

## Metamfetamin ve Amfetamin Bileşikleri Üzerine Sübstitüent Etkisinin Teorik Yöntemlerle İncelenmesi

Enis Can Aslan<sup>1,\*</sup>, Cem Burak Yıldız<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü İleri Teknolojiler A.B.D., Türkiye

<sup>2</sup>Bartın Üniversitesi, Mühendislik, Mimarlık ve Tasarım Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Türkiye

### Keywords

Uyuşturucu, YFT, NMR, FT-IR, TD-DFT

### Article information

Received: May 27, 2025

Revised: Jun 24, 2025

Accepted: Jun 24, 2025

Online: Jun 25, 2025

doi: [10.29002/asujse.1707339](https://doi.org/10.29002/asujse.1707339)

### Özet

Bu tez çalışmasında, amfetamin ve metamfetamin yapılarının çeşitli analogları kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak modellenmiş ve detaylı analizleri gerçekleştirilmiştir. Literatür değerlendirmesi sonucu uygun sonuçlar veren yöntemler titizlikle seçilmiştir. İlgili yapıların yapıların optimizasyonları, frekans hesaplamaları, moleküler orbital analizleri ve spektroskopik karakterizasyonları uygun seviyelerde yapılmıştır. Yapıların en kararlı konformasyonları birer minimum olarak elde edilmiştir. Azot ve fosfor atomlarının yer aldığı farklı sübstitüe edilmiş türevler üzerinden HOMO (en yüksek enerjili dolu orbital) ve LUMO (en düşük enerjili boş orbital) orbitallerinin ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) dağılımlarının analizleri gerçekleştirilmiştir. Böylelikle elektron yoğunluğu dağılımları ve moleküllerin reaktif bölgeleri belirlenmiştir.

Diğer taraftan FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve UV-Visible spektroskopileri için teorik veriler, deneysel literatür sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve yüksek düzeyde uyum gözlemlenmiştir. FT-IR analizlerinde, fosfor içeren analoglarda C-P bağlarına ait karakteristik pikler daha düşük frekanslarda gözlemlenmiştir. <sup>1</sup>H-NMR hesaplamalarında ise yine azot ve fosfor varlığının kombinasyona bağlı olarak hidrojen atomlarının kimyasal kaymalarında belirgin etkiler yarattığı belirlenmiştir. TD-DFT (Time-dependent density functional theory) hesaplamaları ile UV-Vis spektrumları değerlendirilmiş, aromatik halkalara ait absorpsiyon bantlarında yapısal değişimlere bağlı olarak dramatik olmasada çeşitli kaymalar gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile bazı amfetamin ve metamfetamin benzeri bileşiklerin yapısal ve elektronik özelliklerinin teorik yöntemlerle başarılı bir şekilde modellenildiği gösterilmiştir. Bu yaklaşım, özellikle adli kimya ve farmasötik araştırmalar gibi alanlarda, yeni ve potansiyel olarak zararlı bileşiklerin deneysel sentezine gerek kalmadan ileri teknoloji yöntemler kullanılarak (Kuantum kimyasal hesaplamalar) teorik düzeyde tanımlanmasına olanak sağlamakta ve kuantum kimyasal hesaplamaların öngörüsül gücünü vurgulamaktadır.

## 1. Giriş

Uyuşturucu, kişisel zevk veya tıbbi amaçlı kullanılabilen psikoaktif maddelere verilen ortak isim olarak karşımıza çıkmaktadır. Uyuşturucu madde ise afyon, eroin, morfin, kokain, pregabalin (lyrica-gerica), esrar, alprazolam (xanax), neurontin (gabapentin) gibi duyu organları üzerinde uyuşukluğa yol açan maddeler olarak tanımlanmaktadır [1]. Farklı amaçlar için kullanılması ile birlikte uyuşturucuların geçmişi oldukça eskilere dayanmaktadır [2-7]. İlgili bileşikler doğal yollarla elde edilmelerinin yanısıra sentetik yollarla elde edilmeyede başlanmıştır. Bu bileşiklerin yapısal ve elektronik özelliklerini belirlemek amaçlı çeşitli spektroskopik yöntemler dinamik bir şekilde kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan spektroskopik analizlerin başında Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi gelmektedir. Özellikle yapılardaki karbon ve proton analizleri için <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopisi kullanılmaktadır. Diğer taraftan Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FT-IR-Fourier-transform infrared spectroscopy) spektroskopisi ise moleküllerin fonksiyonel gruplarını ve bağ titreşimlerini belirlemek için etkili bir tekniktir. Bu iki yöntem kullanılarak özellikle yapı analizi ve saflık tayini yapılmaktadır [8].

Diğer taraftan kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak ilgili bileşiklerin olası spektroskopik analiz sonuçları da önerilmektedir. Özellikle Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT-Density Functional Theory) bu bağlamda sıklıkla kullanılan yaklaşımlardan biridir. Bhaskarapillai ve çalışma arkadaşları, DFT kullanarak bazı kimyasal bileşiklerin



yapısal ve elektronik özelliklerini incelemiş ve elde edilen teorik verileri deneysel verilerle karşılaştırmışlardır. [9]. Ayrıca, Dobšková ve çalışma arkadaşları, amfetamin ve metamfetamin hidroklorürlerinin konformasyonel analizini yaparak, bu bileşiklerin sulu çözeltilerdeki yapısal davranışlarını FTIR ve Raman spektroskopisi ile incelemişlerdir. Bu çalışma, farklı konformerlerin spektral özelliklerini ve solvent etkilerini detaylı bir şekilde ortaya koymuştur [10]. Bu tür çalışmalar, teorik ve deneysel verilerin uyumunu göstererek, DFT'nin bu alandaki etkinliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, sübstitüe metamfetamin ve amfetamin spektroskopik ve elektronik özelliklerinin teorik yöntemlerle incelenmesini hedeflemektedir. DFT hesaplamaları sonucu elde edilen teorik veriler, deneysel NMR ve FT-IR spektroskopisi sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Böylece hem teorik hem de deneysel verilerin entegrasyonu ile bu tür bileşiklerin daha iyi anlaşılmasına ve tanımlanmasına olanak sağlanmıştır.

## 2. Hesapsal Method

Tüm optimizasyon ve frekans analizleri ORCA 5.0.1 paket programı kullanılarak yapılmıştır [11]. Optimizasyon işlemlerinde BP86 fonksiyoneli, Def2-SVP temel seti ve D4 dispersiyon düzeltmesi tercih edilmiştir [12-14]. Ayrıca, elde edilen HOMO-LUMO orbitalleri, optimize edilmiş yapılardan GaussView 5.0 programı yardımıyla çıkarılmıştır [15]. FT-IR teorik analizleri ise Gaussian 16 B0.1 rev. paket programı ile B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) teori seviyesinde gerçekleştirilmiştir [16]. Aynı yazılım, GIAO-NMR hesaplamalarında da kullanılmıştır [17]. Bu hesaplamalarda B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p) teori seviyesi her iki molekül grubu için uygulanmış, amfetamin için çözücü modeli olarak deneysel verilerle uyumlu CPCM(SCFR=SU), metamfetamin için ise CPCM(SCFR=METANOL) modeli değerlendirilmiştir [18]. Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (TD-DFT) hesaplamaları ise UV-Vis spektrumlarının elde edilmesi amacıyla B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p)/CPCM(SCFR=SU) seviyesinde gerçekleştirilmiştir [19].

## 3. Tartışma ve Sonuçlar

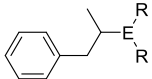
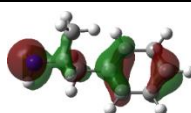
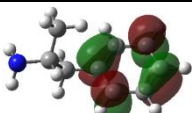
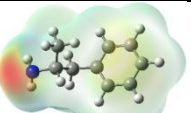
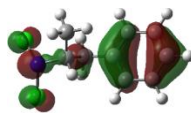
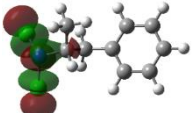
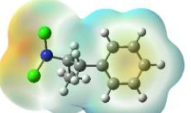
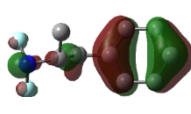

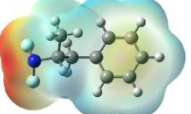
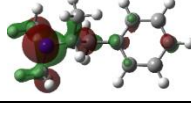
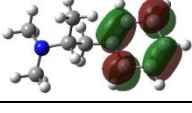
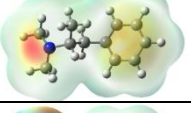
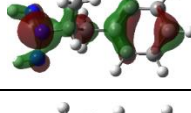
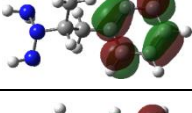
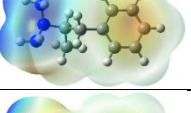
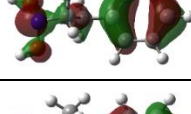
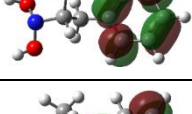
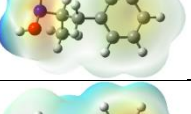
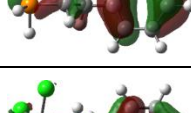
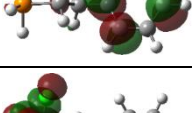
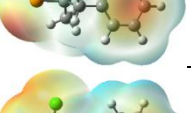
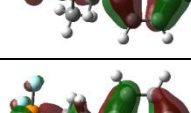
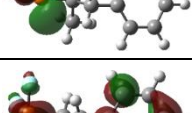
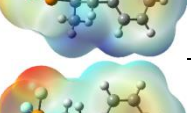
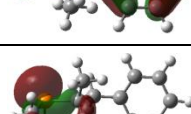
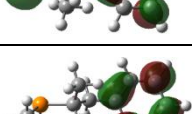
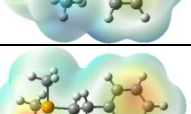
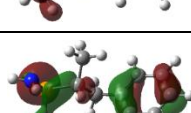
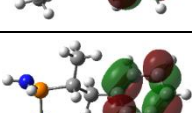
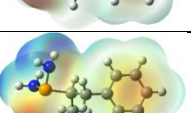
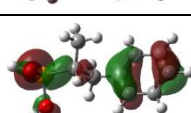
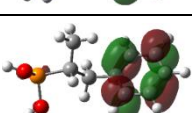
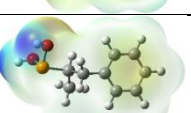



Daha önceki bölümlerde teknik detayları ayrıntılı şekilde açıklanan kuantum kimyasal yöntemler, ilgili çalışma kapsamında literatürdeki güvenilir yaklaşımlar doğrultusunda seçilmiştir. Bu seçimde amaç, deneysel verilerle uyumlu ve güvenilir teorik sonuçlar elde etmektir. Özellikle spektroskopik analizlerde deneysel tekniklerle teorik hesaplamalar arasında yüksek derecede uyum sağlamak oldukça kritik bir unsurdur. Bu bağlamda, çalışmada kullanılan fonksiyonel, temel set ve çözücü modelleri dikkatle değerlendirilmiş ve uygulamaya konmuştur. İlk aşamada, tasarlanan moleküllerin optimizasyonları gerçekleştirilmiş, böylece her bir yapının en kararlı konformasyonu belirlenmiştir. Bu optimizasyonların doğruluğu, hesaplanan hayali frekansların olmamasıyla desteklenmiş ve potansiyel enerji yüzeylerinde gerçek bir minimuma ulaşıldığı teyit edilmiştir. Optimizasyon sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulan moleküller üzerinden incelenmiş, burada amfetamin ve metamfetamin yapılarının farklı sübstitüentlerle modifiye edilmiş analogları yer almaktadır. Özellikle metamfetamin türevlerinde, azot atomuna bağlı iki farklı grubun moleküler özellikler üzerindeki etkisi detaylı olarak araştırılmıştır. Ayrıca azot atomu, fosfor atomu ile değiştirilerek fosfor atomuna bağlı iki grubun spektroskopik davranışları da kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Bu farklı yapılandırmalar Tablo 1 ve Tablo 2'de görsel ve sayısal olarak karşılaştırmalı biçimde sunulmuştur. Metamfetamin yapısına özgü olarak, azot ve fosfor heteroatomları dikkate alınmış, ilgili atomlardaki hidrojen grupları çeşitli bağlı gruplar ile değiştirilmiş ve bu modifikasyonların moleküler özelliklere etkisi detaylı şekilde analiz edilmiştir.

Çalışmanın önemli bir kısmını oluşturan doğal bağ orbital (NBO- Natural bond orbital) analizleri ile, incelenen bileşiklerin HOMO ve LUMO özellikleri belirlenmiştir. Bu orbitaller Tablo 1'de listelenmiş olup, amfetamin analogları için yapılan değerlendirmelerde, E = N veya P ve R = Me (1\_Am\_Me ve 1\_Am\_P\_Me) olan durumlar dışında HOMO orbitallerinin fenil halkası üzerine lokalize olduğu gözlenmiştir. Bu özel durumlar dışında, azot ve fosfor atomlarındaki ortaklaşmamış elektronların belirgin etkileri saptanmıştır. Metamfetamin analoglarında ise, özellikle E = P ve R = Cl durumunda LUMO orbitallerinin fosfor atomu etrafındaki anti sigma bağlarını gösterdiği, diğer analoglarda ise fenil halkası üzerindeki anti pi bağlarının baskın olduğu belirlenmiştir. Bu eğilimler metamfetamin analoglarının tamamı için de geçerli olup, moleküler elektronik özelliklerin substitüentlere bağlı olarak değiştiği anlaşılmıştır (Tablo 2).

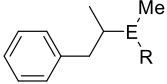
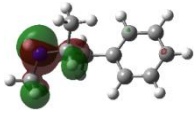
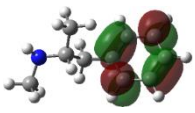
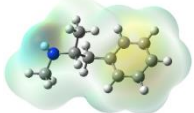
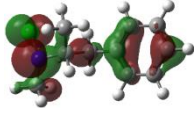
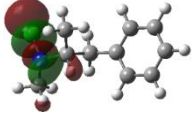
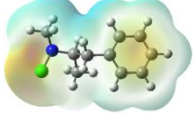
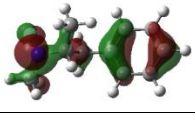
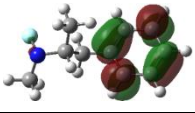
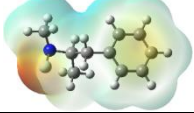
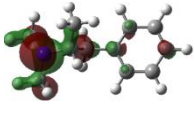
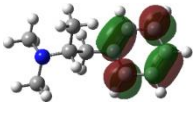
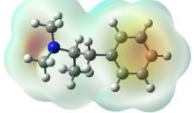
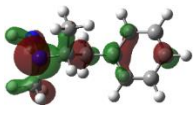
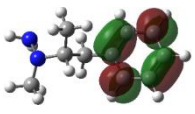
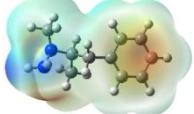
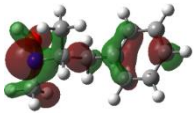
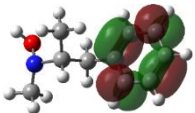
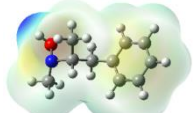

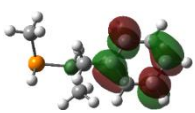
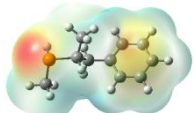
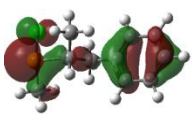
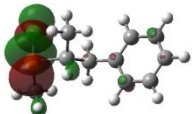
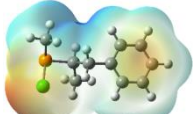
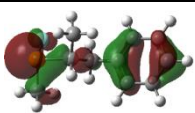
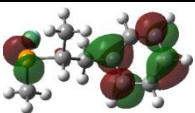
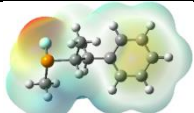
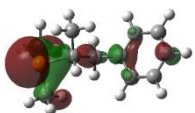
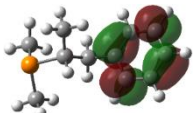
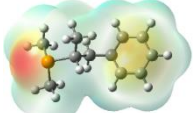
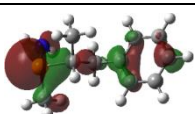
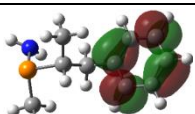
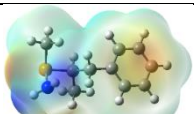
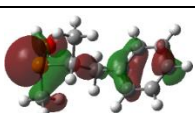
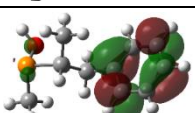
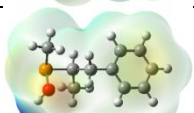
İncelenen bileşikler için bir diğer önemli analiz moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritalarının oluşturulmasıdır. MEP haritaları, moleküllerin elektrostatik alan dağılımını görsel olarak temsil eder ve böylece molekülün elektron yoğunluğunun hangi bölgelerde toplandığını anlamaya yardımcı olur. Haritalarda kırmızı renkler elektronça zengin, yani nükleofilik bölgeleri gösterirken, mavi renkler elektronça fakir olan ve elektrofilik karakter taşıyan bölgeleri temsil eder. Metamfetamin ve amfetamin analoglarının MEP haritaları incelendiğinde, genel olarak E = N ve P içeren bölgelerde kırmızı renk yoğunluğu dikkat çekmiş ve bu alanların nükleofilik karakter taşıdığı tespit edilmiştir (Tablo 1 ve Tablo 2). Amfetamin analogları incelendiğinde, R = NH<sub>2</sub> grubuna sahip bileşiklerde (1\_Am\_NH ve 1\_Am\_P\_NH) terminal bölgelerin elektrofilik alanlar olarak belirdiği görülmüştür. Ancak diğer tüm analizlerde, ilgili molekül kısımlarının daha

yoğun kırmızı renkte olması, bu bölgelerin daha fazla nükleofilik özellik sergilediğini göstermektedir. Bu durum, özellikle Tablo 2'deki amfetamin analogları için geçerliliğini korumaktadır. Genel olarak, bu veriler moleküllerin reaktivite profiline substituentlerin türü ve konumuna bağlı olarak değiştiğini ortaya koymaktadır.

**Tablo 1.** İncelenen Amfetamin analoglarının HOMO-LUMO orbitalleri ve MEP haritaları.

Amfetamin Analogları		HOMO	LUMO	MEP
 <p>E: N or P / R: H, Cl, F, Me, NH<sub>2</sub>, OH</p>	1_Am			
	1_Am_Cl			
	1_Am_F			
	1_Am_Me			
	1_Am_NH			
	1_Am_OH			
	1_Am_P			
	1_Am_P_Cl			
	1_Am_P_F			
	1_Am_P_Me			
	1_Am_P_NH			
	1_Am_P_OH			

**Tablo 2.** İncelenen Metamfetamin analoglarının HOMO-LUMO orbitalleri ve MEP haritaları.

Metamfetamin Analogları		HOMO	LUMO	MEP
 <p>E: N or P / R: H, Cl, F, Me, NH<sub>2</sub>, OH</p>	2_Met			
	2_Met_Cl			
	2_Met_F			
	2_Met_Me			
	2_Met_NH			
	2_Met_OH			
	2_Met_P			
	2_Met_P_Cl			
	2_Met_P_F			
	2_Met_P_Me			
	2_Met_P_NH			
	2_Met_P_OH			

Bu çalışmada gerçekleştirilen kapsamlı araştırmalar, amfetamin ve metamfetamin analoglarının FT-IR, NMR ve UV/Vis spektroskopik davranışlarını sistematik biçimde ortaya koymayı hedeflemiştir. Spektroskopik verilerin doğru yorumlanması için deneysel ölçümlerle tutarlı sonuçlar üretebilen teorik hesaplamalar yapılmış, ayrıca henüz deneysel olarak incelenmemiş olası moleküllerin spektral özellikleri kuramsal olarak tahmin edilmiştir. Bu sayede moleküllerin farklı fonksiyonel gruplar ve heteroatomik alt birimler içeren varyantlarının spektral karakteristiklerine dair ön bilgiler sağlanmıştır.

FT-IR spektroskopisi bağlamında, özellikle amfetamin yapısındaki C-N bağının gerilme titreşimleri üzerinde durulmuştur. Deneysel spektrumlar, bu titreşimin yaklaşık 1020–1250 cm<sup>-1</sup> arasında belirgin ve keskin bir pik olarak

gözlemlendiğini göstermektedir [20,21]. Teorik düzeyde yapılan vibrasyonel analizler, bu piklerin yaklaşık  $952\text{ cm}^{-1}$  civarında ortaya çıktığını göstermiş ve deneysel verilerle oldukça uyumlu bir sonuç vermiştir. Bu doğruluk, kullanılan fonksiyonel, temel set ve dispersiyon düzeltmelerinin geçerliliğini göstermektedir. Ayrıca, amfetamin molekülü üzerinde gerçekleştirilen farklı süstitüsyonlar ( $E = N$  veya  $P$ ,  $R = Cl, Me, NH_2$  vb.) FT-IR spektrumunu belirgin şekilde etkilemiş; özellikle  $E = N$  ve  $R = Cl$  dışındaki yapıların titreşim piki biraz daha düşük frekanslara kaymıştır ( $913\text{--}1139\text{ cm}^{-1}$  aralığı, Tablo 3). Fosfor içeren analoglarda ( $E = P$ ) ise C-P bağ gerilmesi,  $691\text{--}715\text{ cm}^{-1}$  bandında karakteristik bir pik vermiştir ki bu da fosforun kimyasal ortam üzerindeki etkisini göstermektedir.

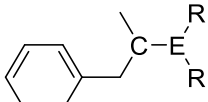
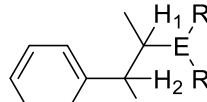
Spektroskopik analizlerin diğer önemli ayağını oluşturan  $^1\text{H-NMR}$  hesaplamaları ise deneysel verilerle karşılaştırılarak teorik modelin doğruluğu test edilmiştir. Amfetaminin  $D_2O$  çözeltisinde 1 numaralı hidrojen atomu için  $3.33\text{ ppm}$ , 2 ve 3 numaralı hidrojenler için ise  $3.11\text{ ppm}$  değerleri gözlemlenmiştir [22]. Teorik hesaplamalar ise sırasıyla  $3.15\text{ ppm}$  ve  $2.97\text{ ppm}$  değerlerini vermiştir. Azot ve halojen gibi elektron yoğunluğu farklı atomların varlığı, özellikle 1, 2 ve 3 numaralı hidrojenlerin kimyasal kaymalarında önemli değişikliklere yol açmıştır. Örneğin,  $Cl$  ve  $F$  gibi halojenlerin varlığında 1 numaralı hidrojenin sinyali  $3.86\text{ ppm}$  ve  $3.81\text{ ppm}$  gibi daha aşağı ya da yukarı kaymalara maruz kalmıştır. Fosfor içeren moleküllerde ise kimyasal kaymaların genel olarak yukarı ppm bölgesine kaydığı gözlemlenmiştir.

Metamfetamin analogları da benzer metodoloji ile incelenmiş ve  $^1\text{H-NMR}$  kimyasal kayma değerleri deneysel ve teorik olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 4). Deneysel veriler 1 numaralı hidrojen için  $2.51\text{ ppm}$ , 2 ve 3 numaralı hidrojenler için  $2.77\text{ ppm}$  değerlerini verirken, teorik hesaplamalar  $2.91\text{ ppm}$  ve  $2.93\text{ ppm}$  ortalama değerlerini üretmiştir [23]. Bu sonuçlar modelin genel tutarlılığını ve uygulanabilirliğini desteklemektedir. Metamfetamin analoglarında azot heteroatomu bulunan ( $E = N$ ) yapılar, benzer kimyasal kayma eğilimleri göstermiş; hidrojen sinyalleri genellikle aşağı kayarken, fosfor heteroatomlu ( $E = P$ ) analoglarda kimyasal kaymaların belirgin şekilde yukarı ppm yönüne kaydığı belirlenmiştir. Bu farklılıklar, heteroatomların elektronik yapı ve lokal ortam üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır.

Ayrıca, TD-DFT hesaplamaları, moleküllerin UV-Vis. spektrumlarına yönelik ışık soğurma (absorbans) bölgelerini belirlemek için uygulanmıştır. Genel olarak, tüm yapılar için aromatik halka bileşenlerine bağlı olarak yaklaşık  $200\text{ nm}$  civarında karakteristik pikler gözlemlenmiştir. Özellikle  $E = N$  ve  $R = F$  olan moleküler yapıların tek bir belirgin absorbans bandı verdiği rapor edilmiştir. Fosfor içeren ( $E = P$ ) analoglarda da benzer absorbans özellikleri hesaplanmış ve deneysel spektrumlarla karşılaştırıldığında tutarlı bir görünüm sunmuştur (Tablo 3 ve Tablo 4). Bu sonuçlar, moleküllerin elektronik geçişlerine dair önemli ipuçları sağlamış, özellikle heteroatomların ve fonksiyonel grupların spektroskopik davranış üzerindeki etkisini detaylandırmıştır.

Bu kapsamlı çalışmada, deneysel spektroskopik analizler ile birlikte ileri düzey kuantum kimyasal hesaplamaların bir arada kullanılması, amfetamin ve metamfetamin analoglarının moleküler yapılarının ve elektronik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Spektral piki konumlarının, moleküler yapıdaki değişikliklere hassas biçimde bağlı olması, bu tür moleküllerin tasarımında ve analitik karakterizasyonunda kuramsal yaklaşımların vazgeçilmezliğini göstermektedir. Ayrıca, bu analizler ışığında, yeni analogların sentezlenmesi ve değerlendirilmesi için spektral özelliklere dayalı ön kestirimlerin yapılması mümkün hale gelmiştir.

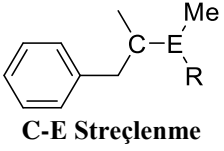
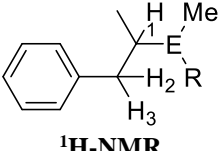
**Tablo 3.** İncelenen Amfetamin analoglarının FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve TD-DFT hesaplamalarının seçili sonuçları.

	 C-E streçlenme	 $^1\text{H-NMR}$	
	E: N or P / R: H, Cl, F, Me, $NH_2$ , OH		
	<b>C-E Streçlenme</b>	<b><math>^1\text{H-NMR}</math></b>	<b>TD-DFT</b>
	Deneysel $1020\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$	Deneysel 1: $3.33\text{ ppm}$ 2 ve 3: $3.11\text{ ppm}$	-
<b>1_Am</b>	$952.12\text{ cm}^{-1}$	1: $3.15\text{ ppm}$ 2 ve 3: $2.58, 3.37\text{ ppm}$	$227\text{ nm}$ ve $183\text{ nm}$
<b>1_Am_Cl</b>	$913.48\text{ cm}^{-1}$	1: $3.81\text{ ppm}$ 2 ve 3: $3.16, 4.08\text{ ppm}$	$270\text{ nm}$ ve $193\text{ nm}$
<b>1_Am_F</b>	$975.24\text{ cm}^{-1}$	1: $3.86\text{ ppm}$ 2 ve 3: $3.09, 4.03\text{ ppm}$	$187\text{ nm}$



<b>1_Am_Me</b>	1139.00 cm <sup>-1</sup>	1: 2.93 ppm 2 ve 3: 2.49, 3.49 ppm	261 nm ve 183 nm
<b>1_Am_NH</b>	967.55 cm <sup>-1</sup>	1: 3.24 ppm 2 ve 3: 2.64, 3.46 ppm	236 nm ve 183 nm
<b>1_Am_OH</b>	1006.27 cm <sup>-1</sup>	1: 3.40 ppm 2 ve 3: 3.05, 4.04 ppm	220 nm ve 182 nm
<b>1_Am_P</b>	691.98 cm <sup>-1</sup>	1: 3.05 ppm 2 ve 3: 2.55, 3.26 ppm	220 nm
<b>1_Am_P_Cl</b>	699.28 cm <sup>-1</sup>	1: 2.58 ppm 2 ve 3: 2.56, 3.66 ppm	185 nm
<b>1_Am_P_F</b>	715.45 cm <sup>-1</sup>	1: 2.26 ppm 2 ve 3: 2.63, 3.35 ppm	182 nm
<b>1_Am_P_Me</b>	700.82 cm <sup>-1</sup>	1: 1.63 ppm 2 ve 3: 2.43, 3.45 ppm	186 nm
<b>1_Am_P_NH</b>	702.51 cm <sup>-1</sup>	1: 1.60 ppm 2 ve 3: 2.34, 3.97 ppm	185 nm
<b>1_Am_P_OH</b>	714.45 cm <sup>-1</sup>	1: 1.95 ppm 2 ve 3: 2.46, 3.62 ppm	217 nm ve 183 nm

**Tablo 4.** İncelenen Metamfetamin analoglarının FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve TD-DFT hesaplamalarının seçili sonuçları.

	 C-E Streçlenme	 <sup>1</sup> H-NMR	
E: N or P / R: H, Cl, F, Me, NH <sub>2</sub> , OH			
	C-E Streçlenme	<sup>1</sup> H-NMR	TD-DFT
	Deneysel 1030-1080 cm <sup>-1</sup>	Deneysel 1: 2.51 ppm 2 ve 3: 2.77 ppm	-
<b>2_Met</b>	1157.59 cm <sup>-1</sup>	1: 2.91 ppm 2 ve 3: 2.15, 3.72 ppm	238 nm ve 184 nm
<b>2_Met_Cl</b>	1057.99 cm <sup>-1</sup>	1: 3.35 ppm 2 ve 3: 2.75, 3.71 ppm	226 nm ve 182 nm
<b>2_Met_F</b>	1053.82 cm <sup>-1</sup>	1: 3.19 ppm 2 ve 3: 2.83, 3.86 ppm	225 nm ve 183 nm
<b>2_Met_Me</b>	1012.22 cm <sup>-1</sup>	1: 2.94 ppm 2 ve 3: 2.47, 3.48 ppm	261 nm ve 184 nm
<b>2_Met_NH</b>	1092.35 cm <sup>-1</sup>	1: 2.89 ppm 2 ve 3: 2.58, 3.48 ppm	250 nm ve 183 nm
<b>2_Met_OH</b>	1062.66 cm <sup>-1</sup>	1: 3.02 ppm 2 ve 3: 2.90, 3.68 ppm	238 nm ve 183 nm
<b>2_Met_P</b>	688.29 cm <sup>-1</sup>	2 ve 3: 2.31, 3.88 ppm 1: 2.04 ppm	225 nm ve 185 nm

<b>2_Met_P_Cl</b>	678.79 cm <sup>-1</sup>	1: 2.06 ppm 2 ve 3: 2.86, 3.55 ppm	218 nm ve 183 nm
<b>2_Met_P_F</b>	680.34 cm <sup>-1</sup>	1: 1.68 ppm 2 ve 3: 2.77, 3.68 ppm	218 nm ve 186 nm
<b>2_Met_P_Me</b>	683.67 cm <sup>-1</sup>	1: 1.75 ppm 2 ve 3: 2.46, 3.49 ppm	235 nm ve 184 nm
<b>2_Met_P_NH</b>	683.65 cm <sup>-1</sup>	1: 1.51 ppm 2 ve 3: 2.66, 3.46 ppm	232 nm ve 185 nm
<b>2_Met_P_OH</b>	686.18 cm <sup>-1</sup>	1: 1.66 ppm 2 ve 3: 2.93, 3.55 ppm	232 nm ve 185 nm

#### 4. Sonuçlar

Gerçekleştirilen tez çalışması kapsamında, amfetamin ve metamfetamin yapılarının çeşitli analogları kuantum kimyasal yöntemlerle teorik olarak modellenmiştir. Bu sayede, ilgili bileşiklerin elektronik yapısına dair ayrıntılı bilgiler HOMO – LUMO enerji seviyeleri ve Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) haritaları aracılığıyla incelenmiştir. Bu analizler, moleküllerin reaktivite profilleri, elektron yoğunluk dağılımları ve potansiyel etkileşim bölgeleri hakkında önemli ipuçları sağlamıştır. Ayrıca, spektroskopik açıdan kritik öneme sahip olan FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve TD-DFT hesaplamaları, uygun çözücü modelleri kullanılarak gerçekleştirilmiş ve deneysel ölçümlerle kapsamlı biçimde karşılaştırılmıştır.

Bu yaklaşımla, amfetamin ve metamfetamin bileşiklerine ait farklı süstitüentler ve heteroatomik varyasyonların moleküler yapı ve spektral özellikler üzerindeki etkileri detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Örneğin, FT-IR spektroskopisinde E = P (fosfor içeren) durumlarında C–P bağının gerilme titreşimi, C–E (E = N, azot) bağlarına kıyasla belirgin şekilde daha düşük dalga sayılarına (aşağı frekans bölgesine) kaymıştır. Bu durum, fosforun bağ elektronlarını ve molekül titreşim modlarını etkileyen elektronik özellikleriyle doğrudan ilişkilidir. Benzer şekilde, <sup>1</sup>H-NMR hesaplamaları süstitüentlerin ve heteroatomların varlığına bağlı olarak proton kimyasal kaymalarında anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur; protonlar molekül içindeki elektronik çevre değişikliklerine göre değişik kimyasal kayma bölgelerinde seçici sinyaller vermektedir.

Yapılan diğer önemli kuramsal analizlerden biri olan TD-DFT hesaplamaları, moleküllerin UV-Vis spektrumlarına ilişkin absorbans değerlerini ortaya koymuştur. Bu hesaplamalar, genel olarak aromatik halkaların elektron geçişlerine bağlı absorbans piklerinde kısmi değişiklikler tespit etmiş, ancak moleküler yapıda dramatik elektronik yapı dönüşümleri gözlenmemiştir. Böylece, yapısal varyasyonların optik özellikler üzerindeki etkisi detaylı şekilde anlaşılmıştır.

Elde edilen tüm teorik veriler, hem amfetamin hem de metamfetamin yapılarının deneysel spektroskopik sonuçlarıyla yüksek derecede uyumludur. Bu tutarlılık, kuantum kimyasal yöntemlerin söz konusu moleküllerin elektronik ve yapısal analizlerinde güvenilir ve etkili araçlar olduğunu göstermektedir. Özellikle, yeni analogların sentezlenmeden önce teorik hesaplamalarla yapısal ve spektral özelliklerinin tahmin edilmesi, zaman ve maliyet açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Bu durum, kimya, farmakoloji ve kriminoloji gibi disiplinlerde ileri teknolojik yaklaşımların entegre edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Kriminoloji alanında ise, özellikle yasadışı maddelerin tespiti ve tanımlanmasında, kuantum kimyasal hesaplamaların potansiyel kullanımı kritik öneme sahiptir. Bu hesaplamalarla oluşturulacak geniş kapsamlı veri tabanları, bilinmeyen veya yeni sentezlenmiş analogların hızlı ve güvenilir şekilde tanımlanmasına olanak sağlayarak, yasa dışı uyuşturucu takibi ve kontrolünde etkin bir teknolojik altyapı sunmaktadır. Bu bağlamda, tez çalışmasının bulguları, kuramsal kimya yöntemlerinin uyuşturucu madde analizi ve takibinde gelecekteki uygulamalarına güçlü bir temel oluşturmaktadır.

#### Kaynaklar

- [1] Türk Dil Kurumu. Sözlükler. Erişim:(<https://sozluk.gov.tr/>), Erişim tarihi:01.04.2022.
- [2] Singh, A., Menéndez-Perdomo I. M., and Facchini P. J. (2019). *Benzyloquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy*. *Phytochemistry Reviews*, 18(3), 1457-1482. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09644-w>
- [3] Stolberg, V.B. (2011). *The use of coca: Prehistory, history, and ethnography*. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 10(2), 126–146. <https://doi.org/10.1080/15332640.2011.573310>

- [4] Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., and Galli, A. (2005). *Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review*. *Progress in Neurobiology*, 75(6), 406–433. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.003>
- [5] Freudenmann, R. W., Öxler, F., and Bernschneider-Reif, S. (2006). *The origin of MDMA (ecstasy) revisited: The true story reconstructed from the original documents*. *Addiction*, 101(9), 1241–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x>
- [6] Panenka, W. J., Procyshyn, R. M., Lecomte, T., MacEwan, G. W., Flynn, S. W., Honer, W. G., and Barr, A. M. (2013). *Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings*. *Drug and Alcohol Dependence*, 129(3), 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.11.016>
- [7] The University of Sydney. History of cannabis-Lambert Initiative for Cannabinoid Therapeutics. Erişim:(<https://www.sydney.edu.au/lambert/medicinal-cannabis/history-of-cannabis.html>), Erişim tarihi:02.05.2022.
- [8] Bader, R., Bader, R. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory In: International Series of Monographs on Chemistry*, vol 22. Clarendon Press, Oxford.
- [9] Jeong, K. Jeon, Y. Min, S. Ryu, T. Yoon, Y. W., Cho, Y. Hwang, S.R., Jeong, H.J., and Kim, S.S. (2024). *Density Functional Theory–Spectroscopy Integrated Identification Method Encompassing Experimental and Theoretical Analyses for Designer Drug Stimulants*. *Advanced Intelligent Systems*, 6(1), 2500111. <https://doi.org/10.1002/aisy.202500111>
- [10] Dobšíková, J., Šedivcová-Uhliková, H., Šedivý, D., and Kubelka, M. (2023). *Conformational and spectroscopic analysis of amphetamine and methamphetamine hydrochloride in aqueous environment*. *The Analyst*, 148(6), 1225–1233. <https://doi.org/10.1039/D2AN02014A>
- [11] Neese, F. (2022). *Software update: The ORCA program system-Version 5.0*. *WIREs Computational Molecular Science*, 12(5), e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
- [12] Becke, A. D. (1988). *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*. *Physical Review A*, 38(6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
- [13] Weigend, F., and Ahlrichs, R. (2005). *Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(18), 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>
- [14] Caldeweyher, E., Mewes, J.-M., Ehlert, S., and Grimme, S. (2020). *Extension and evaluation of the D4 London-dispersion model for periodic systems*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22(16), 8499–8512. <https://doi.org/10.1039/D0CP00502A>
- [15] Dennington, R., Keith, T., Millam, J., Eppinnett, K., Hovell, W.L. and Gilliland, R., (2009). *Semichem, Inc., GaussView, Version 5.0*, Shawnee Mission, KS.
- [16] Gaussian 16, Revision B.01, (2016), Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M. J., Heyd, J. J., Brothers, E. N., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T. A., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A. P., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J. B., & Fox, D. J. *Gaussian; Inc., Wallingford CT*.
- [17] Wolinski, K., Hilton, J. F., and Pulay, P. (1990). *Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations*. *Journal of the American Chemical Society*, 112(21), 8251-8260. <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>
- [18] Cossi, M., Rega, N., Scalmani, G., and Barone, V. (2003). *Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model*. *Journal of Computational Chemistry*, 24(6), 669-681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>



- [19] Laurent, A. D., Adamo, C., and Jacquemin, D. (2014). *Dye chemistry with time-dependent density functional theory*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(28), 14334–14356. <https://doi.org/10.1039/c3cp55336a>
- [20] NIST Chemistry WebBook: (<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C537462&Units=SI&Mask=80#IR-Spec>), Erişim tarihi: 27.05.2025
- [21] Hughes, J., Ayoko, G., Collett, S., and Golding, G. (2013). *Rapid quantification of methamphetamine: Using attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR) and chemometrics*. *PLOS ONE*, 8(7), e69609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069609>
- [22] The Human Metabolome Database: (<https://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0014328>), Erişim tarihi: 27.05.2025
- [23] Silveira, E. V., Wanderlind, E. H., Masson, A. K., Cordeiro, P. S., Nascimento, V., Affeldt, R. F., and Micke, G. A. (2020). *Molecular recognition of methamphetamine by carboxylatopillar[5]arene: Drug-dependent complexation stoichiometry and insights into medical applications*. *New Journal of Chemistry*, 44(7), 2701–2704. <https://doi.org/10.1039/C9NJ06213K>