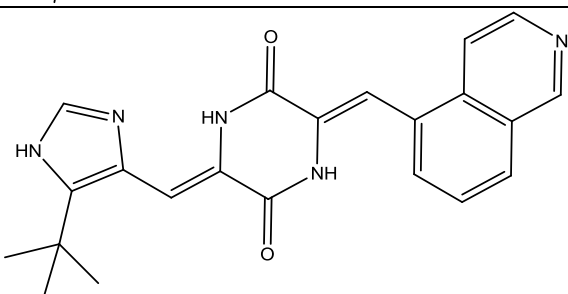
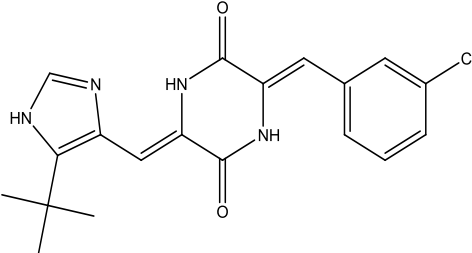
3.2.1. Adım 1

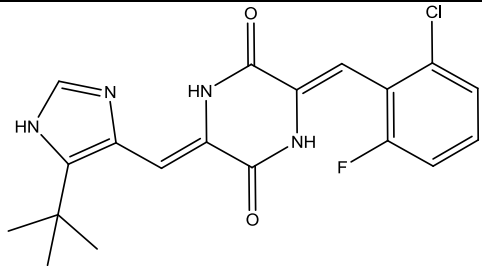
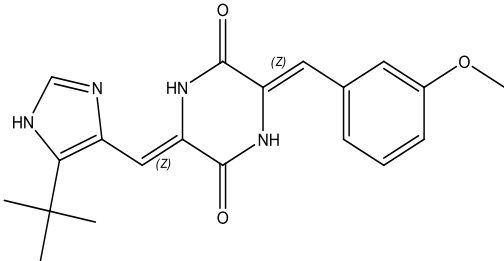
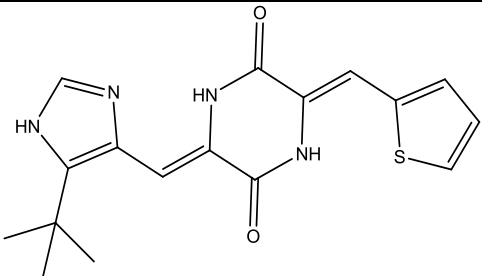
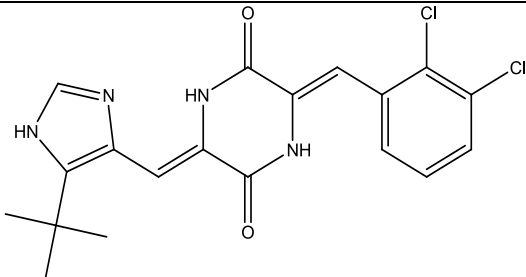
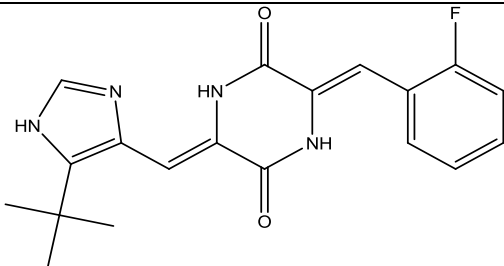
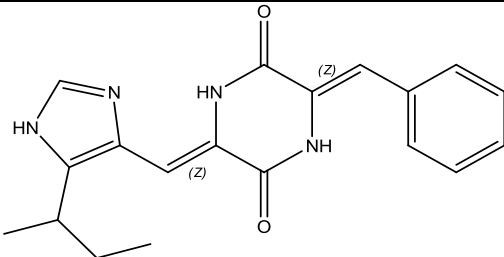
QSAR modelinin geliştirilmesindeki en önemli etken deneysel verilerin doğru ve güvenilir olmasıdır. Deneysel veriler doğru ve kesin olmaması durumunda anlamlı bir model elde etmek ve geliştirmek imkânsızdır. Uygun bir QSAR modelinin geliştirilmesi için bu verilerin benzer kimyasal bileşik serilerinden oluşması gerekmektedir. Bu nedenle bu çalışmada doğruluğuna ve sonuçların güvenilir olduğuna inandığımız diketopiperazin türevleri serisi literatürden alınmıştır [13].

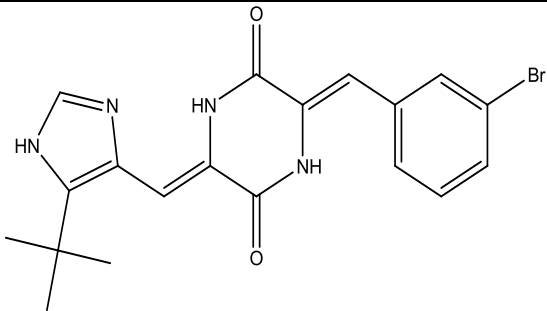
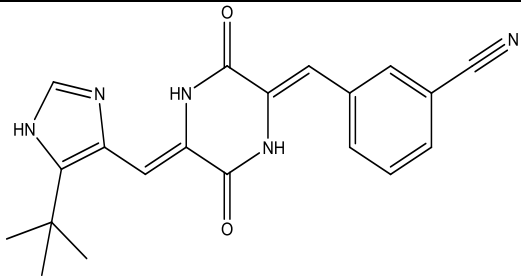
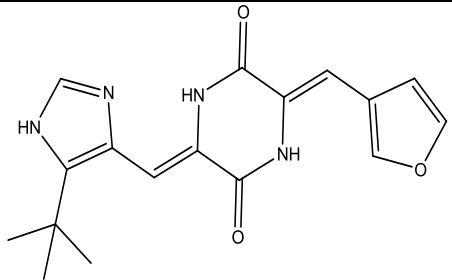
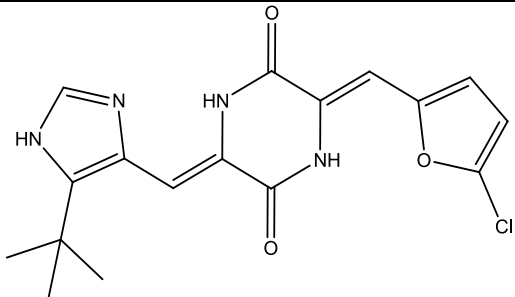
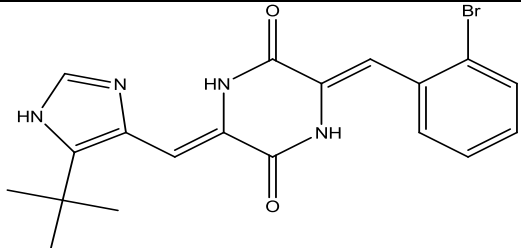
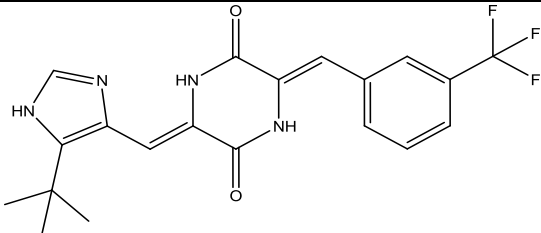
Bu çalışmada ele alınan bileşik serisi aşağıda Tablo 3.1’de verilmiştir. Diketopiperazin türevleri serisi için temel iskelete bağlı olan süstitüentler ve aktiviteleri yer almaktadır.

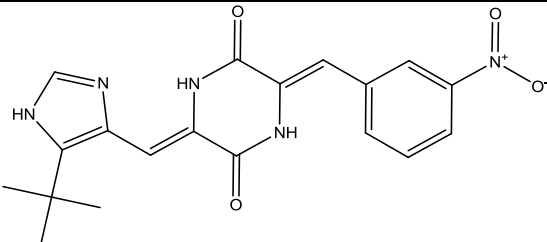
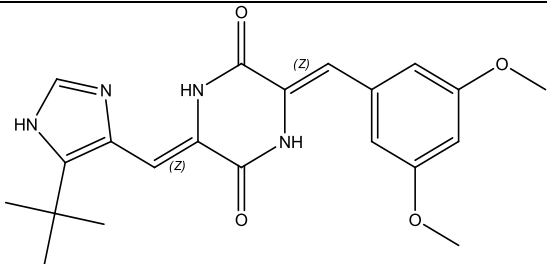
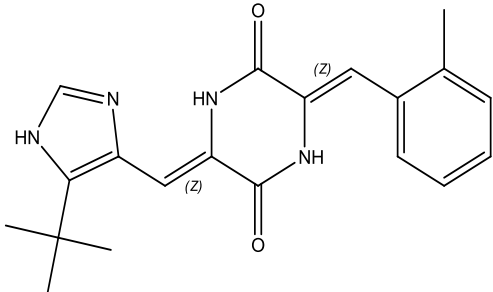
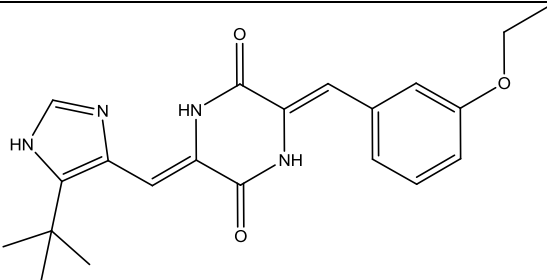
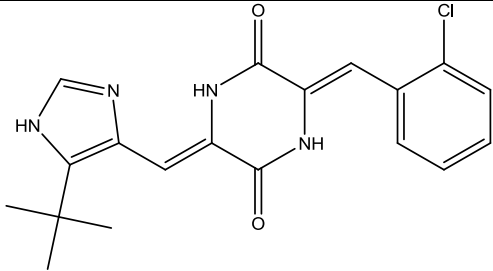
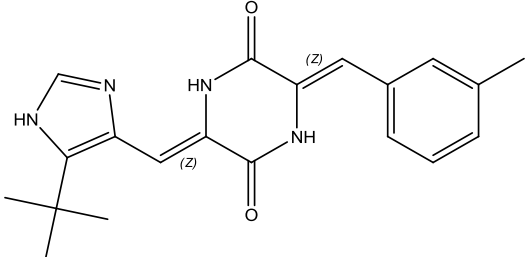
Tablo 3.1. Diketopiperazin Serisine Ait Temel İskelet ve Aktivite Değerleri

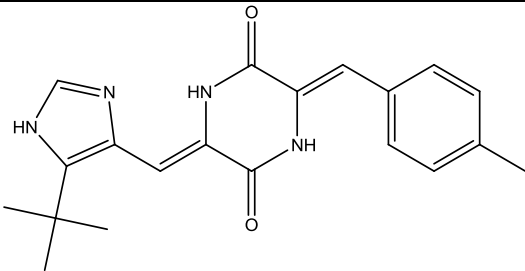
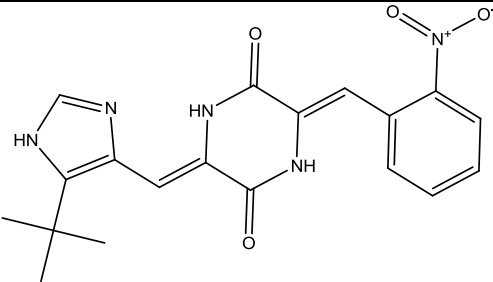
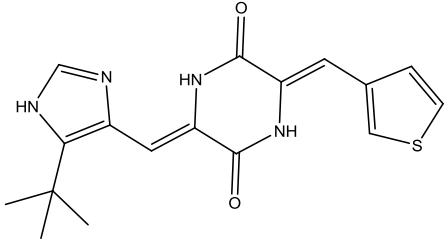
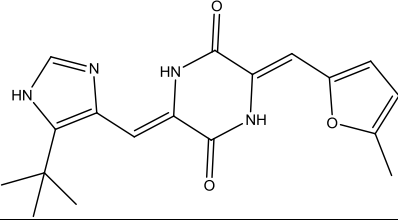
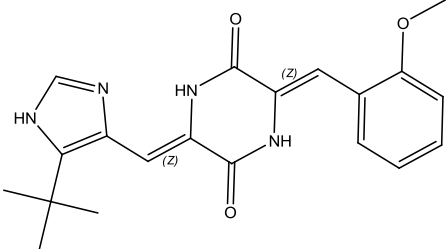
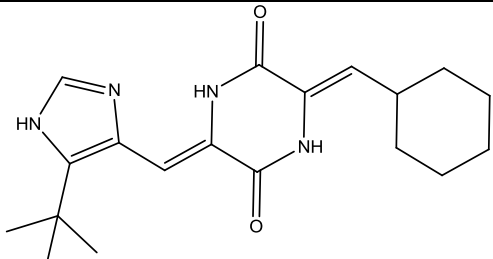
No	Bileşik	Deneysel aktivite
1		7,8268
2		6,4698
3		6,8153

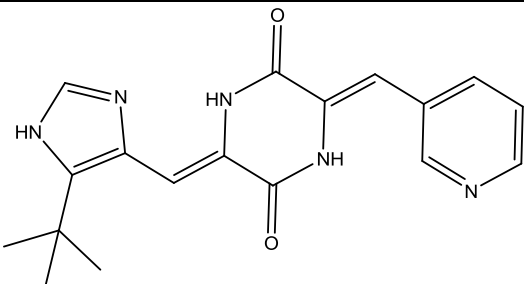
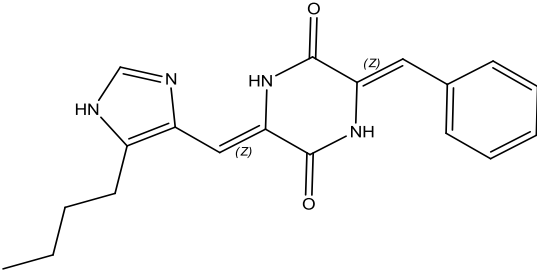
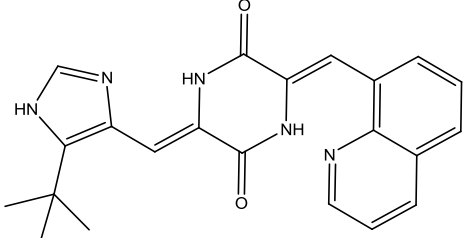
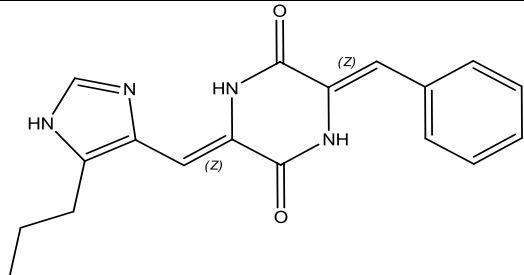
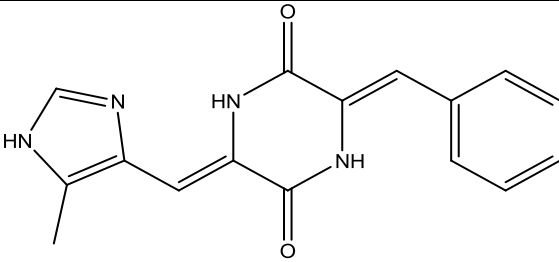
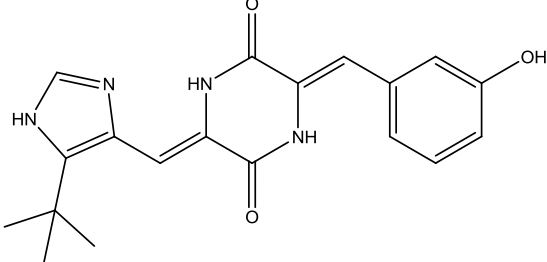
4		6,9508
5		7,8097
6		7,5157
7		7,7959
8		7,1221
9		7,5834

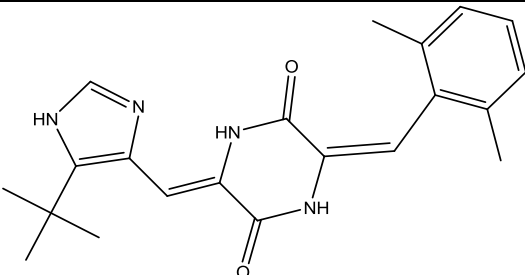
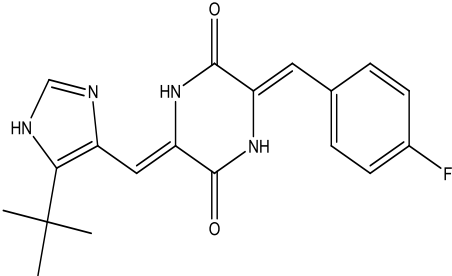
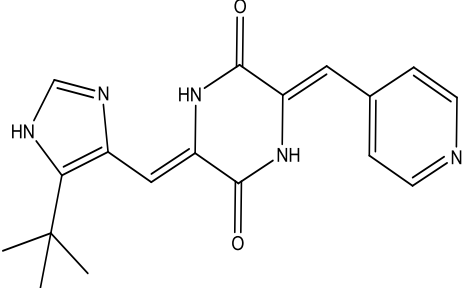
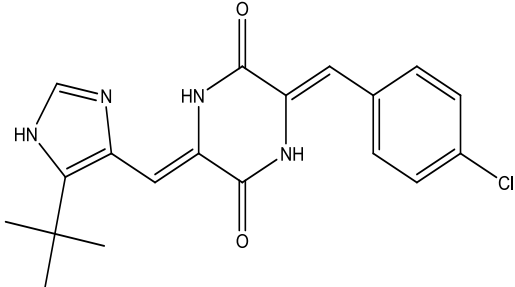
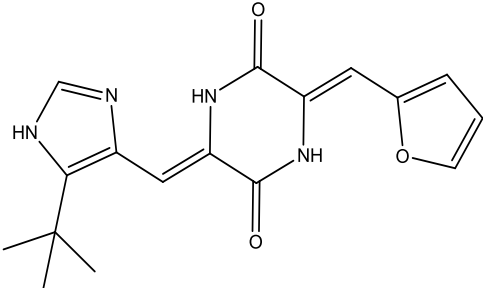
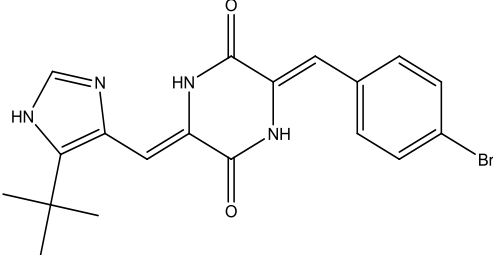
10		5,1824
11		6,0615
12		5,2941
13		6,0132
14		5,2865
15		5,6946

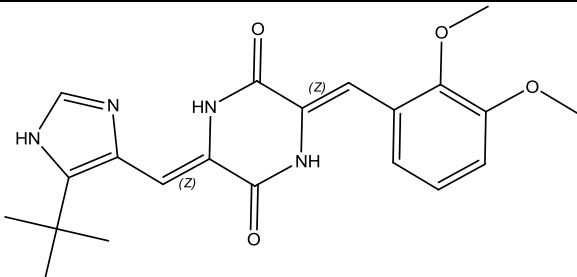
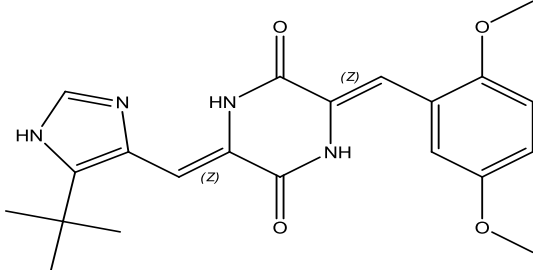
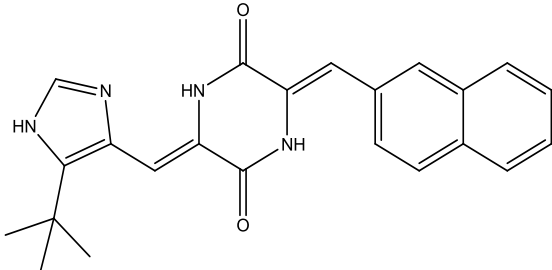
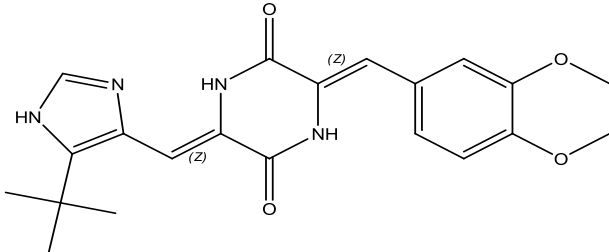
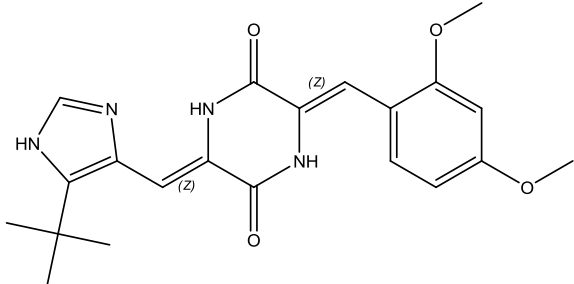
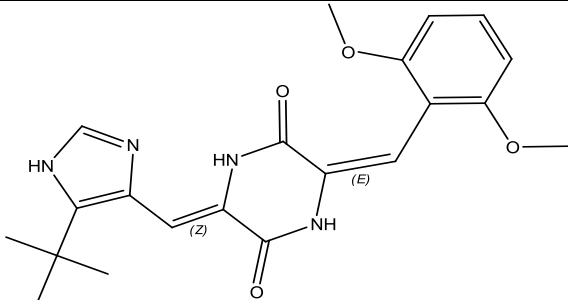
16		7,3429
17		7,3391
18		7,3307
19		6,3161
20		6,3665
21		7,5229

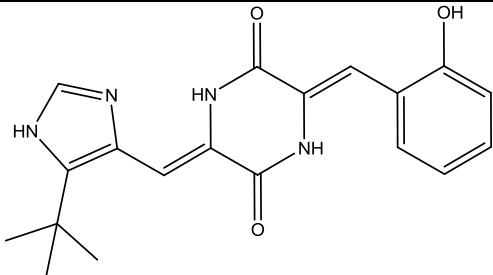
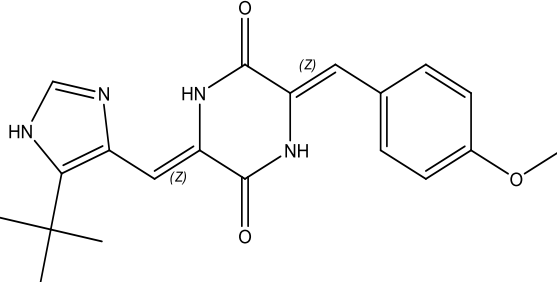
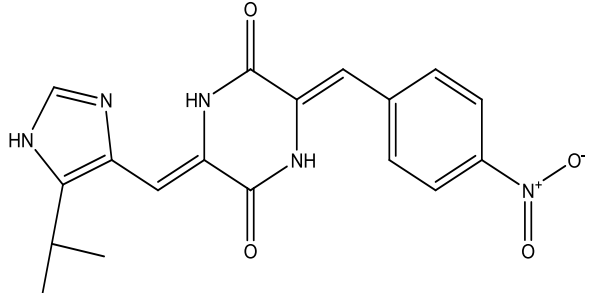
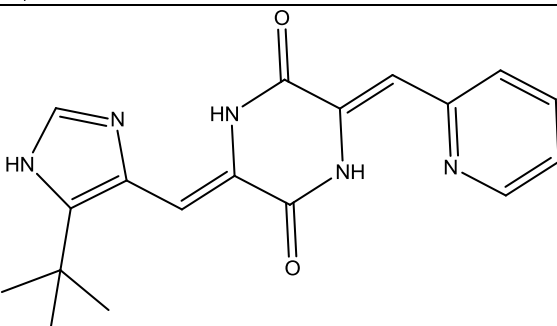
22		7,8827
23		6,3002
24		8,5850
25		7,3344
26		7,6108
27		6,1494

28		7,5243
29		7,3925
30		7,5072
31		6,1463
32		7,2984
33		7,3497

34		4,6990
35		5,2147
36		6,4389
37		7,3382
38		7,4486
39		7,7696

40		7,3565
41		8,8539
42		7,6038
43		7,8268
44		5,7620
45		6,8539

46		7,6778
47		4,6990
48		6,9872
49		6,2612
50		6,1475
51		7,2426

52		7,4179
53		7,4449
54		7,5622
55		7,2534

3.2.2. Adım 2

Çalışmanın bu basamağında Spartan paket programında molekül iskeletlerinin çizimi yapıp, iskelet dinamizmine göre en düşük enerji halleri minimize edilerek molekül yapıları çıkartılmıştır. Hartree-Fock (HF) 6-31G* metoduyla konformerler belirlenerek kuantum kimya hesaplamaları yapılmıştır. Konformasyonel analizi ve kuantum kimyasal hesaplamaları yapılarak yüksek enerjili ve sanal frekansa sahip konformerler elimine edilmiştir. Çünkü sanal frekansın bulunması molekülün geçiş haline karşılık gelmektedir ve molekülün tam optimize edilemediği anlamına gelir. Daha sonra moleküller üst üste karşılaştırılarak molekülün aynı yapıya sahip yüksek enerjili konformerleri silinir. Boltzmann dağılımına göre oda sıcaklığında düşük enerjili

konformerler seçilir. Düşük enerjili konformerlerin oda sıcaklığında bulunma ihtimalleri daha yüksektir. Düşük enerjili konformerler ile yüksek enerjili konformerler arasında bileşiklere bağlı olarak 1/1000 gibi dağılım farkı ortaya çıkmaktadır.

3.2.3. Adım 3

ECSP programında alt matris belirleme işlemi yapılırken her bileşik için spartan atomlara farklı numara vermektedir ve her bileşik için atomların numaralandırmasına karşılık gelen atm dosyası oluşturulmuştur. Bu dosya en basit yapılı bileşiğe göre oluşturulmuştur. Şekil 3.1’de bileşiklerdeki her bir atomun karşılaştırılarak yazılmasıyla oluşan ve atm adı verilen dosyadan örnek gösterilmiştir. Görüldüğü gibi serideki her bir bileşiğin temel iskeletindeki atomlar bu dosyada üst üste çakıştırılarak yazılmıştır. Bu dosya alt matris hesaplaması yapılırken atomların karşılaştırılmasında programın çalışma hızını artırmakta ve çalışma grubumuza oldukça büyük bir kolaylık sağlamaktadır.

g1a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g2a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g3a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g4a1	C23	C22	C24	C21	C19	N20	H11	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g5a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H13	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C18	C13	C12	C11	C10
g6a1	C15	C16	-	C14	C12	N13	H5	C9	N10	C11	C8	C5	N0	H1	C1	O6	C2	N3	H2	C4	O7	C17	C18	C23	C22	C21	C20	C19
g7a1	C25	C24	C26	C22	C21	N22	H13	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g8a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H12	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C14	C13	C18	C17	C16	C15
g9a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g10a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g11a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H13	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g12a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C3	C6	C7	C9	S1	-
g13a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g14a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g15a1	C17	C15	-	C14	C12	N13	H5	C9	N10	C11	C8	C5	N0	H1	C1	O6	C2	N3	H2	C4	O7	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
g16a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g17a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g18a1	C21	C23	C22	C20	C18	N19	H9	C15	N16	C17	C14	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C11	C10	O9	C13	C12	-
g19a1	C23	C22	C24	C21	C19	N20	H8	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C10	O9	C13	C12	C11	-
g20a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g21a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H10	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g22a1	C25	C27	C26	C24	C22	N23	H10	C19	N20	C21	C18	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g23a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g24a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g25a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g26a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14

g27a1	C23	C25	C22	C20	N21	H13	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10	
g28a1	C23	C25	C24	C22	C20	N21	H13	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C114	C13	C12	C11	C10
g29a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g30a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C3	C6	C7	S1	C10	-
g31a1	C22	C24	C23	C21	C19	N20	H11	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C10	O9	C13	C12	C11	-
g32a1	C24	C26	C23	C21	N22	H13	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	c25
g33a1	C22	C24	C23	C21	C19	N20	H17	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g34a1	C23	C22	C24	C21	C19	N20	H10	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C10	C9	N14	C13	C12	C11
g35a1	C15	-	-	C14	C12	N13	H5	C9	N10	C11	C8	C5	N0	H1	C1	O6	C2	N3	H2	C4	O7	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
g36a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H12	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C17	C18	C13	C114	C15	C16
g37a1	-	-	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10	C24
g38a1	-	-	-	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g39a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H11	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g40a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g41a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g42a1	C23	C22	C24	C21	C19	N20	H10	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C11	C12	C13	N14	C9	C10
g43a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g44a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C3	C10	C9	C7	O1	-
g45a1	C24	C23	C25	C22	C20	N21	H10	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g46a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H15	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g47a1	C26	C28	C25	C23	N24	H15	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C27
g48a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C3	C6	C9	C11	C7	C10
g49a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H15	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g50a1	C27	C26	C28	C25	C23	N24	H15	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
g51a1	C26	C28	C25	C23	N24	H15	C20	N21	C22	C19	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10	C27
g52a1	C23	C25	C22	C20	N21	H11	C17	N18	C19	C16	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C24
g53a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H13	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10

g54a1	C25	C24	C26	C23	C21	N22	H9	C18	N19	C20	C17	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	C14	C13	C12	C11	C10
g55a1	C22	C24	C21	C19	N20	H10	C16	N17	C18	C15	C2	N3	H2	C4	O7	C5	N0	H1	C1	O6	C8	C9	N14	C13	C12	C11	C10	C23

Şekil 3.1. Diketopiperazin serisi için en basit bileşiğe göre diğer bileşiklerin fonksiyonel grupları ve atomlarının düzenlenmesi yani moleküllerde birbirine karşılık gelen atomlar

3.3. Boltzman Dağılımı

Boltzman dağılımı; farklı enerjili hallerin popülasyonlarını hesaplamak için ortaya atılan bir formüldür. Boltzmann dağılımının bilinmesi gereken en önemli özelliklerinden biri popülasyon dağılımlarının enerji ile sıcaklığın üstel bir fonksiyonu olduğudur. Bu formül E_i ve E_j hallerdeki her bir bileşiğin konformer sayılarının oranı olan N_i/N_j büyüklüğünü

$$N_i/N_j = e^{-(E_i - E_j)/kT} \quad (3.1)$$

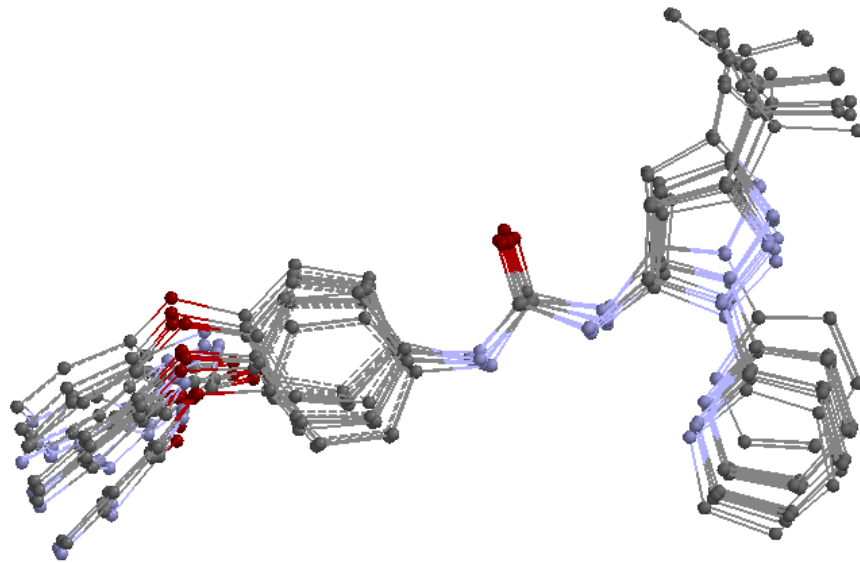
şeklinde tanımlar. Boltzmann dağılımının yorumlanmasına ilişkin önemli bir nokta, bu ifadenin seviyelerin değil enerji hallerinin popülasyonlarına işaret ettiğidir [9]. Boltzmann dağılımı dikkate alınarak düşük enerjili konformerler seçilmiş ve diğer konformerler elimine edilmiştir. Ancak relatif enerji değerleri ile boltzman dağılımları karşılaştırılırsa, relatif enerji değeri azaldıkça boltzman dağılımı değerlerinin arttığı (boltzman dağılımının yüksek olması oda sıcaklığında düşük enerjili yapıların bulunma ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterir) görülmüştür. Tablo 3.2’de diketopiperazin türevleri serisi için konformerler, her bir konformerin relatif enerjisi ve bu enerjilere karşılık gelen Boltzmann değerleri verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi konformerlerin bağıl enerjileri arttıkça Boltzmann dağılımı değerleri azalmaktadır.

Tablo 3.2. Diketopiperazin serisinden 1. Bileşiğin 14 konformerleri için bağıl enerji ve boltzmann değerleri

Konformer	rel. E (kcal/mol)	Boltzmann Dağılımı
g1_1	0.00	0.0784
g1_2	0.02	0.0762
g1_3	0.10	0.0664
g1_4	0.12	0.0640
g1_5	0.13	0.0633
g1_6	0.14	0.0616
g1_7	0.18	0.0582
g1_8	0.21	0.0546
g1_9	0.34	0.0445
g1_10	0.36	0.0426
g1_11	0.37	0.0420
g1_12	0.39	0.0409
g1_13	0.40	0.0400
g1_14	0.41	0.0392

Burada konformerler elimine edilirken boltzmann değerleri dikkate alınmıştır. Virgülden sonra 4. hanesi sıfır olanlar silindi. Aktivite formülü üstel bir fonksiyon olduğu için Boltzmann değeri küçüldükçe aktiviteye katkısı çok az olmaktadır. Kalan konformerler için kendi aralarında bazı atomlar üzerinden üst üste çakıştırma işlemi (align) yapılmış ve birbirinin aynı ya da yakın enerjili olan birden fazla konformer varsa yüksek enerjili konformerler silinmiştir.

Bu çalışmada *.txt dosyalarındaki bilgiler içerisinden atomların yükleri ve kartezyen koordinatları, moleküle ait enerjiler incelendi.



şekil 3.2. Diketopiperazin serisinden 12. bileşiğine ait 10 konformerin üst üste çakıştırılması

Çalışma kapsamında serideki bileşiklere ait moleküler özellikler de incelendi. Aşağıda 10. Bileşiğin 1. konformerine ait bazı özelliklere yer verilmiştir.

SPARTAN '10 Semi-Empirical Program: (WIN)

Run type: Geometry optimization

(Analytical Gradient)

(MM/Amide correction used)

Model: RHF/HF

Number of shells: 97

61 S shells

36 P shells

Number of basis functions: 169

Number of electrons: 182

Cycle	Energy	Grad.	Dist.
1	340.5239	0.10986	0.00577
2	311.5486	0.04374	0.00147
3	302.3053	0.03018	0.00291
4	294.9656	0.02081	0.00228
5	291.3956	0.01647	0.00159
6	289.0957	0.01193	0.00167
7	286.9941	0.01029	0.00140
8	285.5843	0.01184	0.00134
9	284.5557	0.00999	0.00150
10	283.6868	0.00915	0.00199
11	282.9593	0.00937	0.00241

Cartesian Coordinates (Angstroms)

Atom		X	Y	Z

1	C C1	-2.5372509	-5.1345642	-4.4781597
2	N N1	-2.8380438	-4.7640239	-7.3028494
3	C C2	-1.5427187	-4.5278451	-5.2401155
4	C C6	-3.6846531	-5.5473399	-5.1777984
5	C C5	-3.8029690	-5.3601681	-6.5550715
6	C C3	-1.7325754	-4.3633514	-6.6406088
7	H H6	-4.5039786	-6.0262514	-4.6262908
8	H H5	-4.6907487	-5.6821826	-7.1122423
9	N N2	-0.2307972	-4.0478650	-4.9123291
10	H H2	-0.0707983	-3.6568252	-4.0114682
11	N N3	-0.5611075	-3.7729772	-7.2125284
12	H H3	-0.6025047	-3.2356880	-8.0454785
13	C C4	0.2897400	-3.4047255	-6.1036214
14	O O1	1.3170026	-2.7533071	-6.1714266
15	C C7	-1.5303184	-4.2881100	-1.9782125
16	C C8	-0.0685182	-2.4200532	-0.4961653
17	C C9	-1.7919322	-2.9225856	-2.1079566
18	C C10	-0.5287139	-4.7131226	-1.1017195
19	C C11	0.1927756	-3.7907180	-0.3571481
20	C C12	-1.0597732	-1.9888692	-1.3865549
21	H H1	-2.5932137	-2.5784919	-2.7742792
22	H H4	-0.3194308	-5.7856043	-0.9960285
23	H H7	0.9662844	-4.1529425	0.3319775

24 H H8 -1.2863396 -0.9215409 -1.5066655
25 N N4 0.7582025 -1.4729644 0.2100416
26 H H9 1.4997664 -1.9291594 0.7001791
27 C C13 0.1689167 -0.3771157 0.9514239
28 N N5 1.0898622 0.3391950 1.8010877
29 H H11 2.0429034 0.3039769 1.5013372
30 O O3 -1.0142543 -0.0927593 0.8761373
31 S S1 -2.5040153 -5.5347173 -2.7640896
32 C C14 0.7358191 1.6284774 2.3086158
33 C C15 -0.4571386 2.0515262 2.8880673
34 H H13 -1.3834203 1.4842859 2.9743067
35 N N6 1.6264399 2.7279253 2.3809040
36 C C16 -0.2475336 3.3960122 3.3265466
37 N N7 1.0264541 3.7665224 3.0433194
38 C C17 -1.2416022 4.2779922 4.0291922
39 C C18 3.0500693 2.7055121 2.1140676
40 C C19 5.7795214 2.6866115 1.5769624
41 C C20 3.5045883 2.3946099 0.8267837
42 C C21 3.9607689 3.0185592 3.1287691
43 C C22 5.3235913 3.0074823 2.8507741
44 C C23 4.8702352 2.3805480 0.5691313
45 H H16 2.8015558 2.1817511 0.0123271
46 H H18 3.6144540 3.2855473 4.1351383
47 H H19 6.0394168 3.2526487 3.6430203
48 H H20 5.2297931 2.1342270 -0.4357636
49 H H21 6.8540931 2.6811199 1.3648373
50 C C24 -0.9063000 5.7587167 3.8501432
51 H H10 -1.6365398 6.3890388 4.3763546
52 H H12 -0.9218436 6.0482382 2.7915554
53 H H15 0.0866827 6.0041188 4.2485421
54 C C25 -1.2198951 3.9279310 5.5194255
55 H H17 -1.9606449 4.5206289 6.0725341
56 H H22 -0.2370408 4.1267702 5.9653956
57 H H23 -1.4525233 2.8677684 5.6842122
58 C C26 -2.6423865 4.0225709 3.4683422
59 H H14 -3.3835218 4.6668513 3.9598818
60 H H24 -2.9581981 2.9817718 3.6222579
61 H H25 -2.6856929 4.2269332 2.3909796

Molecular descriptors:

Molecular volume: 589.23 (Ang**3)

Surface area: 268.87 (Ang**2)

Ovality: 1.521

Atomic weight: 544.169 g

E(HOMO): -7.9256

E(LUMO): -0.2596

Electronegativity: 0.25

Hardness: 0.18

Est. polarizability: 69.525

LogP (Ghose-Crippen): 4.43

Diketopiperazin serisine ait bileşiklerden 23. bileşiğe ait kuantum kimyasal hesaplamalarının sonuçları aşağıda verilmiştir.

SPARTAN '10 Semi-Empirical Program: (WIN) Release 1.1.0

Run type: Geometry optimization

Model: RHF/PM3

Molecule (C1) and archive (C1) have different symmetry

Number of shells: 90

57 S shells

33 P shells

Number of basis functions: 156

Number of electrons: 166

Cycle Energy Grad. Dist. Eigen

1	22.6598	0.13790	0.04429	1
2	-3.2214	0.12580	0.03056	1
3	-15.7305	0.09214	0.04435	1
4	-22.6430	0.09863	0.03017	1
5	-21.3461	0.09970	0.03662	1
6	-13.7193	0.13281	0.04069	1
7	-20.9740	0.08467	0.04404	1
8	-6.5404	0.12088	0.03007	1
9	-22.9871	0.09110	0.02599	1
10	-19.7969	0.13616	0.01688	1
11	-9.3239	0.13797	0.02951	1
12	-29.1080	0.10831	0.02439	1
13	-32.4985	0.06530	0.02811	1
14	-22.4128	0.10121	0.02222	1
15	-27.9008	0.06343	0.02405	1
16	-23.6088	0.10085	0.02771	1
17	-29.7114	0.06859	0.03264	1
18	-30.2356	0.07266	0.01934	1
19	-26.5159	0.11081	0.01929	1

Daha sonra yapılan hesaplar üzerinden moleküllerin Spartan10' da Hatree-Fock 6.31* water hesaplamaları yapıldı.

Method: RHF

Basis set: 6-31G(D)

Number of shells: 180

Number of basis functions: 543

Multiplicity: 1

SCF model:

A restricted Hartree-Fock SCF calculation will be performed using Pulay DIIS + Geometric Direct Minimization

Solvation: water [SM8]

Optimization:

Step	Energy	Max Grad.	Max Dist.
1	-1440.940223	0.055715	0.083873

2	-1440.970756	0.030567	0.116443
3	-1440.980748	0.011917	0.112284
4	-1440.983675	0.006833	0.149790
5	-1440.985312	0.005410	0.130483
6	-1440.986059	0.007310	0.133401
7	-1440.986580	0.008125	0.103662
8	-1440.987184	0.005575	0.118002
9	-1440.987505	0.002809	0.064907
10	-1440.987698	0.002000	0.058921
11	-1440.987790	0.002212	0.057139
12	-1440.987862	0.001466	0.039912
13	-1440.987911	0.002085	0.034284
14	-1440.987940	0.002117	0.010842
15	-1440.987965	0.001859	0.016193
16	-1440.987980	0.002022	0.008883
17	-1440.987990	0.001612	0.007252
18	-1440.987998	0.001259	0.007902
19	-1440.988005	0.001084	0.010624
20	-1440.988010	0.001005	0.012300
21	-1440.988017	0.001190	0.018139
22	-1440.988021	0.001302	0.014280
23	-1440.988031	0.001267	0.015583
24	-1440.988039	0.000815	0.012504
25	-1440.988050	0.000876	0.053441
26	-1440.988071	0.001092	0.019764
27	-1440.988085	0.000934	0.088104
28	-1440.988116	0.000789	0.009017
29	-1440.988131	0.000561	0.014787
30	-1440.988154	0.000459	0.045632
31	-1440.988170	0.000706	0.086228
32	-1440.988168	0.000747	0.032386
33	-1440.988184	0.000445	0.094001
34	-1440.988175	0.000785	0.049361
35	-1440.988192	0.000446	0.072574
36	-1440.988186	0.000380	0.028277
37	-1440.988196	0.000350	0.091636
38	-1440.988183	0.000891	0.059114
39	-1440.988202	0.000518	0.064994
40	-1440.988194	0.000418	0.021682
41	-1440.988202	0.000293	0.049647
42	-1440.988203	0.000678	0.028583
43	-1440.988209	0.000593	0.037118
44	-1440.988206	0.000322	0.007637
45	-1440.988210	0.000243	0.026039
46	-1440.988214	0.000794	0.019367
47	-1440.988220	0.000380	0.016647
48	-1440.988223	0.000436	0.016601
49	-1440.988226	0.000298	0.022467
50	-1440.988228	0.000344	0.005644
51	-1440.988231	0.000395	0.012437
52	-1440.988235	0.000477	0.020052
53	-1440.988239	0.000578	0.027166

54	-1440.988238	0.000710	0.014748
55	-1440.988246	0.000291	0.016957
56	-1440.988244	0.000260	0.010058
57	-1440.988249	0.000314	0.099028
58	-1440.988176	0.001241	0.071888
59	-1440.988247	0.000400	0.014650
60	-1440.988250	0.000240	0.010410
61	-1440.988251	0.000169	0.007160
62	-1440.988251	0.000274	0.007008

4. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri, deneysel yöntemler kullanılarak bir ilacın keşfinden ticari olarak satılmasına kadar geçen sürenin ve maliyetinin düşürülmesi amacıyla son yıllarda hem ilaç firmaları hem de üniversitelerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde bilgisayar-destekli ilaç tasarımı konusunda birçok çalışma yapılmasına rağmen, ülkemizde henüz bu konuda herhangi bir yerli yazılım bulunmaması nedeniyle araştırmacılar yabancı kaynaklı yazılımlara yönelmektedirler ve bu paket programları yurtdışından yüksek ücretlerle temin etmek zorunda kalmaktadırlar. Bu çalışmamızda diketopiperazin türevleri için serideki bileşiklerin HF metodu ile kuantum kimyasal hesaplamaları ve konformasyonel analizleri gerçekleştirildi ve her bir bileşiğin moleküler özellikleri incelendi.

KAYNAKLAR

1. Itai, A., Tomioka, N., Kato, K., 1995. QSAR and Drug Design: New Developments and Applications, Cilt 23, (Ed.: Toshio Fujita), s. 3-4, Elsevier Science Pub Co., the Netherlands.
2. Thomas, G., 2003. Fundamentals of Medicinal Chemistry, s.56-70, Wiley-Blackwell, Weinheim.
3. Hopfinger, A.J., Wang, S., Tokarski, J.S., Jin, B., Albuquerque, M., Madhav, P.J., Duraiswami, C., 1997. Construction of 3D-QSAR Models Using the 4D-QSAR Analysis Formalism, J. Am. Chem. Soc. 119, 10509-10524.
4. Wermuth, C.G., 2006. Pharmacophores and Pharmacophore Searches, Cilt 32 (Ed.: Langer, T., Hoffmann, R.D.), s. 3-11, Wiley-VCH, Weinheim.
5. Guner, O.F., 2002. History and Evolution of the Pharmacophore Concept in Computer-Aided Drug Design, Curr. Top. Med. Chem. 2, 1321-1332.
6. Dimoglo, A.S., et al., 1995. Electronic-Topological Investigations of the Relationships Between Chemical Structure and Ambergris Odor, New Journal of Chemistry 19, 1217-1226.
7. Saripinar, E., Guzel, Y., Patat, S., Yildirim, I., Akcamur, Y., Dimoglo, A., 1996. Electron-Topological Investigation of the Structure-Antitubercular Activity Relationship of Thiosemicarbazone Derivatives, Arzneim. Forsch./Drug Res., 46, 824-828.
8. Guzel, Y., Saripinar, E., Yildirim, I., 1997. Electron-Topological (ET) Investigation of Structure-Antagonist Activity of a Series of Dibenzo[a,d]Cycloalkenimines, J. Mol. Structure (Theochem), 418, 83-91.
9. Bersuker, I.B., Boggs, J.E., 2001. Pharmacophore Identification and Bioactivity Prediction for Group I Metabotropic Glutamate Receptor Agonists by the Electron-Conformational QSAR Method, Quant. Struct.-Act. Relat., 20, 327-334.
10. Makkouk, Al H., Bersuker, I.B., Boggs, J.E., 2004. Quantitative Drug Activity Prediction for Inhibitors of Human Breast Carcinoma, Int. J. Pharm. Med., 18, 81-89.
11. Marenich, A.V., et al., 2008. Quantitative Antidiabetic Activity Prediction for the Class of Guanidino- and Aminoguanidinopropionic Acid Analogs Based on Electron-Conformational Studies, J. Chem. Inf. Model., 48, 556-568.
12. Bersuker, I.B., Bahceci, S., Boggs, J.E., Pearlman, R.S., 1999. A Novel Electron-Conformational Approach to Molecular Modeling for QSAR by Identification of Pharmacophore and Anti-Pharmacophore Shielding, SAR QSAR Environ. Res., 10, 157-173.
13. Yamazaki Y., Tanaka K., Nicholson B., Deyanat-Yazdi G., Potts B., Yoshida T., Oda A., Kitagawa T., Orikasa S., Kiso Y., Yasui H., Akamatsu M., Chinen T., Usui T., Shinozaki Y., Yakushiji F., Miller B. R., Neuteboom S., Palladino M., Kanoh K., Lloyd G. K., Hayashi Y., Syntehisis and Structure-Activity Relationship Study of Anti-Microtubule Agents Phenylahistin Derivatives with a Didehydropiperazine-2,5- dione Structure, ed: J. Med. Chem.,(2012),pp:1056-1071

14. Bersuker, I.B., Dimoglo, A.S., Gorbachov, M.Yu., 1987. The Electron-Topologic Approach to The QSAR Problem Illustrated by Inhibitor Activity for Thymidine Phosphorylase and α -Chymo-Trypsin, In QSAR in Drug Design and Toxicology, ed: Hadzi, D., Jerman-Blazic, B., Vol:10, Elsevier, Amsterdam, pp:43-48.
15. Hopfinger, A. J., Tokarski, J. S., 1997. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Practical Application of Computer-Aided Drug Design, Charifson, P. S., Ed., Marcel Dekker, New York, pp 105-164.
16. Oprea, T. I., Waller, C. L., 1997. Theoretical and Practical Aspects of Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships. In Reviews in Computational Chemistry', Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds., Wiley-VCH, New York, Vol. 11, pp 127-182.
17. Karacan, N., 2008. Inorganik Lab. Ders. Not, Molekül modelleme, HyperChem kullanarak MO diagramlarını oluşturma, Gazi Üniversitesi, Ankara, <http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>, 27 May.
18. Hansch, C., et al., 1962. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients, *Nature*, 194, 178-180.
19. Debnath, A.K., 2001. Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Paradigm-Hansch Era to New Millennium, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 1, 187–195.
20. Perkins, R., Fang, H., Tong, W., Welsh, W.J., 2003. Quantitative structure-activity relationship methods: Perspectives on drug discovery and toxicology, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(8), 1666-1679.
21. Vedani, A., et al., 2000. Multiple-Conformation and Protonation-State Representation in 4D-QSAR: The Neurokinin-1 Receptor System, *J. Med. Chem.*, 43, 4416-4427.
22. Lill, M. A., 2007. Multi-dimensional QSAR in drug discovery, *Drug Discovery Today*, 12, 1013-1017.
23. Chitty, M., 2010. In Silico & molecular drug modeling glossary & taxonomy, Cambridge Healthtech Institute, Needham, USA, http://www.genomicglossaries.com/content/molecular_modeling_gloss.asp, Jan.
24. Smith, C., 1998. Molecular Modeling-Seeing the Whole Picture with Modeling Software Packages, *Scientist*, 12(17), 31.