

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**



**BAZI ALTI KARBONLU MONOSAKKARİTLERİN ANOMER
MİKTARLARININ ÇÖZELTİ ORTAMINDA DENEYSEL VE
HESAPSAL YÖNTEMLERLE TESPİT EDİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DEVİRAN UYSAL

BALIKESİR, MAYIS - 2015

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**



**BAZI ALTI KARBONLU MONOSAKKARİTLERİN ANOMER
MİKTARLARININ ÇÖZELTİ ORTAMINDA DENEYSEL VE
HESAPSAL YÖNTEMLERLE TESPİT EDİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DEVİRAN UYSAL

BALIKESİR, MAYIS - 2015

KABUL VE ONAY SAYFASI

Devran UYSAL tarafından hazırlanan "BAZI ALTI KARBONLU MONOSAKKARİTLERİN ANOMER MİKTARLARININ ÇÖZELTİ ORTAMINDA DENEYSEL VE HESAPSAL YÖNTEMLERLE TESPİT EDİLMESİ" adlı tez çalışmasının savunma sınavı 15.05.2015 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

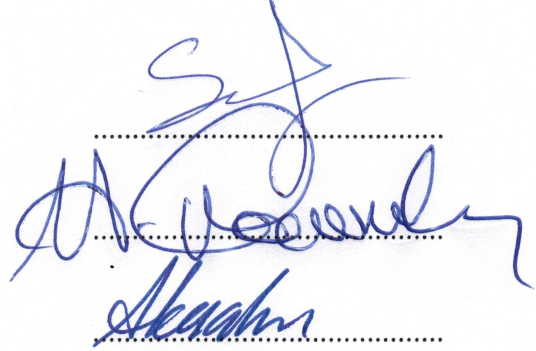
Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Sedat KARABULUT

Üye
Prof. Dr. Hilmi NAMLI

Üye
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARAHAN


.....
.....
.....

Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Doç. Dr. Necati ÖZDEMİR

.....

Bu tez çalışması Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2013/50 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

**BAZI ALTI KARBONLU MONOSAKKARİTLERİN ANOMER
MİKTARLARININ ÇÖZELTİ ORTAMINDA DENEYSEL VE HESAPSAL
YÖNTEMLERLE TESPİT EDİLMESİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
DEVİRAN UYSAL
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SEDAT KARABULUT)
BALIKESİR, MAYIS 2015**

Monosakkaritler canlılık için büyük öneme sahiptir ve bu bileşik sınıfının biyokimyasal reaksiyonlarının çoğu su içerisinde gerçekleşmektedir. Monosakkaritler suda çözüldüğünde çok çeşitli izomerik yapılara dönüşmekte ve bu yapılar çözelti ortamında genellikle denge halinde bulunmaktadır. Gıda, tekstil, sağlık ve kozmetik gibi çeşitli alanlarda kullanılan monosakkaritlerin reaktivitelerinin daha iyi anlaşılabilmesi, denge sisteminin nitel ve nicel analiziyle yakından ilgilidir. Bu tür sistemlerin spektroskopik olarak incelenmesi, maliyet ve analiz süreleri göz önüne alındığında, hiç te kolay değildir. Ancak geçtiğimiz yıllarda geliştirilen spektrum eşleştirme yöntemiyle bu tür denge sistemlerini nicel ve nitel olarak değerlendirmek daha ucuz ve pratik bir hale gelmiştir.

Bu çalışmada, spektrum eşleştirme yöntemi, doğada en yaygın monosakkaritler olan D-glukoz, D-galaktoz ve D-mannoz üzerinde denenmiştir. Yöntemin uygulanması için, deneysel ve hesapsal olmak üzere iki paralel çalışma yapılmıştır.

D-glukoz, D-galaktoz ve D-mannozun sulu çözeltileri, deneysel olarak FT-IR spektrofotometresinde analiz edilmiştir. Söz konusu üç monosakkaritin sulu çözeltilerinde oluşturdukları anomer dengesinde yer alan α -piranoz, β -piranoz, α -furanoz, β -furanoz ve açık zincirli yapıları ayrı ayrı bilgisayar ortamında modellenmiştir.

Deneysel ve hesapsal olarak elde edilen verilerin spektrum eşleştirme yönteminde kullanılması ile ulaşılan sonuçlar literatürdeki deneysel sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak spektrum eşleştirme yönteminin, seçilen monosakkaritler üzerinde başarılı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Monosakkarit, anomer, anomerleşme, FT-IR, hesapsal kimya, Gaussian.

ABSTRACT

**THE DETERMINATION OF ANOMER PROPORTIONS OF SOME
HEXOSES IN SOLUTION BY COMPUTATIONAL AND EXPERIMENTAL
METHODS
MSC THESIS
DEVİRAN UYSAL
BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
CHEMISTRY
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. SEDAT KARABULUT)**

BALIKESİR, MAY 2015

Monosaccharides have vital importance for living organisms and the biochemical reactions of this functional group generally occur in water. Monosaccharides can convert to many isomers when dissolved in water and these isomers are generally a part of an equilibrium system. There is a close relationship between the investigation of reactivity and qualitative and quantitative analysis of equilibrium system of monosaccharides which can be used in food, textile, health and cosmetic industries. But when the cost and the analysis duration considered the spectroscopic studies on these systems are not simple tasks. The recently generated method, which is based on spectrum match, gave chance to study the equilibrium systems cheaper and faster.

The spectrum match method has been applied on the D-glucose, D-galactose and D-mannose, which are the most common species. Two parallel ways have been followed, experimental and theoretical, during the study.

The experimental FT-IR spectra of D-glucose, D-galactose and D-mannose have been determined in water. The α -pyranose, β -pyranose, α -furanose, β -furanose and the unchained forms of individual monosaccharides have been modeled by softwares.

Both data which are produced experimentally and theoretically have been used by spectrum match method and results have compared with literature values.

It has been concluded that the recently developed spectrum match method is working for selected monosaccharides.

KEYWORDS: Monosaccharide, anomer, anomerization, FT-IR, computational chemistry, Gaussian.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
SEMBOL VE KISALTIMA LİSTESİ.....	vii
ÖNSÖZ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Monosakkaritler.....	2
1.1.1 Yapı ve Sınıflandırılması	2
1.1.2 Monosakkaritlerde Stereoizomerlik.....	5
1.1.3 Monosakkaritlerin Fischer Gösterimi ve Yaygın Adları	6
1.1.4 Anomerleşme	9
1.1.5 Halkalı Monosakkaritlerin Gösterimleri.....	12
1.1.6 Mutarotasyon	13
1.1.7 Monosakkaritlerin Önemi	13
1.2 Hesapsal Kimya.....	16
1.2.1 Hesapsal Kimya İle Neler Yapılabilir?.....	17
1.2.2 Hesapsal Yöntemler	19
1.2.2.1 Moleküler Mekanik.....	19
1.2.2.2 Kuantum mekaniği	20
2. ARAÇLAR VE YÖNTEM	23
2.1 FT-IR Spektrofotometresinde Spektrum Alma Yöntemi	24
2.1.1 ATR Aparatı ile Kör Okutma İşlemi	24
2.2 Hesapsal İnfrared Spektrumlarının Belirlenmesi	25
2.3 Spektrum eşleştirme yöntemi	25
2.3.1 Serbest Gibbs Enerjilerinden Yararlanılarak Dengedeki Türlerin Göreceli Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	26
2.3.2 Lineer Regresyon Analizi Yöntemiyle Dengedeki Türlerin Göreceli Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	28
3. BULGULAR	30
3.1 Glukoz	30
3.1.1 D-Glukozun Nitel Analizi.....	30
3.1.2 Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile D-Glukozun Nicel Analizi.....	33
3.2 Galaktoz.....	36
3.2.1 D-Galaktozun Nitel Analizi	37
3.2.2 Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile D-Galaktozun Nicel Analizi.....	38
3.3 Mannoz	40
3.3.1 D-Mannozun Nitel Analizi	41
3.3.2 Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile D-Mannozun Nicel Analizi	42
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
5. KAYNAKLAR.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Glikoliz evresi (copyright© Creative Commons Attribution).	2
Şekil 1.2: Gliseraldehit ve Dihidroksiaseton.	3
Şekil 1.3: Monosakkaritlerin genel gösterimi.	3
Şekil 1.4: Gliseraldehitin enantiyomerleri.	5
Şekil 1.5: Bir aldozdaki asimetric karbon atomları.	6
Şekil 1.6: a) Yatay bağların duruşu, b) Dikey bağlardaki karbon atomları, c) Birinci karbon atomundaki fonksiyonel grup ve karbon zincirinin en altındaki hidroksimetil grubu d) Eritrozun Fischer gösterimi.	7
Şekil 1.7: D-Riboz' un adlandırılması.	7
Şekil 1.8: D ve L Mannozun kıyaslanması.	8
Şekil 1.9: Aldozların aile ağacı.	8
Şekil 1.10: Ketozların aile ağacı.	9
Şekil 1.11: Monosakkaritlerde molekül içi düzenlenme ile yarıasetal oluşumu.	10
Şekil 1.12: Piran ve furan moleküllerinin yapıları.	10
Şekil 1.13: Anomerleşme sonucu oluşan stereoizomerler,	11
Şekil 1.14: a) α -glukopiranoz' un ve b) β -glukopiranoz' un Fischer gösterimi.	12
Şekil 1.15: α -D-glukopiranoz' un a) Haworth ve b) Reeves gösterimleri.	12
Şekil 1.16: D-Glukoz' un mutarotasyonu.	13
Şekil 1.17: a) Aurotiyoglukoz, b) Doksurubisin c) 2-Deoksiadenozin-5-monofosfatın yapıları.	14
Şekil 1.18: Hesapsal kimyanın diğer bilim dalları ile ilişkisi.	16
Şekil 1.19: α -D-Glukozun üç boyutlu geometrisi.	18
Şekil 1.20: D-Glukozun HOMO-LUMO orbitalleri.	18
Şekil 1.21: Hesapsal yöntemler.	19
Şekil 2.1: (a) Moleküllerin bilgisayar ortamında modellenmesi ve (b) Potansiyel enerji diyagramının belirlenmesi.	25
Şekil 2.2: Denge halinde olan A ve B molekülleri.	26
Şekil 2.3: Denge halinde bulunan A ve B maddelerinin ve denge sisteminin tümüne ait şematik infrared spektrumları.	27
Şekil 3.1: Glukozun anomer dengesi.	30
Şekil 3.2: α -D-glukopiranoz' un konformasyonel analizi ile en kararlı konformasyonlarının analizi.	31
Şekil 3.3: D-glukozun sulu çözeltisinin deneysel infrared spektrumu.	33
Şekil 3.4: D-glukozun sulu çözeltisinin a) Hesapsal infrared spektrumu b) Deneysel infrared spektrumu.	34
Şekil 3.5: Glukoz için a) deneysel ve hesapsal absorban uyumluluğu, b) Deneysel ve hesapsal frekans uyumluluğu.	35
Şekil 3.6: D-Galaktozun anomer dengesi.	36
Şekil 3.7: D-Galaktozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu.	37
Şekil 3.8: D-Galaktozun sulu çözeltisinin a) Hesapsal infrared spektrumu b) Deneysel infrared spektrumu.	38

Şekil 3.9: Galaktoz için a) Deneysel ve hesapsal absorbans uyumluluğu, b) Deneysel ve hesapsal frekans uyumluluğu.	39
Şekil 3.10: D-Mannozun anomer dengesi.	40
Şekil 3.11: D-Mannozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu.	41
Şekil 3.12: D-Mannozun sulu çözeltisinin a) hesapsal infrared spektrumu b) deneysel infrared spektrumu.	42
Şekil 3.13: Mannoz için a) Deneysel ve hesapsal absorbans uyumluluğu, b) Deneysel ve hesapsal frekans uyumluluğu.	43
Şekil 4.1: a) α -glukopiranoz, b) β - glukopiranoz.	46
Şekil 4.2: Glukopiranoz için anomerik hidroksil grubunun 1-3 etkileşiminin gösterimi, a) α -glukopiranoz, b) β - glukopiranoz. ...	46
Şekil 4.3: α -Galaktofuranoz anomerinin çeşitli açılardan görünüşleri a) Genel görünüşü, b) Olası altılı halka görüntüsü, c) Olası yedili halka görüntüsü.....	47
Şekil 4.4: a) α -Mannopiranoz, b) β - mannopiranoz.....	48
Şekil 4.5: 6-31+g(d,p) seviyesinde vakum ortamında optimize edilen monosakkaritlerin aynı seviyede sulu çözelti ortamında optimizasyon sonuçlarının karşılaştırılması, a) β - glukopiranoz, b) α -galaktofuranoz, c) α -mannopiranoz.....	49
Şekil 4.6: D- mannoz için 6-31+g(d,p) ve 6-311++g(2d,2p) seviyelerinde hesaplanan infrared spektrumları.	51

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1: Monosakkaritlerin karbon sayısına ve fonksiyonel gruplarına göre sınıflandırılmaları.....	4
Tablo 2.1: Spektrum eşleştirme yönteminin uygulanabilmesi için gerekli olan infrared spektrumunun grafik edilmesini sağlayan veriler.....	28
Tablo 2.2: R ² değerlerini belirlemek için oluşturulan veriler.....	29
Tablo 3.1: Yapılan hesaplamalar sonucunda glukozun anomerlerinin hesaplama seviyelere göre elde edilen enerji farkları.	32
Tablo 3.2: Glukozun anomerlerinin ΔG yöntemiyle hesaplanan göreceli konsantrasyonları.	33
Tablo 3.3: D-Glukozun spektrum eşleştirme yöntemi için kullanılan deneysel- hesapsal özgün absorpsiyon bantları (DF ve TF), absorbans değerleri(DA ve TA) ve bantların kaynakları.	35
Tablo 3.4: D-Glukozun sulu çözeltisinde dengede olan anomerlerinin göreceli konsantrasyonları (yüzde ifade ile).	36
Tablo 3.5: Yapılan hesaplamalar sonucunda galaktozun anomerlerinin hesaplama seviyelere göre elde edilen enerji farkları.	37
Tablo 3.6: Galaktozun anomerlerinin ΔG yöntemiyle hesaplanan göreceli konsantrasyonları.	38
Tablo 3.7: D-Galaktozun spektrum eşleştirme yöntemi için kullanılan deneysel- hesapsal özgün absorpsiyon bantları (DF ve HF), absorbans değerleri(DA ve HA) ve bantların kaynakları.....	39
Tablo 3.8: D-Galaktozun sulu çözeltisinde dengede olan anomerlerinin göreceli konsantrasyonları (yüzde ifade ile).	40
Tablo 3.9: Yapılan hesaplamalar sonucunda mannozun anomerlerinin hesaplama seviyelere göre elde edilen enerji farkları.	41
Tablo 3.10: Mannozun anomerlerinin ΔG yöntemiyle hesaplanan göreceli konsantrasyonları.	42
Tablo 3.11: D-Mannozun spektrum eşleştirme yöntemi için kullanılan deneysel- hesapsal özgün absorpsiyon bantları (DF ve HF), absorbans değerleri (DA ve HA) ve bantların kaynakları.	43
Tablo 3.12: D-Mannozun sulu çözeltisinde dengede olan anomerlerinin göreceli konsantrasyonları (yüzde ifade ile).	44
Tablo 4.1: Glukoz, galaktoz ve mannozun anomerleri için vakum ortamdan sulu çözelti ortamına geçişteki mutlak enerji farklılıkları.....	49
Tablo 4.2: Üç monosakkaritin hesaplama seviyelerine göre mutlak enerji farklılıkları (I. ; 6-31+g(d,p) seviyesini, II. ise 6-311++g(2d,2p) seviyesini temsil etmektedir).....	50
Tablo 4.3: Glukoz, galaktoz ve mannozun α-piranoz anomerlerinin hesaplama seviyeleri arasındaki enerji farkları (kcal/mol).	51
Tablo 4.4: D- mannoz için suda B3LYP 6-31+g(d,p) ve 6-311++g(2d,2p) seviyelerinde hesaplanan sonuçlara spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması ile elde edilen göreceli konsantrasyonlar ve literatür değerleri.	52
Tablo 4.5: D-glukoz, D-galaktoz ve D-mannoz için elde edilen sonuçların literatürle karşılaştırılması.....	52

SEMBOL VE KISALTMA LİSTESİ

FT-IR	:	Fourier Transform Infrared
ATR	:	Attenuated Total Reflectance
IR	:	Infrared
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans
UV	:	Ultra Viyole
DFT	:	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
HOMO	:	En yüksek enerji dolu moleküler orbital
LUMO	:	En düşük enerjili boş moleküler orbital
AM1	:	Austin Model 1 (Yarı deneysel bir yöntem)
ATP	:	Adenozintrifosfat
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	:	Ribonükleik Asit
E.N.	:	Erime Noktası
bkz.	:	Bakınız
ΔG	:	Serbest Gibbs Enerjisi
%	:	Yüzde

ÖNSÖZ

Yüksek lisans ve lisans eğitimim süresince bilimsel, sosyal ve kültürel anlamda her türlü bilgisini benimle paylaşan, karşılaştığım sorunlarda maddi, manevi yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilime ve hayata bakış açısını örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Sedat KARABULUT' a

Tecrübe ve bilgisiyle her zaman bana ve çalışma arkadaşlarıma yol gösterici olan, bilimsel ya da kültürel herhangi bir bilgiyi bir bireye anlatma yöntemlerini örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Hilmi NAMLI' ya

Derslerimde ve tez çalışmalarımda karşılaştığım her türlü sorunda bana psikolojik anlamda büyük desteği olan, hayatım boyunca güler yüzüyle hatırlayacağım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Onur TURHAN' a organik kimya ile ilgili bana kazandırdığı teknik ve teorik bilgilerden dolayı,

TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programına eğitim ve kişisel giderlerim için sağlamış olduğu maddi desteklerinden dolayı,

Çalışma arkadaşlarıma, laboratuvarında paylaştığımız güzel anılarımızdan ve maddi-manevi her türlü yardımlarından dolayı,

Hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan, en mutlu anımda ve en kötü günümde hep yanımda olup her zaman beni destekleyen, aldığım kararlara ve koyduğum hedeflere ulaşabilmem için her türlü konuda bana destek olan Ayşe Ecem AKGÜL'e

Bu yaşıma kadar beni büyüten, eğitim öğretim hayatım sonsuza kadar sürse de maddi ve manevi desteklerini esirgemeyecek olan, birçok şeyi borçlu olduğum ve hiçbir zaman haklarını geri ödeyemeyeceğim annem Şükran UYSAL ve babam Ahmet UYSAL başta olmak üzere aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ

Karbonhidratlar, diğler adıyla sakkaritler yeryüzündeki biyomolekül çeşitleri arasında en çok bulunanlardan biridir. Latince şeker anlamında olan “sákkharon” kelimesinden gelen sakkaritler genellikle $C_x(H_2O)_y$ kapalı formülüne sahip olmaları ve “karbonun hidratları” gibi görünmelerinden dolayı karbonhidratlar olarak adlandırılırlar [1].

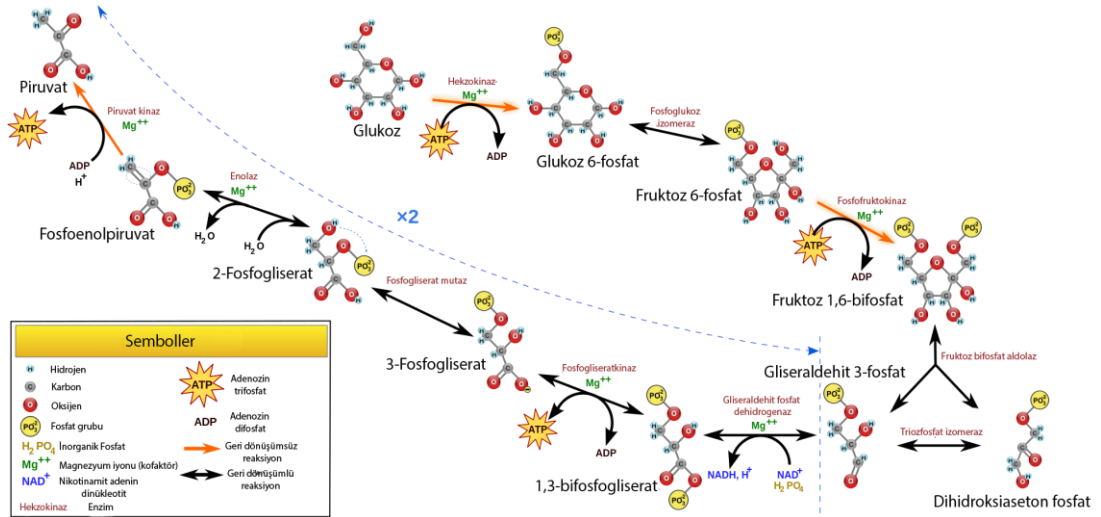
Karbonhidratların canlılarda çok çeşitli görevleri vardır. Glukoz ve glikojen olarak hayvanların önemli enerji kaynaklarından birisidir. Canlılığın en önemli olaylarından biri olan karbon döngüsünde, atmosferik karbonun yeryüzüne dönmesini sağlayan fotosentez olayı ile bitkilerde glukoz açığa çıkar ve nişasta şeklinde, enerji kaynağı olarak depo edilir. Ayrıca bitkilerin hücre duvarlarında bulunan selüloz, hücre duvarının önemli yapısal bileşenlerinden biridir. Basit şekerler, pürin, pirimidin ve fosfatlara bağlanarak nükleik asitleri oluşturur ve böylece DNA'nın yapısına katılırlar. Daha birçok biyokimyasal süreçte yer alan karbonhidratlar günlük yaşamımızın hemen hemen her aşamasında karşımıza çıkmaktadırlar. Örneğin, bu tezin basılı olduğu kağıt büyük oranda selülozdur. Ekmek yapılan unun çoğunluğunu nişasta oluşturmaktadır. Nişasta aynı zamanda patates, pirinç ve mısır gibi yiyeceklerin de ana bileşenini oluşturmaktadır [2,3].

Gıda, tekstil, kağıt ve kozmetik gibi bir çok endüstri alanında büyük önem arz eden bu biyomoleküllerin fonksiyonel özelliklerinin daha iyi anlaşılacak şekilde geliştirilebilmesi her şeyden önce karbonhidratların yapı taşı olan monosakkaritlerin deneysel ve teorik karakterizasyonu ile yakından ilgilidir. Zira monosakkaritlerin yapısal özelliklerindeki en küçük bir değişiklik, karbonhidratların fiziksel, biyolojik ve yapısal birçok özelliğinin önemli oranda değişmesine neden olabilmektedir [4].

1.1 Monosakkaritler

Karbonhidratların en temel birimi monosakkaritlerdir. Bundan dolayı Latince tek anlamına gelen “mono” ve şeker anlamına gelen “sacchar” kelimelerinden türeyerek isimlendirilmiştir. Monosakkaritler renksiz, oda sıcaklığında kristal halinde katılardır. Suda çok iyi çözünürler. Apolar çözücülerde ise çözünmezler ve çoğu tatlıdır [5-7].

Monosakkaritler, hayatın ve bilimin birçok alanında etkin olarak rol oynarlar. Örneğin üzüm şekeri olarak bilinen glukoz, tüm canlıların solunumunda ortak olan glikoliz evresinin (Şekil 1.1) en önemli bileşiklerindedir. Yaşamın devam edebilmesi için gerekli olan enerji üretiminde görev alır [8].



Şekil 1.1: Glikoliz evresi (copyright© Creative Commons Attribution).

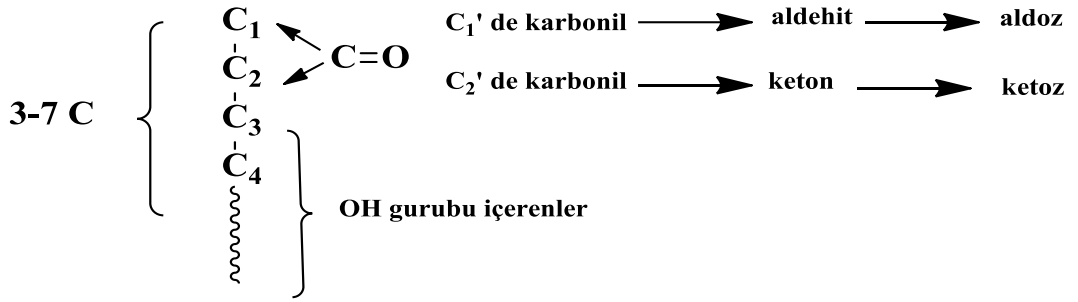
1.1.1 Yapı ve Sınıflandırılması

En basit monosakkaritler, gliseraldehit (Şekil 1.2-a) ve dihidroksi asetonur (Şekil 1.2-b). Hemen hemen bütün şekerler bu iki ana yapıdan türemişlerdir. Yapılarında en az 3, en fazla 7 tane karbon atomu ve birden çok hidroksil grubu içerdiklerinden dolayı, polihidroksi aldehit ya da polihidroksi ketonlar olarak tanımlanmaktadır [1-4].



Şekil 1.2: Gliseraldehit ve Dihidroksiaseton.

Birbirine tekli bağlarla bağlanmış karbon atomları monosakkarit moleküllerinin omurgasını oluştururlar. Karbon zincirinin en başında karbonil grubu varsa bu yapı bir aldehit yapısıdır ve aldozlar olarak adlandırılır. Eğer ikinci karbon atomunda bir karbonil grubu varsa bu yapı ketondur ve ketozlar olarak adlandırılır (Şekil 1.3) [9].



Şekil 1.3: Monosakkaritlerin genel gösterimi.

Monosakkaritler ayrıca, içerdiği karbon atomu sayısına göre de adlandırılırlar. Aldozlar yapısında bulunan karbon atomu sayısının latince ismine -oz son eki getirilerek; ketozlar ise -uloz son eki getirilerek isimlendirilirler. Örneğin aldehit grubu içeren altı karbonlu galaktoz molekülü hekzos, keton grubu içeren ksiloz molekülü pentuloz olarak sınıflandırılır (Tablo 1.1) [10].

Tablo 1.1: Monosakkaritlerin karbon sayısına ve fonksiyonel gruplarına göre sınıflandırılmaları.

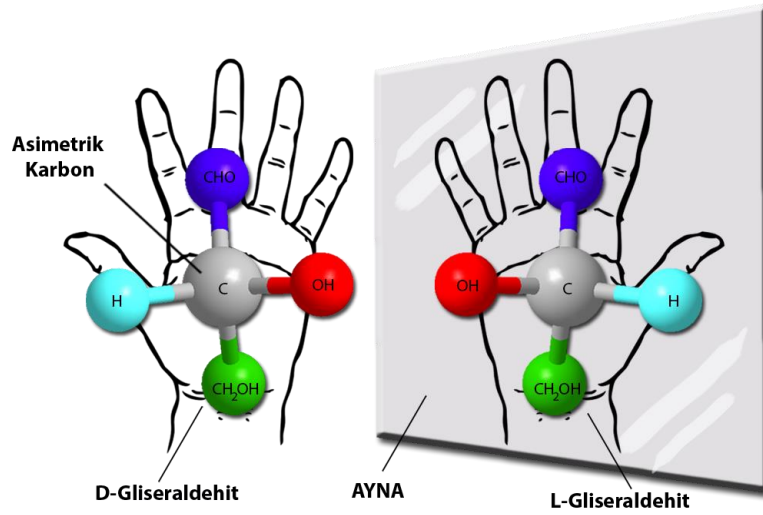
Karbon sayısına göre	Karbonil grubunun cinsine göre			
	Aldoz		Ketoz	
Trioz (3 karbonlu)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	
	Gliseraldehit		Dihidroksi aseton	
Tetroz (4 karbonlu)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	
	Eritroz		Eritrülöz	
Pentoz (5 karbonlu)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
	Riboz	Ksiloz	Ribülöz	Ksilülöz
Heksoz (6 karbonlu)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
	Glukoz	Galaktoz	Fruktoz	Sorboz

1.1.2 Monosakkaritlerde Stereoizomerlik

Organik kimyanın en önemli atomlarından biri karbon atomudur. Karbon atomunun hibritleşmesinden kaynaklanan düzgün dört yüzlü geometrisi, ona birçok özellik kazandırmaktadır. Bu özelliklerden biri de kiralliktir [3].

Etrafına dört farklı atom ya da fonksiyonel grup bağlanmış olan karbon atomu asimetric olarak ifade edilir. Bir tane asimetric karbon atomu içeren moleküller, uzayda iki farklı konfigürasyonda bulunabilir ve stereoizomerler olarak isimlendirilir. Genel olarak n sayıda asimetric karbon atomu içeren bir molekülün en fazla 2^n sayıda stereoizomeri vardır [11,12].

Stereoizomerlerin özel bir sınıfı da enantiyomerlerdir. Bu özel izomerler, bir insanın sağ ve sol eli gibi birbiri ile hiçbir şekilde üst üste çakışmayan ve sadece biri diğerinin ayna görüntüsünün uzaydaki üç boyutlu geometrisi ile aynı olan yapılardır. Bu özelliği gösteren maddeler, Yunanca’ da el anlamına gelen “kiral” kelimesi ile ifade edilir. En basit şeker olan gliseraldehit (Şekil 1.4), kiral bileşiklere iyi bir örnektir.

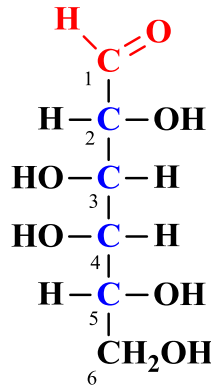


Şekil 1.4: Gliseraldehitin enantiyomerleri.

Yapısında üç karbon atomu ihtiva eden gliseraldehitin ikinci karbon atomu asimetrictir (Şekil 1.4). Dolayısı ile gliseraldehitin ayna görüntüsünün uzaysal dizilimine sahip olan bir stereoizomerinin (enantiyomerinin) olduğu söylenebilir [1].

Enantiyomerlerden birinin çözültisi polarize ışık düzlemini sağa, diğeri ise sola çevirmektedir. Bunun sonucu olarak iki farklı izomer adlandırılırken, polarize ışık düzlemini sağa çeviren enantiyomerine, dekstrorototarıden gelen “D” harfi ve sola çeviren enantiyomerine ise levorototarıden gelen “L” harfi ön ek olarak getirilir.

Dihidroksi aseton hariç bütün monosakkaritlerde en az 1 asimetrik merkez bulunmaktadır. Ayrıca monosakkaritlerin karbon zinciri uzadıkça, optikçe aktif özellik gösteren asimetrik merkez sayısı da artmaktadır. Örneğin, asimetrik karbon atomlarının mavi renkle boyandığı 6 karbonlu bir aldozun yapısı Şekil 1.5’ te gösterilmiştir.



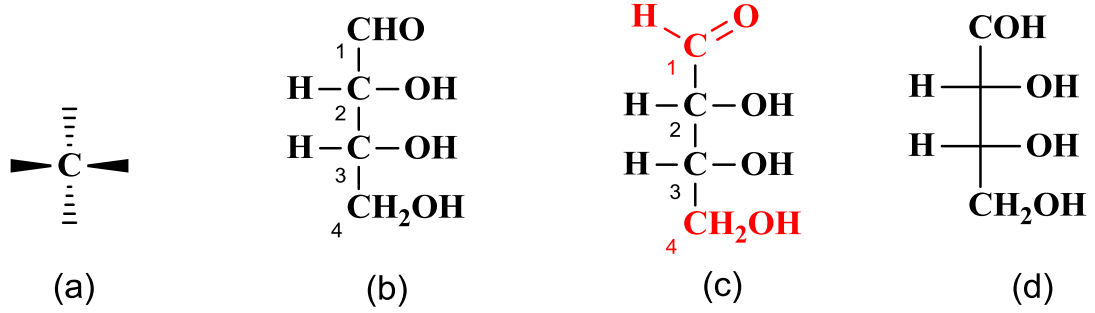
Şekil 1.5: Bir aldozdaki asimetrik karbon atomları.

Bu molekül IUPAC kuralına göre sistematik olarak adlandırıldığında; “(2R, 3S, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-pentahidroksihekzanal” şeklinde karmaşık bir ismi olacaktır. Ayrıca 4 tane asimetrik karbon atomu içerdiğinden en fazla 16 (2⁴) adet stereoisomeri vardır. Bu kadar çok izomeri olan yapıların adlandırılması ve çizilmesi oldukça zordur. Monosakkaritlerin stereokimyasal açıdan doğru gösterilebilmesi ve birbiri ile kıyaslanabilmesi ve daha anlaşılır halde çizilebilmesi için, ünlü karbonhidrat kimyacı Emil Fischer bir sistem geliştirmiştir [1].

1.1.3 Monosakkaritlerin Fischer Gösterimi ve Yaygın Adları

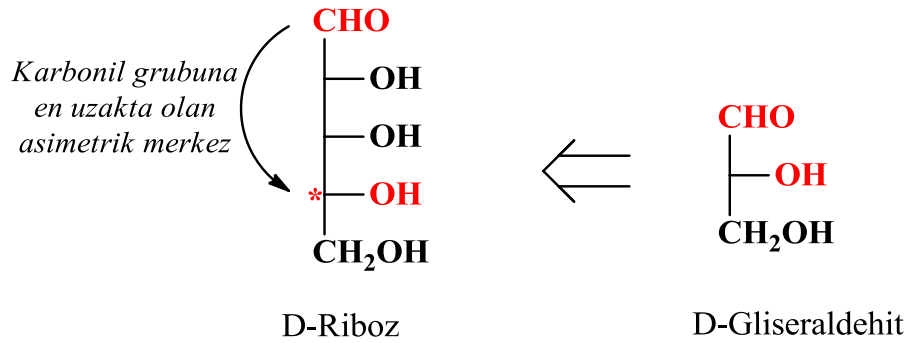
Ünlü karbonhidrat kimyacı Emil Fischer, monosakkaritlerin yapılarını göstermek için bazı kurallar belirlemiştir. Bu kurallara göre çizilen gösterimlerde yatay bağlar sayfa düzleminde öne (okuyucuya) doğru, dikey bağlar ise sayfa

düzleminin arkasına doğru (Şekil 1.6-a) yönelmişlerdir. Hidroksil grupları yatay bağlarda, karbon zinciri ise dikey bağlarda gösterilmiştir (Şekil 1.6-b). Karbon zincirinin en üstünde, içerdiği fonksiyonel grup, en altında ise hidroksimetil grubu bulunmaktadır (Şekil 1.6-c). Örnek olarak eritroz molekülünün Fischer gösterimi Şekil 1.6-d’de verilmiştir.



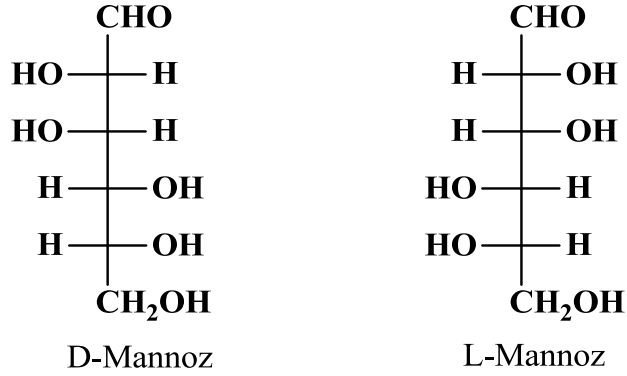
Şekil 1.6: a) Yatay bağların duruşu, b) Dikey bağlardaki karbon atomları, c) Birinci karbon atomundaki fonksiyonel grup ve karbon zincirinin en altındaki hidroksimetil grubu d) Eritrozun Fischer gösterimi.

Molekülde birden fazla asimetric merkez varsa, adlandırılırken karbonil grubuna en uzakta olan asimetric merkezin konfigürasyonuna bakılır. Konfigürasyon D-Gliseraldehite benziyor ise “D” ön eki; L-Gliseraldehite benziyor ise “L” ön eki getirilerek adlandırılır. Örnek olarak riboz molekülünün fischer gösterimi ve konfigürasyonel adlandırılması Şekil 1.7’ de verilmiştir. Burada kullanılan D- ve L- ön eklerinin adlandırılan monosakkaritin polarize ışığı sağa ya da sola çevirmesi ile ilgisi yoktur [1,3].



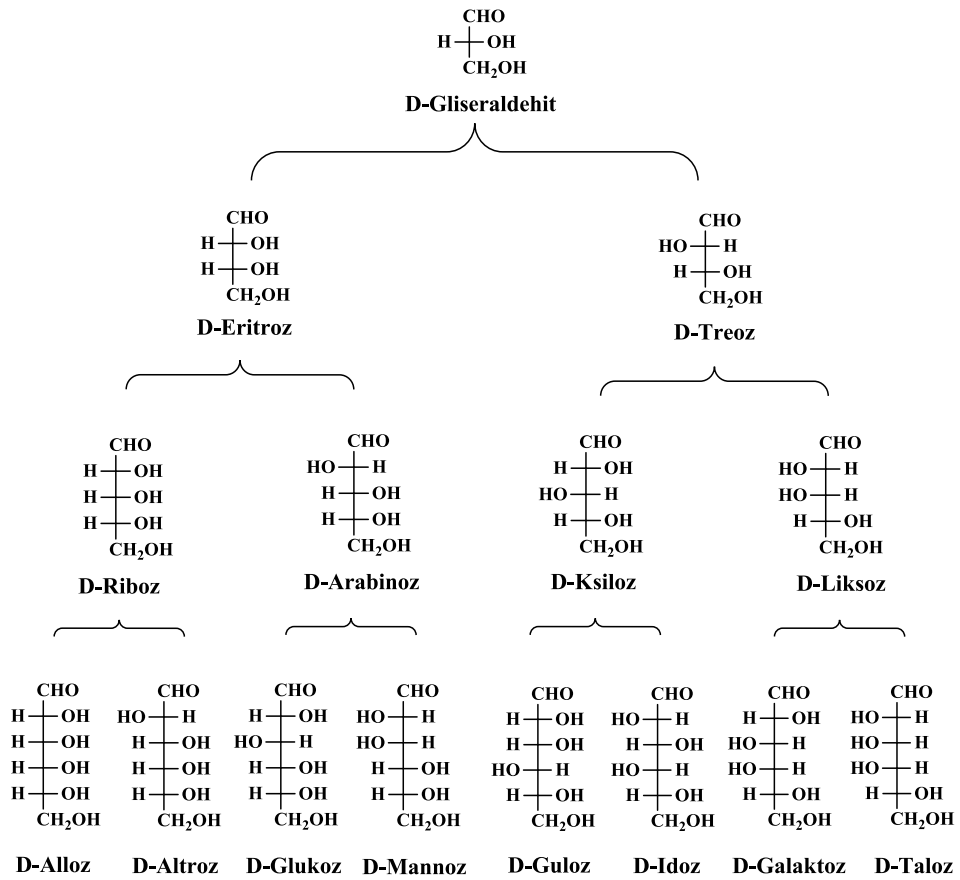
Şekil 1.7: D-Riboz’ un adlandırılması.

Emil Fischerin geliştirmiş olduğu bu gösterimle monosakkaritlerin stereoizomerleri, uzaysal dizilimlerini incelemek açısından birbirleri ile kolayca kıyaslanabilmektedir (şekil 1.8).

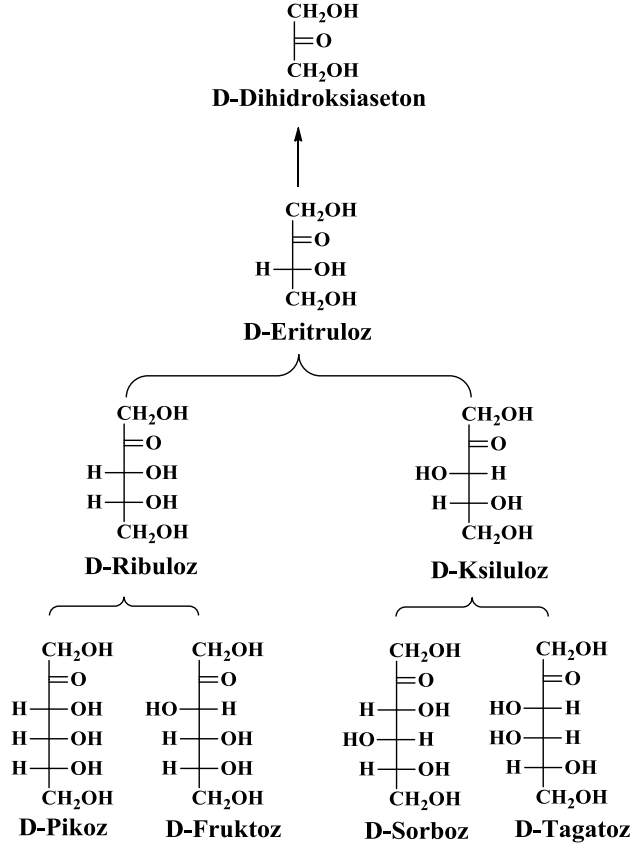


şekil 1.8: D ve L Mannozun kıyaslanması

Fischer gösterimi yöntemiyle çizilen monosakkaritlerin yaygın isimleri kullanılarak oluşturulan ve yalnızca ‘‘D’’ izomerlerini içeren aile ağacı şekil 1.9’ da aldozlar, şekil 1.10’ da da ketozlar olmak üzere verilmiştir.



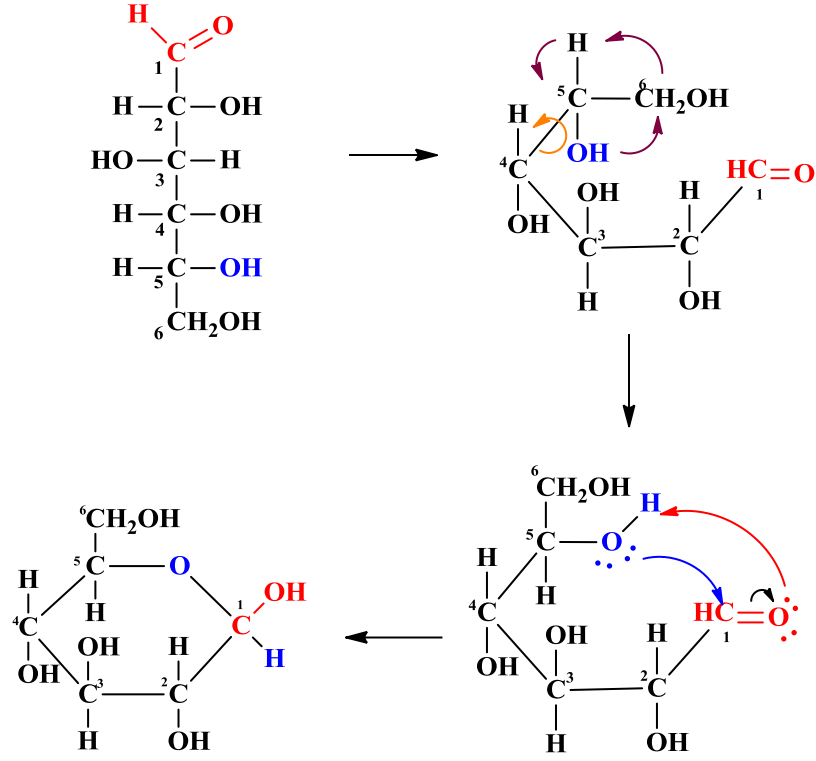
şekil 1.9: Aldozların aile ağacı.



Şekil 1.10: Ketozların aile ağacı.

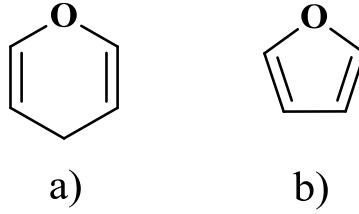
1.1.4 Anomerleşme

Aldehit ya da keton grupları, alkoller ile tepkimeye girdiğinde yarıasetal oluştururlar [13]. Monosakkaritler de yapılarında hem aldehit (ya da keton) hem de hidroksil grupları içermektedirler. Dolayısıyla 5 veya 6 karbonlu monosakkaritler (daha kısa üyelerde halka gerginliği molekül içi düzenlenmeye müsaade etmez) suda çözüldüklerinde molekül içi düzenlenmeye uğrayabilirler. Karbon zincirindeki 4. ve 5. karbon arasındaki sigma bağının kendi eksenini etrafında 120 derece dönmesiyle hidroksil grubu, karbonil grubuna nükleofilik atak yapabilecek konuma gelebilir. Burada oksijen atomunun karbonil grubuna saldırmasıyla halkalı bir yarıasetal oluşabilir (Şekil 1.11) [14].



Şekil 1.11: Monosakkaritlerde molekül içi düzenlenme ile yarıasetal oluşumu.

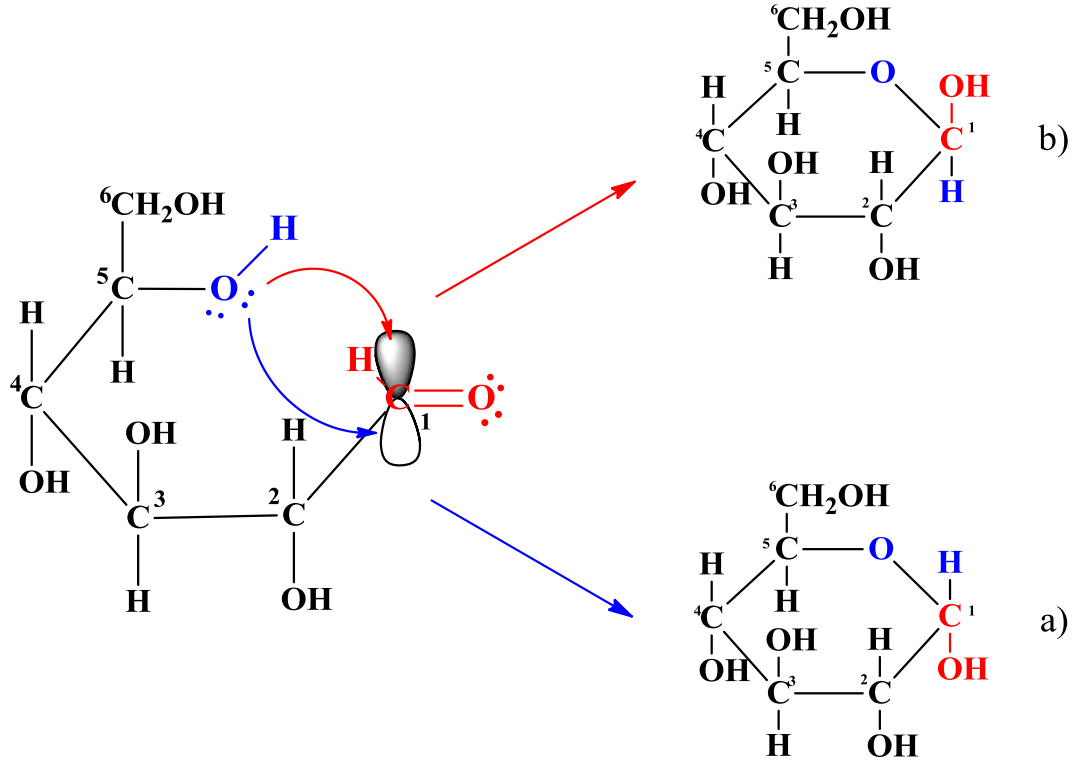
Düzenlenme sonucunda altı üyeli bir halka oluşuyorsa, piran (Şekil 1.12a) yapısına benzediği için “piranoz” , beş üyeli bir halka oluşursa furan (Şekil 1.12 b) yapısına benzediği için “furanoz” olarak adlandırılır.



Şekil 1.12: Piran ve furan moleküllerinin yapıları.

Karbonil grubunun düzlemsel (sp^2 hibritleşmesinden dolayı) yapısı sebebiyle karbon atomunun ihtiva ettiği pi yıldız (π^*) karşı bağlayıcı orbitallerinin, düzlemin altında ve üstünde olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla monosakkaritlerde, molekül içi düzenlenme ile yarıasetal oluşumu sırasında, hidroksil grubunun karbonil karbonuna (C_1) atak yaptığı düzlem için iki seçenek vardır ve hangi düzlemden nükleofilik saldırının yapıldığı önemlidir. Çünkü halkalaşma sonucunda genellikle yeni bir kiral

merkez oluşur. Dolayısıyla oksijen atomunun, düzlemin altından ya da üstünden saldırmasına bağlı olarak iki farklı stereoizomer daha ortaya çıkmaktadır. İşte bu olaya “anomerleşme”; ortaya çıkan farklı stereoizomere, “anomerler”; yeni oluşan kiral karbon atomuna da “anomerik karbon atomu” denir (Şekil 1.13) [1,14-16].

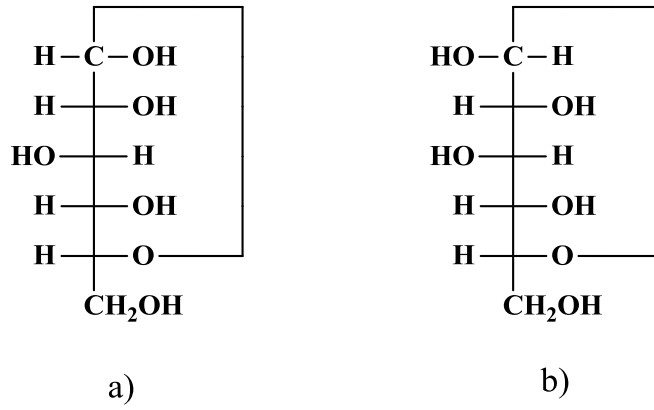


Şekil 1.13: Anomerleşme sonucu oluşan stereoizomerler, a) α -D-glukopiranoz, b) β -D-glukopiranoz.

Anomerleşme sonucunda oluşan yapı adlandırılırken, hidrosimetil grubuna trans yapıda olan stereoizomer “ α -anomeri”, cis yapıda olan stereoizomer ise “ β -anomeri” adını alır. Örnek olarak glukoz molekülünün α -piranoz (a) ve β -piranoz (b) anomerleri Şekil 1.13’ te gösterilmiştir.

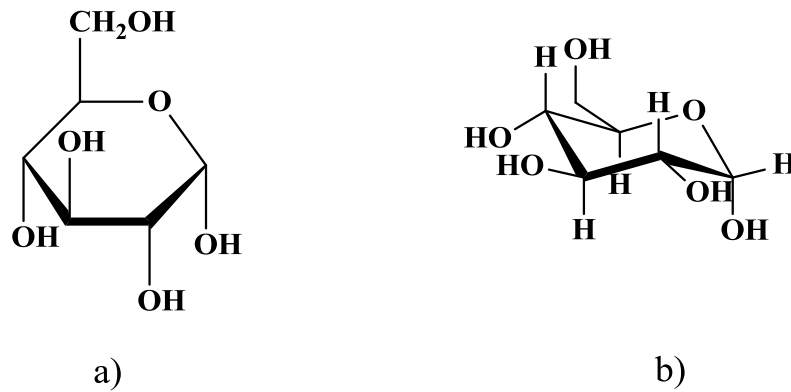
1.1.5 Halkalı Monosakkaritlerin Gösterimleri

Yarıasetal oluşumu sonrasında ortaya çıkan halkalı yapılar, monosakkaritlerin gösterimlerini de zorlaştırmaktadır. Fischer izdüşümü yöntemiyle çizilen halkalı yapılar (Şekil 1.14) kolay anlaşılır değildir ve gerçeklikten uzaktadır.



Şekil 1.14: a) α -glukopiranoz' un ve b) β -glukopiranoz' un Fischer gösterimi.

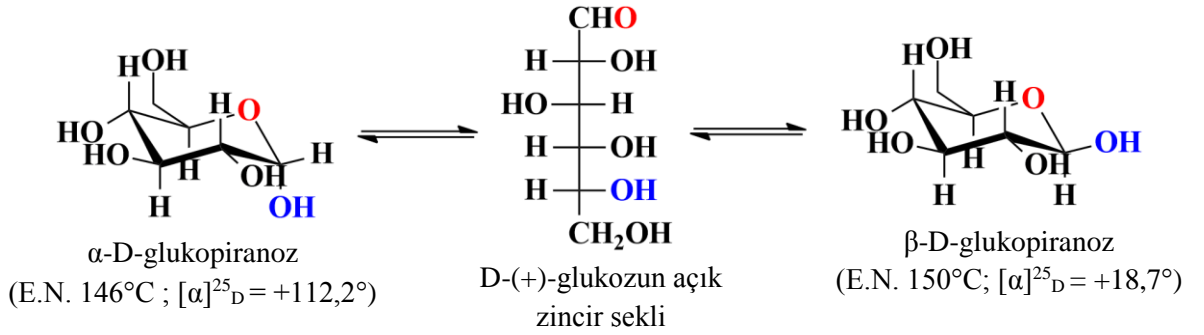
Bu sebeple, monosakkaritlerin halkalı yapılarının gösterimi için Norman Haworth, John Mills ve Richard Reeves farklı önerilerde bulunmuşlardır. Günümüzde de yaygın olarak kullanılan “Haworth (Şekil 1.15 a)” ve “Reeves (Şekil 1.15 b)” gösterimleri aşağıda verilmiştir [1]. Bu çalışmada Reeves gösterimleri kullanılmıştır.



Şekil 1.15: α -D-glukopiranoz' un a) Haworth ve b) Reeves gösterimleri.

1.1.6 Mutarotasyon

Fransız kimyager Augustin-Pierre Dubrunfaut 1846 yılında, şekerlerin sulu çözeltilerinde özgül çevirme açılarının zamana bağlı olarak değiştiğini keşfetmiştir. Örneğin, α -D-glikopiranoz suda çözüldüğü andaki özgül çevirme açısı $+112,2^\circ$ iken bir süre beklendikten sonra açısının zamanla değiştiği ve sonunda $+52,5^\circ$ de sabitlendiği gözlenmektedir. Diğer yandan, özgül çevirme açısı $+18,7^\circ$ olan β -D-glikopiranozun' da sulu çözeltilisinin zamanla özgül çevirme açısı değişerek $+52,5^\circ$ de sabitlendiği belirlenmiştir. Çevirme açılarındaki, bir dengeye doğru olan bu değişime “mutarotasyon” denir (Şekil 1.16) [3,9].



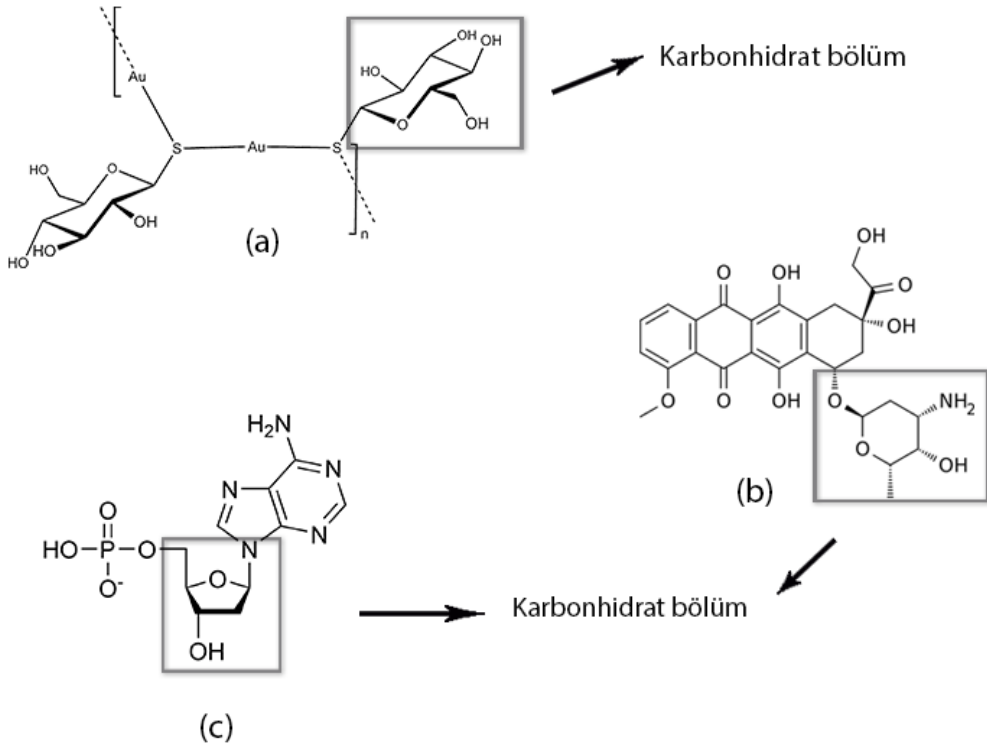
Şekil 1.16: D-Glukoz'un mutarotasyonu.

Mutarotasyon olayı ile monosakkaritlerin sulu çözeltilerinde bir denge sözü konusu olduğu, bu dengede α -D-glikopiranoz ve β -D-glikopiranoz anomerlerinin açık zincirli D-Glukoz üzerinden birbirine dönüştüğü düşünülmektedir. Ancak 5 üyeli halka yapısında olan furanoz halkalarının da aynı denge içerisinde olabileceği ihtimali de unutulmamalıdır [17].

1.1.7 Monosakkaritlerin Önemi

Monosakkaritlerin biraraya gelmesi ve türevlerinin sentezlenmesiyle ticari gıdalar üretilmekte ve bunların üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Monosakkaritler nem çekicilik, donma noktası kontrolü, parlaklık, jel oluşumu, fermante edilebilirlik, karbonhidrat kaynağı, renk oluşturucu, kıvam ve tatlılık verici gibi özelliklerinden dolayı gıda sanayide reçel, unlu mamüller, dondurma, alkollü ve alkolsüz içecekler, süt ürünleri, meyve konserveleri ve daha birçok alanda kullanılmaktadır [18]. Ayrıca Monosakkaritler ve türevleri canlı organizmalarda enerji

kaynağı olarak kullanılarak ATP üretiminde (glukoz), DNA ve RNA'nın yapısına katılarak kalıtım materyallerinde (riboz), bitkilerde hücre çeperinin yapısında (selüloz) bulunarak birçok biyokimyasal süreçte yer almakta ve dahası ilaç etken maddesi olarak farmakolojik araştırmalarda kullanılmaktadır [4,13,16]. Örnek olarak romatoid artirit hastalarında eklemlerdeki inflamasyonun tedavisinde kullanılan aurothioglukoz [19] (Şekil 1.17-a), antikanser ilacı olarak kullanılan doksurubisin (Şekil 1.17-b) ve DNA'yı oluşturan dört nükleotitten birisi olan 2'-Deoksiadenozin-5'-monofosfat (Şekil 1.17-c) aşağıdadır [13].



Şekil 1.17: a) Aurotiyoglukoz, b) Doksurubisin c) 2-Deoksiadenozin-5-monofosfatın yapıları.

Gıda, tekstil, kozmetik ve sağlık gibi geniş bir alanda önemli olan bu çok yönlü biyopolimerlerin fonksiyonel özelliklerini arttırabilmek ve çeşitli teknolojik uygulamalarda kullanabilmek amacıyla geliştirilebilmesi için, yapısal özelliklerinin iyi bir şekilde bilinmesi gerekmektedir [20]. Ancak monosakkaritler yapıları itibarıyla özellikle çözelti içerisinde çok çeşitli izomerik yapılar (enantiyomer, anomer, rotamer, halka izomeri, epimer gibi) sahip olabilirler. Yapısal olarak birbirinden farklı özellik gösteren bu izomerler çözelti içerisinde denge halindedir. Örneğin glukoz

molekölü için halkalı ve düz zincirli izomerlerinin dışında, anomerik hidroksil grubunun duruşu (α , β), aksiyal ve ekvatoriyel pozisyonlar, piranoz ve furanoz halkalarının konfigürasyonu (zarf, sandalye, kayık) gibi birçok faktör vardır. Tüm bu ihtimaller göz önünde bulundurulduğunda glukoz için 700 den fazla konformerden bahsetmek mümkün olur. Fakat bunlardan sadece bir kaç çözelti ortamında kararlıdır [21].

Yapısal olarak birbirinden çok farklı olan bu söz konusu izomerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin de birbirlerinden farklı olacağı açıktır [22]. Çözelti ortamında bu tür izomerik özellik gösteren organik moleküllerin reaktivitelerinin hangi izomerden kaynaklandığının anlaşılması, yapısal özelliklerinin geliştirilebilmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Ancak çözelti içerisinde denge halinde bulunan bu tür sistemlerin yapısal detaylarını iyi bir şekilde spektroskopik olarak ele almak kolay değildir [4].

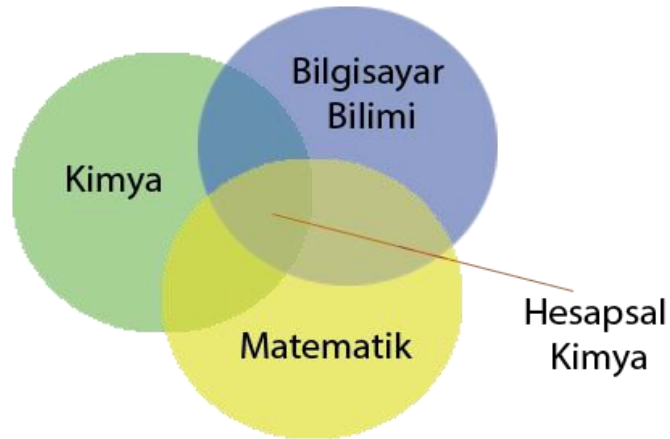
Geçtiğimiz birkaç yıl içerisinde monosakkaritlerin konformasyonel anlamda nicel analizleri için NMR spektroskopisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır [4]. $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile monosakkaritlerin çözelti içerisindeki göreceli konsantrasyonlarını tespit etmek mümkündür [14,15]. Fakat bu tür sistemlerin nicel ve nitel analizi için $^1\text{H-NMR}$ her zaman en iyi seçenek değildir. Maliyeti, analiz hızı hassasiyeti (time scale), dötero çözücü gerekliliği gibi ciddi sorunları vardır [23]. Diğer yandan FT-IR spektrofotometresi ucuzluğu, farklı fiziksel hüllere uygulanabilirliği (katı, sıvı, gaz), ölçüm hızı ve hassasiyetiyle $^1\text{H-NMR}$ yönteminin önüne geçse de bu güne kadar bilim insanları tarafından nicel, nitel ve konformasyonel analizler için $^1\text{H-NMR}$ metodu kadar sık tercih edilmemiştir. Buna rağmen literatürde monosakkaritler üzerine FT-IR ile yapılan çalışmalar azımsanmayacak kadar fazladır [24-28].

Monosakkaritler gibi çok sayıda izomeri olan organik moleküllerin sadece deneysel yöntemlerle nicel analizlerinin yapılmasında çeşitli zorluklar vardır. Çoğu zaman izomerlerin ayrı ayrı izole edilerek incelenememesi sebebiyle, deneysel analizler (yaş analizler ve spektroskopik) ancak izomerlerin toplam özelliklerinin (kırılma indisi, dipol moment, absorpsiyon) elde edilebilmesi ile sonuçlanır. Deney ortamındaki izomerlerin göreceli konsantrasyonları da bilinmediğinden hangi izomerin, ölçülen özelliğe ne kadar katkısı olduğu çoğu zaman bilinemez [29,30].

Son yıllarda bilgisayar teknolojisinin hızla gelişmesiyle, güvenilir sonuçları nispeten kısa zamanda verebilen hesapsal kimya, karbonhidratların konformasyonları, onların spektroskopik parametrelerinin tahmini ve enerjilerinin hesaplanması gibi çalışma alanları için çok geniş bir yelpazede yöntemler sunmaktadır [4,20].

1.2 Hesapsal Kimya

Kimya maddenin yapısını, özelliklerini, dönüşümlerini ve etkileşimlerini inceleyen bir bilim dalıdır. Klasik tanımıyla kimya deneysel bir bilim dalı ve laboratuvar bilimidir. Laboratuvarsız kimya düşünülemez. Diğer yandan teorik kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar. Kimyasal yapıları ve tepkimeleri temel fizik yasalarına (kuantum mekanik, moleküler mekanik, moleküler dinamik) dayanarak açıklar. Hesapsal kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri, bilgisayar teknolojisinin sunduğu imkanlar ile uygulayarak kimyanın bilgisayar ortamında atomik ve moleküler boyutta modellenmesini sağlar. Böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında sağlam bir köprü vazifesi görür (Şekil 1.18) [31].



Şekil 1.18: Hesapsal kimyanın diğer bilim dalları ile ilişkisi.

Deneysel kimyada bir molekül üzerinde çalışma yapabilmek için, ya o melekülün laboratuvar ortamında sentezlenmesi ya da doğada bulunduğu kaynaktan izole edilmesi gerekmektedir. Ancak hesapsal kimyada böyle bir zorunluluk yoktur.

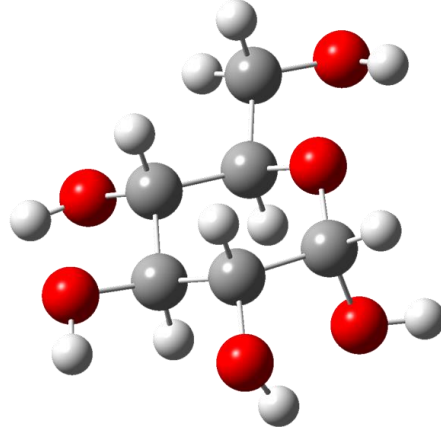
Herhangi bir sentez veya ayrıştırma gibi laboratuvar deneyleri yapmaksızın kimya araştırmaları yapmak mümkündür. Özetle hesapsal kimya, kimyasal problemleri bilgisayar yardımıyla çözmek için geliştirilmiş bir dizi tekniktir [23].

20. yüzyılın ilk yarısında kuantum mekaniğinde, sonrasında bilgisayar teknolojisindeki büyük gelişmeler sayesinde hesapsal kimya çalışmaları yapmak mümkün olmuştur. Kuantum kimyasında hesapsal yöntemleri geliştiren John A. Pople ve yoğunluk fonksiyonel teorisini geliştiren Walter Kohn yaptıkları bu çalışmalar ile hesapsal kimyanın kurucuları olmuşlardır ve 1998 Nobel Kimya Ödülüne layık görülmüşlerdir [32,33].

1.2.1 Hesapsal Kimya İle Neler Yapılabilir?

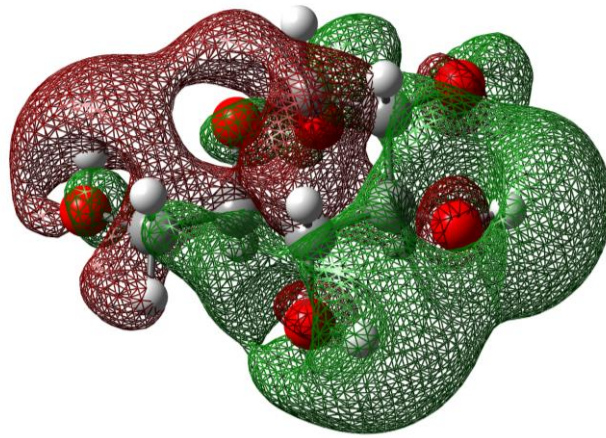
Hesapsal kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü kararsız ara ürünleri, geçiş komplekslerini hatta doğada var olmayan moleküller hakkında çalışmalar yapılabilir ve spektroskopik özellikleri, 3 boyutlu geometrileri gibi çok çeşitli bilgi edinilebilir. Örneğin, femto saniye (saniyenin 10^{-15} katı) mertebesinde gerçekleşen bir reaksiyonu, 10^{15} kat yavaşlatarak izleyebilmemizi sağlayabilecek video kamera ve aynı zamanda 10^9 kat büyüterek görebilmemizi sağlayabilecek bir ultra mikroskop görevini görmektedir [34,35]. Hesapsal kimya yöntemi ile yaygın olarak çözülebilen kimyasal problemler:

- ✓ **Moleküler Geometri:** Moleküllerin 3 boyutlu yapıları simüle edilebilir (Şekil 1.19). Bunun yanında moleküldeki bağların uzunlukları, bağ açıları gibi çeşitli özellikleri tespit edilebilir hatta isteğe bağlı olarak değiştirilebilir ve yeni verilerle ölçüm yapılabilir. Ayrıca moleküllerin en kararlı geometrileri bulunabilir.



Şekil 1.19: α -D-Glukoğun üç boyutlu geometrisi.

- ✓ **Tek nokta enerjisi:** Bir molekülün belli bir duruşunun o noktadaki enerjisi tespit edilebilir. Molekül gerçekte bu şekilde durmuyor olabilir ancak diğer duruşları ile enerjisel olarak karşılaştırma yapılabilir. Eğer bir molekülün kararlı izomerlerinin tek nokta enerjileri hesaplatılırsa, izomerler arasındaki mutlak enerji farklarından yola çıkarak en kararlı izomerinin hangisi olduğu konusunda yorum yapılabilir.
- ✓ **Kimyasal reaktivite:** Elektronların molekül üzerinde nerelerde yoğunlaştıkları, boş orbitallerin molekülün neresinde olduğu kısaca HOMO (en yüksek enerjili dolu moleküler orbital) ve LUMO (en düşük enerjili boş moleküler orbital) orbitallerinin nerede olduğu analiz edilebilir (Şekil 1.20).

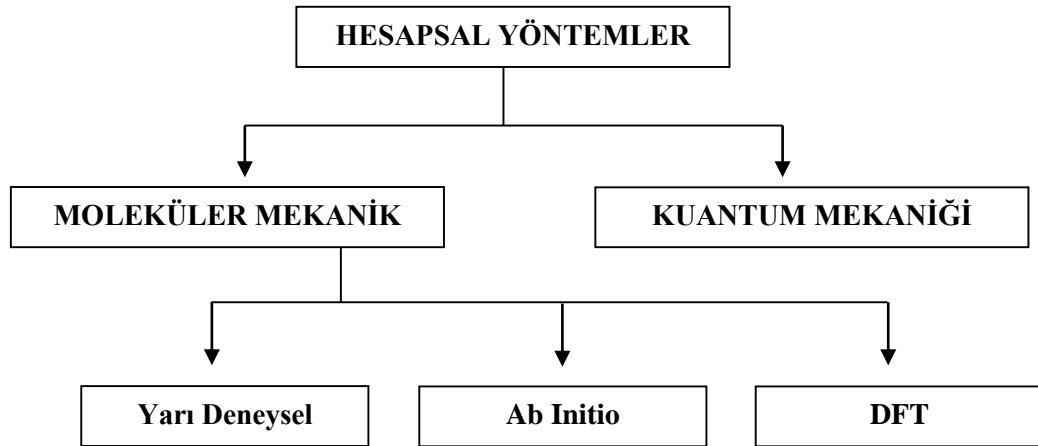


Şekil 1.20: D-Glukoğun HOMO-LUMO orbitalleri.

- ✓ **Spektroskopik Özellikler:** Moleküllerin titreşim frekanslarının (IR), mor ötesi (UV) ve NMR spektrumlarının nasıl olacağı hesaplanabilir.
- ✓ **Termodinamik Özellikler:** Moleküllerin entalpi, entropi, serbest gibbs enerjisi gibi termokimyasal özellikleri tespit edilebilir [23,36].

1.2.2 Hesapsal Yöntemler

Hesapsal yöntemler moleküler mekanik ve kuantum mekaniği olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1.19).



Şekil 1.21: Hesapsal yöntemler.

1.2.2.1 Moleküler Mekanik

Bu yöntem molekül yapılarını klasik mekanik kuralları ile hesaplar. Molekülleri, kürelerin (atomlar) yaylar (bağlar) vasıtasıyla birleşmesi sonucunda oluşan üç boyutlu şekiller olarak kabul eder. Eğer yaylar arasındaki uzaklıklar ve açılar, yayları bükme ve germek için gerekli olan enerjisi biliniyorsa, molekülün enerjisi hesaplanabilir [23].

Küçük organik moleküllerin moleküler mekanik hesaplamaları oldukça basittir. Evlerde kullanılan bilgisayarlarla bile nispeten kısa süren hesaplamalar yapılabilir. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Ancak bu yöntemle elektronik yapıya bağılı olan özellikler elde edilemez [37].

Moleküler mekanik hesaplamaları günümüzde, biyolojik amaçlarla ilaç etken maddelerinin tasarım işlemleri için yeni ilaç sentezi araştırmalarında kullanılmaktadır.

1.2.2.2 Kuantum mekaniğı

Kuantum mekaniğı prensiplerini kullanan hesaplama yöntemleri moleküler mekanik yöntemlerine nazaran daha karmaşık ve uzun süreli hesaplamalar yaparlar. Bu yöntemin temeli 1920'li yılların başlarında Schrödinger tarafından önerilen dalga fonksiyonu denklemine dayanır [38].

Schrödinger denklemi tek elektronlu sistemler için çözülebilmiftir. İki veya daha fazla elektron içeren sistemler için tam olarak çözümlenebilmek řu an için imkansızdır. Ancak bazı ihmaller, yaklaşımlar ve kabuller yapılarak çözülebilmektedir [39].

Ab İnito Moleküler Orbital Teorisi

Latince başlangıçtan beri anlamına gelen ve moleküler orbital teorisine ait kuralların hemen hemen tamamının uygulandığı en güvenilir sonuçlar veren yöntemdir. Ancak bu hesaplamaların yapılabilmesi çok fazla bilgisayar zamanı gerektirmektedir. Bu yöntem kendi içerisinde seviyelere ayrılmıştır. Genellikle hesaplama seviyesi arttıkça yöntemin güvenilirliğı de artmakta ve daha doğıru sonuçlar vermektedir. Ancak hesaplama süresi de bunlara paralel olarak artmaktadır. Bu yöntem küçük ve orta büyüklükteki moleküllere uygulanabilir ve çoğunlukla yüksek doğırlukta sonuçlar elde edilebilir. Büyük moleküller için genellikle düşük seviye hesaplamalar yapılabilir [23].

Yarı Deneysel Yöntemler

Yarı deneysel yöntemlerin temel özelliği; molekül modellerinin dipol momentleri, iyonlaşma enerjileri, geometrileri, oluşum ısıları gibi deneysel veriler kullanılarak belirli integrallerin parametrelendirilmesidir. Yarı deneysel hesaplamalar moleküler mekanik hesaplamalardan 100 kat daha yavaştır fakat ab inito hesaplamalarına nazaran 100-1000 kat daha hızlı olabilmektedir [24,40].

Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT)

1960'lı yılların ortalarında Hohenberg ve Kohn, elektron yoğunluğundan moleküler enerjinin hesaplanabileceğini kanıtladılar. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi ab inito yöntemindeki temel fonksiyonlara benzerler. Aralarındaki farklılık, dalga fonksiyonu ile değil elektron yoğunluğunu kullanarak hesap yapmasıdır. DFT yöntemi de ab inito yöntemi gibi hassas ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Ab inito yöntemine nazaran daha kısa sürede sonuçlanan DFT yöntemleri daha büyük moleküllerde de uygulanabilirliğinden son yıllarda oldukça popüler olmuştur [41].

Hesapsal kimya, günümüzde hızla gelişen bilgisayar teknolojisine paralel olarak gelişmekte ve daha çok yaygınlaşmaktadır. Günümüz şartlarında yaygın olarak kullanılan kişisel bilgisayarlar bile önemli bilimsel araştırmalar yapabilmek için yeterli donanıma sahiptir [41].

Bilim insanlarının merak etiği birçok soruya cevap verebilen hesapsal yöntemler, kimyasal problemleri çözmekte vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Başlangıçta çoğunlukla deneyleri desteklemek amaçlı kullanılsa da artık günümüzde özellikle bazı alanlarda hesapsal çalışmalar olmaksızın sadece deneysel çalışmalarla hedeflenen sonuçlara ulaşmak daha zordur.

Çok sayıda izomere sahip, oldukça karmaşık yapıda ama bir o kadar da muazzam yaratılmış olan monosakkaritlerin bir araya getirilmesiyle veya türevlerinin sentezlenmesiyle ticari gıdalar ve çeşitli ilaçlar üretilebilmektedir. Karbonhidratları oluşturan monosakkaritler su içerisinde çok çeşitli izomerik yapılara dönüşebilmekte ve bu yapılar çözelti ortamında denge halinde bulunabilmektedir [42,43]. Dolayısıyla, yaşam için son derece önemi olan bu biyomoleküllerin dengedeki türlerinin yapısal

karakterizasyonu ve denge sisteminde hangi izomerinin ne kadar olduğunu bilmesi oldukça önemli bir konudur. Fakat bu tür sistemlerin tamamen deneysel yöntemler kullanılarak incelenmesinin, gerek maddi açıdan gerek analiz süresi açısından birçok olumsuz yönü bulunmaktadır. Son yıllarda geliştirilen, hem deneysel hem hesapsal verilerin birlikte kullanıldığı spektrum eşleştirme yöntemi ise kolay uygulanabilirliği, düşük maliyetli olması ve güvenilir sonuçlar verebilmesi açısından dikkat çekicidir [44,45].

Bu çalışmada, çözücü içerisinde denge halinde olan monosakkaritlerin, dengedeki izomerlerinin göreceli konsantrasyonlarını tespit edebilmek amacıyla temeli FT-IR spektrofotometresi ve hesapsal yöntemlere dayanan spektrum eşleştirme yöntemi kullanılmıştır. Glukoz, galaktoz ve mannoz olmak üzere üç monosakkarite uygulanan bu yöntemden elde edilen veriler literatürle karşılaştırılarak literatür zenginleştirilmiştir.

2. ARAÇLAR VE YÖNTEM

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel infrared spektrumlarının tayin edilmesinde kullanılan kimyasal maddeler, Sigma-Aldrich firmasından ticari olarak satın alınmış ve ileri bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanılmıştır.

Kullanılan Araçlar

İnfrared ölçümleri, Perkin-Elmer Model Spektrum 65 cihazı ile ATR yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Tartım işlemleri, SHIMADSU LIBROR AEG-220 marka, tartım kapasitesi 220 g, hassasiyeti 0,1 mg olan terazi ile yapılmıştır.

Hacim ölçme işlemleri, THERMO marka, Finnipipette F1(100-1000 µl) otomatik pipeti ile yapılmıştır.

Hesapsal Detaylar

Hesaplamalar, Balıkesir Üniversitesi'nde 8 çekirdekli işlemciye, 8 GB ön bellek kapasitesine sahip olan bir bilgisayarda gerçekleştirilmiştir.

Optimizasyon işlemleri ve infrared spektrumlarının hesaplanması, Gaussian 03 programı kullanılarak yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Hesaplamalar öncelikle 6-31+g(d,p) temel küme seviyelerinde ardından 6-311+g(2d,2p) temel kümeleri seviyelerinde yapılmıştır. Optimizasyon işleminden önce moleküllerin en kararlı konformasyonlarının bulunması amacıyla yarı deneysel olan AM1 düzeyinde potansiyel enerji diyagramları hesaplanmıştır.

Yöntem

Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, moleküllerin deneysel ve hesapsal infrared spektrumlarının belirlenmesini içeren iki paralel çalışmadan oluşmaktadır. İkinci aşama ise, elde edilen deneysel ve hesapsal verilerin birlikte yorumlanmasına dayanan spektrum eşleştirme yönteminin uygulanmasıdır.

2.1 FT-IR Spektrofotometresinde Spektrum Alma Yöntemi

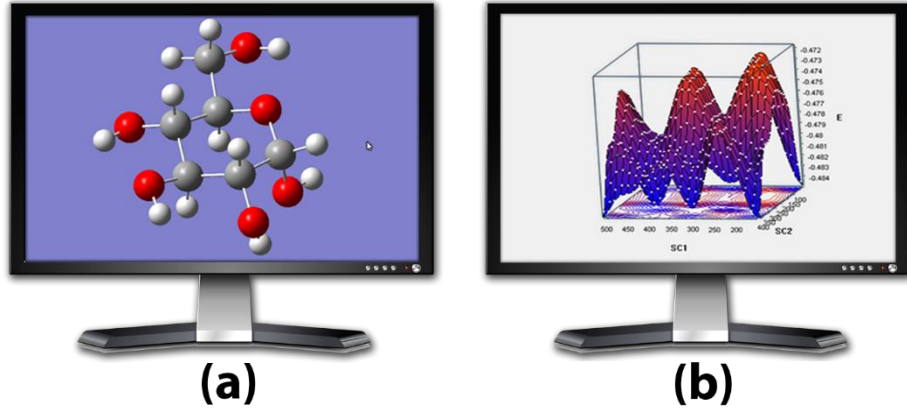
IR cihazında bir numunenin infrared spektrumunun tayin edilebilmesi için, spektrumu ölçülmek istenen maddenin dışında hiçbir türün IR ışınını soğurmaması gerekmektedir. Ancak vakum ortamını sağlayamadığımız sürece bu mümkün değildir. Çünkü havada bulunan gaz molekülleri de IR ışınını soğurabilir. Ek olarak, çözelti içerisindeki bir türün IR spektrumu tayin edilmek isteniyorsa, spektrumda (vakum ortamı sağlansa dahi) çözeltiye ait piklerin çıkması kaçınılmaz olacaktır. Bu durumu ortadan kaldırmak için, tayin edilmek istenen maddenin dışındaki bütün türlerin, kör olarak cihaza tanıtılması (kör okutma) gerekmektedir. Böylelikle FT-IR cihazı numune dışındaki türlerin soğurmalarını görmezden gelerek, spektrumda sadece numuneye ait piklerin olmasını sağlar.

2.1.1 ATR Aparatı ile Kör Okutma İşlemi

ATR aparatı ile kör okutma işlemi oldukça kolaydır. Analiz edilmek istenen madde eğer katı ise; ölçüm alınmadan önce ortamdaki hava kör olarak okutulur. Ardından aparatın elmas yüzeyine çok az miktarda madde koyarak güvenilir bir ölçüm yapılabilir. Analiz edilmek istenen madde eğer çözelti halinde ise; öncelikle sadece çözücü aparatın elmas yüzeyine damlatılır ve kör olarak okutulur. Ardından aynı çözücüde hazırlanmış çözeltinin IR spektrumu alınırsa sadece numuneye ait spektrum elde edilmiş olacaktır. Ancak bu yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Ölçümü alınacak madde, çözelti içerisinde homojen bir şekilde çözünmelidir, herhangi çökme ya da faz farkı olmamalıdır.

2.2 Hesapsal İfrared Spektrumlarının Belirlenmesi

Deneysel IR spektrumları ile karşılaştırılacak olan hesapsal IR spektrumlarının doğruya en yakın sonucu vermesi için spektrumu belirlenecek molekülün en doğru geometrisinin bilgisayar ortamında modellenmesi gerekmektedir. İlk aşamada ilgili molekülün MM (moleküler mekanik) seviyesinde optimizasyonu yapılır (Şekil 2.1a). Daha sonra buradan elde edilen geometri için AM1 seviyesinde yarı deneysel bir yöntem ile konformasyonel analizi yapılarak potansiyel enerji diyagramı elde edilir (Şekil 2.1b). Buradan seçilen en kararlı konformerin optimizasyonu ve hesapsal IR spektrumu hesaplamaları DFT yöntemi ile yapılır.



Şekil 2.1: (a) Moleküllerin bilgisayar ortamında modellenmesi ve (b) Potansiyel enerji diyagramının belirlenmesi.

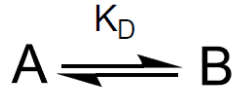
2.3 Spektrum eşleştirme yöntemi

Bu yöntem özellikle çözelti içerisinde denge halinde olan sistemlerde (tautomer, anomer, rotamer), dengedeki türlerin göreceli konsantrasyonlarını bulabilmek için geliştirilmiştir. Bu yöntemde en doğru sonuca ulaşabilmek için iki ayrı bulgudan faydalanılır. Bunlardan birincisi, hesapsal IR spektrumu hesaplanırken aynı zamanda optimizasyonu da yapılan molekülün en kararlı geometrisinin Serbest Gibbs Enerjisinin (ΔG) de hesaplanmış olmasının temeline dayanır. İkincisi ise çözelti ortamında denge halinde bulunan ilgili türlere ait özgün absorpsiyon bantlarının deneysel sonuçlarla kıyaslanarak aralarında lineer regresyon analizi yapılmasının temeline dayanır.

2.3.1 Serbest Gibss Enerjilerinden Yararlanılarak Dengedeki Türlerin Göreceli Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Çözelti içerisinde denge halinde olan türlerin her biri ayrı ayrı optimize edilerek en kararlı geometrileri belirlenir. Belirlenen geometrilerin enerjileri incelenir. Elde edilen enerji değerleri “atomic unit (Hartree)” birimi cinsinden olduğu için bu değerler 627,5095 rakamıyla çarpılarak kcal/mol birimine dönüştürülür. Böylece dengedeki her bir türün ΔG değeri belirlenmiş olur. Termodinamik yasalarına göre, dengedeki türlerin (Şekil 2.2) serbest Gibss enerjileri biliniyorsa, denge sabiti (K_D) hesaplanabilir (Denklem 2.1). Denge sabiti de aynı zamanda dengedeki türlerin konsantrasyonlarının birbirine oranını (Denklem 2.2) ifade etmektedir. Dolayısıyla türlerin konsantrasyonlarını oransal (yüzde ifade ile) olarak hesaplanabilir.

Genel bir kabul olarak moleküller arasındaki enerji farkları 5 kcal/mol’ den daha az ise bu türlerin aynı denge sisteminde bulunabilecekleri ve birbirlerine dönüşebilecekleri söylenebilir. Enerji farkı 5 kcal/mol’ den daha büyük olan türlerin dengedeki oranı çok küçük bir rakam olacağından, denge ortamında ihmal edilebilecek kadar az bulunduğu ifade edilebilir [23].



Şekil 2.2: Denge halinde olan A ve B molekülleri.

$$\Delta G_B - \Delta G_A = -RT \ln K_D \quad (2.1)$$

$$[B] / [A] = K_D \quad (2.2)$$

Diğer yandan, lineer regresyon analizi yöntemi ile ilgili metottan bahsetmeden önce denge halindeki sistemlerin infrared spektrumları hakkında bilgi verilecektir.

Çözelti içerisinde denge halinde bulunan sistemlerin infrared spektrumları, dengedeki türlerin kendilerine ait absorpsiyon bantlarının toplamlarını ifade eder. Dengedeki her molekülün spektrumdaki absorbans eksenine katkısı, denge sistemindeki göreceli konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Örneğin, yalnız A

maddesinin bulunduğu infrared spektrumu Şekil 2.2a’ da; yalnız B maddesinin bulunduğu infrared spektrumu Şekil 2.2b’ de; A ve B maddelerinin denge halinde olduğu bir sistemde, %50 A maddesinden ve %50 B maddesinden bulunduğu zaman spektruma katkıları Şekil 2.2c’ de ve bu durumda oluşacak toplam infrared spektrumu Şekil 2.2d’ de şematize edilmiştir.



Şekil 2.3: Denge halinde bulunan A ve B maddelerinin ve denge sisteminin tümüne ait şematik infrared spektrumları.

Şekil 2.2’ de verilen spektumlar incelendiğinde, sadece A maddesinin bulunduğu spektrumda (Şekil 2.2a), sadece A maddesine ait olan özgün absorpsiyon pikleri olduğu için spektruma katkısı %100’ dür. Aynı spektrumda B maddesine ait özgün absorpsiyon bandı gözlenmeyeceğinden ve göreceli konsantrasyonu da 0 olduğundan spektruma katkısı %0’ dır. Ancak A ve B maddesinin %50 oranlarında bulunduğu spektrumda (Şekil 2.2c), özgün absorpsiyon değerleri de yarıya düşmekte ve spektruma katkıları ikisi içinde %50 oranında azalmaktadır. Oluşan toplam spektrumda (Şekil 2.2d) da iki türe ait absorpsiyon bantları gözlenmektedir. Özetle, dengedeki sistemlerde türlerin infrared spektrumuna katkıları, göreceli konsantrasyonları ile ilgilidir. Eğer türlerin her birinin ayrı ayrı infrared spektrumları ölçülebiliyorsa (ki hesapsal kimya ile bu mümkün olmakta), dengedeki türlere ait olan özgün absorpsiyon bantları, denge sisteminin ölçülen deneysel spektrumunda aranır.

Türlere ait tespit edilen absorpsiyon bantlarının varlığı, o türün denge ortamında bulunduğuna bir kanıt teşkil etmektedir [23].

2.3.2 Lineer Regresyon Analizi Yöntemiyle Dengedeki Türlerin Göreceli Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Bu yöntemin uygulanabilmesi için gerekli olan verilerin bundan önceki aşamalarda elde edilmiş olması gerekmektedir. Gerekli veriler elde edildikten sonra spektrum eşleştirme yönteminin uygulanabilmesi için bir excel tablosu (Tablo 2.1) oluşturulur.

Oluşturulan excel tablosuna, deneysel olarak tayin edilen infrared spektrumundaki her bir frekans değerine (DF) karşılık gelen absorbans (DA) değerleri yan yana iki sütun olacak şekilde kaydedilir. Daha sonra, dengedeki her bir tür (A ve B) için ayrı ayrı hesaplanan hesapsal IR spektrumlarının absorbans değerleri (HA_A ve HA_B) sıradaki sütunlara kaydedilir.

Tablo 2.1: Spektrum eşleştirme yönteminin uygulanabilmesi için gerekli olan infrared spektrumunun grafik edilmesini sağlayan veriler.

DF	DA	TA_A	TA_B	$\%A \times TA_A$	$\%B \times TA_B$	Top. A
F ₁	DA ₁	TA _{A1}	TA _{B1}	$\%A \times TA_{A1}$	$\%B \times TA_{B1}$	Top. A ₁
F ₂	DA ₂	TA _{A2}	TA _{B2}	$\%A \times TA_{A2}$	$\%B \times TA_{B2}$	Top. A ₂
F ₃	DA ₃	TA _{A3}	TA _{B3}	$\%A \times TA_{A3}$	$\%B \times TA_{B3}$	Top. A ₃

Denge halindeki sistemin hesapsal IR spektrumunun elde edilebilmesi için, her bir türün spektruma katkısının bilinmesi gerekmektedir. Bunun için bir önceki aşamada, ΔG değerlerinden elde edilen göreceli konsantrasyon değerleri kullanılır. Excel tablosunda sıradaki sütunlara, her bir türün göreceli konsantrasyonları ile hesapsal absorbans değerleri çarpılarak yazılır ($\%A$ ve $\%B$). Elde edilen bu absorbans değerleri bir sonraki sütunda toplanır (Top.A). Böylece her bir türün konsantrasyonlarına bağlı olarak oluşacak spektrumun, absorbans ekseninin değerleri elde edilmiş olur (bkz. Tablo 2.1).

Denge sistemine ait hesapsal infrared spektrumunun grafik olarak çizilebilmesi için, excel tablosunun ilk sütununda olan DF değerlerine karşılık, tablonun en son sütununda olan Top.A değerleri seçilerek X-Y dağılım grafiği oluşturulur.

Elde edilen grafik, deneysel IR spektrumuna oldukça benzer olacaktır. Ancak yöntemin doğruluğunu ve hassasiyetini arttıran birkaç işlem daha kalmıştır. Bunun için öncelikle lineer regresyon analizi ile R^2 değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Lineer regresyon analizi için, türlere ait olan özgün absorpsiyon bantları belirlenir. Belirlenen bu bantlara ait en yüksek absorbans değerleri (LDA ve LTop.A) ve bu absorbans değerlerine karşılık gelen frekans değerleri (LDF ve LHF) belirlenir. Elde edilen veriler yeni bir tabloya (Tablo 2.2) kaydedilir. Bu işlem hem deneysel hem de hesapsal infrared spektrumu için ayrı ayrı yapılır [23].

Tablo 2.2: R^2 değerlerini belirlemek için oluşturulan veriler.

LDF	LDA	LHF	LTop.A
DF ₁	DA ₁	HF ₁	Top. A ₁
DF ₂	DA ₂	HF ₂	Top. A ₂
DF ₃	DA ₃	HF ₃	Top. A ₃

Oluşturulan bu tabloda LDF değerlerine karşılık LTF değerleri seçilir ve X-Y dağılım grafiği çizilerek lineer regresyon analizi ile R^2 değerleri tespit edilir. Aynı işlem LDA ve LTop.A değerleri için de tekrarlanır. Ardından göreceli konsantrasyonlarda küçük değişiklikler yaparak, R^2 değerlerinin değişimi incelenir. En yüksek R^2 değeri elde edilene kadar, konsantrasyon değerlerinde değişiklik yapmaya devam edilir. Bunun sonucunda en yüksek R^2 değerini veren göreceli konsantrasyon değerleri, dengedeki türlerin göreceli konsantrasyonlarını verecektir. Böylelikle seçilen frekanslardaki uyum nitel anlamda bilgi verirken absorbanslar arasındaki uyum da nicel anlamda bilgi vermiş olacaktır.

Bu yöntemde, dengedeki türlerin toplam spektruma katkıları, göreceli konsantrasyonlarına bağlı olarak değiştiğinden dolayı sadece türlerin absorbans değerlerine müdahale edilerek deneysel spektruma en yakın spektrum elde edilmeye çalışılmaktadır. Ancak frekans değerlerine herhangi bir müdahalede bulunulmadığı gözden kaçmamalıdır.

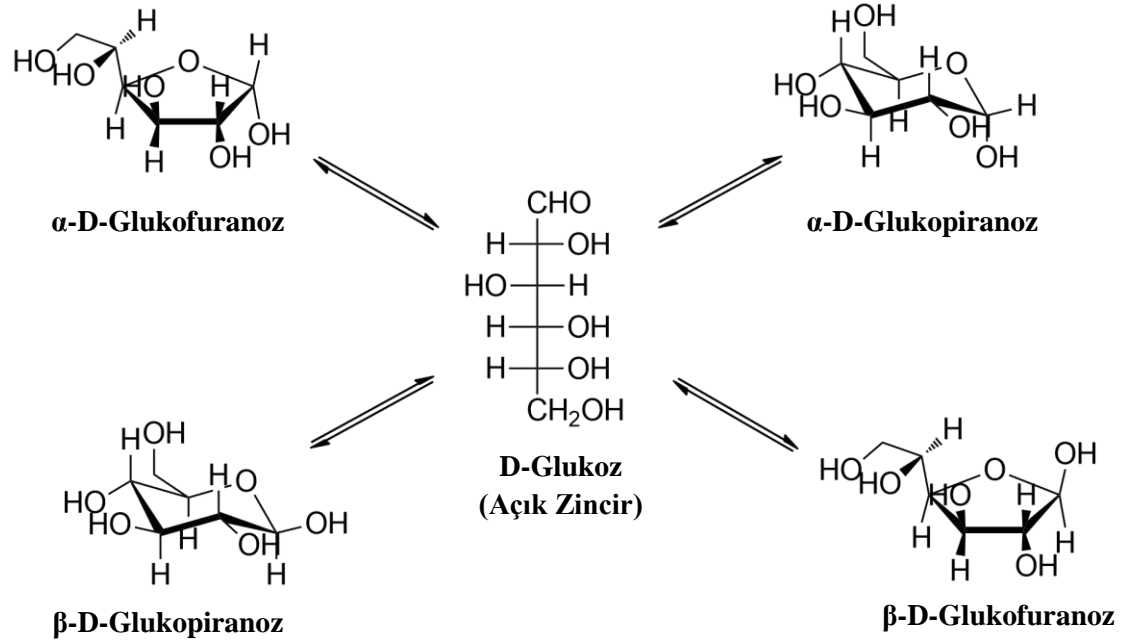
3. BULGULAR

Karbonhidratların bütün doğal reaksiyonları su içerisinde gerçekleşir [43,47]. Bu çalışmada da doğada en yaygın olarak bulunan üç monosakkaritin (glukoz, galaktoz ve mannoz) sulu çözeltileri incelenmiştir.

Geçtiğimiz yıllarda henüz geliştirilen modern nicel ve nitel analiz yöntemlerinin, söz konusu bu üç monosakkarite uygulanabilirliği denenmiştir. Elde edilen veriler literatürdeki deneysel yöntemlerle elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

3.1 Glukoz

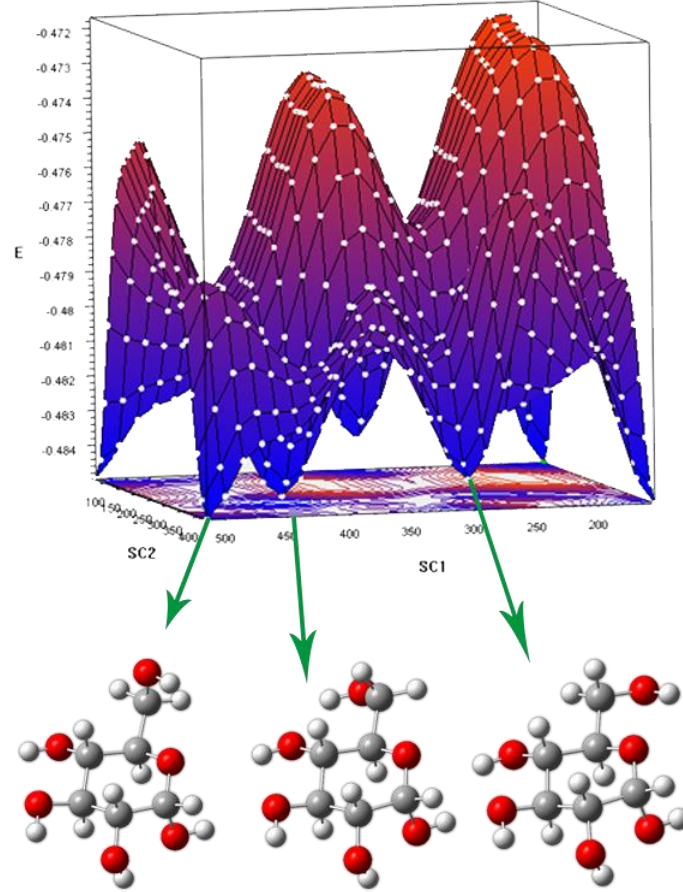
Glukoz doğada en yaygın olarak bulunan en önemli monosakkaritlerdendir. Özellikle gıda sanayisinde çok çeşitli işlemlerde kullanılmaktadır. Aldoheksozlar sınıfından olan glukoz ihtiva ettiği 6 karbon atomu dolayısıyla sulu çözeltilerinde anomerleri ile denge halinde bulunduğu düşünülmektedir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Glukozun anomer dengesi.

3.1.1 D-Glukozun Nitel Analizi

Bilgisayar ortamında modellenen glukozun anomerlerinin (α -piranoz, β -piranoz, α -furanoz, β -furanoz ve açık zincir), öncelikle AM1 seviyesinde yarı deneysel yöntemlerle konformasyonel analizleri yapılmıştır. Buradan potansiyel enerji diyagramlarından her anomere ait en kararlı 3'er konformasyon belirlenmiştir. Örnek olarak α -D-glukopiranoz' un konformasyonel analizi sonucunda elde edilen potansiyel enerji diyagramı Şekil 3.2' de gösterilmiştir.



Şekil 3.2: α -D-glukopiranoz' un konformasyonel analizi ile en kararlı konformasyonlarının analizi.

Glukozun bütün anomerleri için aynı konformasyonel analiz işlemi uygulanmış ve her bir konformer için ayrı ayrı DFT yöntemi ile 6-31+g(d,p) seviyesinde vakum ortamında optimizasyon işlemleri yapılmıştır. Optimizasyon ile elde edilen sonuçlara göre denge sistemindeki her izomerin en düşük enerjili konformeri belirlenmiştir.

Yapılan ilk hesaplama sonrasında elde edilen konformerler tekrar DFT yöntemi ile 6-31+g(d,p) seviyesinde bu kez sulu çözelti ortamında tekrar optimize edilerek serbest Gibbs enerjileri tespit edilmiştir.

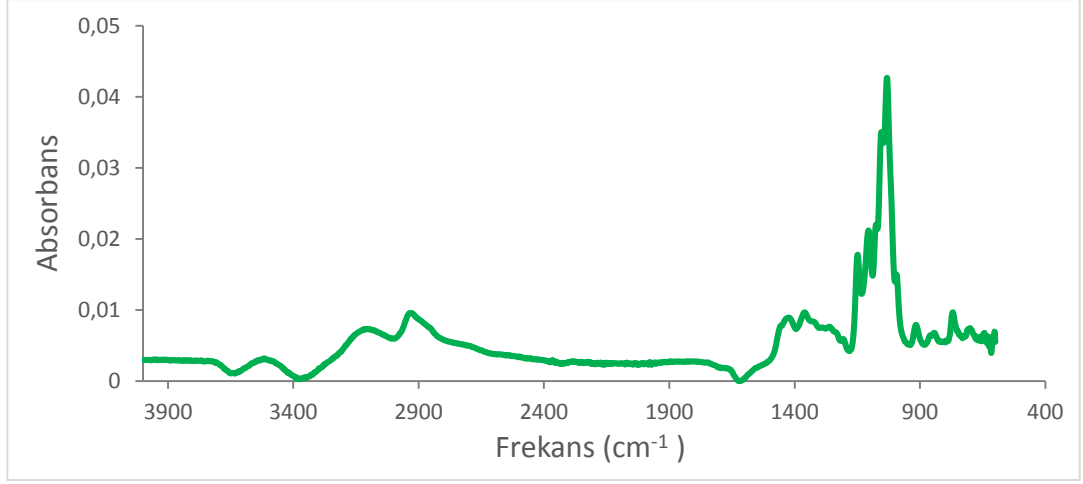
Serbest Gibbs enerjilerinin ve hesapsal infrared spektrumlarının doğruya daha yakın sonuçları vermesi amacıyla, her anomere ait en düşük enerjili konformerler 6-311++g(2d,2p) seviyesinde DFT yöntemi ile sulu çözelti ortamında tekrar optimize edilmiştir. Bütün bu işlemler sonucunda her bir hesaplama için elde edilen en düşük enerjili izomerler referans değer alınarak, diğer izomerlerin referans değere göre mutlak enerji farkları Tablo 3.1’ de verilmiştir.

Tablo 3.1: Yapılan hesaplamalar sonucunda glukozun anomerlerinin hesaplama seviyelere göre elde edilen enerji farkları.

Ortam	Seviye	Enerji Farkları (kcal/mol)				
		<i>α</i> -piranoz	<i>β</i> -piranoz	<i>α</i> -furanoz	<i>β</i> -furanoz	Açık Zincir
Vakum	6-31+g(d,p)	0	1,2	3,5	6,8	6,6
Sulu Çözelti	6-31+g(d,p)	0	0,7	3,4	5,1	6,7
Sulu Çözelti	6-311++g(2d,2p)	0	0,7	3,5	5,1	5,7

Tablo 3.1’ de yer alan verilere göre en yüksek seviyede sulu çözelti ortamında yapılan hesaplama sonuçları, açık zincirli izomeri hariç diğer izomerlerin denge sisteminde olabileceği açıkça görülmektedir. Ancak bu denge sisteminin açık zincirli izomer üzerinden birbirine dönüştüğü dikkatten kaçmamalıdır.

D-Glukozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu (Şekil 3.3) incelendiğinde, glukozun açık zincirli izomerindeki karbonil grubuna ait olan 1660-1820 cm⁻¹ bandında herhangi bir soğurma olmadığı da gözlenmektedir.



Şekil 3.3: D-glukozun sulu çözeltisinin deneysel infrared spektrumu.

3.1.2 Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile D-Glukozun Nicel Analizi

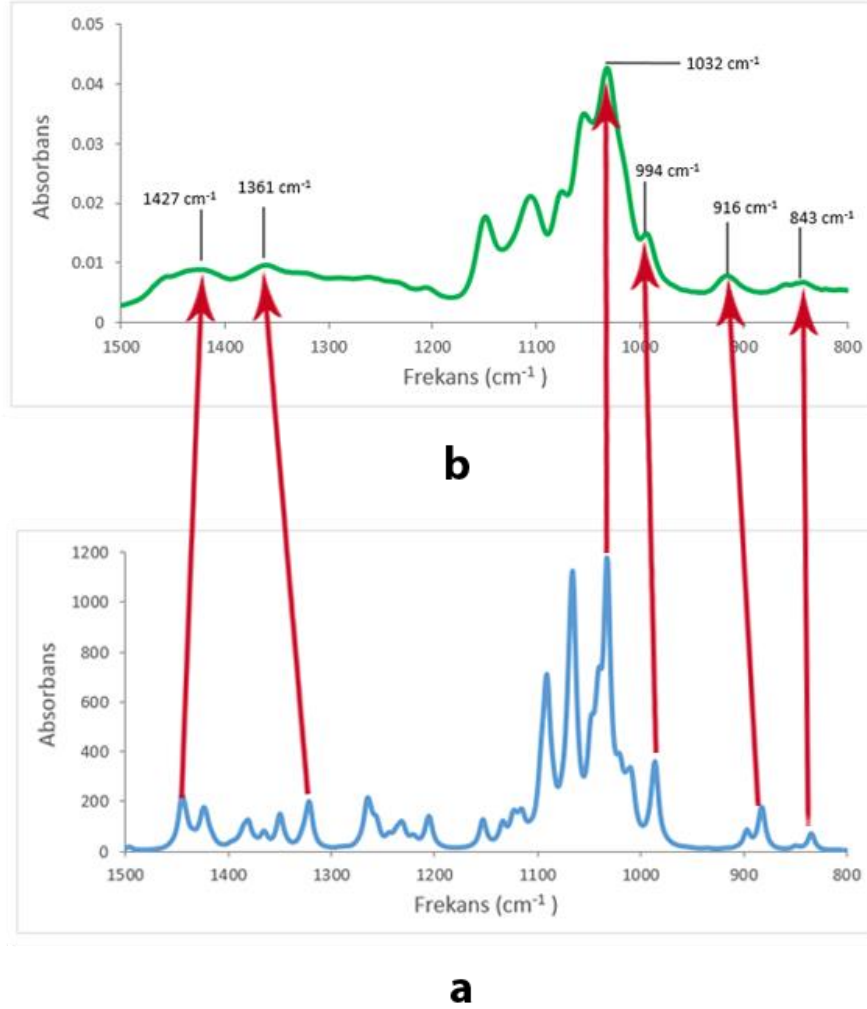
Glukoz için Yapılan hesaplamalar sonucunda çözelti içerisindeki dengede olan türlerin en kararlı konformerleri belirlenmiş ve bu konformerlere ait olan serbest Gibbs enerjileri de tespit edilmiştir. Bu enerji değerleri Bölüm 2.3.1'deki termodinamik yasalarına dayanan yöntem kullanılarak göreceli konsantrasyonları yüzde (%) ifade ile yaklaşık olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.2).

Tablo 3.2: Glukozun anomerlerinin ΔG yöntemiyle hesaplanan göreceli konsantrasyonları.

	Anomerler				
	α -piranoz	β -piranoz	α -furanoz	β -furanoz	Açık Zincir
(%)	75	24,7	0,2	0,1	0

Spektrum eşleştirme yönteminin uygulanabilmesi için denge sistemine ait toplam hesapsal infrared spektrumunun oluşturulması gerekmektedir. Denge sistemine ait olan spektrum oluşturulurken Bölüm 2.3.2' deki yöntemde bahsedilen tablonun oluşturulmasında, ΔG yönteminde elde edilen (bkz. Tablo 3.2) konsantrasyon değerleri kullanılmıştır.

Oluşturulan hesapsal spektrumun, deneysel spektrumla arasındaki uyumu tespit edebilmek amacıyla lineer regresyon analizi yapılmış ve en iyi R^2 değerleri elde edilene kadar anomerlerin yüzde konsantrasyon değerleri değiştirilmiştir. Bunun sonucunda elde edilen hesapsal infrared spektrumu Şekil 3.4a' da verilmiştir.



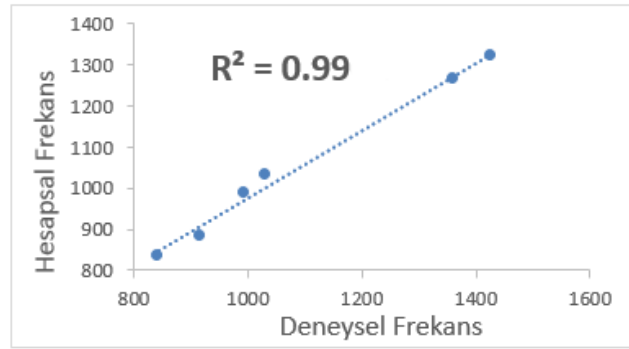
Şekil 3.4: D-glukozun sulu çözeltisinin a) Hesapsal infrared spektrumu b) Deneysel infrared spektrumu.

Şekil 3.4' te görülen spektrumlar birbirlerine benzerliği ile dikkat çekicidir. Hesapsal infrared spektrumu ve deneysel infrared spektrumunun uyumluluğunu ölçmek için kullanılan frekans-absorbans değerleri ve bandın hangi izomerden kaynaklandığı Tablo 3.3' te verilmiştir.

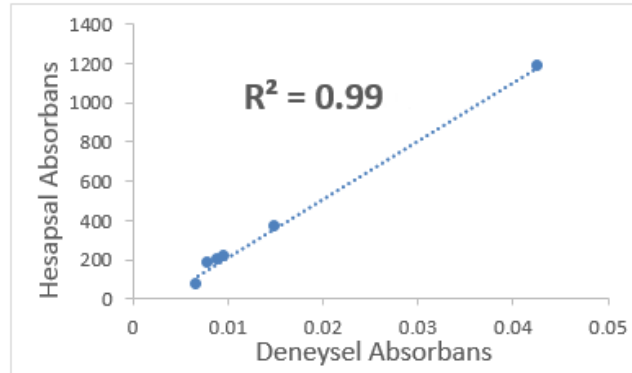
Tablo 3.3: D-Glukozun spektrum eşleştirme yöntemi için kullanılan deneysel-hesapsal özgün absorpsiyon bantları (DF ve TF), absorbans değerleri (DA ve TA) ve bantların kaynakları.

Bandın Kaynağı	DF	HF	DA	HA
α -glukopiranoz	843	835	0,007	70,5
β -glukopiranoz	916	883	0,008	176
β -glukopiranoz	994	986	0,015	360
β -glukopiranoz	1032	1033	0,043	1179
α ve β glikopiranoz	1361	1265	0,009	215
α ve β glikopiranoz	1427	1322	0,009	199

Spektrumların birbirine uyumluluğunu gösteren grafikler ve R^2 değerleri de Şekil 3.5' te verilmiştir.



b



a

Şekil 3.5: Glukoz için a) Deneysel ve hesapsal absorbans uyumluluğu, b) Deneysel ve hesapsal frekans uyumluluğu.

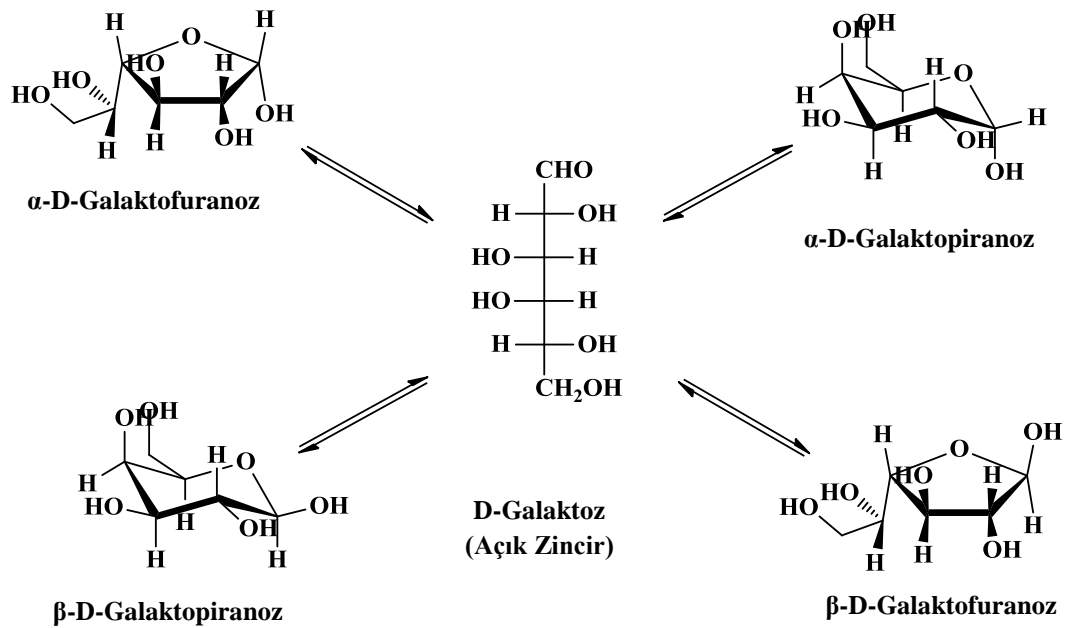
Spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması sonucu, glukozun sulu çözeltisinde dengede bulunan türlerinin göreceli konsantrasyonları hesaplanmış ve literatürdeki değerler ile birlikte yüzde oran olarak Tablo 3.4’ te verilmiştir.

Tablo 3.4: D-Glukozun sulu çözeltisinde dengede olan anomerlerinin göreceli konsantrasyonları (yüzde ifade ile).

Dengedeki Türler	Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile Elde Edilen Sonuçlar (%)	Literatürdeki Deneysel Sonuçlar [15,46] (%)
α -glukopiranoz	30	38,8
β -glukopiranoz	69	60,9
α -glukofuranoz	0,1	0,14
β -glukofuranoz	0,2	0,15
Açık Zincirli	0,7	0,01

3.2 Galaktoz

Yunanca süt anlamına gelen “galakt” kelimesinden türemiştir. Glukoz ile birleşerek laktozu oluşturur. Doğada yaygın bulunan önemli monosakkaritlerdendir. Glukoza göre daha az tatlıdır. Yapısında altı karbon atomu ve aldehit fonksiyonel grubu ihtiva eden galaktoz da aldohexoz ailesindedir. Galaktozun sulu çözeltisinde Şekil 3.6’ daki dengenin bulunduğu düşünülmektedir.



Şekil 3.6: D-Galaktozun anomer dengesi.

3.2.1 D-Galaktozun Nitel Analizi

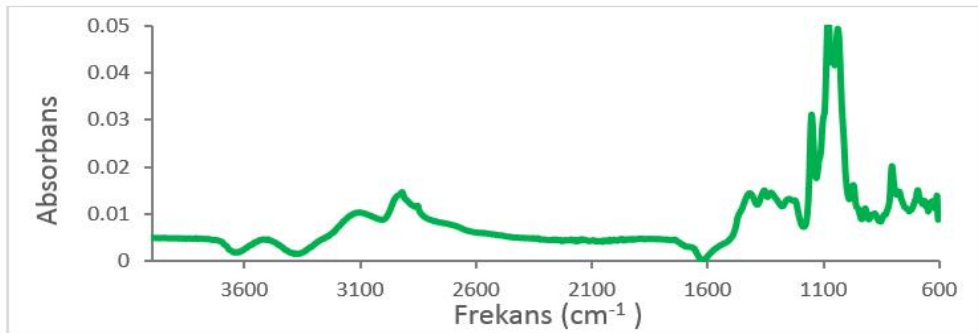
Bilgisayar ortamında modellenen galaktoz molekülüne, glukoz için Bölüm 3.1.1’ de uygulanan yöntem tümüyle aynı şekilde uygulanmıştır. Bunun sonucunda yapılan hesaplama seviyelerine göre galaktozun anomerlerinin enerji değerleri analiz edilmiştir. En düşük enerjili anomerin serbest Gibbs enerjisi referans değer olarak kabul edilmiştir. Diğer anomerlerin bu referans değerden mutlak farkları Tablo 3.5’ te verilmiştir.

Tablo 3.5: Yapılan hesaplamalar sonucunda galaktozun anomerlerinin hesaplama seviyelerine göre elde edilen enerji farkları.

Ortam	Seviye	Enerji Farkları (kcal/mol)				
		α -piranoz	β -piranoz	α -furanoz	β -furanoz	Açık Zincir
Vakum	6-31+g(d,p)	0	1,1	1,7	1,6	5,3
Sulu Çözelti	6-31+g(d,p)	0	0,7	2,6	1,0	4,4
Sulu Çözelti	6-311++g(2d.2p)	0	0,6	2,6	1,2	3,1

Tablo 3.5’ te yer alan verilere göre en yüksek seviyede sulu çözelti ortamında yapılan hesaplama sonuçları, bütün izomerlerin denge sisteminde olabileceği görülmektedir. Ancak açık zincirli izomerin enerji farkı yine yüksek sayılabilir.

D-Galaktozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu Şekil 3.7’ de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde karbonil grubunun varlığını belirten 1660-1820 cm^{-1} bandında soğurma olmaması, açık zincirli izomerin denge sisteminde bulunmadığını göstermektedir.



Şekil 3.7: D-Galaktozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu.

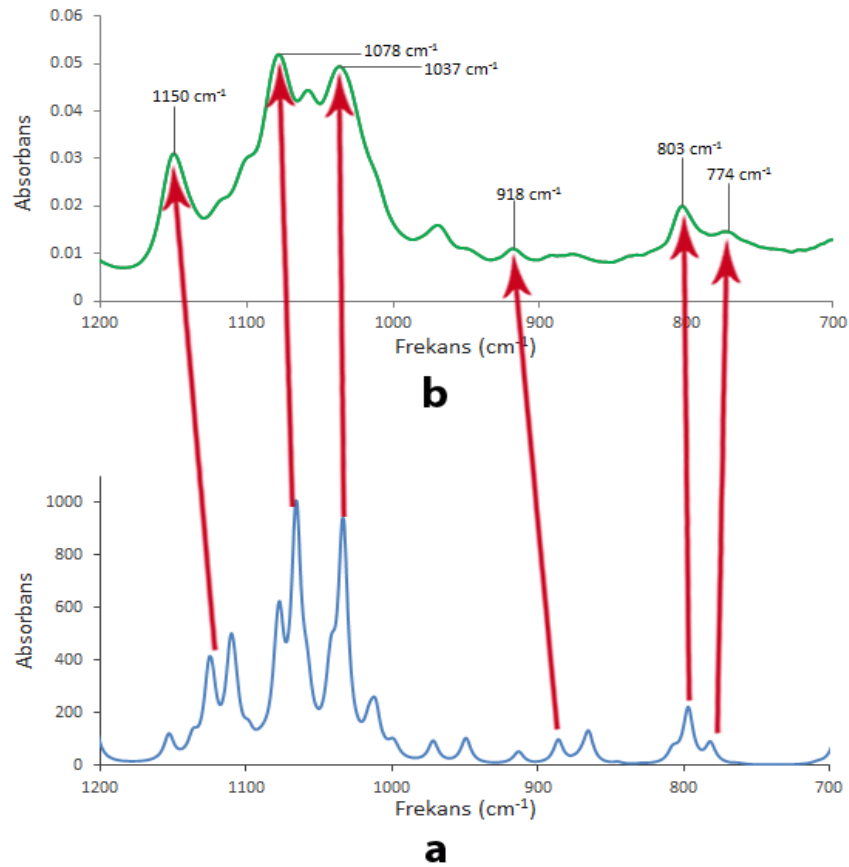
3.2.2 Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile D-Galaktozun Nicel Analizi

Yapılan hesaplamalar sonucunda galaktozun anomerlerinin sulu çözelti ortamındaki serbest Gibbs enerjileri belirlenmiş ve termodinamiğin yasalarına dayanan yöntemler (bkz. Bölüm 2.3.1) kullanılarak göreceli konsantrasyonları yüzde (%) ifade ile yaklaşık olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.6).

Tablo 3.6: Galaktozun anomerlerinin ΔG yöntemiyle hesaplanan göreceli konsantrasyonları.

	Anomerler				
	α -piranoz	β -piranoz	α -furanoz	β -furanoz	Açık Zincir
(%)	66	25	0,8	7,9	0,3

Buradan elde edilen verilerin yardımıyla oluşturulan denge sistemine ait hesapsal infrared spektrumunun deneysel infrared spektrumu ile karşılaştırılması Şekil 3.8’ de verilmiştir.



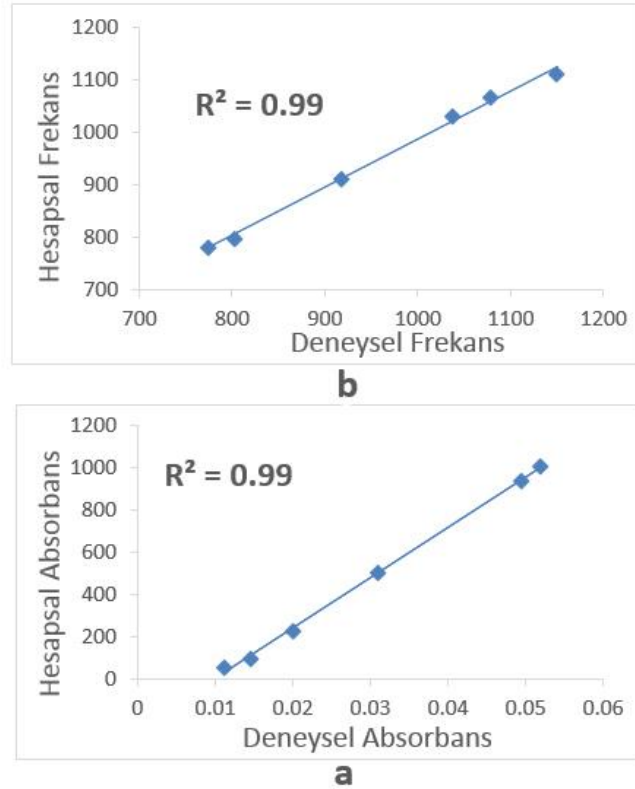
Şekil 3.8: D-Galaktozun sulu çözeltisinin a) Hesapsal infrared spektrumu b) Deneysel infrared spektrumu.

Hesapsal infrared spektrumu ve deneysel infrared spektrumunun uyumluluğunu ölçmek için kullanılan frekans-absorbans değerleri ve bandın hangi izomerden kaynaklandığı Tablo 3.7’ de verilmiştir.

Tablo 3.7: D-Galaktozun spektrum eşleştirme yöntemi için kullanılan deneysel-hesapsal özgün absorpsiyon bantları (DF ve HF), absorbans değerleri (DA ve HA) ve bantların kaynakları.

Bandın Kaynağı	DF	HF	DA	HA
β -galaktopiranoz	774	782	0,015	92,8
α -galaktopiranoz	803	797	0,020	223
α -galaktopiranoz	918	913	0,011	54,9
Halkalı 4 anomer birlikte	1037	1033	0,049	937
α ve β galaktopiranoz	1078	1066	0,052	1005
α ve β galaktopiranoz	1150	1110	0,031	502

Galaktoza ait spektrumların birbirine uyumluluğunu gösteren grafikler ve R^2 değerleri Şekil 3.9’ da verilmiştir.



Şekil 3.9: Galaktoz için a) Deneysel ve hesapsal absorbans uyumluluğu, b) Deneysel ve hesapsal frekans uyumluluğu.

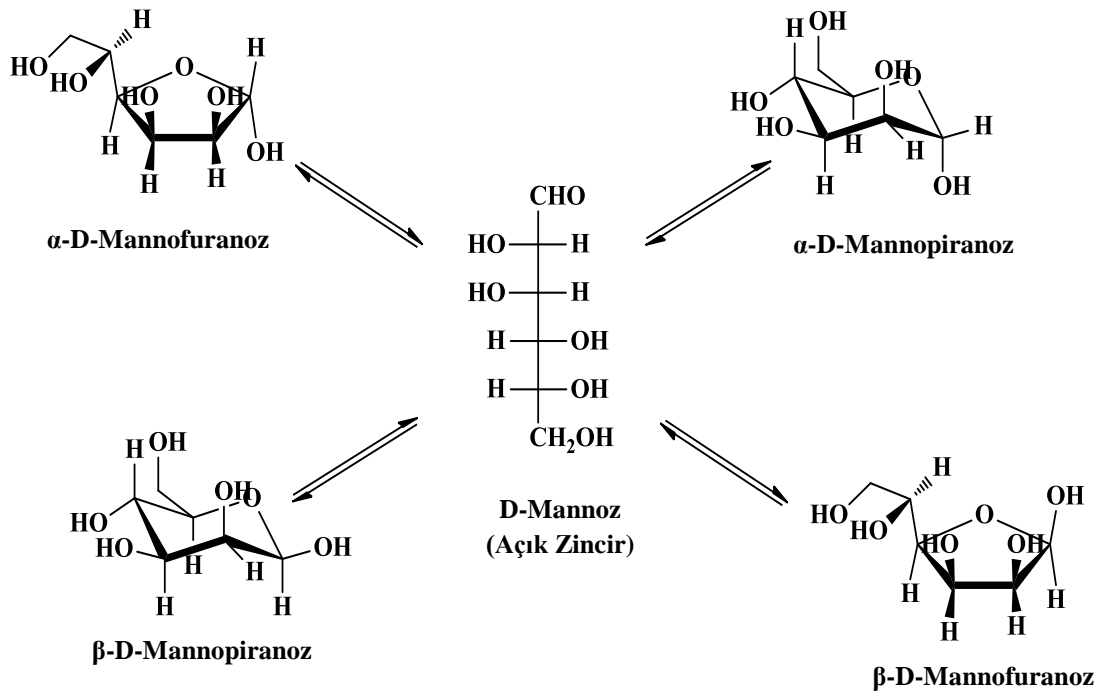
Spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması sonucu, galaktozun sulu çözeltisinde dengede bulunan türlerinin göreceli konsantrasyonları hesaplanmış ve literatürdeki değerler ile birlikte yüzde oran olarak Tablo 3.8’ de verilmiştir.

Tablo 3.8: D-Galaktozun sulu çözeltisinde dengede olan anomerlerinin göreceli konsantrasyonları (yüzde ifade ile).

Dengedeki Türler	Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile Elde Edilen Sonuçlar (%)	Literatürdeki Deneysel Sonuçlar (%) [15,46]
α -galaktopiranoz	40,5	30
β -galaktopiranoz	56	64
α -galaktofuranoz	1,5	2,5
β -galaktofuranoz	2	3,5
Açık Zincirli	$\approx 0,002$	0,02

3.3 MannoZ

Altı karbonlu aldoheksozlar ailesinden olan mannoz da önemli monosakkaritlerdendir. Mannozun sulu çözeltisindeki anomer dengesinin Şekil 3.10’deki gibi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3.10: D-Mannozun anomer dengesi.

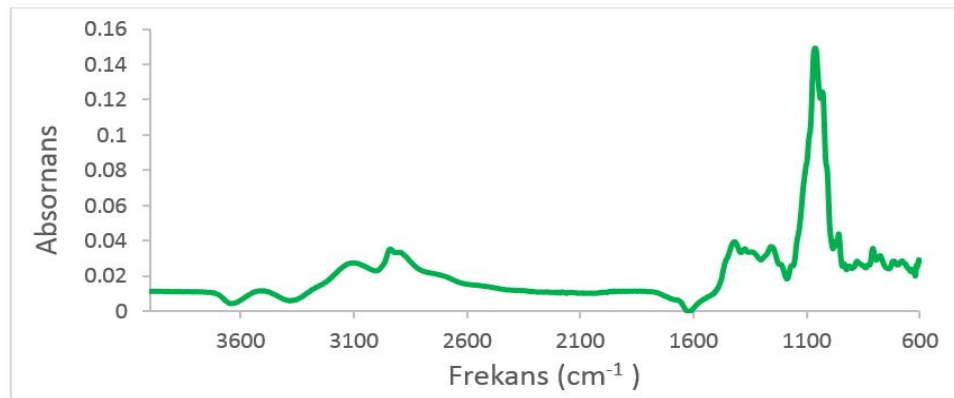
3.3.1 D-Mannozun Nitel Analizi

Bilgisayar ortamında modellenen mannoz molekülüne, glukoz için Bölüm 3.1.1’ de uygulanan yöntem tümüyle aynı şekilde uygulanmıştır. Bunun sonucunda yapılan hesaplama seviyelerine göre mannozun anomerlerinin enerji değerleri analiz edilmiştir. En düşük enerjili anomerin serbest Gibbs enerjisi referans değer olarak kabul edilmiştir. Diğer anomerlerin bu referans değerden mutlak farkları Tablo 3.9’ da verilmiştir.

Tablo 3.9: Yapılan hesaplamalar sonucunda mannozun anomerlerinin hesaplama seviyelere göre elde edilen enerji farkları.

Ortam	Seviye	Enerji Farkları (kcal/mol)				
		α -piranoz	β -piranoz	α -furanoz	β -furanoz	Açık Zincir
Vakum	6-31+g(d,p)	1,1	0	3,0	0,9	4,1
Sulu Çözelti	6-31+g(d,p)	0,0	0,6	3,5	2,9	4,2
Sulu Çözelti	6-311++g(2d.2p)	0,0	0,8	3,5	3,3	3,0

Tablo 3.9’ da yer alan verilere göre en yüksek seviyede sulu çözelti ortamında yapılan hesaplama sonuçları, bütün izomerlerin denge sisteminde olabileceği görülmektedir. Ancak D-mannozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu Şekil 3.11’de incelendiğinde, karbonil grubunun varlığını belirten 1660-1820 cm^{-1} bandında soğurma olmaması, açık zincirli izomerin denge sisteminde bulunmadığını göstermektedir.



Şekil 3.11: D-Mannozun sulu çözeltisine ait deneysel infrared spektrumu.

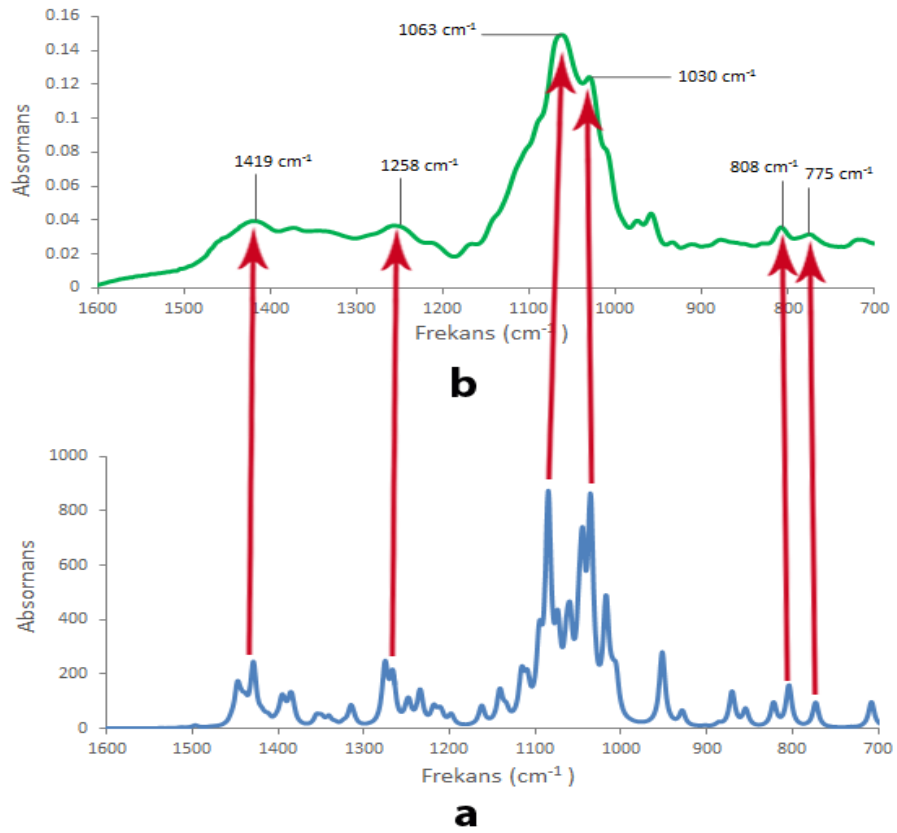
3.3.2 Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile D-Mannozun Nicel Analizi

Yapılan hesaplamalar sonucunda mannozun anomerlerinin sulu çözelti ortamındaki serbest Gibbs enerjileri belirlenmiş ve termodinamik yasalarına dayanan yöntemler (bkz. Bölüm 2.3.1) kullanılarak göreceli konsantrasyonları yüzde ifade ile yaklaşık olarak hesaplanmıştır (Tablo 3.10).

Tablo 3.10: Mannozun anomerlerinin ΔG yöntemiyle hesaplanan göreceli konsantrasyonları.

	Anomerler				
	α -piranoz	β -piranoz	α -furanoz	β -furanoz	Açık Zincir
(%)	78	21,5	0,2	0,3	0

Buradan elde edilen verilerin yardımıyla oluşturulan denge sistemine ait hesapsal infrared spektrumunun deneysel infrared spektrumu ile karşılaştırılması Şekil 3.12' de verilmiştir.



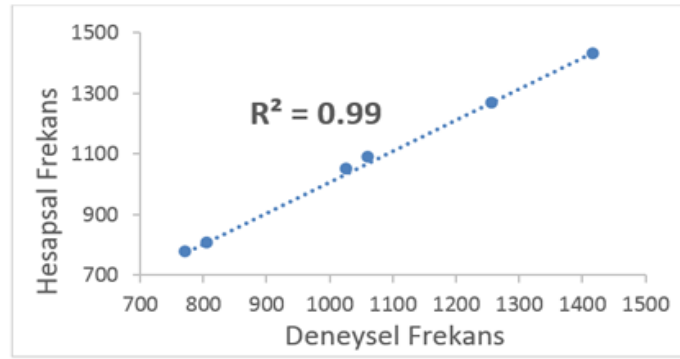
Şekil 3.12: D-Mannozun sulu çözeltisinin a) Hesapsal infrared spektrumu b) Deneysel infrared spektrumu.

Hesapsal infrared spektrumu ve deneysel infrared spektrumunun uyumluluğunu ölçmek için kullanılan frekans-absorbans değerleri ve bandın hangi izomerden kaynaklandığı Tablo 3.11’ de verilmiştir.

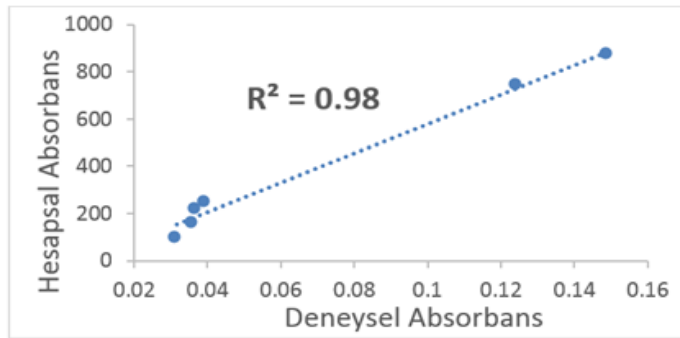
Tablo 3.11: D-Mannozun spektrum eşleştirme yöntemi için kullanılan deneysel-hesapsal özgün absorpsiyon bantları (DF ve HF), absorbans değerleri (DA ve HA) ve bantların kaynakları.

Bandın Kaynağı	DF	HF	DA	HA
β -mannopiranoz	775	773	0,032	95,7
α -mannopiranoz	808	804	0,036	159
α ve β galaktopiranoz	1030	1045	0,124	741
α ve β galaktopiranoz	1063	1085	0,149	875
α ve β galaktopiranoz	1258	1267	0,038	217
α -mannopiranoz	1419	1429	0,039	246

Mannoza ait spektrumların birbirine uyumluluğunu gösteren grafikler ve R^2 değerleri şekil 3.13’ te verilmiştir.



b



a

Şekil 3.13: Mannoz için a) Deneysel ve hesapsal absorbans uyumluluğu, b) Deneysel ve hesapsal frekans uyumluluğu.

Spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması sonucu, mannozun sulu çözeltisinde dengede bulunan türlerinin göreceli konsantrasyonları hesaplanmış ve literatürdeki değerler ile birlikte yüzde oran olarak Tablo 3.12’ de verilmiştir.

Tablo 3.12: D-Mannozun sulu çözeltisinde dengede olan anomerlerinin göreceli konsantrasyonları (yüzde ifade ile).

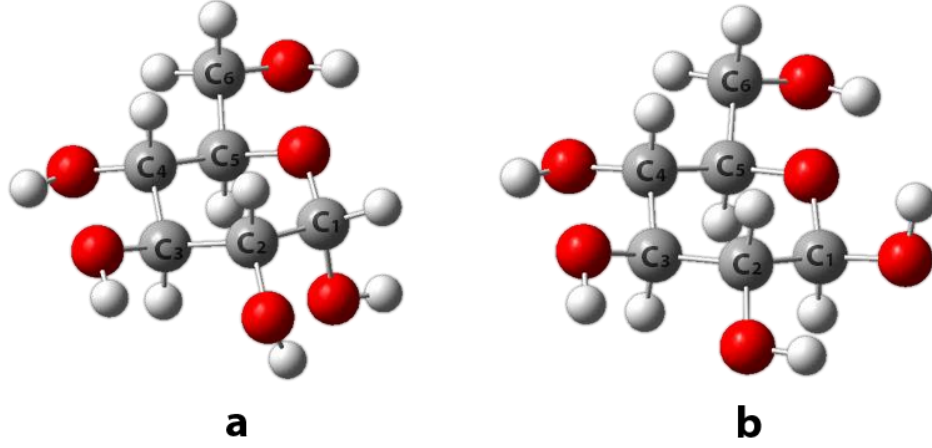
Dengedeki Türler	Spektrum Eşleştirme Yöntemi ile Elde Edilen Sonuçlar (%)	Literatürdeki Deneysel Sonuçlar (%) [15,46]
α -mannopiranoz	64,5	65,5
β -mannopiranoz	34,5	34,5
α -mannofuranoz	0,6	0,6
β -mannofuranoz	0,3	0,3
Açık Zincirli	0,01	0,005

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında spektrum eşleştirme yöntemi, aldoheksozlar ailesinden olan glukoz, galaktoz ve mannoz olmak üzere 3 monosakkarite uygulanmıştır. Bu yöntemin, doğada en yaygın bulunan ve biyolojik süreçlerde büyük öneme haiz olan söz konusu monosakkaritlere uygulanması sonucunda elde edilen veriler literatürdeki deneysel sonuçlar ile karşılaştırıldığında başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir.

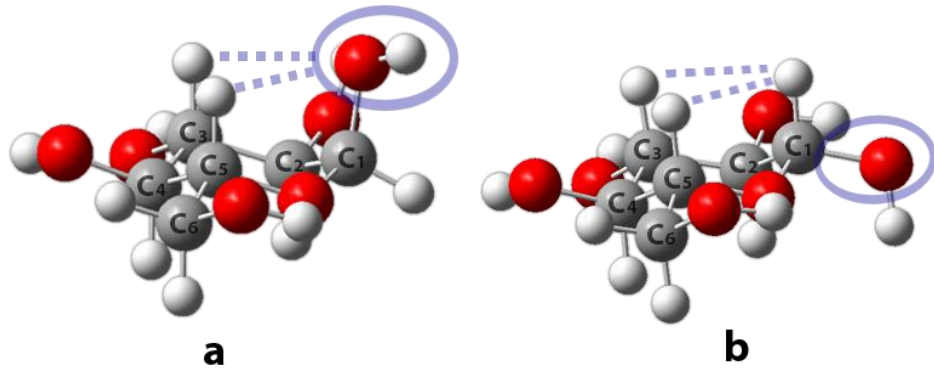
Glukoz için 6-31+g(d.p) seviyesinde vakum ortamda yapılan hesaplamalar sonucunda anomerler arasındaki mutlak Serbest Gibbs Enerji farkları incelendiğinde, piranoz halkalarının, furanoz halkaları ve açık zincirli izomere göre daha düşük enerjili oldukları açıkça görülmektedir (bkz. Tablo 3.1). Bu durumun sebeplerinden birisi halka gerginliği olabilir. Piranoz halkasındaki karbon atomları, furanoz halkasındakilere göre düzgün dörtyüzlü geometriye daha çok benzemektedir ve bu yüzden halka gerginliği daha düşüktür (sikloheksanın diğer halkalı alkanlardan daha kararlı olması gibi). Dolayısı ile piranoz anomerlerinin furanoz anomerlerine göre daha düşük enerjili olmaları beklenen bir sonuçtur. Açık zincirli yapıda ise, karbon atomları arasındaki sigma bağlarının, kendi etrafında dönerek anomerleşmeyi gerçekleştirebileceğinden, sp^2 hibritleşmesi yapmış olan karbon atomu, halkalaşma sonucunda sp^3 hibriti yapabilir. Dolayısıyla bu durum molekülün enerjisini düşüreceğinden, açık zincirli yapıyı tercih etmediği ve bu yüzden izomerin enerjisinin piranoz halkasına göre yüksek olduğu düşünülmektedir.

Piranoz, furanoz ve açık zincirli yapıların kararlılığı anlaşıldıktan sonra akla gelen ilk soru α ve β anomerleri arasındaki enerjilerdir. Şekil 4.1 incelendiğinde, glukozun α - ve β - piranoz anomerlerindeki hidroksil gruplarının muazzam bir şekilde art arda hidrojen bağları yapabilecek konumda olduğu görülmektedir.



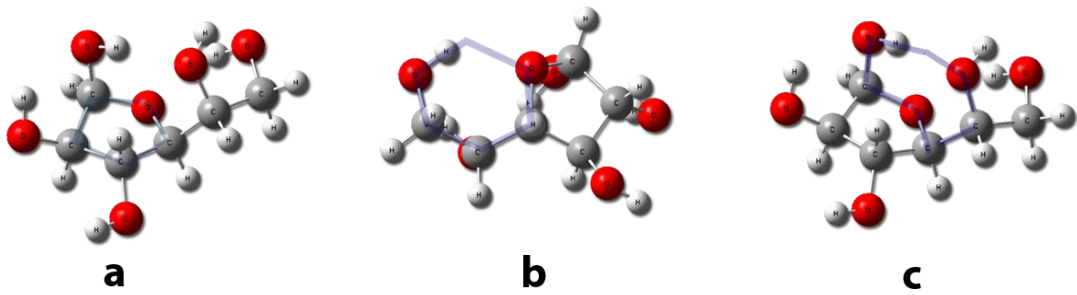
Şekil 4.1: a) α -glukopiranoz, b) β - glukopiranoz.

Anomerlerin aralarındaki tek fark, anomerik karbon atomuna (C_1) bağlı olan hidroksil grubunun birinde ekvatoriyal (Şekil 4.1b) diğerinde ise aksiyal (Şekil 4.1a) konumda durmasıdır. α -piranoz anomerindeki anomerik hidroksil grubunun aksiyal konumda durması, 3 ve 5 numaralı karbon atomlarının hidrojenleri ile 1-3 etkileşimi yapabileceği görülmektedir (Şekil 4.2a). Burada anomerik hidroksil grubundaki oksijen atomunun eşlenmemiş elektron çiftleri 1-3 etkileşimi sebebiyle aynı düzlemde olduğu hidrojen atomları ile etkileşerek kısmen daha kararlı hale geçmiş olabilir. Fakat β -piranoz anomerinde böyle bir durum söz konusu değildir (Şekil 4.2b). Çünkü anomerik hidroksil grubu ekvatoriyal konumda durduğu için böyle bir etkileşim olma ihtimali düşüktür. Bu nedenle kuantum mekaniği hesaplamaları sonucunda α -piranoz anomeri, β -piranoz anomerine göre daha düşük enerjili olarak hesaplanır.



Şekil 4.2: Glukopiranoz için anomerik hidroksil grubunun 1-3 etkileşiminin gösterimi, a) α -glukopiranoz, b) β - glukopiranoz.

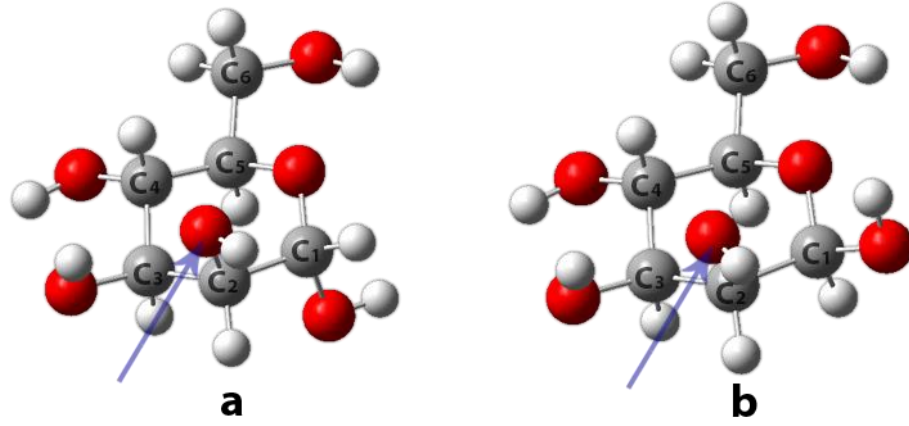
Galaktoz için 6-31+g(d,p) seviyesinde vakum ortamda yapılan hesaplamalar sonucunda anomerler arasındaki mutlak enerji farkları incelendiğinde, glukozda olduğu gibi α -piranoz anomerinin en düşük enerjili olduğu görülmektedir (bkz. Tablo 3.5). Bu durum glukozda anlatılan sebeplerle açıklanabilir. Ancak burada dikkat çeken farklı bir durum söz konusudur. Furanöz anomerlerinin enerjileri, piranoz anomerlerine oldukça yakındır. Açık zincirli izomer ise yine en yüksek enerjili olanıdır. Beş halkalı furanoz yapısının altı halkalı piranoz yapısına göre oldukça kararsız olduğundan bahsetmiştik. Fakat bu kadar yakın enerjili sonuçlara ulaşılmasının nedeni Şekil 4.3 incelendiğinde daha iyi anlaşılmaktadır.



Şekil 4.3: α -Galaktofuranoz anomerinin çeşitli açılardan görünüşleri a) Genel görünüşü, b) Olası altılı halka görüntüsü, c) Olası yedili halka görüntüsü.

Şekil 4.3a' da galaktozun α -furanöz anomerinin genel görünümü gösterilmiştir. Furanöz halkasının iskeletini oluşturan beşli halka Şekil 4.2a' da mavi renkle boyanmıştır. Görüş açısı biraz değiştirildiğinde (Şekil 4.2b) molekül içi hidrojen bağı ile altılı halka oluşturabileceği görülmektedir. Görüş açısı biraz daha değiştirildiğinde (Şekil 4.2c) farklı bir konumda da yine molekül içi hidrojen bağı ile yedili halka yapabilme ihtimali görülmektedir. Tüm bu ihtimaller molekülün furanoz yapısında nispeten bir kararlılığa sebep olabilir. Aynı durum galaktozun β -furanöz anomeri içinde söz konusudur.

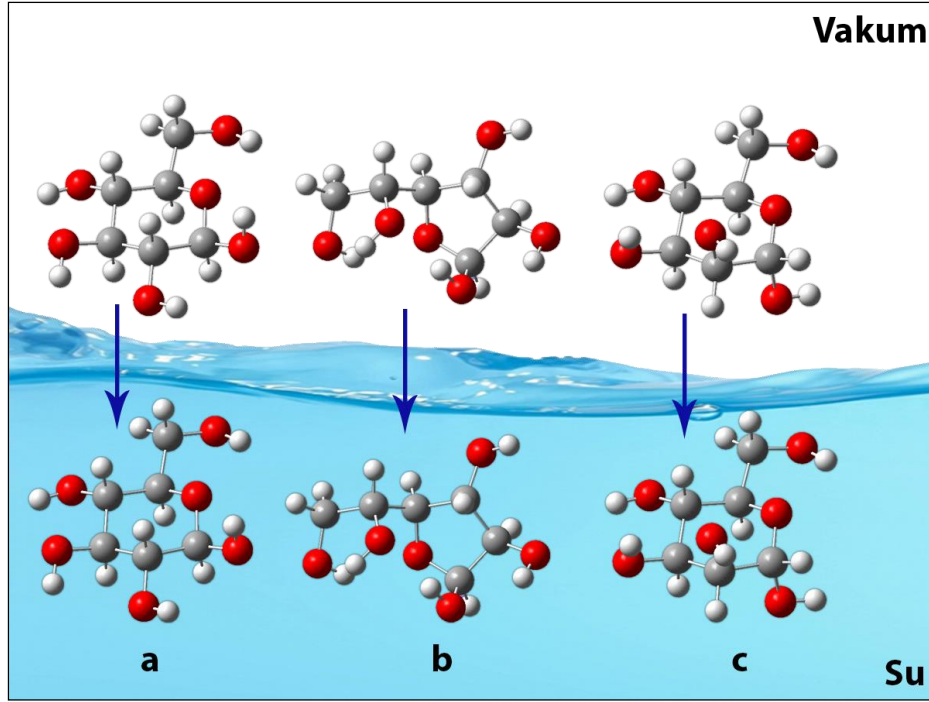
Mannoz için 6-31+g(d,p) seviyesinde vakum ortamda yapılan hesaplamalar sonucunda anomerler arasındaki mutlak enerji farkları incelendiğinde, glukoz ve galaktozdan farklı olarak β -piranoz anomerinin ortamda en kararlı yapı olduğu görülmektedir (bkz. Tablo 3.9). Bu şekilde farklı bir sonuç çıkmasının en önemli nedeni Şekil 4.4' te mavi oklarla gösterilen hidroksil grubunun aksiyal pozisyonda durmasıdır.



Şekil 4.4: a) α -Mannopiranoz, b) β -mannopiranoz.

Bahsi geçen üç monosakkaritin de piranoz anomerlerinde, molekül etrafındaki hidroksil grupları birbirleri ile art arda dizilerek hidrojen bağı yaptığı farkedilmektedir. Ancak mannozun piranoz halkalı anomerlerinde, Şekil 4.4' te mavi oklarla gösterilen hidroksil grubunun aksiyal pozisyonda durması bu bütünlüğü bozar. Molekül içi hidrojen bağı sistemini β -piranoz anomerinin (Şekil 4.4b) nispeten daha iyi sağlamakta olduğu görülmekte ve bundan dolayı α -piranoz anomerine göre daha kararlı olduğu düşünülmektedir. Mannozun açık zincirli izomeri ve furanoz yapılarının enerjilerinin yüksek olmasının sebebi ise glukozda anlatılan sebeplerle aynı olduğu düşünülebilir.

Vakum ortamında yapılan hesaplamalardan sonra aynı hesaplama seviyesinde sulu çözelti ortamında yapılan hesaplama sonuçları incelendiğinde, aynı anomerler için geometrik olarak dikkat çekici bir farklılık gözlenmemiştir. Örnek olarak β -glukopiranozun (Şekil 4.5a), α -gaktatofuranozun (Şekil 4.5b) ve α -mannopiranozun (Şekil 4.5c) vakum ortamında ve sulu çözelti ortamında yapılan optimizasyon sonuçlarına göre geometrileri Şekil 4.5'te karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.5: 6-31+g(d,p) seviyesinde vakum ortamında optimize edilen monosakkaritlerin aynı seviyede sulu çözelti ortamında optimizasyon sonuçlarının karşılaştırılması, a) β - glukopiranoz, b) α -galaktofuranoz, c) α -mannopiranoz.

Geometrilerde açıkça bir farklılık gözlenmemesine rağmen, anomerlerin birbirlerine göre mutlak enerji değerleride dikkat çekici farklılıklar olduğu anlaşılmaktadır. Her monosakkarit için ayrı ayrı vakum ortamından sulu çözelti ortamına geçişteki enerji farklılıkları Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1: Glukoz, galaktoz ve mannozun anomerleri için vakum ortamdandan sulu çözelti ortamına geçişteki mutlak enerji farklılıkları.

	Enerji Farkları (kcal/mol)									
	α -piranoz		β -piranoz		α -furanoz		β -furanoz		Açık Zincir	
Monosakkarit	Vakum	Su	Vakum	Su	Vakum	Su	Vakum	Su	Vakum	Su
Glukoz	0,0	0,0	1,2	0,7	3,5	3,4	6,8	5,1	6,6	6,7
Galaktoz	0,0	0,0	1,1	0,7	1,7	2,6	1,6	1,0	5,3	4,4
Mannoz	1,1	0,0	0,0	0,6	3,0	3,5	0,9	2,9	4,1	4,2

Tablo 4.1 incelendiğinde, glukoz için vakum ortamdandan sulu çözelti ortamına geçişte en kararlı iki anomer arasında ki enerji farkında ancak 0,5 kcal/mol kadar bir

değişim gözlenmektedir (0,7-1,2). Aynı tablo galaktoz için incelendiğinde, glukozda olduğu gibi çok büyük farklılıkların gözlenmediği ilk bakışta fark edilmektedir (0,7-1,1). Fakat mannoz için daha farklı bir durum söz konusudur. Çünkü vakum ortamında β -piranoz anomeri daha kararlı iken sulu çözelti ortamında α -piranoz anomeri daha kararlı olduğu görülmektedir. Vakum ortamdan sulu çözelti ortamına geçişte geometrilere önemli bir değişiklik olmamasına rağmen anomerler arasındaki kararlılıkta böyle bir değişiklik olması oldukça dikkat çekici bir sonuçtur. Fakat vakum ortamdan sulu çözelti ortamına geçişte her üç monosakkarit içinde α - ve β - piranoz anomeri arasındaki mutlak enerji farklarının azaldığı gözlerden kaçmamalıdır. Bu durum genel bir ifade olarak polarite ile açıklanabilir. Glukoz, galaktoz ve mannoz gibi moleküller oldukça polar moleküllerdir ve polar ortamlarda bulunmayı tercih ederler. Fakat vakum ortamı tamamen apolar bir ortamdır. Bu yüzden polar moleküller su gibi polar bir ortamda bulduklarında, vakum ortama nazaran genel enerjilerinde bir düşme söz konusu olabilir [29].

6-31+g(d,p) seviyesinde su ortamında yapılan hesaplamalar, doğruya daha yakın sonuçlar vereceği düşünülerek 6-311++g(2d,2p) temel kümesiyle tekrar hesaplanmıştır. Her monosakkarit için en kararlı anomer referans değer olarak belirlenmiş ve sıfır kabul edilmiştir. Diğer anomerlerin referans değerden mutlak enerji farkları Tablo 4.2’ de verilmiştir.

Tablo 4.2: Üç monosakkaritin hesaplama seviyelerine göre mutlak enerji farklılıkları (I. ; 6-31+g(d,p) seviyesini, II. ise 6-311++g(2d,2p) seviyesini temsil etmektedir).

	Enerji Farkları (kcal/mol)									
	α -piranoz		β -piranoz		α -furanoz		β -furanoz		Açık Zincir	
Monosakkarit	I.	II.	I.	II.	I.	II.	I.	II.	I.	II.
Glukoz	0,0	0,0	0,7	0,7	3,4	3,5	5,1	5,1	6,7	5,7
Galaktoz	0,0	0,0	0,7	0,6	2,6	2,6	1,0	1,2	4,4	3,1
Mannoz	0,0	0,0	0,6	0,8	3,5	3,5	2,9	3,3	4,2	3,0

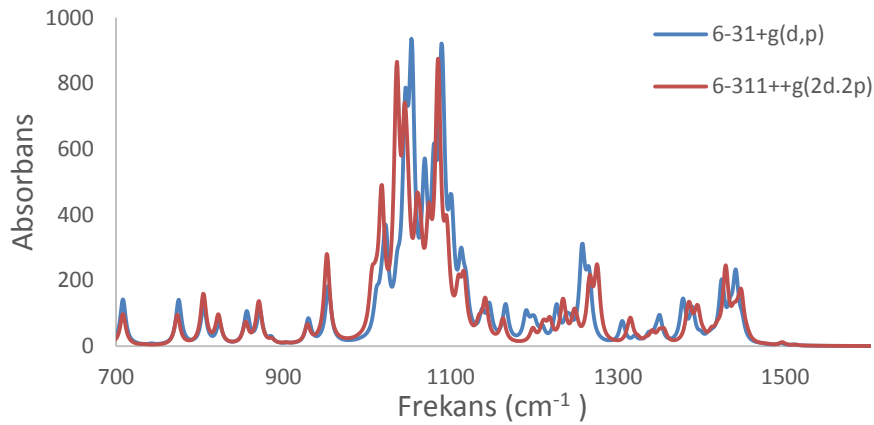
Hesaplama seviyelerinin artırılması, üç monosakkarit için de anomerlerin göreceli enerjilerinde önemli bir değişikliğe sebep olmadığı açıkça görülmektedir. Ancak hesaplama seviyeleri arasında oldukça fark vardır. Özellikle II. Seviye hesaplamalar I. Seviye hesaplamalara göre süre bakımından 5-6 kat daha uzun

sürmektedir. Bu durum, bu çalışmada araştırılan monosakkaritler için hesaplama seviyesinin 6-31+g(d,p) olarak yeterli olacağı üst seviye hesaplamaların yapılmasına gerek olmayacağı yönünde düşünceye sebep olabilir. Ancak anomerler arasındaki mutlak enerji farklarının değişmemiş olması, moleküllerin toplam enerjilerinin de değişmediği anlamına gelmez. Örneğin, glukoz galaktoz ve mannozun α -piranoz anomerleri için, 6-31+g(d,p) temel kümesi ile hesaplanan enerji değerlerinin 6-311++g(2d,2p) temel kümesi ile hesaplanan enerji değerlerinden farkları Tablo 4.3' te verilmiştir.

Tablo 4.3: Glukoz, galaktoz ve mannozun α -piranoz anomerlerinin hesaplama seviyeleri arasındaki enerji farkları (kcal/mol).

	α -glukopiranoz	α -galaktopiranoz	α -mannopiranoz
Enerji Farkları (kcal/mol)	121.14	121.17	121.23

6-31+g(d,p) seviyesinden 6-311++g(2d,2p) seviyesine geçişte son derece önemli sayılabilecek miktarlardaki bu enerji değişimleri, spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması ile elde edilecek sonuçları da oldukça etkilemektedir. Çünkü hesaplamalarda moleküllerin sadece optimizasyon işlemleri değil aynı zamanda teorik infrared spektrumları da belirlenmektedir. Elde edilen bu veriler spektrum eşleştirme yönteminde kullanılmaktadır. Örneğin D-mannoz için 6-31+g(d,p) ve 6-311++g(2d,2p) seviyelerinde hesaplanan veriler kullanılarak oluşturulan hesapsal infrared spektrumları Şekil 4.6' da, spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması sonucunda elde edilen göreceli konsantrasyon oranları Tablo 4.4' te verilmiştir.



Şekil 4.6: D- mannoz için 6-31+g(d,p) ve 6-311++g(2d,2p) seviyelerinde hesaplanan infrared spektrumları.

Tablo 4.4: D- mannoz için suda B3LYP 6-31+g(d,p) ve 6-311++g(2d,2p) seviyelerinde hesaplanan sonuçlara spektrum eşleştirme yönteminin uygulanması ile elde edilen göreceli konsantrasyonlar ve literatür değerleri.

Hesaplama Seviyesi	Göreceli Konsantrasyonlar (%)				
	α -piranoz	β -piranoz	α -furanoz	β -furanoz	Açık Zincir
6-31+g(d,p)	49	51	0,5	0,5	0,02
6-311++g(2d,2p)	64,5	34,5	0,6	0,3	0,01
Literatürdeki Deneysel Sonuçlar	65,5	34,5	0,6	0,3	0,005

Ulaşılan sonuçlar arasında ciddi farklılıkların olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, monosakkaritlerin çözelti ortamında göreceli konsantrasyonlarının yeni geliştirilen spektrum eşleştirme yöntemiyle daha doğru bir şekilde elde edilebilmesi açısından büyük temel küme ile (6-311++g(2d,2p)) hesaplamaların yapılmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Son olarak, dengedeki türlerin sadece hesapsal verilerden faydalanılarak bulunan göreceli konsantrasyonları ve spektrum eşleştirme yöntemi ile bulunan göreceli konsantrasyonları deneysel yöntemlerle elde edilen literatürdeki sonuçlarla [15,46] karşılaştırılmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: D-glukoz, D-galaktoz ve D-mannoz için elde edilen sonuçların literatürle karşılaştırılması.

		Dengedeki Türler (%)				
		α -pir	β -pir	α -fur	β -fur	Açık Zincir
D-Glukoz	Hesapsal	75	24,7	0,2	0,1	0
	Spek. Eş.	30	69	0,1	0,2	0,7
	Literatür	38,8	60,9	0,14	0,15	0,01
D-Galaktoz	Hesapsal	66	25	0,8	7,9	0,3
	Spek. Eş.	40,5	56	1,5	2	0,002
	Literatür	30	64	2,5	3,5	0,2
D-Mannoz	Hesapsal	78	21,5	0,2	0,3	0
	Spek. Eş.	64,5	34,5	0,6	0,3	0,01
	Literatür	65,5	34,5	0,6	0,3	0,005

Tablo 4.5 incelendiğinde tamamen hesapsal yöntemlerle elde edilen sonuçlar, gerçek değerlerden oldukça farklıdır. Çünkü hesapsal yöntemlerde problemin çözülebilmesi için bazı ihmaller, kabuller ve de yaklaşımlar yapılmaktadır. Ayrıca tek molekül ile modeller oluşturulduğundan moleküller arası etkileşimler ve çözücü çözünen ilişkisi yok sayılır. Monosakkaritler çözücü içerisinde anomerleşme ile farklı türlere dönüşebilmekte ve bir denge oluşturmaktadır. Ancak hesaplamalarda, moleküller tek bir tür olarak kabul edilip herhangi bir izomere dönüştüğü düşünülmemektedir. Dahası molekül gerçekte sürekli hareket ve titreşim halindeyken, hesapsal ortamda en kararlı konformasyonda statik kabul edilmektedir. Bu gibi sebepler dolayısı ile sadece hesapsal verilerden yararlanarak çözelti ortamındaki denge sistemleri hakkında gerçeğe çok yakın veriler elde edebilmek her zaman mümkün olmaz. Ancak farklı izomerler arasında aynı şartlarda yapılan hesaplamalar birbirleri arasındaki kararlılık ilişkisinin anlaşılmasında faydalı olabilir.

Spektrum eşleştirme yöntemi, sonuca ulaşmak için deneysel verilerden yararlanmaktadır. Özellikle çözelti ortamında denge halinde olan sistemlerin nicel analizinde başarılı sonuçlar vermesinin ana sebeplerinden biri de bu olarak gösterilebilir. Bu tez kapsamında elde edilen sonuçlar incelendiğinde de(bkz. Tablo 4.5) literatürdeki deneysel sonuçlar ile, özellikle D-Mannoz için, çok uyumlu değerler elde edildiği açıkça görülmektedir.

Spektrum eşleştirme yönteminin, belirlenen monosakkaritler üzerinde başarılı sonuçlar verdiği dolayısıyla diğer monosakkaritlere de uygulanabileceği anlaşılmaktadır. Dahası monosakkaritler gibi biyomoleküllerin bir çoğu suda ya da organik çözücülerde çözündüklerinde tautomerik, izomerik ve anomerik dönüşümler göstererek denge sistemleri oluşturabilmektedir. Ancak bu türlerin nitel ve nicel analizlerinde yaygın olarak kullanılan deneysel yöntemler hem zaman açısından hem de ekonomik açıdan oldukça maliyetlidir. Oysa spektrum eşleştirme yöntemi ile bu tür analizlerin yapılabilmesi çok daha ucuz ve pratik hale gelmektedir. Bu sayede bu konu ile ilgilenen bilim insanlarının bu yöntemi kullanarak literatürü zenginleştirecekleri öngörülmektedir.

5. KAYNAKLAR

- [1] Levy, D. L. and Fügedi, P. (Eds), *The Organic Chemistry of Sugars*, Boca Raton, London, New York: Taylor & Francis Group LLC, (2006).
- [2] Garrett, R. H. and Grisham, C. M., *Biochemistry*, Australia, Japan, Korea, Spain: Brooks/Cole Cengage Learning (2009).
- [3] Solomons, G. and Fryhle, C., *Organic Chemistry*, USA: John Wiley and Sons. Inc, (2011).
- [4] Sameera, W. M. C. and Pantazis, D. A., “A Hierarchy of Methods for the Energetically Accurate Modeling of Isomerism in Monosaccharides”, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8, 2630-2645, (2012).
- [5] Collins, P. M. and Ferrier, R. J., *Monosaccharides- Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Chishester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, (1995).
- [6] Keha, E. E. ve Küfrevioğlu, Ö. İ., *Biyokimya*, Ankara: Bizim Büro Basımevi Yayın-Dağıtım, (2011).
- [7] Wikipedia, Monosaccharide [online], (25 Nisan 2015), Web adresi: <http://en.wikipedia.org/wiki/Monosaccharide>, (2013).
- [8] Nelson, D. L. and Cox, M. M., *Lehninger Principles Of Biochemistry*, U.S.A.: W. H. Freeman, (2004).
- [9] Arslan, O., *Biyomoleküller Teori ve Uygulamaları*, Balıkesir: Onur Ltd. Şti., 151-160, (2007).
- [10] MEGEP, *Gıda Teknolojisi*, Ankara, (2006).
- [11] Hoffman, R. V., *Organic Chemistry*, Hoboken, New Jersey, Canada: John Wiley & Sons, (2004).

- [12] Nasipuri, D., *Stereochemistry of Organic Compounds*, India: New Age International Ltd, (1994).
- [13] Smith, J. G., *Organic Chemistry*, Hawaii: The McGraw-Hill, (2006).
- [14] Bubb, W. A., “NMR Spectroscopy in the Study of Carbohydrates: Characterizing the Structural Complexity”, *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 19A, 1-19, (2003).
- [15] Zhu, Y., Zajicek, J. and Serianni, A. S., “Acyclic Forms of [1-¹³C] Aldohexoses in Aqueous Solution: Quantitation by ¹³C NMR and Deuterium Isotope Effects on Tautomeric Equilibria”, *J. Org. Chem.*, 66, 6244-6251, (2001).
- [16] Kosaka, A., Aida, M. ve Katsumoto, Y., “Reconsidering the activation entropy for anomerization of glucose and mannose in water studied by NMR spectroscopy”, *Journal of Molecular Structure*, 1093, 195-200, (2015).
- [17] Brown, D. J., Stefan, S. E., Berden, G., Steill, J. D., Oomens, J., Eyler, J. R. and Bendiak, B., “Direct evidence for the ring opening of monosaccharide anions in the gas phase: photodissociation of aldohexoses and aldohexoses derived from disaccharides using variable – wavelength infrared irradiation in the carbonyl stretch region”, *Carbohydrate Research*, 346, 2469- 2481, (2011).
- [18] Artık, N., Bayındırlı, L. ve Mert, İ., *Karbonhidratlar, Mısır Şekeri ve Gıda Endüstrisinde Kullanımı*, Ankara: Elma Teknik Basım Matbaası, (2011).
- [19] Traber, K. E., Okamoto, H., Kurono, C., Baba, M., Saliu, C., Soji, T., Packer, L. and Okamoto, T., “Anti- rheumatic compound aurothioglucose inhibits tumor necrosis factor - α - induced HIV–1 replication in latently infected OM10. 1 and Ach2 cells”, *International Immunology*, 11, 143-150, (1999).
- [20] Hassler, L.P., “Computer simulations of carbohydrates”, Ph. D Thesis, *Eth Zürich University Sciences*, Zürich, (2009).
- [21] Karabulut, S. and Leszczynski, J., “Anomeric and rotameric preferences of glucopyranose in vacuo, water and organic solvents”, *J Mol Model*, 19, 3637-3645, (2013).

- [22] Karabulut, S., Namlı, H., Kurtaran, R., Yıldırım, L. T. And Leszczynski, J., “Modeling the intermolecular interactions: Molecular structure of N-3-Hydroxyphenyl-4-methoxybenzamide”, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 48, 1-8, (2013).
- [23] Karabulut, S., “Bazı Düz Zincirli İmitlerin Sentezi, İmitlerin ve 1,3- Dikarbonil Bileşiklerinin Tautomer Oranlarının Deneysel ve Hesapsal Olarak İncelenmesi”, Doktora Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Balıkesir Üniversitesi*, Balıkesir, (2011).
- [24] Andrade, C. A., Ruiz, F., Mezdoza, J. R. M. and Terrones, H., “Infrared and Raman spectra, conformational stability, ab initio calculations of structure and vibrational assignment of α and β glucose”, *Journal of Molecular Structure*, Theochem 714, 143-146, (2004).
- [25] Kovacs, A. and Ivanov, A. Y., “Vibrational Analysis of α -D-Glucose Trapped in Ar Matrix”, *J. Phys. Chem. B*, 113, 2151-2159, (2009).
- [26] Suzuki, T., Kawashima, H. and Sota, T., “Conformational Properties of and a Reorientation Triggered by Sugar- Water Vibrational Resonance in the Hydroxymethyl Group in Hydrated β - Glucopyranose”, *J. Phys. Chem. B*, 110, 2405-2418, (2006).
- [27] Gallina, M. E., Sassi, P., Paolantoni, M., Morresi, A. and Cataliotti, R. S., “Vibrational Analysis of Molecular Interactions in Aqueous Glucose Solutions Temperature and Concentrations Effects”, *J. Phys. Chem. B*, 110, 8856-8864, (2006).
- [28] Suzuki, T. and Sota, T., “Improving ab initio infrared spectra of glucose-water complexes by considering explicit intermolecular hydrogen bonds” *J. Phys. Chem. B*, 119, 10133-10137, (2003).
- [29] Karabulut, S. ve Namlı, H., “An FT- IR and DFT based new approach for the detection of tautomer proportions in solution”, *Journal of Molecular Structure*, 1024, 151-155, (2012).

- [30] Karabulut, S., Namlı, H. and Mella, M., “Detection of relative dimer and rotamer concentrations of diacetamide in different solvents by FT-IR spectroscopy and DFT calculations”, *Vibrational Spectroscopy*, 57, 294-299, (2011).
- [31] Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry* Denmark: John Wiley & Sons, Ltd, (2007).
- [32] Nobel Media AB., The Nobel Prize in Chemistry 1998 [online], (25.04.2015), Web adresi: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998, (2014).
- [33] Kohn, W., “Nobel Lecture: Electronic structure of matter- wave functions and density functionals”, *Reviews of Modern Physics* 71, 1253-1265, (1999).
- [34] Kara, A., “QD Nanoparçacıklar Kullanılarak Lektin Karbohidrat İlişkisinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Ege Üniversitesi*, İzmir, (2011).
- [35] Sarı, Ö., “Polihalojenlenmiş Nitrobütadienlerin Aromatik Aminlerle Verdiği Reaksiyon Mekanizmalarının Hesapsal Olarak Modellenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Marmara Üniversitesi*, İstanbul, (2011).
- [36] Erdem, S., Hesapsal Organik Kimya Ders Notları [online], (25.04.2015), Web adresi: <http://mimoza.marmara.edu.tr/~erdem/>, (2006).
- [37] Young, D., *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, New York: John Wiley & Sons., (2001).
- [38] Çelik, M. S., “Bazı Gerilimli Halkalı Allenlerin Titreşim Frekanslarının Hesapsal Yöntemler İle İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Balıkesir Üniversitesi*, Balıkesir, (2007).
- [39] Tezer, D. A., “ Bazı Gerilimli Halkalı Allenlerin VCD ve NMR Spektrumlarının Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Balıkesir Üniversitesi*, Balıkesir, (2011).

- [40] Akyüz, M. A., “Monoamin Oksidaz Enzimleri İçin Önerilen Hidrür Mekanizmasının Enzim Aktif Bölgesinde Modellenmesi”, Doktora Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü Marmara Üniversitesi*, İstanbul, (2014).
- [42] Mazzanti, A. and Casarini, D., “Recent trends in conformational analysis”, *Carbohydrate Research*, 342, 2097-2124 (2007).
- [43] Momany, F. A., Appell, M., Willett, J. L. and Bosma, W.B., “B3LYP/6-311++G** geometry-optimization study of pentahydrates of α - and β -D-glucopyranose”, *Carbohydrate Research*, 340, 1638-1655, (2005).
- [44] Karabulut, S., Namlı, H. and Leszczynski, J., “Detection of tautomer proportions of dimedone in solution: a new approach based on theoretical and FT-IR viewpoint”, *J. Comput Aided Mol Des*, 27, 681-688, (2013).
- [45] Karabulut, S. and Leszczynski, J., “Combining ab initio calculations and Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy for quantitative analysis of multicomponentsystems in solution: Tautomer proportions of ethyl acetoacetate”, *Vibrational Spectroscopy*, 74, 1-5, (2014).
- [46] Schnupf, U., Willett, J. L. and Momany, F., “ DFTMD studies of glucose and epimers: anomeric ratios, rotamer populations, and hydration energies”, *Carohydrate Research*, 345, 503-511, (2010).
- [47] Momany, F.A., Appell, M., Strati, G. And Willet, J. L., “B3LYP/6-311++G** study of monohydrates of α - and β -D-glucopyranose: hydrogen bonding, stress energies, and effect of hydration on internal coordinates”, *Carbohydrate Research*, 339, 553-567, (2004).