

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**KİSMİ ATOMİK YÜK HESAPLAMA METOTLARININ ELEKTROSTATİK  
POTANSİYEL HESAPLAMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
ELEKTRONEGATİVİTE EŞİTLENME METODU (EEM) İLE KİSMİ ATOMİK  
YÜK HESAPLAMADA OPTİMUM PARAMETRELER**

**DOKTORA TEZİ**

**Kimyager Mustafa EMİRİK**

**ARALIK 2012  
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**KİSMİ ATOMİK YÜK HESAPLAMA METOTLARININ ELEKTROSTATİK  
POTANSİYEL HESAPLAMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
ELEKTRONEGATİVİTE EŞİTLENME METODU (EEM) İLE KİSMİ ATOMİK  
YÜK HESAPLAMADA OPTİMUM PARAMETRELER**

**Kimyager Mustafa EMİRİK**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde  
“DOKTOR (KİMYA)”  
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 25.05.2012  
Tezin Savunma Tarihi : 07.12.2012**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ**

**Trabzon 2012**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Mustafa EMİRİK Tarafından Hazırlanan

**KİSMİ ATOMİK YÜK HESAPLAMA METOTLARININ ELEKTROSTATİK  
POTANSİYEL HESAPLAMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE  
ELEKTRONEGATİVİTE EŞİTLENME METODU (EEM) İLE KİSMİ ATOMİK  
YÜK HESAPLAMADA OPTİMUM PARAMETRELER**

başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 20/11/2012 gün ve 1482 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda

**DOKTORA TEZİ**

olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Üyeleri**

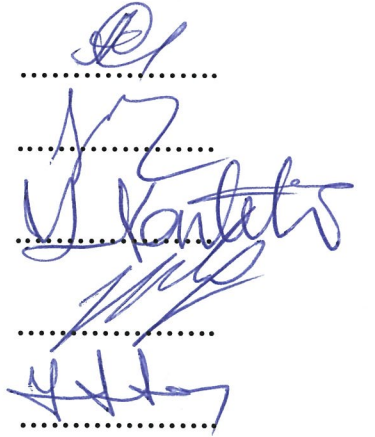
Başkan : Prof. Dr. Rıza ABBASOĞLU

Üye : Prof. Dr. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ

Üye : Prof. Dr. Halit KANTEKİN

Üye : Prof. Dr. Hülya KALAYCIOĞLU

Üye : Prof. Dr. İsmail ÇAKMAK



**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ danışmanlığında ve Belçika'nın Gent Üniversitesi "Quantum Research Group" laboratuvarında yapılmış ve doktora tezi olarak hazırlanmıştır.

Tez çalışmam boyunca bana destek olan danışman hocam Prof. Dr. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ'a, yanında bulunduğum 3 yıl boyunca fikir ve çalışma ortamı olarak destek olan Prof. Dr. Patrick BULTINCK'e, Dr. Sofie Van Damme ve Gent Üniversitesi "Quantum Research Group" laboratuvarı üyelerine teşekkür ederim.

Bu çalışma sırasında TÜBİTAK yurt dışı araştırma bursu (2214) kullanılarak Belçika Gent Üniversitesinde çalışılmış ve ULAKBİM Yüksek Başarımlı ve Grid Hesaplama Merkezi bilgisayarları, "Flemish Supercomputing Centre (VSC)" bilgisayarları ve İstanbul Teknik Üniversitesi Ulusal Yüksek Başarımlı Hesaplama Merkezi bilgisayarları kullanılmıştır. Tüm bu kurumlara teşekkürü bir borç bilirim.

Belçika'da bulunduğum süre içerisinde bana destek olan Türk kökenli doktora ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma, Anvers Başkonsolosu Deniz ÇAKAR'a ve özellikle programlama konusundaki yardımlarından dolayı M. Yavuz Selim Soytürk'e teşekkür ederim.

Sosyal ve akademik hayatta sürekli yanımda olup desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kardeşim Arş. Gör. Kaan KARAOĞLU ve eşi Şeyma Şensoy KARAOĞLU başta olmak üzere tüm ailesine ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (Rize Üniversitesi) Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde çalışan mesayi arkadaşlarım ve değerli hocalarıma anlayış ve desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman anlayış gösteren, çalışmalarına saygı duyup ellerinden gelen desteği esirgemeyen başta annem Rabia EMİRİK olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

Mustafa EMİRİK

TRABZON 2012

## TEZ BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Kısmi Atomik Y¼k Hesaplama Metotlarının Elektrostatik Potansiyel Hesaplama Açısından Değerlendirilmesi Ve Elektronegativite Eşitleme Metodu (Eem) İle Kısmi Atomik Y¼k Hesaplama Optimum Parametreler“ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak g¼sterdięimi, çalışma s¼recinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her t¼rl¼ yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 25/05/2012

Mustafa EMİRİK

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ .....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET .....	VIII
SUMMARY .....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	XIV
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kuantum Kimyasal Metotlar .....	2
1.2.1. Ab İnitio Metotlar.....	3
1.2.2. Yarı Deneysel Metotlar .....	6
1.2.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi.....	7
1.3. Kuantum Kimyasal Tanımlayıcılar .....	9
1.3.1. Elektrostatik Tanımlayıcılar .....	10
1.3.2. Sınır Orbital Karakterizasyonu.....	14
1.3.3. Enerji Tabanlı Tanımlayıcılar .....	17
1.3.4. Kavramsal DFT Tabanlı Moleküler Tanımlayıcılar.....	20
1.3.4.1. Elektronegativite ve Kimyasal Potansiyel.....	21
1.3.4.2. Elektron Yoğunluğu .....	21
1.3.4.3. Kimyasal Sertlik ve Yumuşaklık.....	22
1.3.4.4. Fukui Fonksiyonu.....	23
1.4. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (ESP).....	31

1.5.	Atomik Yüklerin Modellenmesi.....	34
1.5.1.	ESP-Atomik Yük İlişkisi.....	35
1.6.	Elektronegativite Eşitleme Metodu.....	37
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR .....	40
2.1.	Farklı Atomik Yük Hesaplama Metotlarının Elektrostatik Potansiyel Hesaplama Kabiliyetlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması .....	40
2.1.1.	Test Setinin Seçilmesi ve Verilerinin Hazırlanması.....	40
2.1.2.	İstatistiksel İnceleme Yöntemi.....	41
2.1.3.	Farklı Atomik Yük Hesaplama Metotları ile Elde Edilen Elektrostatik Potansiyellerin Konformasyon Bağımlılığının İncelenmesi .....	43
2.2.	Elektronegativite Eşitleme Metodu Parametrizasyonu ve Optimum Parametrelerin Validasyonu .....	43
2.2.1.	Parametrizasyon Yöntemi .....	43
2.2.2.	Molekül Setleri ve Element Tiplerinin Belirlenmesi .....	44
2.2.3.	EEM Parametrizasyonu .....	45
2.2.3.1.	Fortran Kodlarında Giriş Parametrelerinin Oluşturulma Yöntemi.....	46
2.2.3.2.	Newton-Rapson Metodu ile Parametre Optimizasyonu .....	46
2.2.3.3.	Konjuge Gradient Metodu ile Parametre Optimizasyonu .....	49
2.2.3.4.	Parametrizasyon Sonuçlarının İşlenmesi ve İstatistiksel Hesaplamalar .....	51
2.2.4.	Optimizasyon Kalitesinin Belirlenmesi.....	52
2.2.5.	Optimum Parametrelerin Validasyonu .....	52
3.	BULGULAR .....	54
3.1.	Farklı Atomik Yük Hesaplama Metotlarının ESP Hesaplama Kabiliyetleri Açısından İstatistiksel Karşılaştırılmasına Ait Bulgular .....	54
3.1.1.	Farklı Atomik Yük hesaplama Metotlarından Türetilen Elektrostatik Potansiyellerin Konformasyon Bağımlılığına Ait Bulgular .....	61
3.1.2.	Etan Molekülü Üzerinden Atomik Yüklerin İncelenmesine Ait Bulgular .....	63
3.2.	Elektronegativite Eşitleme Metodu Parametrizasyonuna Ait Bulgular .....	65
3.2.1.	Newton-Rapson Metoduna ile Parametrizasyona Ait Bulgular .....	65

3.2.2.	Konjuge Gradient Metodu ile Parametrizasyona Ait Bulgular .....	68
3.2.3.	Konjuge Gradient Metoduyla Kalibre Edilen EEM Parametrelerinin Konformasyon Bağımlılığına Ait Bulgular .....	70
3.2.4.	Konjuge Gradient Metodu ile Genişletilmiş Atom Tipleri İçin EEM Parametrelerinin Kalibrasyonuna Ait Bulgular .....	73
3.2.5.	Organik Molekül Seti Kullanılarak Kalibre Edilen EEM Parametrelerinin Validasyonuna Ait Bulgular .....	76
3.2.6.	Aminoasit Molekül Seti Kullanılarak Kalibre Edilen EEM Parametrelerinin Validasyonu ve Optimizasyon Kalitesini Gösteren Bulgular.....	79
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	83
4.1.	Atomik Yük Hesaplama Metotlarının Karşılaştırılması.....	85
4.1.1.	Atomik Yük Hesaplama Metotlarının Konformasyon Bağımlılığı.....	91
4.1.2.	Etan Molekülü Üzerinden Atomik Yüklerin Ayrıntılı İncelenmesi .....	91
4.2.	EEM Parametrelerinden ESP ve Kısmi Atomik Yük Hesaplamaları.....	92
5.	ÖNERİLER .....	95
6.	KAYNAKLAR.....	97
7.	EKLER .....	106
ÖZGEÇMİŞ		



## Doktora Tezi

### ÖZET

#### KISMİ ATOMİK YÜK HESAPLAMA METOTLARININ ELEKTROSTATİK POTANSİYEL HESAPLAMA AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ELEKTRONEGATİVİTE EŞİTLENME METODU (EEM) İLE KISMİ ATOMİK YÜK HESAPLAMADA OPTİMUM PARAMETRELER

Mustafa EMİRİK

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ

2012, 105 Sayfa, 42 Sayfa Ek

Elektrostatik potansiyel birçok moleküler özellik ile yakından ilişkili olduğu için kimyasal aktiflik ve reaksiyona girme yatkınlığının belirlenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Gelişen bilişim teknolojisi ile birlikte kuantum mekanişel hesaplamalardaki önemli gelişmelere rağmen, atom merkezli kısmi yük yaklaşımı büyük moleküllere uygulanabilirliği açısından kuantum mekanik yöntemlere alternatif olma konusundaki önemini halen korumaktadır. Ancak bu güne kadar tüm bilim dünyasında kabul görmüş ortak bir “en iyi kısmi atomik yük hesaplama metodu” denilebilecek bir metot halen önerilmemiştir. Bu çalışmada kısmi atomik yük yaklaşımları için geliştirilen metotlar elektrostatik potansiyel hesaplama göz önüne alınarak kıyaslanmış ve atomik yük hesaplamada kullanılabilir olacak daha hızlı ve pratik bir metot olan Elektronegativite Eşitleme Metodu (EEM) üzerinde durulmuştur. Çalışmamın birinci kısmında, atomik yüklerin doğrudan bir göstergesi olarak elektrostatik potansiyel tahmin etme açısından atomik kısmi yük hesaplama metotlarını Grimme tarafından sunulan 453 elemanlı büyük bir molekül seti üzerinde karşılaştırması yapıldı. İkinci kısımda ise Sanderson eşitliğinden türetilmiş ve Mortier tarafından geliştirilmiş olan Elektronegativite Eşitleme Metodu (Electronegativity Equalization Method, EEM) parametreleri, *ab initio* metotla elde edilen elektrostatik potansiyel referans alınarak optimum EEM parametreleri elde edilmeye çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektronegativite Eşitleme Metodu, Elektrostatik Potansiyel, Kısmi Atomik Yük Yaklaşımı, EEM, ESP, MEP

PhD. Thesis

## SUMMARY

### EVALUATION OF PARTIAL ATOMIC CHARGE CALCULATION METHODS IN TERMS OF ELECTROSTATIC POTENTIAL CALCULATION AND OPTIMUM PARAMETERS OF ELECTRONEGATIVITY EQUALIZATION METHOD (EEM) FOR PARTIAL ATOMIC CHARGE CALCULATION

Mustafa EMİRİK

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Prof. Sevil SAVAŞKAN YILMAZ  
2012, 105 Pages, 42 Pages Appendix

The Electrostatic Potential is of great importance in chemical reactivity since it is closely related to many of molecular properties. Despite the fact that there are significant improvements in the quantum mechanical calculation methods associated with computer technology, the atom centered partial charge approximation keeps hold of its importance in the field of estimating electrostatic potential as an inexpensive alternative to the ab initio method. However, even today, there is no universally accepted the best method for computing partial atomic charge. Here, we compare the calculation methods of atomic point charge in the view of estimating electrostatic potential and investigated on Electronegativity Equalization Method (EEM) that is computationally less expensive. In the first part of this thesis, we compared partial atomic charge calculation methods in view of predicting electrostatic potential that related to atomic charge directly. To this end, the large Grimme set included 453 molecules is used. In second part, optimum EEM parameters derived Sanderson equation and developed by Mortier was obtained using ab initio ESP as a reference value.

**Key Words:** Electronegativity Equalization Method, Electrostatic Potential, Partial Atomic Charge Approximation, EEM, ESP, MEP

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	Enerji türevlerinden elde edilen tanımlayıcılar .....20
Şekil 2.	Su molekülü için CHELP(G) şeması ..... 41
Şekil 3.	Farklı metotlar için $R^2$ değerlerinin molekül seti içindeki dağılımı..... 57
Şekil 4.	$R^2$ değerlerinin molekül seti içindeki dağılımının toplu olarak gösterimi ..... 57
Şekil 5.	Her bir metot için $R^2$ değerlerinin molekül sayılarına (Mol.No) göre dağılımı 58
Şekil 6.	Farklı metotlar için RMSE değerlerinin molekül seti içindeki dağılımı ..... 59
Şekil 7.	RMSE değerlerinin dağılımı ..... 59
Şekil 8.	RMSE değerlerinin her bir metot için molekül numarasına göre dağılımı ..... 60
Şekil 9.	$C_7H_{14}O_5$ molekülüne ait farklı konformasyonlar için RMSE değerleri ..... 61
Şekil 10.	$C_7H_{14}O_5$ molekülünün farklı konformasyonları için $R^2$ değerleri ..... 61
Şekil 11.	Sistein molekülünün farklı konformasyonları için RMSE değerleri..... 62
Şekil 12.	Sistein molekülünün farklı konformasyonları için $R^2$ değerleri..... 62
Şekil 13.	$C_7H_{14}O_5$ (a) ve Sistein (b) moleküllerine ait birer konformasyon ..... 62
Şekil 14.	Etan molekülünün üç boyutlu yapısı ..... 63
Şekil 15.	NMR ile bulunan optimum elektronegativite parametrelerinin farklı element tipleri için kullanılan temel setlere göre değişimi ..... 67
Şekil 16.	Newton-Raphson optimizasyon metodu ile bulunan optimum elektronegativite parametrelerinin farklı element tipleri için kullanılan temel setlere göre değişimi ..... 67
Şekil 17.	CGM ile elde edilen optimum parametrelerin karşılaştırmalı gösterimi..... 69
Şekil 18.	Molekül setinin ilk 7 optimizasyonu için ab initio ESP'ye karşı yaklaşık ESP grafiğinin $R^2$ , RMSE, eğim ve orijini kesim noktası değerleri ..... 70
Şekil 19.	$R^2$ değerlerinin tirozin molekülü konformasyonları için dağılımı..... 72
Şekil 20.	$R^2$ değerlerinin fenilalanin molekülü konformasyonları için dağılımı..... 72
Şekil 21.	Fenilalanin molekülü için toplu optimizasyon sonucu elde edilen $R^2$ değerinin değişik konformasyonlardaki dağılımı ..... 72
Şekil 22.	Asetilen molekülünde karbon atomuna ait atomik yüklere karşı elektronegatiflik değerleri ..... 76
Şekil 23.	HCOH için Ab initio ESP' e karşı EEM tabanlı ESP grafiği..... 77
Şekil 24.	$H_2O$ için Ab initio ESP' e karşı EEM tabanlı ESP grafiği..... 77
Şekil 25.	$CH_4$ için Ab initio ESP' e karşı EEM tabanlı ESP grafiği ..... 78
Şekil 26.	$CH_3OH$ için Ab initio ESP' e karşı EEM tabanlı ESP grafiği ..... 78

Şekil 27.	NH <sub>3</sub> için Ab initio ESP' e karşı EEM tabanlı ESP grafiği.....	78
Şekil 28.	Genişletilmiş element tipleri için bulunan optimum kimyasal sertlik ve elektronegativite parametrelerin Hessian matrisi öz değerleri spektrumu .....	79
Şekil 29.	15 aminoasit molekülü için kimyasal sertlik matrisinin öz değerleri.....	80
Şekil 30.	Validasyon molekülleri için Ab initio ESP'ye karşı hesaplanan ESP grafikleri	81
Şekil 31.	Validasyon molekülleri için ESP Fit yüklerine karşı EEM yükleri grafikleri ...	82
Ek Şekil 1.	EEM programı algoritması .....	147

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kuantum kimyasal tanımlayıcılar (elektrostatik tanımlayıcılar).....	13
Tablo 2. Sınır orbital tanımlayıcılar .....	16
Tablo 3. Enerji tabanlı tanımlayıcılar .....	19
Tablo 4. Kavramsal DFT tabanlı 2-Boyutlu tanımlayıcılar.....	29
Tablo 5. Kavramsal DFT tabanlı 3-Boyutlu tanımlayıcılar.....	30
Tablo 6. Ortalama RMSE, $R^2$ , eğim ve orijinden sapma değerleri ile standart sapmalar	54
Tablo 7. Eşik değerlerin altında veya üstünde kalan moleküllerin sayısı ve % oranları..	55
Tablo 8. $R^2$ korelasyon tablosu.....	55
Tablo 9. RMSE korelasyon tablosu .....	55
Tablo 10. Eğim değerleri için korelasyon tablosu .....	56
Tablo 11. Kayma miktarları için korelasyon tablosu .....	56
Tablo 12. $C_2H_6$ Molekülü için atomik yükler, $R^2$ ve RMSE değerleri.....	63
Tablo 13. $C_2H_6$ Molekülü için hesaplanan ESP değerlerinin değişik metotlar arasındaki korelasyon katsayıları .....	64
Tablo 14. Newton-Raphson optimizasyon yöntemi kullanılarak bulunan elektronegativite parametresinin optimum değerleri.....	65
Tablo 15. NRM ile elde edilen optimum kimyasal sertlik değerleri .....	66
Tablo 16. CGM ile elde edilen optimum parametrelerin ortalama değerleri .....	68
Tablo 17. Organik molekül seti için optimum EEM parametreleri.....	69
Tablo 18. Tirosin konformasyon analizi için enerji değerleri .....	71
Tablo 19. Fenilalanin konformasyon analizi için enerji değerleri.....	71
Tablo 20. Organik molekül seti için genişletilmiş atom tipi ile yapılan kalibrasyon sonucu elde edilen optimum EEM parametreleri .....	74
Tablo 21. Genişletilmiş atom tipinin aminoasit molekül setine uygulanması sonucu elde edilen optimum EEM parametreleri .....	75
Tablo 22. Validasyon seti molekülleri için ab initio ESP değerlerine karşı hesaplanan ESP değerleri arasındaki istatikselsel değerlendirme verileri .....	80
Tablo 23. Literatürde bu güne kadar verilen EEM parametrelerinin bazıları .....	85
Tablo 24. Tüm metotlar için 0,01'den büyük RMSE değerine sahip moleküller .....	87
Tablo 25. Tüm metotlar için 0,6 'dan küçük $R^2$ değerine sahip moleküller.....	87
Tablo 26. ESP Fit metodu dışında 0,6 'dan küçük $R^2$ değerine sahip moleküller .....	88
Tablo 27. Eğim değeri 0,6'dan küçük olan moleküller .....	88

Tablo 28. Orijinden sapma değeri +/- 0,01'den yüksek olan moleküller .....	88
Ek Tablo 1. EEM programında kullanılan organik molekül seti.....	123
Ek Tablo 2. Aminoasit molekül seti .....	129
Ek Tablo 3. Konjuge gradient metodu ile organik molekül seti kullanılarak yapılan kalibrasyonun istatistiksel sonuçları .....	136
Ek Tablo 4. Genişletilmiş atom tipi için konjuge gradient optimizasyon metodunun organik molekül seti ile elde edilen optimum parametrelere ait istatistiksel veriler.....	140
Ek Tablo 5. Genişletilmiş atom tipi ile Aminoasit molekül seti kullanılarak yapılan kalibrasyonun optimum EEM parametreleri için istatistiksel sonuçlar .....	144

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

2B	: İki Boyutlu
3B	: Üç Boyutlu
Ab initio	: Tam Kuantum Kimyasal Metot
ABEEM	: Atom Bağ Elektronegativite Eşitleme Metodu
AIM	: Atom in Molecule
B3LYP	: Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
CGM	: Konjuga Gradient Metodu
CHELP(G)	: Grid Tabanlı Elektrostatik Potansiyelden Türetilen Yükler
CPU	: Merkezi İşlem Birimi
DFT	: Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
EEM	: Elektronegativite Eşitleme Metodu
EEP	: Elektronegativite Eşitleme Prensi
ESP	: Elektrostatik Potansiyel
HF	: Hartree-Fock
HIR	: Hirshfeld Atomik Yükleri
HOMO	: En Yüksel Enerjili Dolu Orbital
HSAB	: Sert-Yumuşak Asit Baz
IHIR	: İteratif Hirshfeld Atomik Yükleri
LCAO	: Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu
LUMO	: En Düşük Enerjili Boş Orbital
MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
Mull	: Mülliken Atomik Yükleri
NPA	: Naturel Populasyon Analiz Yükleri
NRM	: Newton-Raphson Metodu
Qeq	: Yük Eşitleme Metodu
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
SQE	: Bölünmüş Yük Eşitleme Metodu

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Maddelerin önemli özelliklerinin birçoğu maddeleri meydana getiren moleküllerin mikroskobik özelliklerine bağlıdır. Özellikle biyomoleküler özellikler ele alındığında bu bağımlılık daha net bir şekilde görülebilir. Biyoaktif bir moleküldeki tek bir atomunun değiştirilmesi veya peptit sırasındaki ufak bir değişim meydana gelmesi molekülün biyolojik özelliğini tamamen değiştirecektir.

Moleküller ve onların özellikleri arasındaki karmaşık ilişki sadece biyolojik özelliklerle sınırlı olmayıp, aynı zamanda materyal, fizikokimyasal, absorpsiyon ve fiziksel özellikleri gibi diğer pek çok özelliği ile de ilişkilidir. Bu yapı-aktivite ilişkisi, genellikle ab initio moleküler orbital metodu veya moleküler dinamik gibi hesaplamalı kimya yöntemleri ile yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Biyokimyasal sistemlerde, eğer hedef molekül (enzim) hakkında yeterince bilgi verilmiş ise moleküler docking (yanaşma) gibi metotlar ile moleküler yapı-biyolojik özellik arasındaki ilişkiyi ortaya çıkartmak için kullanılabilir. Enzim hakkında detaylı bilgi sağlanmış olsa bile yapı-aktivite ilişkisi çok karmaşık olduğundan kabul edilebilir bir hesaplama yapmak için birçok varsayım ve sadeleştirme yapılması gerekmektedir.

Her zaman biyolojik molekül veya mekanizması hakkında yeterli bilgiye sahip olunmayabilir ki genellikle karşılaşılan durum budur. Bir seri molekülün değişik yapılarının ölçülen değişik özellikleri ile yapı ve aktivite arasında deneysel ilişkiyi ortaya çıkartmaya çalışmak üzerine kurulmuş alternatif bir metot geliştirilmiştir. Bu tekniğe kantitatif yapı aktivite ilişkisi (QSAR) adı verilmiştir. QSAR yaklaşık yarım yüzyıl önce Hansch ve Fujit tarafından geliştirilmiştir. Bu çalışma ilaçlarda yapı aktivite ilişkisini anlamak ve yeni ilaç etken maddelerinin keşfi için son derece önemli bir adım olmuştur.

Kantitatif yapı aktivite ilişkisinin uygulamaları üzerine olan çalışmalar, son yıllarda hızlı bir şekilde artmaktadır. Bunun başlıca sebebi QSAR yöntemi kullanılarak düşük maliyet ile yüksek verim elde edilebileceğinin ispatlanmış olmasıdır. Sentezlenmediği halde kimyasal madde veri tabanlarının oluşturulma ve araştırılması için QSAR modellerin kullanılabilme potansiyeli; ilaç şirketleri, kimyasal madde üreticileri ve bazı devlet kurumlarının ilgisini üzerine çekmesine sebep olmuştur.



Kantitatif yapı aktivite ilişkisi çalışmaları son yıllarda modern kimya ve biyokimya alanında önemli bir yer edinmiştir. QSAR çalışmaların kapsamı kısaca kimyasal bilgiye veya deneyimlere bağlı olarak istenen özelliklerdeki bileşikler üzerindeki araştırmaları matematiksel eşitliklerle hesaplanabilir hale dönüştürme işlemi olarak tanımlanabilir. Yapı ile aktivite veya kimyasal özellik arasında bir ilişki kurulduğunda sentezlenmemiş dahi olsa birçok bileşik bilgisayar ortamına aktarılarak istenen özelliklerdeki bileşikler seçilir. Böylece istatistiksel geçerliliği onaylanmış bir QSAR model geliştirilebilirse biyolojik öneme sahip moleküllerin geliştirilmesi hızlandırılmış olur [1].

Bir QSAR modelin aktivite tahmin gücünün sağlamlığı, güvenilirliği ve geçerliliği kullanılan moleküler tanımlayıcıların uygunluğuna bağlı olarak değişir. Kuantum kimyasal hesaplamalar yoluyla birçok moleküler tanımlayıcı kaynağı bulunabilir. Bilgisayar teknolojilerindeki yazılım ve donanımsal gelişmelere paralel olarak, moleküler kuantum kimyasal tanımlayıcıların belirlenmesi için gerekli algoritmaların geliştirilmesinde önemli gelişmeler olmuştur. Moleküllerin elektronik yapıları diğer gözlemlenebilir moleküler özelliklere temel oluşturduğu için bir molekülün tüm elektronik ve geometrik özellikleri kuantum kimyasal hesaplamalar yardımıyla elde edilebilir.

QSAR çalışmalarını daha iyi anlamak için, kuantum kimyasal hesaplamalarla elde edilen yeni moleküler tanımlayıcıların yanı sıra yaygın olarak kullanılan klasik veya deneysel tanımlayıcıların teorik altyapısının incelenmesi önemlidir.

## 1.2. Kuantum Kimyasal Metotlar

Kuantum kimyasal teori; moleküler yapılar ve onların kimyasal özellikleri hakkında tam ve kesin bilgiler vermektedir. Bir molekül kuantum mekaniksel olarak  $\psi$  dalga fonksiyonu yardımıyla tam olarak tanımlanabilir.  $\Psi$  dalga fonksiyonu molekülü oluşturan parçacıkların uzaydaki konumlarını ve spin koordinatlarını belirten ( $r$ ) ve zamana ( $t$ ) bağlı olarak ifade edilir. Zamana bağlı Schrödinger eşitliğinde dalga fonksiyonunun zamanla değişimini dalga fonksiyonu üzerine etki eden toplam enerji işlemcisi olan Hamiltonian işlemcisi ( $H$ ) yardımıyla ifade edilir. Bu işlemcide harici potansiyel zamana bağlı değilse özdeğer eşitliği zamandan bağımsız Schrödinger eşitliğine indirgenir.

$$H\psi = E\psi \quad (1.1)$$

Hamiltonian, bir moleküldeki çekirdek ve elektronların birbirleri arasındaki ilişki ve etkileşimleri tam olarak yansıtabilir. Fakat Schrödinger denkleminin tam ve kesin çözümü ancak ve ancak birkaç küçük molekül için elde edilebilmektedir. Birçok molekül için matematiksel açıdan çözümün karmaşık olması ve harici potansiyelin matematiksel olarak tam ifade edilememesinden dolayı yaklaşık metotlar ve çözümler geliştirilmiştir. Bununla beraber, yaklaşık çözümlerde bile moleküldeki elektron sayısı ile üstel olarak artan bilgisayar işlemcisi (CPU) zamanı gerektirmesi ab initio hesaplamaları sadece küçük moleküller ile sınırlandırmaktadır. Bu yüzden, moleküler modelleme hesaplamaları sistemin büyüklüğüne bağlı olarak moleküler mekanik, yarı deneysel metotlar, yoğunluk fonksiyoneli (DFT) tabanlı algoritmalar veya ab initio metot uygulanabilir.

Denklemden Hamiltonian işlemcisi, izole bir moleküler sistem için; çekirdek ve elektronlara ait kinetik enerji işlemcileri, tüm yüklü parçacıklar arasındaki elektrostatik etkileşimleri ve tüm çekirdek ve elektronların orbital ve spin hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentleri içerir ve moleküler dalga fonksiyonuna uygulandığında sistemin enerjisi elde edilir. Schrödinger denklemi, yalnızca basit sistemler ve Hidrojen atomu için çözülebilmektedir. Denklem çok elektronlu sistemler içinde çözülebilmesi için; Born Oppenheimer, Hartree-Fock ve LCAO (Lineer Combination of Atomic Orbital) gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşık çözümlerde bile sistemdeki parçacık sayısına ve kullanılan yöntemeye göre değişmekle birlikte oldukça yüksek hesaplama zamanı (CPU) gerektirir.

### 1.2.1. Ab Initio Metotlar

Hiçbir deneysel parametre içermeyen hesaplamalar ab initio (Latince: başlangıçtan) metotlar olarak adlandırılır. Ab initio metotların çoğunluğu dalga fonksiyonu tabanlı kuantum kimyasal metot olan Hartree-Fock metoduna dayanmaktadır. Bu metotla yapılan hesaplamalar rölativistik terim içermeyen zamandan bağımsız elektronik Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümünün bulunması üzerine kurulmuştur.

Born-Oppenheimer yaklaşımında, çekirdekler hareketsiz noktasal yükler olarak kabul edilip, enerji özdeğeri ( $E_N$ ); verilen bir çekirdek konumu için elektronik sistemin toplam enerjisini ifade etmektedir. Moleküler elektronik Hamiltonian,  $r_i$ ; i. elektronun koordinatlarını,  $R_\alpha$ ;  $Z_\alpha$  atomik yüklü  $\alpha$  çekirdeğine ait koordinatları göstermek üzere atomik birimde (au) aşağıdaki eşitlikle verilmektedir.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \hat{v}_i^2 + \left( \sum_{i>j} \frac{1}{|r_i - r_j|} - \sum_{i\alpha} \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + \sum_{\alpha>\beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|R_\alpha - R_\beta|} \right) \quad (1.2)$$

Burada asıl amaç, çok elektronlu dalga fonksiyonlarında Pauli anti-simetri şartını sağlayarak zamandan bağımsız Schrödinger eşitliği için mümkün olduğunca yaklaşık bir sonuç bulmaktır. Bu yaklaşık sonuç bulunursa elektronik sistem hakkında herhangi bir bilgiyi elde edebilir veya deneysel olarak gözlemlenebilen değişik kimyasal özellikler hesaplanabilir. Gerçek dalga fonksiyonu varyasyonsal olarak optimize edilmiş orbitallerden elde edilen birkaç önemli konfigürasyon ile yaklaşık olarak elde edilmektedir.

Hartree-Fock metodu ab initio elektronik yapı hesaplamalarındaki en basit metotlardan biridir. Genellikle toplam dalga fonksiyonu molekül orbital (MO) dalga fonksiyonlarından oluşturulur. Simetrik moleküller için tek bir elektronun, çekirdek ve geri kalan elektronların oluşturduğu ortalama bir simetrik potansiyel enerji alanı içinde hareket ettiği kabul edilir ve bu yaklaşıma “bağımsız elektron modeli” denir. Bağımsız elektron modelinde dalga fonksiyonu Hidrojen atomik orbitallerinin doğrusal birleşimi şeklinde düşünülür.

Dalga fonksiyonu, Pauli dışlama ilkesi olarak bilinen "İki elektronun tüm kuantum sayıları aynı olamaz" prensibine uygun olmalıdır. Bu nedenle moleküler orbitallerin spin durumlarını da dikkate alan (spin  $\alpha$  veya  $\beta$ ) ve “spin orbital” olarak adlandırılan moleküler orbitaller kullanılır. Elektronlar fermiyondurlar (yarım spinli) ve Fermi-Dirac istatistiğine uyarlar. Bu nedenle toplam elektronik moleküler orbital dalga fonksiyonu iki elektronun yer değiştirmesi sonucu antisimetrik olmalıdır. Bu koşulu yerine getirmek için spin orbitallerinin “antisimetrik” durumu veya “Slater determinanı” kullanılır.

Dalga fonksiyonu ( $\Psi$ ), bir dizi ortonormal spin orbitalden elde edilen Slater determinanı vasıtasıyla yaklaşık olarak bulunabilir.

$$\Psi(1,2, \dots, N) = |HF\rangle = |\varphi_1, \varphi_2, \dots, \dots, \varphi_N| \quad (1.3)$$

$$|\varphi_1, \varphi_2, \dots, \dots, \varphi_N| = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(x_1) & \varphi_2(x_1) & \cdots & \varphi_N(x_1) \\ \varphi_1(x_2) & \varphi_2(x_2) & \cdots & \varphi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_1(x_N) & \varphi_2(x_N) & \cdots & \varphi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (1.4)$$

Slater determinanı, elemanları spin orbital ( $\varphi_i$ ) olan bir determinanttır ve elektronları arasında hiçbir etkileşimin olmadığı varsayılan N elektronlu hayali bir sistem için dalga fonksiyonun tam olarak ifadesidir. Elektronları arasında etkileşim olan gerçek sistemler için Slater determinanı sadece yaklaşık bir dalga fonksiyonu vermektedir. Spin orbitalleri varyasyon yöntemiyle yani spin orbitallerini değiştirerek enerji minimizasyonu ile elde edilir.

$$E_{\text{HF}} = \min_{\{\varphi_i\}} \frac{\langle \text{HF} | \hat{H} | \text{HF} \rangle}{\langle \text{HF} | \text{HF} \rangle} \quad (1.5)$$

Minimizasyon sırasında spin orbitallerinin değişimi atomik orbital genişleme katsayılarının ( $C_{ij}$ ) değişmesiyle olur.

$$\phi_i(x) = \sum_j C_{ij} \chi_j(x) \quad (1.6)$$

Optimizasyon işlemi iteratif yöntemlerle çözülen doğrusal olmayan bir minimizasyon işlemidir [2]. İterasyon iki enerji seviyesi arasındaki fark yakınsaklık limiti sağlanıncaya kadar devam eder. Buna Öz Uyumlu Alan (SCF) metodu adı verilir. Hartree-Fock metodu ile moleküler elektronik enerji en az %99 doğruluk ile hesaplanabilirken, diğer birçok moleküler özellik de %5-10 hata payı ile hesaplanabilmektedir. Bu yüzden Hartree-Fock yaklaşımı moleküler özelliklerin hesaplanmasında en güvenilir metottur.

Hartree-Fock yönteminde elektronların temel fonksiyonları oluşturulurken bir elektron çiftinde, her bir elektronun uzaysal olarak simetrik konumlarda olduğu kabul edilir ve ortalama bir elektron-elektron mesafesi sabit alınır. Gerçekte ise elektron-elektron uzaklığı sabit değildir. Bu yaklaşımdan kaynaklanan hataları bertaraf etmek için bazı korelasyon metotları geliştirilmiştir. Hartree-Fock metodu zaman içinde elektron pertürbasyon teorisi, *Configuration interaction (CI)*, *multi-configuration self consistent field (MC-SCF)*, *coupled cluster (CC)* gibi bazı korelasyon metotlarında eklenmesiyle daha da geliştirilerek güvenilirlik seviyesini arttırmıştır [2]. Ancak bu tür korelasyon metotları aşırı derecede zaman alıcı ve yüksek bilgisayar merkezi işlem birimi (CPU) hafızası gerektirdiğinden bilgisayar teknolojisine bağlı olmakla birlikte en fazla 10 atomlu

moleküllere uygulanabilmektir. Daha büyük moleküller için hesaplama gerektiğinde korelasyon metodları kullanışsız hale gelmektedir.

### 1.2.2. Yarı Deneysel Metotlar

Moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında ab initio metotlara bir alternatif olarak yarı-deneysel kuantum kimyasal metotlar kullanılabilir. Bu metotlar moleküler orbital teorisinin matematiksel olarak ifade edilmesiyle geliştirilmişlerdir. Ancak CPU zamanını kısaltmak için hesaplama prosedürüne basitleştirmeler ve bazı yaklaşımlar uygulanmıştır. Bu metotlarda sadece dış kabuk veya valens orbital elektronları hesaplamaya dâhil edilir. İç kabuk elektronların kimyasal özellikler üzerine daha az etkisi olduğu düşünülür ve genellikle deneysel olarak parametrize edilirler. Yarı-deneysel yaklaşımlarda Schrödinger eşitliğinden gelen bazı integraller ihmal edilir, çıkartılan bu integraller yerine hataları gidermek için bazı deneysel parametreler kullanılır. Bu parametreler ölçülen veya hesaplanan iyonlaşma potansiyellerinden, elektron afinitelerinden ve spektroskopik verilerden veya daha küçük boyutlardaki model sistemlerin ileri seviyede ab-initio metotlar kullanılarak yapılan hesaplamalarından elde edilir. Bu yüzden bu işlemler bütününe yarı-deneysel metotlar denir. Genellikle, herhangi bir yarı-deneysel metot kuantum kimyasal tanımlayıcıların hesaplanmasında kullanılabilir. Yarı-deneysel metotların en eski olanları; Hückel Moleküler Orbital Teorisi (HMO) ve Genişletilmiş Huckel Teorisi (EHT) yöntemleridir [3].

Daha sonra Pople ve arkadaşları Coulomb ve örtüşme (overlap) terimlerinden oluşan seküler determinanttan overlap integrallerini çıkartarak CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) yöntemini geliştirmişlerdir. CNDO yöntemi elektron–elektron etkileşimini dikkate alırken etkileşen elektronların aynı spinli veya zıt spinli olmasını dikkate almamaktadır. Elektronik integrallerin, aynı atom üzerindeki elektronların farklı (Differential) örtüşmeleri bir düzeltme faktörü olarak CNDO'ya eklenmesiyle INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) yöntemi ortaya çıkartıldı. Daha sonra MINDO (değiştirilmiş INDO), AM1 (Austin Model 1), PM3 (Parameterized Austin Model) ve son olarak PM6 metotları sunulmuştur.

### 1.2.3. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi

Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi'nde [4] toplam enerji, dalga fonksiyonu yerine elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade edilir. Elektron yoğunluğu,  $N$  elektronlu bir sistemde elektronlardan herhangi birinin  $dr_1$  hacim elemanı içerisinde herhangi bir spin halinde bulunma olasılığını verir.

$$\rho(r_1) = n \int \dots \int |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_n)|^2 d\omega_1 dx_1 \dots dx_n \quad (1.7)$$

Molekülün bütün taban durum özelliklerini belirlemede elektron yoğunluğu temel parametre olarak kullanılır. Bu moleküler özellikleri tanımlamada çok elektronlu dalga fonksiyonu kullanan HF hesaplamalarının yerine elektron yoğunluğunun kullanılması büyük bir avantaj sağlamaktadır. DFT metotları moleküler elektronik yapıyı belirlemede bir ab initio metot olarak düşünülür. Ancak, Yoğunluk Fonksiyoneli Yaklaşımlar (DFA) olarak adlandırılan DFT'nin uygulamalarında, deneysel verilerden türetilen parametreler de kullanılır. Bu yüzden, DFA yarı deneysel bir metot olarak da düşünülebilir. DFA elektronik yapının kuantum kimyasal hesaplamalarını yüksek kesinlikte ve hızlı bir şekilde yaptığı için kullanımı kolay ve etkin bir metot sunmaktadır.

Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi Hohenberg-Kohn teoremlerini [5] temel alarak türetilmiştir. Bu teoremlerden birincisi; elektron yoğunluğunun  $\rho(r)$  hem elektron sayısını hem de dış potansiyeli belirlediğini ifade eder. Elektron sayısı ve dış potansiyel moleküler Hamiltonianı belirlediği için, Hamiltonian Schrödinger eşitliğinde yerine konarak sistemin enerjisi belirlenir. Böylece  $\rho(r)$  sistemin enerjisini ve diğer tüm moleküler özelliklerini belirlemiş olur. Yani moleküler sistemin enerjisi, elektronik yoğunluğun ( $\rho(r)$ ) bir fonksiyoneli olarak yazılabilir. Sistemin taban durumunu için oluşturulan üç boyutlu elektron yoğunluğu grafiği, çekirdeklerin sayısını ve çevrelerindeki elektron dağılımını tanımlayabilir.

$$E = E[\rho(r)] \quad (1.8)$$

Hohenberg-Kohn teoremlerinden ikincisi; enerji fonksiyoneli için varyasyonel metodun kullanılabileceğini ifade eder. Yani,  $\rho(r)$  elde etmek için varyasyonel yaklaşım

uygulanarak enerji fonksiyoneli  $E[\rho(r)]$  uygun elektron yoğunluğunu bulmak üzere minimize elde edilir. Böylece, zamandan bağımsız Schrödinger eşitliğinin yerine kullanılabilir Euler-Lagrange eşitliği elde edilir.

$$v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(r)} = \mu \quad (1.9)$$

Burada  $F_{HK}$ ; elektronik kinetik enerji ( $T[\rho]$ ) ve elektron-elektron etkileşim fonksiyoneli ( $V_{ee}[\rho]$ ) de içeren Hohenber-Khon Fonksiyoneli iken  $\mu$ ; Lagrange çarpanını ifade eder.

Geleneksel ab initio uygulamalarda dalga fonksiyona karşılık gelen ve sistem hakkında her türlü bilgiyi içeren elektron yoğunluğu kavramı, Khon ve Sham tarafından [6] daha da geliştirilerek Euler-Lagrange eşitliği, Hartree-Fock eşitliklerine benzeyen bir dizi eşitliğe çevrilerek kullanışlı bir hesaplama yöntemi geliştirilmiştir [7]. Khon-Sham teoremi moleküler sistemdeki birbiri ile etkileşen parçacıkların taban durumdaki elektron yoğunluğunu, etkin dış potansiyel ( $V_{ext}$ ) altında hareket eden ve birbiri ile etkileşmeyen parçacıkların orbitalleri cinsinden tanımlamaktadır.  $E[\rho]$  ifadesi birkaç parçaya bölünerek incelenebilir;

$$E[\rho] = T_s[\rho] + E_{ext}[\rho] + E_C[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (1.10)$$

Burada  $T_s$  birbiri ile etkileşmeyen elektrondan oluşan sisteminin kinetik enerjisini göstermektedir.  $E_{ext}$  ise etkin dış potansiyel ( $V_{ext}$ ) altında hareket eden elektronların klasik Coulomb enerjisidir.  $E_C$  elektronların karşılıklı Coulomb etkileşimlerinden kaynaklanan enerjiyi ve  $E_{XC}$  bunların dışında kalan ve şu ana kadar hesaba katılmayan tüm etkileşimleri ihtiva eder. Bunlar değiş-tokuş enerjisi, korelasyon enerjisi, gerçek (elektronik etkileşimin olduğu) ve referans (elektronik etkileşimlerin olmadığı) sistemlerin kinetik enerjileri arasındaki farktır. Daha iyi değiş-tokuş korelasyon potansiyeli araştırmaları DFA metodunu yüksek doğrulukla ve hızlı bir metot haline getirmiştir [8].

Yoğunluk fonksiyonel teorisinde temel problem, değiş-tokuş korelasyon enerjisi için uygun ve yararlı bir fonksiyonel biçim elde etmektir. Bu enerjinin fonksiyonel biçiminin seçimindeki farklılıklar, değişiklik yöntemlerin doğmasına sebep olmuştur. Yoğunluk fonksiyonel teorisinde; korelasyon enerjisindeki fonksiyoneller yalnızca yoğunluğa

bağlıysa; Yerel Yoğunluk Yaklaşıklığı, hem yoğunluk hem de yoğunluğun gradiyentine bağlıysa; Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşıklığı, Hartree Fock değiş tokuş enerjisine yoğunluk fonksiyoneli teorisinin korelasyon terimleri ile bazı düzeltmelerin getirilmesi sonucunda ise Hibrid Yöntemi ortaya çıkmıştır.

### 1.3. Kuantum Kimyasal Tanımlayıcılar

Kuantum kimyasal metotlar QSAR hesaplamalarına, moleküler dalga fonksiyonu veya elektrostatik alandan direkt olarak türetilen tanımlayıcılar vasıtasıyla uygulanabilir. Kuantum kimyasal tanımlayıcılar ile deneysel verilerden elde edilen tanımlayıcılar arasında bazı doğal uyumlar olsa da genellikle birbirinden farklıdırlar. Deneysel ölçümlerden farklı olarak, kuantum kimyasal hesaplamalarda istatistiksel hata yoktur. Ancak hesaplamada kullanılan varsayımlarından kaynaklanan hatalar mevcuttur. Çoğu durumda hatanın yönü bilinse de büyüklüğü bilinmemektedir. Kuantum kimyasal tabanlı tanımlayıcıların birbiri ile ilişkili bir dizi bileşik için kullanılması durumunda bu bileşikler içinde hatanın yaklaşık olarak sabit olduğu düşünülür. Ab initio metotlar çözücü etkisini göz ardı ederek OK (mutlak sıfır) de ki izole edilmiş sistemin tek bir konformasyonunun taban durumdaki elektronlarına uygulandığı için molekül hakkında kabaca bir tanım yaptığı şeklinde eleştirilmektedir. Fakat kuantum kimyasal metotların yaklaşımlar kullanması ve çözücü etkisinin ihmal etmesinden kaynaklanan hataların, yapısal olarak ilişkili serilerle giderilebileceği düşünülebilir. Hesaplanan tanımlayıcıların kesin değerleri güvenilir olmasa da göreceli değerleri anlamlı olabilir. Bu nedenle verilen bir bileşik serisindeki bütün moleküller için, moleküler tanımlayıcıların aynı teori seviyesinde hesaplanması son derece önemlidir. QSAR modeli oluşturmada kullanılan kuantum kimyasal tanımlayıcılar; elektrostatik tanımlayıcılar, sınır orbital tanımlayıcıları, enerji ilişkili tanımlayıcılar ve kavramsal DFT reaktivite tanımlayıcıları şeklinde bir kaç gruba ayrılarak incelenebilir. Her grup kendi içerisinde 2-Boyutlu ve 3-Boyutlu tanımlayıcılar şeklinde ikiye ayrılır. 2-Boyutlu tanımlayıcılar 2D-QSAR yöntemlerinde veri taşıyıcı olarak kullanılırken, 3-Boyutlu tanımlayıcılar 3D-QSAR yöntemlerinde veri taşıyıcı olarak kullanılırlar. İki tanımlayıcı arasındaki temel fark 2-boyutlu tanımlayıcılar 3-boyutlu karaktere sahip bilgiler kullanmazken model bileşiklerin 2-boyutlu grafiksel gösteriminden yararlanırlar. 3-boyutlu tanımlayıcılar ise model bileşiklere 3-boyutlu karakter kazandıran r bağımlı lokal alan tanımlayıcılarını kullanmaktadırlar. Kuantum kimyasal hesaplamalardan



elde edilen moleküler tanımlayıcılar hakkında daha geniş bilgi edinmek için referans [9, 10] kaynakları incelenebilir.

Bu gruplandırma çerçevesinde moleküler tanımlayıcılar ayrı ayrı incelenecektir.

### 1.3.1. Elektrostatik Tanımlayıcılar

Moleküler özelliklerin çoğu moleküller arası etkileşimlere bağlıdır. Bu etkileşimlerin en önemli bileşeni elektrostatik etkileşimlerdir.

Moleküldeki elektriksel yükler elektrostatik etkileşimleri oluşturan temel kuvvettir. Bundan dolayı, yük ile alakalı tanımlayıcılar kimyasal reaktivite indisi veya zayıf moleküller arası etkileşimlerin ölçüsü olarak sıkça kullanılmışlardır. Moleküldeki yük dağılımı, Gasteiger-Marsili yükleri gibi genellikle elektronegativite eşitleme tekniğine dayanan çok sayıda deneysel yöntemlerin birleşimi kullanılarak hesaplanabilir [11, 12]. Moleküldeki atomların yük dağılımı ve kısmi yükleri, kuantum kimyasal hesaplamalar yardımıyla da bulunabilir. Hemen hemen her kuantum kimyasal paket programı Mulliken atomik yüklerini standart olarak vermektedir [13-16]. Gerçekte, atomik yük tanımı keyfidir ve pek çok tanım mevcuttur. Ancak bu tanımlardan hiç biri doğrudan deneysel ölçümlere dayanmamaktadır [17]. Kullanılan algoritmaya bakılmaksızın, yük dağılımındaki eğilim ve göreceli yük değerleri molekül hakkında bilgi edinmek için oldukça kullanışlıdır. Genelde moleküldeki minimum (en negatif) ve maksimum (en pozitif) kısmi atomik yükler ile bazı atom çeşitlerinin minimum veya maksimum kısmi yükleri 2-boyutlu tanımlayıcılar olarak kullanılmaktadır [18]. Moleküller arası etkileşimleri açıklamada kısmi yüklerin kareleri veya kesin değerlerinin değişik şekillerdeki toplamı kullanılabilir. QSAR hesaplamalarında elektrostatik tanımlayıcılar içinde yaygın olarak kullanılan diğer atomik yük tabanlı 2-boyutlu tanımlayıcılar, atomik yüklerin ortalaması ve en pozitif ile en negatif değerlerin farkı olan polarite parametresidir [19]. Bir atomda hesaplanan  $\sigma$  ve  $\pi$ -elektron yoğunlukları kimyasal etkileşimlerin mümkün yönlenmelerini karakterize eder ve bu yüzden yönlendirici reaktivite indisi olarak adlandırılırlar. Toplam elektron yoğunluğu ve net atomik yükler ise yönden bağımsız reaktivite indisleri olarak adlandırılırlar [20].

Elektrostatik etkileşimler, kısmi elektriksel momentler ve bunların bileşenleri olarak da gösterilebilirler. Polarite, dipol moment ( $\mu$ ) ile gösterilir. Bir molekülün bir dış elektrik alan ile polarizasyonu molekülün elektriksel duyarlık tensörü cinsinden tanımlanabilir [21]. Molekülün kutuplanabilirliği olarak isimlendirilen birinci dereceden terim, bir dış elektrik

alan varlığında normal şeklinin bozulmasına sebep olacak bir atom veya molekülün elektron bulutunun göreceli duyarlılığını temsil etmektedir. Bu bozulmadan dolayı bir indüklenmiş elektrik dipol moment oluşur. Kutuplanabilirlik ( $\alpha$ ), uygulanan dış elektrik alan şiddeti ile indüklenmiş dipol moment ( $\mu_{\text{ind}}$ ) arasında ilişki kuran bir tensördür. Tensörün köşegen elemanı olmayan nicelikleri koordinat sisteminin eksenlerinden biri üzerindeki elektronların kutuplanabilirliğini gösterir ve koordinat sisteminin herhangi bir bölgesinden uygulanan elektrik alanın sadece bir bileşenini temsil eder. Bu etki uygulanan elektrik alan doğrultusunda ki kutuplanabilirlik ile kıyaslandığında ihmal edilebildiğinden kutuplanabilirlik tensörünün köşegen elemanları yanında ya çok küçük bir değerdir veya sıfıra eşittir. Bu yüzden pratikte kutuplanabilirlik “ortalama kutuplanabilirlik” olarak ifade edilir yani molekülün üç eksendeki ortalama kutuplanabilirliğidir ve trace'in (matrisin izinin) üçte birine eşittir.  $\alpha$  değerinin moleküler hacim [22], hidrofobisite [23] ve elektrofilik süperdelokalizasyon olabirliği [24] ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İkinci dereceden terim ise, kutuplanabilirliğin anizotropisi olarak adlandırılır ve molekülün elektron akseptörü olarak davranabilme özelliklerini karakterize eder [18].

Elektrostatik potansiyelin kendisi moleküler elektrostatik özellikleri ifade etmektedir. Bu üç boyutlu tanımlayıcı, bir molekülün belirli bir noktadaki ( $r$ ) elektrostatik potansiyeli ( $V(r)$ ), molekülün verilen ( $R_A$ ) pozisyonundaki ( $Z_A$ ) yüklü çekirdekleri ve elektronik yoğunluk fonksiyonu  $\rho(r)$  kullanılarak Eşitlik 1.11'deki gibi hesaplanabilir.

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (1.11)$$

Verilen 1.11 eşitliğinin doğruluğu kesindir. Ancak değeri, ab initio metotlar, yoğunluk fonksiyoneli teorisi veya yarı-deneysel hesaplama yöntemleri ile elde edilebildiği için yoğunluk fonksiyonu  $\rho(r)$  ve dolayısıyla elektrostatik potansiyel  $V(r)$  yaklaşık olup kullanılan metoda bağlı olarak yaklaşıklık derecesi değişir. Kuantum kimyasının temel sınırları içerisinde, kesin olmayan  $\rho(r)$  değerini kullanarak kabaca  $V(r)$  değerinin hesaplanması yanında  $\rho(r)$  değerini kullanmadan yaklaşık  $V(r)$  değerinin hesaplanabilmesi de mümkündür. Yaygın olarak kullanılan yaklaşık bir yöntem, yük dağılımının çoklu noktasal katkılarının tümünün toplanarak  $V(r)$ 'nin genişletilmesidir. İstenirse bütün molekülün veya moleküldeki bazı atomların yük dağılımları alınabilir. Bu metodun  $\rho(r)$  değeri kullanarak elde edilen  $V(r)$  değeri ile ne kadar uyum sağladığı genişletme

terimlerinin sayısına bağlıdır. Basit bir uygulama olarak moleküldeki atomları tek kutuplu olarak ele alıp çok merkezli genişletme kullanılabilir. Coulomb yasasına göre herhangi bir elektrik yük dağılımı, yükün çevrelediği uzay parçasının her noktasında bir potansiyel oluşturur. Örneğin, noktasal atomik yüklerin oluşturduğu yük dağılımı için yaklaşık elektrostatik potansiyel Eşitlik 1.12'deki gibi hesaplanabilir.

$$V(r) \approx V'(r) = \sum_A \frac{q_A}{|r - R_A|} \quad (1.12)$$

Bu ifadenin üç boyutlu QSAR çalışmalarında elektrostatik alan olarak kullanılması oldukça yaygındır.  $V(r)$  hesaplamasında atomlar sadece tek kutuplu (monopol) olarak değil de dipol ve quadrapol katkılarıyla ele alınırsa yoğunluk fonksiyonu kullanılarak elde edilen elektrostatik potansiyel (Eşitli 1.11) ile daha iyi uyum sağladığı görülmektedir. Ancak, bu metotlar büyük işlem hacmine sahip ilaç araştırmalarında çok fazla hesaplama süreci gerektirdikleri için QSAR çalışmalarında çok fazla tercih edilmemektedir.

Bu 3-boyutlu tanımlayıcılar daha kullanışlı 2-boyutlu QSAR tanımlayıcılara dönüştürülebilirler. Bu amaçla, elektrostatik potansiyel eş yoğunluk (isodensity) yüzeylerinde genelde  $\rho(r)=0,001$  elektron/bohr<sup>3</sup> yüzey eş yoğunluğunda bulunan bazı moleküler tanımlayıcılar ile ifade edilebilir. Elektrostatik potansiyeli ifade eden olası tanımlayıcılar Tablo 1'de listelenmişlerdir [1].

Tablo 1. Kuantum kimyasal tanımlayıcılar (elektrostatik tanımlayıcılar)

2B Moleküler Tanımlayıcılar	
A atomunun net atomik yükü	$q_A$
En negatif ve en pozitif atomların net yükleri	$q_{A,min} , q_{A,maks}$
Moleküldeki maksimum pozitif atomik yük	$q_{maks}^+$
Moleküldeki minimum negatif atomik yük	$q_{min}^-$
Polarite parametresi	$q_{maks}^+ - q_{min}^-$
A tipindeki atomların üzerinde yük yoğunluğunun karelerinin toplamı	$\sum q_A^2$
A tipindeki atomlar üzerinde $\pi$ - ve $\sigma$ -elektron yoğunlukları	$q_{A,\sigma} , q_{A,\pi}$
Bütün atomlar üzerindeki yüklerin karelerinin toplamı	$\sum q^2$
Ortalama net atomik yükü	$q_m = \sum_A q_A/N$
Göreceli pozitif yük	$RPCG = q_{maks}^+ / \sum_A q_A$
Göreceli negatif yük	$RNCG = q_{maks}^- / \sum_A q_A$
Moleküler dipol moment	$\mu$
Moleküler dipol momentin karesi	$\mu^2$
Moleküler kutuplanabilirlik	$\alpha = \frac{1}{3}(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})$
Kutuplanabilirlik anizotropisi	$\beta = \frac{1}{2}((\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2)$
Moleküler yüzeydeki minimum elektrostatik potansiyel	$V_{s,min} = \min[V(r)]$
Moleküler yüzeydeki maksimum elektrostatik potansiyel	$V_{s,maks} = \max[V(r)]$

Tablo 1'in devamı

Moleküler yüzeydeki elektrostatik potansiyelin ortalaması	$\bar{V}_S$
Pozitif ve negatif elektrostatik potansiyelin ortalaması	$\bar{V}_S^\pm$
Molekülün lokal polaritesi	$\Pi = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n V(r_i) - \bar{V}_S$
Pozitif elektrostatik potansiyelin dağılımı	$\sigma_+^2 = \frac{1}{m} \sum_i^m [V^+(r_i) - \bar{V}_S^+]^2$
Negatif elektrostatik potansiyelin dağılımı	$\sigma_-^2 = -\frac{1}{n} \sum_i^m [V^-(r_i) - \bar{V}_S^-]^2$
Molekül yüzeyine toplam elektrostatik potansiyelin dağılımı	$\sigma^2 = \sigma_+^2 - \sigma_-^2$
Elektrostatik denge parametresi	$\nu = \frac{\sigma_+^2 \sigma_-^2}{(\sigma^2)^2}$
<b>3B Moleküler Tanımlayıcılar</b>	
Elektrostatik potansiyel	$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{ R_A - r } - \int \frac{\rho(r')}{ r' - r } dr$ $V(r) \approx V'(r) = \sum_A \frac{q}{ r - R_A }$

### 1.3.2. Sınır Orbital Karakterizasyonu

Klasik kimya teorilerine göre, bütün kimyasal etkileşimler ya elektrostatik (polar) veya orbital (kovalent) niteliktedir. Kuantum kimyasına göre kovalent bağın oluşumu orbital örtüşmesi ile olur. İki orbitalin etkileşimi enerji özdeğerlerine bağlıdır. Bu nedenle, en yüksek enerjili dolu moleküler orbitalin enerjisi ( $E_{\text{HOMO}}$ ) ve en düşük enerjili boş moleküler orbitalin enerjisi ( $E_{\text{LUMO}}$ ) genellikle 2-boyutlu moleküler tanımlayıcılar için uygun bir adaydır. Örneğin,  $E_{\text{HOMO}}$  hidrojen bağı akseptörünün kovalent bazlığına veya  $E_{\text{LUMO}}$  hidrojen bağı donörünün asitliğine model olabilir. Daha farklı yorumlar elde etmek mümkündür. Çünkü HOMO enerjisi iyonlaşma potansiyeli ile ilgilidir ve elektrofilik

saldırılara karşı molekülün davranışında belirleyici rol oynar. Buna karşın, LUMO enerjisi elektron ilgisine karşılık gelmektedir ve nükleofilik saldırılara karşı molekülün davranışında belirleyici faktördür [25, 26]. Ayrıca, sınır orbital teorisine göre geçiş hali, reaktif türlerin sınır orbitalleri arasındaki etkileşim ile oluşur. HOMO-LUMO enerji farkı kararlılık indeksinin önemli bir göstergesidir [22]. Büyük HOMO-LUMO enerji farkı molekülün kararlılığının ve bu bağlamda düşük reaktivitesinin göstergesidir. Kimyasal sertlik (*hardness*) kavramı, HOMO-LUMO enerji farkını temel alarak türetilmiştir [27].

Sınır orbitallerin elektron yoğunlukları donör-akseptör etkileşimlerinin karakterizasyonu için detaylı bilgiler vermektedir. Sınır elektron reaktivitesi teorisine göre, kimyasal reaksiyonların büyük bir bölümü çok yüksek oranda reaktiflerin HOMO ve LUMO orbitallerinin girişimlerinin en çok olduğu noktalarda meydana gelmektedirler. Donör molekülü ele alacak olursak, HOMO veya başka bir deyişle nükleofilik yoğunluk ve akseptör molekülü ele alacak olursak, LUMO veya elektrofilik yoğunluk reaksiyonun gerçekleşmesi için önemlidir. Bu yüzden, HOMO/LUMO elektron yoğunlukları 3-boyutlu tanımlayıcılar olarak kullanılır. Bu yoğunluklar, elektrofilik veya nükleofilik atomik sınır orbitaller olarak iki boyutlu global moleküler tanımlayıcılara dönüştürülür.

Elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu, bir bileşik ile başka bir reaktifin elektrofilik merkezin etkileşimini tanımlar. Nükleofilik sınır elektron yoğunluğu ise bir bileşik ile diğer bileşikteki nükleofilik merkez arasındaki etkileşimini tanımlar. Ancak, sınır elektron yoğunlukları aynı zamanda bir moleküldeki farklı atomların reaktivitelerini açıklamak için de kullanılabilir. Farklı bileşiklerin reaktivitelerini karşılaştırmak için sınır elektron yoğunlukları, karşılık gelen sınır orbital enerjileri ile normalize edilmelidirler ve bu atomik sınır elektron yoğunluğu indisi olarak adlandırılır.

Bir molekülün bir nükleofil veya elektrofil ile etkileşime girme eğiliminin diğer bir göstergesi ise süperdelokalizlenebilirliktir. Bu durum atomdaki elektron yoğunluğu ile ilgilidir ve bir kimyasal reaksiyondaki dolu ve boş orbitallerin elektron ilgilerini karakterize eden bir indeks olarak yorumlanabilir. Elektrofilik ve nükleofilik süperdelokalizlenebilirlik arasında fark oluşturulabilir. İlk durum, bir bileşik ile başka bir bileşiğin elektrofilik merkezi arasındaki etkileşimini tanımlar. Nükleofilik süperdelokalizlenebilirlik ise bir bileşiğin bir başka bileşikteki nükleofilik merkez ile etkileşimini karakterize eder. Sınır orbital kavramından elde edilen moleküler tanımlayıcılar, kullanılan kavramların tanımları ve kullanım yerlerinin anlaşılabilmesi amacıyla Tablo 2'de özetlenmiştir [1].

Tablo 2. Sınır orbital tanımlayıcılar

2B tanımlayıcılar	
HOMO enerjisi	$\epsilon_{HOMO}$
LUMO enerjisi	$\epsilon_{LUMO}$
HOMO LUMO enerji farkı	$\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}$
Elektrofilik atomik sınır elektron yoğunluğu ( $C_{HOMO}$ , HOMO orbitali için n'inci atomik orbitalin katsayısı)	$f_r^E = \sum (C_{HOMO,n})^2$
Nükleofilik atomik sınır elektron yoğunluğu ( $C_{LUMO}$ , LUMO orbitali için n'inci atomik orbitalin katsayısı)	$f_r^N = \sum (C_{LUMO,n})^2$
Sınır orbital yoğunluğu indisi	$F_r^H = \frac{f_r^H}{\epsilon_{HOMO}}$ , $F_r^L = \frac{f_r^L}{\epsilon_{LUMO}}$
Elektrofilik süperdelokalizlenebilirlik	$S_{E,A} = 2 \sum_j \sum_m \frac{C_{jm}^A}{\epsilon_j}$
Nükleofilik süperdelokalizlenebilirlik (dolü moleküler orbitallerin (j) ve valens atomik orbitallerin (m) toplamı)	$S_{E,A} = 2 \sum_j \sum_m \frac{C_{jm}^A}{\epsilon_j}$
3B tanımlayıcılar	
HOMO elektron yoğunluğu	$\rho_{HOMO}(r)$
LUMO elektron yoğunluğu	$\rho_{LUMO}(r)$

### 1.3.3. Enerji Tabanlı Tanımlayıcılar

Molekülün hesaplanan toplam enerjisi ve bundan türetilen bazı teorik nicelikler, moleküler tanımlayıcılar olarak kullanılabilir [28]. Molekülün oluşum ısısı standart koşullardaki (298,15K ve 101,325Pa da ki ideal gaz hali) molekülün enerjisine karşılık gelmektedir ve moleküler tanımlayıcı olarak kullanılabilir [29]. Toplam enerjiden hesaplanan bazı reaksiyon entalpileri 2-boyutlu teorik tanımlayıcılara dönüştürülerek spesifik kimyasal reaktivite olarak sunulur.

Bir atomik veya moleküler sistemin iyonlaşma enerjisi  $I$ , hem elektronegatifliğe hem de kutuplanabilirliğe bağlıdır [30-33]. Bu nedenle,  $I$  sadece iyonik veya yük transfer geçişleri ile ilgili bir kavram değil, aynı zamanda genel kimyasal reaktivite ile ilgili bir kavramdır. Global etkileşimlerden çok molekülün bazı bölümlerine spesifik olduğundan lokal seviyede bu özelliğin tanımlanması oldukça önemlidir. Bu yüzden, Sjoberg ve arkadaşları [34, 35], ortalama lokal iyonlaşma enerjisi  $\bar{I}(r)$  terimini ortaya çıkarmışlardır ve bunu 1.13 eşitliği ile Hartree-Fock teorisi çerçevesinde tanımlamışlardır.

$$\bar{I}(r) = \sum_i \frac{\rho_i(r)|\epsilon_i|}{\rho(r)} \quad (1.13)$$

Burada  $\rho_i(r)$ ,  $r$  noktasındaki  $i$ 'inci atomik veya moleküler orbitalin elektron yoğunluğunu,  $\epsilon_i$  orbital enerjisini ve  $\rho_r$  toplam elektron yoğunluğu fonksiyonunu ifade etmektedir. Koopman teoremine göre [36], orbital enerjilerinin değeri yaklaşık olarak, ilgili elektronların iyonizasyon potansiyellerine eşittir. Bu teorem dikkate alındığında  $I(r)$  herhangi bir atom veya molekül uzayının  $r$  noktasındaki bir elektronu uzaklaştırmak için verilmesi gereken enerji olarak tanımlanır [34]. Bu yüzden,  $\bar{I}(r)$  'nin en düşük değeri aldığı bölgeler en yüksek enerjiye ve en zayıf bağ elektronlara karşılık gelen bölgelerdir.

Bir başka 3-boyutlu tanımlayıcı lokal sıcaklıktır. Gosh ve arkadaşları tarafından [37] önerilen Lokal sıcaklık ( $kT(r)$ ) kavramı, molekül uzayında herhangi bir noktadaki elektron başına düşen Kohn-Sham kinetik enerjisinin üçte-ikisi olarak tanımlanmıştır.

$$E_{kin} = \int t(r)dr = \int \frac{3}{2}\rho(r)kT(r)dr \quad (1.14)$$



Burada  $E_{kin}$  parçacık etkileşimlerinin olmadığı durumdaki kinetik enerjiyi,  $\rho(r)$  elektron yoğunluğunu,  $k$  Boltzman sabitini ve  $t(r)$  kinetik enerji yoğunluğunu göstermektedir.  $t(r)$ 'nin tanımlanmasındaki belirsizlikten dolayı  $T(r)$ 'nin tanımında da bir belirsizlik oluşmaktadır. Eğer  $u_i(r)$  fonksiyonu bir elektronlu Kohn-Stam orbitalleri olarak ele alınırsa, Eşitlik 1.14 üzerinden Green's teoremi uygulanarak Eşitlik 1.15 veya 1.16 elde edilebilir.

$$E_{kin} = \int t(r)dr = \int -\frac{1}{2} \sum_i u_i(r) * \nabla^2 u_i(r) dr \quad (1.15)$$

$$E_{kin} = \int t(r)dr = \int \frac{1}{2} \sum_i |\nabla^2 u_i(r)|^2 dr \quad (1.16)$$

Eşitlik 1.16 aşağıda verildiği gibi daha da geliştirildiğinde Eşitlik 1.19 elde edilir.

$$\frac{3}{2} \rho(r) kT(r) = t(r) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla u_i(r)|^2 \quad (1.17)$$

$$3\rho(r)kT(r) = \sum_i (\nabla u_i(r)) * (\nabla u_i(r)) \quad (1.18)$$

$$T(r) = \frac{1}{3k} \frac{\sum_i (\nabla u_i(r)) * (\nabla u_i(r))}{\rho(r)} \quad (1.19)$$

Atomik yapıyı ve reaktiviteyi tanımlamada, Politzer ortalama iyonlaşma enerjisine benzerlik gösterdiği için lokal sıcaklığın bağlanma bölgesinden uzak bölgelerde uygun bir tanımlayıcı olduğu bulunmuştur [37-39].  $T(r)$  elektron kabuklarına karşılık gelen ve yaklaşık sabit bir  $T(r)$  değerine sahip olan çekirdeklerden uzaklaştıkça, kademeli olarak azalarak bütün çekirdeklere uzak bölgelerde yaklaşık olarak  $\bar{T}$ 'a eşit bir değere ulaşır. Molekülün kapladığı uzayın herhangi bir noktasındaki bir elektronu kopartmak için verilmesi gereken ortalama enerji; Politzer ortalama iyonizasyon enerjisi olarak tanımlanırken, lokal sıcaklık, Kohn-Sham potansiyelinde hareket eden elektronun kinetik enerjisi olarak tanımlanır. Lokal sıcaklıkların düşük olduğu bölgeler küçük  $\bar{T}$  değerine

sahip bölgelerde olduğu gibi elektrofillere karşı en aktif bölgeleri ifade eder. Bir molekülde en yüksek enerjili elektronların bulunduğu bölge bağ oluşumuna ne kadar az katkıda bulunursa lokal sıcaklıkta o derece düşük olur ve bu bölgelerden elektron verilmesi daha kolaydır. Molekülün bağlanma bölgesindeki lokal sıcaklığın, bağ elektronları bulutuna karşı olan hassasiyeti Politzer ortalama iyonlaşma enerjisine göre daha fazladır. Bu yüzden moleküler tanımlayıcı olarak lokal sıcaklık kavramı QSAR analizleri için ilave bilgi kaynağı olarak kullanılmaktadır.

Enerji ilişkili tanımlayıcılar Tablo 3'de formülasyonları ile birlikte verilmiştir [1].

Tablo 3. Enerji tabanlı tanımlayıcılar

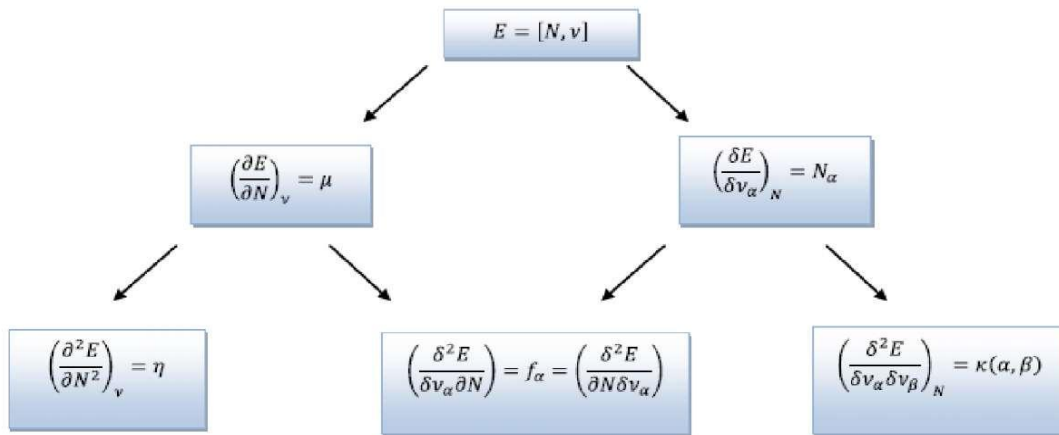
İki Boyutlu Tanımlayıcılar	
Toplam Enerji	$E_{top} = E_{el} + \sum_{A \neq B} \frac{Z_A + Z_B}{R_{AB}}$
Bağlanma Enerjisi ( $E_{A_i}$ $A_i$ atomunun enerjisidir)	$E_b = E_{top} - \sum_i E_{A_i}$
Oluşum Isısı	$\Delta H_f^0 = H_f - \sum_A H_f^A$
İyonlaşma Enerjisi	$IE = E_{top}(A^+) - E_{top}(A)$
Elektron İlgisi	$EA = E_{top}(A) - E_{top}(A^-)$
Protonlanma Enerjisi	$\Delta E = E_{top}(BH^+) - E_{top}(B)$
Üç Boyutlu Tanımlayıcılar	
Ortalama Lokal İyonlaşma Enerjisi	$\bar{I}(r) = \sum_i \frac{\rho_i(r)   \epsilon_i  }{\rho(r)}$
Lokal Sıcaklık	$T(r) = \frac{1}{3k} \frac{\sum_i \left( \frac{\partial}{\partial r} u_i(r) \right) \left( \frac{\partial}{\partial r} u_i(r) \right)}{\rho(r)}$

### 1.3.4. Kavramsal DFT Tabanlı Moleküler Tanımlayıcılar

Kohn-Sham yoğunluk fonksiyoneli teorisi kimyasal sistemlerin kantitatif karakterizasyonunda kullanılabilir. Yoğunluk fonksiyonelinin teorik kısmı da, kimyasal reaksiyonlardaki itici güce odaklanarak kimyasal reaktivitenin kalitatif tanımlanmasında kullanılabilirler. DFT ile bazı anahtar kimyasal kavramlar ve prensiplerin doğru ve keskin tanımları yapılabilir. Atomlar, fragmentler, moleküller, küme moleküller veya katılar gibi çeşitli kimyasal sistemler için bu niceliklerin hesaplamaları, kimyanın farklı alanlarında deneysel ve teorik verilerin açıklanmasında sıklıkla kullanılmaktadır [40]. Elektron sayısı ve dış potansiyelin bir fonksiyonu olarak tanımlanan elektronik enerji, dış potansiyel  $v(r)$  etkisi altında tutulan  $N$  elektronlu bir sistemin hal fonksiyonudur.

Elektronik enerjideki değişimle gerçekleşen bir reaksiyon ele alındığında, elektron sayısı ( $N$ ) veya dış potansiyelin değiştirilmesiyle molekülün elektronik enerjisindeki değişim miktarının mutlaka bilinmesi gerekmektedir. Elektron transferi üzerinde yapılan çalışmalar elektron sayısı değiştiğinde molekülün enerjisinin nasıl değişeceğini inceleyen çalışmalara dönüşecektir. Bir saldırgan ajan varlığı ise dış potansiyeldeki değişim ile molekülün elektronik enerjisindeki değişimi bulmak suretiyle incelenecektir. Bu değişiklikleri incelemek için toplam diferansiyel eşitliği 1.20 ile verilmiştir [41].

$$dE[v; N] = \left( \frac{\partial E[v; N]}{\partial N} \right)_{v(r)} dN + \left( \frac{\delta E[v; N]}{\delta v(r)} \right)_N \delta v(r) dr \quad (1.20)$$



Şekil 1. Enerji türevlerinden elde edilen tanımlayıcılar

### 1.3.4.1. Elektronegativite ve Kimyasal Potansiyel

Eşitlik 1.20'deki ilk terim, elektronik kimyasal potansiyeldir. Elektron alacak bir sistemin enerji olarak ne kadar uygun olduğunu gösterir. Kimyasal potansiyel, elektronegatiflik ile yakından ilgilidir. Bu durum Eşitlik 1.21'deki kimyasal potansiyele uygulanan sonlu farklar yaklaşımında görülebilir.

$$\begin{aligned}
 \mu &= \left( \frac{\partial E[v; N]}{\partial N} \right)_{v(r)} \\
 \mu &\approx \frac{E[v; N + 1] - E[v; N - 1]}{2} \\
 &\approx \frac{(E[v; N + 1] - E[v; N]) + (E[v; N] - E[v; N - 1])}{2} \\
 &\approx -\frac{EA + IE}{2} \\
 &\approx -\chi_{Mulliken}
 \end{aligned} \tag{1.21}$$

Burada  $\chi_{Mulliken}$  Mulliken elektronegatifliğidir [42]. Sonuçta, kimyasal elektronegatiflik  $\chi = -\mu$  olarak tanımlanabilir ve genelde iki boyutlu tanımlayıcı olarak kullanılır.

### 1.3.4.2. Elektron Yoğunluğu

Eşitlik 1.20'deki ikinci terim ile birlikte elektron yoğunluğu doğal olarak kavramsal DFT algoritmasının içerisine girmiş olur ve böylece elektron yoğunluğu fonksiyonunun temel görevini ortaya çıkarmış olur. Lokal olmasından dolayı elektron yoğunluğu, elektron dağılımı hakkında ki temel bilgiyi taşıyan 3B tanımlayıcı olarak kullanılabilir.

$$\rho(r) = \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N \tag{1.22}$$

Elektron yoğunluğu ile yakından ilişkili 3B moleküler tanımlayıcılardan biri de biçim (*shape*) fonksiyonudur. Parr ve Bertolotti tarafından tanımlanan moleküler biçim fonksiyonu veya biçim faktörü  $\sigma(r)$  Eşitlik 1.23'de tanımlanmıştır [43].

$$\sigma(r) = \frac{\rho(r)}{N} \quad (1.23)$$

Bu fonksiyon elektron dağılımının şeklini karakterize eder ve göreceli elektron dağılımı hakkında bilgi verir.  $\sigma(r)$  elektronların toplam sayısını molekülün farklı kısımlarına Eşitlik 1.24' ye göre yeniden dağıtır.

$$\rho(r) = N\sigma(r) \quad (1.24)$$

$\sigma(r)$  Eşitlik 1.25'de 1'e normalize edilmiştir.

$$\int \sigma(r) dr = 1 \quad (1.25)$$

Bultinck [44] ve Ayers [45]  $\sigma(r)$ 'nin  $\rho(r)$  hakkında bütün bilgiyi içerdiğini göstermişler ve  $E=E[\sigma(r)]$  şeklinde yeni bir fonksiyonel geliştirmişlerdir. Bu yolla bazı durumlarda pratik kullanımı yönünden daha avantajlı olan Biçim (*Shape*) Fonksiyonel Teorisi [46] kurulabilir.

Elektron sayısındaki veya dış potansiyeldeki değişim yoluyla sistemde meydana gelecek değişiklikler hakkındaki daha fazla bilgi edinmek için, kimyasal potansiyel veya elektron yoğunluğunun  $v(r)$  ve  $N$ 'e göre nasıl değişeceği bulunabilir. Böylece yeni bilgiler sağlayan iki boyutlu ve üç boyutlu moleküler tanımlayıcılar elde edilebilir.

#### 1.3.4.3. Kimyasal Sertlik ve Yumuşaklık

Kimyasal sertlik ( $\eta$ ) Eşitlik 1.26'de gösterildiği gibi enerjinin elektron sayısına göre ikinci türevi olarak tanımlanır [47, 48]. Bu 2B moleküler tanımlayıcı sistemin kimyasal potansiyelinin elektron sayısındaki değişime karşı gösterdiği direnç olarak yorumlanır. Sistemin kimyasal sertliği onun bant aralığı ile ilişkilidir ve moleküler reaktivite çok önemli bir rol oynamaktadır.

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E[v; N]}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)}$$

$$= (E[v; N + 1] - E[v; N]) - (E[v; N] - E[v; N - 1]) \quad (1.26)$$

Kimyasal sertliğin tersi kimyasal yumuşaklıktır (*softness*) ve Eşitlik 1.27'deki gibi formülize edilir [48].

$$S = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(r)} \quad (1.27)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1.28)$$

Yumuşaklık kavramı kutuplanabilirlikle alakalı bir moleküler tanımlayıcıdır. Kimyasal sistem büyüdükçe kimyasal yumuşaklık artar. Sertlikten türetilen son global moleküler tanımlayıcı Parr tarafından [49] Eşitlik 1.28 ile tanımlanan ve elektrofilik saldırı eğilimini gösteren elektrofillik indeksidir.

#### 1.3.4.4. Fukui Fonksiyonu

Fukui fonksiyonu (Eşitlik 1.30), hem elektron sayısı (N) hem de dış potansiyel ( $v(r)$ )'de meydana gelen değişikliklere reaktifin tepkisini ölçen bir moleküler tanımlayıcıdır. Fukui fonksiyonları molekülün farklı bölgelerinin kimyasal aktifliklerinin karşılaştırılması ve kimyasal aktiflik tahminini olanak sağlayan lokal 3B moleküler tanımlayıcıdır.  $f^+(r)$  ve  $f^-(r)$  şeklinde gösterilen Fukui fonksiyonları elektron sayısının ve dış potansiyelin  $N \rightarrow N \pm dN$  ve  $v(r) \rightarrow v(r) + \epsilon \delta(r - r_0)$  şeklinde değişiminden kaynaklanan enerji değişiminin bir ölçüsüdür. Burada  $\epsilon$  ve  $\delta$  sonsuz küçük bir niceliktir. Fukui fonksiyonları kimyasal potansiyelin dış potansiyeldeki değişime göre fonksiyonel türevinden veya Maxwell eşitlikleri kullanılarak, elektronik yoğunluğun elektron sayısındaki değişime göre fonksiyonel türevinden elde edilebilir. Fonksiyonel türevler Eşitlik 1.29 ve 1.30'da kısaca gösterilmiştir.

$$f = \left( \frac{\partial \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (1.29)$$

$$f^+(r) = \left( \frac{\partial \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ = \left( \frac{\partial \left( \frac{\delta E}{\delta N} \right)_{v(r)}^+}{\partial v(r)} \right)_N$$

$$f^-(r) = \left( \frac{\partial \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N}{\partial N} \right)_{v(r)}^- = \left( \frac{\partial \left( \frac{\delta E}{\delta N} \right)_{v(r)}^-}{\partial v(r)} \right)_N \quad (1.30)$$

Bu eşitliklerdeki üst indisler elektron sayısındaki (N) değişime göre alınan türevlerin sağdan (+) yani  $N+dN$ 'den  $N$ 'e veya soldan (-) yani  $N$ 'den  $N-dN$ 'e değiştiğini göstermek için kullanılmaktadır. 1.29 ve 1.30 eşitlikleri hem substrat elektron sayısının hem de reaktifin dış potansiyelinin değiştiği reaksiyonları tanımlamada kullanılabilirler. Fukui fonksiyonu Eşitlik 1.31'da gösterildiği gibi 1'e normalize edilir.

$$\int f(r) dr = 1 \quad (1.31)$$

Molekülün herhangi bir bölgesinde  $f(r)$  değerinin büyük olması o bölgede reaktivitenin yüksek olduğunu gösterir. Eşitlik 1.22'de verilen elektronik yoğunluk ifadesi, Eşitlik 1.29 ve 1.30'de yerine konduğunda Fukui fonksiyonun sağdan ve soldan elde edilen değerleri Eşitlik 1.32'deki gibi elde edilir.

$$f^\pm(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^\pm \quad (1.32)$$

Eşitlik 1.30 Fukui fonksiyonunun sağdan ( $f^+(r)$ ) değeri, sabit bir dış potansiyel ( $v(r)$ ) altında, elektron sayısının  $N$ 'den  $N+dN$ 'e doğru artarken elektron yoğunluğunda ( $\rho(r)$ ) meydana gelen değişiminin yönünü gösterir. Benzer şekilde, Fukui fonksiyonu

soldan değeri ( $f^-(r)$ ), sabit bir dış potansiyel ( $v(r)$ ) altında, elektron sayısının  $N$ 'den  $N-dN$ 'e doğru azalırken elektron yoğunluğunda ( $\rho(r)$ ) meydana gelen değişiminin yönünü gösterir.  $N$  tam sayı değerler aldığıında, formüllerin  $N$  elektron ile  $N+1$  ve  $N-1$  elektron yoğunlukları arasına interpolasyonu doğrusal olduğundan [50-52], Eşitlik 1.32 yardımıyla Fukui fonksiyonun basitleştirilmiş ifadesi olan Eşitlik 1.35 elde edilir [53, 54].

$$\rho_{N+dN,v(r)}(r) = (1 - dN)\rho_{N,v(r)}(r) + dN\rho_{N+1,v(r)}(r) \quad (1.33)$$

$$\rho_{N-dN,v(r)}(r) = dN\rho_{N-1,v(r)}(r) + (1 - dN)\rho_{N,v(r)}(r) \quad (1.34)$$

$$f^+(r) = \rho_{N+1,v(r)}(r) - \rho_{N,v(r)}(r) \quad (1.35)$$

$$f^-(r) = \rho_{N,v(r)}(r) - \rho_{N-1,v(r)}(r) \quad (1.36)$$

Eğer orbital relaksasyonu ihmal edilirse,  $f^\pm(r)$  yaklaşık olarak sınır moleküler orbital yoğunluğu olarak kabul edilir. Böylece Fukui tarafından sunulan sınır orbital teorisi ile DFT arasında bağlantı kurulmuş olur. Molekülün herhangi bir  $r$  noktası için elde edilen  $f^+(r)$  ve  $f^-(r)$  değerleri sırasıyla nükleofilik ve elektrofilik saldırılara karşı doğrudan kimyasal aktifliğin ölçüsü olarak kabul edilir. Yani,  $f^+(r)$ 'nin büyük olduğu bölgeler dışarıdan gelen elektron yoğunluğunu stabilize etme yeteneğinin yüksek olmasından dolayı elektronca zengin reaktiflere karşı kimyasal aktiflikleri yüksektir. Aynı yaklaşımla,  $f^-(r)$ 'nin büyük bölgeler elektronlarını kolayca verme eğiliminde olduklarından elektron ihtiyacı olan reaktiflere karşı kimyasal aktifliği oldukça fazladır.

Şu ana kadar incelenen sistemdeki reaktiflerin Fukui fonksiyonu yardımıyla asit olarak mı yoksa baz olarak mı davranacağı konusunda bir bilgi elde edilemez. Bunun için asit ve baz etkisinin her ikisininide inceleyen Dual Fukui Fonksiyonun davranışını incelemek yararlı olacaktır. Bu moleküler tanımlayıcı her iki etkiyide analiz edebilir. 2005'de Grand, Morell ve Toro-Labbe [55] dual tanımlayıcı  $f^2(r)$ 'yi Eşitlik 1.37'de verildiği gibi incelemişlerdir.

$$f^{(2)}(r) = \left( \frac{\partial f(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left( \frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (1.37)$$



Sonlu farklar yaklaşımına göre Dual Fukui Fonksiyonu, Eşitlik 1.37'e analog olarak Eşitlik 1.38 şeklinde yazılabilir.

$$f^{(2)}(r) = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_N(r) + \rho_{N-1}(r) \quad (1.38)$$

İki boyutlu tanımlayıcılara gerek duyan iki boyutlu QSAR (2D-QSAR) çerçevesindeki çalışmalarda, atom-kondense Fukui fonksiyonları, elektrofilik ve nükleofilik saldırılara karşı atomik duyarlılıkları göstermede bir belirteç olarak kullanılabilir. Atom-kondense Fukui fonksiyonları Eşitlik 1.39-1.41 arasında önerildiği gibi bir atomla ilişkili bölge üzerinde integre edilmiş Fukui fonksiyonu olarak tanımlanır [56, 57].

$$f_i^+ = q_i(N + 1) - q_i(N) \quad (1.39)$$

$$f_i^- = q_i(N) - q_i(N - 1) \quad (1.40)$$

$$f_i^0 = \frac{1}{2}(q_i(N + 1)) - q_i(N - 1) \quad (1.41)$$

Ancak bu kondenzasyon doğal olarak bilgi kaybına neden olur. Üstelik bu tür kondense Fukui fonksiyonlarındaki negatif değerlerin anlamının ne olduğuna dair tartışmalar halen devam etmektedir. Atom kondense Fukui Fonksiyonu, bunların hesaplanması sırasında kullanılan prosedüre bağlı olmasından dolayı bazı eleştiriler almaktadır [58]. Başka bir problem ise optimum atomik yükleri elde etmek için hangi bölümlenme şemasının kullanılacağıdır. Fukui fonksiyonlarının üç boyutlu formatının kullanımı bu problemleri çözmektedir.

Sınır orbital yoğunluklarının önemli roller üstlendikleri “*frontier-controlled*” sınır-kontrollü etkileşimleri içeren bazı bölgelerin eğilimleri [59] lokal yumuşaklık parametresi tarafından belirlenir. Lokal yumuşaklık Eşitlik 1.42 [48]'da ki gibi tanımlanır.

$$s(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_v \quad (1.42)$$

Lokal yumuşaklık Fukui fonksiyonu ile Eşitlik 1.43 de verildiği gibi global moleküler yumuşaklık olarak ilişkilendirilir.

$$s(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_v = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_v = f(r)S \quad (1.43)$$

Eşitlik 1.43  $f(r)$ 'nin global yumuşaklığı molekülün farklı bölgelerine yeniden dağıttığını göstermektedir. Lokal yumuşaklığın moleküller arası reaktivite sırasını tahmin etme gücü Eşitlik 1.43'den kaynaklanmaktadır. Burada  $f(r)$  ve  $s(r)$  tek bir moleküldeki reaktif kısımlar hakkında aynı bilgiyi içermektedir. Ancak toplam moleküler yumuşaklık hakkındaki bilgi göz önüne alındığında, moleküller arası reaktivite sıralaması için bu  $s(r)$ 'nin kullanılması daha uygundur. Ayrıca, reaktivite tanımlayıcı olarak Fukui fonksiyonunu kullanmada büyük bir sorun vardır. Bu nicelik sabit bir normalizasyon değerine sahip olduğu için, molekül büyüklüğü arttıkça tüm moleküle dağılır ve gittikçe seyreltikleşir. Buradan Fukui fonksiyonunun tersine lokal yumuşaklığın, molekül büyüklüğü arttıkça lokal reaktivitenin düşmesinin gerekli olmadığını ortaya çıkardığı görülmektedir. Pratikte yumuşaklık, kondense edilmiş haliyle tamamen kondense Fukui fonksiyonuna eşit kabul edilmektedir. Bunun bir örneği sonlu farklar yöntemi ile Eşitlik 1.44 ve 1.45 da verilmiştir.

$$s^+(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_{v(r)}^+ = S[\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)] \quad (1.44)$$

$$s^-(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_{v(r)}^- = S[\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)] \quad (1.45)$$

$s(r)$ 'nin lokal seviyede sert-yumuşak asit baz (SYAB veya HSAB) prensibinin uygulamalarında anahtar görev üstlendiği [60, 61] ve bölge seçiciliği (*regioselectivity*) üzerine yapılan pek çok çalışmada kullanıldığı görülmüştür [40]. Lokal yumuşaklıktan elde edilen ve Roy tarafından atomik seviyede sunulan başka bir tanım [62, 63], lokal göreceli nükleofillik ve lokal göreceli elektrofilitik hakkında bilgi vermektedir. Bu tanım alan boyutuna genişletilebilir.

$$s_{nuc} = \frac{s^-(r)}{s^+(r)} \quad (1.46)$$

$$s_{ele} = \frac{s^+(r)}{s^-(r)} \quad (1.47)$$

Yumuşaklıktan türetilen bir başka moleküler tanımlayıcıda Dual Fukui fonksiyona (Eşitlik 1.33) benzer şekilde oluşturulan Dual yumuşaklık fonksiyonudur ve Eşitlik 1.48'de verilmiştir.

$$s^{(2)}(r) = \left( \frac{\partial s(r)}{\partial \mu} \right)_{v(r)} \quad (1.48)$$

$$S^2 f^{(2)}(r) = S^2 (\rho_{N+1}(r) - 2\rho_N(r) + \rho_{N-1}(r)) \quad (1.49)$$

Pratikte, dual yumuşaklık Fuentealba ve Parr [64] tarafından önerildiği gibi sonlu farklar yaklaşımındaki uygulamaya benzer şekilde, hipersertlik  $\left( \frac{\partial n}{\partial N} \right)_{v(r)}$  teriminin çok küçük kabul edilmesiyle yaklaşık olarak bulunur. Dual Fukui fonksiyonu (Eşitlik 1.41) durumunda olduğu gibi, dual yumuşaklığında (Eşitlik 1.48) tanımlayıcı bölgesindeki nükleofilik ve elektrofilik etkilerin her ikisini de yansıtabileceği düşünülmektedir.

Lokal yumuşaklık atom kondense ifadeler kullanılarak 2-boyutlu QSAR çalışmaları için Eşitlik 1.50 de olduğu gibi uygun bir formata dönüştürülebilir.

$$s_i^+ = (q_i(N+1) - q_i(N))S \quad (1.50)$$

$$s_i^- = (q_i(N) - q_i(N-1))S \quad (1.51)$$

$$s_i^+ = \frac{1}{2} (q_i(N+1) - q_i(N-1))S \quad (1.52)$$

Fukui fonksiyonundan elde edilen bilgiler lokal yumuşaklık fonksiyonundan da elde edilebilir, fakat bunun tersi her zaman için doğru değildir. Kavramsal DFT ile ilgili moleküler reaktivite tanımlayıcıları Tablo 4 ve 5'de özetlenmiştir [1].

Tablo 4.Kavramsal DFT tabanlı 2-Boyutlu tanımlayıcılar

İki Boyutlu Moleküler Tanımlayıcılar	
Elektronegativite	$\chi = \frac{(E[v; N + 1] - E[v; N] + E[v; N] - E[v; N - 1])}{2}$
Sertlik	$\eta = (E[v; N + 1] - E[v; N] - E[v; N] - E[v; N - 1])$
Yumuşaklık	$S = \frac{1}{2\eta}$
Elektrofillik	$\omega = \frac{\mu}{2\eta}$
Fukui Fonksiyonu	
Nükleofilik atak	$f_{min/maks}^+(r) = (min/maks)\{\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)\}$
Atom A üzerindeki nükleofilik atak	$f_{min/maks,A}^+ = (min/maks)\{q_A(N + 1) - q_A(r)\}$
Elektrofilik atak	$f^-(r)_{min/maks} = (min/maks)\{\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)\}$
Atom A üzerindeki elektrofilik atak	$f_{min/maks,A}^- = (min/maks)\{q_A(N + 1) - q_A(N - 1)\}$
Radikalik atak	$f^0(r)_{min/maks} = (min/maks)\{\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)\}$
Atom A üzerindeki radikalik atak	$f_{min/maks,A}^0 = (min/maks)\left\{\frac{1}{2}q_i(N + 1) - q_i(N - 1)\right\}$
Lokal Yumuşaklık	
Nükleofilik atak	$s^+(r)_{min/maks} = (min, maks)\{(\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r))S\}$
A atomu üzerindeki Nükleofilik atak	$s_{min/maks,A}^+ = (min/maks)\{(q_A(N + 1) - q_A(N))S\}$
Elektrofilik atak	$s^-(r)_{min/maks} = (min, maks)\{(\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r))S\}$
A atomu üzerindeki elektrofilik atak	$s_{min/maks,A}^- = (min/maks)\{(q_A(N) - q_A(N - 1))S\}$
Radikalik atak	$s^0(r)_{min/maks} = (min/maks)\{(\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r))S\}$
A atomu üzerindeki radikalik atak	$s_{min/maks,A}^0 = (min/maks)\left\{\frac{1}{2}q_i(N + 1) - q_i(N - 1)\right\}$

Tablo 5.Kavramsal DFT tabanlı 3-Boyutlu tanımlayıcılar

3B Moleküler Tanımlayıcılar	
Elektron yoğunluğu	$\rho(r) = \left( \frac{\delta E}{\delta v(r)} \right)_N$
Shape fonksiyonu	$\sigma(r) = \frac{\rho(r)}{N}$
Fukui Fonksiyonu	$f^+(r) = \rho_{N+1,v(r)}(r) - \rho_{N,v(r)}(r)$
	$f^-(r) = \rho_{N,v(r)}(r) - \rho_{N-1,v(r)}(r)$
Dual Fukui Fonksiyonu	$f^{(2)}(r) = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_N(r) + \rho_{N-1}(r)$
Lokal Yumuşaklık	$s^-(r) = S[\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)]$ $s^+(r) = S[\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)]$
Nükleofilik yumuşaklık	$s_{nük} = s^-(r)/s^+(r)$
Elektrofilik yumuşaklık	$s_{elek} = s^+(r)/s^-(r)$
Dual yumuşaklık	$s^{(2)}(r) = S^2(\rho_{N+1}(r) - 2\rho_N(r) + \rho_{N-1}(r))$

#### 1.4. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (ESP)

Elektrostatik potansiyel moleküldeki atomların çekirdek ve elektronların yükleri tarafından oluşturulur ve ESP olarak kısaltılarak yazılır [65].

Bir molekülün reaktivitesinin tahmin edebilmek için birçoğu moleküler elektron yoğunluğundan ( $\rho(\mathbf{r})$ ) elde edilebilen çok sayıda reaktivite indisi tanımlanmıştır. Bunlardan biride  $\mathbf{r}$  uzaklığındaki birim yük ile molekülün etkileşme enerjisi olarak tanımlanabilen elektrostatik potansiyeldir. Elektrostatik potansiyel molekülerin birbirini tanımada, kimyasal reaktivite araştırmalarında ve moleküler mekanik (MM) *force field* araştırmalarında büyük öneme sahiptir.

ESP'nin tipik uygulamaları arasında elektronik yapı yorumlamaları, yapı aktivite ilişkisi, moleküllerin uzak mesafe etkileşimleri, reaksiyon alanı modellemesinde çözücü etkisinin yorumlanması gibi konular sıralanabilir. Moleküler elektrostatik potansiyel özellikle kimyasal reaktiviteyi tahmin etme ve yorumlamada önemli bir araç olarak kullanılmaktadır [66]. Molekülün herhangi bir bölgesindeki ESP'nin işareti molekülün o bölgedeki reaktivite davranışını belirlemede önemlidir. Moleküler ESP'nin en düşük olduğu bölge elektrofilik saldırı için, en büyük olduğu bölge de nükleofilik saldırılar için en uygun bölgedir. Ancak bu yaklaşım sadece ilk basamakta geçerlidir yani moleküller bir birlerine daha çok yaklaştıklarında moleküldeki elektronların kutuplaşmasından dolayı elektrostatik potansiyelde büyük değişimler olur ve her yeni moleküler düzenlemede ESP'nin yeniden hesaplanması gerekmektedir. Bu yüzden molekülün reaktivitesini tahmin etmede ESP dışındaki moleküler tanımlayıcılar daha aktif ve önemli hale gelmektedir.

Elektrostatik potansiyel molekülün yük dağılımının doğrudan bir göstergesidir ve karşılıklı olarak birbirlerini temsil edebilirler. Molekülün yük dağılımı kuantum mekaniksel hesaplamalarla tam olarak belirlenebildiği için, moleküler özelliklerin belirlenmesinde önemli bir tanımlayıcı olarak kullanılabilir.

Uzayda  $r_1$  ve  $r_2$  konumlarında bulunan iki yüklü parçacığın aralarında ki etkileşimin enerjisi Coulomb yasası ile açıklanmıştır. Bu yasaya göre; her bir taneciğin maruz kaldığı elektrostatik kuvvet "F" ile tanecikler arasındaki uzaklık arasında aşağıdaki gibi bir bağıntı türetilmiştir.

$$F(r) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Q_1 Q_2}{(r_1 - r_2)^2} \mathbf{i} \quad (1.53)$$

Burada  $\mathbf{i}$ ,  $(r_1-r_2)$  yönündeki birim vektörü,  $\epsilon_0$  vakumun elektrik geçirgenliğini göstermektedir. Bu ifadenin atomik boyutta kullanımını kolaylaştırmak için SI birimi yerine atomik birim (a.u.) kullanılarak daha anlaşılır bir ifade elde edilebilir.

$$F(r) = \frac{Q_1 Q_2}{(r_1 - r_2)^2} \quad (1.54)$$

Eğer uzayın herhangi bir bölgesinde tek bir yüklü parçacık göz önüne alınırsa bu yükün oluşturduğu elektriksel alan veya kuvvet alanının etrafındaki herhangi bir noktasal yük üzerindeki etkisi aşağıdaki eşitlik ile verilir.

$$W = \int_{\infty}^r F \cdot dr \quad (1.55)$$

Burada yapılan iş ( $w$ ) verilen bir  $Q_2$  yükünü sonsuzdan  $Q_1$  yükünün  $r$  uzaklığına getirmek için  $Q_1$  yükünün oluşturduğu potansiyel alana karşı yapılan adyabatik iş olarak tanımlanır.  $Q_1$  yükünün oluşturduğu potansiyel alan belirli bir uzaklıktaki birim yük üzerine uygulanan kuvvettir. Daha genel bir tanımla elektrostatik potansiyel sonsuzdaki birim yüklü bir parçacığı  $Q_1$  yüklü parçacığın  $(r_1-r)$  uzaklığına getirmek için gerekli olan enerjidir.

$$V(\mathbf{r}) = \frac{Q_1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}|} \quad (1.56)$$

Bu potansiyel alan aynı zamanda elektrostatik potansiyel (ESP) olarak da adlandırılır. Elektrostatik potansiyeli oluşturan yüklü parçacıkların hareketsiz yani sabit yükler olduğu kabul edilip, küresel simetrik bir potansiyel meydana getirdiği düşünülür. Birden fazla yüklü parçacık belirli bir mesafede bulunuyorsa bunların herhangi bir noktada meydana getirdikleri elektrostatik potansiyel her birinin bu noktadaki katkılarının toplamı olarak ifade edilir. Bu yüzden bir molekül veya atomun bilinen bir noktadaki elektrostatik potansiyeli o noktadaki yük dağılımının büyüklüğünü yansıtır.

Born-Openheimer yaklaşımına göre çekirdekler noktasal sabit yükler olarak kabul edildiği için atomik çekirdeklerin oluşturduğu elektrostatik potansiyel aşağıdaki bağıntı ile verilebilir.

$$V_{\text{çekirdek}}(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{Q_i}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}|} \quad (1.57)$$

Ancak elektronların oluşturdukları potansiyel veya çekirdek tarafından oluşturulan mevcut potansiyele katkıları hesaplanırken bu bağıntı kullanılamaz. Elektronların sürekli yük dağılımına sahip olmaları yani sürekli hareket halinde olmalarından dolayı yukarıdaki gibi ayrı ayrı katkıların toplamı yerine sürekli yük yoğunluğunun integrasyonu ile bulunur.

$$V_{\text{elektron}}(\mathbf{r}) = \int \frac{D(r')}{|r' - r|} dr' \quad (1.58)$$

Elektronlar için yük yoğunluğu terimi  $D(r')$  yerine elektronik yoğunluk  $\rho(r')$  terimi kullanılabilir. Elektronik yoğunluk ifadesi birim hacim elemanı  $dr'$  içerisindeki ortalama elektron sayısını verir. Elektronlar sürekli hareket halinde olmasına rağmen birim hacim elemanı içerisindeki elektron sayısı yani elektronik yoğunluk sabittir.

$$V_{\text{elektron}}(\mathbf{r}) = - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad (1.59)$$

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) olarak da adlandırılan molekülün etrafındaki herhangi bir  $r$  noktasındaki elektrostatik potansiyel (ESP); elektronların ve çekirdeklerin katkılarının toplanması ile elde edilen aşağıdaki ifade ile verilir.

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad (1.60)$$

MEP'in herhangi bir noktadaki işareti o noktada hangi katkının daha büyük olduğuna bağlı olarak değişir ve çekirdeklerin katkısı daha büyükse pozitif, elektronların katkısı daha büyükse negatif değerler olacaktır.



### 1.5. Atomik Yüklerin Modellenmesi

Schrödinger denkleminin özdeğerlerini bulmak çok elektronlu sistem problemidir ve sadece yaklaşık olarak çözülebilir. Bu yaklaşık çözümler dahi çok yüksek hesaplama maliyeti gerektiren işlemlerdir. Taneciklerin sayısının arttığı veya yöntemin biraz daha hassaslaştırıldığı durumlarda hesaplama maliyeti gittikçe artar.

Hesaplama için gerekli olan bilgiler genellikle atomik boyutlarda ele alınır. Yani kuantum kimyasal olarak modellenmesi sorun olan yük yoğunluğu dağılımı genellikle atomik yükler üzerinde yoğunlaştırılır. Bu sayede, kuantum mekanik yaklaşımların karmaşıklığı klasik kimyasal yaklaşımlar çerçevesinde yorumlanması sağlanır.

Yük dağılımı çerçevesinde inşa edilmiş ve böylece kuantum mekanik sisteminin içsel detaylarını ihmal eden basitleştirilmiş fiziksel bir model kolayca oluşturulabilir. Böylece molekülü oluşturan parçacıklar ve bunların birbiri ile etkileşimi klasik fizik kanunları çerçevesinde ele alınabilecek bir model oluşturulur. Bu model ne kadar az detay içerirse, kuantum mekanik yaklaşımına göre elde edilen sonuçlardan o derece sapma meydana gelir. Kuantum mekanik hesaplamalardan elde edilen veriler bu basitleştirilmiş modele parametre önermek için kullanılabilir.

Bu mantığa göre birbirine yaklaşmakta olan iki molekülün başlangıç etkileşimleri moleküllerin karşılıklı elektrostatik potansiyelleri ve statik yük dağılımları arasındaki Coulomb etkileşimi olarak basitleştirilebilir. Bunların ikisi de çekirdek yükleri ve ab initio elektron yoğunluğu bilgisiyle hesaplanabilir. Ancak, özellikle moleküllerin birbirlerine yaklaştıkları her adımda yeniden potansiyel hesaplanmak gerektiğinde bu yaklaşım hesaplama açısından oldukça zaman alıcı olacaktır. Fakat hesaplama basitleştirilmiş bir modelden başlanarak ab initio verilerden elde edilen parametreler bu modelde değişken olarak kullanılabilir.

Bu değişkenleri belirlemek için iki yöntem kullanılır. Birincisi molekülün etrafındaki elektrostatik potansiyeli oluşturan yük dağılımı temel alınır. Diğer yöntemde ise moleküler yük dağılımının doğrudan yansıması olan elektrostatik potansiyelden başlanabilir. Bu iki yöntem değişik şekillerde uygulanabilir. Aralarındaki fark, ab initio verileri nasıl ve ne kadar basitleştirebildikleri ile ilgidir.

Bir basitleştirilmiş model oluşturulduğunda, hangi yöntemin seçilmesi gerektiği önceden bilinemez. Çünkü bir modelin değerlendirilmesi, ab initio hesaplamalardan elde edilen belli bir moleküler tanımlayıcının, bu model ile yeniden oluşturulabilme

kabiliyetiyle yapılır. Modelde uygulanan basitleştirmelerden dolayı bazı parametreler molekülün bir takım özellikleri için iyi bir model oluştururken diğer özelliklerini yansıtmada kötü performans gösterebilir. Her metodun kullanılabilirliği hangi moleküler özelliğin elde edilmek istendiğine bağlı olarak değişiklik gösterir.

### 1.5.1. ESP-Atomik Yük İlişkisi

Çekirdek yükleri; Born-Oppenheimer yaklaşımı göz önüne alınarak sabit noktasal yükler olarak kabul edilebilir. Ancak elektronlar sürekli hareket halinde oldukları için, elektronların ESP'ye katkıları elektronik yoğunluk fonksiyonunun hacim elemanı ( $dr$ ) içindeki integrasyonu yardımıyla hesaplanabilir. Elektron ve  $\mathbf{R}_A$  pozisyonundaki çekirdek yüklerinin iki önemli faktör olarak beraberce molekül uzayının her bir noktası ( $\mathbf{r}_i$ ) için oluşturdukları moleküler elektrostatik potansiyel Ab initio (kuantum mekaniksel) ESP olarak aşağıdaki şekilde matematiksel olarak ifade edilebilir.

$$V_{abinit}(\mathbf{r}_i) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}|} d\mathbf{r} \quad (1.61)$$

Bir molekül bir diğerine yaklaştığında, ilk olarak diğer molekülün ESP'i ile etkileşir. Bu nedenle, ESP moleküllerin reaktivite indeksinde ilk olarak incelenmesi gereken parametredir.

Eşitlik (1.61) ESP hesaplanmasında genel bir yoldur fakat bu metod özellikle büyük moleküller için çok büyük hesaplama zamanı gerektirir. Bu yüzden bilim adamları daha kısa zamanda ab initio seviyesinde ESP sonuçlarına ulaşabilmek için alternatif metodlar aramaktadırlar. Moleküllerin elektronik özelliklerindeki doğru bir şekilde tahmin edebilen daha kolay uygulanabilen bir yaklaşım gereklidir. Bu yüzden, moleküler yük yoğunluklarının hesaplanması önemli bir konu olmaktadır.

Moleküler ESP'nin hesaplanmasında, iki ana faktör olan sürekli yoğunluk fonksiyonu( $\rho(\mathbf{r})$ ) ve çekirdek yüklerinin, noktasal atomik yüklerinin tüm molekül uzayının çoklu noktalarında ki dağılımının toplamı ile yer değiştirmek suretiyle daha basit bir eşitlik türetilebilir. Yani, ESP yaklaşık bir metotla noktasal atomik yüklerin her bir noktadaki katkılarının toplamı olarak daha kolay hesaplanabilecek bir ifadeye dönüştürülebilir.

$$V_{calc}(\mathbf{r}_i) = \sum_A \frac{q_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} \quad (1.62)$$

Böyle bir yaklaşık metot kullanılması doğal olarak ESP hesaplamasında noktasal atomik yük hesaplama yöntemlerinin kabiliyetinde bağı olarak, ab initio ESP'den önemli derecede sapmalara sebep olacaktır.

Noktasal atomik yükler herhangi bir deneysel yöntem ile gözlemlenemediği için ancak ve ancak hesaplamalı kimyasal metotlar kullanılarak belirlenebilir. Bu yüzden hesaplanan ESP değerleri kuvvetli bir şekilde atomik yükleri elde etmek için kullanılan metoda bağlıdır. Böyle bir yaklaşık yöntem kullanılması durumunda meydana gelen hata tamamen atomik yük yaklaşımından kaynaklandığı için kuantum mekaniksel yöntemle hesaplanan ESP'nin atomik yükleri optimize ederek hesaplanan ESP'ye uydurulması yöntemiyle (ESP Fit Metodu) noktasal atomik yük hesaplama yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle elde edilen ESP'nin diğer yöntemlerle elde edilen ESP'lere oranla daha doğru sonuçlar verdiği görülmüştür. Ancak çok büyük moleküller için ESP hesaplaması gerektiği durumlarda kuantum kimyasal metotlar kullanarak hesaplama yapmak imkânsız olduğundan diğer atomik yük hesaplama metotların kullanılması zorunlu hale gelmektedir.

Noktasal atomik yükler, QSAR ve QSPR gibi kimyasal reaktifliği tahmin etme çalışmalarını da içeren moleküler modelleme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır [67]. Ancak, atomik yükler dalga fonksiyonundan doğrudan elde edilemediği ve hiçbir deneysel metotla ölçülemediği için literatürde çok sayıda noktasal atomik yük hesaplama metodu önerilmiştir [68-79]. Dipol moment gibi deneysel verilerden atomik yükleri türetebilmek için birkaç metot denenmiştir. Ancak, pek çok metot kuantum kimyasal hesaplamalarından türetilen veriler kullanarak atomik yük hesabı yapmaktadır.

Kuantum kimyasal yöntemler ile atomik yüklerin belirlenmesinde en basit ve en çok kullanılan yöntem Mulliken popülasyon analizidir [69]. Mulliken metodu her bir atomik merkeze taban fonksiyonunu atadığı için seçilen temel setine çok bağı olmasına ve elektrostatik momentleri hesaplama yönünden sorunlu bir yöntem olmasına rağmen kimyacılar tarafından çok kullanılmaktadır [80-82]. Bu yüzden Löwdin [83], Hirshfeld [84] ve Reed -Curtiss- Weinhold [85] gibi daha ileri metotlar geliştirilmiştir. Fakat bu metotlarda atomik temel seti seçimine bağı kuvvetlice bağıdır.

Diğer bir kuantum mekaniksel yaklaşım molekülü atomik bölgelere *Atom-In-Molecule*, (AIM) metodudur. AIM metodunda noktasal atom yükler elektron yoğunluk

fonksiyonundan türetilir [86]. AIM metodu elektronik yoğunluk fonksiyonu gerektirdiğinden ab initio kadar olmasada hesaplama olarak zor bir metottur ve elde edilen atomik yüklerden oluşturulan elektrostatik potansiyeller çok iyi değildir. Bu yüzden bilim adamları daha ekonomik ve kolay yollardan atomik yükleri daha yüksek kesinlikte hesaplayabilen alternatif metotlar aramaktadır [87].

### 1.6. Elektronegativite Eşitleme Metodu

Elektronegativite Eşitleme Metodu (EEM), en hızlı atomik yük hesaplama metodudur ve atomik yükleri elde edebilmek için dalga fonksiyonunun bulunmasını gerektirmez. Bu metot, atomik yükleri ab initio metotlardan hayli yüksek hızla hesaplamaktadır ve basitçe DFT tabanlıdır [24, 25]. İlk olarak, Parr ve arkadaşları DFT metodunu uyguladılar ve elektronegatifliği belirleme ve tanımlama için formüle ettiler [26, 27]. Daha sonra Mortier ve arkadaşları [28-31] elektronegativite tanımını uygulayıp, Sanderson'un Elektronegativite Eşitleme Prensiğini kullanan yarı deneysel EEM metodunu geliştirdiler [32, 33]. Yarı deneysel karakterinden ötürü, EEM parametreleri kalibre edilmelidir.

EEM, atomik elektronegatiflik ve sertlik parametrelerini kullanılarak, moleküllerin yük dağılım hesaplamaları yardımıyla parametrize edilmesi gereken yarı deneysel bir DFT metodudur. Sanderson'un Elektronegativite Eşitleme Prensiği'ne göre (EEP), moleküldeki bir atomun etkin elektronegatifliği yüküne bağlıdır ve molekül oluşumu sırasında atomların elektronegatiflikleri birbirlerine ve molekülün elektronegativite değerine eşitlenir. Qeq, ABEEM ve Mortier'in EEM metotları bu prensiple geliştirilmiştir.

$$\chi_i = \chi_j = \dots = \chi' \quad (1.63)$$

Burada  $\chi_i$  ve  $\chi_j$ , i ve j atomlarının etkin elektronegatiflikleri ve  $\chi'$  moleküler elektronegatifliktir. N tane atom içeren bir molekül için, EEM aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$\chi' = \chi_i = \chi_i^* + 2\eta_i^* q_i + \sum_{i \neq j}^N \frac{q_j}{R_{ij}} \quad (1.64)$$

$$\chi_i^* = \chi_i^0 + \Delta\chi_i \quad \eta_i^* = \eta_i^0 + \Delta\eta_i \quad (1.65)$$

Burada  $\chi_i^0$  ve  $\eta_i^0$ , i atomunun izole elektronegatiflikleri ve sertlikleri göstermekte,  $\chi_i^*$  ve  $\eta_i^*$ , valens hal elektronegatifliği ve sertliklerini,  $q_i$  ve  $R_{ij}$ , sırasıyla i atomu üzerindeki atomik yükü ile i ve j atomları arasındaki mesafeyi göstermektedir.  $\Delta\chi_i$  ve  $\Delta\eta_i$  ise elektronegatiflik ve sertlik için korelasyon faktörlerini temsil etmektedir. Atomların birbirlerine yaklaşmaları ile molekül oluşması, sonrasında moleküldeki atom şekli ve boyutunun değişmesi ve çevre moleküllerinin elektronegatiflik ve sertlik üzerine indüktif etkilerinden gelmektedir.

EEM molekülün toplam yükünün, moleküldeki atomik yüklerin toplamına eşit olduğunu gösteren bir tane daha eşitlik içerir.

$$\sum_{i=1}^N q_i = Q \quad (1.66)$$

Uzaysal geometri ve bağlanmaya bağlı olarak değişme özelliğine sahip olan atomik yükler, aşağıda verilen matris eşitliği ile elde edilebilir. Bu matris N+1 bilinmeyenli N+1 tane eşitlik ( $q_1, q_2, \dots, q_n$  ve  $\chi'$ ) içerir. Bu sistem Eşitlik (1.63), (1.64) ve (1.66)'dan türetilmiştir. EEM formüllerinin türetilişleri için, Mortier ve arkadaşlarının çalışmaları incelenebilir [28].

$$\begin{bmatrix} 2\eta_1^* & 1/R_{12} & \dots & 1/R_{1N} & -1 \\ 1/R_{21} & 2\eta_2^* & \dots & 1/R_{2N} & -1 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 1/R_{N1} & 1/R_{N2} & \dots & 2\eta_N^* & -1 \\ 1 & 1 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_1 \\ q_2 \\ \vdots \\ q_N \\ \chi' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\chi_1^* \\ -\chi_2^* \\ \vdots \\ -\chi_N^* \\ Q \end{bmatrix} \quad (1.67)$$

N+1 eşitlik sisteminin (1.67) matrisi EEM matrisi olarak adlandırılır ve  $Hx=Q$  şeklinde kısaltılarak gösterilir.  $\chi_i^*$  ve  $\eta_i^*$  deneysel parametreler olarak görülebilir, ancak bunlar EEM parametrizasyonu ile hesaplanmalıdır.

Atomik yükleri elde etmenin yanında, EEM, kavramsal DFT parametrelerinin bazılarını (Fukui Fonksiyonları, Reaktivlik İndisi ve Toplam Elektronik Enerji gibi) elde etmede en kullanışlı metotlardan biridir.

## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Çalışmalar iki ana bölüm altında toplanabilir. Birinci bölümde, son yıllarda hesaplamalı kimya çalışmalarında en çok kullanılan 5 farklı kısmi atomik yük hesaplama metodu yaklaşık elektrostatik potansiyel hesaplama başarısı incelenmiştir. Bu amaçla, 1.62 eşitliğindeki atomik yük terimi geniş bir molekül seti için bu metotların herbiri ile ayrı ayrı hesaplanarak yerine konulmuş ve yaklaşık elektrostatik potansiyel hesaplanmıştır. Referans elektrostatik potansiyel olarak Eşitlik 1.61 ile hesaplanan  $\chi^{\text{ab initio}}$  elektrostatik potansiyel kullanılmıştır. Referans elektrostatik potansiyel ile yaklaşık elektrostatik potansiyel arasında regresyon bağıntısı kurularak istatistiksel olarak yaklaşma derecesi belirlenmiştir.

İkinci bölümde, literatürde en hızlı atomik yük hesaplama metodu olarak olarak belirtilen Elektronegativite Eşitleme Metodu (EEM) ile kısmi atomik yük ve elektrostatik potansiyel hesaplanması üzerinde durulmuştur. Bu metodun yarı deneysel karakterinden dolayı farklı optimizasyon teknikleri ve fonksiyonlar ile iki farklı molekül seti üzerinde parametrisasyon işlemi gerçekleştirilerek optimum EEM parametreleri bulunmuştur. Bu parametreler ile hesaplanan yaklaşık elektrostatik potansiyelin referans elektrostatik potansiyele karşı çizilen regresyon doğrusunun istatistiksel analizi yapılmıştır. Kalibrasyon seti dışındaki bazı moleküller üzerinde atomik yük ve elektrostatik potansiyel hesaplama açısından validasyonu incelenmiştir.

### 2.1. Farklı Atomik Yük Hesaplama Metotlarının Elektrostatik Potansiyel Hesaplama Kabiliyetlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

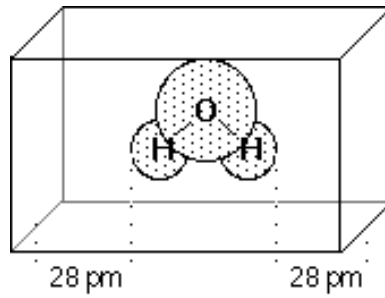
Karşılaştırma için Mulliken Popülasyon Analizi Metodu (MULL), Natürel Popülasyon Analizi (NPA), ESP Fit Metodu (ESP FIT), Hirshfeld Analiz Metodu (HIR) ve İtrasyonel Hirshfeld Analiz Metodu (HIR) olmak üzere beş farklı atomik yük hesaplama metodu seçilmiştir.

#### 2.1.1. Test Setinin Seçilmesi ve Verilerinin Hazırlanması

Grimme [88] tarafından sunulan GMTKN24 ve GMTKN30 alt molekül setleri üzerinde bazı kısıtlamalar yapılarak, bazıları aynı molekülün değişik konformasyonları

olmak üzere toplam 453 molekül seçilerek test seti oluşturulmuştur. Bu moleküllere ait geometriler internet sitesinden (<http://toc.uni-muenster.de/GMTKN/GMTKNmain.html>) indirilerek Gaussian 03 [89] elektronik yapı paket programına aktarılmıştır. Bu program yardımıyla tüm moleküller için, *DFT/B3LYP* seviyesinde *aug-cc-pVQZ* temel seti kullanılarak enerji hesaplaması yapılarak, yoğunluk fonksiyoneli ve CHELP(G) (*CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid*) şemasına göre oluşturulan grid noktaları ile bu noktalardaki referans elektrostatik potansiyeller hesaplanmıştır.

Breneman ve Wiberg [74] tarafından önerilen CHELPG şemasına göre oluşturulan grid noktaları birbirinden 3,0pm uzaklıkta (birim alandaki grid noktaları yoğunluğu 5) yerleşmiş ve düzgün dağıtılmış noktalar kümesinden oluşan bir küp olarak ele alınmıştır. Molekül bu küpün merkezine yerleştirilip her bir kenardan 28.0pm boşluk bırakılarak küpün boyutları belirlenmiştir. Daha sonra atomların Van-der Waals yarıçapı içerisinde bulunan noktalar çıkarılarak geriye kalan noktalar için ESP hesaplaması yapılmıştır.



Şekil 2. Su molekülü için CHELP(G) şeması

Oluşturulan grid noktaları koordinatları ve bu noktalardaki ab initio elektrostatik potansiyeller ile Mulliken, ESP Fit ve NPA atomik yükleri Gaussian-03 programının sonuç dosyasından doğrudan alınmıştır. Orijinal Hirshfeld ve İteratif Hirshfeld atomik yükleri Gent Üniversitesi Quantum Research Group laboratuvarında hazırlanan Fortran programı vasıtasıyla yoğunluk fonksiyonu kullanılarak hesaplanmıştır.

### 2.1.2. İstatiksel İnceleme Yöntemi

Test seti içindeki moleküller için hesaplanan atomik yükler kullanılarak Eşitlik 1.62'ye göre, molekül etrafında oluşturulan grid noktaların her biri için ESP hesaplaması yapmak ve her bir atomik yük hesaplama metodu için üretilen ESP değerleri ile ab initio



ESP değerlerinin korelasyonu istatistiksel olarak incelemek için, atomik yükleri giriş parametresi olarak kullanan bir FORTRAN kodu yazılmıştır. Bu program vasıtasıyla,  $R^2$  (korelasyon katsayısının karesini), RMSE (karesel ortalama hata), korelasyon eğrisinin eğimi, korelasyon eğrisinin orijinden sapması gibi istatistiksel parametreler tüm grid noktaları göz önüne alınarak her molekül için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Fortran programında istatistiksel parametrelerin belirlenmesi için aşağıda matematiksel formülleri verilen işlemler yapılmıştır. Tüm parametrelerin standart sapması da ayrıca belirlenmiştir.

$$R^2 = \left( \frac{\sum_{i=1}^n [(V_{abinit}(\mathbf{r}_i) - ortV_{abinit}) * (V_{hesap}(\mathbf{r}_i) - ortV_{hesap})]}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (V_{abinit}(\mathbf{r}_i) - ortV_{abinit})^2 * \sum_{i=1}^n (V_{hesap}(\mathbf{r}_i) - ortV_{hesap})^2}} \right)^2 \quad (2.1)$$

$$RMSE = \sqrt{\left[ \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n [V_{abinit}(\mathbf{r}_i) - V_{hesap}(\mathbf{r}_i)]^2}}{N} \right]} \quad (2.2)$$

$$Eğim = \left( \frac{\sum_{i=1}^n [(V_{abinit}(\mathbf{r}_i) - ortV_{abinit}) * (V_{hesap}(\mathbf{r}_i) - ortV_{hesap})]}{\sum_{i=1}^n (V_{abinit}(\mathbf{r}_i) - ortV_{abinit})^2} \right) \quad (2.3)$$

$$Orijinden Sapma = ortV_{hesap} - (Eğim * ortV_{abinit}) \quad (2.4)$$

Ab initio ESP ile yaklaşık ESP'nin istatistiksel karşılaştırması için Eşitlik 2.5'de verilen doğrusal regresyon bağlantısı göz önüne alınmıştır.

$$V_{abinit}(\mathbf{r}_i) = aV_{hesap}(\mathbf{r}_i) + b \quad (2.5)$$

RMSE toplam hatanın kesin ölçümü olup hesaplanan ESP değerinin kuantum mekaniksel ESP değerine ne kadar yakın olduğunu ifade etmektedir.  $R^2$  ise regresyon doğrusunca oluşturulan doğrusal eğime ne kadar uyulduğunun (regresyon doğrusuna ne

kadar yapıştığının) bir göstergesidir. Burada,  $V_{abinit}$ ; ab initio ESP'yi,  $V_{hesap}$ ; atomik yükler ile hesaplanan yaklaşık ESP'yi,  $ortV_{abinit}$  ve  $ortV_{hesap}$  ise sırası ile bunların ortalama değerlerini temsil etmektedir.

Fortran programı çıktısı dosyalara yazdırılarak istatistiksel parametreler her molekül için ayrı ayrı incelenmiştir.

### **2.1.3. Farklı Atomik Yük Hesaplama Metotları ile Elde Edilen Elektrostatik Potansiyellerin Konformasyon Bağımlılığının İncelenmesi**

Atomik yüklerin konformasyondan bağımsızlığı artıkça metodun güvenilirliği artmaktadır. Bu bağımlılığı araştırmak amacıyla test seti içinde bulunan *Methyl 2-deoxy- $\alpha$ -D-lyxo-hexofuranoside* ve *Cysteine* molekülleri inceleme için seçilmiştir. Bu moleküllerin her birine ait 10 farklı konformasyonun atomik yükleri beş farklı metot için hesaplanmış ve bu atomik yükler kullanılarak yaklaşık ESP değerleri elde edilmiştir. Ab initio ESP ile yaklaşık ESP değerlerinin doğrusal regresyonundan hesaplanan  $R^2$  ve RMSE değerlerinin konformasyon değişimine bağlı olarak değişimi grafiklerle gösterilmiştir.

Ayrıca etan molekülü üzerinde atomik yüklerin herbir metoda göre nasıl dağıldığı ayrıntılı olarak incelenmiştir.

## **2.2. Elektronegativite Eşitleme Metodu Parametrizasyonu ve Optimum Parametrelerin Validasyonu**

EEM parametrelerinin optimize edilerek en uygun parametrelerin elde edilmesi oldukça zaman alıcı ve uzun işlemler gerektirmektedir. Ancak, özellikle bazı spesifik atomların sertlik ve elektronegatiflikleri için son yıllarda bazı EEM parametrizasyon metotları önerilmiş ve pek çok parametre yayınlanmıştır [79, 90-94].

### **2.2.1. Parametrizasyon Yöntemi**

Bu çalışmada amaç; elektrostatik potansiyel uydurma (ESP Fit) metodu kullanarak EEM atomik yükleri için en uygun parametreleri elde etmektir. Bu metotta, ESP ( $V(r)$ ) molekülün etrafındaki binlerce grid noktaları için ab initio metotlar kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca aynı noktalar için EEM tabanlı atomik noktasal yükleri kullanılarak yaklaşık bir elektrostatik potansiyel hesaplanmıştır. Daha sonra bazı matematiksel

optimizasyon teknikleri kullanılarak, her bir nokta için elde edilen bu iki ESP değeri arasındaki farkı en aza indirmek için yaklaşık ESP değeri ab initio ESP değerine yaklaştırılarak en uygun ESP değerini veren parametreler elde edilmiştir. Bu metot, literatürde elektrostatik potansiyel uydurma (ESP Fit) metodu olarak bilinmektedir [40-44].

### 2.2.2. Molekül Setleri ve Element Tiplerinin Belirlenmesi

Atomik yük hesaplama yöntemlerinde kullanılan temel set, molekül seti, uyumluluk fonksiyonu ve konformasyon değişimleri önemli olduğu için iki farklı optimizasyon tekniği ile birlikte birincisi 15 farklı aminoasitin değişik konformasyonlarını içeren 122 molekülden oluşan aminoasit seti ile diğeri 168 farklı organik molekülden oluşan organik molekül seti olmak üzere iki farklı molekül seti kullanılmıştır. Kullanılan molekül setleri içindeki moleküllerin iki boyutlu yapıları Ekler bölümünde verilmiştir.

Organik molekül setinde bulunan 168 molekülden 5 tanesi çıkartılarak validasyon için kullanılırken geriye kalan 163 molekül parametrizasyon işleminde test seti olarak kullanılmıştır. Mevcut 22 aminoasit molekülünden geriye kalan 7 tanesi ise aminoasit seti ile yapılan parametrizasyonun validasyonu için kullanılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan ilk test molekülleri kümesi H, C, N, O, F ve Cl atomlarını içeren 168 molekülden oluşmaktadır. C, N ve O atomları bağlanmaya göre farklı hibrit hallere (sp\_C , sp2\_C, sp3\_C, sp\_N, sp2\_N, sp3\_N, sp2\_O ve sp3\_O) ayrılmışlardır. H, F ve Cl atomları için hibrit halleri dikkate alınmamıştır. Atomların hibrit hallerinin belirlenmesinde van der Waals yarıçapları içinde kalan atom sayısı kullanılmıştır.

Toplamda, 11 atom tipi için etkin elektronegatiflik ve 11 atom tipi için sertlik parametresi optimize edilerek kalibrasyonu yapılmıştır. Bu element tipi, “hibrit atom tipi veya hibrit element tipi” olarak adlandırılmıştır. Bu element tipleri için hem Newton-Raphson hemde konjuge gradient optimizasyon teknikleri kullanılarak optimum parametreler aranmıştır.

Aynı molekül seti atomların hibrit hallerinin yanında etrafındaki atom sayısı ve çeşidine göre değişen farklı bir element tipi tanımlanarak 50 farklı atom tipi elde edilmiş ve bunlara ait 100 parametre kalibre edilmiştir. Bu element tipi “genişletilmiş element tipi veya genişletilmiş atom tipi” olarak adlandırılmıştır. Bu element tiplerinin parametrizasyonu için sadece konjuge gradient optimizasyon tekniği kullanılmıştır.

Daha sonra 122 aminoasit molekülü konformasyonundan oluşan aminoasit seti için de aynı şekilde iki farklı atom tipi (hibrit element tipi ve genişletilmiş element tipi) ve konjuge gradient optimizasyon tekniği kullanılarak optimum parametreler elde edilmiştir.

Bütün moleküllerin geometrileri Gaussian 03 [89] programı ile HF yöntemiyle B3LYP fonksiyoneli kullanılarak farklı temel setlerde optimize edilmiş ve CHELPG şemasına göre moleküllerin etrafında oluşturulan tüm grid noktaları (K) için ayrı ayrı yaklaşık elektrostatik potansiyel değeri  $V(r_i)$  hesaplanmıştır. Her bir nokta arasındaki uzaklık 1,75pm olarak ayarlanmış (birim alandaki grid noktaları yoğunluğu 5) ve küp içerisinde eşit olarak dağıtılmıştır. Küpün boyutları, molekül küp merkezine yerleştirildiğinde moleküle en az 28pm uzaklıkta bulunacak şekilde ayarlanmıştır. Molekülün van der Waals yarıçapı içinde kalan noktalar hesaplama prosedüründen çıkartılmıştır.

### 2.2.3. EEM Parametrizasyonu

EEM parametrizasyonu için kullanılan optimizasyon tekniği, uyumluluk fonksiyonu ve element tipine göre değişen üç ayrı FORTRAN kodu yazılmıştır. Bunlardan birincisi, Newton-Rophson optimizasyon tekniği ve aşağıda Eşitlik 2.6 ile verilen uyumluluk fonksiyonunu kullanmaktadır. Test setindeki her bir molekülü ayrı ayrı ele alarak hibrit element tipleri için parametrizasyon işlemi yapmaktadır. Konjuge gradient optimizasyon tekniğini ve Eşitlik 2.11 ile verilen uyumluluk fonksiyonunu kullanan diğer iki Fortran kodundan biri, hibrit element tipi diğeri ise genişletilmiş element tipi için parametrizasyon yapmaktadır.

Yazılan Fortran kodlarının her üçünde de ortak olan bazı alt programlar kullanılmıştır. Bunlar moleküllerin geometrik ve yapısal verilerini okuma bölümü, başlangıç parametrelerini üretme yöntemi, ön optimizasyon ile başlangıç parametresi belirleme kısmı, optimum parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi bölümü ve tüm verileri dosyalara yazdırma aşamalarıdır. Bu alt programlar her bir kod içinde çok küçük değişiklikler içermekle birlikte yaklaşık aynı yöntemlerle çalışmaktadırlar.

### 2.2.3.1. Fortran Kodlarında Giriş Parametrelerinin Oluşturulma Yöntemi

Ab initio ESP değerleri, toplam grid nokta sayısı ve koordinatları ile molekül içindeki toplam atom sayısı ve koordinatları Gaussian 03 [89] paket programın çıkış dosyasından doğrudan alınarak her bir molekül için giriş dosyaları hazırlanmıştır. Bu dosyadaki veriler yazılan Fortran programına aktarıldıktan sonra molekül içindeki atomların element tipleri (hibrit element tipi veya genişletilmiş element tipi için) van der Waals yarıçapları dikkate alınarak belirlenmiştir. Her elemen tipinin  $\chi_i^*$  ve  $\eta_i^*$  değerleri için bilgisayar tarafından rastgele üretilen 1-50 arasında kalmak şartıyla rasyonel sayılar atanmıştır ve 10000 parametre seti üretilmiştir. Her bir parametre seti elektronegatiflik için N eleman ve sertlik için N eleman olacak şekilde 2N elemandan oluşmaktadır (burada N moleküldeki atom tipi sayısıdır). Sonra, bu değerler Eşitlik (1.67)'deki standart matris cebiri kullanılarak bütün atomların EEM yüklerini hesaplamak için kullanılmıştır. Bu yükler Eşitlik 1.62'de yerine konarak her bir parametre seti için yaklaşık ESP değeri hesaplanmış ve Eşitlik 2.6'da uygulanarak toplam 10000 uyumluluk (fitness) fonksiyonu değeri elde edilmiştir. Bu noktada bir eliminasyon algoritması kullanılarak en düşük uyumluluk fonksiyonu değerini veren parametre seti 10000 parametre seti içinden başlangıç parametreleri olarak seçilmiştir. Bu başlangıç parametreleri ile optimizasyon algoritmasına gidilmiştir.

Optimizasyon işlemine başlamadan önce seçilen parametreler ile EEM metodu kullanılarak atomik yükler hesaplanmış ve bu atomik yükler kullanılarak her bir nokta için ESP değeri elde edilmiştir. Bu ESP değeri uyumluluk fonksiyonunda yerine konularak fonksiyon değeri hesaplanmıştır.

### 2.2.3.2. Newton-Rapson Metodu ile Parametre Optimizasyonu

Uyumluluk kalitesi aşağıdaki uyumluluk fonksiyonu veya “fitness function” olarak adlandırılan fonksiyon (Eşitlik 2.6) kullanılarak saptanmıştır.

$$\begin{aligned}
f &= \sum_{p=1}^K [V'(Rp) - V^{Ex}(Rp)]^2 \\
f &= \sum_{p=1}^K \left[ \sum_i^N \frac{q_i}{|Rp - R_i|} - V^{Ex}(Rp) \right]^2 \\
f &= \sum_{p=1}^K \left[ \sum_i^N \frac{[\mathbf{H}^{-1} \times \mathbf{X}]_i}{|Rp - R_i|} - V^{Ex}(Rp) \right]^2 \tag{2.6}
\end{aligned}$$

Burada K, molekül çevresindeki CHELPG şemasına göre oluşturulmuş grid noktaları sayısını ve N, moleküldeki atom sayılarını göstermektedir. Rp, p noktasının koordinatlarını ve Ri moleküldeki i'inci atomunun koordinatlarını, qi ise i'inci atomunun yükünü simgelemektedir.  $[\mathbf{H}^{-1} \times \mathbf{X}]_i$  kolon matrisin (1,i)'inci elemana karşılık gelmektedir. Buradaki kolon matris, elektronegativite matrisi ve kimyasal sertlik matrisinin tersinin çarpımından elde edilen yük matrisidir. Ayrıca,  $V^{Ex}(Rp)$  ab initio elektrostatik potansiyeli ve  $V'(Rp)$  p noktasında hesaplanan yaklaşık ESP değeridir.

Bu uyumluluk fonksiyonu RMSE hesaplamalarının bir türüdür ve moleküldeki atom sayısına bağlı olmasından dolayı bir kusuru vardır. Ayrıca aynı anda sadece bir molekül için parametrisasyon yapmaktadır. Küçük moleküller düşük fonksiyon değerine sahiplerken, büyük moleküller yüksek fonksiyon değerine sahiptirler.

Rastgele üretilip ön eliminasyon geçirilerek elde edilen başlangıç parametreleri ile optimizasyon işlemine başlanmış ve elde edilen başlangıç uyumluluk fonksiyonu değeri  $f(x_0)$  ve her bir element tipi için kimyasal sertlik ve elektronegativite ( $x_0$ ) değerleri kullanılarak Newton-Raphson minimizasyon algoritması ve ‘‘Armijo line search’’ metodu [95] gereğince parametreler (elektronegativite ve kimyasal sertlik değerleri) değiştirilerek uyumluluk fonksiyonu minimuma (bu durumda sıfıra) yaklaştırılmaya çalışılmıştır. Bu işlem iteratif bir yöntemdir yani fonksiyon değerinde değişme belli bir değerin (0,00001) altına düşünceye kadar tekrarlanarak iterasyona devam edilmiştir. Kullanılan Newton-Raphson yönteminin en genel matematiksel ifadesi aşağıda verilmiştir.

$$x_{n+1} = x_n - \gamma [Hf(x_n)]^{-1} \nabla f(x_n), \quad n \geq 0 \tag{2.7}$$

Burada  $n$ ; iterasyon sayısını,  $x_n$ ; kullanılan parametrenin  $n$ 'inci iterasyondaki değeri,  $\gamma$  ise rastgele seçilmiş 1'den küçük sabit bir sayıyı (0,1) göstermektedir ki bu Newton-Rapson metodunun değiştirilmiş kısımlarından biridir. Ayrıca,  $\nabla$ ; birinci dereceden türev işlemcisini temsil ederken,  $H$  ise Hessian matrisini temsil etmektedir. Hessian matrisi elemanları fonksiyonun ikinci dereceden kısmi türevlerinden oluşan bir matristir.

$$H(f)_{i,j}(x) = D_i D_j f(x) \quad (2.8)$$

$$H(f) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 \partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n^2} \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

Hessian matrisinin hesaplanması için uyumluluk fonksiyonun birinci ve ikinci türevleri matris mekaniği kullanılarak analitik olarak hesaplanmıştır. Bu matematiksel işlemler Ekler bölümünde genel ifadeler kullanılarak gösterilmiştir.

Newton-Raphson yönteminde matematiksel ifadesinden de anlaşıldığı üzere bir önceki parametre değerinden bir sonrakine giderken izlenen yol, birinci dereceden türevlerden oluşan gradient vektörü ile ikinci dereceden türevlerden oluşan Hessian matrisinin tersinin matris çarpımı ile elde edilen vektörün ters istikameti yani eksi ile çarpılmış vektör yönü olarak belirtilmiştir. Bu nedenle, Hessian matrisinin tersinin bulunması gerekmektedir. Bu uzun işlemden kaçınmak için Hessian matrisine “*Modified Cholesky Factorization*” işlemi uygulanır ve Hessian matrisini ayrıştırılarak üst üçgensel formuna dönüştürür. Daha sonra minimizasyon yönünü ( $\mathbf{D}$ ) bulmak için, Hessian matrisi için  $Hf(x_n) \equiv \mathbf{H}\mathbf{H}$  gösterimi, gradient vektörü için  $\nabla f(x_n) \equiv \mathbf{G}$  gösterimi kullanılarak  $\mathbf{D} = \mathbf{H}\mathbf{H}^{-1} * \mathbf{G}$  ve  $\mathbf{H}\mathbf{H} * \mathbf{D} = \mathbf{G}$  dönüşümü yapılarak  $\mathbf{D}$  vektörü Gauss Eliminasyon yöntemi ile hesaplanmıştır. Adım boyutları için ( $\gamma$ ) Armijo adım boyutu metodu kullanılarak parametreler bir sonraki iterasyon için güncellenmiştir.

$$x_{n+1} = x_n - \gamma \mathbf{D} \quad (2.10)$$

EMM matrisinde (Eşitlik 1.67) tüm efektif elektronegativite değerlerine sabit bir terimin eklenmesi matris mekaniğinin bir özelliği olarak elde edilen atomik kısmi yüklerin sayısal değerlerini değiştirmeyeceği için, hidrojenin elektronegativite değeri referans kabul edilerek, bunun sabit değerine karşı diğer elementlerin elektronegativite değerleri kalibre edilmiştir. Parametre optimizasyonu tamamlandıktan sonra hidrojenin efektif elektronegativite değerini 1eV olarak sabitlemek için diğer elementlerin efektif elektronegativite değerlerine sabit bir sayı eklenmiş veya çıkarılmıştır. Böylece hidrojen için efektif elektronegativite değeri tüm optimizasyon sonuçları için 1eV olarak sabitlenmişken diğer elementler bu referans ışığında farklı değerler almışlardır. Son veriler kullanılarak sırasıyla kısmi atomik yükler ve elektrostatik potansiyeller hesaplanarak ortalama değerleri hesaplanması için MS Office Excel dosyasına aktarılmıştır.

Bu prosedür çalışma setindeki bütün moleküllere ayrı ayrı uygulanmıştır. Molekül seti olarak 168 molekülden oluşan organik molekül seti kullanılmıştır. Bu moleküllerin 6-31Gdp, 6-31Gd, 6-31G ve 3-21G olmak üzere 4 farklı temel set için hesaplamalar tekrar edilmiş ve temel set bağımlılığı araştırılmıştır.

### 2.2.3.3. Konjuge Gradient Metodu ile Parametre Optimizasyonu

EEM metodu kullanılarak hesaplanan ESP değerinin Ab initio ESP değerine ne kadar yaklaştığının bir göstergesi olan uyumluluk (*fitness*) fonksiyonu olarak aşağıdaki matematiksel ifade kullanılmıştır.

$$\begin{aligned}
 F &= \sum_m^S f_m \\
 &= \sum_m^S \left[ \frac{1}{K_m} \sum_p^{K_m} (V'(Rp) - V^{Ex}(Rp))^2 \right]^{1/2} \\
 &= \sum_m^S \left[ \frac{1}{K_m} \sum_p^{K_m} \left( \sum_i^{Nm} \frac{q_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]^{1/2} \\
 &= \sum_m^S \left[ \frac{1}{K_m} \sum_p^{K_m} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(\mathbf{H}_m^{-1} \times \mathbf{X}_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2.11)
 \end{aligned}$$



Burada  $m$  test setindeki her bir molekülü temsil ederken,  $S$  test setindeki toplam molekül sayısını,  $K_m$  bu molekülün van der Waals yüzeyi dışında oluşturulan toplam grid nokta sayısını ve  $p$  bu grid noktaların herbirini temsil etmektedir. Ayrıca  $N_m$ ; molekül içindeki toplam atom sayısını,  $i$ ; bu atomların her birini,  $R_p$ ;  $p$  grid noktasının koordinatlarını,  $R_i$ ; moleküldeki  $i$  atomunun koordinatlarını ve  $q_i$  ise  $i$  atomunun yükünü göstermektedir. Burada  $m$  molekülü için kimyasal sertlik matrisi  $\mathbf{H}_m$ , elektronegativite vektörü  $\mathbf{X}_m$  ile gösterilirken bunların matris çarpımı  $(\mathbf{H}_m^{-1} \times \mathbf{X}_m)_i$  ve aynı zamanda kısmi atomik yük kolon matrisinin  $(1,i)$ 'inci elemana karşılık gelmektedir. Ayrıca,  $V^{Ex}(R_p)$   $p$  noktasındaki ab initio elektrostatik potansiyeli ve  $V'(R_p)$  ise aynı noktadaki hesaplanan yaklaşık ESP değeridir.

Optimizasyon işleminin başlamasına kadar Newton-Rapson yöntemiyle aynı işlemler yapılmıştır. Ancak bu metotta uyumluluk fonksiyonundan da anlaşılacağı gibi test setindeki moleküller ayrı ayrı değil hep birlikte ele alınmıştır. Elde edilen başlangıç uyumluluk fonksiyonu değeri  $f(x_0)$  ve her bir element tipi için kimyasal sertlik ve elektronegativite  $(x_0)$  değerleri kullanılarak çok bilinmeyenli doğrusal olmayan denklemler için türetilen Fletcher-Reeves Konjuge Gradient optimizasyon yöntemi kullanılarak kimyasal sertlik ve elektronegativite değerleri değiştirilerek uyumluluk fonksiyonu sıfıra yaklaştırılmaya çalışılmıştır. Fonksiyonun değerindeki değişim 0,00001'in altına düşünceye kadar iterasyona devam edilmiştir. Optimizasyona ilk önce en dik yamaç metodu ile başlanmış ve sonraki adımlarda Konjuge gradient algoritması kullanılmıştır.

$k=0$  için;

$$\chi^1 = \chi^0 + \alpha^0 d^0$$

$$d_0 = -g_0$$

$$g^k = -\nabla f(\chi_1^k, \chi_2^k, \chi_3^k, \dots \dots \dots \chi_n^k) \quad , k = 0,1,2, \dots \dots \dots n \quad (2.12)$$

Sonraki adımlarda ise  $1 \leq k \leq n$  için;

$$d^k = -g^k + \beta^k d^{k-1}$$

$$\beta^k = \frac{(g^k)^T (g^k)}{(g^{k-1})^T (g^{k-1})}$$

$$\chi^{k+1} = \chi^k + \alpha^k d^k \quad (2.13)$$

Her bir iterasyondaki adım büyüklüğünü belirleyen  $\alpha$  değeri altın oran arama (*Golden Section Search*) prensibine göre belirlenmiştir. Uyumluluk fonksiyonuna ait kısmi türevler minimum arama yönünü belirlemede kullanılmış ve Ekler bölümünde analitik olarak hesaplanışı gösterilmiştir.

Optimizasyon işlemi tamamlandıktan sonra hidrojenin etkin elektronegatifliği 1 eV değerine sabitlemek için tüm etkin elektronegatiflik değerlerine sabit bir sayı eklenmiş ve sonuç parametreleri oluşturulmuştur.

#### 2.2.3.4. Parametrizasyon Sonuçlarının İşlenmesi ve İstatiksel Hesaplamalar

Elde edilen yeni parametreler ile molekül etrafında oluşturulan tüm grid noktaları için yaklaşık ESP değeri yeniden hesaplanmış ve istatiksel verilerin hesaplanmasına geçilmiştir. Ab initio ESP ve yaklaşık ESP arasındaki RMSE ve  $R^2$  değerleri hesaplanmış ve yaklaşık ESP değerlerinin dolayısıyla elde edilen yeni parametrelerin kalitesini belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

Newton-Rophson yönteminde, sadece organik molekül seti ve hibrit element tipleri için parametrizasyon işlemi yapılırken 4 farklı temel set için bu işlemler 500 defa tekrarlanmış ve en uygun istatiksel sonuçları veren parametreler belirlenmiştir. Ayrıca tüm optimum parametreler MS Office Excel dosyasına işlenip aritmetik ortalamaları bulunmuştur. Bu ortalama değerler ile yeniden ESP hesaplanması yapılmış, bu ESP değerleri için istatiksel veriler yeniden elde edilmiş ve bazı moleküller için grafiğe geçirilerek yorumlanmıştır.

Konjuge gradient yöntemi ile yapılan parametrizasyonda, her iki molekül seti ve her iki element tip içinde sadece bir temel set (6-31Gdp) kullanılarak parametrizasyon işlemi yapılmıştır. Her seferinde yeniden rastgele üretilen başlangıç parametrelerinden başlanarak 500 defa optimizasyon işlemi yapılmış ve en düşük fonksiyon değerini veren parametreler

optimum parametreler olarak kaydedilmiştir. Böylece iki molekül seti ve iki farklı element tipi için toplam 4 farklı optimum parametre seti elde edilmiştir.

#### **2.2.4. Optimizasyon Kalitesinin Belirlenmesi**

Organik molekül seti için elde edilen EEM parametrelerinin ESP tahmin kalitesini konformasyon bağımlı olarak incelemek amacıyla kalibrasyon için kullanılan molekül seti içerisinde bulunmayan bazı yaygın aminoasitlerin değişik konformasyonları elde edilerek EEM parametreleri yardımıyla her bir konformasyon için ESP hesaplaması yapılmıştır. Bu aminoasitlerden tirozin ve fenilalaninin için literatürde verilmiş olan en kararlı 9 konformasyonu için konformasyon analizi yapılmıştır [96, 97]. Bu aminoasitlere ait konformasyonları elde etmek amacıyla Gaussian 03 [89] paket programında DFT seviyesinde B3LYP fonksiyoneli ve 6-31+G\*\* temel seti kullanılarak geometri optimizasyonu ve frekans hesabı yapıldı. Birbirlerine göre bağıl toplam enerjileri bulunarak kararlılık sıralaması yapılmıştır.

Fenilalanin ve tirozin moleküllerinin her bir konformasyonu yazılan Fortran kodunda parametre optimizasyonuna uygulanmış ve elde edilen parametreler ile diğer konformasyonlar için yaklaşık ESP hesaplaması yapılmıştır. Hesaplanan ESP değerleri ab initio ESP değerlerine karşı istatistiksel sonuçları elde edilerek bir konformasyon için elde edilen parametrenin diğer konformasyon için kullanılmasının uygunluğu araştırılmıştır.

Aminoasit molekül seti içerisinde aynı moleküllerin değişik konformasyonları olduğundan bu set için konformasyon bağımlılığının incelenmesi yapılmamıştır. Ancak optimizasyon kalitesinin belirlenmesi için Hessian ve sertlik matrislerinin özdeğerleri bulunarak incelenmiştir.

#### **2.2.5. Optimum Parametrelerin Validasyonu**

Parametrizasyon sonucu elde edilen kimyasal sertlik ve elektronegativite değerleri test setleri içerisinde bulunmayan bazı moleküllere uygulanarak istatistiksel sonuçları hesaplanmıştır. Bu amaçla daha önce parametrizasyon için yazılan Fortran kodundaki optimizasyon algoritması ve başlangıç parametresi üreten alt programlar iptal edilerek, giriş parametresi olarak optimum parametreleri kullanan bir alt program bu koda

eklenmiştir. Daha sonra validasyon molekülleri programa yüklenmiş ve diğer işlemler aynen uygulanarak istatistiksel sonuçlar yazdırılmıştır.

Organik molekül seti validasyon için, parametrizasyon işleminde kullanılmayan HCOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>4</sub>, NH<sub>3</sub> ve CH<sub>3</sub>OH molekülleri kullanılmıştır. Aminoasit molekül setinin validasyonu için ise parametrizasyon işleminde kullanılmayan diğer 7 aminoasit molekülü (alanin, sistein, glisin, izolösin, metionin, prolin ve valin) kullanılmıştır.

Bu moleküllerin herbirine ait tüm grid noktalarındaki ab initio elektrostatik potansiyel değeri ve EEM metodu ile hesaplanan yaklaşık elektrostatik potansiyel değerleri MS Office/Excel dosyasına işlenerek noktasal bazdaki uyum grafiksel olarak gösterilmiştir.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Farklı Atomik Yük Hesaplama Metotlarının ESP Hesaplama Kabiliyetleri Açısından İstatistiksel Karşılaştırılmasına Ait Bulgular

Farklı atomik yük hesaplama metotlarının ESP hesaplamadaki yeteneklerini karşılaştırmak için elde edilen istatistiksel sonuçların ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Ortalama RMSE,  $R^2$ , eğim ve orijinden sapma değerleri ile standart sapmaları

		Atomik Yük Hesaplama Metotları				
İstatistiksel Parametreler		MULL	NPA	ESP FIT	HIR	IHIR
RMSE	O.D	0,03258	0,01516	0,01051	0,01497	0,01151
	S.S	0,04271	0,03255	0,03823	0,03964	0,03537
$R^2$	O.D	0,43562	0,75820	0,86657	0,78797	0,80831
	S.S	0,34358	0,25959	0,21938	0,23587	0,24313
Eğim	O.D	-0,33437	1,12430	0,84461	0,46363	0,76821
	S.S	1,96527	0,62440	0,26945	0,28012	0,36420
Orijinden Sapma	O.D	-0,00148	-0,00291	-0,00210	-0,00250	-0,00247
	S.S	0,03065	0,02269	0,02124	0,02332	0,02085

O.D: Ortalama Değer, S.S: Standart Sapma

Bu istatistiksel sonuçların daha anlaşılabilir olması için bazı eşik değerler kullanılarak molekül sayısı cinsinden sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir. RMSE değerinin mümkün olduğunca sıfıra yakın olması istenilen bir durum olduğundan 0,01 değeri eşik değer olarak seçilmiş ve bu değer üstünde RMSE değerine sahip moleküllerin sayısı verilmiştir. Bu sayı arttıkça metodun ESP hesaplamadaki başarısızlığı artmaktadır.  $R^2$  değerinin 1’e eşit olması %100 uyum olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bu değer 1’e yakın olması ab initio ESP ve yaklaşık ESP değerlerinin birbirine yakın olduğunu göstermektedir.  $R^2$  için 0,85 ve 0,60 olmak üzere iki eşik noktası seçilmiştir. 0,6’nın altındaki  $R^2$  değerleri yaklaşık ESP değeri ve ab initio ESP değeri arasında uyum olmayan, 0,85’in üzerindeki ise çok iyi uyum gösteren moleküllerin sayısını vermektedir.

Tablo 7. Eşik değerlerin altında veya üstünde kalan moleküllerin sayısı ve % oranları

	MULL	NPA	ESP Fit	HIR	IHIR
RMSE değeri 0,01'den büyük molekül sayısı	385 (%85)	186 (%41)	37 (%8)	83 (%18)	68 (%15)
R <sup>2</sup> değeri 0,6'dan küçük olan molekül sayısı	284 (%62)	79 (%17)	41 (%9)	60 (%13)	63 (%14)
R <sup>2</sup> değeri 0,85'den büyük olan moleküllerin sayısı	83 (%18)	246 (%54)	360 (%80)	260 (%57)	292 (%65)

Her bir metodun birbirleri ile olan ilişkisini incelemek amacıyla Tablo 8, 9, 10 ve 11'de her bir istatistiksel sonuç için korelasyon tabloları verilmiştir.

Tablo 8. R<sup>2</sup> korelasyon tablosu

R <sup>2</sup>	MUL	NPA	ESP FIT	HIR	IHIR
MUL	1	0,350	0,202	0,349	0,297
NPA		1	0,711	0,878	0,903
ESP FIT			1	0,812	0,804
HIR				1	0,927
IHIR					1

Tablo 9. RMSE korelasyon tablosu

RMSE	MUL	NPA	ESP FIT	HIR	IHIR
MUL	1	0,889	0,883	0,891	0,877
NPA		1	0,979	0,973	0,989
ESP FIT			1	0,992	0,994
HIR				1	0,986
IHIR					1

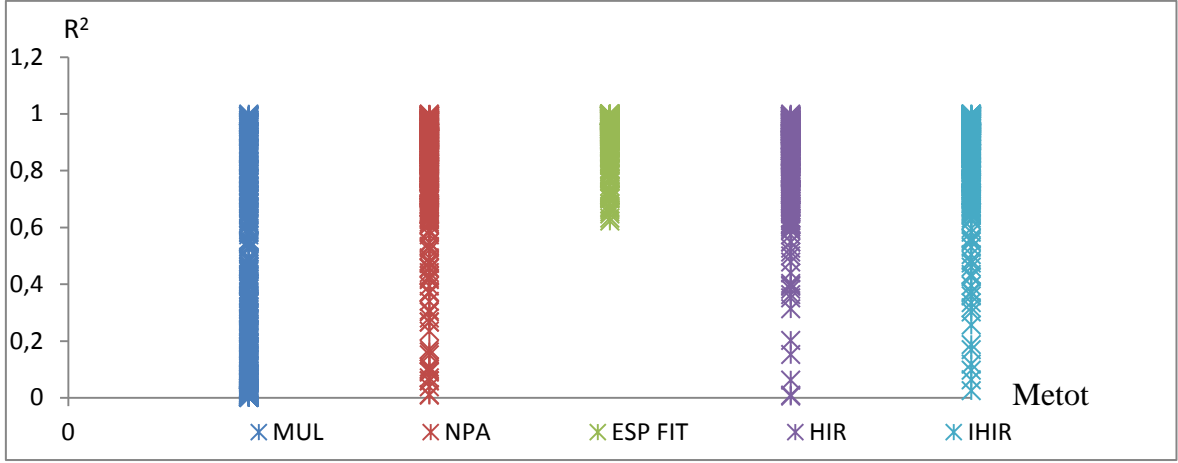
Tablo 10. Eğim değerleri için korelasyon tablosu

Eğim	MULL	NPA	ESP FIT	HIR	IHIR
MULL	1	-0,185	-0,014	0,338	0,176
NPA		1	0,548	0,502	0,726
ESP FIT			1	0,646	0,627
HIR				1	0,783
IHIR					1

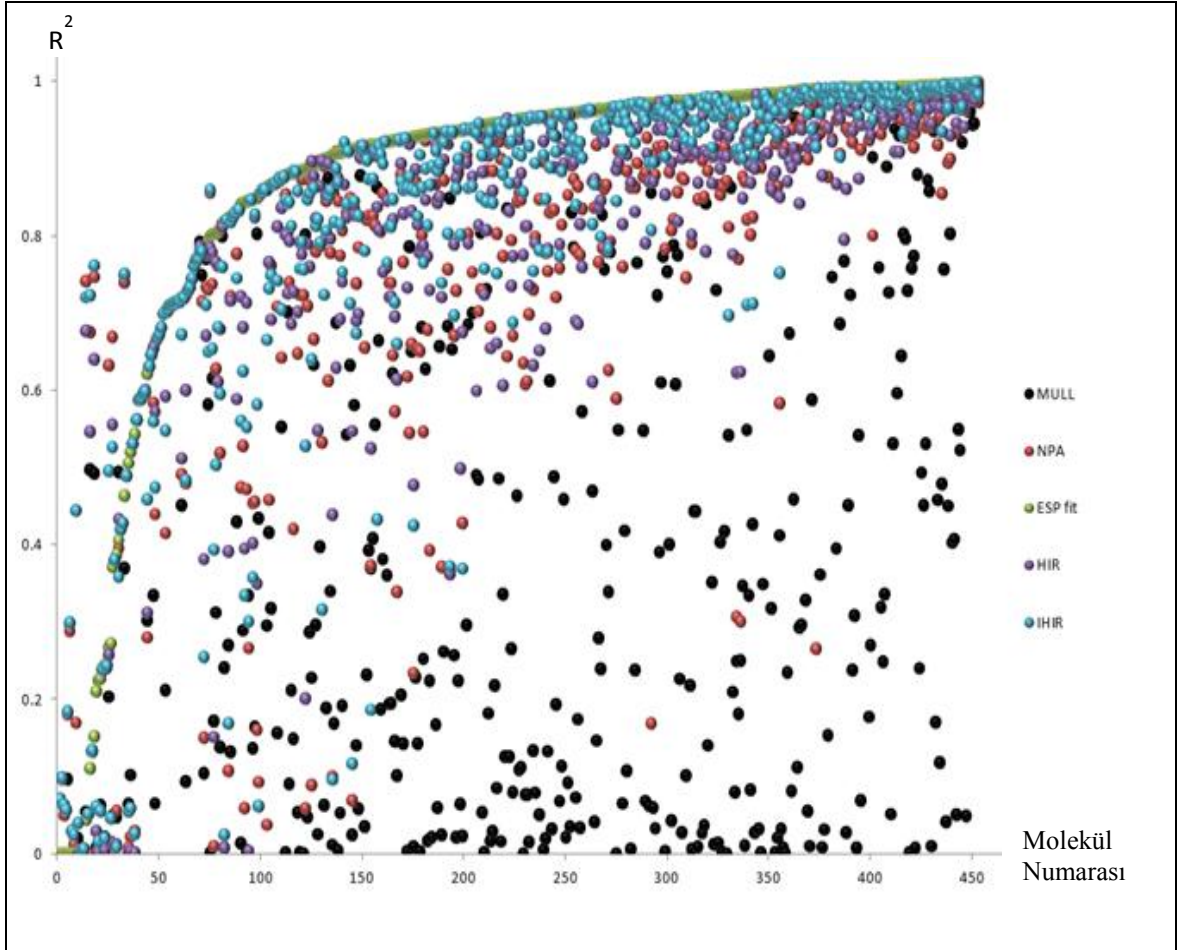
Tablo 11. Kayma miktarları için korelasyon tablosu

Orijinden Kayma	MULL	NPA	ESP FIT	HIR	IHIR
MULL	1	0,797	0,828	0,936	0,875
NPA		1	0,933	0,849	0,965
ESP FIT			1	0,913	0,971
HIR				1	0,938
IHIR					1

İstatiksel açıdan yorumlanabilir parametreler olan RMSE ve  $R^2$  değerlerinin moleköl seti içerisindeki dağılımını gstermek için Şekil 3'de her bir metot için  $R^2$  değerleri gsterilmiştir. Bu Şekil yardımı ile atomik yük hesaplama metotlarının karşılaştırılması gorsel olarak sunulmaya çalışılmıştır. Şekil 4 ve Şekil 5'de  $R^2$  değerlerinin her metotta ESP Fit metodundan ne kadar uzaklıştığı ve dağılımın yapısı gsterilmiştir.

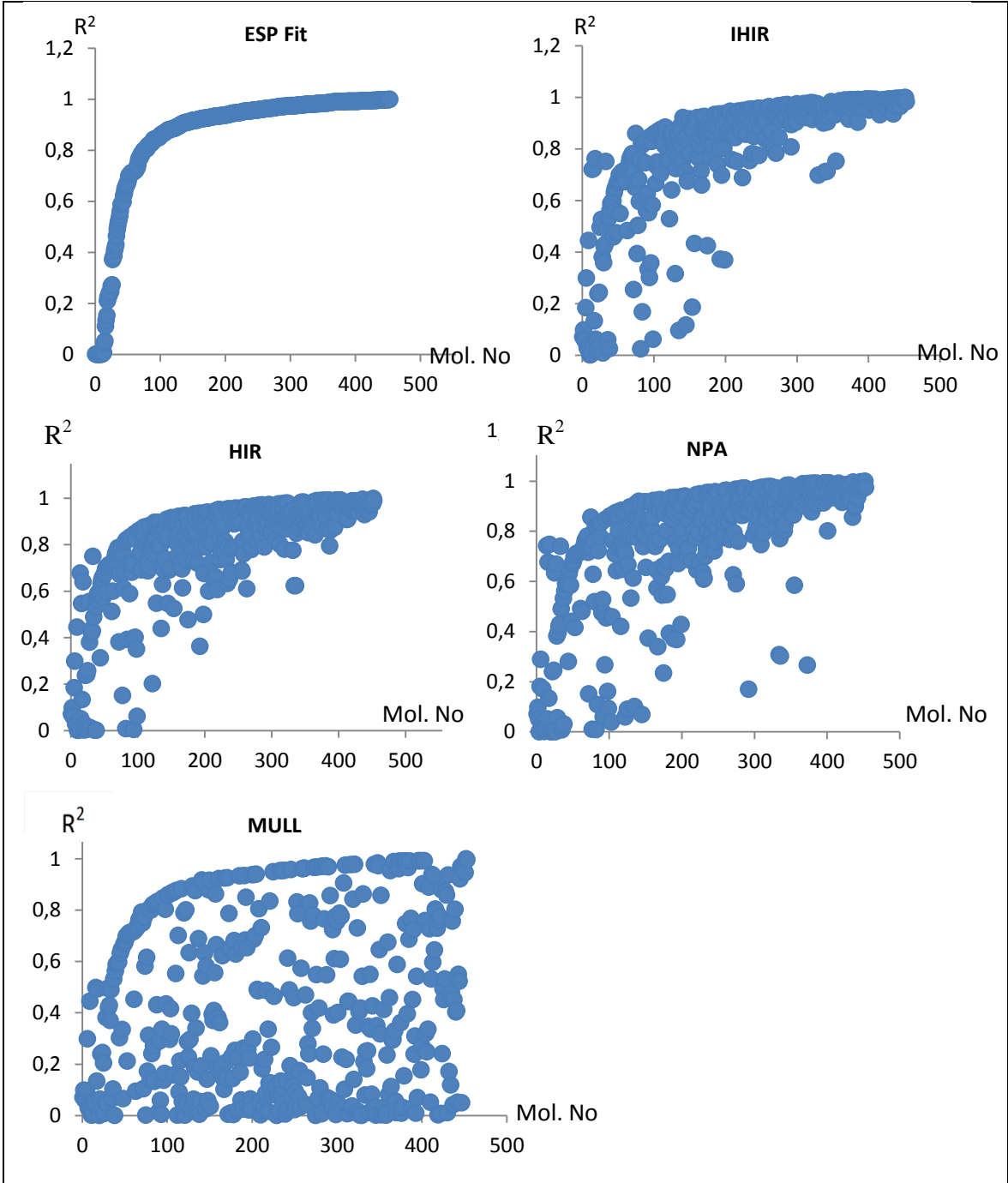


Şekil 3. Farklı metotlar için  $R^2$  değerlerinin molekül seti içindeki dağılımı



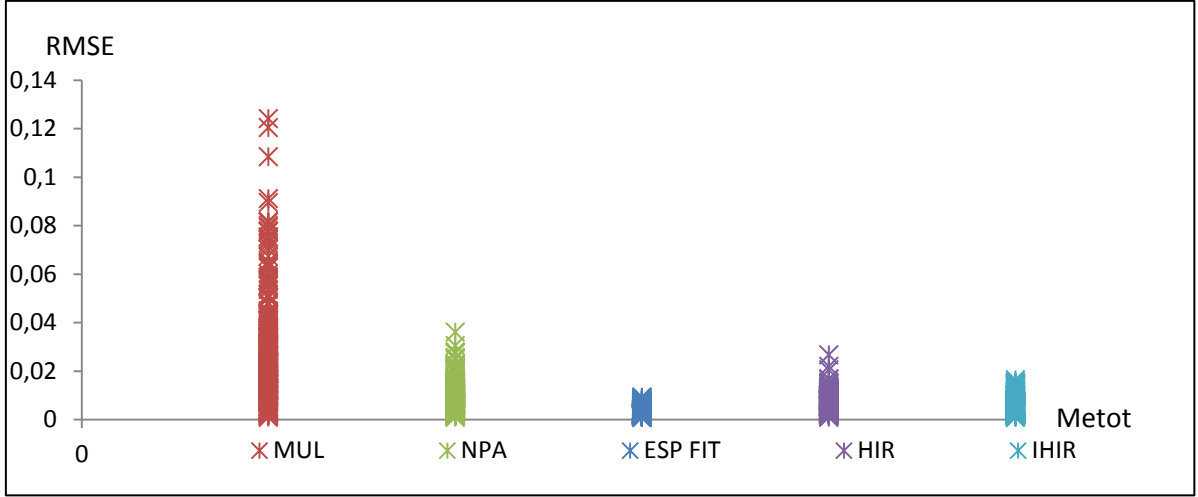
Şekil 4.  $R^2$  değerlerinin molekül seti içindeki dağılımının toplu olarak gösterimi



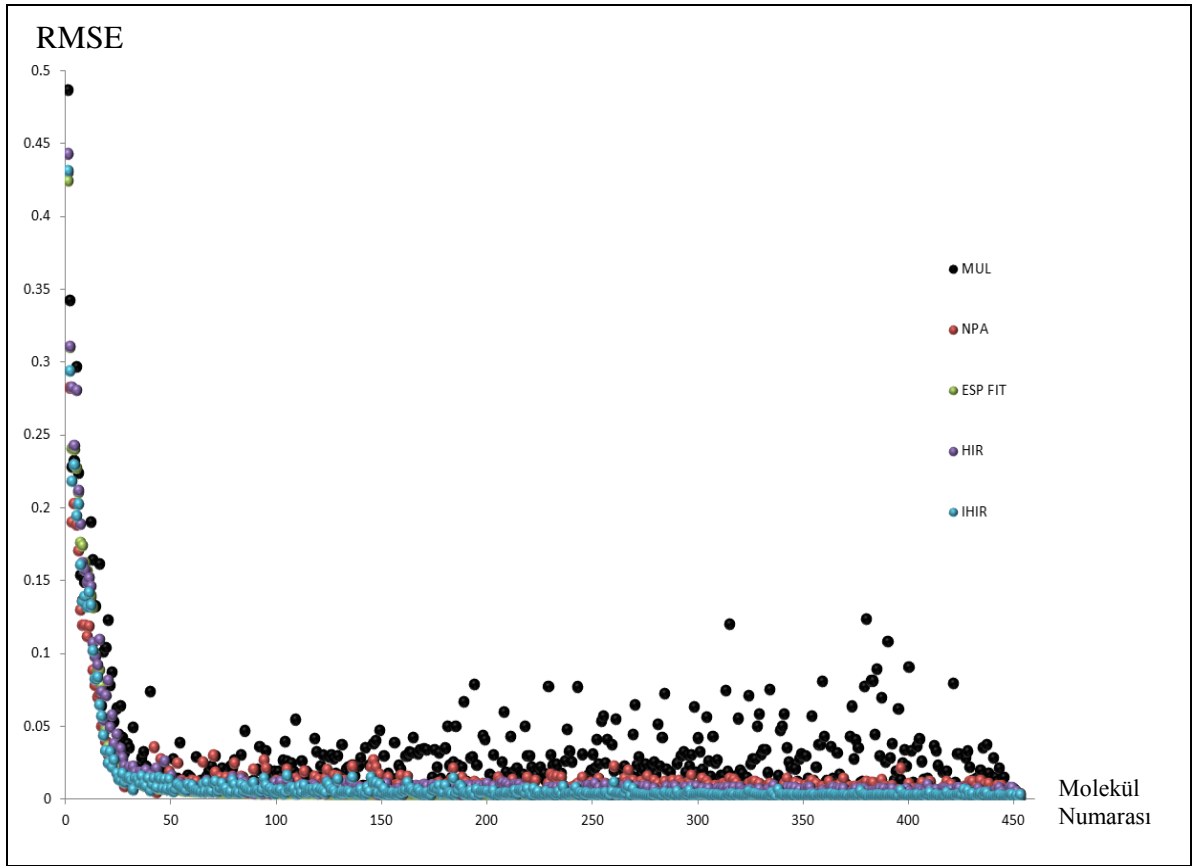


Şekil 5. Her bir metot için  $R^2$  değerlerinin molekül sayılarına (Mol.No) göre dağılımı

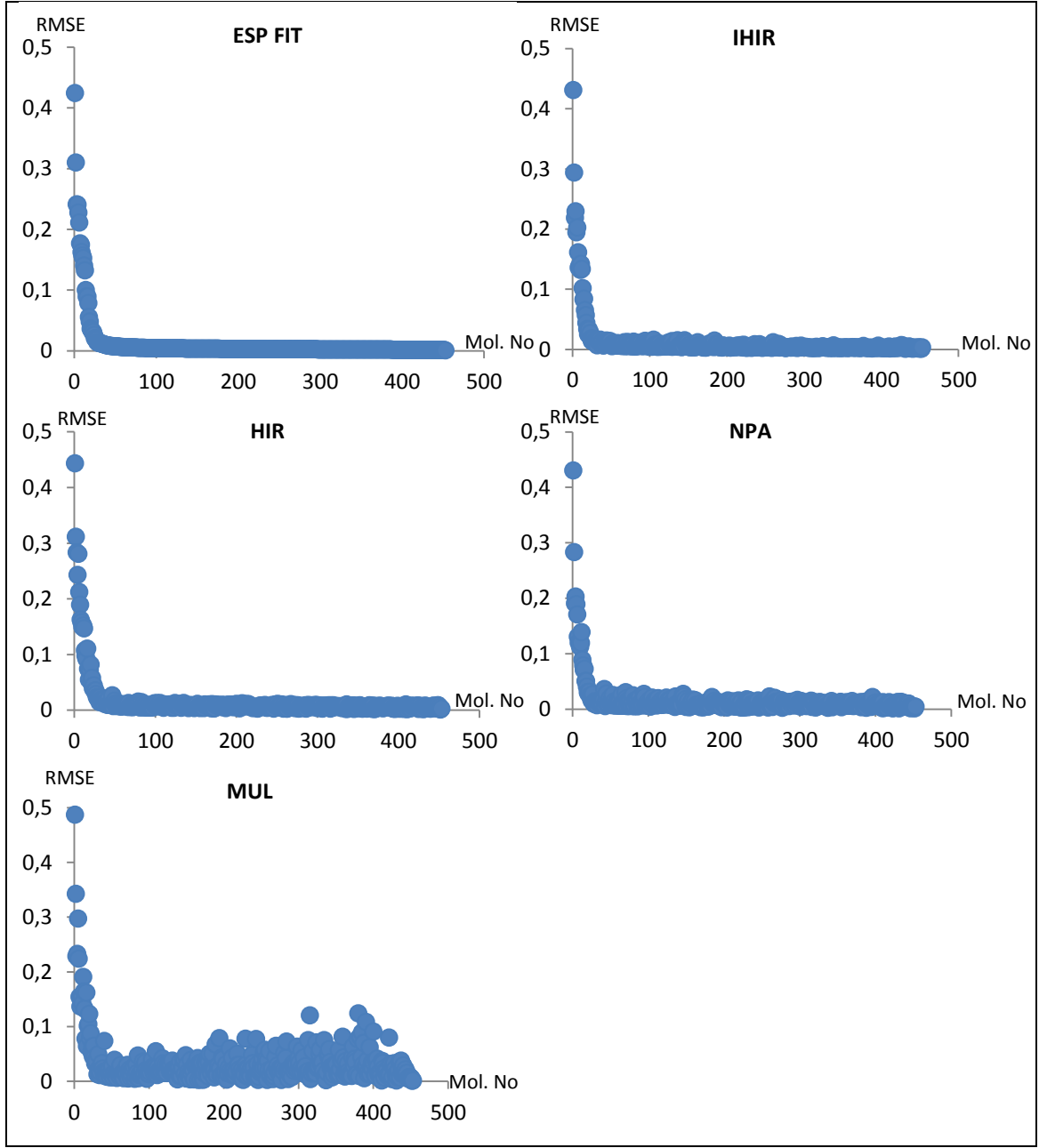
Şekil 6 RMSE değerlerinin dağılımı Şekil 3'e analog olarak göstermek için verilmiş olup, Şekil 7 ve Şekil 8, bu RMSE değerlerinin dağılımlarının sırasıyla, toplu ve ayrı ayrı gösterimi için verilmiştir.



Şekil 6. Farklı metotlar için RMSE değerlerinin molekül seti içindeki dağılımı



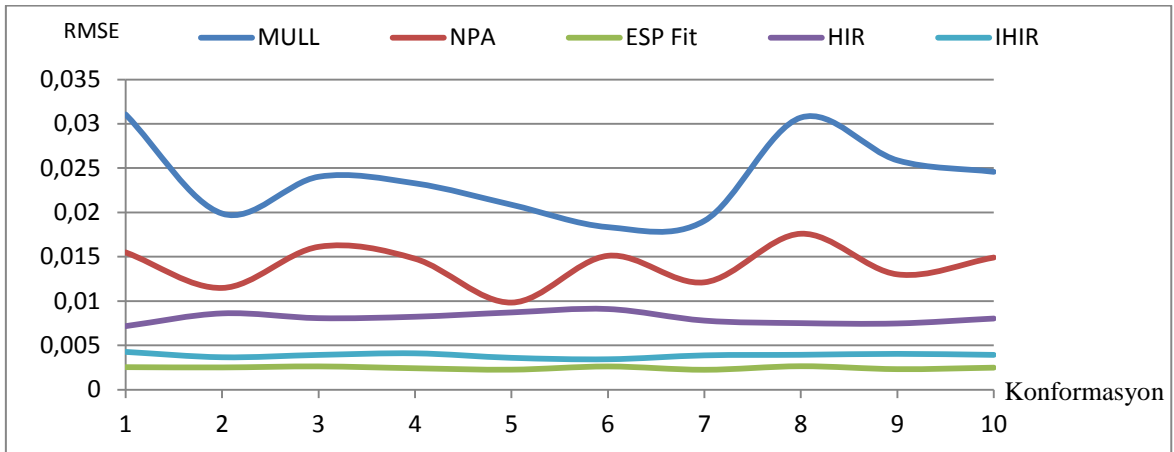
Şekil 7. RMSE değerlerinin dağılımı



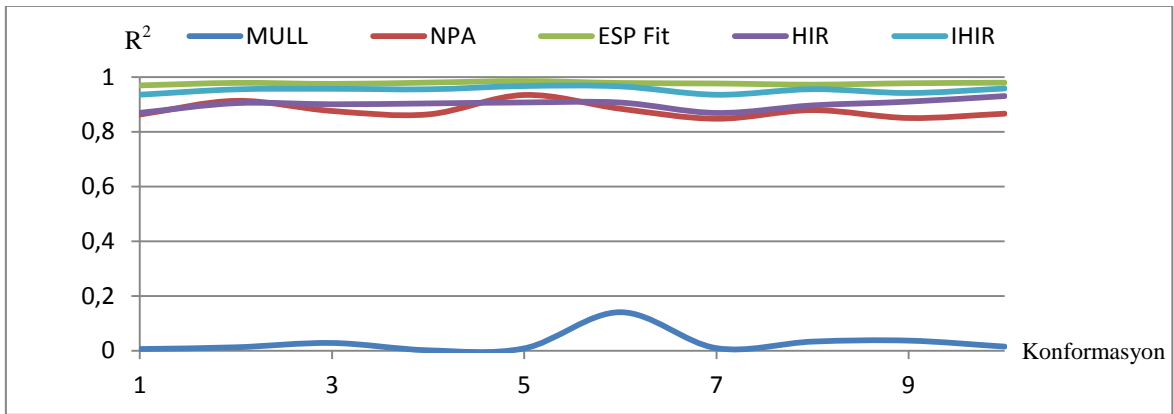
Şekil 8. RMSE değerlerinin her bir metot için molekül numarasına (Mol. No) göre dağılımı

### 3.1.1. Farklı Atomik Yük hesaplama Metotlarından Türetilen Elektrostatik Potansiyellerin Konformasyon Bağımlılığına Ait Bulgular

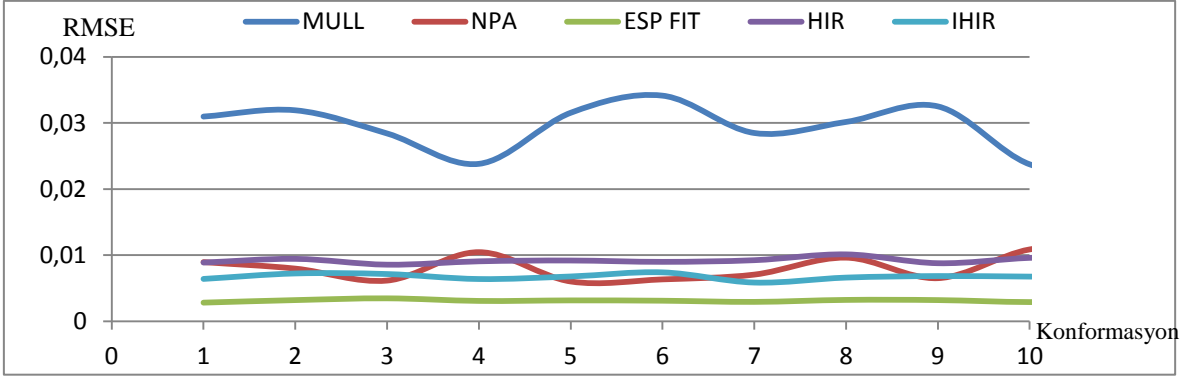
Biyokimyasal öneme sahip Metil 2-deoksi- $\alpha$ -D-lyxo-hexofuranosid ve Sistein moleküllerinin her birine ait 10 farklı konformasyon kullanılarak incelenen 5 farklı kısmi atomik yük hesaplama metodunun yaklaşık ESP hesaplamada konformasyona bağımlılığı incelenmiştir. Aynı atomik yük hesaplama metodu ile aynı molekülün farklı konformasyonları için hesaplanan yaklaşık elektrostatik potansiyel ile referans elektrostatik potansiyel arasındaki istatistiksel veriler  $C_7H_{14}O_5$  molekülü için, Şekil 9’da RMSE ve Şekil 10’da ise  $R^2$  değerlerindeki değişimi göstermektedir. Şekil 11 ve Şekil 12’de ise Sistein molekülünün farklı konformasyonları için sırasıyla RMSE ve  $R^2$  değerlerindeki değişim gösterilmiştir.



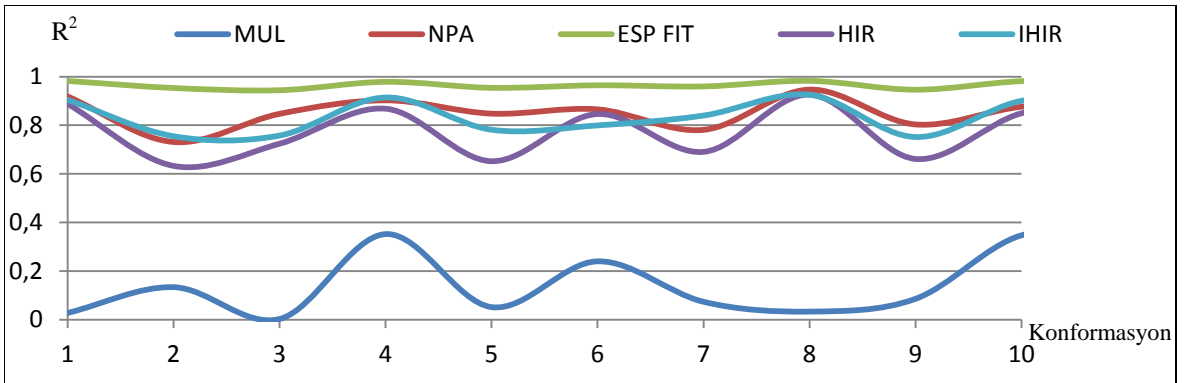
Şekil 9.  $C_7H_{14}O_5$  molekülüne ait farklı konformasyonlar için RMSE değerleri



Şekil 10.  $C_7H_{14}O_5$  molekülünün farklı konformasyonları için  $R^2$  değerleri

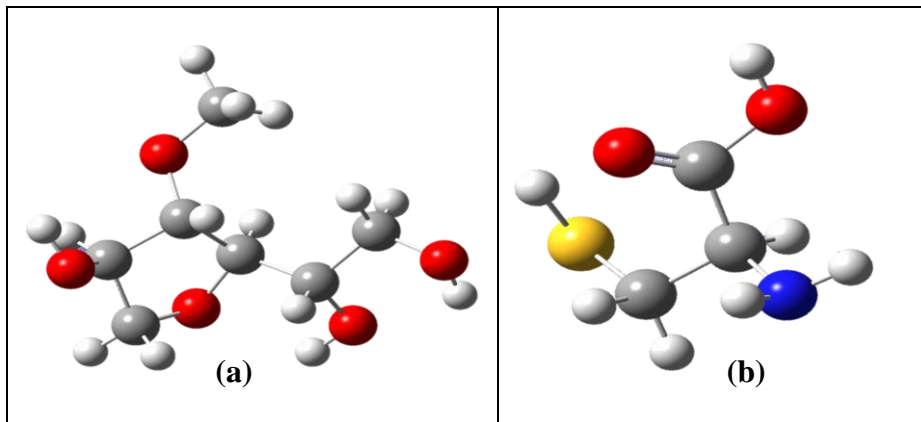


Şekil 11. Sistein molekülünün farklı konformasyonları için RMSE değerleri



Şekil 12. Sistein molekülünün farklı konformasyonları için  $R^2$  değerleri

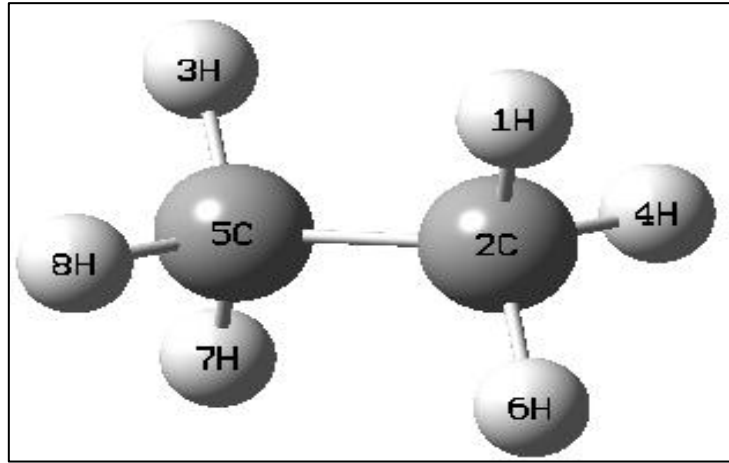
Ayrıca Şekil 13'te, bu moleküllere ait birer konformasyon üç boyutlu olarak gösterilmiştir. Burada Oksijen (kırmızı), Karbon (gri), Azot (mavi), Kükürt (sarı), Hidrojen (beyaz) renkli olarak gösterilmiştir.



Şekil 13.  $C_7H_{14}O_5$  (a) ve Sistein (b) moleküllerine ait birer konformasyon

### 3.1.2. Etan Molekülü Üzerinden Atomik Yüklerin İncelenmesine Ait Bulgular

Etan molekülüne ait kısmi atomik yükler; Mulliken, Natürel Populasyon Analizi, Elektrostatik Potansiyel Fit, Orijinal Hirshfeld ve İteratif Hirshfeld olmak üzere her bir atomik yük hesaplama metodu için Tablo 12’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu atomik yükler ile hesaplanan yaklaşık ESP değerinin ab initio ESP değerleri ile uyumu  $R^2$  ve RMSE parametreleri bakımından karşılaştırılmasında bu tabloda gösterilmiştir. Tabloda numaralandıran atomların daha iyi anlaşılması ve yorumlanabilmesi için Şekil 14’te etan molekülü ve atomlarına ait numaralar gösterilmiştir.



Şekil 14. Etan molekülünün üç boyutlu yapısı

Tablo 12. C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> Molekülü için atomik yükler, R<sup>2</sup> ve RMSE değerleri

C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	Atomik Yük Hesaplama Motodu				
	MULL	NPA	ESP Fit	HIR	IHIR
1H	-0,265	0,216	0,002	0,027	0,095
2C	0,793	-0,647	-0,006	-0,082	-0,285
3H	-0,264	0,216	0,004	0,027	0,095
4H	-0,265	0,216	0,004	0,027	0,095
5C	0,793	-0,647	-0,016	-0,082	-0,285
6H	-0,264	0,216	0,002	0,027	0,095
7H	-0,265	0,216	0,004	0,027	0,095
8H	-0,264	0,216	0,005	0,027	0,095
R <sup>2</sup>	0,0065	0,0065	0,0071	0,0065	0,0065
RMSE	0,0071	0,0057	0,0020	0,0020	0,0030

Tablo 13. C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> Molekülü için hesaplanan ESP değerlerinin değişik metotlar arasındaki korelasyon katsayıları

Metot	Mulliken	NPA	ESP Fit	HIR	IHIR	Ab Initio
Mulliken	1,00	-1,00	-0,83	-1,00	-1,00	-0,08
NPA		1,00	0,83	1,00	1,00	0,08
ESP Fit			1,00	0,83	0,83	0,08
HIR				1,00	1,00	0,08
IHIR					1,00	0,08
Ab Initio						1,00

### 3.2. Elektronegativite Eşitleme Metodu Parametrizasyonuna Ait Bulgular

#### 3.2.1. Newton-Rapson Metoduna ile Parametrizasyona Ait Bulgular

Newton-Raphson yöntemiyle yapılan 500 parametrisasyon işlemi sonucunda her bir molekül için bulunan optimum parametrelerin aritmetik ortalaması alınarak Tablo 14 ve tablo 15’te verilmiştir. Aşağıdaki tabloların hepsinde bulunan değerler eV biriminde verilmiştir. N molekül seti içindeki her bir element çeşidinin toplam sayısını, M ise toplam molekül sayısını göstermektedir. Element tipleri ise element sembolünün başına hibritleşme türü yazılarak belirtilmiştir. Hidrojen, flor ve klor elementleri için tek bir element tipi tanımlanmışken, karbon ve azot için sp, sp<sup>2</sup> ve sp<sup>3</sup> hibritleşmesi yapan elementler birbirinden ayrılmıştır. Azot için ise sp<sup>2</sup> ve sp<sup>3</sup> hibritleşmeleri yapan iki element türüne ayrılmıştır. 3-21G, 6-31G, 6-31Gd ve 6-31Gdp ab initio elektrostatik potansiyel hesaplamada kullanılan temel setleri göstermektedir.

Tablo 14. Newton-Raphson optimizasyon yöntemi kullanılarak bulunan elektronegativite parametresinin optimum değerleri

Elektronegativite	Kullanılan Temel Set				Tür Sayısı	
	3-21G	6-31G	6-31Gd	6-31Gdp	N	M
H	1	1	1	1	1113	168
sp <sup>3</sup> _C	1,951808	2,261388	2,333917	2,54137	308	168
sp <sup>2</sup> _C	3,162651	3,194699	3,179937	3,124727	421	168
sp_C	2,402002	2,605553	2,615275	3,508307	8	168
sp <sup>3</sup> _N	9,456135	8,629896	8,172203	7,811223	90	168
sp <sup>2</sup> _N	10,24613	11,35965	8,13881	7,85249	36	168
sp_N	18,09799	8,47902	4,309116	7,007251	4	168
sp <sup>3</sup> _O	8,514382	10,68068	8,481027	7,004802	61	168
sp <sup>2</sup> _O	11,08003	10,52126	9,815413	9,186712	54	168
Flor	5,112949	6,296132	4,673139	4,651045	66	168
Klor	6,230696	6,25959	5,218793	5,475394	30	168

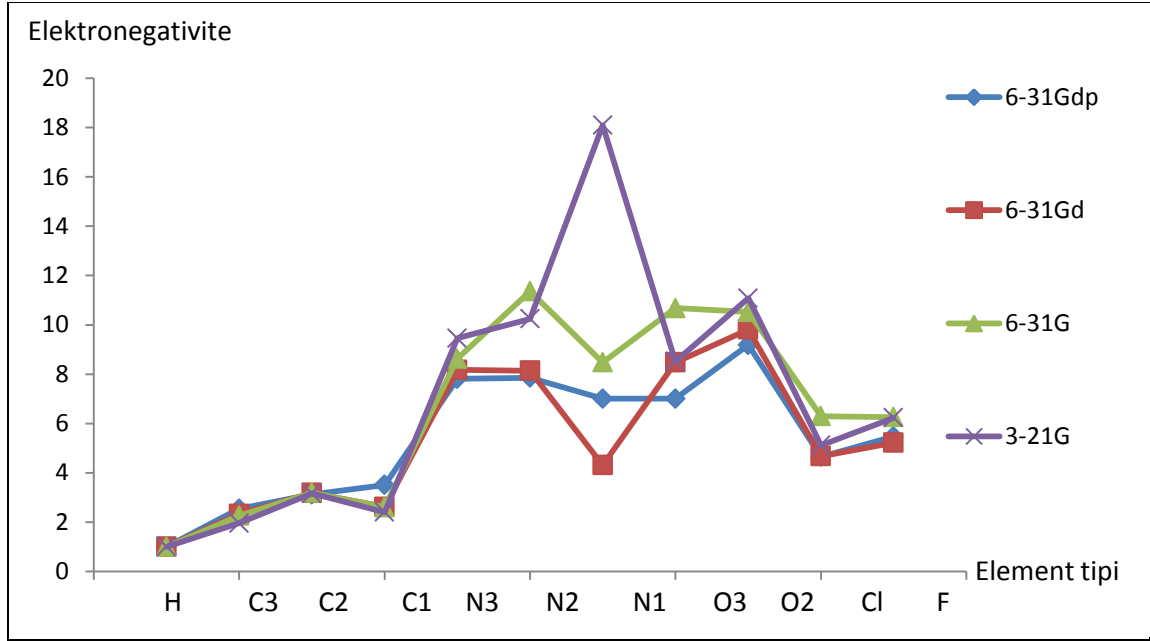


Tablo 15. NRM ile elde edilen optimum kimyasal sertlik değerleri

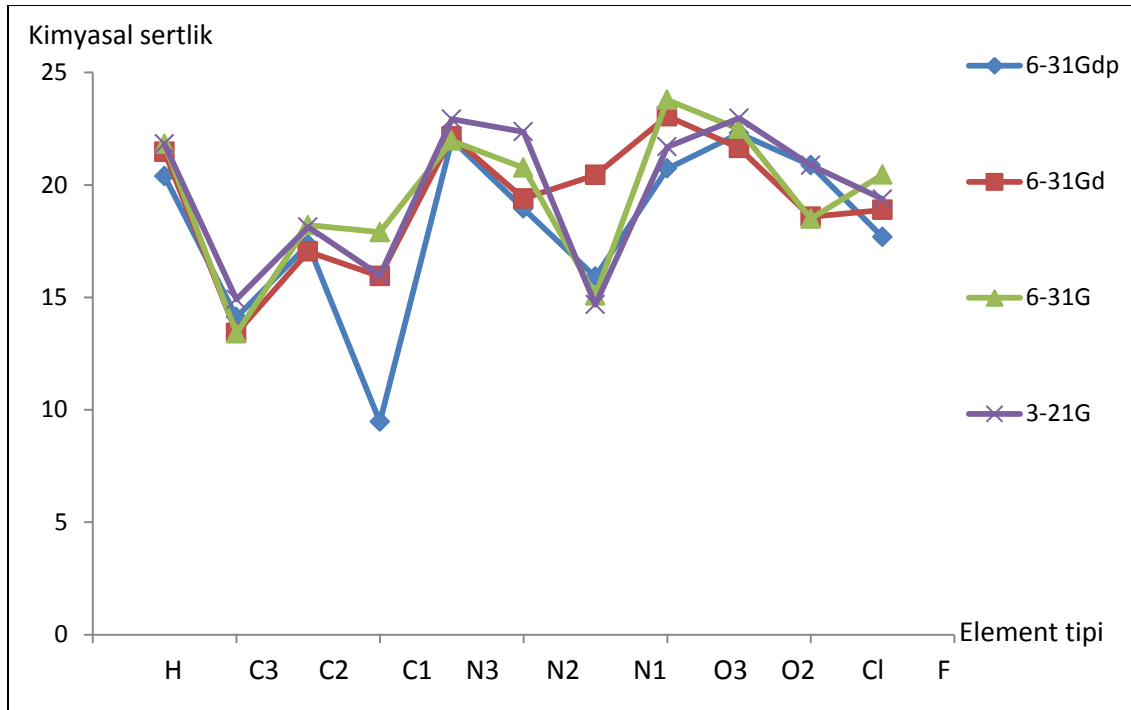
Sertlik	Kullanılan Temel Set				Tür Sayısı	
	3-21G	6-31G	6-31Gd	6-31Gdp	N	M
H	21,81716	21,81664	21,46764	20,38729	1113	168
sp3_C	14,90589	13,4014	13,41232	14,11861	308	168
sp2_C	18,12444	18,21061	17,03338	17,34839	421	168
sp_C	15,98088	17,89506	15,93974	9,46477	8	168
sp3_N	22,9199	21,96073	22,15365	22,00845	90	168
sp2_N	22,35884	20,76765	19,39029	18,94483	36	168
sp_N	14,67191	15,07627	20,4395	15,91139	4	168
sp3_O	21,6933	23,78244	23,05346	20,72368	61	168
sp2_O	22,96675	22,48499	21,63927	22,28717	54	168
Klor	20,87298	18,4923	18,5789	20,86945	30	168
Flor	19,36158	20,4619	18,88835	17,67652	66	168

Şekil 15 ve Şekil 16'da element tiplerine karşı sırasıyla elektronegativite ve kimyasal sertlik değerleri grafiğe geçirilmiştir. Eğrilerin herbiri farklı bir temel set için elde edilen parametreler için çizilmiştir. Böylece, ab initio elektrostatik potansiyel hesaplama ve geometri optimizasyonu için kullanılan temel setlerin hibrit element tiplerinin optimum parametreleri üzerine etkisi grafiksel olarak gösterilmiştir. Element tiplerinin sıralamasında atomik elektronegativitede ki artış göz önüne alınmıştır.

Bu grafiklerde, C3; sp3 karbon, C2; sp2 karbon, C1; sp karbon, N3; sp3 azot, N2; sp2 azot, N1; sp azot, O3; sp3 oksijen ve O2; sp2 oksijen atomlarını belirlemektedir. Hidrojen, flor ve klor elementleri kendi sembolleri ile gösterilmiştir.



Şekil 15. NMR ile bulunan optimum elektronegativite parametrelerinin farklı element tipleri için kullanılan temel setlere göre değişimi



Şekil 16. Newton-Raphson optimizasyon metodu ile bulunan optimum elektronegativite parametrelerinin farklı element tipleri için kullanılan temel setlere göre değişimi

### 3.2.2. Konjuge Gradient Metodu ile Parametrizasyona Ait Bulgular

Konjuge Gradient optimizasyon tekniği kullanılarak yapılan parametrisasyon sonucu bulunan optimum elektronegativite ve kimyasal sertlik değerleri hibrid element tipleri için aşağıdaki tabloda topluca gösterilmiştir. Bu tabloda tüm değerler eV biriminde verilmiştir. N molekül seti içindeki her bir element tipinin toplam sayısını, M ise kalibrasyon için kullanılan toplam molekül sayısını ve C3; sp3 karbon, C2; sp2 karbon, C1; sp karbon, N3; sp3 azot, N2; sp2 azot, N1; sp azot, O3; sp3 oksijen, ve O2; sp2 oksijen atomlarını belirlemektedir. Tüm hesaplamalar HF/B3LYP seviyesinde 6-31Gdp temel seti kullanılarak yapılmıştır.

Parametrizasyon işlemi sonucu bulunan optimum parametreler iki şekilde verilmiştir. Bunlardan birincisi Tablo 16’da gösterilen toplam 500 optimizasyon işleminin her birinden elde edilen optimum parametrelerin aritmetik ortalaması alınarak elde edilen verilerdir. Tablo 17’de ise 500 optimizasyon sonucunda en düşük fonksiyon değerini veren parametreler gösterilmiştir.

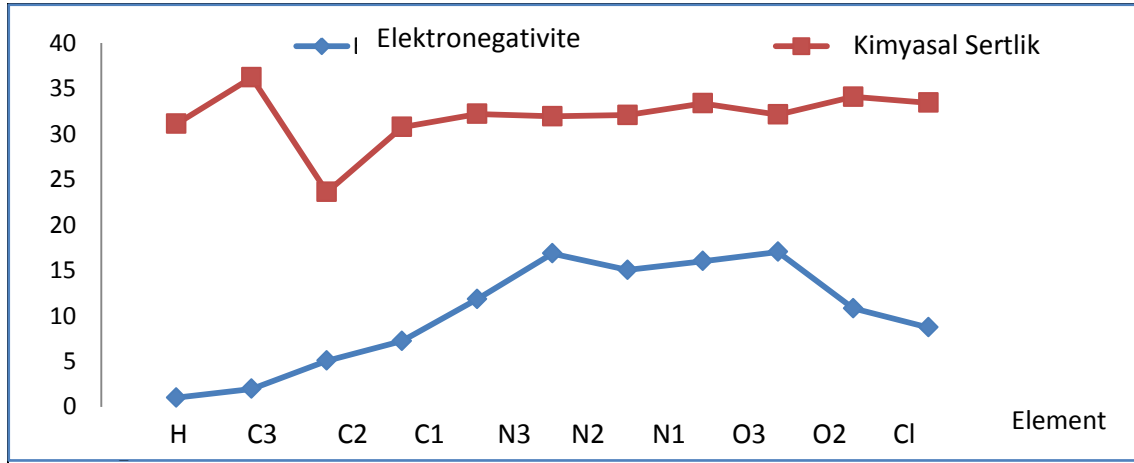
Tablo 16. CGM ile elde edilen optimum parametrelerin ortalama değerleri

Element tipi	Elektronegativite	Kimyasal sertlik	N	M
H	1	31,11156	1098	163
Sp_C	7,224846	30,76601	7	163
sp2_C	5,059057	23,62538	420	163
sp3_C	1,970657	36,22868	306	163
sp_N	15,04315	32,08872	1	163
sp2_N	16,86667	31,94298	36	163
sp3_N	11,8433	32,20785	89	163
sp2_O	17,02813	32,14646	53	163
sp3_O	16,01071	33,37771	60	163
Cl	8,719965	33,43849	66	163
F	10,82722	34,0967	30	163

Tablo 17. Organik molekül seti için optimum EEM parametreleri

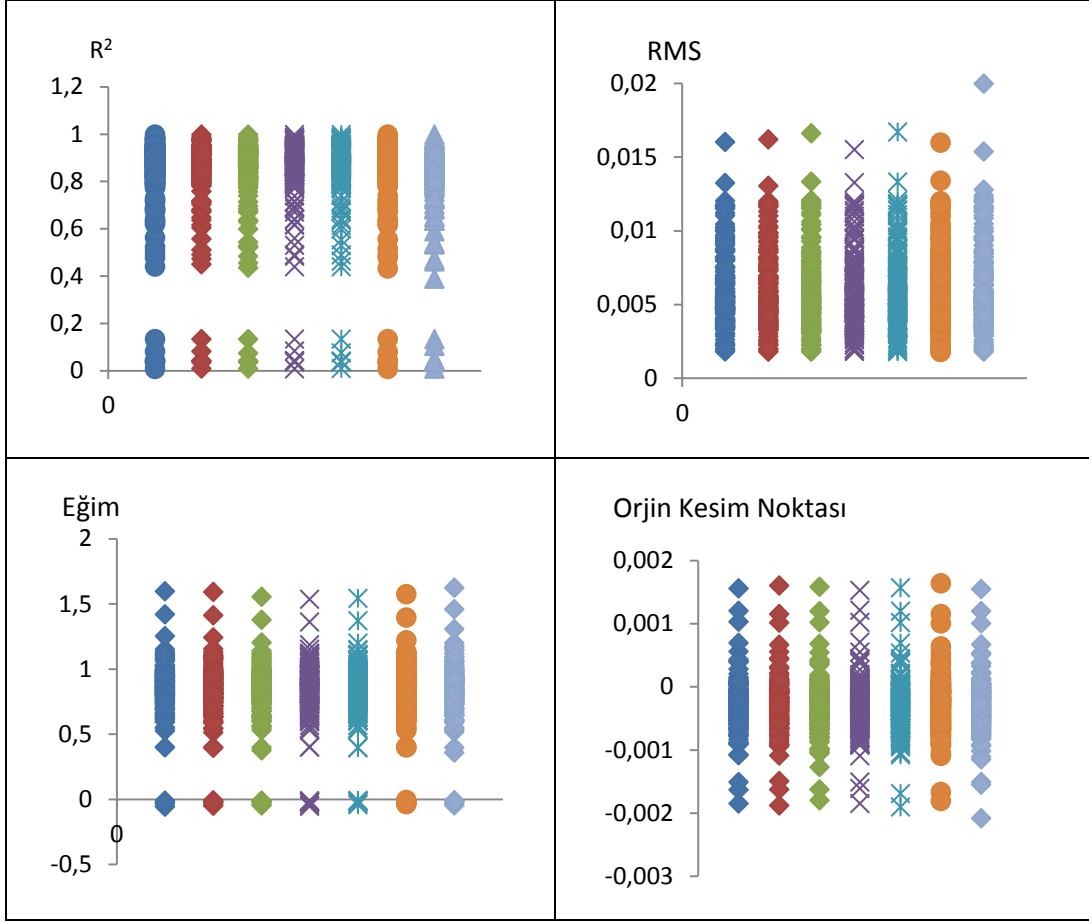
Element Tipi	Elektronegativite	Kimyasal Sertlik
H	1	11,30674
Sp_C	17,10152	43,8537
sp2_C	2,607505	7,992504
sp3_C	-6,35555	66,73298
sp_N	17,19586	36,38874
sp2_N	27,56517	30,36811
sp3_N	23,68455	24,43768
sp2_O	6,676262	9,449974
sp3_O	5,650746	10,30988
Cl	15,89371	38,87257
F	3,487576	8,291204

Şekil 17’de ortalama kimyasal sertlik ve elektronegativite değerlerinin element tiplerine göre değişimi grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 17. CGM ile elde edilen optimum parametrelerin karşılaştırmalı gösterimi

Optimizasyon işlemi kalitesi ve tekrarlanabilirliği hakkında bilgi vermesi amacıyla ilk 7 optimizasyona ait istatistiksel sonuçlar Şekil 18’de dağılım grafiği olarak verilmiştir.



Şekil 18. Molekül setinin ilk 7 optimizasyonu için ab initio ESP'ye karşı yaklaşık ESP grafiğinin  $R^2$ , RMSE, eğim ve orijini kesim noktası değerleri

Optimum parametrelere ait fonksiyon değeri ve istatistiksel veriler tüm test seti molekülleri için tablo halinde Ekler bölümünde verilmiştir.

### 3.2.3. Konjuge Gradient Metoduyla Kalibre Edilen EEM Parametrelerinin Konformasyon Bağımlılığına Ait Bulgular

Tirosin ve fenilalaninin aminoasitlerinin en kararlı 9 konformasyonu için yapılan konformasyon analizi sonuçları ve bu konformasyonların kararlılık sıralaması Tablo 18 ve Tablo 19'da kararlılık sırasına göre verilmiştir. Herbir konformasyon için tekil olarak yapılan parametre optimizasyonu sonucu bulunan parametrelerin diğer konformasyonlara uygulanmasıyla bulunan istatistiksel veriler grafiksel olarak Şekil 19 ve Şekil 20'de verilmiştir.

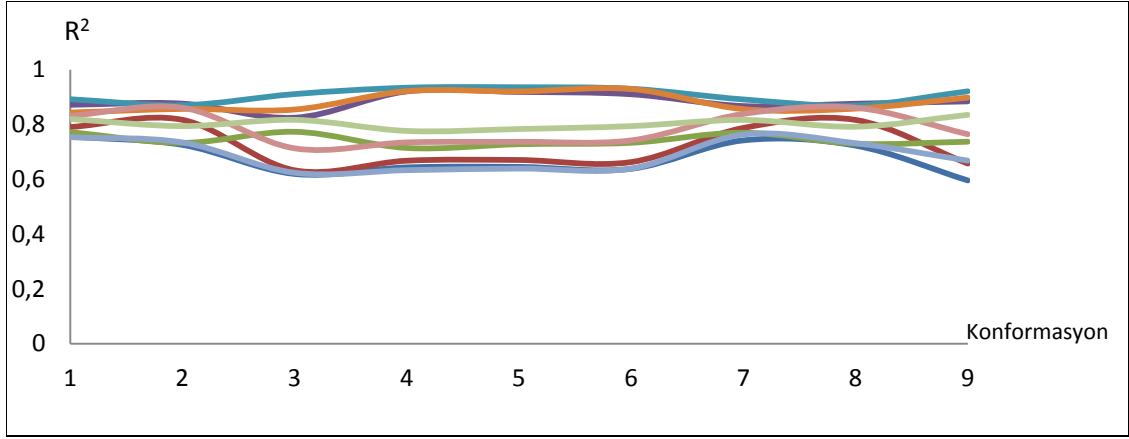
Tablo 18. Tirozin konformasyon analizi için enerji değerleri

		Enerji Değerleri (a.u)			
Kararlılık	Konformasyon	$E_{\text{elect}}+E_{\text{zp}}$	E(RB3LYP)	$E_{\text{rölatif}}$ (kj/mol)	
1	4	-629,873540	-630,067773913	0,000000	0,000000
2	5	-629,872816	-630,066673594	1,900862	2,888888
3	1	-629,871858	-630,065400756	4,416091	6,230724
4	2	-629,871511	-630,064862459	5,327139	7,644022
5	3	-629,871396	-630,064846826	5,629072	7,685067
6	7	-629,870633	-630,064364860	7,632329	8,950469
7	9	-629,870108	-630,063506858	9,010716	11,203153
8	8	-629,869507	-630,062819770	10,588642	13,007102
9	6	-629,868102	-630,062199132	14,277469	14,636588

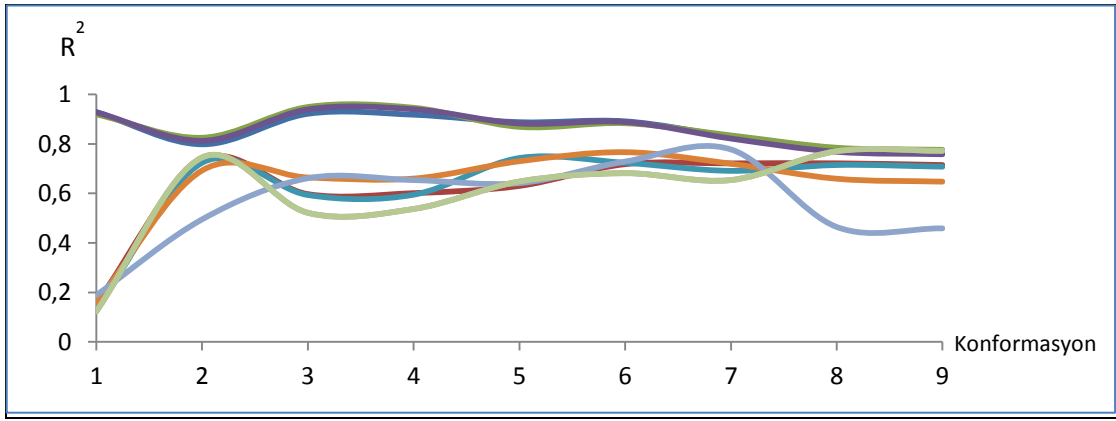
Tablo 19. Fenilalanin konformasyon analizi için enerji değerleri

		Enerji Değerleri (a.u)			
Kararlılık	Konformasyon	E(RB3LYP)	$E_{\text{elect}}+z_{\text{pe}}$	$E_{\text{rölatif}}$ (kj/mol)	
1	3	-554,841921654	-554,651850	0,000000000	0,0000000
2	1	-554,841953176	-554,651752	-0,082761011	0,2572990
3	4	-554,841508658	-554,651669	1,084320998	0,4752155
4	2	-554,840006903	-554,650370	5,027178750	3,8857400
5	7	-554,839479129	-554,650104	6,412849387	4,5841230
6	8	-554,839361195	-554,650085	6,722485104	4,6340075
7	6	-554,839544579	-554,650070	6,241010413	4,6733900
8	9	-554,839115569	-554,649805	7,367376167	5,3691475
9	5	-554,838911267	-554,649112	7,903771069	7,1886190

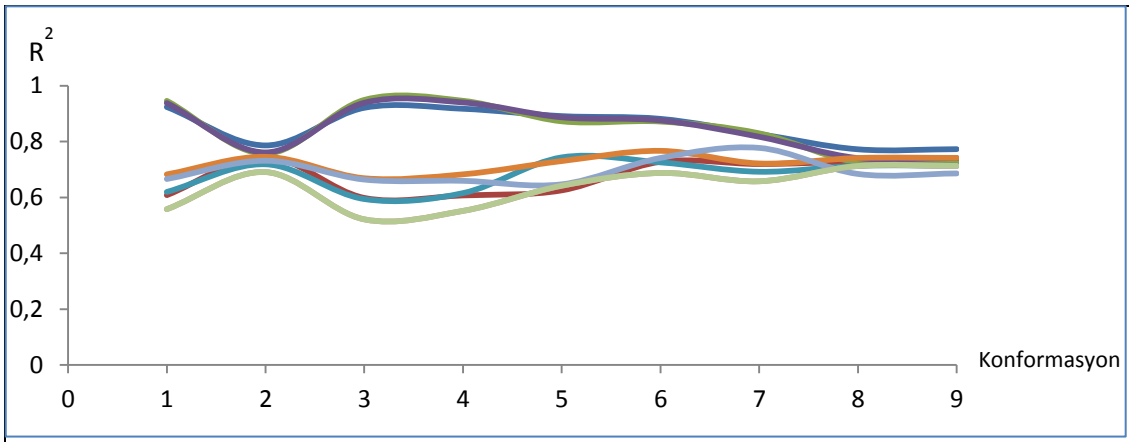
$R^2$  değerlerinin molekül konformasyonu değişimiyle bağlantısı Şekil 19 ve Şekil 20'de sırasıyla tirozin ve fenilalanin aminoasit molekülleri için gösterilmiştir. Şekil 21'de ise toplu optimizasyonun etkisi fenilalanin molekülü konformasyonları için gösterilmiştir.



Şekil 19. R<sup>2</sup> değerlerinin tirozin molekülü konformasyonları için dağılımı



Şekil 20. R<sup>2</sup> değerlerinin fenilalanin molekülü konformasyonları için dağılımı



Şekil 21. Fenilalanin molekülü için toplu optimizasyon sonucu elde edilen R<sup>2</sup> değerinin değişik konformasyonlardaki dağılımı

### 3.2.4. Konjuge Gradient Metodu ile Genişletilmiş Atom Tipleri İçin EEM Parametrelerinin Kalibrasyonuna Ait Bulgular

Element tiplerinde daha da ayrıntıya girildiğinde istatikselsel sonuçlardaki iyileşme dikkat çekici olduğu için aynı molekül seti için farklı bir element tiplemesi kullanılarak elde edilen optimum parametreler Tablo 20’de verilmiştir. Burada element tipleri parametrisasyon kodu içinde kullanıldığı şekilde sayılarla temsil edilmektedir. Bu sayılar; önce elementin atom numarası, sonra ilgili atoma kovalent bağla bağlı etrafındaki element sayısı ve daha sonra ise kendisi de dâhil olmak üzere bağ yaptığı atomların atom numaraları toplamının yanyana yazılmasıyla üretilmiştir. Element tiplemesinde kullanılan bu sayısal sistemin hangi atomlar çeşidini ifade ettiği tablo içindeki element tipi yapısı sütununda gösterilmiştir. Burada çeşitlendirilen atomun kimyasal sembolünden sonra tire (-) işareti yerleştirilmiş ve bu atoma bağlı elementlerin sembolleri yazılmıştır. Örneğin C-HNO ile ifade edilen element yapısı karbon atomunun hidrojen, azot ve oksijen ile üç kovalent bağ yapmış çeşidini ifade etmektedir. Bu optimizasyon sonucu her bir molekül için bulunan istatikselsel veriler Ekler kısmında tablo halinde verilmiştir. Aşağıdaki tabloda tüm veriler eV biriminde verilmiştir.

Aynı şekilde genişletilmiş atom tipleri kullanılarak, amin ve karbonil uçlarını peptit bağı ile sonlandırılmış 15 farklı aminoasit molekülünün 122 değişik konformasyondan oluşan aminoasit molekül seti kullanılarak, genişletilmiş element tipleri için parametrisasyon işlemi sonucu bulunan, 30 farklı element çeşidinin 60 parametresi için optimum parametreler Tablo 21’e işlenmiştir. Bu tabloda da bir öncekinde olduğu gibi element tipleri sayısal sistem ile gösterilmiş ve element tipinin yapısı ayrı bir sütunda açıklanmıştır. Yıldız (\*) işareti ile gösterilen element tipleri sadece validasyon setinde bulunan kalibrasyon seti içerisinde yer almayan element tiplerini göstermektedir. Bunlar validasyon seti moleküllerinin kendi arasında yapılan toplu optimizasyonla elde edilmiştir. Ayrıca bu optimizasyona ile kalibrasyon seti içindeki tüm moleküller için bulunan istatikselsel veriler Ekler kısmında tablo halinde sunulmuştur.

Her iki tabloda da Elektronegativite  $\chi$  sembolü, kimyasal sertlik ise  $\eta$  sembolü ile gösterilmiştir. Birden fazla bağlanma çeşidine sahip element tipi yapıları virgül ile ayrılarak bağlı atomlar gösterilmiştir.



Tablo 20. Organik molekül seti için genişletilmiş atom tipi ile yapılan kalibrasyon sonucu elde edilen optimum EEM parametreleri

Element	Element tipi yapısı	$\chi$	$\eta$	Element	Element tipi yapısı	$\chi$	$\eta$
117	H-C	10,13	20,89	6426	C-CCNH	7,89	37,43
118	H-N	1,04	25,48	6427	C-CNNH,-CCOH	1,40	5,41
119	H-O	9,64	12,64	6428	C-CCFH,-CNOH	-7,92	30,06
6213	C-CH	24,98	24,29	6429	C-NNOH	-5,16	31,33
6218	C-CC	16,21	20,62	6430	C-CCCC	-2,01	28,79
6219	C-CN	15,41	6,44	6431	C-CCCN,-CHHCl	4,20	35,58
6314	C-CHH	17,74	13,00	6432	C-CCCO,-CCNN	6,62	37,03
6316	C-OHH	11,37	8,77	6433	C-CCNO,-CINN	1,88	34,73
6319	C-CCH	14,24	9,16	6436	C-CCHCl,-COOO	8,41	36,86
6320	C-CNH	13,29	8,34	6437	C-NOOO,-NNOF	3,97	36,05
6321	C-COH, -NNH	12,58	8,63	6438	C-OOOO,-NOOF	3,57	23,00
6323	C-OOH	7,11	10,88	6439	C-OOOF	30,16	41,08
6324	C-CCC	13,49	14,73	7113	N-C	43,10	33,17
6325	C-CCN	7,63	17,57	7219	N-CC	42,63	27,97
6326	C-CCO	11,26	9,75	7220	N-CN	31,33	37,13
6327	C-CNO,-NNN	13,10	7,36	7222	N-NO	15,57	22,69
6328	C-NNO,-COO	8,34	10,22	7310	N-HHH	34,59	18,29
6329	C-NOO,-NNF	9,94	9,08	7315	N-CHH	35,83	19,96
6335	C-CCCl	10,85	15,66	7320	N-CCH	29,27	20,50
6336	C-CNCl	9,46	10,78	7325	N-CCC	21,63	19,41
6337	C-NNCl,-COCl	-9,50	23,92	7328	N-CCF,-CNO	7,14	19,34
6410	C-HHHH	31,21	32,12	7329	N-CNF,-NNO	4,46	19,43
6415	C-CHHH	28,75	34,46	8114	O-C	18,01	10,51
6416	C-NHHH	16,17	37,91	8115	O-N	31,03	32,11
6417	C-OHHH	9,79	37,35	8210	O-HH	30,49	19,62
6420	C-CCHH	17,99	37,61	8215	O-CH	23,63	16,50
6421	C-CNHH	11,84	37,52	8216	O-NH	14,80	9,72
6422	C-COHH,-NNHH	3,22	36,33	8220	O-CC	36,34	36,54
6423	C-NOHH	-4,73	33,18	9115	F-C	14,87	10,36
6425	C-CCCH	7,86	38,03	17123	Cl-C	33,76	55,56

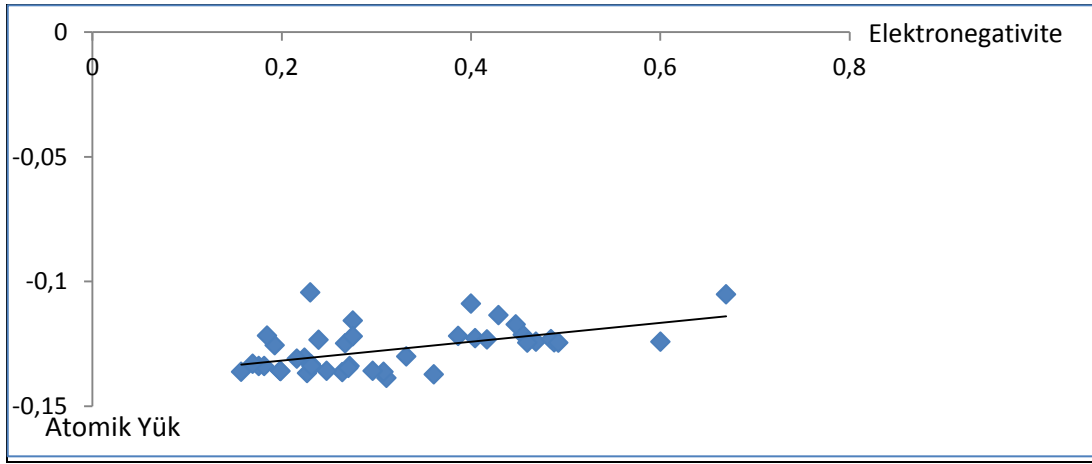
Tablo 21. Genişletilmiş atom tipinin aminoasit molekül setine uygulanması sonucu elde edilen optimum EEM parametreleri

Element	Element tipi yapısı	$\chi$	$\eta$
117	H-C	16,4237	116,6409
118	H-N	1	60,49608
119	H-O	8,513812	41,82946
1117	H-S*	31,95588	12,10125
6319	C-CCH	34,782	10,91417
6320	C-CNH	31,49706	13,11815
6321	C-NNH VEYA C-COH	0,668183	35,7834
6324	C-CCC*	34,28969	7,251712
6325	C-CCN	35,10284	5,347927
6326	C-CNN VEYA C-CCO	27,77654	16,32021
6327	C-NNN VEYA C-CNO	-31,6171	60,89473
6328	C-COO VEYA C-ONN	21,3805	28,57538
6415	C-CHHH	68,41169	73,8817
6416	C-NHHH	39,53504	73,99135
6420	C-CCHH	46,74594	50,54412
6421	C-CNHH	26,86288	39,56717
6422	C-NNHH VEYA C4COHH	33,36045	39,14233
6425	C-CCCH	35,79866	38,69171
6426	C-CCNH	29,83354	63,69169
6427	C-CNNH VEYA C-CCOH	27,48038	38,7375
6430	C-CCCC	33,14594	10,74762
7219	N-CC	71,22297	28,03802
7315	N-CHH	30,89155	7,093596
7320	N-CCH	94,27515	66,51084
7325	N-CCC*	34,75783	7,958602
7416	N-CHHH	59,18543	44,48314
8114	O-C	102,7555	71,23627
8215	O-CH	61,38934	33,38292
16223	S-CH*	34,68314	7,12573
16228	S-CC*	35,87303	7,416363

\* Sadece validasyon setinde bulunan element çeşitlerini göstermektedir.

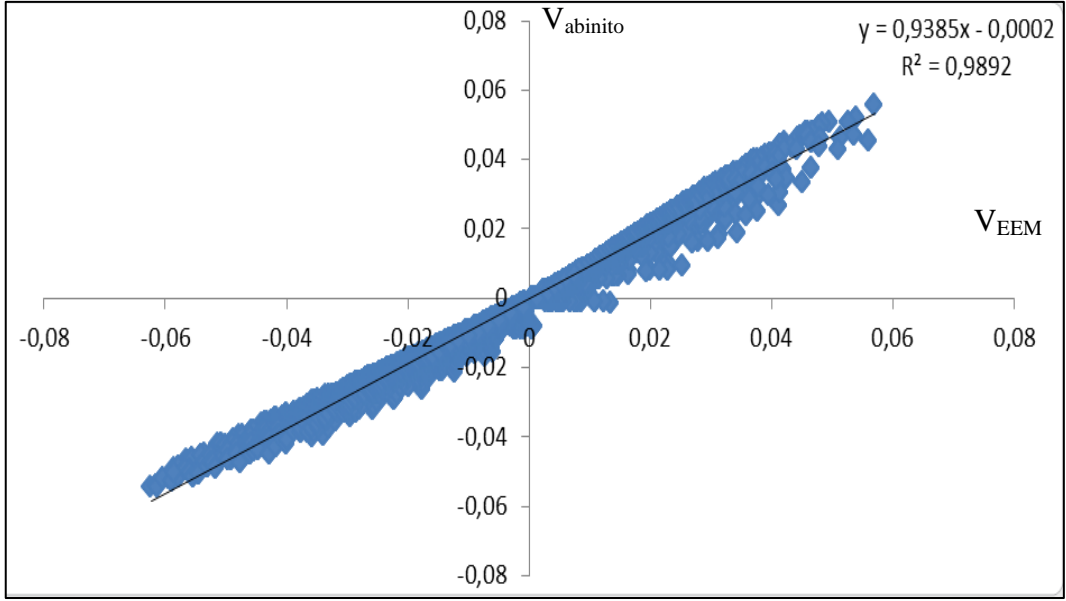
### 3.2.5. Organik Molekül Seti Kullanılarak Kalibre Edilen EEM Parametrelerinin Validasyonuna Ait Bulgular

Kalibrasyon seti içerisinde bulunan asetilen molekülü (HCCH) için, hidrojenin sabit bir elektronegativite değerine karşın sp hibridize karbon atomunun elektronegativite değerine karşın hesaplanan EEM atomik yükleri grafiğe geçirilmiştir. Burada elektronegativitenin geniş bir aralıkta dağılmış olmasına rağmen yaklaşık aynı kısmi atomik yük değerini aldığı ve bundan dolayı, EEM parametre optimizasyonu işleminin çok sayıda lokal minimuma sahip bir problem olduğu gösterilmeye çalışılmıştır.

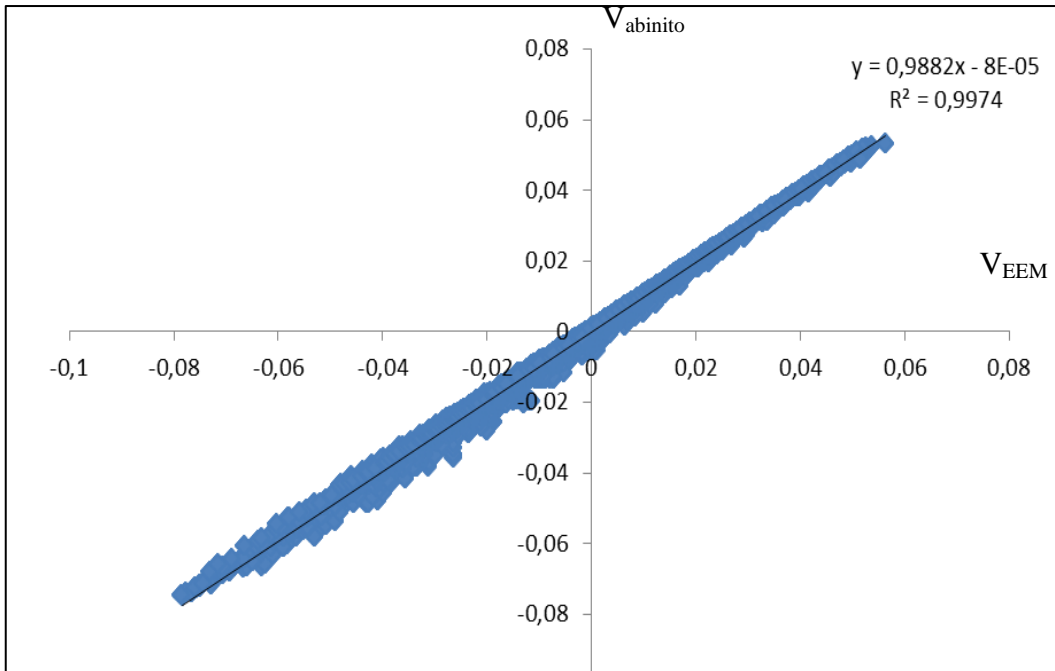


Şekil 22. Asetilen molekülünde karbon atomuna ait elektronegatiflik değerlerine karşın atomik yüklere

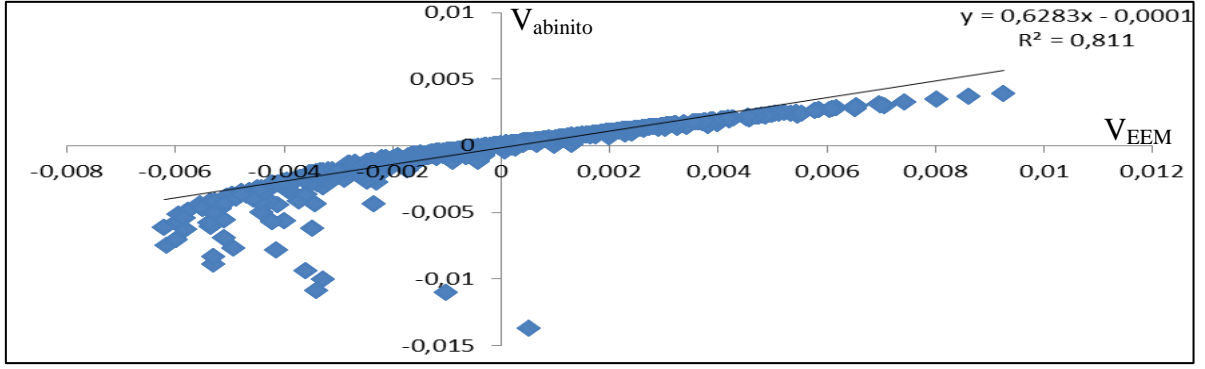
Optimum EEM parametrelerinden üretilen atomik yükler kullanılarak hesaplanan yaklaşık ESP değerinin kalitesini göstermek amacıyla ab initio ESP değerlerine karşın hesaplanan yaklaşık ESP değerleri validasyon seti olarak adlandırılan ve kalibrasyon seti molekülleri içerisinde yer almayan bazı basit moleküller için aşağıda grafiğe geçirilmiştir. Elde edilen grafiklerin eğim çizgilerinin denklemleri ve  $R^2$  değerleri grafik üzerlerinde gösterilmiştir. Bu doğrusal denklemlerdeki  $R^2$  değeri 1'e yaklaştıkça hesaplama kalitesinin o derece başarılı olduğu düşünülecektir. Bu grafiklerde  $V_{abinitio}$  referans elektrostatik potansiyeli,  $V_{EEM}$  ise EEM yükleri ile hesaplanan elektrostatik potansiyeli göstermektedir.



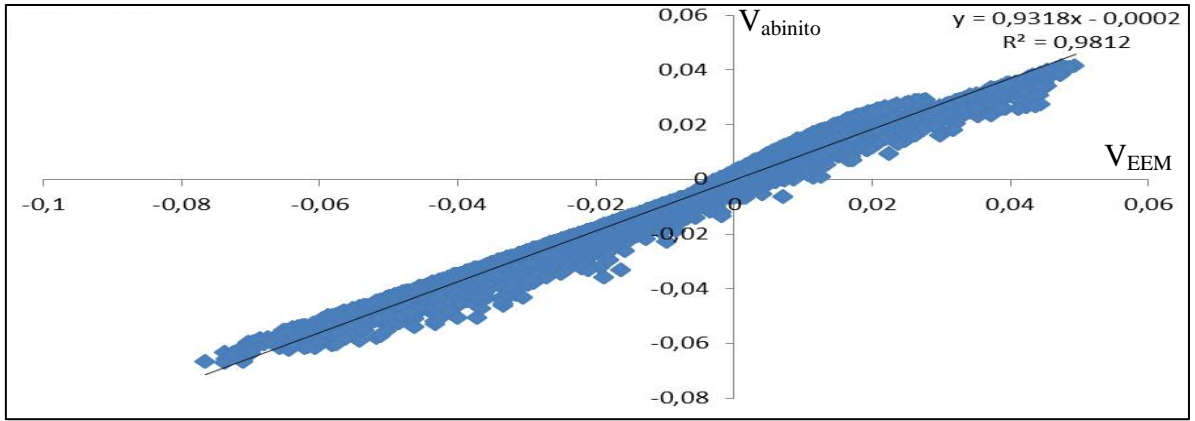
Şekil 23. HCOH için Ab initio ESP'e karşı EEM tabanlı ESP grafiği



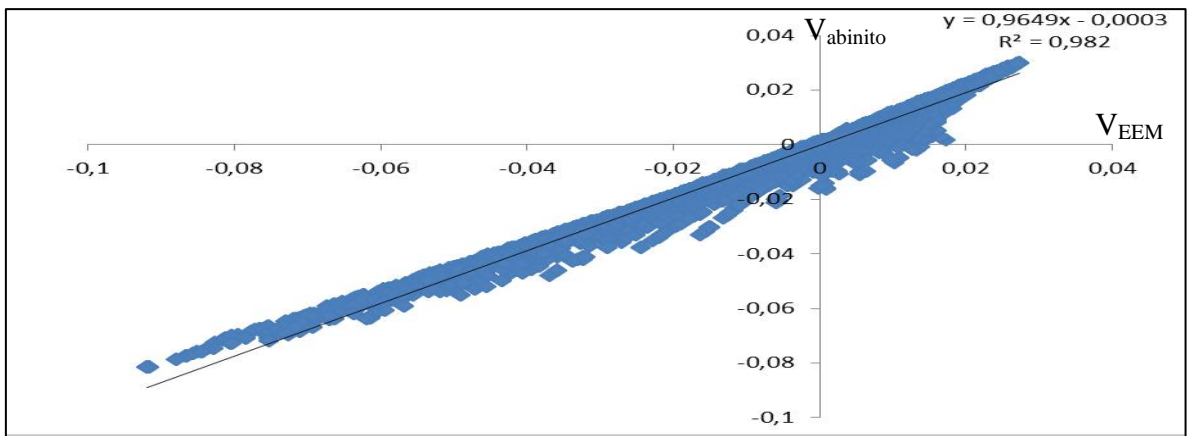
Şekil 24. H<sub>2</sub>O için Ab initio ESP'e karşı EEM tabanlı ESP grafiği



Şekil 25.  $\text{CH}_4$  için Ab initio ESP'e karşı EEM tabanlı ESP grafiği



Şekil 26.  $\text{CH}_3\text{OH}$  için Ab initio ESP'e karşı EEM tabanlı ESP grafiği

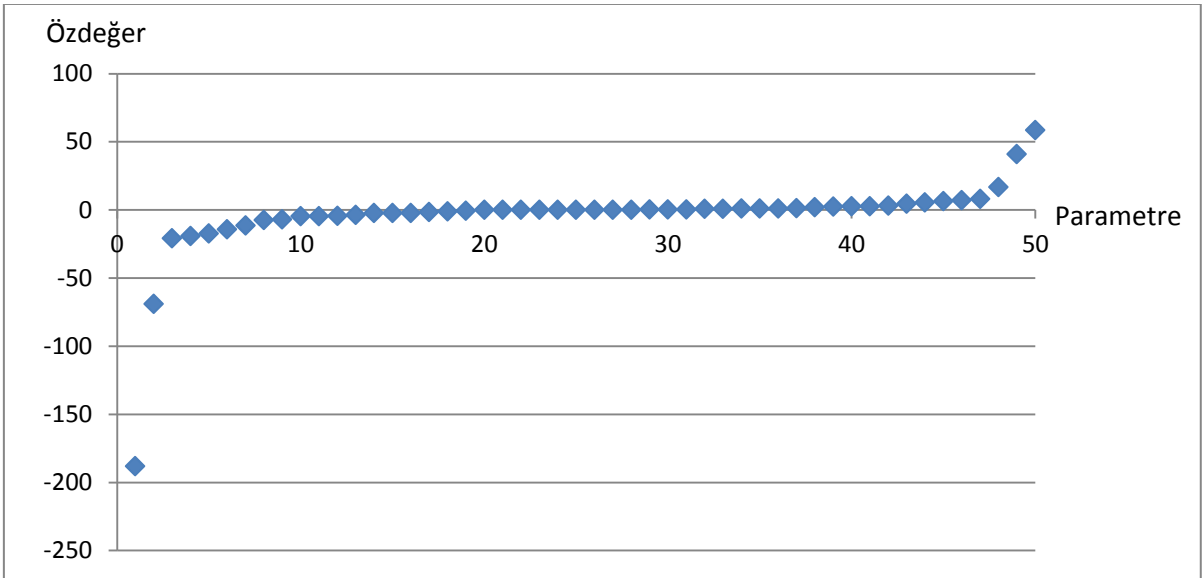


Şekil 27.  $\text{NH}_3$  için Ab initio ESP'e karşı EEM tabanlı ESP grafiği

### 3.2.6. Aminoasit Molekül Seti Kullanılarak Kalibre Edilen EEM Parametrelerinin Validasyonu ve Optimizasyon Kalitesini Gösteren Bulgular

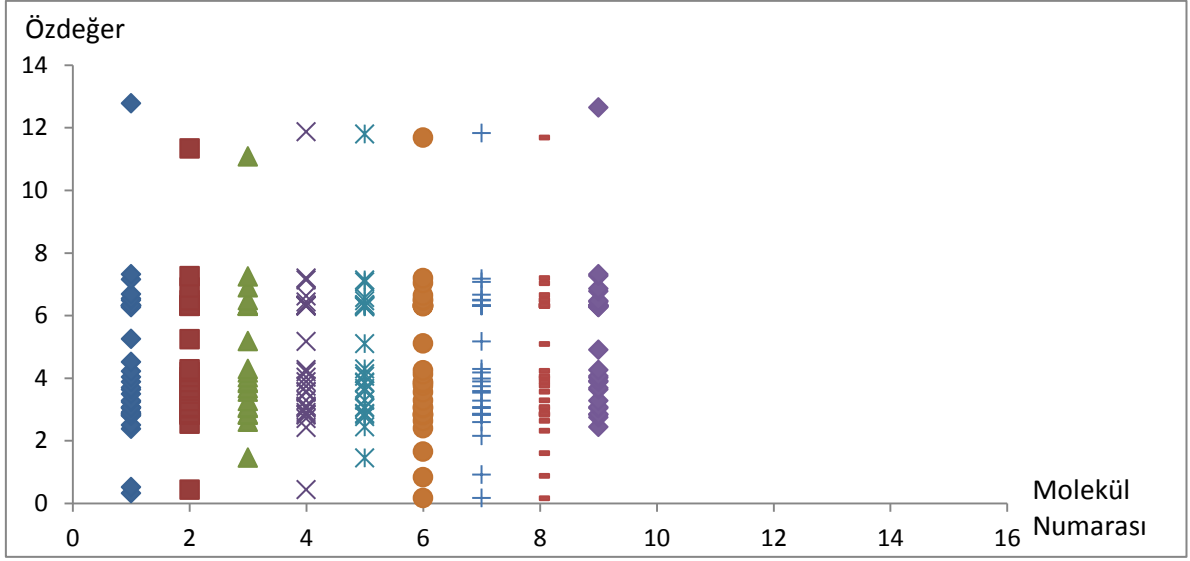
EEM parametre optimizasyonunun ne derece başarılı olarak gerçekleştiğini belirlemek için kimyasal sertlik matrisinin ve Hessian matrisinin öz değerleri bulunmuştur.

Kalibrasyon sırasında kullanılan aminoasit molekül setinde bulunan 25 farklı element tipinin, 25 kimyasal sertlik ve 25 elektronegativite olmak üzere toplam 50 optimum parametresinin Hessian matrisinde yerine konmasıyla elde edilen özdeğer spektrumu Şekil 28’de verilmiştir. Bu grafik, optimizasyon kalitesi ve minimum noktasının karakterize edilmesi açısından önemlidir.



Şekil 28. Genişletilmiş element tipleri için bulunan optimum kimyasal sertlik ve elektronegativite parametrelerin Hessian matrisi öz değerleri spektrumu

Kalibrasyon için kullanılan aminoasit moleküllerinin kimyasal sertlik matrisinin öz değerleri Şekil 29’da gösterilmiştir. Konformasyon değişmesi öz değerlerde bir değişikliğe sebep olmadığı gözlemlendiği için 15 farklı aminoasitin sadece birer konformasyon için bu değerler garfiğe geçirilmiştir.

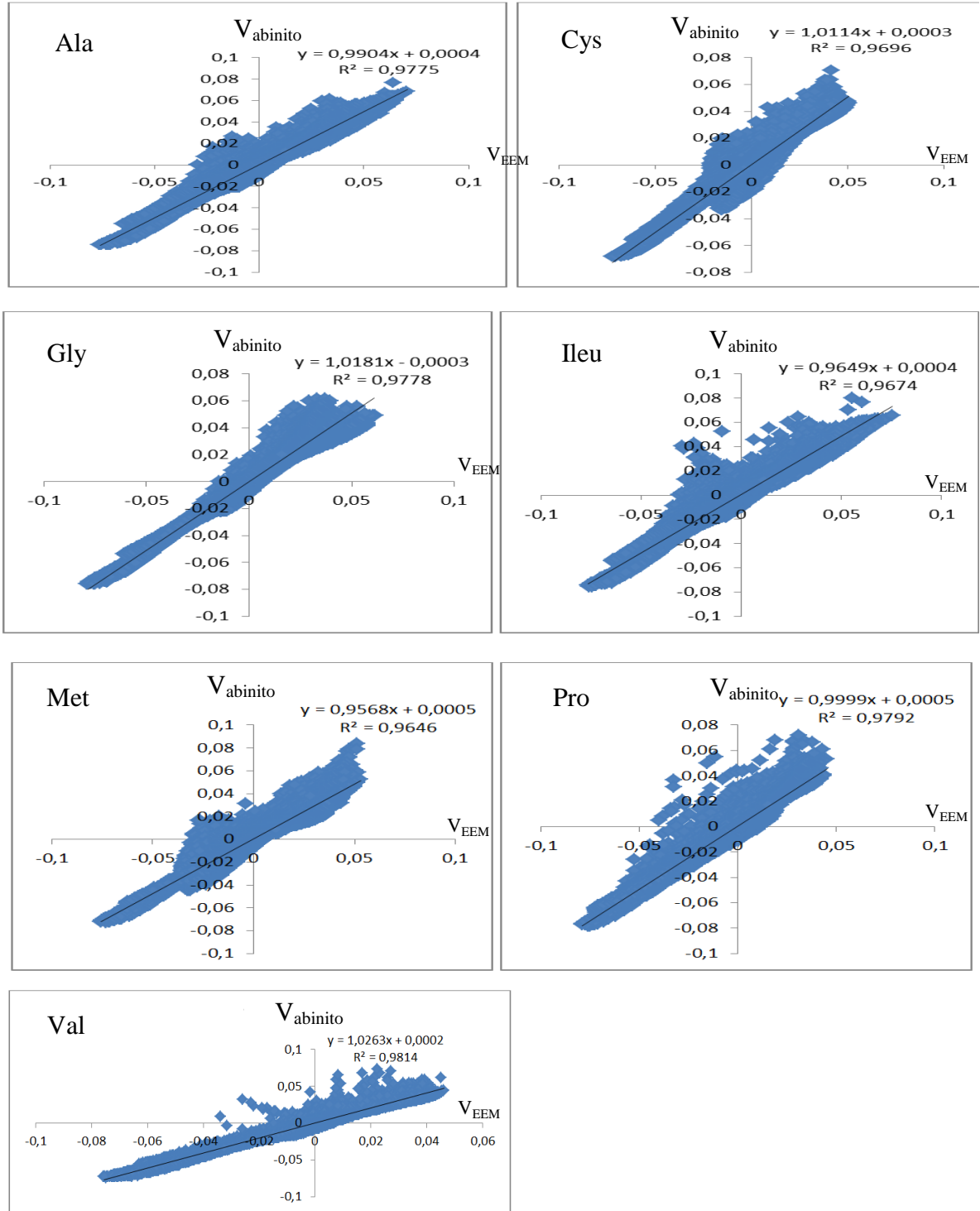


Şekil 29. 15 aminoasit molekülü için kimyasal sertlik matrisinin öz değerleri

Kalibrasyon molekülleri içerisinde yer almayan diğer 7 aminoasit molekülü (validasyon seti) için genişletilmiş atom tipleri kullanılarak elde edilen EEM parametreleri ile elektrostatik potansiyel ve kısmi atomik yük hesaplanması yapılmıştır. Hesaplanan elektrostatik potansiyel ile ab initio elektrostatik potansiyel değerleri karşılaştırılarak elde edilen istatistiksel veriler Tablo 22’de ve Şekil 29’deki grafiklerle aşağıda gösterilmiştir.

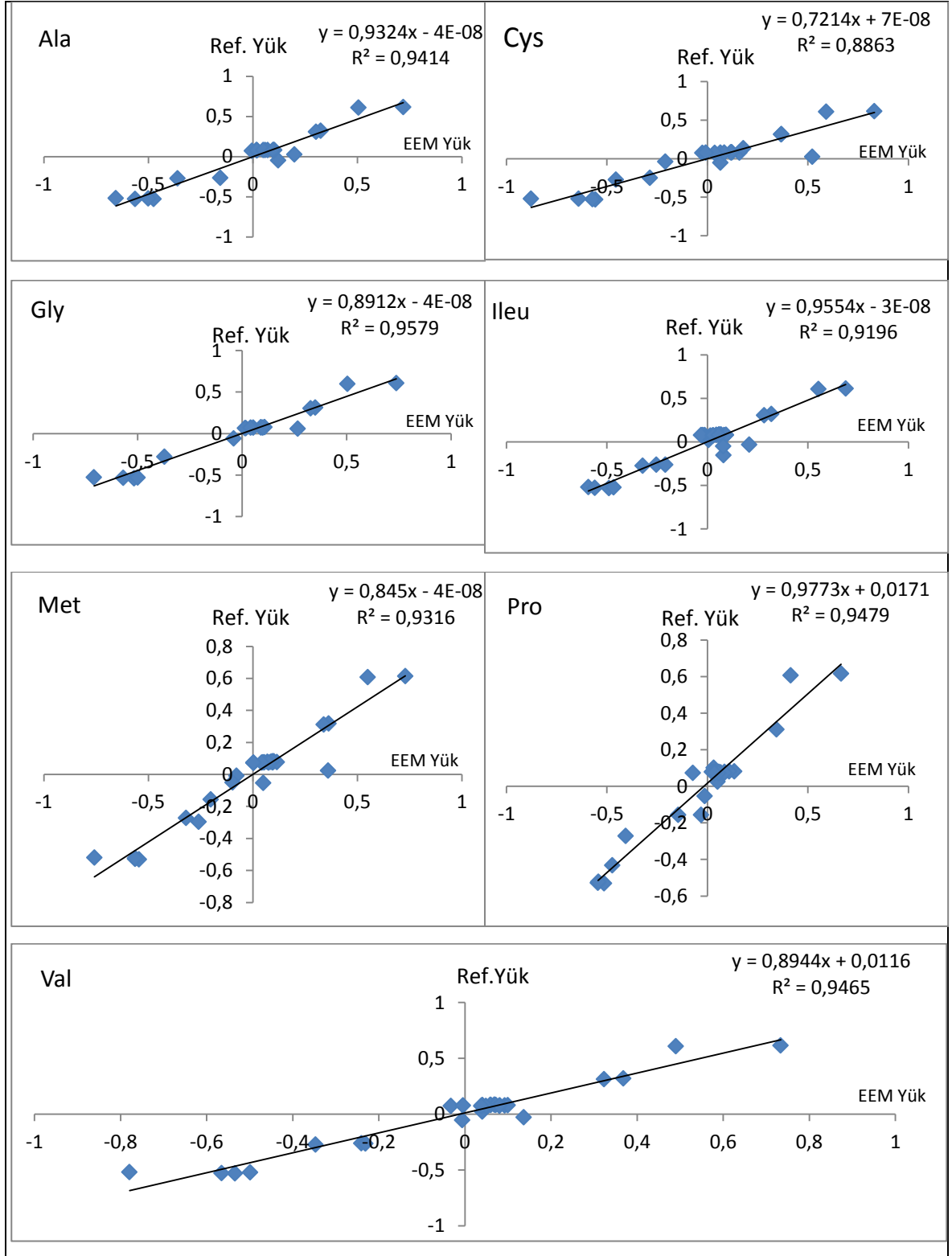
Tablo 22. Validasyon seti molekülleri için ab initio ESP değerlerine karşı hesaplanan ESP değerleri arasındaki istatistiksel değerlendirme verileri

Molekül	Fonksiyon	RMSE	R <sup>2</sup>	Eğim	Orijinden Kayma
Alanin (Ala)	0,02462	0,003360	0,977452	0,986974	-0,00029
Sistein (Cys)	0,02462	0,003733	0,96957	0,958672	-0,00021
Glisin (Gly)	0,02462	0,003674	0,977773	0,960353	0,000342
İzolösin (Ileu)	0,02462	0,003629	0,967449	1,002616	-0,00036
Metionin (Met)	0,02462	0,004139	0,964613	1,008152	-0,00038
Prolin (Pro)	0,02462	0,003236	0,979185	0,979272	-0,00043
Valin (Val)	0,02462	0,002851	0,981367	0,956219	-0,00016



Şekil 30. Validasyon molekülleri için Ab initio ESP'ye karşı hesaplanan ESP grafikleri





Şekil 31. Validasyon molekülleri için ESP Fit yüklerine karşı EEM yükleri grafikleri

#### 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Moleküler etkileşimlerin ve reaktivitenin hesaplanabilmesi ve anlaşılabilmesi kimya ve özellikle hesaplamalı kimya biliminde çok önemli bir yere sahiptir. Proteinlerdeki protein-ilaç etkileşimi, enzim-protein etkileşimi, kimyasal reaksiyonlardaki çözücü etkisi, kristal çalışmalarındaki paket etkisi, adsorbsiyon çalışmalarındaki ev sahibi-misafir molekül etkileşimleri gibi genişletilmiş moleküler sistemlerdeki kimyasal işlemlerde elektrostatik etkileşimler en kuvvetli moleküller arası etkileşimler olduğundan elektrostatik potansiyel doğru bir yöntemle hesaplanabilmesi çok önemlidir.

Moleküler elektrostatik, moleküler yük dağılımının molekülü oluşturan atomlar üzerine dağıtılması veya yoğunlaştırılmasıyla etkin atomik yük ataması yapılarak incelenebilir hale getirilir. AIM yük kavramı tanımlanmış olsa da bunu kuantum mekaniksel olarak tanımlamak biraz zordur [86]. AIM yükleri değişik yöntemlerle hesaplanabilir. Bazı metotlar molekül içinde AIM alt bölgeleri tanımlarken birçoğu molekülleri atomik parçalara bölen yoğunluk veya dalga fonksiyonu bölüştürülmesine dayanır. Mulliken [13] popülasyon analizi, Lowdin [83] popülasyon analizi, Natural popülasyon analizi [71], Bader'in AIM kuramı, Hirshfeld [84] bölümlenmesi ve İteratif Hirshfeld [58] bölümlenmesi ikinci tipteki metotlardır. Bunların yanında Breneman ve Wiberg'in [74] CHELPG şeması, Merz-Kollman'ın [73] MK yük şeması ve RESP şeması [75] gibi molekül etrafında oluşturulan grid noktalarına ait elektrostatik potansiyelin yeniden üretilmesi yöntemiyle atomik yük uyum fonksiyonu kullanılarak da elde edilebilir. Tüm bu metotlar geliştirilmiş olmasına rağmen atomik yük hesaplamaları için güvenilir bir metot üzerinde uzlaşmış değildir. Atomik yüklerin güvenilirliğini test etmek için geometri bağımlılığı, temel set bağımlılığı ve elektrostatik potansiyel doğruluğu kıstas olarak kullanılabilir. Literatürdeki bazı çalışmalar Hirshfeld-I şemasını atomik yük hesaplama metotları içerisinde en iyisi olarak göstermektedir [58, 98]. Bu metodun üstün özelliklerine rağmen uygulama açısından binlerce atom içeren büyük moleküler sistemler için Hirshfeld-I yüklerini hesaplamak mümkün değildir. Herhangi bir yük popülasyonu şeması için önkoşul güvenilir bir elektronik yapı hesaplaması kullanılarak moleküler sistemin elektron yoğunluğunun hesaplanmasıdır. Büyük moleküler sistemler için bu çok maliyetli veya imkânsızdır. Hatta tüm etkileşimleri ve moleküler çevreyi dikkate almayı küçük moleküller için de imkânsız hale gelir.

Atomik yük hesaplamalarına alternatif bir metotta yük eşitleme metotlarıdır. Bu metotlar kabaca yoğunluk fonksiyoneli teorisinden elde edilmesine rağmen elektronik yapı hesaplamaları gerektirmediği için uygulamada çok daha kullanışlıdır. Bu yüzden yarı deneysel DFT metotları olarak da adlandırılmaktadır. Yük eşitleme metotları büyük moleküller sistemlerin yük dağılımlarını elde etmek için zahmetsiz ve en kullanışlı metotlardır. Özellikle ilaç-protein etkileşimi çalışmalarında gerekli olan birçok moleküler özelliğin hesaplanmasında hızlı bir yöntem sunduğu için tercih sebebi olmaktadır. Ayrıca yük eşitleme modelleri, kutuplanabilir yük alanları ve reaktif yük alanları gibi moleküler mekanik çalışmaları için önemli bir yapıtaşını konumundadır.

Ancak yük eşitleme modellerinin de zayıf noktaları vardır. Yük eşitleme modelleri uygulama aşamasına gelmeden önce özel kalibrasyon metotları kullanılarak parametrelerinin kalibre edilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda bu parametrelerin kimyasal sezkiye dayalı beklentilere de uygun olması gerekmektedir. Literatürde iki önemli yük eşitleme metodu verilmektedir. Bunlar bölünmüş yük dengelenmesi metodu (Split Charge Equilibration method, SQE) [99] ve Elektronegativite Eşitleme Metodudur (EEM) [100]. Bu metotlardaki tüm parametreler birer fiziksel anlam taşımaktadır. Yük dengelenme metotları DFT tabanlı olduğu için ve model parametreler moleküler sistemlerin elektrostatik etkileşimleri ve vakumdaki atomların özellikleri ile yakından ilişkili olduğundan kalibre edilen parametreler için birer fiziksel yorum yapılabilir ve eşsizdirler. Ancak bu güne kadar literatürde verilen EEM parametrelerine bakıldığında aşağıdaki Tablo 23'de görüldüğü gibi geniş bir dalgalanma göstermektedir [101, 102]. Bunun sebepleri ise kullanılan uyumluluk fonksiyonunun ve elektrostatik etkileşim modelinin farklı olması ile birlikte EEM parametre kalibrasyon işleminin çoklu lokal minimum problemi olmasından kaynaklanmaktadır.

Etkin elektronegatiflik ( $\chi$ ) ve kimyasal sertlik ( $\eta$ ) için kalibrasyon metodu Mortier ve arkadaşları tarafından ilk olarak uygulanmıştır [100, 103]. Mortier sadece yedi parametreyi C, H, N atomlarının elektronegatifliği ve sertliği için ayrıca oksijenin elektronegatifliğini 8.5eV değerine sabitlediği için oksijenin sertliğini çoklu regresyon kullanarak kalibre etmiştir. Bultinck ve arkadaşları bu metoda flor elementini de ekleyerek ve simplex metodunu kullanarak genişletmişlerdir ve bu algorithmada hidrojenin sabitlenmiş efektif elektronegatifliği 1eV olarak alınmıştır [90, 91]. Son yıllarda Verstraelen ve arkadaşları kükürt, brom ve klor elementlerini de ekleyerek değişik referans atomik yükler ile

kalibrasyonlar yapmışlar ve çoklu lokal minimum karakterisliği hakkında ayrıntılı bir çalışma ortaya koymuşlardır [101, 102, 104, 105].

Tablo 23. Literatürde yer alan bazı EEM parametreleri

Referans ve Yöntem		H	C	N	O	F	S	Cl	Br
Mortier ve Baekelandt : HF/STO-3G MPA	$\chi$ $\eta$	4,4 27,6	5,7 18,2	10,6 26,4	8,5 22,2				
Rappe	$\chi$ $\eta$	4,5280 13,8904	5,343 10,13	6,899 11,760	8,74 13,364	10,87 14,94	6,93 8,97	8,564 9,892	7,790 8,850
Menegon : PM3 CM1	$\chi$ $\eta$	3,885 18,404	4,656 14,26	7,175 13,452	10,08 20,69				
Bultinck : B3LYP/6-31G* MPA	$\chi$ $\eta$	1,0 35,9	5,25 18,0	8,80 18,78	14,75 28,68	15,0 39,54			
Bultinck : B3LYP/6-31G* NPA	$\chi$ $\eta$	1,0 38,88	8,49 18,3	13,45 20,92	27,06 39,26	39,18 88,2			
Verstraelen : METS, MP2/Aug-cc-pVDZ MPA	$\chi$ $\eta$	9,73 19,50	6,94 12,65	10,42 19,85	25,59 40,05	29,26 39,91	5,68 9,87	5,99 32,08	-3,84 33,64
Verstraelen : NETS, MP2/Aug-cc-pVDZ NPA	$\chi$ $\eta$	1,81 19,36	4,65 11,47	6,26 12,18	8,65 14,92	17,79 39,32	3,54 8,24	3,45 33,09	1,15 32,77
Verstraelen : HETS, MP2/Aug-cc-pVDZ Hirhsfeld-I	$\chi$ $\eta$	6,37 15,54	7,37 10,74	8,03 10,93	9,23 12,85	16,31 38,37	6,98 7,86	10,19 31,89	8,11 31,94

#### 4.1. Atomik Yük Hesaplama Metotlarının Karşılaştırılması

Bu çalışmanın birinci kısmında, Eşitlik 1.62 ile elde edilen yaklaşık ESP hesaplamasında kullanılan kısmi atomik yüklerin hesaplanmasında kullanılan metotların karşılaştırmalı olarak ne kadar doğrulukla ab initio hesaplama sonucu elde edilen ESP değerine yaklaştığı belirlenmiştir. Beklenildiği gibi ESP fit metodu olarak adlandırılan ve ESP hesaplamalarından elde edilen kısmi atomik yükler ile hesaplanan elektrostatik potansiyel değeri en iyi sonuçları vermektedir. Ancak bazı moleküller için ESP fit metodundan elde edilen kısmi atomik yükler ile hesaplanan elektrostatik potansiyellerin dahi istatistiksel olarak kabul edilebilecek sınırlar dışında olduğu gözlemlenmiştir.

Eşitlik 1.61 ile hesaplanan ab initio ESP ve Eşitlik 1.62 ile hesaplanan yaklaşık ESP değerleri arasındaki uyum (korelasyon) moleküldeki atomların hesaplanan kısmi atomik yüklerinin kalitesinin bir ölçüsü olarak kabul edilebilir. Beklenildiği gibi, kısmi atomik yük yaklaşımı ile ESP hesaplanması, elektronik yoğunluk fonksiyoneli ile hesaplanan ESP

değerine tüm moleküller için bir alternatif yöntem olarak kabul edilemeyeceği anlaşılmıştır.

Dipol momenti sıfır olan homonükleer çok atomlu moleküller, eksik valens elektronuna sahip veya oktedini tamamlamamış atom içeren moleküller, sterik olarak zorlanmış halkalı yapılar, metal atomu içeren yüklü moleküller ve doğal şartlarda kararlı olmayan geçiş hal ara ürünü olan moleküller için ESP hesaplanmasında kısmi atomik yük yaklaşımının kullanılmasının kabul edilebilir sonuçlar vermediği görülmüştür. Bu tür moleküllerde kısmi atomik yükler ya çok yüksek veya çok düşük (sıfır) değerler aldığı belirlenmiştir.

Bunların dışında kalan ve çoğunluğu oluşturan moleküller göz önüne alındığında yaklaşık ESP hesaplamaları için veya kısmi atomik yük hesaplamaları için en uygun metot ESP fit metodu olarak belirlenmiştir. İteratif Hirshfeld metodu ESP fit metodu ile neredeyse aynı kalitede sonuçlar vermektedir. Ancak İteratif Hirshfeld metodunun AIM tabanlı bir yöntem olması ve sadece bir kısmi atomik yük hesaplama yöntemi olmayıp aynı zamanda molekül içindeki atomları kendilerine ait bir elektronik yoğunluk fonksiyonu ile tanımlamasından dolayı ESP fit metoduna göre daha avantajlı olduğu söylenebilir. Ayrıca ESP fit metoduna göre daha hızlı ve daha az bilgisayar zamanı (CPU) gerektiren bir hesaplama yöntemidir. Bu yüzden İteratif Hirshfeld metodu elektrostatik potansiyel alan oluşturulmasında daha çok tercih edilen bir yöntem olmalıdır.

RMSE parametrelerine göre, gruptaki bazı moleküllerin ESP hesaplamasında bütün metotların başarısız olduğu görülmektedir. Bu moleküller Tablo 7'de 0,01 eşik değeri baz alınarak gösterilmişlerdir. Bu moleküllerin en dikkat çekici özelliği Silisyum, Bor gibi yarı metaller ile Alüminyum, alkali ve eser toprak elementlerinden oluşmasıdır. Silisyum ve bor bileşiklerinde, ESP hesabının kalitesinin, atomların dış kabuk elektronlarının tamamını bağda kullanıp kullanmamalarına bağlı olduğu görülmüştür.

Metal atomu üzerindeki ortaklaşmamış veya radikalik elektronlar ESP hesaplamasında veya atomik yüklerin hesaplanmasında sorun teşkil etmektedir. Üç kovalent bağ içeren Bor ve dört kovalent bağ içeren Silisyum bileşikleri için ESP hesaplamalarından çok daha iyi sonuçlar vermiştir. Göreceli olarak daha iyi RMSE değerlerine sahip  $AlMe_4H_2$  ve  $AlCl_3$  bileşiklerini dışında bütün Alüminyum bileşiklerinin ESP hesaplamaları kötü sonuçlar ortaya çıkartmıştır. Aynı durum Lityum bileşiklerindedeki gözlenmektedir. Tablo 7'deki bütün Lityum bileşiklerinin hayali moleküller olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, grupta sadece iki tane Mg bileşiği bulunduğundan Mg

bileşikleri hakkında yorum yapmak bilimsel olarak uygun değildir. Bu bileşikler Tablo 24'te verilmiştir. Burada, “\*” eşleşmemiş elektron sayısını temsil etmektedir.

Tablo 24. Tüm metotlar için 0,01’den büyük RMSE değerine sahip moleküller

SiH <sup>-1**</sup>	SiF*	H <sub>2</sub> NSiNHCH	CH <sub>3</sub> CSiOH	BH	AlMe <sub>2</sub> H	LiH
SiH*	SiH <sub>3</sub> <sup>-1</sup>	cyc-CH <sub>2</sub> SiSBH	LiC <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub> *	AlCl	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> AlH <sub>2</sub>	LiC <sub>2</sub> HCHOH
SiH <sub>2</sub> <sup>-1*</sup>	SiO	SiC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> SH	BN	AlH <sub>3</sub>	cyc-Al <sub>2</sub> MgCH <sub>3</sub>	MgO
SiH <sub>2</sub>	H <sub>3</sub> CSiNH <sub>2</sub>	cyc-C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> SiF	BN**	Al <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	AlNHC <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	PH <sup>-1*</sup>

Tablo 25’de hesaplanan ESP değerleri ile ab initio ESP değerleri arasındaki grafiğin eğim çizgisine ait R<sup>2</sup> değeri 0,6’dan küçük olan moleküller listelenmiştir. Burada, 0,60 R<sup>2</sup> için eşik değer olarak seçilmiş ve “\*” eşleşmemiş elektron sayısını temsil etmektedir. İlk bakışta, H<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> ve N<sub>2</sub> gibi iki ya da daha çok eş atomdan oluşan homonükleer moleküller göze çarpmaktadır. Bu tablodaki bütün moleküller diğer moleküller ile kıyaslandığında daha düşük atomik yüke sahip oldukları göze çarpmaktadır. Bu durum ESP Fit metodu ile hesaplanan atomik yüklerde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> gibi birkaç molekül açıklanamayacak şekilde düşük R<sup>2</sup> değeri vermemesine rağmen RMSE değerleri dikkate alındığında oldukça iyi sonuçlar verdikleri görülmektedir. C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> molekülü ile ilgili parametreler daha detaylı olarak incelenmiştir.

Tablo 25. Tüm metotlar için 0,6 ‘dan küçük R<sup>2</sup> değerine sahip moleküller

H <sub>2</sub>	P <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	CO	CS <sub>2</sub>	BCl <sub>3</sub>	ClOCl
C <sub>2</sub>	P <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> *	NO*	SiCl <sub>4</sub>	PH <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub>
F <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub> *	OF*	SiH <sub>2</sub> <sup>-1*</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	CF*
N <sub>2</sub>	S <sub>8</sub>	SH*	OF <sub>2</sub>	SiH <sub>3</sub> <sup>-1</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub>	CF <sub>2</sub>

ESP Fit metodu dışındaki bütün metotlar için 0,6 R<sup>2</sup> eşik değeri altında kalan moleküller Tablo 26’da gösterilmiştir. Bu tablodaki moleküllerin birçoğu hayali veya eksik bağ içeren yapılara sahiptir. Geri kalanları ise ya zorlanmış halkalı yapıya ya da eşleşmemiş elektronlara sahip radikalik yapılardır. Bu moleküller için kısmi atomik yük hesaplanması genel kuralların dışında olduğu için atomik yükler aracılığı ile yaklaşık ESP hesaplamada sorun teşkil etmektedirler.

Tablo 26. ESP Fit metodu dışında 0,6 'dan küçük  $R^2$  değerine sahip moleküller

$C(CH_3)_3^*$	$C_2H_5^*$	$CH(CH_3)_3$	$H_3SiNHPH^*$	cyc- $C_2H_4PH$
$C(CH_3)_3CH_2^*$	$C_3H_7^*$	$CH_2SH^*$	$N_2PHNHCl$	cyc- $C_3H_5CH_2^*$
$C(CH_3)_4$	$C_4H_4PH$	$CH_3CSiOH$	$PB_2C_2H_3$	cyc- $CH_2NHSHP$
$C_2(CH_3)_6$	$C_4H_4S$	$CH_3SCH_2^*$	$SiC_2H_3SH$	$H_2CCHPH_2$

Kısaca özetlemek gerekirse çalışılan molekül kümesi içinde ESP hesaplamasında RMSE parametresine göre problemleri görülen moleküller genel olarak atomları etrafındaki değerlilik elektronları tamamının bağa katılmadığı veya okted kuralından sapma gösterdikleri görülmektedir.  $R^2$  değerlerine göre kıyaslandığında ise homonükleer moleküller dışında ortak bir özellik görünmediği gözlenmiştir.

Tablo 27. Eğim değeri 0,6'dan küçük olan moleküller

$AlNHC_2H_3$	$CF^*$	$F_2$	$O_2^{**}$	$SiC_2H_3SH$
$AlCl$	$CF_2$	$H_2$	$OF^*$	$SiF^*$
$C_2$	$CH^*$	$H_2CCHPH_2$	$P_2$	$SiH^*$
$C_2H_6$	$CH_3CSiOH$	$H_2NSiNHCH$	$P_4$	$SiH^{-1**}$
$C_3H_{12}$	$CO$	$H_3CSiNH_2$	$PH_3$	$SiH_2$
$BH$	cyc- $C_2H_4PH$	$MgO$	$S_2^{**}$	$SiH_2^{-1*}$
$C_6H_{14}$	cyc- $CAIMgAlH_3$	$N_2$	$S_8$	$SiH_3^{-1}$
$CCl_4$	cyc- $CH_2SiSBH$	$NO^*$	$SH^*$	$SiO$

Tablo 28. Orijinden sapma değeri +/- 0,01'den yüksek olan moleküller

$CH^{-1**}$	$PH^{+1*}$	$(H_2O-H_2O)^{+1*}$	$H_2O^{+1*}$	$SiF^*$	$NH_2^{-1}$
$CH_2^{-1*}$	$PH^{-1*}$	$CH_3^{-1}$	$H_3O^{+1}$	$SiH^{-1**}$	$NH_3CH_2^{+1*}$
$Cl_2^{-1*}$	$PH_2^{+1}$	$H_3PCH_2^{+1*}$	$MgO$	$SiH_2^{-1*}$	$OH^{-1}$
$CN^{-1}$	$PH_2^{-1}$	$HF^{+1*}$	$NO^{-1**}$	$SiH_3^{-1}$	$SiO$
$CO^{+1*}$	$PO^{-1**}$	$NH^{-1*}$	$O_2^{-1*}$		

Diğer istatistiksel parametrelere göre eşik değerler altında kalan moleküllerin incelenmesi Tablo 29 ve Tablo 30'da listelenmiştir. Bu tablolardaki moleküllerde RMSE ve  $R^2$  parametrelerine göre sıralanan moleküller ile yaklaşık olarak aynı özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir.

ESP fit metodunun, tüm istatistiksel bulgular göz önüne alındığında en iyi sonucu verdiği tablolardan açıkça görülmektedir. Bu beklenen bir sonuçtur. Çünkü ab initio yöntemlerle hesaplanan ESP'den elde edilen atomik yükler tekrar ESP elde etmek için kullanılmıştır. Ancak bazı moleküllerin bu metotta dahi kötü sonuçlar verdiği görülmektedir. Buda metottan daha ziyade moleküllerin kendine has özelliklerinden kaynaklanan ESP hesaplama hatalarının olduğunu açıkça göstermektedir. Ortalama RMSE değerleri ve bunlara ait standart sapmalar diğer metotlara oranla ESP Fit ve İterasyonel Hirshfeld metotlarında önemli derecede düşüktür. Buda İterasyonel Hirshfeld metodunun ESP hesaplamadaki gücünün bir göstergesidir. Orijinal Hirshfeld ve Natürel popülasyon analiz metotlarının RMSE değerleri göz önüne alındığında kabul edilebilir sonuçlar verdiği gözlenirken Mulliken Popülasyon analiz metodunun ESP tahmin gücünün oldukça kötü olduğu ve bu amaçla kullanılmasının uygun olmadığı açıkça görülmektedir.

$R^2$  değerleri incelendiğinde farklı metotlar arasındaki yaklaşık ESP hesaplamasında doğruluk sıralaması, RMSE değerleri dikkate alınarak yapılan sıralama ile aynı doğrultuda olduğu görülmektedir. Yine beklendiği gibi en iyi sonuç ESP fit metodunda olurken, İterasyonel Hirshfeld metodu buna çok yakın bir sonuç göstermiştir. Orijinal Hirshfeld ve Natürel Popülasyon analiz yaklaşık ESP hesaplamasında kabul edilebilir olduğu ama Mulliken metodunun bu maksatla kullanılmasının tamamen yanlış sonuçlar ortaya çıkaracağı açıkça görülmektedir. Regresyon eşitliğine (Eşitlik 2.3) ait eğim ve orijinden sapma değerleri  $R^2$  ve RMSE değerlerini destekleyen sonuçlar ortaya koymuştur.

Tüm istatistiksel sonuçlar göz önüne alındığında ESP hesaplamada kullanılacak metotların doğruluk sırası ESP Fit Metodu, İterasyonel Hirshfeld Metodu, Orijinal Hirshfeld Metodu, Natürel Popülasyon Analiz ve Mulliken Popülasyon Analiz Metodu olarak sıralanabilir. Daha öncede belirtildiği üzere Mulliken Popülasyon Analizi Metodu ile elde edilen atomik yüklerin yaklaşık ESP hesaplamasında kullanılması oldukça kritik hatalara sebep olabileceği açıkça görülmektedir.

Tablo 7 RMSE ve  $R^2$  değerleri için sırasıyla sınır olarak alınan 0.01 ve 0.85 değerlerinin altında ve üstünde kalan molekül sayısını her bir metot için ayrı olarak listelenmiştir. Bu değerlerde daha önce verilen sonuçları desteklemektedir. Sınır değerler altında kalan moleküllerin ortak özellikleri üzerinde inceleme ileriki bölümlerde yapılmıştır.

Her bir istatistiksel parametre için korelasyonlar Tablo 8, 9, 10 ve 11'de verilmiştir. Tablo 8'e göre  $R^2$  değerleri için Orijinal Hirshfeld ve İterasyonel Hirshfeld metotları



arasındaki korelasyon beklendiği gibi oldukça yüksektir. Bunun manası,  $R^2$  değerleri aynı moleküller için yaklaşık olarak aynı değerdedir. Mulliken Metodu diğer metotların hiçbiri ile bir korelasyon göstermemektedir. ESP Fit metoduna en yakın korelasyon Orijinal Hirshfeld ve İterasyonel Hirshfeld metotlarında ortaya çıkmaktadır. Fakat RMSE değerleri için farklı metotların birbirleri ile olan korelasyonu  $R^2$  değerleri için bulunan korelasyondan göreceli olarak daha düşüktür. Buda gösteriyor ki, yüksek RMSE değerlerinde olduğu gibi düşük RMSE değerleri de tüm metotlar için aynı moleküllerde ortaya çıkmaktadır. Hangi moleküllerin yaklaşık ESP hesaplamasında iyi veya kötü sonuçlar verdiğini anlamak için RMSE değerlerinin ele alınması daha mantıklı görülmektedir.

Tablo 10 regresyon eşitliğinin eğimleri arasındaki korelasyonu göstermektedir ve burada da  $R^2$  değerleri için elde edilenle benzer olmakla birlikte daha düşük bir korelasyon ortaya çıkmaktadır. Tablo 11’de regresyon doğrusunun orijinden sapma miktarları arasındaki korelasyon gösterilmiş ve diğer korelasyon tablolarına oranla daha yüksek bir korelasyon görülmesine rağmen metotların yaklaşık ESP hesaplama gücünü tahmin etme açısından kıyaslanmasında çok fazla bir önem arz etmemektedir.

Beş farklı metot ile hesaplanan atomik yükler vasıtasıyla elde edilen ESP’nin Ab initio ESP ile karşılaştırılması sonucunda belirlenen istatistiksel parametrelerin tüm moleküller için dağılımları Bulgular kısmındaki şekillerde (Şekil 3 ile Şekil 8 arasında) gösterilmiştir. Şekil 4’deki  $R^2$  değerlerinin dağılımından açıkça görülebileceği gibi Mulliken ve NPA atomik yükleri ile hesaplanan ESP değerleri birçok molekül için oldukça kötü sonuçlar ortaya koymaktadır. ESP Fit metodu ile hesaplanan atomik yüklerin kullanılmasıyla elde edilen elektrostatik potansiyel, ab initio metot ile elde edilen elektrostatik potansiyellere en yakın sonucu verdiği için bu metot referans alınarak diğer metotlardaki sapma miktarları Şekil 5 ve Şekil 6’da gösterilmiştir. Bu şekiller aynı zamanda ESP Fit metodundan sapmanın moleküler düzeyde her bir metot için ayrı ayrı gösterimidir.

Mulliken metodu ile elde edilen atomik yüklerin ESP hesaplamada kullanılmasının ne kadar sakıncalı olabileceği bu grafiklerden açıkça görülebileceği gibi, İteratif Hirshfeld ve Orijinal Hirshfeld Metodu ile elde edilen atomik yüklerin ESP hesaplamadaki başarısı da açıkça görülmektedir.

RMSE değerlerinin set içindeki moleküller içindeki dağılımı her bir metot için ayrı olarak Şekil 7 ve Şekil 8'de gösterilmiştir. İteratif Hirshfeld Metodunun ESP hesaplamadaki başarısı bu grafiklerden açıkça görülmektedir.

#### 4.1.1. Atomik Yük Hesaplama Metotlarının Konformasyon Bağımlılığı

İlk bakışta dikkat çeken diğer bir özellik her metodun moleküler konformasyona bağımlılığıdır. Bulgular kısmında verilen Şekil 9'da  $C_7H_{14}O_5$  molekülünün farklı konformasyonlarının neredeyse aynı RMSE değerine sahipken Mulliken Metodunda molekülün konformasyonu ile RMSE değerlerinin önemli ölçüde değişerek dalgalandığı açıkça görülmektedir.  $C_7H_{14}O_5$  molekülünün  $R^2$  değerleri içinde yaklaşık olarak aynı durum gözlenmiştir.

Bulgular kısmındaki Şekil 11 ve 12'de bir aminoasit molekülü olan sistein için her bir metodun RMSE ve  $R^2$  değerleri için konformasyon bağımlılığı incelenmiş ve tamamıyla  $C_7H_{14}O_5$  molekülünün grafiklerine benzer bir grafik elde edilmiştir. Bu grafiklerden de Mulliken metodunun ESP hesaplamada ne derece başarısız olduğu açıkça görülmektedir. Ayrıca metodun başarısı arttıkça konformasyon bağımlılığının da azaldığı görülmüştür.

#### 4.1.2. Etan Molekülü Üzerinden Atomik Yüklerin Ayrıntılı İncelenmesi

$C_2H_6$  molekülündeki atomik yükleri daha detaylı incelemek için,  $R^2$  ve RMSE değerleri ile birlikte Tablo 13'de verilmiştir.  $C_3H_{12}$ ,  $C_6H_{14}$  moleküllerinde olduğu gibi iyi birer RMSE değerine sahip olmalarına rağmen  $R^2$  değerlerine bakıldığında oldukça kötü sonuçlar ortaya çıkarmaktadırlar. Mulliken metodu diğer bütün metotların tersine hidrojen atomu üzerine negatif, karbon atomu üzerine pozitif yük yüklemektedir. Ancak Mulliken metodu NPA, Orijinal Hirshfeld ve İterasyonel Hirshfeld Metotları ile aynı  $R^2$  değerine sahiptir. Bu molekül için ESP değerleri dikkate alınarak oluşturulan korelasyon katsayıları arasındaki ilişki Bulgular kısmındaki Tablo 13'de gösterilmiştir.

Etan molekülü üzerinde yapılan atomik yük incelemesi sonucu Mulliken metodu diğer atomik yük hesaplama metodları ile karşılaştırıldığında açıkça negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca ab initio metod ile kıyaslama yapılırsa sıfır korelasyon gösterdiği görülmektedir.

#### 4.2. EEM Parametrelerinden ESP ve Kısmi Atomik Yük Hesaplamaları

EEM parametrelerinin kalibrasyonu işlemi sırasında çok sayıda yerel minimum noktasının bulunması dolayısıyla uyumluluk fonksiyonun optimizasyonu çok zor ve zahmetli bir işlemdir. Ayrıca optimizasyon kalitesini arttırmak için başlangıç parametreleri seçilirken bilgisayar tarafından atanan yarı-rastgele sayıları 0 ile 1 arasında seçmek yerine 0 ile 1,8375 arasında seçilmiştir (0-1,8375 a.u  $\equiv$  0-50 eV). Ancak optimizasyon sırasında parametreler üzerinde herhangi bir sınırlama yapılmamıştır. Bu güne kadar literatürde verilen elektronegativite ve kimyasal sertlik parametreleri 0-50 eV aralığının dışına çıkmamıştır. Başlangıç parametrelerinin seçimi sırasında yapılan 10000 parametre seti üretme ve bunlar içinden en uygun başlangıç parametresini seçerek optimizasyonu başlatma uygulaması da basit bir Monte Carlo benzeri ön optimizasyon işlemi yaparak global minimumu bulma ihtimalini arttırmaktadır.

Bugüne kadar elde edilen kimyasal bilgi ve sezgilere göre bir elementin değişik valens durumuna göre veya çevresindeki atomların elektronegatiflik değerlerine bağlı olarak kısmi atomik yüklerinin farklı olacağı söylenebilir [106]. Daha iyi kısmi atomik yükler elde etmek için, elementler farklı hibridize durumlarına göre ayrılmış ve bu hibridize durumlar optimizasyon sırasında farklı element tiplerine karşılık geldikleri için birbirlerinden ayrı olarak parametrize edilmiştir.

Kalibrasyon işlemi uyumluluk fonksiyonundan da etkilenmektedir. Bu nedenle uyumluluk fonksiyonu seçimi önemlidir. Newton-Raphson metodu için kullanılan fonksiyon molekül sayısı ve grid nokta sayısı bağımlılığından dolayı konjuge gradient metodunda bu fonksiyon değiştirilmiş ve molekül sayısı bağımlılığı ortadan kaldırılmıştır.

EEM parametrelerinin veya molekül içerisindeki kısmi atomik yük dağılımının kuantum mekaniksel hesaplamalarda önemli bir yeri olan temel seti seçiminden etkilenip etkilenmediğini anlamak için kalibrasyon seti içerisindeki moleküllerin, DFT tabanlı ESP hesaplamalarında ve moleküllerin geometri optimizasyonu için değişik temel setleri kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Tablo 14, Tablo 15, Şekil 14 ve Şekil 15’de sırasıyla kullanılan temel setinin etkisi ve hibridizasyon durumlarının etkisi açıkça görülmektedir.

Son yıllarda Puranen ve arkadaşları [106] ile Liang ve arkadaşları [107] farklı optimizasyon teknikleri, farklı uyumluluk fonksiyonları ve farklı kalibrasyon setleri (molekülleri) kullanarak elementlerin hibridizasyon durumlarının EEM parametrelerinin üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Elde edilen parametreler bu çalışmalarda elde edilen

parametreler ile kıyaslandığında daha geniş bir veri aralığına dağıldığı görülmektedir. Bu çalışmada sunulan parametrelerin, EMM hesaplamalarının köşe taşları olarak kabul edilen Mortier ve Bultinck tarafından çok daha önce literatüre kazandırılan parametreler ile uyumlu olması ve değişik hibridizasyon durumları için daha geniş moleküllere uygulanabilirliği açısından dikkat çekici bir özelliğe sahiptir.

Tablo 16'dan görüldüğü gibi klor ve flor elementlerine ait etkin elektronegativite parametreleri kimyasal sezgilere dayalı beklentilerin dışında görülmektedir. Ayrıca azot elementine ait sp hibridize durumu temel set seçiminden oldukça etkilenmektedir.

Hibridizasyon durumlarının etkin elektronegativite değerlerinin sırası kimyasal sezgilere dayalı beklentilere uygun olarak sıralanmaktadır. Atomların hibrid durumlarındaki "s" karakteri arttıkça etkin elektronegativite değerlerinde buna paralel bir artış görülmektedir. Karbon atomu dikkate alındığında  $X^*(sp_C) > X^*(sp2_C) > X^*(sp3_C)$  şeklinde bir sıralama ortaya çıkmaktadır. Azot atomuna ait sp hibridize durumu bu kurala uymamaktadır.

Kalibrasyon seti içerisindeki tüm moleküllerde sadece ve sadece negatif kısmi yük taşıyan elementlerin etkin elektronegativite değerlerindeki değişim ( $\Delta X^*$ ) kimyasal sertlik değerlerinin zıt yöndeki değişimi ile Eşitlik 4 ve 5'e göre tam olarak karşılanmaktadır. Oksijen, azot, flor ve klor elementlerinde etkin elektronegativite değeri ne kadar büyükse etkin kimyasal sertlik değeri de aynı oranda büyümektedir. Bu nedenle kalibrasyon seti içindeki moleküllerin seçimi önemlidir.

Bu etki göz önüne alınarak, konjuge gradient optimizasyon yöntemi ile yapılan parametrisasyon işleminde iki farklı molekül seti kullanılmıştır. Bunlardan ilki organik moleküllerden oluşan bir molekül seti diğeri ise daha çok ihtiyaç duyulan biomoleküler sistemlerde kullanılacak aminoasit molekül setidir. İkinci molekül setinde tüm aminoasitler kullanılmamış bir kısmı validasyon testi için kalibrasyon dışında bırakılmıştır.

Fenilalanin aminoasitinde hidrojen bağları bulunması ve konformasyon değiştiğinde bu hidrojen bağlarının değişmesi sebebiyle EEM parametrelerinin konformasyon bağımlılığı artmakta ve bir konformasyon için elde edilen EEM parametreleri diğer konformasyonların ESP hesaplaması için kullanıldığında çok iyi sonuçlar vermemektedir.

ESP hesaplamasında konformasyon bağımlılığını azaltmak için EEM kalibrasyonunda tüm molekül konformasyonları birlikte parametre optimizasyonu yapıldığında elde edilen parametreler kullanılarak her bir konformasyon için yeniden

yaklaşık ESP hesaplaması yapıldığında, hidrojen bağından kaynaklanan hatanın azaldığı Şekil 20’de açıkça görülmektedir.

Aminoasit moleküllerinin genişletilmiş atom tipleri ile elde edilen EEM parametrelerinin konformasyon bağımlılığı olmaması ve biyomoleküler hesaplamalarda tüm atom çeşitlerinin çevre atomlarını da dikkate alması bakımından oldukça kullanışlı olacaktır. Bunu validasyon işleminde daha açık bir şekilde görmek mümkündür.

Kalibrasyon molekülleri içinde olmadığı halde hem moleküler ESP hem de kısmi atomik yük açısından incelendiğinde 7 aminoasit molekülünde oldukça başarılı bir şekilde temsil edildiği grafiklerden ve istatikselsel sonuçlardan anlaşılmaktadır.

EEE parametreleri ile hesaplanan ESP ve kısmi atomik yüklerin ab initio karşılıkları ile yapılan istatikselsel analizinden oldukça iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Ancak parametrelerin geniş bir aralıkta dağıldığı ve kalibre edildiği molekül setine bağımlı olduğu görülmektedir. Buda kullanım amacına yönelik olarak parametre seçiminin gerekliliğini göstermektedir.

Genişletilmiş atom tipleri kullanıldığında istatikselsel sonuçlarda önemli derecede iyileşmeler olduğu aşikârdır. Bu göstermektedir ki atomik yük hesaplamalarında atomik çevrenin önemi oldukça fazladır.

## 5. ÖNERİLER

QSAR çalışmaları ve kimyasal reaktivite hesaplamalarında İteratif Hirshfeld metodu kısmi atomik yük yanında diğer atomik tabanlı reaktivite indislerinin hesaplanmasında kullanılabilir. Ancak bu metodun yüksek hesaplama maliyeti gerektiren dalga fonksiyonu veya yoğunluk fonksiyonu gerektirmesi göz önüne alındığında çok büyük moleküler sistemler için kullanılmasında sorun teşkil edebilir. ESP Fit metodu da aynı şekilde kısmi atomik yük hesaplamasında ve ESP tahmin etme için kullanılabilir olmasına karşın yine çok büyük moleküler sistemler için ab initio ESP hesaplama problemi ile karşılaşılacaktır.

Uygun şekilde kalibre edilmiş EEM parametrelerinin atomik yük veya ESP hesaplanmasında kullanılması hesaplama zamanı ve doğruluk açısından oldukça kullanışlıdır. Ancak EEM parametrelerinin uygun bir molekül seti ile kalibre edilmiş olması gerekmektedir. EEM parametrelerini kullanılacağı moleküller ile kalibrasyon sırasında kullanılan moleküllerin birbirlerine benzer özelliklerde olması, hesaplanan ESP veya kısmi atomik yüklerin doğruluğu açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın ikinci kısmında organik moleküller ve aminoasit molekülleri olmak üzere iki çeşit kalibrasyon molekülleri kullanılmıştır. Hesabı yapılacak molekül tipine göre burada elde edilen parametrelerden uygun olanının kullanılması sonuçların doğruluğu açısından önemlidir. Özellikle aminoasit molekülleri kullanılarak elde edilen EEM parametrelerinin protein-protein etkileşimi, ilaç-protein etkileşimi ve enzim-substrat etkileşimi gibi çok büyük moleküler sistemleri içeren biomoleküler modelleme çalışmalarında hesaplama zamanı ve doğruluk açısından oldukça kullanışlı olacağı görülmektedir.

Sonuç olarak QSAR ve kimyasal reaktivite çalışmalarında oldukça önemli bir yere sahip olan atomik yük ve elektrostatik potansiyel tabanlı tanımlayıcılar için birçok çalışmada kullanılmakta olan Mulliken atomik yükleri ve NPA atomik yüklerinin hesapsal hatalar oluşturacağı, ESP Fit, Hirshfeld ve İteratif Hirshfeld metotları kullanılmasının hesaplama zamanı açısından büyük sistemlere uygulanmasında zorluklarla karşılaşılacağı görülmektedir. Bu nedenle uygun moleküllerle kalibre edilmiş, atomik çevreyi de dikkate alan ve moleküler konformasyondan bağımsız EEM tabanlı atomik yüklerin kullanılması önerilmektedir. Özellikle aminoasit molekül seti ile elde edilmiş genişletilmiş atom tiplerine ait EEM parametreleri kullanılarak elde edilecek atomik yüklerin ve elektrostatik

potansiyel değerlerinin biyomoleküler sistemlerin hesaplarında kullanılması uygun olacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Damme, S. V., Quantum Chemistry in Qsar, Doktora Tezi, UGENT, Faculty of Science, Department of Inorganic and Physical Chemistry, GENT, 2009.
2. Ostlund, A., Modern Quantum Chemistry Introduction to Advanced Electronic Structure Theory, Dover, New York, 1996.
3. Bredow, T., Semiempirical Methods, ChemInform, 35,28 (2004) 29-55.
4. Parr, R. G., Density Functional Theory, Annual Review of Physical Chemistry, 34,1 (1983) 631-656.
5. Hohenberg, P. ve Kohn, W., Inhomogeneous Electron Gas, Physical Review, 136,3B (1964) B864.
6. Kohn, W. ve Sham, L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Physical Review, 140,4A (1965) A1133.
7. Hohenberg, P. C., Kohn, W. ve Sham, L. J., The Beginnings and Some Thoughts on the Future, Advances in Quantum Chemistry, 21 (1990) 7-26.
8. Ayers, P. W. ve Yang, W., Density-Functional Theory, ChemInform, 35,28 (2004) 89-118.
9. Karelson, M., Lobanov, V. S. ve Katritzky, A. R., Quantum Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, Chemical Reviews, 96,3 (1996) 1027-1044.
10. Famini, G. R. ve Wilson, L. Y., Linear Free Energy Relationships Using Quantum Mechanical Descriptors, Reviews in Computational Chemistry, (2003) 211-255.
11. Gasteiger, J. ve Marsili, M., A New Model for Calculating Atomic Charges in Molecules, Tetrahedron Letters, 19,34 (1978) 3181-3184.
12. Gasteiger, J. ve Marsili, M., Iterative Partial Equalization of Orbital Electronegativity a Rapid Access to Atomic Charges, Tetrahedron, 36,22 (1980) 3219-3228.
13. Mulliken, R. S., Electronic Population Analysis on Lcao[Single Bond]Mo Molecular Wave Functions. I, The Journal of Chemical Physics, 23,10 (1955) 1833-1840.
14. Mulliken, R., Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. II. Overlap Populations, Bond Orders, and Covalent Bond Energies, Journal of Chemical Physics, 23,10 (1955) 1841-1846.



15. Mulliken, R. S., Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. III. Effects of Hybridization on Overlap and Gross AO Populations, Journal of Chemical Physics, 23 (1955) 2338-2342.
16. Mulliken, R., Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. IV. Bonding and Antibonding in LCAO and Valence-Bond Theories, Journal of Chemical Physics, 23,12 (1955) 2343-2347.
17. Clare, B. W. ve Supuran, C. T., Carbonic Anhydrase Activators. 3: Structure-Activity Correlations for a Series of Isozyme II Activators, J Pharm Sci, 83,6 (1994) 768-73.
18. Cartier, A. ve Rivail, J. L., Electronic Descriptors in Quantitative Structure Activity Relationships, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 1,4 (1987) 335-347.
19. Ordorica, M. A. V., Velázquez, M. L. M., Ordorica, J. G. V., Escobar, J. L. V. ve Lehmann, P. A. F., A Principal Component and Cluster Significance Analysis of the Antiparasitic Potency of Praziquantel and Some Analogues, Quantitative Structure-Activity Relationships, 12,3 (1993) 246-250.
20. Kikuchi, O., Systematic Qsar Procedures with Quantum Chemical Descriptors, Quantitative Structure-Activity Relationships, 6,4 (1987) 179-184.
21. Sotomatsu, T., Murata, Y. ve Fujita, T., Correlation Analysis of Substituent Effects on the Acidity of Benzoic Acids by the Aml Method, Journal of Computational Chemistry, 10,1 (1989) 94-98.
22. Lewis, D. F., Lake, B. G., Ioannides, C. ve Parke, D. V., Inhibition of Rat Hepatic Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Activity by a Series of 7-Hydroxy Coumarins: Qsar Studies, Xenobiotica, 24,9 (1994) 829-38.
23. Breneman, C. M. ve Rhem, M., Qsqr Analysis of HPLC Column Capacity Factors for a Set of High-Energy Materials Using Electronic Van Der Waals Surface Property Descriptors Computed by Transferable Atom Equivalent Method, Journal of Computational Chemistry, 18,2 (1997) 182-197.
24. Clare, B. W. ve Supuran, C. T., Semi-Empirical Atomic Charges and Dipole Moments in Hypervalent Sulfonamide Molecules: Descriptors in QSAR Studies, Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 428,1-3 (1998) 109-121.
25. Sklenar, H. ve Jäger, J., Molecular Structure-Biological Activity Relationships on the Basis of Quantum Chemical Calculations, International Journal of Quantum Chemistry, 16,3 (1979) 467-484.
26. Tuppurainen, K., Lotjonen, S., Laatikainen, R., Vartiainen, T., Maran, U., Strandberg, M. ve Tamm, T., About the Mutagenicity of Chlorine Substituted Furanones and Halopropenals. A QSAR Study Using Molecular Orbital Indices, Mutat Res, 247,1 (1991) 97-102.

27. Klopman, G. ve Iroff, L. D., Calculation of Partition Coefficients by the Charge Density Method, Journal of Computational Chemistry, 2,2 (1981) 157-160.
28. Osmialowski, K., Halkiewicz, J., Radecki, A. ve Kaliszan, R., Quantum Chemical Parameters in Correlation Analysis of Gas Liquid Chromatographic Retention Indices of Amines, Journal of Chromatography A, 346,(1985) 53-60.
29. Bodor, N., Gabanyi, Z. ve Wong, C. K., A New Method for the Estimation of Partition Coefficient, Journal of the American Chemical Society, 111,11 (1989) 3783-3786.
30. Fricke, B., On the Correlation between Electric Polarizabilities and the Ionization Potential of Atoms J. Chem. Phys., 84, 2 (1986) 862-866.
31. Kohn, W., Becke, A. D. ve Parr, R. G., Density Functional Theory of Electronic Structure, The Journal of Physical Chemistry, 100,31 (1996) 12974-12980.
32. Politzer, P., A Relationship between the Charge Capacity and the Hardness of Neutral Atoms and Groups, The Journal of Chemical Physics, 86,2 (1987) 1072-1073.
33. Berkowitz, M. ve Parr, R. G., Molecular Hardness and Softness, Local Hardness and Softness, Hardness and Softness Kernels, and Relations among These Quantities, The Journal of Chemical Physics, 88,4 (1988) 2554-2557.
34. Sjoberg, P., Murray, J. S., Brinck, T. ve Politzer, P., Average Local Ionization Energies on the Molecular Surfaces of Aromatic Systems as Guides to Chemical Reactivity, Canadian Journal of Chemistry, 68,8 (1990) 1440-1443.
35. Haeberlein, M., Murray, J. S., Brinck, T. ve Politzer, P., Calculated Electrostatic Potentials and Local Surface Ionization Energies of Para-Substituted Anilines as Measures of Substituent Effects, Canadian Journal of Chemistry, 70,8 (1992) 2209-2214.
36. Koopmans, T., T. Koopmans, Ordering of Wave Functions and Eigenenergies to the Individual Electrons of an Atom (Über Die Zuordnung Von Wellenfunktionen Und Eigenwerten Zu Den Einzelnen Elektronen Eines Atoms), Physica, 1,1-6 (1934) 104-113.
37. Ghosh, S. K., Berkowitz, M. ve Parr, R. G., Transcription of Ground-State Density-Functional Theory into a Local Thermodynamics, Proc Natl Acad Sci U S A, 81,24 (1984) 8028-31.
38. Nagy, A., Parr, R. G. ve Liu, S., Local Temperature in an Electronic System, Phys Rev A, 53,5 (1996) 3117-3121.
39. Gal, T. ve Nagy, A., Local Temperature in Molecules, Molecular Physics, 91,5 (1997) 873-880.

40. Geerlings, P., De Proft, F. ve Langenaeker, W., Conceptual Density Functional Theory, Chemical Reviews, 103,5 (2003) 1793-873.
41. Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M. ve Palke, W. E., Electronegativity - Density Functional Viewpoint, Journal of Chemical Physics, 68,8 (1978) 3801-3807.
42. Mulliken, R., A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities, Journal of Chemical Physics, 2,11 (1934) 782-793.
43. Parr, R. G. ve Bartolotti, L. J., Some Remarks on the Density Functional Theory of Few-Electron Systems, The Journal of Physical Chemistry, 87,15 (1983) 2810-2815.
44. Bultinck, P. ve Carbó-Dorca, R., A Mathematical Discussion on Density and Shape Functions, Vector Semispaces and Related Questions, Journal of Mathematical Chemistry, 36,2 (2004) 191-200.
45. Ayers, P. W., Density Per Particle as a Descriptor of Coulombic Systems, Proc Natl Acad Sci U S A, 97,5 (2000) 1959-64.
46. De Proft, F., Ayers, P. W., Sen, K. D. ve Geerlings, P., On the Importance of the "Density Per Particle" (Shape Function) in the Density Functional Theory, Journal of Chemical Physics, 120,21 (2004) 9969-73.
47. Parr, R. G. ve Pearson, R. G., Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity, Journal of the American Chemical Society, 105,26 (1983) 7512-7516.
48. Yang, W. ve Parr, R. G., Hardness, Softness, and the Fukui Function in the Electronic Theory of Metals and Catalysis, Proc Natl Acad Sci U S A, 82,20 (1985) 6723-6726.
49. Parr, R. G., Szentpály, L. v. ve Liu, S., Electrophilicity Index, Journal of the American Chemical Society, 121,9 (1999) 1922-1924.
50. Perdew, J. P., Parr, R. G., Levy, M. ve Balduz, J. L., Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy, Phys Rev Lett, 49,23 (1982) 1691-1694.
51. Zhang, Y. ve Yang, W., Perspective on "Density-Functional Theory for Fractional Particle Number: Derivative Discontinuities of the Energy", Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), 103,3 (2000) 346-348.
52. Yang, W., Zhang, Y. ve Ayers, P. W., Degenerate Ground States and a Fractional Number of Electrons in Density and Reduced Density Matrix Functional Theory, Phys Rev Lett, 84,22 (2000) 5172-5175.

53. Ayers, P. W. ve Levy, M., Perspective on “Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity”, Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), 103,3 (2000) 353-360.
54. Ayers, P. W. ve Parr, R. G., Variational Principles for Describing Chemical Reactions: The Fukui Function and Chemical Hardness Revisited, Journal of the American Chemical Society, 122,9 (2000) 2010-2018.
55. Morell, C., Grand, A. ve Toro-Labbé, A., New Dual Descriptor for Chemical Reactivity, The Journal of Physical Chemistry A, 109,1 (2004) 205-212.
56. Yang, W. ve Mortier, W. J., The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines, Journal of the American Chemical Society, 108,19 (1986) 5708-5711.
57. Lee, C., Yang, W. ve Parr, R. G., Local Softness and Chemical Reactivity in the Molecules CO, SCN<sup>-</sup> and H<sub>2</sub>CO, Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 163 (1988) 305-313.
58. Bultinck, P., Van Alsenoy, C., Ayers, P. W. ve Carbo-Dorca, R., Critical Analysis and Extension of the Hirshfeld Atoms in Molecules, The Journal of Chemical Physics, 126,14 (2007) 144111-9.
59. Klopman, G., Chemical Reactivity and the Concept of Charge and Frontier Controlled Reactions, Journal of the American Chemical Society, 90,2 (1968) 223-234.
60. Chattaraj, P. K., Lee, H. ve Parr, R. G., HSAB Principle, Journal of the American Chemical Society, 113,5 (1991) 1855-1856.
61. Mendez, F. ve Gazquez, J. L., Chemical Reactivity of Enolate Ions: The Local Hard and Soft Acids and Bases Principle Viewpoint, Journal of the American Chemical Society, 116,20 (1994) 9298-9301.
62. Roy, R. K., Krishnamurti, S., Geerlings, P. ve Pal, S., Local Softness and Hardness Based Reactivity Descriptors for Predicting Intra and Intermolecular Reactivity Sequences: Carbonyl Compounds, The Journal of Physical Chemistry A, 102,21 (1998) 3746-3755.
63. Roy, R. K., de Proft, F. ve Geerlings, P., Site of Protonation in Aniline and Substituted Anilines in the Gas Phase: A Study Via the Local Hard and Soft Acids and Bases Concept, The Journal of Physical Chemistry A, 102,35 (1998) 7035-7040.

64. Fuentealba, P. ve Parr, R., Higher Order Derivatives in Density Functional Theory, Especially the Hardness Derivative  $\partial\eta/\partial N$ , Journal of Chemical Physics, 94,8 (1991) 5559-5564.
65. Politzer, P. ve Murray, J. S., The Fundamental Nature and Role of the Electrostatic Potential in Atoms and Molecules, Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation and Modeling (Theoretica Chimica Acta), 108,3 (2002) 134-142.
66. Narayszabo, G. ve Ferenczy, G. G., Molecular Electrostatics, Chemical Reviews, 95,4 (1995) 829-847.
67. Breneman, C. M. ve Martinov, M., The Use of Electrostatic Potential Fields in QSAR and QSPR, Theoretical and Computational Chemistry, 3 (1996) 143-179.
68. Bader, R. F. W., Atoms in Molecules : A Quantum Theory, Corrected paperback ed, Clarendon Press, Oxford, 1994.
69. Mulliken, R. S., Criteria for Construction of Good Self-Consistent-Field Molecular Orbital Wave Functions, and Significance of LCAO-MO Population Analysis, Journal of Chemical Physics, 36,12 (1962) 3428-3439.
70. Singh, U. C. ve Kollman, P. A., An Approach to Computing Electrostatic Charges for Molecules, Journal of Computational Chemistry, 5,2 (1984) 129-145.
71. Reed, A. E., Weinstock, R. B. ve Weinhold, F., Natural Population Analysis, The Journal of Chemical Physics, 83,2 (1985) 735-746.
72. Chirlian, L. E. ve Francl, M. M., Atomic Charges Derived from Electrostatic Potentials: A Detailed Study, Journal of Computational Chemistry, 8,6 (1987) 894-905.
73. Besler, B. H., Jr., K. M. M. ve Kollman, P. A., Atomic Charges Derived from Semiempirical Methods, Journal of Computational Chemistry, 11,4 (1990) 431-439.
74. Breneman, C. M. ve Wiberg, K. B., Determining Atom-Centered Monopoles from Molecular Electrostatic Potentials. The Need for High Sampling Density in Formamide Conformational Analysis, Journal of Computational Chemistry, 11,3 (1990) 361-373.
75. Bayly, C. I., Cieplak, P., Cornell, W. ve Kollman, P. A., A Well-Behaved Electrostatic Potential Based Method Using Charge Restraints for Deriving Atomic Charges: The RESP Model, The Journal of Physical Chemistry, 97,40 (1993) 10269-10280.
76. Sigfridsson, E. ve Ryde, U., Comparison of Methods for Deriving Atomic Charges from the Electrostatic Potential and Moments, Journal of Computational Chemistry, 19,4 (1998) 377-395.

77. Swart, M., Duijnen, P. T. v. ve Snijders, J. G., A Charge Analysis Derived from an Atomic Multipole Expansion, Journal of Computational Chemistry, 22,1 (2001) 79-88.
78. Hinsen, K. ve Roux, B., A Potential Function for Computer Simulation Studies of Proton Transfer in Acetylacetone, Journal of Computational Chemistry, 18,3 (1997) 368-380.
79. Rappe, A. K. ve Goddard, W. A., Charge Equilibration for Molecular Dynamics Simulations, The Journal of Physical Chemistry, 95,8 (1991) 3358-3363.
80. Coppens, P., Electron Density from X-Ray Diffraction, Annual Review of Physical Chemistry, 43,1 (1992) 663-692.
81. Politzer, P. ve Mulliken, R. S., Comparison of Two Atomic Charge Definitions, as Applied to the Hydrogen Fluoride Molecule, The Journal of Chemical Physics, 55,10 (1971) 5135-5136.
82. Pearlman, D. A. ve Kim, S.-H., Determinations of Atomic Partial Charges for Nucleic Acid Constituents from X-Ray Diffraction Data. I. 2prime-Deoxycytidine-5prime-Monophosphate, Biopolymers, 24,2 (1985) 327-357.
83. Löwdin, P.O., On the Nonorthogonality Problem, Advances in Quantum Chemistry, 5 (1970) 185-199.
84. Hirshfeld, F. L., Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities, Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), 44,2 (1977) 129-138.
85. Reed, A. E., Curtiss, L. A. ve Weinhold, F., Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor-Acceptor Viewpoint, Chemical Reviews, 88,6 (1988) 899-926.
86. Bader, R. F. W., Atoms in Molecules : A Quantum Theory, Clarendon Press, Oxford, 1990.
87. Wiberg, K. B. ve Rablen, P. R., Comparison of Atomic Charges Derived Via Different Procedures, Journal of Computational Chemistry, 14,12 (1993) 1504-1518.
88. Goerigk, L. ve Grimme, S., A General Database for Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions - Assessment of Common and Reparameterized (META-GGA) Density Functionals, Journal of Chemical Theory and Computation, 6,1 (2010) 107-126.

89. M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT., Gaussian 03, Revision C.02, (2004)
90. Bultinck, P., Langenaeker, W., Lahorte, P., De Proft, F., Geerlings, P., Waroquier, M. ve Tollenaere, J. P., The Electronegativity Equalization Method I: Parametrization and Validation for Atomic Charge Calculations, The Journal of Physical Chemistry A, 106,34 (2002) 7887-7894.
91. Bultinck, P., Langenaeker, W., Lahorte, P., De Proft, F., Geerlings, P., Van Alsenoy, C. ve Tollenaere, J. P., The Electronegativity Equalization Method II: Applicability of Different Atomic Charge Schemes, The Journal of Physical Chemistry A, 106,34 (2002) 7895-7901.
92. Bultinck, P., Vanholme, R., Popelier, P. L. A., De Proft, F. ve Geerlings, P., High-Speed Calculation of Atom Charges through the Electronegativity Equalization Method, The Journal of Physical Chemistry A, 108,46 (2004) 10359-10366.
93. Menegon, G., Shimizu, K., Farah, J. P. S., Dias, L. G. ve Chaimovich, H., Parameterization of the Electronegativity Equalization Method Based on the Charge Model 1, Physical Chemistry Chemical Physics, 4,24 (2002) 5933-5936.
94. Berente, I., Czinki, E. ve Naray-Szabo, G., A Combined Electronegativity Equalization and Electrostatic Potential Fit Method for the Determination of Atomic Point Charges, J Comput Chem, 28,12 (2007) 1936-42.
95. Kelley, C. T., Line Search Methods and the Armijo Rule, SIAM, (1999), 40-52.
96. Snoek, L. C., Robertson, E. G., Kroemer, R. T. ve Simons, J. P., Conformational Landscapes in Amino Acids: Infrared and Ultraviolet Ion-Dip Spectroscopy of Phenylalanine in the Gas Phase, Chemical Physics Letters, 321,1-2 (2000) 49-56.
97. Ramaekers, R., Pajak, J., Rospenk, M. ve Maes, G., Matrix-Isolation FT-IR Spectroscopic Study and Theoretical DFT(B3LYP)/6-31 ++ G\*\* Calculations of the Vibrational and Conformational Properties of Tyrosine, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 61,7 (2005) 1347-1356.

98. Van Damme, S., Bultinck, P. ve Fias, S., Electrostatic Potentials from Self-Consistent Hirshfeld Atomic Charges, Journal of Chemical Theory and Computation, 5,2 (2009) 334-340.
99. Nistor, R. A., Polihronov, J. G., Muser, M. H. ve Mosey, N. J., A Generalization of the Charge Equilibration Method for Nonmetallic Materials, Journal of Chemical Physics, 125,9 (2006)
100. Mortier, W. J., Van Genechten, K. ve Gasteiger, J., Electronegativity Equalization: Application and Parametrization, Journal of the American Chemical Society, 107,4 (1985) 829-835.
101. Verstraelen, T., Bultinck, P., Van Speybroeck, V., Ayers, P. W., Van Neck, D. ve Waroquier, M., The Significance of Parameters in Charge Equilibration Models, Journal of Chemical Theory and Computation, 7,6 (2011) 1750-1764.
102. Verstraelen, T., Van Speybroeck, V. ve Waroquier, M., The Electronegativity Equalization Method and the Split Charge Equilibration Applied to Organic Systems: Parametrization, Validation, and Comparison, Journal of Chemical Physics, 131,4 (2009)
103. Mortier, W. J., Ghosh, S. K. ve Shankar, S., Electronegativity-Equalization Method for the Calculation of Atomic Charges in Molecules, Journal of the American Chemical Society, 108,15 (1986) 4315-4320.
104. Verstraelen, T., Pauwels, E., De Proft, F., Van Speybroeck, V., Geerlings, P. ve Waroquier, M., Assessment of Atomic Charge Models for Gas-Phase Computations on Polypeptides, Journal of Chemical Theory and Computation, 8,2 (2012) 661-676.
105. Verstraelen, T., Sukhomlinov, S. V., Van Speybroeck, V., Waroquier, M. ve Smirnov, K. S., Computation of Charge Distribution and Electrostatic Potential in Silicates with the Use of Chemical Potential Equalization Models, Journal of Physical Chemistry C, 116,1 (2012) 490-504.
106. Puranen, J. S., Vainio, M. J. ve Johnson, M. S., Accurate Conformation-Dependent Molecular Electrostatic Potentials for High-Throughput in Silico Drug Discovery, J Comput Chem, 31,8 (2009) 1722-1732.
107. Ouyang, Y., Ye, F. ve Liang, Y., A Modified Electronegativity Equalization Method for Fast and Accurate Calculation of Atomic Charges in Large Biological Molecules, Physical Chemistry Chemical Physics, 11,29 (2009) 6082-6089.



## 7. EKLER

**Ek 1. Parametrizasyon işleminde kullanılan uyumluluk fonksiyonları ile bunların 1. ve 2. dereceden türevlerinin analitik hesaplamaları**

Newton-Raphson yöntemimde kullanılan fonksiyon ile birinci ve ikinci türevleri

$$f = \sum_{p=1}^{Km} \left[ \sum_i^{Nm} \frac{[H^{-1} \times X]_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right]^2$$

a) Kimyasal sertlik parametresine göre birinci dereceden kısmi türev

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_m}{\partial \eta_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left[ \sum_p^{Km} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right] \\ &= \sum_p^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left[ \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right]^2 \\ &= \sum_p^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} (B)^2 \\ &= \sum_p^{Km} 2B * \left( \frac{\partial B}{\partial \eta_\alpha} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial B}{\partial \eta_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right) \\ &= \sum_i^{Nm} \frac{1}{|Rp - Ri|} \left[ \left( -H_m^{-1} * \frac{\partial H}{\partial \eta_\alpha} * H_m^{-1} \right) * X_m \right]_i \\ &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha} = \sum_p^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$GH1 = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

**Ek-1'in devamı**

$$GH2 = \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$B(p) = \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1}X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp)$$

b) Elektronegativite parametresine göre birinci dereceden kısmi türev:

$$\frac{\partial f_m}{\partial X_\alpha} = \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left[ \sum_P^{Km} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1}X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]$$

$$= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left[ \sum_i^{Nm} \left( \frac{(H_m^{-1}X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]$$

$$= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial X_\alpha} (B)^2$$

$$= \sum_P^{Km} 2B * \frac{\partial B}{\partial X_\alpha}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial B}{\partial X_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1}X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right) \\ &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f}{\partial X_\alpha} = \left[ \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$GX1 = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$GX2 = \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

**Ek-1'in devamı**

İkinci dereceden türevler:

c) Hessian matrisinin 4. bölge elemanları:

$$\frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial X_\beta} = \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left[ \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$T = \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial T}{\partial X_\beta} = \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left( \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right)$$

$$= 2 \sum_P^{Km} \frac{\partial B}{\partial X_\beta} \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$= 2 \sum_P^{Km} \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\ \left. * \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$= 2 \sum_P^{Km} \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \left[ \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} * \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

d) Hessian matrisinin 1. bölge elemanları

$$\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial \eta_\beta} = \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ = \frac{\partial D}{\partial \eta_\beta}$$

$$\frac{\partial D}{\partial \eta_\beta} = \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ = \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} [2B * E] \\ = 2 \sum_P^{Km} E \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} + B \frac{\partial E}{\partial \eta_\beta}$$

**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
\frac{\partial E}{\partial \eta_\beta} &= \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left( \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \right] \\
&= \left[ -2 \sum_i^{Nm} \left( \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{\delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} X_n \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} (H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}) \right) \right] \\
&= -2 \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \left[ \frac{\partial H_{iz}^{-1}}{\partial \eta_\beta} H_{zn}^{-1} + \frac{\partial H_{zn}^{-1}}{\partial \eta_\beta} H_{iz}^{-1} \right]
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial H_{iz}^{-1}}{\partial \eta_\beta} = \sum_t^{Nm} (-2H_{it}^{-1}H_{tz}^{-1} \delta(\text{typ}(t) \equiv \text{typ}(\beta)))$$

$$\frac{\partial H_{zn}^{-1}}{\partial \eta_\beta} = \sum_u^{Nm} (-2H_{zu}^{-1}H_{un}^{-1} \delta(\text{typ}(u) \equiv \text{typ}(\beta)))$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial \eta_\beta} &= 2 \sum_P^{Km} E \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \\
&\quad + \left[ B * \left[ -2 \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right] \right] \\
&\quad * \left[ \sum_t^{Nm} (-2H_{it}^{-1}H_{tz}^{-1} \delta(\text{typ}(t) \equiv \text{typ}(\beta))) H_{zn}^{-1} \right] \\
&\quad + \left[ \sum_u^{Nm} (-2H_{zu}^{-1}H_{un}^{-1} \delta(\text{typ}(u) \equiv \text{typ}(\beta))) H_{iz}^{-1} \right]
\end{aligned}$$

$$E = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$B(p) = \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1}X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp)$$

**Ek-1'in devamı**

e) Hessian matrisinin 2. bölge elemanları

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\
&= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\
&= 2 \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} [BC] \\
&= 2 \sum_P^{Km} \left[ \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} C + B \frac{\partial C}{\partial \eta_\beta} \right] \\
C &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
\frac{\partial C}{\partial \eta_\beta} &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left( \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \\
&= \sum_i^{Nm} \left( \sum_n^{Nm} \frac{\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} (-H^{-1})_{in} \right) \\
&= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \left( -(-H^{-1} \frac{\partial H}{\partial \eta_\beta} H^{-1}) \right)_{in} \\
&= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \left( \frac{2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)) * \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right) \\
\frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|}
\end{aligned}$$

**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} = & 2 \sum_P^{Km} \left[ \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right] \right. \\ & * \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ & + \left[ \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right] \\ & * \left. \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \left( \frac{2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)) * \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right) \right] \right] \end{aligned}$$

f) Hessian matrisinin 3. bölge elemanları

$$\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial X_\beta} = \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left[ \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$\begin{aligned} &= 2 \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial X_\beta} (BE) \\ &= 2 \sum_P^{Km} E \frac{\partial B}{\partial X_\beta} + B \frac{\partial E}{\partial X_\beta} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\ \frac{\partial E}{\partial X_\beta} &= \left[ \sum_i^{Nm} \left( \frac{1}{|Rp - Ri|} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{\partial}{\partial X_\beta} (H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))) \right) \right] \\ &= \left[ \sum_i^{Nm} \left( \frac{1}{|Rp - Ri|} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)) \frac{\partial}{\partial X_\beta} (X_n) \right) \right] \\ &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \frac{H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)) * -\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta))}{|Rp - Ri|} \\ \frac{\partial B}{\partial X_\beta} &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \end{aligned}$$

## Ek-1'in devamı

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial X_\beta} = & 2 \sum_p^{Km} \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ & * \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ & + \left[ \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right] \\ & * \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \frac{H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)) * -\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta))}{|Rp - Ri|} \right] \end{aligned}$$

Konjuge gradient yönteminde kullanılan fonksiyon ile birinci türevi

$$F = \sum_m^s f_m = \sum_m^s \left[ \frac{1}{K_m} \sum_p^K \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{Rp - Ri} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]^{1/2}$$

a) Kimyasal sertlik parametresine göre birinci dereceden kısmi türev:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left( \sum_m^s f_m \right) = \sum_m^s \frac{\partial f_m}{\partial \eta_\alpha} \\ \frac{\partial f_m}{\partial \eta_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left[ \frac{1}{K_m} \sum_p^K \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]^{1/2} \\ &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} (A)^{1/2} \\ &= \frac{1}{2} A^{-1/2} \cdot \frac{\partial A}{\partial \eta_\alpha} \\ \frac{\partial A}{\partial \eta_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left( \frac{1}{K_m} \sum_p^K \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right) \\ &= \frac{1}{K_m} \sum_p^K \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left[ \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right]^2 \\ &= \frac{1}{K_m} \sum_p^K \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} (B)^2 \\ &= \frac{1}{K_m} \sum_p^K 2B * \left( \frac{\partial B}{\partial \eta_\alpha} \right) \end{aligned}$$

**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
\frac{\partial B}{\partial \eta_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\alpha} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right) \\
&= \sum_i^{Nm} \frac{1}{|Rp - Ri|} \left[ \left( -H_m^{-1} * \frac{\partial H}{\partial \eta_\alpha} * H_m^{-1} \right) * X_m \right]_i \\
&= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha} &= \sum_m^s \frac{1}{2} A^{-1/2} \frac{1}{K_m} \sum_p^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha} &= \sum_m^s \frac{A^{-1/2}}{K_m} \sum_p^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
GH1 &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
GH2 &= \sum_p^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
A &= \frac{1}{K_m} \sum_p^{Km} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \\
B(p) &= \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp)
\end{aligned}$$

b) Elektronegativite parametresine göre birinci dereceden kısmi türev:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial X_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left( \sum_m^s f_m \right) = \sum_m^s \frac{\partial f_m}{\partial X_\alpha} \\
\frac{\partial f_m}{\partial X_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left[ \frac{1}{K_m} \sum_p^{Km} \left( \sum_i^{Nm} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \\
&= \frac{\partial}{\partial X_\alpha} (A)^{1/2} \\
&= \frac{1}{2} A^{-1/2} \cdot \frac{\partial A}{\partial X_\alpha}
\end{aligned}$$



**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
\frac{\partial A}{\partial X_\alpha} &= \frac{1}{K_m} \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left( \sum_p^{K_m} \left( \sum_i^{N_m} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right) \\
&= \frac{1}{K_m} \sum_p^{K_m} \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left[ \sum_i^{N_m} \left( \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right)^2 \right] \\
&= \frac{1}{K_m} \sum_p^{K_m} \frac{\partial}{\partial X_\alpha} (B)^2 \\
&= \frac{1}{K_m} \sum_p^{K_m} 2B * \frac{\partial B}{\partial X_\alpha}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial B}{\partial X_\alpha} &= \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \left( \sum_i^{N_m} \frac{(H_m^{-1} X_m)_i}{|Rp - Ri|} - V^{Ex}(Rp) \right) \\
&= \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f}{\partial X_\alpha} = \sum_m^S \left[ \frac{1}{2K_m} A^{-1/2} \sum_p^{K_m} 2B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$\frac{\partial f}{\partial X_\alpha} = \sum_m^S \left[ \frac{1}{K_m} A^{-1/2} \sum_p^{K_m} B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$GX1 = \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$GX2 = \sum_p^{K_m} B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

**Ek-1'in devamı**

İkinci dereceden türevler (Hessian matrisi)

c) Hessian matrisinin 4. bölge elemanları

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial X_\beta} &= \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left[ \sum_m^S \frac{1}{K_m} A^{-1/2} \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\
&= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left( A^{-1/2} \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \\
&= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \frac{\partial}{\partial X_\beta} (A^{-1/2} * T) \\
&= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \left( \frac{-1}{2} A^{-3/2} T * \frac{\partial A}{\partial X_\beta} + A^{-1/2} \frac{\partial T}{\partial X_\beta} \right)
\end{aligned}$$

$$T = \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial T}{\partial X_\beta} &= \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left( \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \\
&= \sum_P^{Km} \frac{\partial B}{\partial X_\beta} \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
&= \sum_P^{Km} \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad \left. * \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\
&= \sum_P^{Km} \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \left[ \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} * \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial A}{\partial X_\beta} = \frac{1}{K_m} \sum_P^{Km} 2B * \frac{\partial B}{\partial X_\beta}$$

**Ek-1'in devamı**

$$\frac{\partial B}{\partial X_\beta} = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial X_\beta} = \sum_m^S \frac{1}{K_m} \left( \frac{-1}{2} T A^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_P^{Km} \left( 2B * \frac{\partial B}{\partial X_\beta} \right) + A^{-1/2} \frac{\partial T}{\partial X_\beta} \right)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial X_\beta} = & \sum_m^S \frac{1}{K_m} \left[ \left( \frac{-1}{K_m} T A^{-3/2} \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \right. \\ & + A^{-1/2} \sum_P^{Km} \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \left[ \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\ & \left. \left. * \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \right) \left. \right] \end{aligned}$$

d) 3. Bölge elemanları

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ \sum_m^S \frac{1}{K_m} A^{-1/2} \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ &= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ A^{-1/2} \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ &= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \left[ \frac{1}{2} A^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} T + A^{-1/2} \frac{\partial T}{\partial \eta_\beta} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial T}{\partial \eta_\beta} &= \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ &= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right] \\ &= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} [BC] \end{aligned}$$

**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
&= \sum_p^{Km} \left[ \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} C + B \frac{\partial C}{\partial \eta_\beta} \right] \\
C &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \\
\frac{\partial C}{\partial \eta_\beta} &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left( \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \\
&= \sum_i^{Nm} \left( \sum_n^{Nm} \frac{\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} (-H^{-1})_{in} \right) \\
&= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \left( -(-H^{-1} \frac{\partial H}{\partial \eta_\beta} H^{-1}) \right)_{in} \\
&= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \left( \frac{2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)) * \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right) \\
\frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} &= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \\
\frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \left[ \frac{1}{2} A^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} T + A^{-1/2} \frac{\partial T}{\partial \eta_\beta} \right] \\
\frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \sum_m^S \frac{1}{K_m} \left[ \frac{1}{2} T \cdot A^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} + A^{-1/2} \sum_p^{Km} \left[ \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} C + B \frac{\partial C}{\partial \eta_\beta} \right] \right]
\end{aligned}$$

## Ek-1'in devamı

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \sum_m^s \frac{1}{K_m} \left[ \frac{1}{2} T \cdot A^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} \right. \\ &\quad + A^{-1/2} \sum_P^{K_m} \left[ \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} C \right. \\ &\quad \left. \left. + B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \sum_z^{N_m} \left( \frac{2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)) * \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right) \right] \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \sum_m^s \frac{1}{K_m} \left[ \frac{1}{2} T \cdot A^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_P^{K_m} 2B * \left( \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} \right) \right. \\ &\quad + A^{-1/2} \sum_P^{K_m} \left[ C \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} \right. \\ &\quad \left. \left. + B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \sum_z^{N_m} \left( \frac{2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)) * \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right) \right] \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial X_\alpha \partial \eta_\beta} &= \sum_m^s \frac{1}{K_m} \left[ \frac{1}{K_m} T \cdot A^{-3/2} \sum_P^{K_m} B * \left( \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m+1} \sum_z^{N_m} \left( \frac{-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta))}{|Rp - Ri|} \right) \right) \right. \\ &\quad + A^{-1/2} \sum_P^{K_m} \left[ C \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m+1} \sum_z^{N_m} \left( \frac{-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta))}{|Rp - Ri|} \right) \right. \\ &\quad \left. \left. + B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m} \sum_z^{N_m} \left( \frac{2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)) * \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \right) \right] \right] \end{aligned}$$

e) 2.Bölge elemanları

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial X_\beta} &= \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left( \sum_m^s \frac{-2}{K_m} A^{-1/2} \sum_P^{K_m} B \sum_i^{N_m} \sum_n^{N_m+1} \sum_z^{N_m} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \\ &= \sum_m^s \frac{-2}{K_m} \frac{\partial}{\partial X_\beta} [A^{-1/2} D] \\ &= \sum_m^s \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} D A^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial X_\beta} + A^{-1/2} \frac{\partial D}{\partial X_\beta} \right] \end{aligned}$$

**Ek-1'in devamı**

$$D = \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$E = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial D}{\partial X_\beta} = \frac{\partial}{\partial X_\beta} \left[ \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial X_\beta} (BE)$$

$$= \sum_P^{Km} E \frac{\partial B}{\partial X_\beta} + B \frac{\partial E}{\partial X_\beta}$$

$$\frac{\partial E}{\partial X_\beta} = \left[ \sum_i^{Nm} \left( \frac{1}{|Rp - Ri|} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{\partial}{\partial X_\beta} (H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))) \right) \right]$$

$$= \left[ \sum_i^{Nm} \left( \frac{1}{|Rp - Ri|} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)) \frac{\partial}{\partial X_\beta} (X_n) \right) \right]$$

$$= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \frac{H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)) * -\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial A}{\partial X_\beta} = \frac{1}{K_m} \sum_P^{Km} 2B * \frac{\partial B}{\partial X_\beta}$$

$$\frac{\partial B}{\partial X_\beta} = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial X_\beta} = \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-\frac{3}{2}} \frac{\partial A}{\partial X_\beta} + A^{-\frac{1}{2}} \frac{\partial D}{\partial X_\beta} \right]$$

$$= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_P^{Km} 2B * \frac{\partial B}{\partial X_\beta} + A^{-1/2} \sum_P^{Km} E \frac{\partial B}{\partial X_\beta} + B \frac{\partial E}{\partial X_\beta} \right]$$

**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
&= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{2}{K_m} \sum_P^{Km} B * \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad + A^{-1/2} \sum_P^{Km} E \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \frac{(-H_{in}^{-1} \delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \\
&\quad \left. + B \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \frac{H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)) * -\delta(\text{typ}(n) \equiv \text{typ}(\beta))}{|Rp - Ri|} \right] \right]
\end{aligned}$$

f) 1. Bölge elemanları

$$\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial \eta_\beta} = \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \sum_m^S \left[ \frac{-2}{K_m} A^{-1/2} \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} [A^{-1/2} D]$$

$$= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} + A^{-1/2} \frac{\partial D}{\partial \eta_\beta} \right]$$

$$\frac{\partial D}{\partial \eta_\beta} = \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left[ \sum_P^{Km} B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right]$$

$$= \sum_P^{Km} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} [B * E]$$

$$= \sum_P^{Km} E \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} + B \frac{\partial E}{\partial \eta_\beta}$$

**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
\frac{\partial E}{\partial \eta_\beta} &= \left[ \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} \left( \frac{(H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha)))}{|Rp - Ri|} \right) \right] \\
&= \left[ \sum_i^{Nm} \left( \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{\delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} X_n \frac{\partial}{\partial \eta_\beta} (H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1}) \right) \right] \\
&= \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \left[ \frac{\partial H_{iz}^{-1}}{\partial \eta_\beta} H_{zn}^{-1} + \frac{\partial H_{zn}^{-1}}{\partial \eta_\beta} H_{iz}^{-1} \right]
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} = \frac{1}{K_m} \sum_p^{Km} 2B * \left( \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} \right)$$

$$\frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} = \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|}$$

$$\frac{\partial H_{iz}^{-1}}{\partial \eta_\beta} = \sum_t^{Nm} (-2H_{it}^{-1} H_{tz}^{-1} \delta(\text{typ}(t) \equiv \text{typ}(\beta)))$$

$$\frac{\partial H_{zn}^{-1}}{\partial \eta_\beta} = \sum_u^{Nm} (-2H_{zu}^{-1} H_{un}^{-1} \delta(\text{typ}(u) \equiv \text{typ}(\beta)))$$

$$\frac{\partial f}{\partial \eta_\alpha \partial \eta_\beta} = \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{\partial A}{\partial \eta_\beta} + A^{-1/2} \frac{\partial D}{\partial \eta_\beta} \right]$$

$$= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_p^{Km} 2B \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} + A^{-1/2} \frac{\partial D}{\partial \eta_\beta} \right]$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_p^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1} H_{zn}^{-1} X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad \left. + A^{-1/2} \sum_p^{Km} E \frac{\partial B}{\partial \eta_\beta} + B \frac{\partial E}{\partial \eta_\beta} \right]
\end{aligned}$$

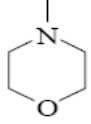
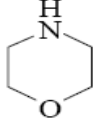
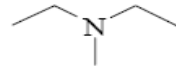
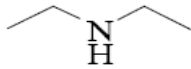


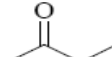


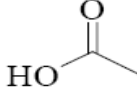
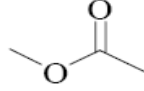
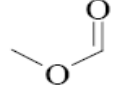
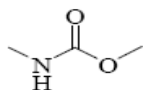
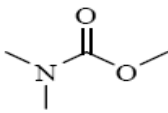
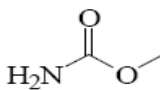
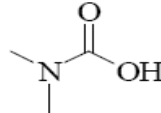
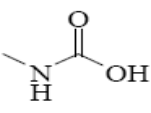
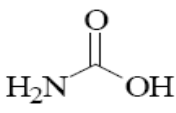
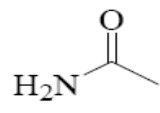
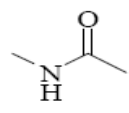
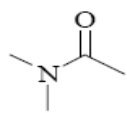
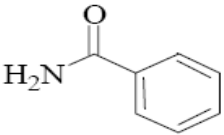
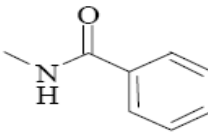
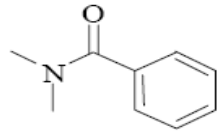
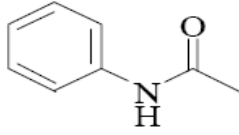
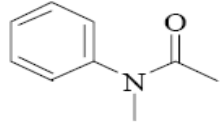
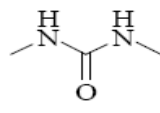
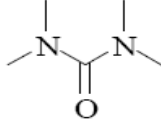
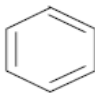
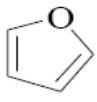
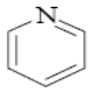
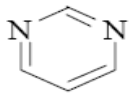


**Ek-1'in devamı**

$$\begin{aligned}
&= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad + A^{-1/2} \sum_P^{Km} \left( E \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad \left. \left. + B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \left[ \frac{\partial H_{iz}^{-1}}{\partial \eta_\beta} H_{zn}^{-1} + \frac{\partial H_{zn}^{-1}}{\partial \eta_\beta} H_{iz}^{-1} \right] \right) \right] \\
&= \sum_m^S \frac{-2}{K_m} \left[ \frac{-1}{2} DA^{-3/2} \frac{1}{K_m} \sum_P^{Km} 2B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad + A^{-1/2} \sum_P^{Km} \left( E \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{(-2H_{iz}^{-1}H_{zn}^{-1}X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\beta)))}{|Rp - Ri|} \right. \\
&\quad + B \sum_i^{Nm} \sum_n^{Nm+1} \sum_z^{Nm} \frac{X_n \delta(\text{typ}(z) \equiv \text{typ}(\alpha))}{|Rp - Ri|} \left[ \sum_t^{Nm} H_{zn}^{-1} (-2H_{it}^{-1}H_{tz}^{-1} \delta(\text{typ}(t) \right. \\
&\quad \left. \equiv \text{typ}(\beta)) + H_{iz}^{-1} \sum_u^{Nm} (-2H_{zu}^{-1}H_{un}^{-1} \delta(\text{typ}(u) \equiv \text{typ}(\beta))) \right] \left. \right) \left. \right]
\end{aligned}$$


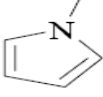



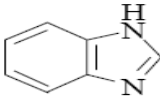
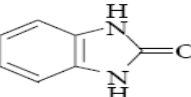





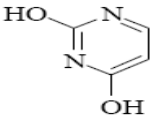




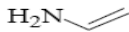




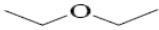













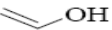



## Ek 2. Kalibrasyon İşleminde Kullanılan Moleküller

Ek Tablo 1. EEM programında kullanılan organik molekül seti

1  pop001	2  pop002	3  pop003	4  pop004
5  pop005	6  pop006	7  pop007	8  pop008
9  pop009	10  pop010	11  pop011	12  pop012
13  pop013	14  pop014	15  pop015	16  pop016
17  pop017	18  pop018	19  pop019	20  pop020
21  pop021	22  pop022	23  pop023	24  pop024
25  pop025	26  pop026	27  pop027	28  pop028
29  pop029	30  pop030	31  pop031	32  pop032


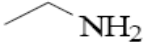
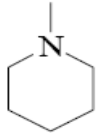
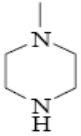
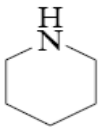
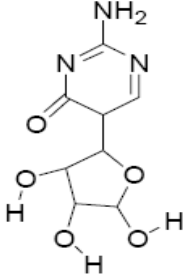
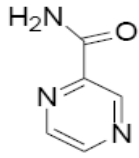
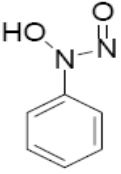
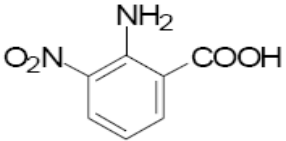
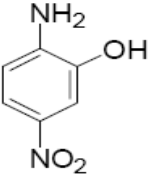
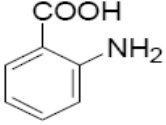
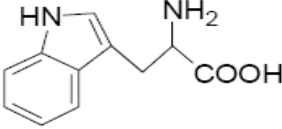
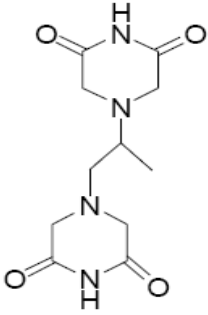
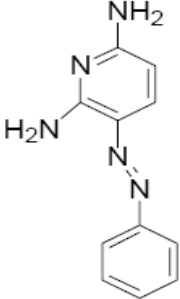
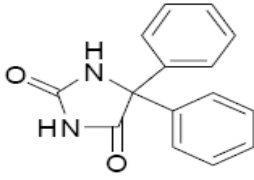
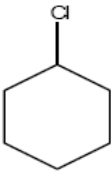
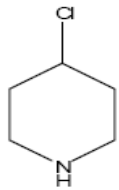
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 1'in devamı

33  pop033	34  pop034	35  pop035	36  pop036
37  pop037	38  pop038	39  pop039	40  pop040
41  pop041	42  pop042	43  pop043	44  pop044
45  pop045	46  pop046	47  pop047	48  pop048
49  pop049	50  pop050	51  pop051	52  pop052
53  pop053	54  pop054	55  pop055	56  pop056
57  pop057	58  pop058	59  pop059	60  pop060
61  pop061	62  pop062	63  pop063	64  pop064
65  pop065	66  pop066	67  pop067	68  pop068
69  pop069	70  Pop070	71  pop071	72  pop072

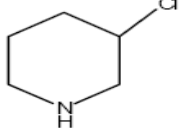
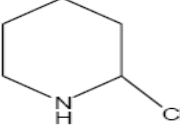
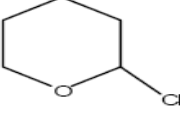
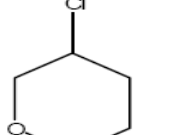
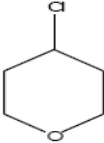
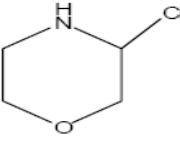
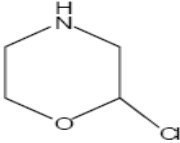
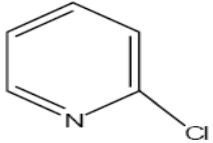
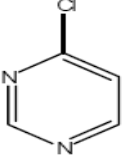
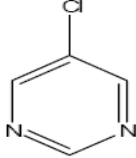
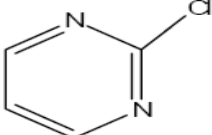
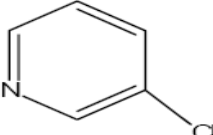
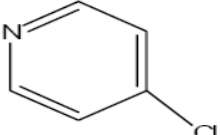
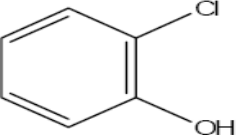
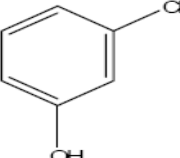
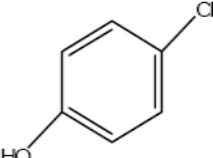
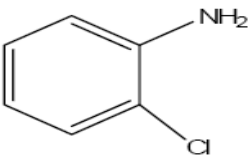
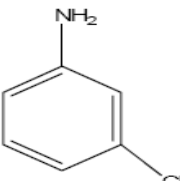
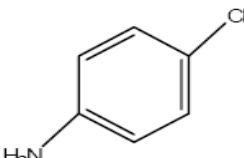
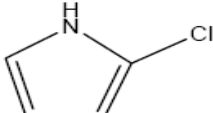
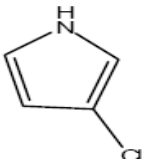
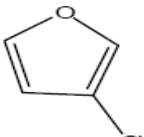
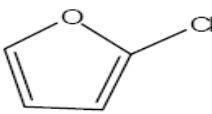
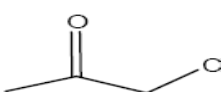




Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 1'in devamı

73  pop073	74  pop074	75  pop075	76  pop076
77  pop077	78 $N(CH_2COOH)_3$ pop078	79  pop079	80  pop081
81  pop082	82  pop083	83  pop084	84 $CH_3CN$ pop085
85  pop086	86 $HOOCCH_2CH_2NO_2$ pop087	87  pop088	88  pop089
89  pop090	90  pop091	91  popCl096	92  popCl097







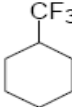
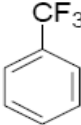
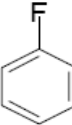
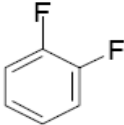
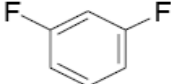
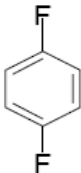
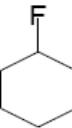
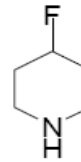
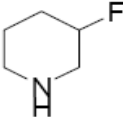
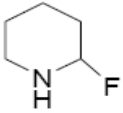
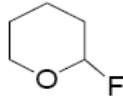
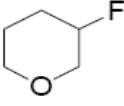
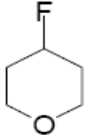
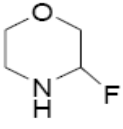
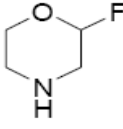
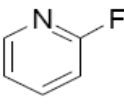
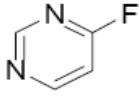
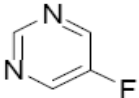
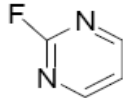
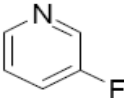
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 1'in devamı

93  popCl1098	94  popCl1099	95  popCl1100	96  popCl1101
97  popCl1102	98  popCl1103	99  popCl1104	100  popCl1105
101  popCl1106	102  popCl1107	103  popCl1108	104  popCl1109
105  popCl1110	106  popCl1111	107  popCl1112	108  popCl1113
109  popCl1114	110  popCl1115	111  popCl1116	112  popCl1117
113  popCl1118	114  popCl1119	115  popCl1120	116  popCl1121
117  popCl1122	118  popCl1123	119  popCl1124	120  popCl1125

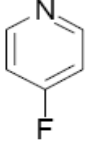
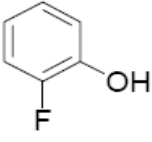
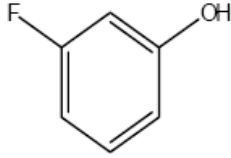
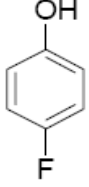
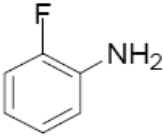
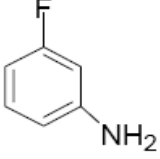
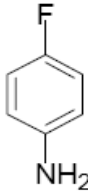
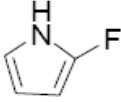
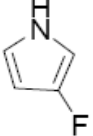
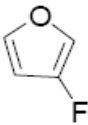
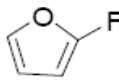
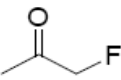
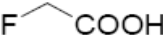

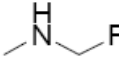

Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 1'in devamı

121 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$ popF078	122 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ popF079	123  popF080	124 $(\text{CH}_3)_3\text{CF}$ popF081
125  popF082	126  popF083	127 $\text{CH}_3\text{CF}_3$ popF084	128 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ popF085
129 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHF}_2$ popF086	130  popF087	131  popF088	132  popF089
133  popF090	134  popF091	135  popF092	136  popF093
137  popF094	138  popF095	139  popF096	140  popF097
141  popF098	142  popF099	143  popF100	144  popF101
145  popF102	146  popF103	147  popF104	148  popF105
149  popF106	150  popF107	151  popF108	152  popF109

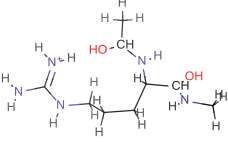
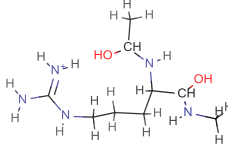
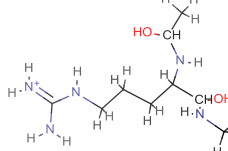
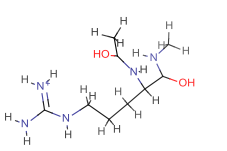
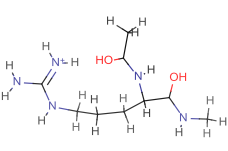
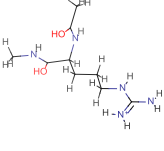
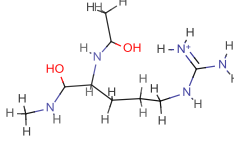
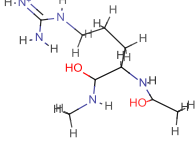
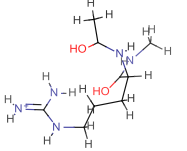
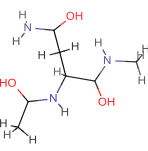
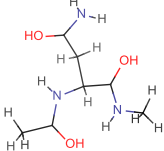
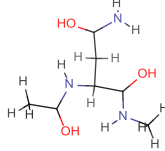
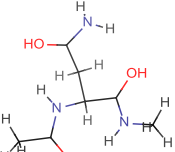
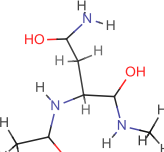
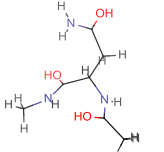
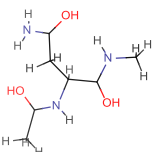
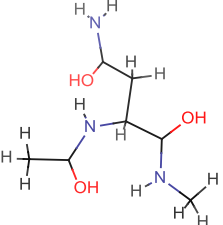
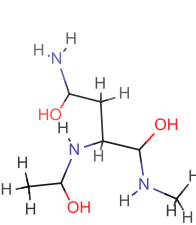
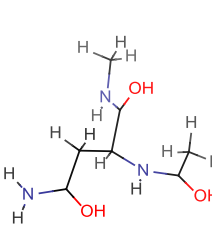
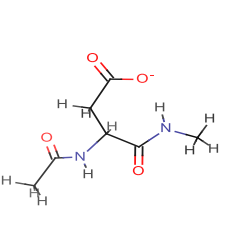
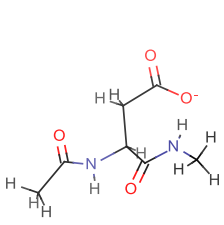
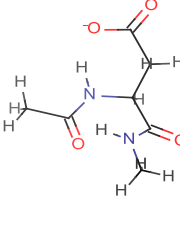
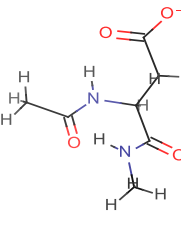
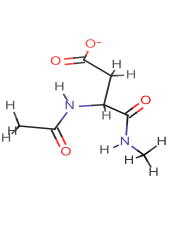
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 1'in devamı

153  popF110	154  popF111	155  popF112	156  popF113
157  popF114	158  popF115	159  popF116	160  popF117
161  popF118	162  popF119	163  popF120	164  popF121
165  popF122	166  popF123	167  popF124	168  popF125

Ek-2'nin devamı

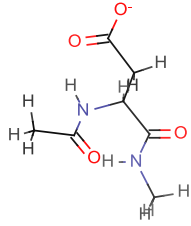
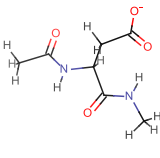
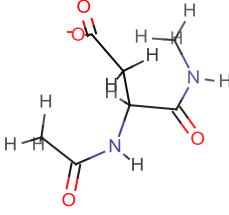
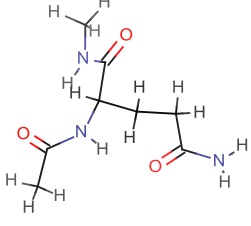
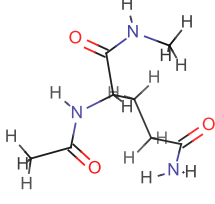
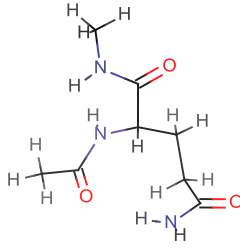
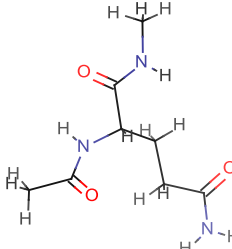
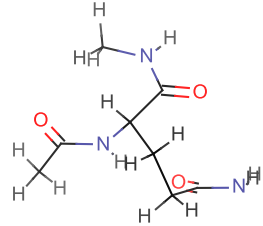
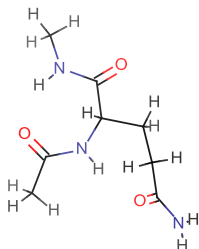
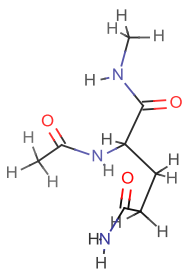
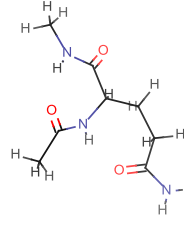
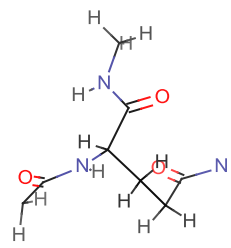
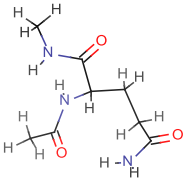
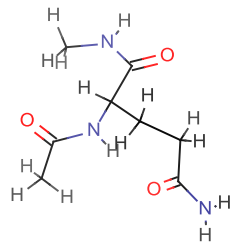
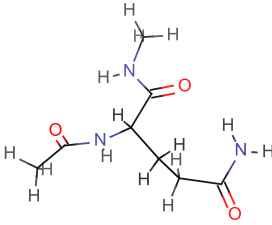
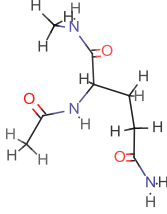
Ek Tablo 2.Aminoasit molekül seti

 ARG-CTR_0	 ARG-CTR_1	 ARG-CTR_2	 ARG-CTR_3
 ARG-CTR_4	 ARG-CTR_5	 ARG-CTR_6	 ARG-CTR_7
 ARG-CTR	 ASN-CTR_0	 ASN-CTR_1	 ASN-CTR_2
 ASN-CTR_3	 ASN-CTR_4	 ASN-CTR_5	 ASN-CTR_6
 ASN-CTR_7	 ASN-CTR_8	 ASN-CTR	 ASP-CTR_0
 ASP-CTR_1	 ASP-CTR_2	 ASP-CTR_3	 ASP-CTR_4



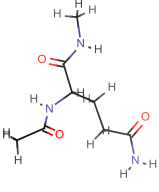
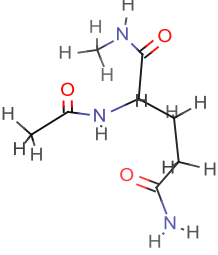
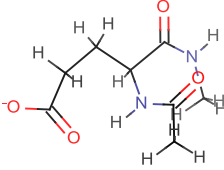
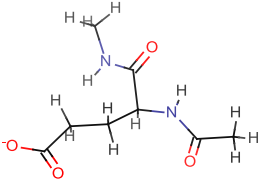
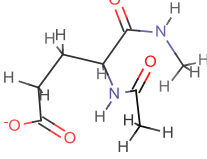
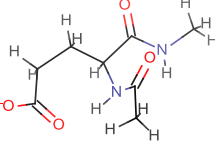
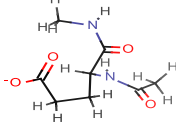
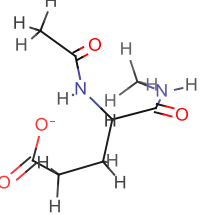
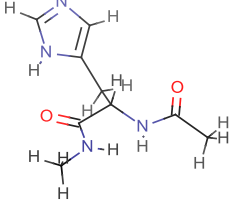
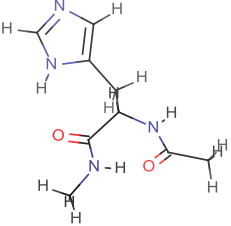
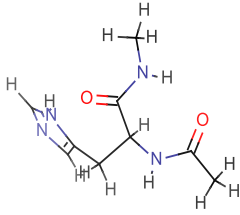
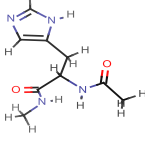
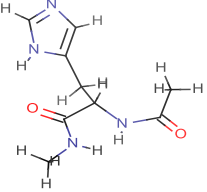
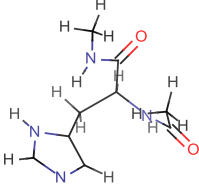
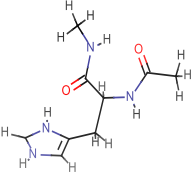
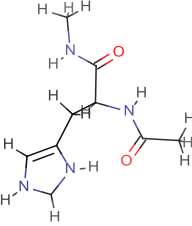
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 2'nin devamı

			
ASP-CTR_5	ASP-CTR_6	ASP-CTR	GLN-CTR_0
			
GLN-CTR_10	GLN-CTR_11	GLN-CTR_12	GLN-CTR_13
			
GLN-CTR_1	GLN-CTR_2	GLN-CTR_3	GLN-CTR_4
			
GLN-CTR_5	GLN-CTR_6	GLN-CTR_7	GLN-CTR_8

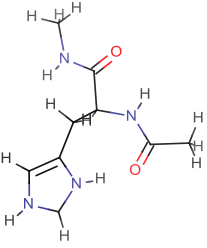
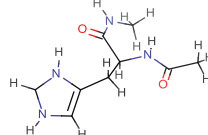
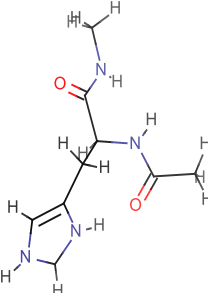
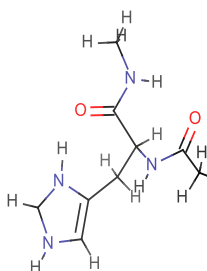
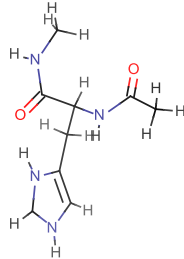
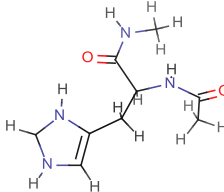
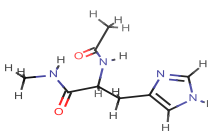
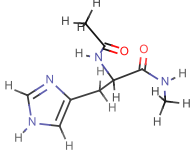
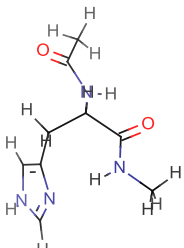
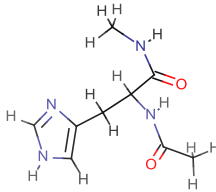
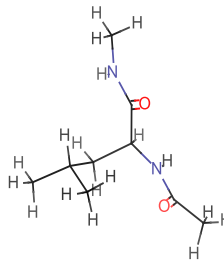
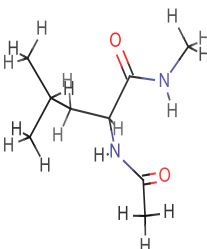
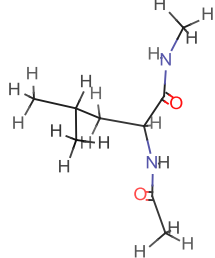
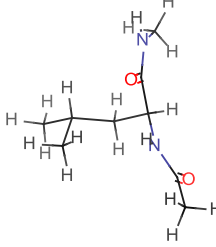
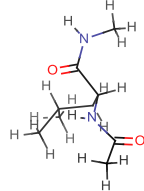
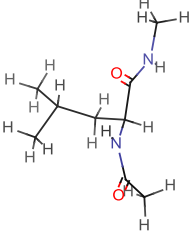
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 2'nin devamı

 <p>GLN-CTR_9</p>	 <p>GLN-CTR</p>	 <p>GLU-CTR_0</p>	 <p>GLU-CTR_1</p>
 <p>GLU-CTR_2</p>	 <p>GLU-CTR_3</p>	 <p>GLU-CTR_4</p>	 <p>GLU-CTR</p>
 <p>HISd-CTR_0</p>	 <p>HISd-CTR_1</p>	 <p>HISd-CTR_2</p>	 <p>HISd-CTR_3</p>
 <p>HISd-CTR_4</p>	 <p>HISd-CTR</p>	 <p>HISde-CTR_0</p>	 <p>HISde-CTR_1</p>

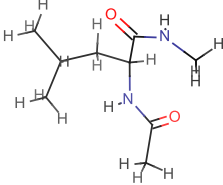
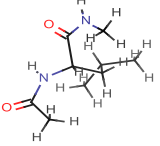
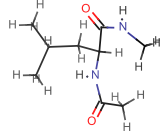
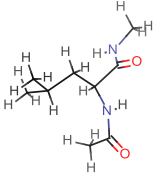
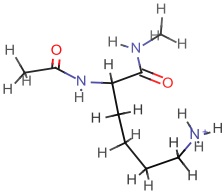
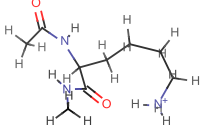
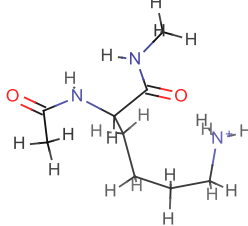
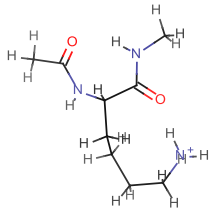
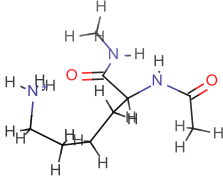
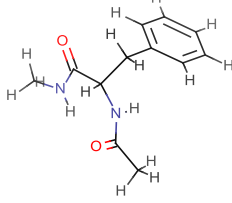
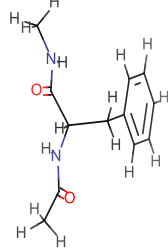
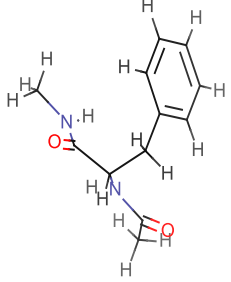
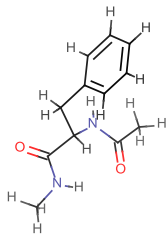
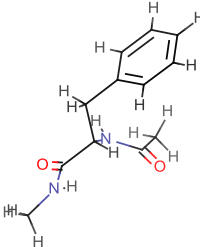
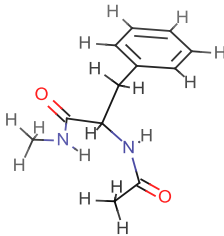
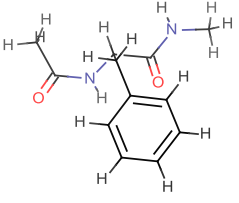
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 2'nin devamı

			
HISde-CTR_2	HISde-CTR_3	HISde-CTR_4	HISde-CTR_5
			
HISde-CTR_6	HISde-CTR	HISe-CTR_0	HISe-CTR_1
			
HISe-CTR_2	HISe-CTR	LEU-CTR_0	LEU-CTR_1
			
LEU-CTR_2	LEU-CTR_3	LEU-CTR_4	LEU-CTR_5

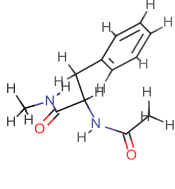
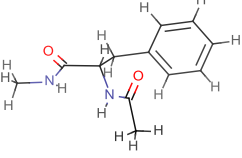
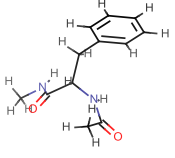
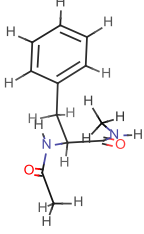
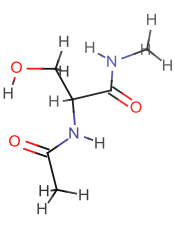
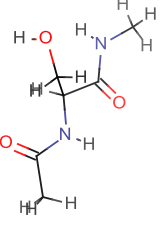
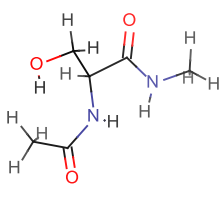
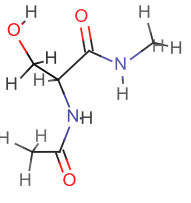
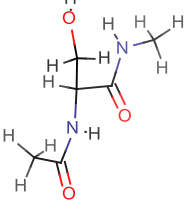
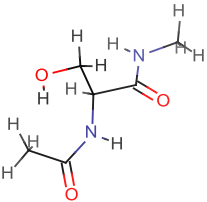
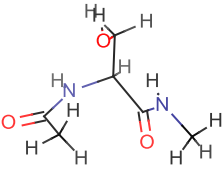
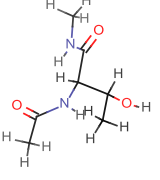
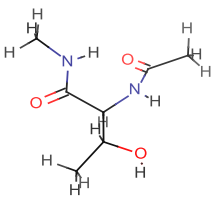
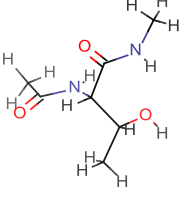
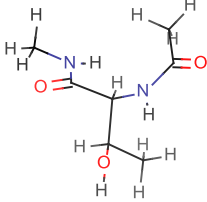
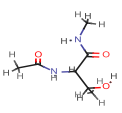
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 2'nin devamı

 <p>LEU-CTR_6</p>	 <p>LEU-CTR_7</p>	 <p>LEU-CTR_8</p>	 <p>LEU-CTR</p>
 <p>LYS-CTR_0</p>	 <p>LYS-CTR_1</p>	 <p>LYS-CTR_2</p>	 <p>LYS-CTR_3</p>
 <p>LYS-CTR</p>	 <p>PHE-CTR_0</p>	 <p>PHE-CTR_1</p>	 <p>PHE-CTR_2</p>
 <p>PHE-CTR_3</p>	 <p>PHE-CTR_4</p>	 <p>PHE-CTR_5</p>	 <p>PHE-CTR_6</p>

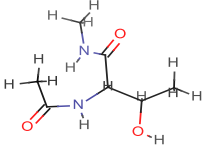
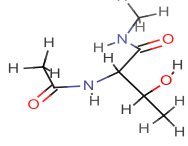
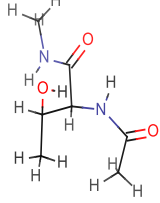
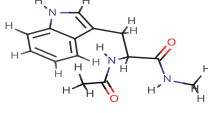
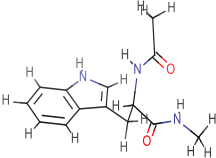
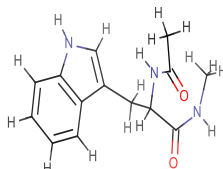
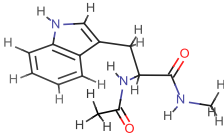
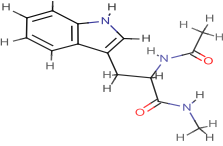
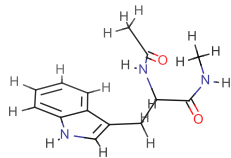
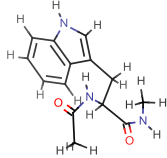
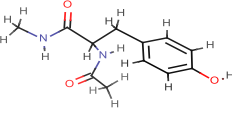
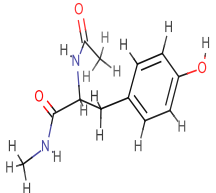
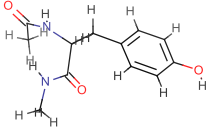
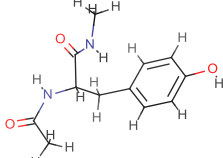
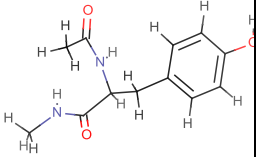
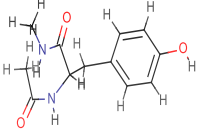
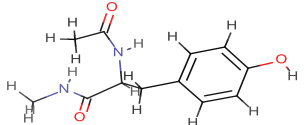
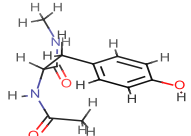
Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 2'nin devamı

			
PHE-CTR_7	PHE-CTR_8	PHE-CTR_9	PHE-CTR
			
SER-CTR_0	SER-CTR_1	SER-CTR_2	SER-CTR_3
			
SER-CTR_4	SER-CTR_5	SER-CTR	THR-CTR_0
			
THR-CTR_1	THR-CTR_2	THR-CTR_3	THR-CTR_4

Ek-2'nin devamı

Ek Tablo 2'nin devamı

 <p>THR-CTR_5</p>	 <p>THR-CTR_6</p>	 <p>THR-CTR</p>	 <p>TRP-CTR_0</p>
 <p>TRP-CTR_1</p>	 <p>TRP-CTR_2</p>	 <p>TRP-CTR_3</p>	 <p>TRP-CTR_4</p>
 <p>TRP-CTR_5</p>	 <p>TRP-CTR</p>	 <p>TYR-CTR_0</p>	 <p>TYR-CTR_1</p>
 <p>TYR-CTR_2</p>	 <p>TYR-CTR_3</p>	 <p>TYR-CTR_4</p>	 <p>TYR-CTR_5</p>
 <p>TYR-CTR_6</p>		 <p>TYR-CTR</p>	

### Ek 3. Organik molekül setinin hibridize atom tipi için istatistiksel sonuçları

Ek Tablo 3. Konjuge gradient metodu ile organik molekül seti kullanılarak yapılan kalibrasyonun istatistiksel sonuçları

Molekül	Fonksiyon	RMSE	R <sup>2</sup>	Eğim	Kesişim
pop001	0,94735	0,00365	0,88446	0,86	0,00
pop002	0,94735	0,00347	0,94414	0,80	0,00
pop003	0,94735	0,00299	0,81475	0,94	0,00
pop004	0,94735	0,00352	0,84990	0,73	0,00
pop005	0,94735	0,00402	0,97130	0,90	0,00
pop006	0,94735	0,00490	0,92664	0,95	0,00
pop007	0,94735	0,00482	0,93437	1,03	0,00
pop008	0,94735	0,00559	0,91811	0,97	0,00
pop009	0,94735	0,00453	0,95320	0,86	0,00
pop010	0,94735	0,00576	0,88825	0,97	0,00
pop011	0,94735	0,00455	0,91314	1,00	0,00
pop012	0,94735	0,00722	0,82953	0,99	0,00
pop013	0,94735	0,00375	0,95464	1,05	0,00
pop014	0,94735	0,00507	0,91594	1,10	0,00
pop015	0,94735	0,00340	0,96870	1,02	0,00
pop016	0,94735	0,00654	0,88157	1,09	0,00
pop017	0,94735	0,00536	0,92228	1,03	0,00
pop018	0,94735	0,00484	0,94978	0,99	0,00
pop019	0,94735	0,00350	0,98199	0,91	0,00
pop020	0,94735	0,00416	0,96213	0,91	0,00
pop021	0,94735	0,00538	0,91858	0,89	0,00
pop022	0,94735	0,00469	0,93873	0,95	0,00
pop023	0,94735	0,00501	0,92159	0,91	0,00
pop024	0,94735	0,00539	0,89459	0,96	0,00
pop025	0,94735	0,00793	0,81004	0,80	0,00
pop026	0,94735	0,00658	0,87229	0,83	0,00
pop027	0,94735	0,00382	0,96958	0,93	0,00
pop028	0,94735	0,00606	0,88245	0,89	0,00
pop029	0,94735	0,00427	0,85405	0,70	0,00
pop030	0,94735	0,00691	0,63515	0,77	0,00
pop031	0,94735	0,00475	0,89587	0,86	0,00
pop032	0,94735	0,00579	0,87821	0,82	0,00
pop033	0,94735	0,01071	0,94255	1,34	0,00
pop034	0,94735	0,01174	0,36644	0,32	0,00
pop035	0,94735	0,01116	0,64192	0,38	0,00
pop036	0,94735	0,01091	0,85318	0,61	0,00
pop037	0,94735	0,01079	0,80376	0,59	0,00
pop038	0,94735	0,01181	0,67975	0,57	0,00
pop039	0,94735	0,00768	0,84994	0,94	0,00

## Ek-3'ün Devamı

## Ek Tablo 3'ün devamı

pop040	0,94735	0,00508	0,86678	0,82	0,00
pop041	0,94735	0,00519	0,90163	0,76	0,00
pop042	0,94735	0,00551	0,84957	0,71	0,00
pop043	0,94735	0,00627	0,72503	0,69	0,00
pop044	0,94735	0,01120	0,75949	1,04	0,00
pop045	0,94735	0,00609	0,84433	0,87	0,00
pop046	0,94735	0,00480	0,95974	0,68	0,00
pop047	0,94735	0,00398	0,90321	0,83	0,00
pop048	0,94735	0,00329	0,91221	1,00	0,00
pop049	0,94735	0,00271	0,93774	0,83	0,00
pop050	0,94735	0,00887	0,64975	0,60	0,00
pop051	0,94735	0,00298	0,98653	0,92	0,00
pop052	0,94735	0,00286	0,96471	0,81	0,00
pop053	0,94735	0,00389	0,94555	0,80	0,00
pop054	0,94735	0,00363	0,88438	0,76	0,00
pop055	0,94735	0,00338	0,88469	0,75	0,00
pop056	0,94735	0,00384	0,65309	0,61	0,00
pop057	0,94735	0,00451	0,67948	0,70	0,00
pop058	0,94735	0,00263	0,89920	0,74	0,00
pop059	0,94735	0,00209	0,68705	-0,12	0,00
pop066	0,94735	0,00398	0,97326	0,79	0,00
pop067	0,94735	0,00425	0,92065	0,74	0,00
pop068	0,94735	0,00396	0,91876	0,73	0,00
pop069	0,94735	0,01196	0,53905	0,56	0,00
pop070	0,94735	0,00747	0,97619	0,61	0,00
pop071	0,94735	0,00598	0,85464	0,67	0,00
pop072	0,94735	0,00359	0,90104	0,79	0,00
pop072	0,94735	0,00359	0,90104	0,79	0,00
pop074	0,94735	0,00535	0,85224	0,65	0,00
pop075	0,94735	0,00289	0,83662	1,02	0,00
pop076	0,94735	0,00366	0,86508	0,89	0,00
pop077	0,94735	0,00287	0,91312	0,74	0,00
pop078	0,94735	0,00674	0,88039	0,99	0,00
pop079	0,94735	0,00954	0,87215	0,78	0,00
pop081	0,94735	0,00837	0,81616	0,89	0,00
pop082	0,94735	0,01936	0,44247	1,30	0,00
pop083	0,94735	0,01124	0,66884	0,90	0,00
pop084	0,94735	0,01051	0,81000	0,99	0,00
pop085	0,94735	0,00974	0,85016	0,89	0,00
pop086	0,94735	0,00999	0,64295	0,94	0,00
pop087	0,94735	0,00938	0,80252	0,76	0,00



## Ek-3'ün Devamı

## Ek Tablo 3'ün devamı

pop088	0,94735	0,01277	0,40271	0,58	0,00
pop089	0,94735	0,00814	0,91196	1,07	0,00
pop090	0,94735	0,00977	0,71501	1,07	0,00
pop091	0,94735	0,01016	0,70895	1,01	0,00
popC1096	0,94735	0,00375	0,91223	0,75	0,00
popC1097	0,94735	0,00449	0,93053	0,74	0,00
popC1098	0,94735	0,00395	0,91699	0,78	0,00
popC1099	0,94735	0,00385	0,92590	0,84	0,00
popC1100	0,94735	0,00392	0,93654	0,96	0,00
popC1101	0,94735	0,00379	0,91900	0,80	0,00
popC1102	0,94735	0,00442	0,93710	0,72	0,00
popC1103	0,94735	0,00405	0,92856	0,84	0,00
popC1104	0,94735	0,00404	0,93763	0,94	0,00
popC1105	0,94735	0,00536	0,90512	0,95	0,00
popC1106	0,94735	0,00648	0,83757	0,86	0,00
popC1107	0,94735	0,00644	0,77210	0,63	0,00
popC1108	0,94735	0,00629	0,90785	0,93	0,00
popC1109	0,94735	0,00553	0,85040	0,96	0,00
popC1110	0,94735	0,00540	0,81834	0,85	0,00
popC1111	0,94735	0,00705	0,66309	0,90	0,00
popC1112	0,94735	0,00594	0,81690	0,80	0,00
popC1113	0,94735	0,00512	0,89102	0,82	0,00
popC1114	0,94735	0,00545	0,85173	0,88	0,00
popC1115	0,94735	0,00531	0,88664	0,86	0,00
popC1116	0,94735	0,00522	0,89572	0,90	0,00
popC1117	0,94735	0,01024	0,52033	0,51	0,00
popC1118	0,94735	0,00967	0,78846	0,59	0,00
popC1119	0,94735	0,00625	0,70672	0,84	0,00
popC1120	0,94735	0,00831	0,73447	1,12	0,00
popC1121	0,94735	0,00636	0,92454	0,95	0,00
popC1122	0,94735	0,00470	0,95577	0,88	0,00
popC1123	0,94735	0,00723	0,81571	0,68	0,00
popC1124	0,94735	0,00494	0,91108	0,87	0,00
popC1125	0,94735	0,00464	0,88034	0,81	0,00
popF078	0,94735	0,00411	0,92763	0,74	0,00
popF079	0,94735	0,00459	0,82987	0,75	0,00
popF080	0,94735	0,00353	0,92691	0,77	0,00
popF081	0,94735	0,00318	0,93285	0,77	0,00
popF082	0,94735	0,00307	0,94924	0,87	0,00
popF083	0,94735	0,00476	0,89665	0,79	0,00
popF084	0,94735	0,00318	0,94149	0,94	0,00
popF085	0,94735	0,00493	0,89247	1,15	0,00

## Ek-3'ün Devamı

## Ek Tablo 3'ün devamı

popF086	0,94735	0,00497	0,84635	0,92	0,00
popF087	0,94735	0,00595	0,75042	0,90	0,00
popF088	0,94735	0,00534	0,90761	1,30	0,00
popF089	0,94735	0,00413	0,83242	0,79	0,00
popF090	0,94735	0,00638	0,89886	1,46	0,00
popF091	0,94735	0,00523	0,84996	1,05	0,00
popF092	0,94735	0,00445	0,83477	0,92	0,00
popF093	0,94735	0,00496	0,85673	0,93	0,00
popF094	0,94735	0,00457	0,84099	1,03	0,00
popF095	0,94735	0,00370	0,87744	0,84	0,00
popF096	0,94735	0,00281	0,92731	0,84	0,00
popF097	0,94735	0,00374	0,94134	0,79	0,00
popF098	0,94735	0,00325	0,93291	0,83	0,00
popF099	0,94735	0,00372	0,94286	0,79	0,00
popF100	0,94735	0,00389	0,94379	0,85	0,00
popF101	0,94735	0,00332	0,93736	0,81	0,00
popF102	0,94735	0,00381	0,95937	0,74	0,00
popF103	0,94735	0,00425	0,94469	0,77	0,00
popF104	0,94735	0,00414	0,94638	0,84	0,00
popF105	0,94735	0,00503	0,91647	0,98	0,00
popF106	0,94735	0,00612	0,86163	0,85	0,00
popF107	0,94735	0,00637	0,82912	0,63	0,00
popF108	0,94735	0,00601	0,91630	0,91	0,00
popF109	0,94735	0,00485	0,87927	0,87	0,00
popF110	0,94735	0,00548	0,82248	0,85	0,00
popF111	0,94735	0,00616	0,71156	0,85	0,00
popF112	0,94735	0,00530	0,87692	0,89	0,00
popF113	0,94735	0,00405	0,92223	0,86	0,00
popF114	0,94735	0,00522	0,85594	0,85	0,00
popF115	0,94735	0,00557	0,87320	0,94	0,00
popF116	0,94735	0,00505	0,89530	0,89	0,00
popF117	0,94735	0,01138	0,43062	0,51	0,00
popF118	0,94735	0,00907	0,82758	0,57	0,00
popF119	0,94735	0,00523	0,77939	0,80	0,00
popF120	0,94735	0,00798	0,74005	1,16	0,00
popF121	0,94735	0,00708	0,91758	0,84	0,00

#### Ek 4. Organik Molekül Setinin Genişletilmiş Atom Tipi İçin İstatiksel Sonuçları

Ek Tablo 4. Genişletilmiş atom tipi için konjuge gradient optimizasyon metodunun organik molekül seti ile elde edilen optimum parametrelere ait istatiksel veriler

Molekül	Fonksiyon	RMSE	R <sup>2</sup>	Eğim	Kayma
pop001	0,67915	0,00324	0,92853	0,79	0,00
pop002	0,67915	0,00327	0,94203	0,84	0,00
pop003	0,67915	0,00288	0,81260	0,84	0,00
pop004	0,67915	0,00478	0,69540	0,69	0,00
pop005	0,67915	0,00208	0,99131	1,02	0,00
pop006	0,67915	0,00351	0,96613	1,03	0,00
pop007	0,67915	0,00431	0,94014	0,94	0,00
pop008	0,67915	0,00478	0,93935	0,95	0,00
pop009	0,67915	0,00248	0,98319	0,97	0,00
pop010	0,67915	0,00222	0,98272	1,00	0,00
pop011	0,67915	0,00271	0,97105	1,04	0,00
pop012	0,67915	0,00304	0,96967	1,04	0,00
pop013	0,67915	0,00273	0,97435	1,03	0,00
pop014	0,67915	0,00311	0,96032	1,04	0,00
pop015	0,67915	0,00287	0,97620	0,96	0,00
pop016	0,67915	0,00323	0,96134	1,01	0,00
pop017	0,67915	0,00259	0,97924	0,99	0,00
pop018	0,67915	0,00319	0,98286	0,91	0,00
pop019	0,67915	0,00248	0,99054	0,95	0,00
pop020	0,67915	0,00269	0,98295	0,98	0,00
pop021	0,67915	0,00310	0,97490	0,93	0,00
pop022	0,67915	0,00434	0,94862	0,92	0,00
pop023	0,67915	0,00503	0,92373	0,90	0,00
pop024	0,67915	0,00583	0,87736	0,96	0,00
pop025	0,67915	0,00398	0,95400	0,97	0,00
pop026	0,67915	0,00379	0,95885	0,94	0,00
pop027	0,67915	0,00285	0,98333	1,02	0,00
pop028	0,67915	0,00349	0,96612	0,89	0,00
pop029	0,67915	0,00397	0,85405	0,87	0,00
pop030	0,67915	0,00501	0,80779	0,70	0,00
pop031	0,67915	0,00452	0,91072	0,98	0,00
pop032	0,67915	0,00407	0,93878	0,93	0,00
pop033	0,67915	0,00688	0,91307	0,87	0,00
pop034	0,67915	0,00700	0,85663	0,59	0,00
pop035	0,67915	0,00678	0,89788	0,65	0,00
pop036	0,67915	0,00720	0,90963	0,85	0,00
pop037	0,67915	0,00679	0,90512	0,84	0,00

## Ek 4'ün Devamı

## Ek Tablo 4'ün devamı

pop038	0,67915	0,00672	0,89260	0,86	0,00
pop039	0,67915	0,00529	0,94847	0,80	0,00
pop040	0,67915	0,00437	0,90248	0,94	0,00
pop041	0,67915	0,00451	0,91292	0,96	0,00
pop042	0,67915	0,00425	0,90135	0,95	0,00
pop043	0,67915	0,00406	0,89048	0,95	0,00
pop044	0,67915	0,00377	0,96080	0,96	0,00
pop045	0,67915	0,00388	0,93810	0,91	0,00
pop046	0,67915	0,00332	0,95974	0,84	0,00
pop047	0,67915	0,00545	0,83310	0,99	0,00
pop048	0,67915	0,00372	0,87685	0,84	0,00
pop049	0,67915	0,00228	0,94909	0,92	0,00
pop050	0,67915	0,00418	0,92232	0,94	0,00
pop051	0,67915	0,00262	0,98653	0,98	0,00
pop052	0,67915	0,00239	0,96167	0,90	0,00
pop053	0,67915	0,00274	0,96318	0,95	0,00
pop054	0,67915	0,00213	0,95476	0,94	0,00
pop055	0,67915	0,00216	0,94731	0,91	0,00
pop056	0,67915	0,00326	0,77348	0,89	0,00
pop057	0,67915	0,00350	0,80913	0,84	0,00
pop058	0,67915	0,00259	0,89920	0,75	0,00
pop059	0,67915	0,00192	0,68705	-0,03	0,00
pop066	0,67915	0,00274	0,97091	0,98	0,00
pop067	0,67915	0,00257	0,95964	0,96	0,00
pop068	0,67915	0,00268	0,94912	0,97	0,00
pop069	0,67915	0,00360	0,95853	0,95	0,00
pop070	0,67915	0,00290	0,97619	0,98	0,00
pop071	0,67915	0,00460	0,89990	0,99	0,00
pop072	0,67915	0,00386	0,86926	0,87	0,00
pop072	0,67915	0,00386	0,86926	0,87	0,00
pop074	0,67915	0,00427	0,89415	1,01	0,00
pop075	0,67915	0,00285	0,80249	0,79	0,00
pop076	0,67915	0,00335	0,89204	0,82	0,00
pop077	0,67915	0,00283	0,88713	0,87	0,00
pop078	0,67915	0,00346	0,96656	1,01	0,00
pop079	0,67915	0,00854	0,88931	0,92	0,00
pop081	0,67915	0,00973	0,75990	0,89	0,00
pop082	0,67915	0,00440	0,88686	0,90	0,00
pop083	0,67915	0,00430	0,94019	0,93	0,00
pop084	0,67915	0,00489	0,95063	0,97	0,00
pop085	0,67915	0,00171	0,99522	1,00	0,00

## Ek 4'ün Devamı

## Ek Tablo 4'ün devamı

pop086	0,67915	0,00423	0,91194	0,92	0,00
pop087	0,67915	0,00211	0,98976	0,98	0,00
pop088	0,67915	0,00630	0,83807	0,80	0,00
pop089	0,67915	0,00506	0,96148	1,05	0,00
pop090	0,67915	0,00610	0,85976	1,04	0,00
pop091	0,67915	0,00552	0,88172	0,94	0,00
popC1096	0,67915	0,00334	0,91892	0,81	0,00
popC1097	0,67915	0,00380	0,93352	0,83	0,00
popC1098	0,67915	0,00373	0,91269	0,85	0,00
popC1099	0,67915	0,00373	0,92353	0,91	0,00
popC1100	0,67915	0,00375	0,94640	1,02	0,00
popC1101	0,67915	0,00344	0,92350	0,86	0,00
popC1102	0,67915	0,00330	0,94742	0,84	0,00
popC1103	0,67915	0,00415	0,92100	0,84	0,00
popC1104	0,67915	0,00426	0,93213	0,97	0,00
popC1105	0,67915	0,00494	0,91954	0,96	0,00
popC1106	0,67915	0,00462	0,91770	0,93	0,00
popC1107	0,67915	0,00505	0,84343	0,86	0,00
popC1108	0,67915	0,00470	0,95008	0,99	0,00
popC1109	0,67915	0,00542	0,86589	1,01	0,00
popC1110	0,67915	0,00474	0,86697	0,95	0,00
popC1111	0,67915	0,00529	0,76556	0,82	0,00
popC1112	0,67915	0,00461	0,89028	0,87	0,00
popC1113	0,67915	0,00513	0,88511	0,89	0,00
popC1114	0,67915	0,00493	0,88470	0,96	0,00
popC1115	0,67915	0,00495	0,90474	0,96	0,00
popC1116	0,67915	0,00506	0,90632	0,96	0,00
popC1117	0,67915	0,00747	0,76411	0,64	0,00
popC1118	0,67915	0,00712	0,88446	0,73	0,00
popC1119	0,67915	0,00591	0,71948	0,76	0,00
popC1120	0,67915	0,00713	0,65912	0,74	0,00
popC1121	0,67915	0,00499	0,95424	0,99	0,00
popC1122	0,67915	0,00529	0,93588	0,94	0,00
popC1123	0,67915	0,00688	0,81905	0,75	0,00
popC1124	0,67915	0,00504	0,90511	0,89	0,00
popC1125	0,67915	0,00517	0,84998	0,77	0,00
popF078	0,67915	0,00264	0,97207	0,85	0,00
popF079	0,67915	0,00257	0,95308	0,87	0,00
popF080	0,67915	0,00257	0,95632	0,87	0,00
popF081	0,67915	0,00270	0,93586	0,97	0,00
popF082	0,67915	0,00388	0,96291	1,19	0,00
popF083	0,67915	0,00266	0,96420	0,96	0,00

Ek 4'ün Devamı

Ek Tablo 4'ün devamı

popF084	0,67915	0,00144	0,99052	0,94	0,00
popF085	0,67915	0,00196	0,97148	1,00	0,00
popF086	0,67915	0,00342	0,92847	0,99	0,00
popF087	0,67915	0,00347	0,91372	1,00	0,00
popF088	0,67915	0,00167	0,97716	1,03	0,00
popF089	0,67915	0,00246	0,96368	0,82	0,00
popF090	0,67915	0,00218	0,96372	1,09	0,00
popF091	0,67915	0,00368	0,90393	0,88	0,00
popF092	0,67915	0,00407	0,86180	0,79	0,00
popF093	0,67915	0,00472	0,88451	1,03	0,00
popF094	0,67915	0,00428	0,83085	0,74	0,00
popF095	0,67915	0,00465	0,83336	0,65	0,00
popF096	0,67915	0,00259	0,94144	0,85	0,00
popF097	0,67915	0,00317	0,94864	0,86	0,00
popF098	0,67915	0,00314	0,93214	0,87	0,00
popF099	0,67915	0,00309	0,94456	0,93	0,00
popF100	0,67915	0,00277	0,96856	1,01	0,00
popF101	0,67915	0,00283	0,94970	0,87	0,00
popF102	0,67915	0,00261	0,96914	0,86	0,00
popF103	0,67915	0,00355	0,95018	0,84	0,00
popF104	0,67915	0,00345	0,95358	0,95	0,00
popF105	0,67915	0,00454	0,93189	0,88	0,00
popF106	0,67915	0,00345	0,96494	0,88	0,00
popF107	0,67915	0,00438	0,89621	0,86	0,00
popF108	0,67915	0,00404	0,96758	0,90	0,00
popF109	0,67915	0,00498	0,88366	1,00	0,00
popF110	0,67915	0,00354	0,92735	0,90	0,00
popF111	0,67915	0,00484	0,80556	0,82	0,00
popF112	0,67915	0,00435	0,91734	0,91	0,00
popF113	0,67915	0,00548	0,85334	0,93	0,00
popF114	0,67915	0,00473	0,88704	0,96	0,00
popF115	0,67915	0,00461	0,91156	0,92	0,00
popF116	0,67915	0,00506	0,89780	0,94	0,00
popF117	0,67915	0,00710	0,81216	0,63	0,00
popF118	0,67915	0,00676	0,91365	0,69	0,00
popF119	0,67915	0,00501	0,81071	0,70	0,00
popF120	0,67915	0,00612	0,71194	0,76	0,00
popF121	0,67915	0,00315	0,98205	0,99	0,00

### Ek 5. Aminoasit Molekül Seti İçin İstatiksel Sonuçlar

Ek Tablo 5. Genişletilmiş atom tipi ile Aminoasit molekül seti kullanılarak yapılan kalibrasyonun optimum EEM parametreleri için istatiksel sonuçlar

Molekül	Fonksiyon	RMSE	R <sup>2</sup>	Eğim	Kayma
ARG-CTR_0	0,54543	0,00470	0,96874	0,91	0,01
ARG-CTR_1	0,54543	0,00484	0,96568	0,93	0,01
ARG-CTR_2	0,54543	0,01160	0,93631	0,73	0,03
ARG-CTR_3	0,54543	0,00963	0,95206	0,78	0,02
ARG-CTR_4	0,54543	0,00583	0,95442	0,90	0,01
ARG-CTR_5	0,54543	0,01290	0,94566	0,71	0,03
ARG-CTR_6	0,54543	0,00583	0,95443	0,90	0,01
ARG-CTR_7	0,54543	0,00488	0,96283	0,89	0,01
ARG-CTR	0,54543	0,00397	0,95126	0,91	0,01
ASN-CTR_0	0,54543	0,00331	0,93611	0,95	0,00
ASN-CTR_1	0,54543	0,00367	0,91760	0,93	0,00
ASN-CTR_2	0,54543	0,00367	0,91753	0,93	0,00
ASN-CTR_3	0,54543	0,00368	0,91710	0,93	0,00
ASN-CTR_4	0,54543	0,00367	0,91760	0,93	0,00
ASN-CTR_5	0,54543	0,00579	0,90143	0,88	0,00
ASN-CTR_6	0,54543	0,00331	0,93614	0,95	0,00
ASN-CTR_7	0,54543	0,00342	0,97455	1,04	0,00
ASN-CTR_8	0,54543	0,00343	0,97436	1,04	0,00
ASN-CTR	0,54543	0,00402	0,98051	1,02	0,00
ASP-CTR_0	0,54543	0,00486	0,98135	1,03	0,00
ASP-CTR_1	0,54543	0,00520	0,97793	1,01	0,00
ASP-CTR_2	0,54543	0,00449	0,98237	1,00	0,00
ASP-CTR_3	0,54543	0,00449	0,98237	1,00	0,00
ASP-CTR_4	0,54543	0,00469	0,97989	1,02	0,00
ASP-CTR_5	0,54543	0,00521	0,97696	0,99	0,00
ASP-CTR_6	0,54543	0,00478	0,98202	1,03	0,00
ASP-CTR	0,54543	0,00523	0,97231	0,96	-0,01
GLN-CTR_0	0,54543	0,00296	0,97589	0,97	0,00
GLN-CTR_10	0,54543	0,00461	0,91633	0,85	0,00
GLN-CTR_11	0,54543	0,00565	0,94583	0,90	0,00
GLN-CTR_12	0,54543	0,00379	0,95165	0,99	0,00
GLN-CTR_13	0,54543	0,00317	0,95875	0,97	0,00
GLN-CTR_1	0,54543	0,00405	0,96222	0,90	0,00
GLN-CTR_2	0,54543	0,00310	0,98105	1,03	0,00
GLN-CTR_3	0,54543	0,00405	0,96224	0,90	0,00
GLN-CTR_4	0,54543	0,00308	0,96584	1,01	0,00
GLN-CTR_5	0,54543	0,00564	0,94585	0,90	0,00
GLN-CTR_6	0,54543	0,00285	0,97491	0,95	0,00

Ek 5'in Devamı

Ek Tablo 5'in devamı

GLN-CTR_7	0,54543	0,00667	0,89529	0,89	0,00
GLN-CTR_8	0,54543	0,00332	0,97464	0,95	0,00
GLN-CTR_9	0,54543	0,00379	0,95181	0,99	0,00
GLN-CTR	0,54543	0,00377	0,98055	0,91	0,00
GLU-CTR_0	0,54543	0,00492	0,97672	0,98	0,00
GLU-CTR_1	0,54543	0,00824	0,97185	0,87	-0,02
GLU-CTR_2	0,54543	0,00491	0,97673	0,98	0,00
GLU-CTR_3	0,54543	0,00540	0,97122	1,01	0,00
GLU-CTR_4	0,54543	0,00643	0,97254	0,98	0,00
GLU-CTR	0,54543	0,00477	0,97466	0,99	0,00
HISd-CTR_0	0,54543	0,00631	0,92622	0,95	0,00
HISd-CTR_1	0,54543	0,00709	0,91350	1,00	0,00
HISd-CTR_2	0,54543	0,00574	0,91066	0,95	0,00
HISd-CTR_3	0,54543	0,00576	0,95210	1,06	0,00
HISd-CTR_4	0,54543	0,00580	0,91743	0,95	0,00
HISd-CTR	0,54543	0,00553	0,95046	0,98	0,00
HISde-CTR_0	0,54543	0,00663	0,94323	0,87	0,01
HISde-CTR_1	0,54543	0,00554	0,95264	0,96	0,00
HISde-CTR_2	0,54543	0,00554	0,95264	0,96	0,00
HISde-CTR_3	0,54543	0,00675	0,93459	0,87	0,01
HISde-CTR_4	0,54543	0,00624	0,93454	0,93	0,01
HISde-CTR_5	0,54543	0,00625	0,94536	0,94	0,01
HISde-CTR_6	0,54543	0,00623	0,94285	0,95	0,01
HISde-CTR	0,54543	0,00664	0,95353	0,90	0,01
HISe-CTR_0	0,54543	0,00498	0,94868	0,98	0,00
HISe-CTR_1	0,54543	0,00592	0,93552	1,02	0,00
HISe-CTR_2	0,54543	0,00523	0,92383	0,99	0,00
HISe-CTR	0,54543	0,00605	0,91869	1,02	0,00
LEU-CTR_0	0,54543	0,00308	0,96134	0,98	0,00
LEU-CTR_1	0,54543	0,00274	0,96275	1,02	0,00
LEU-CTR_2	0,54543	0,00322	0,95711	0,99	0,00
LEU-CTR_3	0,54543	0,00312	0,96110	0,94	0,00
LEU-CTR_4	0,54543	0,00302	0,96254	0,94	0,00
LEU-CTR_5	0,54543	0,00359	0,96893	1,01	0,00
LEU-CTR_6	0,54543	0,00296	0,96302	1,01	0,00
LEU-CTR_7	0,54543	0,00298	0,97895	0,95	0,00
LEU-CTR_8	0,54543	0,00264	0,97577	0,97	0,00
LEU-CTR	0,54543	0,00285	0,97924	1,00	0,00
LYS-CTR_0	0,54543	0,00285	0,97924	1,00	0,00
LYS-CTR_1	0,54543	0,00317	0,98790	1,01	0,00
LYS-CTR_2	0,54543	0,00307	0,98899	1,02	0,00
LYS-CTR_3	0,54543	0,00324	0,98466	1,02	0,00



Ek 5'in Devamı

Ek Tablo 5'in devamı

LYS-CTR	0,54543	0,00326	0,98714	1,01	0,00
PHE-CTR_0	0,54543	0,00386	0,95425	1,07	0,00
PHE-CTR_1	0,54543	0,00352	0,95277	0,97	0,00
PHE-CTR_2	0,54543	0,00414	0,95269	1,09	0,00
PHE-CTR_3	0,54543	0,00345	0,93990	0,93	0,00
PHE-CTR_4	0,54543	0,00373	0,96438	1,06	0,00
PHE-CTR_5	0,54543	0,00334	0,94644	0,97	0,00
PHE-CTR_6	0,54543	0,00381	0,96737	1,00	0,00
PHE-CTR_7	0,54543	0,00369	0,96389	0,98	0,00
PHE-CTR_8	0,54543	0,00423	0,97185	1,09	0,00
PHE-CTR_9	0,54543	0,00338	0,96641	0,98	0,00
PHE-CTR	0,54543	0,00368	0,94057	0,90	0,00
SER-CTR_0	0,54543	0,00402	0,95289	0,89	0,00
SER-CTR_1	0,54543	0,00306	0,95586	0,98	0,00
SER-CTR_2	0,54543	0,00320	0,97181	1,03	0,00
SER-CTR_3	0,54543	0,00380	0,95853	0,94	0,00
SER-CTR_4	0,54543	0,00301	0,98356	0,97	0,00
SER-CTR_5	0,54543	0,00319	0,97691	0,97	0,00
SER-CTR	0,54543	0,00294	0,98570	0,96	0,00
THR-CTR_0	0,54543	0,00311	0,97303	1,02	0,00
THR-CTR_1	0,54543	0,00395	0,97416	1,09	0,00
THR-CTR_2	0,54543	0,00357	0,97629	1,04	0,00
THR-CTR_3	0,54543	0,00247	0,98010	0,95	0,00
THR-CTR_4	0,54543	0,00338	0,95844	0,94	0,00
THR-CTR_5	0,54543	0,00309	0,97122	1,01	0,00
THR-CTR_6	0,54543	0,00332	0,96454	0,94	0,00
THR-CTR	0,54543	0,00297	0,98184	1,01	0,00
TRP-CTR_0	0,54543	0,00431	0,93352	0,91	0,00
TRP-CTR_1	0,54543	0,00431	0,93732	0,88	0,00
TRP-CTR_2	0,54543	0,00469	0,95152	0,98	0,00
TRP-CTR_3	0,54543	0,00431	0,93291	0,91	0,00
TRP-CTR_4	0,54543	0,00442	0,92241	0,90	0,00
TRP-CTR_5	0,54543	0,00496	0,95009	1,03	0,00
TRP-CTR	0,54543	0,00437	0,94633	0,89	0,00
TYR-CTR_0	0,54543	0,00402	0,93682	0,92	0,00
TYR-CTR_1	0,54543	0,00406	0,95773	0,96	0,00
TYR-CTR_2	0,54543	0,00377	0,95356	0,96	0,00
TYR-CTR_3	0,54543	0,00450	0,94864	0,95	0,00
TYR-CTR_4	0,54543	0,00393	0,94023	0,98	0,00
TYR-CTR_5	0,54543	0,00429	0,93507	0,98	0,00
TYR-CTR_6	0,54543	0,00395	0,94441	0,99	0,00
TYR-CTR	0,54543	0,00452	0,95979	0,91	0,00

## Ek 6. EEM Parametrizasyonu İçin Yazılan FORTRAN Kodu Akış Şeması



Ek Şekil 1. EEM programı algoritması

## ÖZGEÇMİŞ

1980 yılının Ağustos ayında Denizli'nin Acıpayam ilçesinde doğdu. 1991 yılında Ulukent İlköğretim Okulunda ilköğrenimini tamamladı. Orta ve lise eğitimi Tavas İmam-Hatip Lisesinde tamamlayıp 1997 yılında mezun oldu. 1999 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde yükseköğrenimine başlayıp 2003 yılında bölüm birincisi ve fakülte ikincisi olarak kimyager ünvanı ile mezun oldu. Yükseköğrenimi sırasında TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubundan burs aldı. Aynı yılın aralık ayında KTÜ Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda direk Doktora Programına başladı. 2005-2006 öğrenim yılında Socrates-Erasmus programı ile 12 ay süreyle, 2008-2009 öğretim yılında TÜBİTAK 2214-Araştırma bursu ile ve 2009-2010 öğretim yılında kendi imkânlarıyla Belçika'nın Gent Üniversitesinde doktora çalışmaları için bulundu. Halen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (Rize Üniversitesi) Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta olup iyi derecede İngilizce bilmektedir.