

**SENTEZLENMİŞ**  
**BAZI İLAÇ ETKEN MOLEKÜLLERİNİN**  
**ASİTLİK SABİTLERİNİN**  
**TEORİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Zeynep Şilan TURHAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**2007**

**THEORETICAL INVESTIGATION OF  
ACIDITY CONTANS OF SOME SYNTHESIZED  
DRUG MOLECULES**

**Zeynep Şilan TURHAN**

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

**Department of Chemistry**

**2007**

SENTEZLENMİŞ BAZI İLAÇ ETKEN MOLEKÜLLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN  
TEORİK OLARAK İNCELENMESİ

ZEYNEP ŞİLAN TURHAN

Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
KİMYA Anabilim Dalı  
ORGANİK KİMYA Bilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

2007

ZEYNEP ŐILAN TURHAN' in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “<Sentezlenmiş Bazı İlaç Etken Moleküllerinin Asitlik Sabitlerinin Teorik Olarak İncelenmesi” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR ( Danışman )

Üye : Doç. Dr. Nevin KANIŐKAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER

Üye : Yrd. Doç. Dr. Selma YARLIGAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Necmettin CANER

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdurrahman KARAMANCIOĞLU

Enstitü Müdürü

# SENTEZLENMİŞ BAZI İLAÇ ETKEN MOLEKÜLLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN TEORİK OLARAK İNCELENMESİ

ZEYNEP ŞİLAN TURHAN

## ÖZET

Bu çalışmada molekül 1 ( *ketoprofen = NSAI ilaç etken molekülü* ) ve molekül 2 ( *etodolak = NSAI ilaç etken molekülü* ) ilaç etken maddelerinin teorik olarak PA (proton affinitesi ) ve  $pK_a$  ( asitlik sabitleri )'larının bulunması amaçlanmıştır.

Sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin veri hesaplamalarında CACHE 6.1 paket programı kullanılmıştır. Bu çalışmada AM1, PM3, PM5 ve MNDO yöntemleri kullanılmıştır. Yapılan gaz ve sıvı fazı çalışmalarında sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin nötr, olası proton alma ve proton verme modellerinin termodinamik hesapları yapılmıştır.

Moleküllerin asitlik – bazlıkları ve nükleofilik – elektrofilik karakterleri ile aktiviteleri, girdiği reaksiyon tipleri arasında çok yakın bir ilişki olduğu için için sözü edilen fiziksel parametre ve analitik sabitlerinin teorik incelemesinin önemli olduğu inancıyla çalışılan moleküller detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Kullanılan yöntemler ile elde edilen proton affinite, nükleofiliklik ve asitlik sabitleri değerleri arasındaki paralellik elde edilen sonuçların güvenli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Organik kimya, asitlik sabitleri, asetik asit, indolasetik asit, ilaç maddeleri.

**THEORETICAL INVESTIGATION OF ACIDITY CONSTANTS OF SOME  
SYNTHESIZED DRUG MOLECULES**

**ZEYNEP ŞİLAN TURHAN**

**SUMMARY**

In the present study, it was intended to determine the theoretical values of PA (proton affinity) and  $pK_a$  values (acidity constants) of molecule 1 (*ketoprofen = drug molecules of NSAID*) and molecule 2 (*etodolac = drug molecules of NSAID*) which are active materials of the formerly mentioned drugs, to elucidate the activity pattern.

CACHE 6.1 packet program has been used through out this study. The bases sets of AM1, PM3, PM5 and MNDO have been used. The gas and liquid phase calculation were performed, to determine the thermodynamic parameters of the neutral, cationic and anionic models of two above mentioned molecules.

Since there exists a very close relation between acidic – basic character of molecule and the type of reaction in which it takes place we have attempted to evaluate the calculated physical and thermodynamic parameter as well as the acidity constants to suggest a better synthetic pathway to increase the yield and the activity of studied compounds.

Keywords: Organic chemistry, acidity constants, acetic acid, indolacetic acid, drug substances.

## TEŞEKKÜR

Sentezlenmiş Bazı İlaç Etken Moleküllerinin Asitlik Sabitlerinin Teorik Olarak İncelenmesi konulu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'in danışmanlığında yürütülmüştür.

Bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen, tez konumu öneren, çalışmalarımı yönlendiren Danışmanım, Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Bilimdalı Başkanı Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e, bilimsel katkılarını esirgemeyen, tez çalışmam boyunca yardımcı olan Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Görevlisi Dr. N. Funda TAY'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında maddi manevi desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen ailem ve nişanlım Hakan İRAK'a teşekkür ederim.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Şekil</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Şekil 2.1: Tautomerizm .....	6
Şekil 2.2: Annular ve Yan Zincir Tautomerizm .....	7
Şekil 2.3: Prototropik Tautomerizm Dışındaki Bazı Tautomerizm Türleri.....	8
Şekil 2.4: Etodolak' ın Molekül Şekli .....	10
Şekil 2.5: Etodolak' ın Sentezi .....	11
Şekil 2.6: Ketoprofen'in Molekül Şekli.....	12
Şekil 2.7: Ketoprofen'in Sentezi.....	13
Şekil 3.1: Lewis asit – baz etkileşimlerinin enerji seviyelerinin incelenmesi .....	21
Şekil 5.1: Ketoprofen' in ana form ve olası model formları.....	50
Şekil 5.2: Etodolak'ın ana form ve olası model formları .....	51
Şekil 5.3: Ketoprofen' in protonlanma ve deprotonlanma reaksiyonları .....	56
Şekil 5.4: Etodolak'ın protonlanma ve deprotonlanma reaksiyonları .....	57



## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
<b>Çizelge 5.1:</b> Elektron verici ve elektron çekici bazı gruplar .....	45
<b>Çizelge 5.2:</b> Semi – empirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler .....	45
<b>Çizelge 5.3:</b> İncelenen sentezlenmiş bazı ilaç moleküllerinin CACHe gaz fazı AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarıyla elde edilen $\Delta H_f$ , $\Delta S$ ve D değerleri .....	57
<b>Çizelge 5.4:</b> İncelenen sentezlenmiş bazı ilaç moleküllerinin CACHe gaz fazı AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarıyla elde edilen PA değerleri.....	58
<b>Çizelge 5.5:</b> İncelenen sentezlenmiş bazı ilaç moleküllerinin CACHe gaz fazı AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarıyla elde edilen $E_{HOMO}$ , $E_{LUMO}$ ve $\eta$ değerleri.....	61
<b>Çizelge 5.6:</b> $H_2O$ ve $H_3O^+$ a ait CACHe sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 yarı deneysel yöntemleri ile elde edilen termodinamik veriler .....	62
<b>Çizelge 5.7:</b> İncelenen sentezlenmiş bazı ilaç moleküllerinin CACHe sıvı faz AM1 ve PM3, PM5 metotlarıyla elde edilen $\Delta H_f$ , $\Delta S$ , $\Delta G_f$ ve D değerleri.....	63
<b>Çizelge 5.8:</b> İncelenen sentezlenmiş bazı ilaç moleküllerinin CACHe sıvı fazı AM1, PM3 ve PM5 metotlarıyla elde edilen $\delta\Delta G_f$ ve $pK_a$ değerleri.....	64
<b>Çizelge 5.9:</b> İncelenen sentezlenmiş bazı ilaç moleküllerinin CACHe sıvı fazı AM1, PM3 ve PM5 metotlarıyla elde edilen $E_{HOMO}$ , $E_{LUMO}$ ve $\eta$ değerleri .....	67

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
$\hat{H}$	Hamitonian İşlemcisi
$\Psi$	Dalga Fonksiyonu
$\Delta H_f$	Oluşum Isısı
$\Delta G$	Standart Gibbs Serbest Enerjisi
$\Delta S$	Entropi
$K_{su}$	Suyun İyonlaşma Denge Sabiti
$K_a$	Asitlik Denge Sabiti
$K_b$	Bazlık Denge Sabit
$pK_a$	Asitlik Sabiti
$pK_b$	Bazlık Sabiti
$pH$	Asitlik Değeri
$\sigma$	Süstitüent Sabiti
$\rho$	Reaksiyon Sabiti
E	Enerji
HOMO	En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
LUMO	En Düşük Boş Moleküler Orbital
PA	Proton Afinitesi
QSAR	Kantitatif Yapı – Aktivite İlişkisi

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	i
SUMMARY .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>6</b>
2.1. Tautomerizm .....	6
2.2. İlaç Dizaynı .....	9
2.3. Etodolak .....	10
2.4. Ketoprofen .....	12
<b>3. MADDELERİN PROTON ALMA VE VERME DAVRANIŞLARI .....</b>	<b>14</b>
3.1. Asitler ve Bazlar .....	14
3.1.1. Arrhenius Asit – Baz Tanımı .....	14
3.1.2. Bronsted – Lowry asit – Baz Tanımı .....	15
3.1.3. Lewis Asit – Baz Tanımı .....	17
3.1.4. Lux – Flood Asit – Baz Tanımı .....	18
3.1.5. Usanovich Asit – Baz Tanımı .....	19
3.2. Molekül Orbitali Kuramında Asit – Baz Kavramı .....	19

3.2.1. Lewis Asit – Baz Etkileşimleri .....	20
3.3. Gaz Fazında Asit ve Bazlar .....	22
3.4. Asitlik ve Bazların Kuvvetliliği.....	24
3.4.1. Asitlik Sabitleri.....	24
3.4.2. Bazlık Sabitleri.....	26
3.5. Organik Bileşiklerin Asitlikleri ve Bazlıkları .....	27
3.5.1. Elektronegavite ve Atom Boyutlarının Asitlik ve Bazlığa Etkileri.....	27
3.5.2. Asitliği ve Bazlığı Etkileyen Yapısal Etkenler .....	28
3.5.2.1. Rezonans veya Mezomerik Etkiler .....	29
3.5.2.2. İnduktif Etkiler .....	30
3.5.2.3. Hidrojen Bağlanması.....	33
3.5.2.4. Hibridizasyon Etkileri .....	33
3.5.2.5. Sterik Etkiler .....	34
3.6. Asitlik Sabitlerinin Önemi .....	35
3.7. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları .....	36
3.8. Nükleofil ve Baz.....	36
3.9. Denge Sabiti (K) ve Standart Serbest Enerji Değişimi $\Delta G^\circ$ Arasındaki İlişki.....	37

#### **4. ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASINDA KULLANILAN**

<b>BİLGİSAYAR HESAPLAMA YÖNTEMLERİ.....</b>	<b>39</b>
4.1. Teorik İnceleme .....	39
4.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları.....	40
4.2.1. Moleküler Mekanik.....	41
4.2.2. Elektronik Yapı Yöntemleri.....	42
4.2.2.1. Ab-initio Yöntemler .....	42
4.2.2.2. Semi – Empirik Yöntemler.....	43
4.2.2.3. Ab-initio ve Yarı-Deneysel Yöntemin Karşılaştırılması.....	46
4.3. MOPAC7 Paket Programının Özellikleri.....	47
4.4. MOPAC2002 Paket Programının Özellikleri.....	47

4.4.1. Geometri Optimizasyonu.....	48
4.4.2. Tepkime Yolları.....	49
<b>5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....</b>	<b>50</b>
5.1. Teorik İnceleme.....	50
5.1.1. Gaz Fazında Proton Affinitelerinin Bulunması.....	51
5.1.2. Sıvı Fazında Asitlik Sabitlerinin Bulunması.....	54
5.1.3. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Yorum.....	55
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>68</b>

## 1.GİRİŞ

Günümüzde ilaç olabilecek yeni moleküllerin geliştirilmesi rasgele yapılarak şansa bırakılmamakta, sistematik ve rasyonel bir esasa dayandırılmaya çalışılmaktadır. Moleküler modifikasyon daha bilinçli yapılmakta ve önceden geliştirilmiş yapı-aktivite ilişkilerine dayandırılmaktadır.

Bir ilacın organizmada hedeflenen bölgeye ulaşabilmesi ve beklenen etkiyi gösterebilmesi için vücut sıvıları ile taşınabilmesi, engelleri geçebilmesi, vücuttaki depo yerlerine ulaşabilmesi, metabolik olaylara direnç gösterebilmesi, etki yerlerine nüfuz edebilmesi ve ayrıca etkisinin spesifik olması gereklidir.

Canlı organizmanın ilaca verdiği biyolojik tepki, canlı sistem ile ilaç arasındaki karşılıklı etkileşimin bir sonucudur. Bu karşılıklı etkileşimde etken maddenin çözünürlük, partiyon katsayısı, asitlik – bazlık, proteine bağlanma gibi fizikokimyasal özellikleri rol oynamakta, ayrıca ilacın etki ettiği hücresel bölgeye ait fizikokimyasal özelliklerin de olayda pay bulunmaktadır.

İki ya da daha fazla madde karışımının homojen bir moleküler dispersiyon oluşturabilme yeteneğine çözünürlük, meydana gelen sisteme tek faz sistemi denir. Çözünme yerine bir süspansiyon oluşmuş ise sistem, çift faz sistemi'dir.

Polarlık; artı ve eksi yüklerin molekül içinde eşit olmayan dağılımından kaynaklanan bir özellik olup polarite derecesi bu yüklerin büyüklüğü ve aralarındaki uzaklık ile bağıntılıdır. Polar ve nonpolar madde sınıfları arasında kesin bir sınır yoktur; çünkü fiziksel hali ( katı, sıvı, gaz ) ne olursa olsun her maddenin yapısından kaynaklanan az ya da çok bir polarlığı vardır ve bu polarlık, yüksek polariteli sınırı su, düşük polariteli sınırı hekzan olan geniş bir polarlık spektrumu içinde yer almaktadır.

Oral yolla alınan bir ilacın kan ve dokulara taşınıp nihai kan ve doku seviyesine ulaşabilmesi, o ilacın çözünme hızına bağlıdır. İlaç, mide – bağırsak sisteminde çözünmeyen bir yapıda ise mide duvarını geçememekte, dolayısıyla kana ve dokulara

ulaşmadan, değişmemiş halde, feçeşten atılmaktadır. Buna karşılık çözünebilen bir ilaç çözünmeyen sonra mide – bağırsak yolunun dışındaki dokuya gelmeden önce mide lümeninden ve ince bağırsak mukozasından geçmektedir. Diğer zar bariyerlerindeki gibi, mide – bağırsak zar sisteminden emilme de aktif ve pasif olmak üzere iki türlü olmakla birlikte genellikle pasif difüzyon yolu ile gerçekleşmektedir.

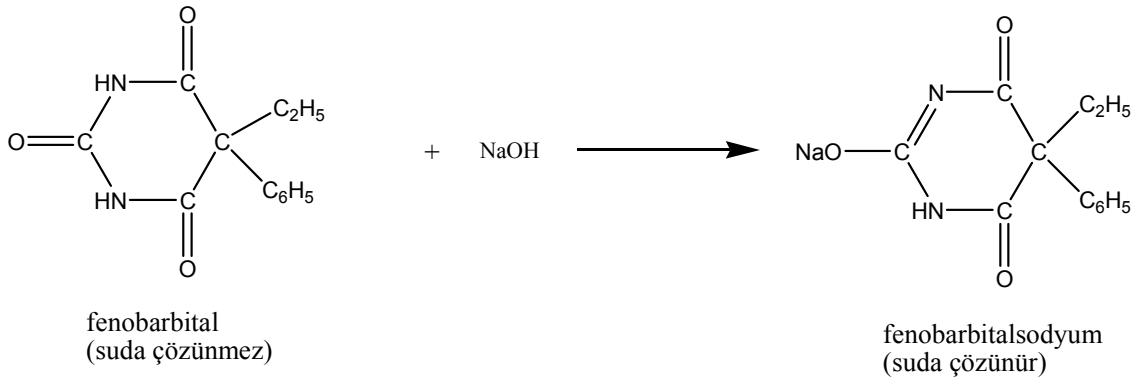
İyonik ilaç maddelerinin polar çözücülerdeki çözünürlüğü; bir ilacın çözünürlüğü o ilacın başka bir madde içinde moleküler dispersiyona uğraması demek olduğuna göre, çözünme olayının meydana gelebilmesi için aynı moleküller arasındaki çekme kuvveti yerine, benzer moleküllerin oluşturduğu bir kuvvetin geçmesi söz konusudur. Alkollerde  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$  yapısındaki nonpolar parçanın polar  $-\text{OH}$  parçasına oranı büyüdükçe suda çözünürlük azalırken, yağda çözünürlük artmaktadır. Bu nedenle metanol, etanol ve propanal, su ile her oranda karışabilmekte, diğer bir deyişle suda kolayca çözünebilmektedir. Buna karşılık butanol, pentanol ve heksanol suda daha az çözünmekte, heptanol ve daha büyük moleküllü alkoller ise hemen hemen hiç çözünmemektedir.

Alifatik karboksilli asitlerde de alkollere benzer bir çözünürlük durumu gözlenmekte, ancak bunlardaki  $-\text{COOH}$  grubunun yapıya verdiği polarlık  $-\text{OH}$  grubununkinden daha büyük olmaktadır. Alifatik karboksilik asitlerin suda çözünürlüğünü etkileyen önemli faktör  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$  - zincirindeki  $n'$  in sayısıdır.  $n=1$  ve  $n=2$  olan asitler su ile her oranda karışabilmekte,  $n$  sayısı büyüdükçe suda çözünürlük yavaş yavaş azalırken, heksanda ( yağda) çözünürlük artmaktadır. Karboksil grubu taşıyan, ancak suda çözünmeyen maddeleri suda çözünür duruma geçirmek için tuz oluşturma işlemine başvurulmakta ve bu asitlerin nispeten zayıf olmaları nedeniyle tuz oluşturmada genellikle  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  gibi kuvvetli bazlar kullanılmaktadır.

Aminler de suda çözünürlük yönünden alkollere ve asitlere benzemekte, yani küçük moleküllü olanları ( örneğin; metilamin, etilamin ) suda kolay çözünürken, molekül büyüdükçe suda çözünürlük artmaktadır. Suda çözünmeyen büyük moleküllü aminlere çözünürlük kazandırmanın yolu, bu organik bazları, organik asitlere yapıldığı gibi, tuzlarına dönüştürmektedir. Tuz oluşturmada en çok kullanılan asitler  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,

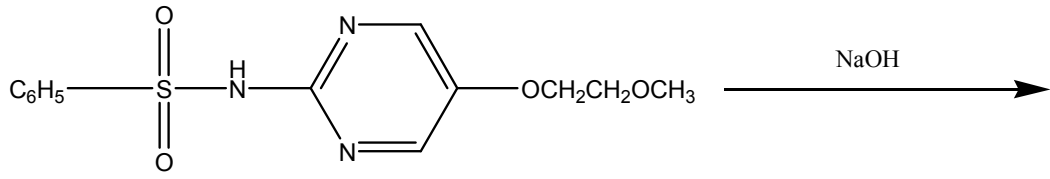
H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vb. kuvvetli inorganik asitlerdir. Bunların yanı sıra bazik amin azotu taşıyan maddelerin çözünürlüğünü sağlamak amacıyla maleikasit, sitrikasit, tartarikasit gibi organik asitlerin kullanılması söz konusudur.

Bilindiği gibi, azot içeren bütün organik maddeler bazik karakterde değildir. Örneğin, pirimidindion türevi azotlu bir madde olan fenobarbitaldeki NH grupları, C=O gruplarına komşu oldukları için, asit karakter kazanmıştır. Bu nedenle fenobarbitalin suda çözünen tuzu alkalilerle hazırlanmaktadır.

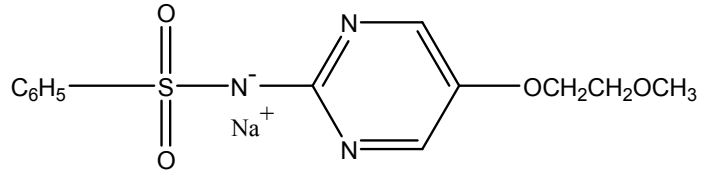


C=O grubu gibi SO<sub>2</sub> grubu da NH grubunu asidik kılmakta ve SO<sub>2</sub>NH gruplu maddeler NaOH, KOH gibi alkalilerde çözünebilmektedir. Örneğin antidiabetik bir ilaç olan glimidin suda çözünmediği halde NaOH ile verdiği sodyum tuzu suda çözünmektedir. ( 37°C )



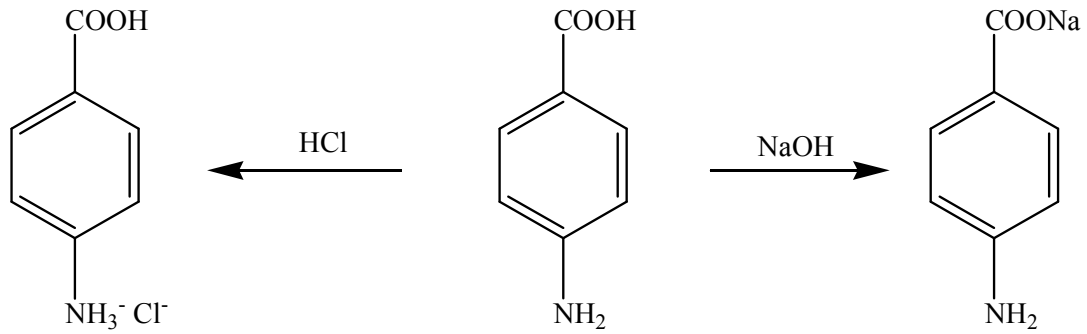


glimidin (suda çözünmez)



glimidinsodyum (suda çözünür)

Hem amin hem de karboksil grubu taşıyan maddeler amfoter karakter göstermekte ve bunlar asit ve alkalilerde çözünmelerine karşın suda çözünmemektedir. Bu sonuncular için iyi bir örnek p-aminobenzoikasittir. ( PABA )

PABA HCl Tuzu  
(suda çözünür)PABA  
(suda çözünmez)PABA sodyum tuzu  
(suda çözünür)

Herhangi bir grubu bulunmayan hidrokarbonlar, nötral ve nonpolar maddeler sınıfına girmekte, bunların yanı sıra alkoller ( ROH ), eterler ( R-O-R ), ketonlar (R<sub>2</sub>C=O), aldehitler ( RCHO ) ve N,N-disüstitüe amitler de, moleküllerinde asidik ya da bazik bir grup bulunmadığı takdirde nötral kabul edilmektedir. Bu sayılanlardan küçük molekülü olanlar suda çözünmekte, molekül ağırlığı arttıkça, yani nonpolar

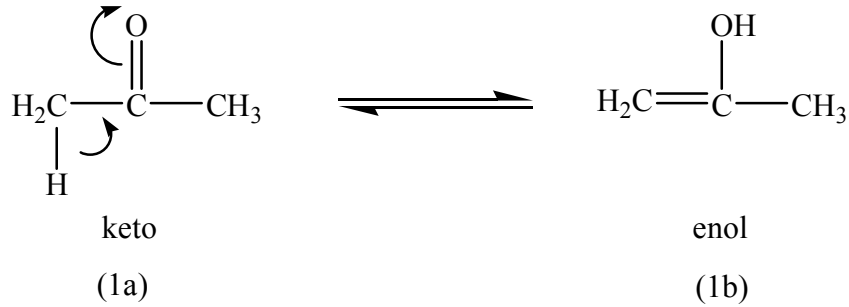
(lipofilik) kısım olan hidrokarbon artığının polar kısmı büyüdükçe suda çözünürlük azalmaktadır.

İlaçların asit – baz özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Çünkü ilacın asitlik ya da baziklik derecesi, o ilacı farklı pH değerlerine sahip kopartman zarlarından geçişinde etkili olmaktadır ( Ergenç, 1977 ).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tautomerizm

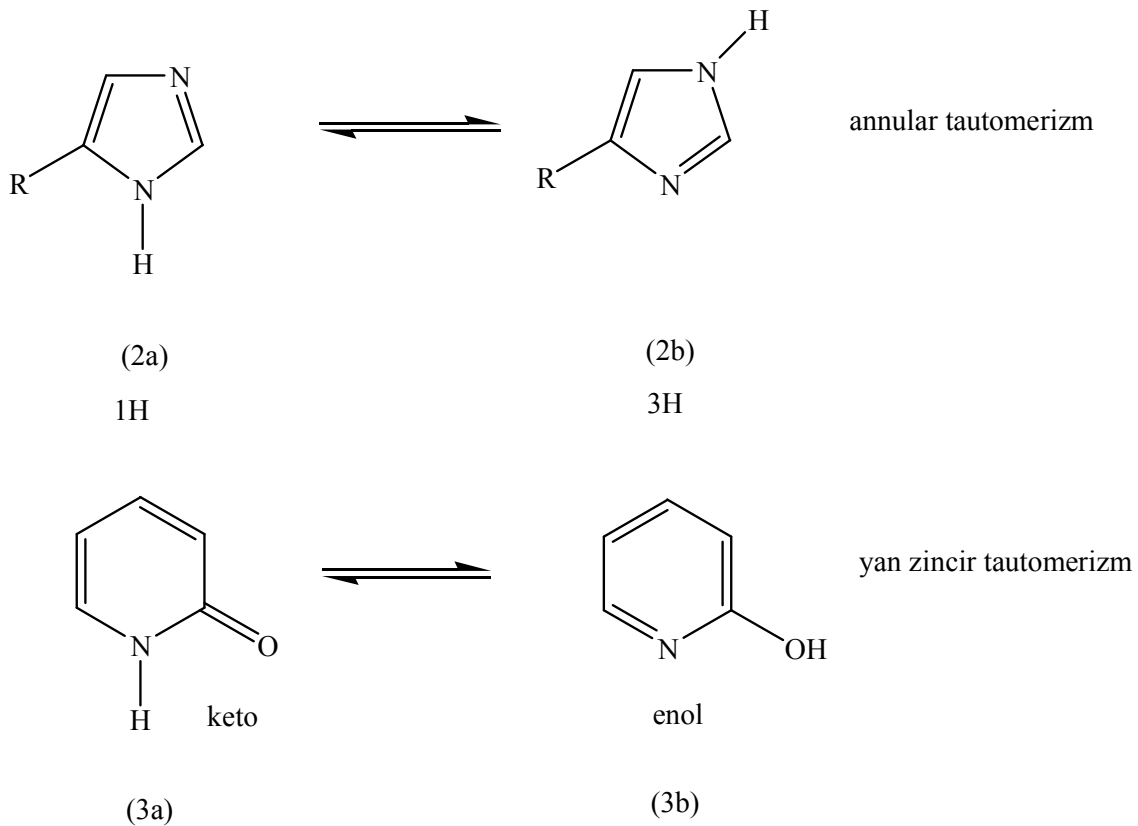
Tautomerizm kelime anlamı olarak Latince tauto ( aynı ) ve meros ( parça ) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş bir tür konum izomeridir. Tautomerler arasındaki fark yapıdaki bir atom veya grubun farklı konumlarda olmasıdır. Tautomerizm gerçek anlamda daima bağların kırılıp yeni bağların oluşmasıyla gerçekleşir ( Katritzky, 1991). ( Şekil 2.1 )



**Şekil 2.1.** Tautomerizm

Heteroaromatik bir molekülde oynak ( devingen ) hidrojenin bir merkezden diğer merkeze göç etmesi olayına ‘prototropik ( yerdeğiştiren proton içeren ) tautomerizm’ denir.

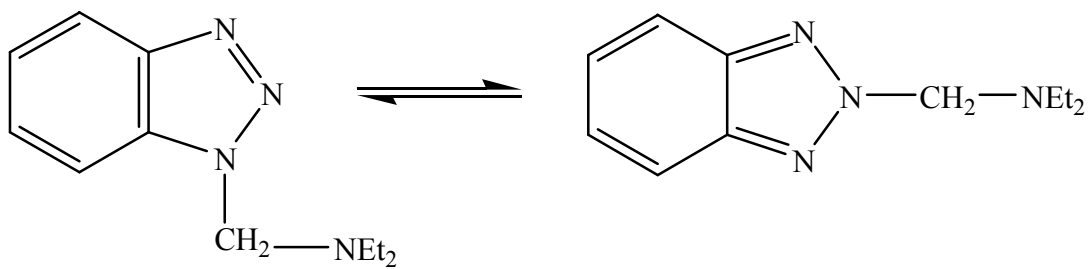
Heterosiklik kimyada, tautomerizm, annular ve yan zincir tautomerizmi olarak iki şekilde incelenebilir. İlkinde, oynak hidrojen atomu halka atomları üzerinde yer değiştirir,  $2a \leftrightarrow 2b$ , oysa ikincisinde yer değiştirme bir halka ve yan zincir atomları üzerinde meydana gelir,  $3a \leftrightarrow 3b$ . ( Şekil 2.2 ) ( Katritzky, 1991).



**Şekil 2.2.** Annular ve Yan Zincir Tautomerizm

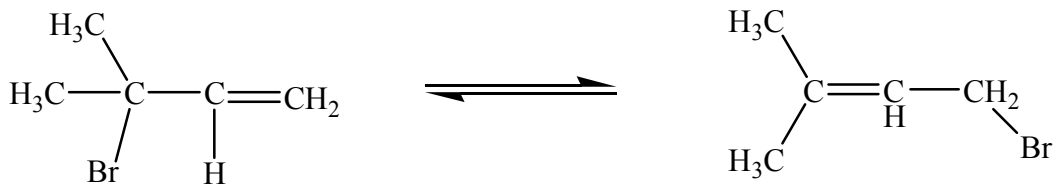
Proton dışındaki grupların yapıda farklı yerlerde olmasıyla meydana gelen tautomerlere Şekil 2.3' deki örnekler verilebilir. Örneklerden görüleceği gibi; sübstiüe olmuş benzotriazollerin (4), 1-sübstiüe (4a) ve 2-sübstiüe (4b) formları arasında tautomerik bir denge vardır ( Uyar, 1981 ).

Diğer taraftan allil katyonunun yer değiştirmesi (5a) ve (5b) iyi bilinen bir anyonotropi örneğidir. Son olarak, (6a) ve (6b) bir halka – zincir tautomerizmi göstermektedir ( McMurry, 1988 ).



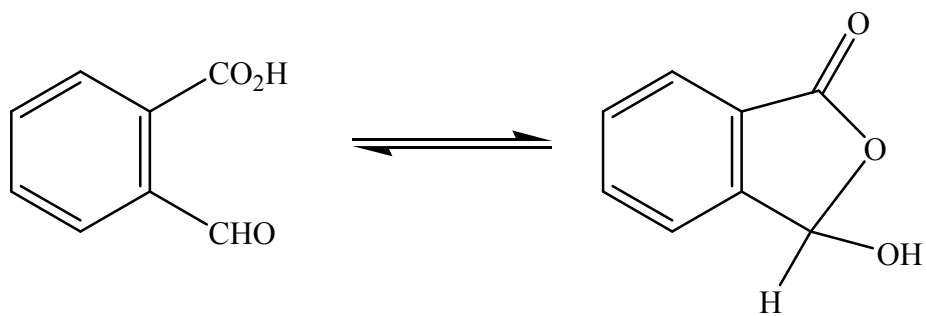
(4a)

(4b)



(5a)

(5b)



(6a)

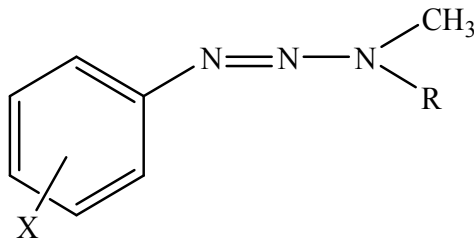
(6b)

**Şekil 2.3.** Prototropik Tautomerizm Dışındaki Bazı Tautomerizm Türleri

## 2.2. İlaç Dizaynı

Araştırmacılar QSAR ( kantitatif yapı – aktivite ilişkisi )' ye bağlı ilaç gelişimi için yıllardan beri girişimde bulunmuştur. Bu çabalar başlandığında kolay kabul edilebilir bilgisayarlı kaynaklar mevcut olmadığı bilinmekte olup, bu yüzden, her şeyden önce biyolojik aktiviteleri ile birlikte yapısal tanımlamaları içeren girişimde bulunulmuştur. Ancak, yüksek hızlı bilgisayarlar ve grafik istasyonları yaygın olarak kabul edildiği için bu alanlar, rasyonel ilaç dizaynı veya bilgisayar destekli ilaç dizaynı olarak gelişmektedir.

QSAR' nin ilaç dizaynına uygulanması Bevan ve arkadaşları tarafından tartışılmıştır. Bazı örnekler her şeyden önce istatistiksel korelasyona ve bazıları ise bilgisayara bağlı düşünmeye bağlıdır. QSAR 2'nin ilaç dizaynına 1-(X-fenil)-3,3-dialkiltriazen serisi örnek verilebilir.



Bu bileşikler anti-tümör aktivitesi ile ilgilidirler, fakat bu bileşikler aynı zamanda mutajeniktir. QSAR yapılarının nasıl anti-tümör aktivitesini önemli ölçüde azaltmaksızın, mutajenisiti azalmasına uyarlanabileceğini anlamak için başvurulmuştur.

Mutajenik aktivite Arnes testte çevrilmiştir ve bu verilerden aşağıdaki QSAR geliştirilmiştir.

$$\log(1/C) = 1,09 \log P - 1,63 \sigma^+ + 3,06 \quad (2.1)$$

Eşitlik 2.1 de C molar konsantrasyonu gösterir. Bu eşitlikten lipofilisiti ve elektron veren süstitüent yükseldikçe mutajen faktörü artar ( Hansh, 1984 )

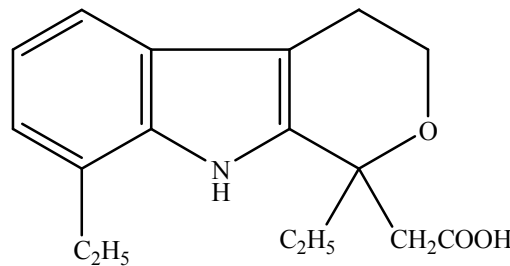
QSAR Moleküler Modeling ve Protein Kristalografisi ilaç dizaynında önemli ve değerlidir. QSAR ilaç modelleri, aşağıdaki yolların her birini biyolojik aktivitenin yapısal bağlılığını tanımlar.

1. Fizikokimyasal parametreler ( Hansch Analizi )
2. İndikatör çeşitliliği farklı yapısal özellikleri encoding ( Free Wilson Analizi)
3. Bileşiklerin 3 boyutlu moleküler özellik profilleri ( karşılaştırmalı moleküler alan analizi, CoMFA )

QSAR ile ilişkili ilaç dizaynı, son on yılda birçok önemli ve yararlı kantitatif içerikli çalışmalar yapmıştır. Bu içerikler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1. Farklı fizikokimyasal özelliklerin rolü ilaç – reseptör ( alıcı ) için sorumlu olması
2. Biyolojik sistem içindeki ilaç taşınması ve distillenmesi üzerindeki iyonlaşma ve lipofilisitinin etkisinin anlaşılması
3. Pasif taşıma için bir ilacın optimum lipofilisitinin içeriği örneğin gastrointestinal absorpsiyon veya kan – beyin bariyerin içerisinde transfer

### 2.3. Etodolak



Şekil 2.4. Etodolak' ın molekül şekli

Literatürdeki adı: Etodolak

IUPAC adı: 1,8-Dietil-1,3,4-tetrahidropiranol [3,4-b]indol-1-asetikasit

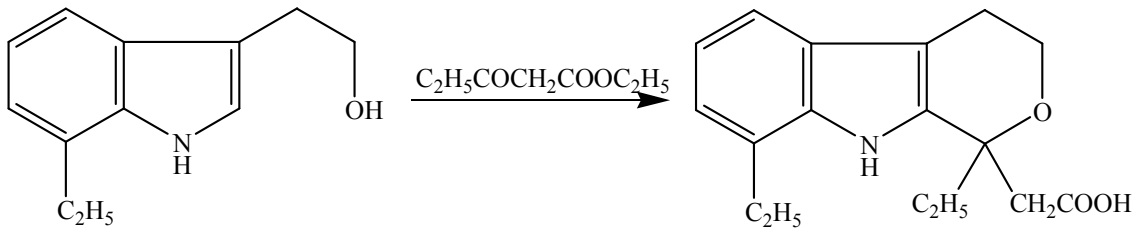
Kimyasal formülü:  $C_{17}H_{21}NO_3$

Molekül ağırlığı: 287,358

Farmakolojik özellikleri: Etodolak, indol türevi, non – steroid al antiienflamatuar bir ilaçtır. Etodolak antiienflamatuar ve antipiretik özellik gösterir. Enflamasyonlu bir dokuda prostoglandin sentezini inhibe eder.

Farmakokinetik özellikleri: Oral yoldan alındığında iyi absorbe olur. Yaklaşık bir saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. İlaç yüksek oranda proteine bağlanır, serbest fraksiyonu ise % 1,2 – % 4,7 arasında değişir. Biyoyararlanımı 68  $\mu\text{g/ml}$ ' dir. Ortalama yarı ömrü 7 saat, dağılım hacmi 0,4 lt/kg, plazma klerensi 41 ml/saat/kg' dır. Biyoyararlanımı antiasitlerle ve gıdayla değişmez.

Sentezi: Etodolak, 3-(2-hidroksietil)-8-etilindolün benzen içerisinde, p-toluen sülfonik asit varlığında, etil 3-oksopentanoat ile reaksiyonu sonucu hazırlanır.

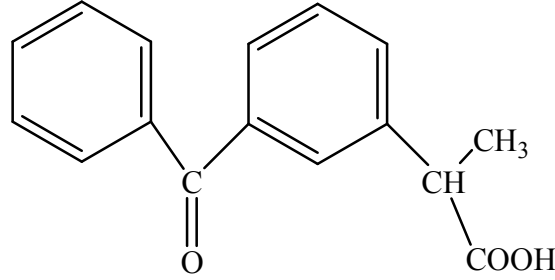


**Şekil 2.5.** Etodolak' ın sentezi

Atılımı: Etodolak biyotransformasyonu sonucu büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İlacın büyük çoğunluğu ( %74 ) idrarla, yaklaşık %19'u feçesle atılır. Yaklaşık %20'i etodolak glükuronat, %46'sı hidroksi metabolitlerinin konjüatları halinde atılır ( Dalkara vd., 2000 ).



## 2.4. Ketoprofen



**Şekil 2.6.** Ketoprofen' in molekül şekli

Literatürdeki adı: Ketoprofen

IUPAC adı: 2-(3-benzoilfenil)propiyonik asit

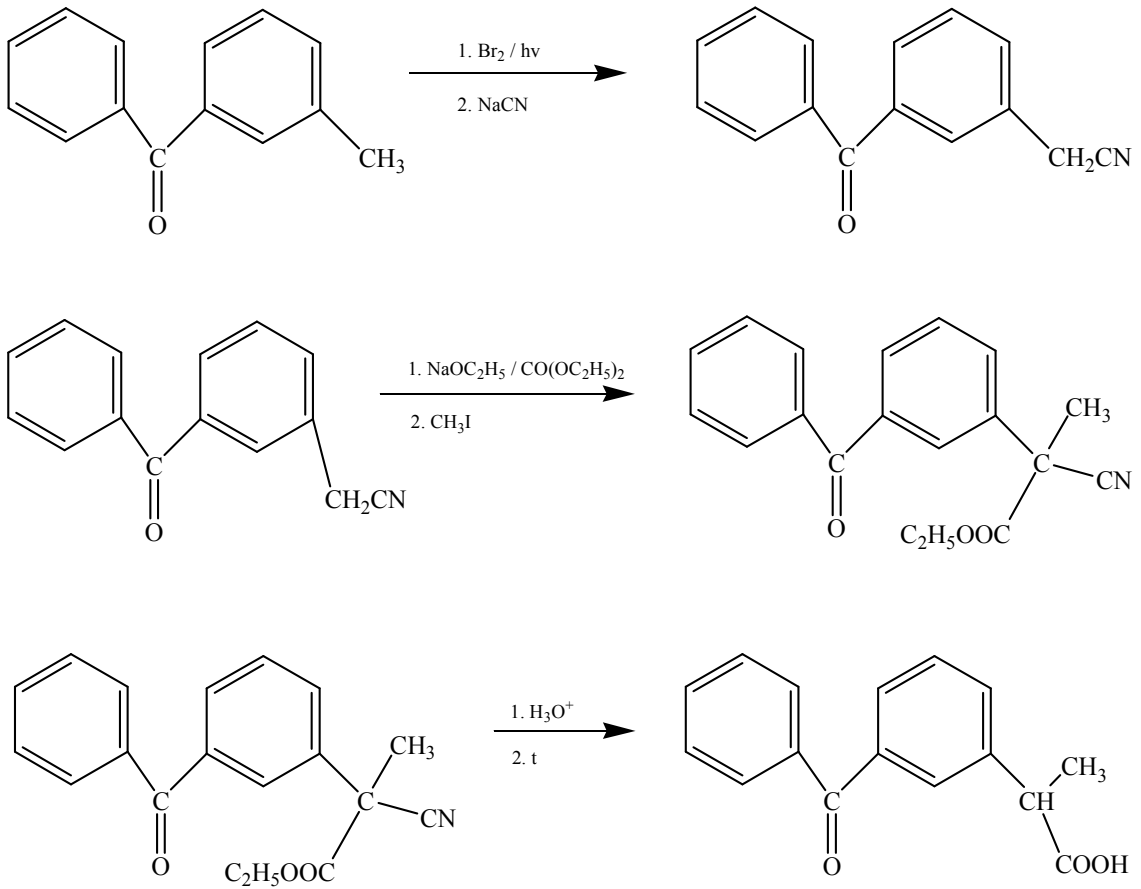
Kimyasal formülü:  $C_{16}H_{14}O_3$

Molekül ağırlığı: 254,285

Farmakolojik özellikleri: Ketoprofen, non – steroid antienflamatuar ilaçların propiyonik asit alt grubuna ait olan arilkarboksilik asit türevi bir non – steroid antienflamatuardır. Prostaglandin sentezini inhibe ederek; merkezi ve periferik analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkinlik gösterir; trombosit işlevini kısa süreli inhibe eder.

Farmakokinetik özellikleri: Oral uygulama sonrasında, hızla emilir ve 1,21 saatte 7.72 mg/lt'lik maksimum plazma seviyesine ulaşır. Baskın hale gelen ketoprofen, plazma konsantrasyonu 45 – 90 dakikada plato yapar ve ilacın alımından üçüncü saatte normal formlar ile elde edilen plazma konsantrasyonlarını aşar. %99 plazma proteinin bağlanır. Sinoviyal sıvıya geçer; oral uygulamadan 4 saat sonra sinoviyal sıvıdaki konsantrasyonu serum konsantrasyonunu aşar. Kan – beyin engelini ve plasentayı geçer. Dağılım hacmi yaklaşık 7 lt'dir.

Sentezi: Ketoprofen, 3-metilbenzofenonun brominasyonu ve oluşan bromometil türevinin sodyum siyanür ile reaksiyonu sonucu ele geçen üründen hareketle elde edilir. Ele geçen 2-(3-benzoilfenil)asetonitrilin dietilkarbonat ve sodyum etoksit ile kondenzasyonunu takiben alkilasyonu sonucu etil 2-(3-benzoilfenil)-siyanopropiyonat elde edilir. Bunun da asit hidrolizi ve dekarboksilasyonu ile ketoprofen oluşur.



**Şekil 2.7.** Ketoprofen' in sentezi

Atılımı: Karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Dozun yaklaşık %1'i idrarla değişmeden atılır. Ana metabolit yolağı glükuronit konjugasyon ve az miktarda da hidroksilastondur. Dozun % 10 – 20' si safradan atılır. Metabolitleri farmakolojik olarak etkisizdir ( Dalkara vd., 2000 ).

### 3. MADDELERİN PROTON ALMA VE VERME DAVRANIŞLARI

#### 3.1. Asitler ve Bazlar

Asitler ve bazlar kimyanın en önemli konularından biridir, çünkü kimyasal reaksiyonların çoğu asit baz reaksiyonudur. Asit – baz kimyasının temel prensipleri gözden geçirilirse kimyasal reaksiyonlar hakkında daha detaylı bilgiler elde edilebilir.

Asit ve bazlar çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Kimyasal tepkimelerin çok önemli bir kısmı asit – baz tepkimeleridir. Önceleri sulu çözeltilerde deneysel olarak gözlenen özellikler asit ve bazları tanımlamakta kullanılmaktaydı. Madde yapısı hakkındaki bilgiler ve genellemeler arttıkça, bilim adamları asidik ve bazik özellikler gösteren maddelerle, bu maddelerin yapısal özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmaya yöneldiler. Bu konudaki çok çeşitli çalışma ve önerileri bir düzen içinde inceleyebilmek için, asit ve bazların bazı önemli tanımlarının incelenmesinin yararı vardır.

#### 3.1.1. Arrhenius Asit – Baz Tanımı

Arrhenius' un 1883' te önerdiği asit – baz tanımı suyun iyonlaşma dengesine dayanmaktadır. ( Tunalı ve Özkar, 1993 ).

Su iyonlaştığı zaman



dengeye göre  $\text{H}^+$  ve  $\text{OH}^-$  iyonları oluşturmaktadır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısını yazacak olursak,

$$K_{\text{su}} = [\text{H}^+] [\text{OH}^-] \quad (3.1)$$

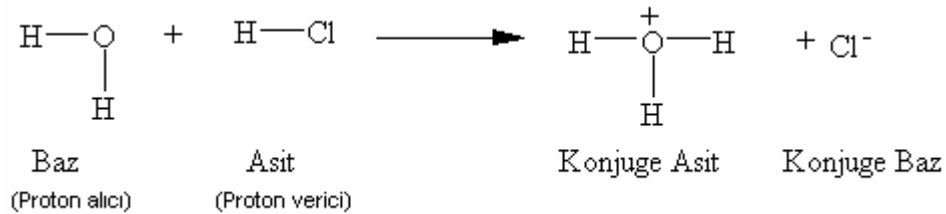
olarak gösterebilir. Eşitlik 3.1 de suyun iyonlaşma sabiti;  $K_{su}$  25°C' de  $1,01 \times 10^{-14}$  şeklinde yazılabilir.

Ortamda;  $[H^+] > [OH^-]$  olması halinde çözelti asidik,  
 $[H^+] < [OH^-]$  halinde bazik,  
 $[H^+] = [OH^-]$  halinde ise nötrdür.

Arrhenius, asitleri sudaki çözeltilerinde  $H^+$  iyonu oluşturabilen maddeler, bazları da  $OH^-$  iyonu oluşturulabilen maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre birçok ametal oksit asit, metal oksit de baz olarak tanımlanabilmiştir. Bu tanıma göre asit molekülü kesinlikle hidrojen, baz molekülü ise hidroksit taşımakta olup  $HCl$ ,  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_3$  gibi maddeler asit;  $Ca(OH)_2$ ,  $KOH$  ve  $NaOH$  gibi maddeler ise baz özelliği gösterir. Ancak sulu çözeltilerde asit – baz özelliği gösteren  $CO_2$ ,  $SO_3$ ,  $NH_3$  gibi maddelerin bu özelliklerini açıklamada, Arrhenius'un bu tanımı yeterli değildi (Demirtaş, 2003).

### 3.1.2. Bronsted – Lowry Asit –Baz Tanımı

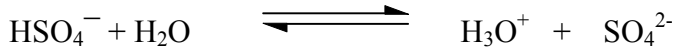
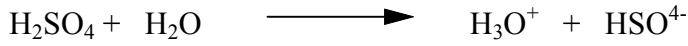
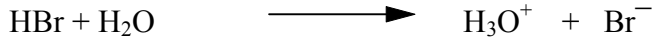
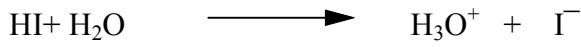
Lowry – Bronsted teorisine göre, proton verebilen madde asit, proton alabilen madde bazdır. Bu tanıma göre asidin bazla tepkimesi, asitten baza bir proton aktarımından ibarettir ( Tunalı ve Özkar, 1993 ).



Bu reaksiyonda hidrojen klorür bir protonunu suya verirken su da bir protonu kabul etmiştir. Sonuç olarak, reaksiyonda oluşan hidronyum iyonu ( $H_3O^+$ ) ile klorür iyonudur ( $Cl^-$ ).

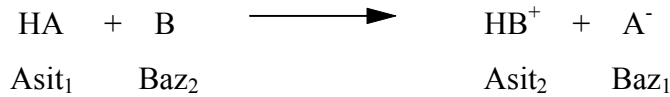
Lowry – Bronsted asit – baz teorisi, asidin konjuge (eşlenik) bazını, o asidin proton kaybetmesi sonucu oluşan molekül veya iyon olarak tanımlamıştır. Bir bazın proton alması sonucu oluşan molekül veya iyon ise bir bazın konjuge (eşlenik) asidi denir. Yukarıdaki reaksiyona göre hidronyum iyonu suyun konjuge asidi, klorür iyonu ise HCl' nin konjuge bazıdır.

Protonunu tamamen transfer eden diğer kuvvetli asitler;



şeklinde yazılabilir.

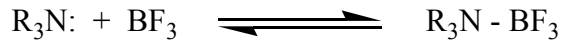
$\text{H}_2\text{SO}_4$  gibi iki proton transfer edebilen maddelere diprotik asitler denir. Aşağıdaki genel ifade bu olayı açıklayabilir.



Yukarıdaki örneklerde görüldüğü gibi asitler ve bazlar pozitif, negatif yüklü veya nötr olabilirler. Bir molekül ya da iyon, herhangi bir reaksiyonda asit ya da baz olarak yer alabilir (Solomons, 1996).

### 3.1.3. Lewis Asit –Baz Tanımı

G.N.Lewis 1923 yılında asitleri elektron çifti alan maddeler, bazları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlamıştır. Bu tanım kapsam olarak Bronsted-Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit – baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır, Bronsted Lowry'ye göre asitler artı yüklü tanecik (proton) veren maddeler olduğu halde, Lewis'e göre asitler eksi yüklü tanecikler (elektron çifti) alan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Lewis sistemine göre karakteristik asit – baz tepkimesine örnek olarak trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir. ( Tunalı ve Özkar, 1993 )



Trialkaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktetini tamamlayamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti N-B kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu atomu içeren  $\text{R}_3\text{N}$  molekülü Lewis bazı, elektron alan B atomunu içeren  $\text{BF}_3$  molekülü de Lewis asitidir. Azot atomuna elektron veren anlamına donör atom, bor atomuna da elektron alan anlamına akseptör atom denir.

Lewis asitlerinin üç tür olduğu söylenebilir:

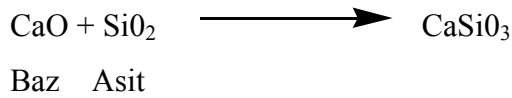
1. Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asitidirler.
2. Değerlik kabuğundan elektron noksanı olan ve koordinasyon sayısını arttırabilen merkez atomu içeren bileşikler Lewis asiti olarak davranır.
3. Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan  $\text{CO}_2$  ve  $\text{SO}_3$  gibi moleküller Lewis asiti olarak davranır.

Lewis bazları içinde genel gruplamalar yapılabilir:

1. Bütün anyonlar Lewis bazıdır. Yük yoğunluğunun artması baz kuvvetini artırır.
2. Su, alkol, eter gibi ortaklanmamış elektron çifti bulunan moleküller Lewis bazı olarak davranır.
3. Metal iyonları ile koordine kovalent bağı oluşturabilen alken ve alkinler Lewis bazı olarak davranır.

### 3.1.4. Lux – Flood Asit –Baz Tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939'da bir asit-baz tanımı önermiş ve bu asit-baz tanımı Flood tarafından 1947 yılında geliştirilmiştir. Lux-Flood tanımına göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir ( Kumar, et al., 1994 ).



Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyumdioksit asittir.

Lux - Flood asidinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşik de olabilir. Lewis tanımında olduğu gibi Lux - Flood tanımında da eksi yüklü bir parçacık veren madde baz olarak nitelendirilmektedir.

Bu benzerlikten giderek asit ve baz tanımları halojenür, sülfür gibi diğer anyonların alınıp verilmesine göre de yapılabilir. Nitekim 1952 ile 1960 yılları arasında Gutmann ve arkadaşları, bazları klorür iyonu veren maddeler, asitleri de klorür iyonu alan maddeler olarak tanımlamıştır ( Tunalı ve Özkar, 1993).

### 3.1.5. Usanovich Asit –Baz Tanımı

Rus bilgini Usanovich 1939 yılında, Lewis' in asit – baz tanımını redoks tepkimelerini de kapsayacak şekilde genişletmiştir. Lewis' e göre, asit ve bazlar, ortaklanmamış elektron çiftinin alınıp verilmesi esas alınarak tanımlanmaktadır. Bu kısıtlama kaldırıldığında tanım, bütün elektron alışverişlerine, dolayısıyla redoks tepkimelerine genişletilmiş olmaktadır.

Usanovich' e göre asitler, kation veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, kation alan maddelerdir. Bu tanım, asit – baz tepkimelerini bütün kimyasal tepkimden içerecek şekilde genişlettiği için, birçok bilim adamı tarafından eleştirilmektedir. ( Tunalı ve Özkar, 1993 ).

### 3.2. Molekül Orbitali Kuramında Asit-Baz Kavramı

Bütün bu tanımlarda artı veya eksi yüklü taneciklerin alınıp verilmesi esas alınmıştır. Artı yükün alınmasının elektron verilmesine, artı yükün verilmesinin de elektron alınmasına karşı geldiği düşünülürse asitler elektron alan, bazlarda elektron veren maddeler olarak tanımlanabilir. Bu tanımı molekül orbitali kuramı rahat bir şekilde açıklayabilmektedir. Bir maddenin asit olarak davranabilmesi için aldığı elektronları koyabileceği düşük enerjili boş bir orbitale sahip olması gerekir. Yani LUMO' su düşük enerjili maddeler asit olarak davranırlar ( Tunalı ve Özkar, 1993 ).

Benzer şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerji dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO' su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin  $BH_3$  molekülünde LUMO ( Bor atomu üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali ) düşük enerjili olduğu için, molekül elektron alabilir ve dolayısıyla asit olarak davranabilir.  $NH_3$  molekülü ise yüksek enerjili HOMO' ya (azot atomu üzerindeki bağ yapmayan dolu molekül orbitali) sahiptir ve gerektiğinde bu orbitaldeki elektronlarını vererek baz olarak davranır. Amonyak molekülünde LUMO

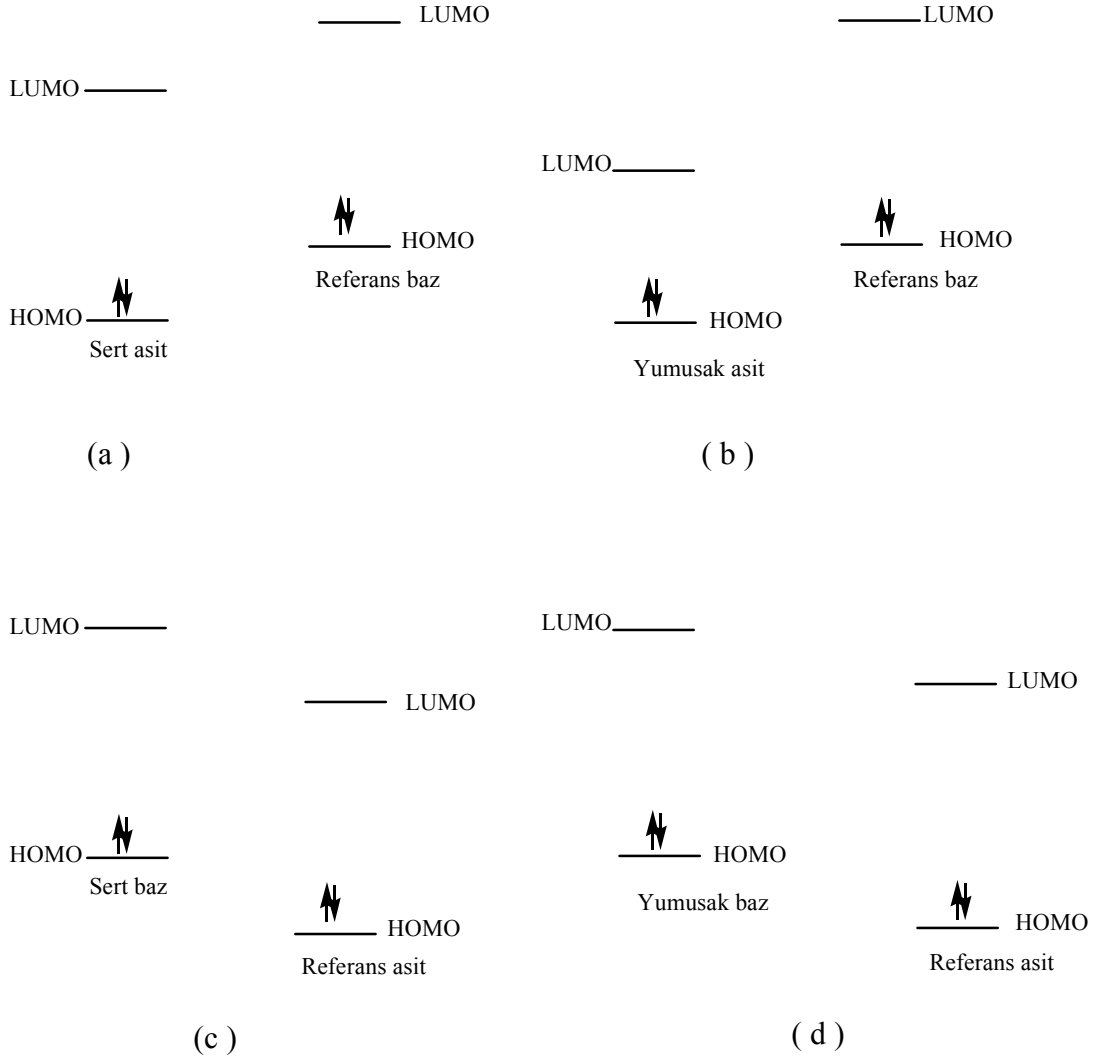


bağa karşı  $\sigma^*$  molekül orbitalidir ve enerjisi çok yüksektir. Amonyanın bu yüksek enerjili molekül orbitaline elektron alması çok fazla enerji gerektiren bir olay olduğundan, asit olarak etkimesi zordur. Maddelerin asitliği ve bazlığı HOMO ve LUMO orbitallerinin enerjisine bağlıdır. Bir maddenin HOMO' su ne kadar yüksek enerjili ise, madde o kadar kuvvetli bazdır. LUMO ne kadar düşük enerjili ise, madde o kadar kuvvetli asittir.

Bütün maddelerde HOMO ve LUMO' nun bulunması, onların hem asit hem de baz olarak davranabilecekleri sonucunu doğurmaktadır. Gerçekten de maddeler ortama ve koşullara göre asit veya baz olarak etki edebilirler. Bir madde kuvvetli asit karşısında baz olarak davrandığı halde, kuvvetli baz karşısında asit olarak davranabilir. Örneğin  $\text{SnCl}_2$  molekülü  $\text{Cl}^-$  iyonuna karşı asit,  $\text{BH}_3$  molekülüne karşı baz olarak davranır. İlkinde kalay üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali (kalay atomunun molekül düzlemine dik 5p orbitali), ikincisinde de yine kalay üzerindeki bağ yapmayan dolu molekül orbitali ( $\text{sp}^3$  hibrit orbitali) kullanılır. Bir molekül bir maddeye karşı aynı anda hem asit, hem de baz olarak etkiyebilir. Buna en güzel örnek karbon monoksitin geçiş metallerine bağlanmasıdır. Karbon monoksit aynı geçiş metal atomuna hem asit hem de baz olarak bağlanmaktadır. İlkinde metale elektron verirken, ikincisinde metalden elektron almaktadır ( Tunalı ve Özkar, 1993 ).

### 3.2.1. Lewis Asit –Baz Etkileşimleri

Lewis asit – baz etkileşimleri, Klopman tarafından uygulanan sınır orbital tartışmasının doğrultusunda moleküler orbital temelleri ile açıklanabilir. Lewis asit – baz etkisi ve sert yumuşak yaklaşımının temeli anlaşılabilir. Bir referans bileşiğin orbitallerine ait Lewis asit – baz için sınır orbitallerinin mümkün olan düzenlenmeleri aşağıdaki diyagramda gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** Lewis asit – baz etkileşimlerinin enerji seviyelerinin incelenmesi

Şemada Lewis asit ve bazının sınır orbitalleri bir referans bileşik ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir, (a)' da olduğu gibi, yüksek pozitif yük yoğunluğuna sahip asidik merkez içeren sert aside ilişkin HOMO-LUMO enerji seviyeleri arasındaki fark büyük olduğunda, referans bazın HOMO'unda asidin yüksek enerjili LUMO'suna transfer olamayacağından burada çok zayıf kovalent bağlanma olasılığı vardır. Eğer baz da yüksek yük yoğunluğuna sahipse burada etkin bir şekilde elektrostatik etkileşim gerçekleşecek ve sert-sert yapısı oluşacaktır. Fakat baz düşük yüklü yumuşak bir baz ise az bir etkileşim olacağından daha az kararlı bir yapı söz konusudur. Diğer taraftan asit yumuşak bir asit ise LUMO'su düşük enerjilidir ve dolayısıyla asidin

LUMO ve bazın HOMO enerji seviyeleri birbirine yakındır (b). Bu durumda bazdan aside elektron transferi ile kuvvetli kovalent etkileşimi meydana gelir. Burada yüksek yük yoğunluğu gerekli değildir ve oluşan yumuşak-yumuşak yapı kovalent bağlanma ile kararlılığını kazanır, (c) ve (d) de ise aynı durum bu kez bir referans asit ile sert ve yumuşak baz ile etkileşimi gösterilmiştir.

### 3.3. Gaz Fazında Asit ve Bazlar

Gaz fazındaki tepkimelerde çözücünün etkisi söz konusu değildir. Bu bakımdan elde edilen sonuçlar, tepkimeye giren maddelerin kendilerine özgü özellikleriyle doğrudan ilgilidir. Bir  $HAX_n$  asidi için yazılabilen,



tepkimesinin entalpisi  $HAX_n$  asidinin iyonlarına ayrışma enerjisidir.  $HAX_n$  bileşiği kararlı bir bileşik olduğuna göre, iyonlarına ayrışması endotermik olmalıdır. Elektron ilgisine benzer şekilde, bir bazın gaz fazında proton ile birleşme tepkimesindeki entalpinin eksi işaretli bazın proton ilgisi olarak tanımlanır.

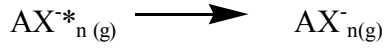
Bu tanıma göre yukarıda verilen tepkimenin entalpisi aynı zamanda  $AX_n^-$  bazının proton ilgisidir.

$HAX_n$  asidinde yan grupların asit kuvvetine olan etkisini inceleyebilmek için yukarıda verilen tepkimenin iki basamakta yürüdüğünü düşünmenin yararı vardır. Birinci basamakta,



asit proton kaybetmekte, ancak geri kalan anyon, yeni bir elektronik düzenlemeye girmeden dondurulmuş bir halde kalmaktadır.  $AX_n^{-*}$  halindeki iyon yüksek enerjili

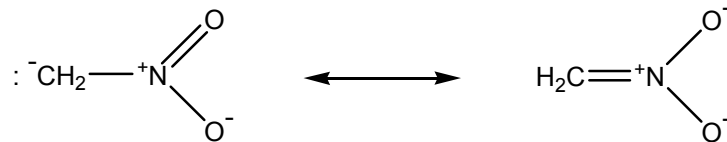
olup kararsızdır. Birinci basamaktaki bu tepkime elektrostatik çekme kuvvetinin yenilmesini gerektirdiğinden endotermiktir. İkinci basamakta,



kararsız haldeki iyon yeni bir elektronik düzenlemeye uğramakta ve en düşük enerji kararlı hale dönüşmektedir. Bu basamağa gevşeme (relaksasyon) denir. Gevşeme basamakları ekzotermik olmak zorundadır. Bir asidin iyonlaşması olayında, endotermik olan birinci basamağın enerjisi ne kadar küçük, ekzotermik olan ikinci basamağın enerjisi ne kadar yüksek olursa bileşiğin proton vermesi o kadar kolaylaşır ve asilliği o kadar kuvvetli olur.

Floroformda elektronegatifliği yüksek olan flor atomları merkezdeki karbon atomu üzerinde artı yük oluşturur. Buna göre bileşiğin kolaylıkla proton vermesi ve asitliğinin yüksek olması beklenir. Gerçekte  $HCF_3$  oldukça zayıf bir asittir. Merkezdeki karbon atomu üzerinde yüksek bir kısmi artı yükün olması, iyonlaşmanın ikinci basamağını kolaylaştırır ve dolayısıyla asit kuvvetini artırır, Ancak ikinci basamaktaki gevşeme enerjisi de küçüktür. Çünkü elektronegatifliği yüksek, çapı küçük flor atomlarıyla yine çapı küçük merkez atomunda elektron göçü kolay değildir. Ekzotermik olan gevşeme enerjisinin küçük olması asit kuvvetini azaltıcı yönde etki eder.

Nitrometan ( $CH_3NO_2$ ) oldukça kuvvetli bir asittir. Bunun nedeni protonun kaybedilmesi sonucunda karbon üzerinde kalan ortaklanmamış elektron çiftinin gruptaki  $\pi^*$  orbitali vasıtasıyla kolaylıkla taşınmasıdır.



Ekzotermik gevşeme basamağının ağırlığının büyük olması nitrometanın asitliğini yükseltici yönde etki eder.

Metil grubu elektron verici olarak bilinir. Merkez atomu üzerinde elektron yoğunluğunu arttıracığından protonun verilmesi güçleşir. Elektrostatik etkileşimle ilgili birinci basamağın enerjisini yükselteceğinden, metil grubunun bulunmasının asitliği azaltıcı yönde etki etmesi beklenir. Merkez atomunun kükürt olması halinde, metil grubunun asitliği azaltıcı etkisinin olduğu görülmektedir. Etil grubu da elektron verici olarak etki eder. Buna göre  $C_2H_5SH$  ve  $CH_3SH$ 'nin  $H_2S$ 'den daha zayıf asit oldukları görülmektedir.

Merkez atomunun oksijen olması halinde durum farklıdır  $C_2H_5OH$  ve  $CH_3OH$ 'nin  $H_2O$ 'dan daha kuvvetli asit oldukları görülmektedir. Bunun nedeni, oksijen üzerindeki eksi yükün metil grubu üzerine kayabilmesi ve gevşeme enerjisinin yüksek olmasının asitliği yükseltici yönde etki etmesidir.  $CH_3SH$ 'de karbon ve kükürt atomlarının çok farklı büyüklükte olmaları nedeniyle baş kuantum sayılan farklı olan ilgili orbitallerin çakışması çok zayıftır. Sonuçta elektron göçü güç olacağından, gevşeme enerjisinin asitliği arttırıcı etkisi yetersiz kalmaktadır.

Bu tartışma asitliğin veya proton verme olayının sadece elektrostatik etkileşim ile açıklanamayacağını göstermektedir.

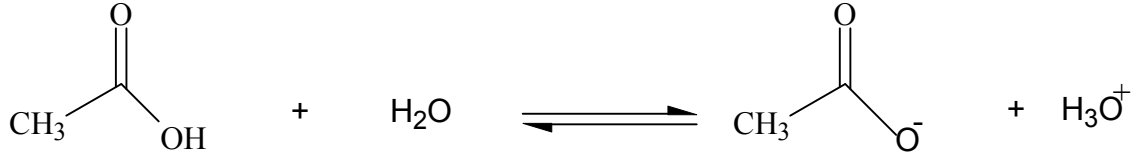
### 3.4. Asitlik ve Bazların Kuvvetliliği

#### 3.4.1. Asitlik Sabitleri

Kimyasal reaksiyonların gerçekleşmesi sırasında bir denge söz konusudur. Bu dengeyi açıklamaya yarayan bir denge sabiti söz konusudur. Bu sabit reaksiyonun ne ölçüde yürüdüğünü gösterir. "K" ile gösterilen denge sabiti, "M" ile gösterilen ve derişim değerlerinin molarite edildiği aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır.

$$K = \frac{\text{Ürünlerin konsantrasyonları, M}}{\text{Tepkimeye giren bileşiklerin konsantrasyonları, M}}$$

Asetik asit, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibi kuvvetli asitlere göre zayıftır ve sulu çözeltisinde meydana gelen tepkime bir denge tepkimesi olduğundan denge sabitiyle tanımlanabilir.



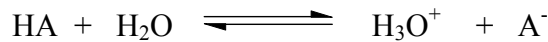
25°C’ de 0,1 M’ lik asetik asit çözeltisiyle yapılan deneyde, asetik asit moleküllerinin sadece %1’inin protonlarını suya transfer etmiştir. Asetik asit suda tam olarak iyonlaşmadığından bir denge sabiti yazılması gerekir.

$$K_{\text{denge}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}_2\text{O}]}$$

Suyun konsantrasyonu sabit olacağından yeni bir denge sabitinin yazılması gerekir. Bu yeni denge sabitine K<sub>a</sub> (asitlik sabiti) denir.

$$K_a = K \cdot [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}$$

Asetik asit için 25°C’ de ki K<sub>a</sub> = 1,76x10<sup>-5</sup> tir (Solomons, 2002). Suda çözünen zayıf asitler için bu denge;



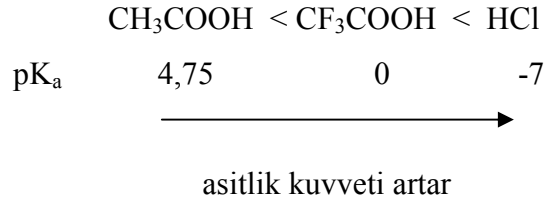
biçiminde yazılabilir. Denklemden ürün derişimleri payda, ayrışmamış asit derişimi ise paydadadır. Bu nedenle K<sub>a</sub>’nın büyük değerleri asidin kuvvetli olduğunu, küçük K<sub>a</sub> değerleri ise asidin zayıf olduğunu belirtir. Kimyacılar genelde asitlik sabitini, K<sub>a</sub>’nın negatif logaritması olarak, pK<sub>a</sub> ile ifade ederler.

$$pK_a = -\log K_a$$

Çözeltideki hidronyum iyon konsantrasyonunun negatif logaritması alınır,

$$pH = -\log [H_3O^+]$$

eşitliği elde edilir. Asetik asit için literatürdeki  $pK_a$  değeri 4,75 olarak verilmiştir ( $-\log 1,76 \times 10^{-5}$ ). Bu eşitlikten de anlaşılacağı üzere yüksek bir  $pK_a$  değeri büyük olması o asidin zayıf bir asit olduğunu ifade eder (Fessenden, 1990).




### 3.4.2. Bazlık Sabitleri

Zayıf bir baz, aynı zayıf bir asitte olduğu gibi, su ile reaksiyona girdiğinde bir denge oluşur. Bu tepkimenin denge sabitine bazlık denge sabiti,  $K_b$  denir. Bazlık kuvveti arttığında  $pK_b$  değeri azalır,  $K_b$  değeri artar.  $pK_b$  değeri ne kadar küçük ise, baz o kadar kuvvetlidir.  $pK_b$  değeri  $K_b$  değerinin eksi logaritması olarak ifade edilir (Fessenden, 1990).

Asitlik kavramındaki “asit ne kadar kuvvetli ise, onun konjuge bazı da o kadar zayıftır” cümlesinden faydalanılarak bir bazın kuvvetliliği ve zayıflığı belirlenebilir.

Bir bazın kuvvetini, onun konjuge asidinin  $pK_a$  değeri ile ilişkilendirebiliriz. Konjuge asidin  $pK_a$ 'sı ne kadar büyükse baz o oranda kuvvetlidir (Solomons, 2002).

	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	OH <sup>-</sup>
Konjuge	HCl	CH <sub>3</sub> COOH	H <sub>2</sub> O
Asitin pK <sub>a</sub> değeri	(-7)	(4,75)	(15,7)

  
 Bazlık kuvveti artar

### 3.5. Organik Bileşiklerin Asitlikleri ve Bazlıkları

Günümüzde geniş kapsamlı bir organik kimya bilgi birikiminin oluşmasında ve bu dalda yoğun bilimsel çalışmaların sürdürülmesinde, modern elektronik teorilerin katkısı çok büyüktür. Modern elektronik teorilerin yardımı ile organik kimyaya ilişkin bir çok alanda reaktivite ile moleküler yapı arasında korelasyon kurulması söz konusudur.

Modern elektronik teorilerin ışığında, özellikle organik asitlerin ve bazların yapıları ile asitlik ve bazlık kuvvetleri arasında çok başarılı korelasyonlar kurulabilmektedir. Buna göre moleküler yapısı bilinen bir bileşiğin nedenli kuvvetli bir asit (veya baz) olacağı modern elektronik teorilerin yardımı ile önceden kestirilebilir.

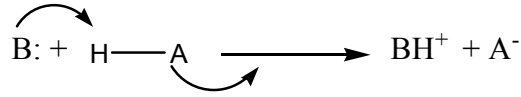
Bilindiği gibi asitlerin ve bazların çok değişik tanımları vardır. Bu tanımların en önemlilerinden biri daha önceden belirtildiği gibi Bronsted - Lowry tanımıdır. Bu tanıma göre proton verebilen bileşikler asit, proton kabul edebilen bileşikler ise baz olarak kabul edilirler, Bronsted-Lowry tanımının kapsamına giren asitlere "proton asitleri" denir.

#### 3.5.1. Elektronegativite ve Atom Boyutlarının Asitliğe ve Bazlığa Etkileri

Organik monoprotik asitleri H-A olarak ifade edersek, A atomunun elektronegativitesinin asitliği etkileyen en temel etkenlerin başında geldiğini belirtebiliriz. A atomunun elektronegativitesi ne kadar fazla ise, H-A bileşiklerine ilişkin asitlik o kadar fazla olacaktır. Zira A atomunun elektronegativitesi arttıkça, bağ polarizasyonu artacaktır. Farklı bir ifade ile H-A kovalent bağına ilişkin iyonik karakterin, A atomunun elektronegativitesindeki artışa koşut bir artış göstereceğini



biliriz. Buna göre, H-A molekülünden baz görevini üstlenecek bir moleküle (B:), protonun aktarılmasının daha kolay gerçekleşeceğini söyleyebiliriz.



**Örnek:**

Molekül	H-F	HO-H	H <sub>2</sub> N-H	H <sub>3</sub> C-H
pK <sub>a</sub>	3,2	15,7	36	49
Hidrojenin bağlı olduğu atomun elektronegativitesi:	4,1	3,5	3,1	2,5

Diğer tarafta kükürt atomunun elektronegativitesinin 2,4 ve oksijen atomunun elektronegativitesinin 3,5 olmasına karşın H<sub>2</sub>S sudan daha asidiktir. Benzer şekilde alkollere kıyasla tiyoller daha asidiktir.

	HS-H	HO-H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> S-H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-H
pK <sub>a</sub> :	7	15,7	10,6	16

Bu durumun hidrojenin bağlı olduğu atomun büyüklüğünde veya farklı bir ifade ile polarizabilite yatınlığının artışımdan kaynaklandığını belirtebiliriz. Hidrojenin bağlı olduğu atomun boyutları büyüdükçe (veya polarizabilitesi arttıkça) asitliğinin artması söz konusudur. Zira hidrojenin bağlı olduğu atom büyüdükçe H-A bağına ilişkin bağ enerjisi azalacaktır. Bu durum ise, H-A bağının heterolitik ayrışmasını yani asitliğini arttıracaktır ( Kaypak, 2005 )

### 3.5.2. Asitliği ve Bazlığı Etkileyen Yapısal Etkenler

Temel yapıya bağlı olan gruptaki atomların konumları, özellikleri ve düzenlenmeleri asitliği ve bazlığı etkileyen temel etkenlerdir. Bu etkenler "yapısal etkenler olarak" bilinir. Asitliği ve bazlığı etkileyen temel yapısal etkenler beş ana sınıfta yer alırlar ( Kaypak, 2005).

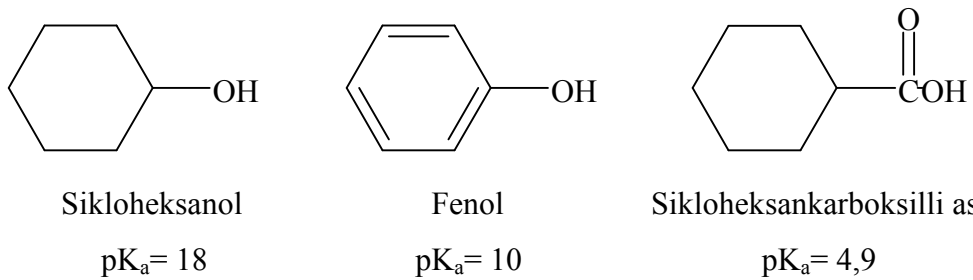
- Rezonans ( veya delokalizasyon veya konjugasyon ) etkileri
- İndüktif etkileri
- Hidrojen bağlanması etkileri
- Hibritleşme etkileri (Hibridizasyon)
- Sterik etkiler

Gerçekte ise bu temel etkenler sadece asitlik ve bazlık için geçerli değildir. Yapısal etkenler diğer tüm bileşiklerin reaktivitelerini etkileyen faktörlerdir.

### 3.5.2.1. Rezonans veya Mezomerik Etkiler

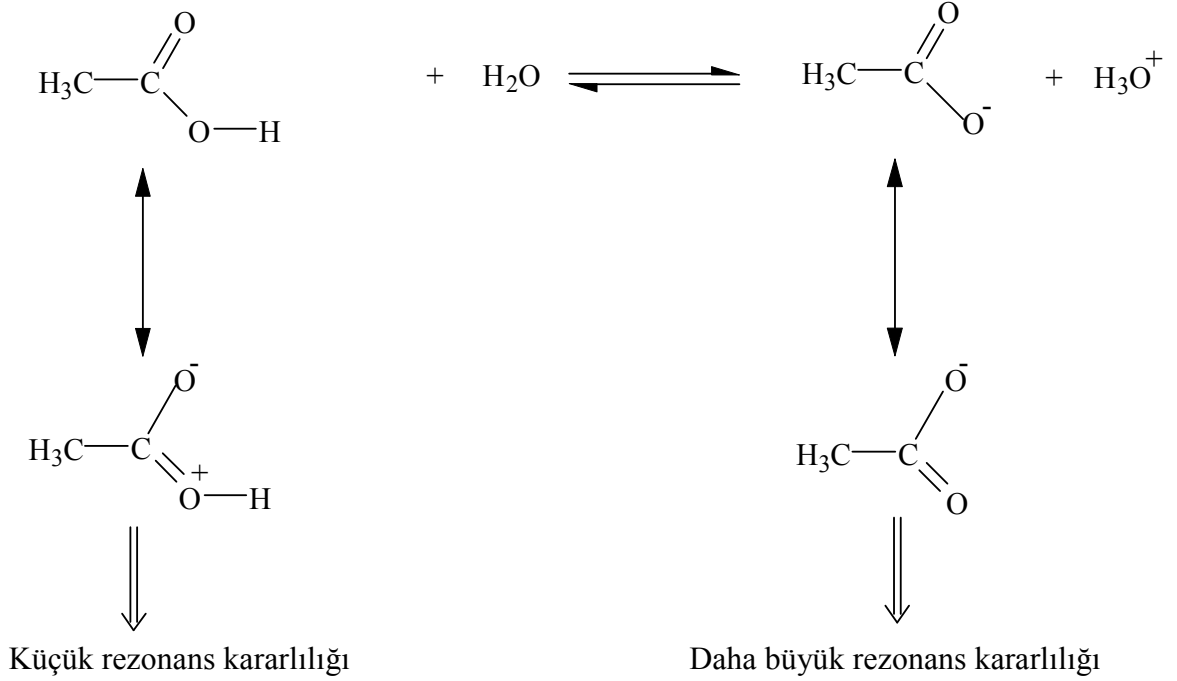
Rezonans teorisine göre; molekül ve iyonlar birden fazla eşdeğer rezonans yapıyla gösterilebiliyorsa rezonans kararlılığına sahiptirler (Solomons, 2002).

Elektriksel yükleri ya da elektronları delokalize olmuş sistemler, lokalize sistemlere kıyasla daha karardır,  $\pi$  elektronlarının delokalize olması yapıyı karardır. Anyonun kararlılığındaki ve dolayısıyla asidin asitlik gücündeki artış eşlenik bazdaki  $\pi$  elektronlarının delokalize olması sonucu gerçekleşir.



Sikloheksanol bu üç örnek bileşikten en zayıf olan asittir. Çünkü eşlenik bazında negatif yük oksijen üzerinde lokalizedir. Halbuki fenolün eşlenik bazı rezonans karardır. Aromatik halkadaki  $\pi$  bulutu negatif yükü delokalize eder ve böylece fenol sikloheksanolden daha asidik olur. Bu üç asitten en asidik olanı sikloheksankarboksilli asittir. Fenolün eşlenik bazı gibi, bu asit de rezonans karardır. Ancak negatif yük, bu asidin eşlenik bazında iki oksijen atomuna dağılmıştır. Oysa fenolün eşlenik bazında

negatif yükü paylaşan atomlardan yalnızca biri oksijendir. Bu nedenle bu 3 asitten en asidik olanı sikloheksankarboksilli asididir (Kalafatçıoğlu, 2005).



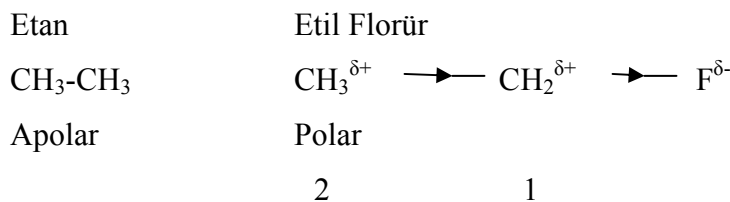
Alkol ve anyonu için rezonans kararlılığı söz konusu değildir (Solomons, 2002).



Görüldüğü gibi etanol ve etanoik asitte bir protonun ayrılması söz konusu olmasına karşın, etanoik asit etanolden yüz milyar kez daha asidiktir. Bu denli büyük bir asitlik farkı, bu bileşiklere ilişkin konjuge bazları kararlılıklarını farklı olmasından kaynaklanır. Etoksi anyonun kararlılığını sağlayan özel bir etkenin olmamasına karşın, etanoat anyonun rezonans kararlılığı vardır.

### 3.5.2.2. İndüktif etkiler

Hidrojeni taşıyan molekül dışında, asitliğe etki eden unsurlardan biri de indüktif etkilerdir. İndüktif etkileri daha iyi anlayabilmek için  $\text{C}_2\text{H}_6$  ve  $\text{C}_2\text{H}_5\text{F}$  moleküllerini inceleyelim:



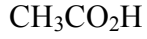
F atomunun elektronegativitesi fazla olduğundan elektronları kendisine çeker ve kısmi negatif ( $\delta^-$ ) yüklenir, diğer kısım ise kısmi pozitif ( $\delta^+$ ) olur. C<sub>1</sub> atomu C<sub>2</sub> atomuna göre daha pozitif yükü yüklenmiştir çünkü florür' e daha yakındır. C<sub>1</sub> ve C<sub>2</sub> arasındaki bağda meydana gelen  $\delta^+$  yükten dolayı bu iki C atomu arasında bir polarizasyon oluşur. Bu etki indüktif etki olarak adlandırılır.

İndüktif etki elektron çekici veya elektron itici olabilir. Sübstitüentin uzaklığı da indüktif etkide belirleyici olabilir. Sübstitüentin uzaklığı arttıkça indüktif etki azalır. Molekülde elektron çekici grupların komşu atomda oluşturduğu kısmi pozitif yük asidi kararsız yaparken, anyonun kararlılığını artırır. Yani elektron çeken gruplar asitliği artırırken, bazlığı azaltırlar. Elektron iten gruplar ise bazlığı artırıp, asitliği azaltırlar. Elektron veren (itici) gruplar, elektron çeken grupların aksine anyonun kararlılığını azaltırlar böylece elektron çeken grupların tam aksi bir etki yaparlar. Bazı elektron çekici ve verici gruplar Tablo 3.1'de gösterilmiştir (Erdoğan, 2003).

**Çizelge 3.1.** Elektron verici ve elektron çekici bazı gruplar

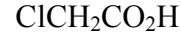
Elektron çekici gruplar	Elektron verici gruplar
-NO <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>
-Cl	-OCH <sub>3</sub>
-Br	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-COR	-CH <sub>3</sub>
	-CH <sub>2</sub>

Asetik asit - Kloroasetik asit karşılaştırması bu olaya örnektir.



Asetik asit

$$\text{pK}_a = 4,75$$



Kloroasetik asit

$$\text{pK}_a = 2,81$$

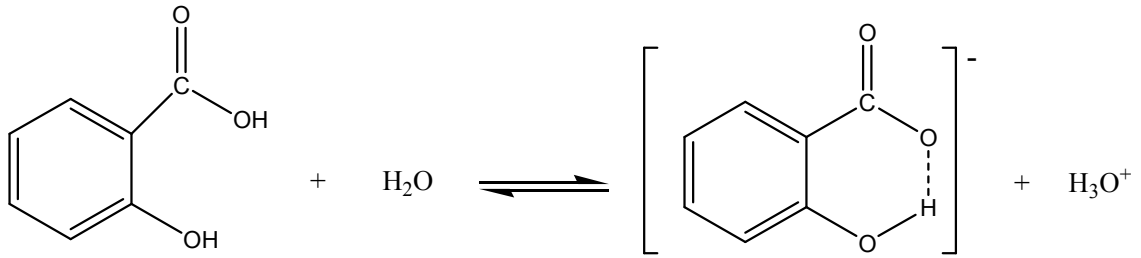
Klor atomunun elektronegatifliği nedeniyle, kloroasetik asit, asetik asitten daha kuvvetlidir. İyonlaşmış asitte Cl atomunun elektron çekmesinden dolayı, karbonunda pozitif yük oluşur. Böylece komşu iki atomda pozitif yük oluşur ve yüksek enerjili bir yapı meydana gelir. Karboksil grubuna yakın konumdaki elektronegatif gruplar, asidin kararlılığını azaltarak ve anyonun kararlılığını arttırarak, asitlik kuvvetini arttırmırlar.

İndüktif olarak elektron çeken gruplar (I) asitliği arttırmırlarken bazikliğide azaltırlar. Asitlik açısından düşünüldüğünde, elektron çeken (I) grup oluşan anyonun elektron yoğunluğunu kendi üzerine çekerek, elektron yoğunluğunu azaltır ve yapının karalı olmasını sağlar, dolayısı ile anyonun karalı olması asitliğin artması anlamına gelir. Baziklik açısından düşünüldüğünde, elektron çeken (I) grup yukarıda anlatıldığı gibi anyonun elektron yoğunluğunu azaltacak dolayısı ile elektronların sunulabilirliğinde azalacaktır, bu da bazikliğin azalmasına anlamına gelmektedir.

Diğer taraftan, indüktif olarak elektron iten gruplar (I) asitliği azaltırken bazlığı arttırmırlar. Bu etki asitlik açısından düşünüldüğünde, elektron iten (I) grup oluşan anyonun elektron yoğunluğunu daha da arttıracaktır, bu da anyonun kararsız olması dolayısı ile asitliğin azalmasına neden olacaktır. Baziklik açısından düşünüldüğünde ise, elektron itici (I) grup tarafından yapının elektron yoğunluğu daha da artacak, yani bir çift elektronun sunulabilirliği artacak dolayısı ile bazikliği de artacaktır.

### 3.5.2.3. Hidrojen Bağlanması

Molekül içi H- bağlanması asitliği arttırıcı ve bazlığı ise azaltıcı etki gösterir. Bu etkiyi bir örnekle açıklayabiliriz;



oluşan anyon, molekül içi H- bağlanmasından dolayı daha kararlı hale gelmiştir; sonuçta anyonun kararlı olması asitliğin artmasına neden olur. Baziklik açısından düşünüldüğünde molekül içi H- bağlanması elektron sunulabilirliğini engelleyeceğinden dolayı bazikliğin artmasına neden olur.

### 3.5.2.4. Hibridizasyon Etkileri

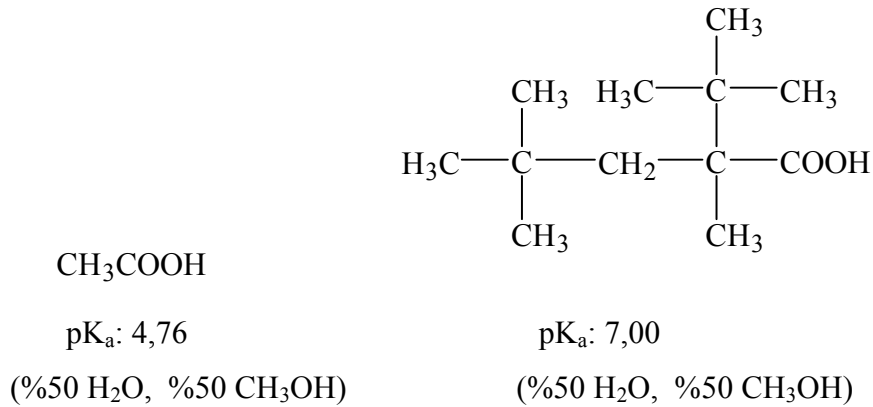
Organik bir asidin asitliği;  $sp^3$ ,  $sp^2$  veya  $sp$  hibrit orbitaline sahip olmasına göre değişir. Karbon atomundaki hibritleşme incelenerek hibritleşmenin etkisi daha iyi anlaşılabilir. 2s orbitallerinin elektronları 2p orbitallerinin elektronlarından daha düşük enerjilidir. Çünkü 2p orbitallerindeki elektronlar çekirdeğe daha uzak kalmışlardır. Bundan dolayı melez orbitallerinin daha fazla s karakterine sahip olması, anyonun elektronlarının daha düşük enerjili olacağını ve anyonun daha kararlı olacağını gösterir.

Hibrit orbitallerdeki s karakterinin fazla olması nedeniyle anyonun daha az enerjili, daha kararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Solomons, 2002 ).

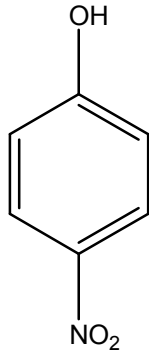
	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>
	Etin	Eten	Etan
Hibritleşme	sp	sp <sup>2</sup>	sp <sup>3</sup>
s karakteri	%50	%33	%25
pK <sub>a</sub>	25	44	50
Asitlik	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> >	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> >	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>
Bazlık	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> >	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> >	C <sub>2</sub> H <sup>-</sup>

### 3.5.2.5. Sterik Etkiler

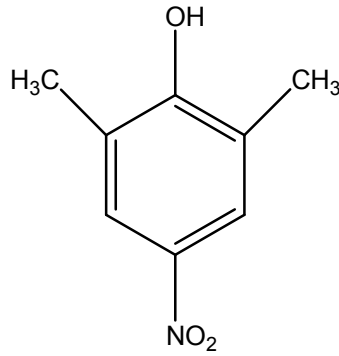
Proton küçük bir iyondur ve bir molekülden diğer bir moleküle bağlanması her iki molekül için de önemli bir hacim değişikliği yaratmaz. Bu sayede de bir bileşiğin birincil, ikincil veya üçüncül olması durumundaki asitlik ve bazlıkları birbirine yakınlık gösterir. Bu nedenle asit-baz reaksiyonları sterik etkilere çok duyarlı değildir. Ancak protonun ayrılması sonunda oluşan anyonun çözücü tarafından iyi solvatize edilmemesi, sterik olarak çok engelli bir bileşikte dolaylı bir sterik engel oluşturarak asitlikte azalmaya neden olur (Solomons, 1996).



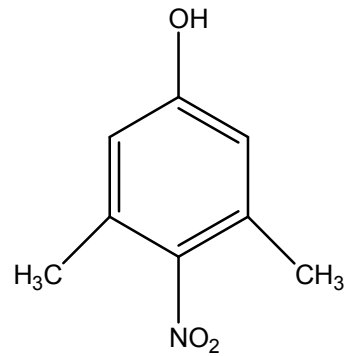
Sterik etkinin asit ve bazların kuvvetlerini etkilemelerinin bir diğer dolaylı yolu da rezonansı engellemeleridir ( Öğretir ve Demirayak, 1985; Zor, 1988 ).



pKa : 7,14



pKa: 7,20



pKa : 8,2

### 3.6. Asitlik Sabitlerinin Önemi

İyonlaşma sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Bu sabitler maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar. İyonlaşma sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilişki vardır (Yarlıgan, 2001). Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. Sentez çalışmalarında elde edilecek olan maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez çalışmaları sonunda maddeler genellikle çözünmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH'sı maddenin pK<sub>a</sub> değerinin iki birim üzerine ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membranlardan geçişi dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında asitlik sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilişkilidir ( Öğretir ve Demirayak, 1985; Öğretir, 1979 ).



### 3.7. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları

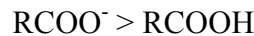
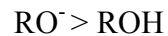
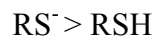
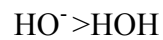
Asitlik sabitlerinin uygulandığı alanlar oldukça geniştir. Asitlik sabitleri bir molekülde bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır (Cookson, 1974). Asitlik sabitleri, asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereokimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerinde kullanılmaktadır. Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. Biyokimyada, enzimlerin aktif merkezlerinin saplanması için kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır (Yarlıgan, 2001).

### 3.8. Nükleofil ve Baz

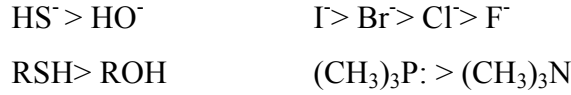
Güçlü bir baz, aynı zamanda iyi bir nükleofildir. İyon ya da molekülün polarlanabilirliği nükleofilliği etkiler. Küçük atomların dış elektronları çekirdeğe yakındır ve büyük atomlarınkine göre daha çok çekilirler. Bu nedenle büyük atomların dış elektronları pozitif merkezler tarafından daha kolay çekilerek pozitif merkeze daha kolay etkiyebilirler. Örneğin iyodür, klorürden daha iyi bir nükleofildir (Fessenden, 1990).

Aşağıdaki tümevarımlar, bir nükleofilin kuvvetliliğini ya da zayıflığını diğerleriyle karşılaştırabilmemizi sağlar.

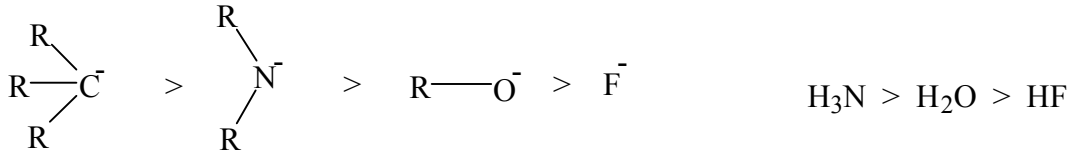
1. Eksi yüklü iyonlar daha iyi elektron verici ve karşılık gelen nötr moleküllerden daha güçlü nükleofildirler.



2. Periyodik tabloda aynı sütunda olan elementlerden alt kısımda yer alanlar üsttekilere göre daha güçlü nükleofil olarak davranırlar.



3. Periyodik tabloda aynı periyotta olan elementlerden daha elektronegatif olanlar daha zayıf nükleofil olarak davranırlar (Hart, Craine and Hart, 1998).



### 3.9. Denge Sabiti (K) ve Standart Serbest Enerji Değişimi $\Delta G^\circ$ Arasındaki İlişki

Genel olarak;  $\Delta G^\circ = -2.303 RT / \log K$  olarak ifade edilir.

R: gaz sabiti ( $1.987 \text{ kal.K}^{-1} \times \text{mol}^{-1}$ )

T: sıcaklık birimi ( $^\circ\text{K}$ )

Bu denklemde  $K > 1$  iken,  $\Delta G^\circ$ 'nin negatif değer alması reaksiyon dengeye ulaşırken ürün oluşumunun daha baskın olduğunu ifade eder. Örneğin  $\Delta G^\circ \leq -3 \text{ kkal.mol}^{-1}$  ise denge durumuna ulaşıldığında girenlerin neredeyse tamamının ürünlere dönüştüğü anlaşılır.

$K < 1$  iken ise;  $\Delta G^\circ$ 'nin pozitif değer alması denge durumuna ulaşıldığında girenlerin daha baskın olduğunu gösterir.

Standart serbest enerji değişimi  $\Delta G^\circ$  iki değişkene bağlı olarak farklılık gösterir:

$\Delta H^\circ$  : Entalpi değişimi

$\Delta S^\circ$  : Entropi değişimi

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

$\Delta H^\circ$ , reaksiyonda oluşan ve kopan bağların kuvvetliliğine bağlı olarak değişir. Sistemde oluşan bağlar, kopan bağlara göre daha kuvvetli ise, sistemin entalpi değişimi  $\Delta H^\circ < 0$  olur ve sistem ekzotermik olarak ifade edilir. Tersinde ise ( $\Delta H^\circ > 0$ ) sistem endotermik olarak ifade edilir.

$\Delta H^\circ$  değerinin negatif değer alması,  $\Delta G^\circ$ 'nin de negatif olmasına neden olur. Böylece, reaksiyon ürünler lehine baskın hale gelir. İki farklı asidin iyonlaşması düşünüldüğünde,  $\Delta H^\circ$  değeri daha negatif olanın, daha iyi iyonlaşmış olduğu ve daha kuvvetli asit olduğu anlaşılır.

$\Delta S^\circ$  değeri ise sistemdeki düzensizlik değişimini ifade eder. Sistem düzenli bir yapıdan daha düzensiz bir yapıya geçmiş ise  $\Delta S^\circ$ 'in değeri sıfırdan büyüktür.  $\Delta S^\circ$ 'in (+) işaretili olması  $\Delta G^\circ$  üzerinde daha da azaltıcı bir etki yapar. Reaksiyon enerji yönünden incelendiğinde ürünler lehine ilerlemektedir.

Sistemdeki entropi değişiminin ( $\Delta S^\circ$ ) sıfıra yakın olması reaktif ve ürünlerin molekül sayılarının eşit olması anlamına gelir. Bu durumda entalpi değişiminin ( $\Delta H^\circ$ ) büyüklüğü ve işareti, reaksiyonun hangi taraf lehine baskın olduğunu belirlemede önemli rol oynar.  $\Delta H^\circ$  eksi işaretili olursa  $\Delta G^\circ$  değeri de eksi değer alacağından reaksiyon ürünler lehine baskın,  $\Delta H^\circ$  değeri pozitif ve büyükse, standart serbest enerji ( $\Delta G^\circ$ ) değeri de pozitif olacağından sistem girenler lehine baskın hale gelir (Demirtaş, 2003).

#### **4. ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASINDA KULLANILAN BİLGİSAYAR YÖNTEMLERİ**

Günümüzde, kimya biliminde kuantum mekaniği ve bilgisayara dayalı teorik hesaplamalar arasındaki sınır çizgisi ortadan kalkmaya başlamıştır, çünkü yapılan son çalışmalar sonucunda deneyler, hesaplamalar ve bilgisayara dayalı hesaplamalar ile ilgili yeni fikirler ortaya çıkmıştır. Bilgisayar biliminin gelişmesiyle birlikte, kuantum kimyasal hesaplamalardaki yetersizlik ve başarısızlık ortadan kalkmış, böylece bilgisayar hesaplamaları (computational chemistry) popüler hale gelmiştir (Schaefer, 2001).

John Pople, bazı deneysel hataların da bilgisayar hesaplamaları sayesinde önceden tahmin edilebileceğine ilişkin bir tespitte bulunmuştur. Bu görüşe göre önce tahmini bir model oluşturulur. Bu modelin parametreleri gerçek modellerle karşılaştırılarak birbiri ile olan uyumu araştırılır. Eğer bir uyum söz konusuysa tahmini modelin parametrelerine güven duyulabilir ve bu parametreler deneysel sonuçları olmayan diğer moleküller için de kullanılabilir (Hargittai, 2001).

Kimyadaki matematiksel ve teorik hesaplamalar için pek çok farklı örnekten bahsedilebilir. Tüm bu örneklerin ışığında matematiksel hesaplamaların ve bilgisayar hesaplamalarının kimya bilimi ile ne kadar iç içe olduğu anlaşılabilir (Demirtaş, 2003).

##### **4.1. Teorik Hesaplama Yöntemleri**

Günümüzde kimyasal araştırmalarda moleküllerin yapısı, enerjisi ve diğer özelliklerin kuramsal incelenmesinde yaygın olarak kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özelliği deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Deneysel verileri bilinen sistemlerle ilgili teorik inceleme ile teorik yaklaşımın eksikleri belirlenebilmekte ve daha iyi teorik yaklaşımlar türetilmektedir. Hatta bu yaklaşımlar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşiklerle ilgili uygun sonuçlar alınabilmektedir.

Moleküler yapı, termodinamik değerler, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi birçok bilgiyi elde etmek bir tek deneyle mümkün değildir. Ancak teorik hesaplama yöntemleri ile bu bilgilere çok daha kısa sürede ve az maliyetle ulaşmak mümkün olmaktadır. Bu tür verilerin deneysel yöntemler ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği de göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan birçok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Kısaca, çalışmayı yürüten kişinin gözlemleri ve titizliği, çalışma ne kadar hassas olursa olsun, elde edilen doğruluğunu doğrudan belirler. Ayrıca reaksiyon ortamında oluşabilecek yan ürünlerin varlığı da sonuçların güvenilirliğini azaltacaktır.

Ancak tüm bu olumlu özelliklerine rağmen hiçbir zaman teorik hesaplamalar deneysel hesaplamaların yerini alamaz. Sonuçta önemli olan, elde edilen sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her kimyager için en gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veriler olacaktır. Bunun yanında teorik veriler her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamak olarak kullanılmakta ve yorumlanmaktadır. Böylece deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir (Yarlıgan, 2001).

#### **4.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları**

Modeller, kimya eğitiminde moleküllerin yapılarını anlamak için uzun yıllar kullanılmış ancak son zamanlarda bu modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bunun yanında fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarla kimya hesaplamaları adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bilgisayarla kimya hesaplamaları, reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarla çalışma olanağı sağlar. Bu amaçla kullanılan bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır (Hargittai et al., Schulz and Hargittai, 2001).

Hem bağımsız bir araştırma alanı hem de deneysel çalışmalara çok önemli katkıları olan teorik kimya, bilgisayarla kimya hesaplamaları sayesinde elde edilir. Bilgisayarla kimya hesaplamalarının, moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen “moleküler mekanik” ve “elektronik yapı kuramı” adlı iki alanı vardır.

#### 4.2.1. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanikte benzer moleküllerin özelliklerini ve yapısını tahmin etmek için klasik fiziğin kanunları kullanılır. HYPERCHEM, QUANTA, SYBYL, ALCHEM, MACMIMIC, PCMODEL, CHEM3D, MACROMODEL isimli birçok bilgisayar programında, moleküler mekanik yöntemler mevcuttur. Kullanılan bu moleküler mekanik yöntemlerden her biri kendine özgü ‘güç alanı’ karakterize eder. Bir ‘güç alanı’ oluşturan faktörler aşağıdaki gibidir:

- i. Molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiği ile molekülü meydana getiren atomların yerleşimini tanımlayan eşitlikler verir.
- ii. Bir elementin karakteristik özelliğini, kendine özgü kimyasal şartlar içinde tanımlar, bir karbon atomuna, üç hidrojene bağlı bulunan bir karbon atomundan farklı işlem yapar. Atom tiplerini, hibritleşmeye, yüke ve atomun bağlı olduğu diğer atomların tipine bağlı olarak oluşturur.
- iii. Bir veya daha fazla parametre seti. Bu parametreler bağ uzunluğu, bağ açıları, enerji bileşenleri ile ilişkili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tayin eder.

Moleküler mekanik hesaplamalar bir molekül sistemindeki elektronlar yerine çekirdekler arası etkileşimleri göz önüne alan hesaplamaları yapar. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler (Demirtaş, 2003).

Binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemleri de inceleme imkânını moleküler mekanik hesaplamalar ile inceleyebiliriz. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Ayrıca bu yöntemlerle elektronik yapıya bağlı olan özellikler ya da

elektronik yapı hakkında bilgi edinilemez. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu ya da bağ parçalanmasını içeren işlemler yapılamaz ( Bingham, et al., 1975 ).

#### 4.2.2. Elektronik Yapı Yöntemleri

Hesaplamalarda elektronik yapı yöntemleri klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunlarını kullanır. Kuantum mekaniği, bir molekülün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin ( $\hat{H}\Psi=E\Psi$ ) çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder.

Çeşitli matematiksel yaklaşımlar getiren elektronik yapı yöntemleri, eşitliği bu şekilde çözümlenmeye çalışır. Bu amaçla yarı deneysel (semi-empirik) moleküler orbital yöntemler ve Ab-initio moleküler orbital yöntemler kullanılır. Yöntemlerden ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Ancak her birinin iyi ya da kötü olduğu durumlar mevcuttur (Yarlıgan, 2001).

##### 4.2.2.1. Ab-initio Yöntemler

Ab-initio yöntemlerde hesaplamalar deneysel parametreler kullanılmadan yapılır. Ab-initio teoride birçok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller vardır. Elektronik yapı ve buna bağlı özellikler, Ab-initio moleküler orbital yöntemleri ile hesaplanabilir. Bu yöntemler kuantum mekaniksel temellerine dayanır (Foresman and Frisch, 1996).

Bir tepkime sistemi, teoride tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre oldukça fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur (Richards and Cooper, 1983).

#### 4.2.2.2. Semi – Empirik Yöntemler ( Yarı – Deneysel Yöntemler )

Yarı deneysel moleküler orbital (SE-MO) yöntemleri ise moleküler mekanik yöntemler ile Ab-initio yöntemler arasında yer alır. SE-MO yöntemleri de Ab-initio moleküler orbital yöntemleri gibi kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler bu yöntemlerde mevcuttur. Bu parametreler referans bileşikler için gözlenebilir büyüklüklerin, hesaplanan değerlerle aynı olmasını sağlayacak özellikte seçilir. Moleküler mekanikte olduğu gibi incelenen sistem için tüm parametrelerin uygun olması gerekir.

Hesaplama süresi, SE-MO yöntemlerde etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla, Ab-initio yöntemlerin hesaplama süresiyle karşılaştırılmayacak kadar azalır. Çok küçük veya büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir. SE-MO yöntemlerinden bazıları Tablo 4.2’de verilmiştir. Hesaplamaları kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler SE-MO yöntemlerde kullanılmaktadır. Bunlar Schrödinger eşitliğinin yaklaşık formunu çözmektedirler (Yarlıgan, 2001).

SCF yönteminin açıklanması ile değişik yaklaşımları anlayabiliriz. Huckel kuramında, moleküler orbitaller ve atomik orbitallerin doğrusal bileşimi yazılır. Bu LCAO-SCF (Linear Combinations of Atomic Orbitals-Self Consistent Field) yaklaşımıdır. SCF yöntemi serbest tanecik yöntemini esas alır. Her elektronun, diğer elektronların ve çekirdeğin yarattığı bir elektrostatik alan içinde hareket ettiğini kabul eder.

Genelde bir moleküler sistem için tam bir Hamiltonian (H), çekirdek ve elektronların orbital ve spin hareketinden oluşan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içerir (Demirtaş, 2003). LCAO-SCF moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk yarı deneysel moleküler orbital yöntemi CNDO’dur ( Pople, et al., 1965 ).

Daha sonraları INDO ve NDDO yaklaşımları geliştirilmiştir. 1975 yılına kadar birçok organik bileşiğin hesaplanmasında bu yöntemler kullanılmıştır. Moleküler



özelliklerin hesaplanmasında, CNDO ve INDO yöntemleri oldukça zayıftır. Dewar ve arkadaşları bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adıyla yeni bir yöntem geliştirmişlerdir ( Bingham, Dewar and Lo, 1975 ). Sadece 10 element için geliştirilen bu yöntem, C, H, N ve O içeren moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen yine de bazı yetersizliklere sahipti. Bu yöntemi geliştirmek, diatomik parametrelerin kullanılması nedeniyle diğer elementler için çok zordu. Bu nedenle Dewar ve arkadaşları tarafından NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemi geliştirildi ( Dewar and Thiel, 1977 ).

Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaldı. Sadece atomik parametre kullanılan bu yöntemlerde yöntemin diğer elementler için de gelişimini sağlamak oldukça kolaydı. Bundan sonraki sekiz yıl içinde C, H, N ve O elementlerine ek olarak 16 element için de bu yöntem kullanılabilir hale geldi (Taşcı, 2004).

AM1 yöntemi tarafından MNDO yönteminin geliştirilmiş haline Austin Model 1 denir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur ( Dewar, et al., 1985 ).

MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO' nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 ( parametrik method 3 ) şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Bu yaklaşım çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilmektedir. MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri deneysel oluşum ısını (heat of formation) ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25°C'de oluşturmak üzere optimize edilmişlerdir (Yarlıgan, 2001).

**Çizelge 4.2.** Yarı deneysel hesaplamalarda kullanılan yöntemler

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
<b>CNDO</b>	Complete Neglect of Differential Overlap
<b>INDO</b>	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılımlarında iyi sonuçlar verir.
<b>MINDO/3</b>	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir
<b>NDDO</b>	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder.
<b>MNDO</b>	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
<b>AM1</b>	Austin Model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında yapılan küçük değişikliklerle oluşturulmuştur.
<b>PM3</b>	MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonudur. En son geliştirilen yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerindedir
<b>PM5</b>	Parametreler Metot 5. En son geliştirilen yöntemdir.

Ref: Yarlıgan, 2001

MNDO, AM1 ve PM3 yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerin temelini, NDDO yaklaşımı oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda farklı atomlardaki yükler arasındaki iki-elektron integrali ihmal edilmektedir. CNDO ve INDO'nun aksine NDDO temelli yöntemler p orbitallerini içeren itme olayını doğru olarak hesaplama imkanı vermektedirler. MNDO ise NDDO temelli bir yöntem olup AM1 ve PM3'ün oluşmasını sağlamıştır. MNDO ilaha önceki INDO temelli MINDO/3'ten birçok kimyasal problemlerin çözümünde ve özellikle moleküler geometri ve enerji hesaplamalarında daha başarılı uygulanmıştır.

AM1 metodunun MNDO'ya olan avantajı çekirdek-çekirdek itmesinin bir seri Gauss çekirdek itme fonksiyonu ile prodifiye edebilecek parametreler içermesidir. AM1 yöntemi sadece C, H, N ve O elementleri içeren organik moleküller için ideal olmakla birlikte komşu atomdaki ortaklanmamış elektron problemi olan NDDO yöntemlerinin bu noksanlığım taşır. P ve S içeren moleküller için ise PM3 yöntemi daha uygundur. PM3 ve AM1 yöntemleri MNDO ve MINDO/3 yöntemlerine göre daha güvenilirlerdir.

PM3'nin parametreleştirilmesi Stewart tarafından Dewar'ın AM1 için kullandığı parametrelerden farklı bir şekilde yapılmıştır (Stewart, 1989). PM3 yöntemi nitro türevleri ve yüksek değerli moleküller için AM1'dan çok daha başarılıdır. PM3 yöntemi kuantum mekanik olarak AM1 ile aynıdır. Ancak parametrize edilmiştir.

Modern NDDO temelli AM1 ve PM3 yöntemleri daha önceki olumsuzlukları içermediklerinden ve bilgisayar teknolojisinin hızla gelişmesinin sonucu olarak büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıktığından, deneysel ve teorik olarak kimyacıların odak noktası haline gelmişlerdir (Taşcı,2004).

#### **4.2.2.3. Ab-Initio ve Yarı-Deneysel Yöntemin Karşılaştırılması**

Yarı deneysel moleküler orbital ve ab-initio yöntemleri gerek elde edilen sonuçların doğruluğu gerekse hesaplama maliyeti açısından birbirinden farklılık gösterirler. Yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri ile hesaplamalar oldukça ucuzdur ve iyi parametre sellerinin olduğu sistemlerde hem kalitatif hem de kantitatif açıdan yapılar hakkında oldukça doğru tahminler verir.

Ab-initio moleküler orbital yöntemleri molekülün toplam enerjisini verir. Toplam enerji, moleküllerin ve çekirdek-çekirdek etkileşimlerine ilişkin izole edilmiş (titreşimin olmadığı 0K ) vakum içindeki toplam enerjisidir.

Ab-initio yöntemleri ile hesaplamalar birçok sistem için yüksek nitelikte tahminler yapar. Küçük moleküller ile uğraşan ilk Ab-initio programlarının yerini, artık daha büyük molekülleri inceleyebilen Ab-initio yöntemleri almıştır. Hem Ab-initio hem de

yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri, orbitalleri hidrojen benzeri orbital olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitaller kullanılır.

Ab-initio ve yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinin her ikisi de, molekülleri gaz fazında, çözültide, temel hal veya uyarılmış hallerde inceleme yapabilmektedir (Demirtaş, 2003; Richards and Cooper, 1983 ).

### **4.3. MOPAC 7 Paket Programının Özellikleri**

MOPAC, AMPAC VE MNDO88 gibi paket programlar, moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulundurmaktadır. Bunlardan MOPAC, James J.P.Stewart tarafından geliştirilen son paket programlarından biridir. Ek olarak geliştirilen diğer paket programlar ise MOPAC6 ve MOPAC7'dir. Bu programların hepsi benzer özelliklere sahiptir. Ancak MOPAC7 diğer paket programların önemli özelliklerini de bünyesinde bulundurmaktadır.

MOPAC7, kimyasal yapıları ve tepkimeleri çalışmak için geliştirilmiş ve MNDO, MINDO/3, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. Bu programla, moleküller, radikaller, iyonlar ve polimerler için oluşum ısı gibi termodinamik özellikler, titreşim frekansı, kuvvet sabitleri, bağ dereceleri vb. değerler hesaplanabilir.

Tepkimeler için geçiş hali yapılan ve bu yapılara ait özellikler bulunabilir. Ayrıca MOPAC7, MOPAC6'da yapılamayan sıvı faz hesaplamalarını da yapılabilir (Yarlıgan, 2001).

### **4.4. MOPAC2002 Paket Programının Özellikleri**

MOPAC2002 paket programı; diğer paket programlardan daha gelişmiş olup diğer programlarda hesaplanması imkânsız olan hesaplamaları yapabilir. MOPAC2002 (moleküler orbital paketi ), James J.P Stewart tarafından, moleküllerin elektronik özelliklerini ölçme seçeneklerini içeren bir paket olarak oluşturulmuştur. CACHE Windows üzerinde MOPAC2002 kullanabilmemizi sağlar. Bağ komutları, dipol

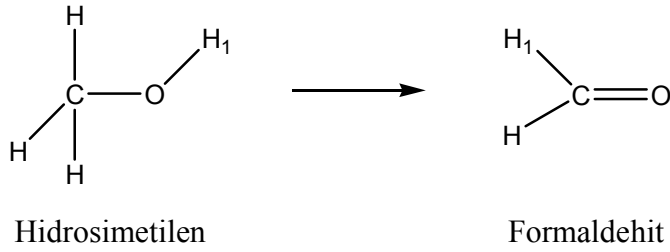
hareketleri, dinamik haritalar, iyonizasyon potansiyelleri, moleküler orbital enerjileri, optimum geometri, potansiyel enerji haritaları, geçiş halleri, titreşim frekansı gibi değerler bu programla hesaplanabilir. CAChe MOPAC hem optimum geometriyi hem de elektronik özellikleri tanımlar. MOPAC2002; AM1, PM3, PM5 gibi yarı - deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. CAChe ayrıca MNDO ve MNDO/3 gibi daha eski parametrelerle MNDO-d gibi daha yeni parametreleri de destekler. Kısacası CAChe AM1'dan AM/d'ye kadar uzanır. Titreşim spektrayı, moleküler geometriyi, kuvvet sabitlerini, moleküllerin diğer özelliklerini, radikalleri ve iyonları ölçmede, moleküler orbitaller, oluşum ısı ve moleküler geometri türetici içerikler kullanılır. Bu miktarlar reaksiyonel yörüngeleri ölçmede ve kimyasal tepkimeleri hal değişimlerini kullanarak ölçmede kullanılırlar. MOPAC, Extended Huckel Teorisi ve ZINDO v.s. kuantum kimyasal metotlarında olduğu gibi molekülü izole edilmiş atom ve elektronlarına parçalamak için gereken enerjiden çok, oluşum ısını ölçer. Bu bölümde enerji ve oluşum ısı değişilmez olarak kullanılır. Bunun yanında kuantum teorisinden, termodinamikten ve yüksek matematikten birçok veri kullanır, böylece MOPAC2002 detaylarının anlaşılmasına gerek kalmaz.

#### 4.4.1. Geometri Optimizasyonu

Moleküler geometrileri optimize etmek ve bu optimize geometrilere karşı gelen  $\Delta H_f$  (oluşum ısı) gibi nicelikleri hesaplamak, yarı deneysel moleküler orbital hesaplamaların en çok kullanılan fonksiyonu konumundadır. Optimizasyondaki hesaplamalar molekülü tanımlayan kartezyen ya da internal koordinatlarla (bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları) verilmiş yaklaşık bir geometri optimize edilir ve enerji asgariye indirilir. Geometri, enerji değeri değişmeyinceye kadar değiştirilir. Bunun ölçüsü de gradient norm değerinin sıfır olmasıdır. Atomik konumların fonksiyonu olarak moleküler sistemin enerjisinin değişim hızına gradient norm denir. Geometrinin asgari enerjiye inmesi, sıfır gradient değeri ile sağlanır. Gerçek gradient normu sıfıra düşürmek çok zordur. 0,4 ve altı, MOPAC7 ve MOPAC2002 programı için önerilen gradient norm değeridir. Program çalıştıktan sonra oluşum ısı, iyonlaşma enerjisi, yük dağılımı ve dipol momenti değerlerini vererek durur. Kullanıcının isteğine göre farklı kriterler girilerek istenen özellikler hesaplanabilir ( Bingham, et al., 1975 ).

#### 4.4.2. Tepkime Yolları

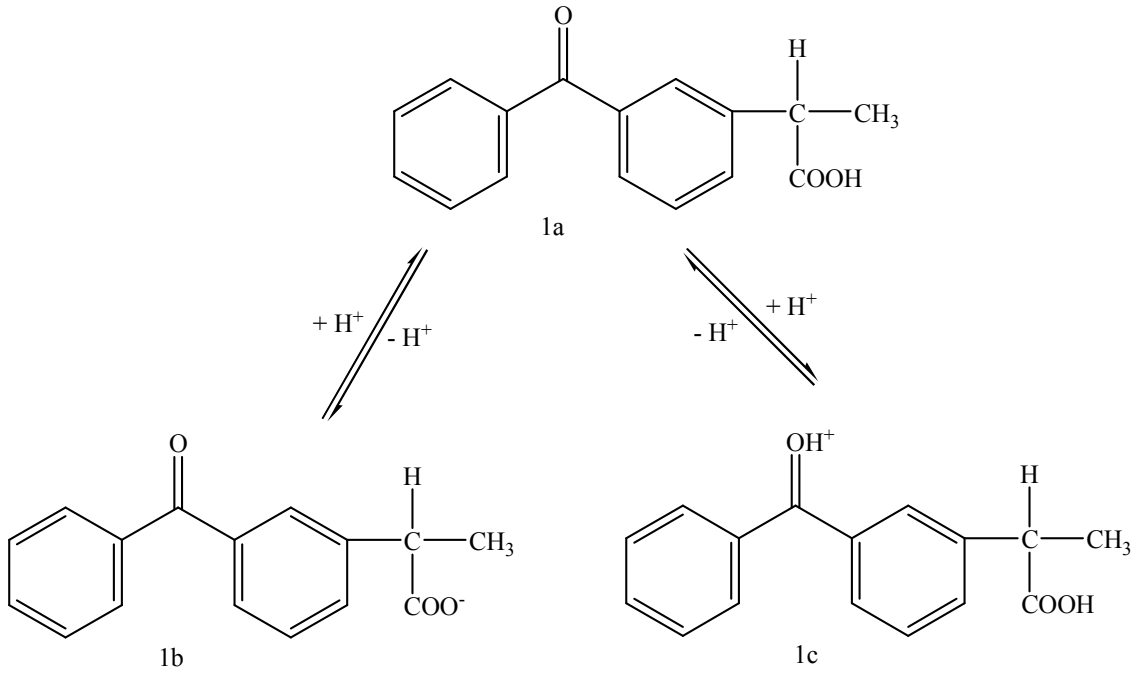
Tepkime şeklinin bulunması, geometri optimizasyonunun ve bu geometriye karşı gelen özelliklerin doğal sonucudur. Yaklaşık tepkime koordinatı olarak alınan belirli bir geometrik koordinat, belli oranlarda değiştirilerek sistemin enerjisindeki değişiklikler gözlemlenir. Yaklaşık bir tepkime profili, her bir değere karşı gelen enerji değerlerinin tepkime koordinatına karşı grafiği çizilerek elde edilir, böylece aktivasyon enerjisi bulunmuş olur (Taşcı, 2004).



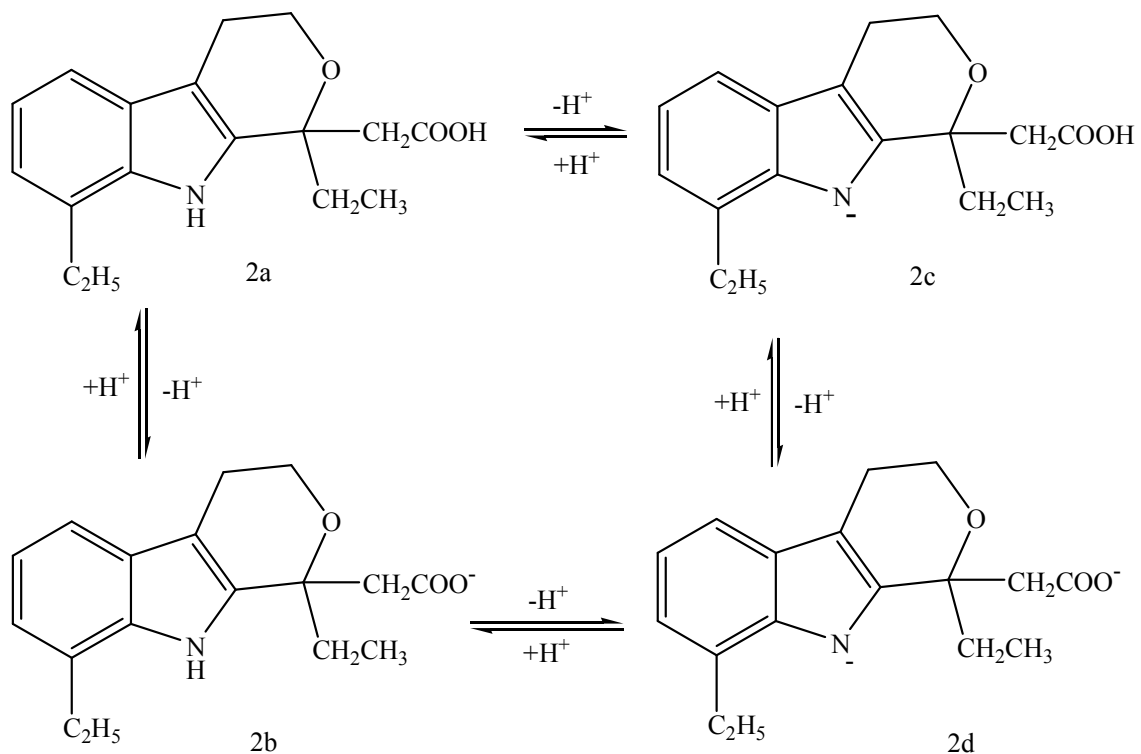
## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 5.1. Teorik İnceleme

Sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin veri hesaplamalarında CACHE 6.1 paket programı kullanıldı. Bu çalışmada AM1, PM3, PM5 ve MNDO yöntemleri kullanıldı. Yapılan gaz fazı ve sıvı çalışmalarında sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin nötr, olası proton alma ve proton verme modellerinin termodinamik hesapları yapıldı.



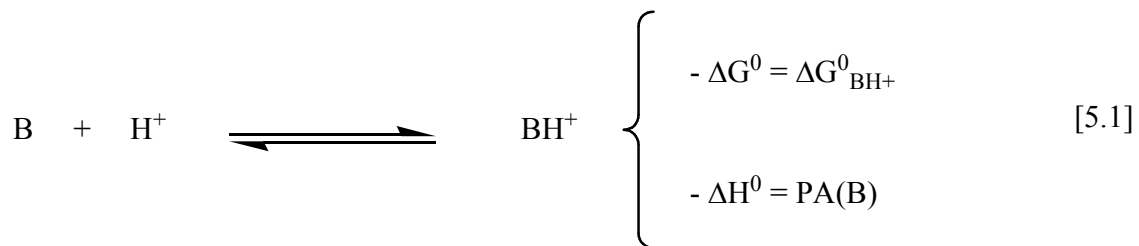
Şekil 5.1. Ketoprofen' in ana form ve olası model formları



Şekil 5.2. Etodolok'un ana formu ve olası model formları

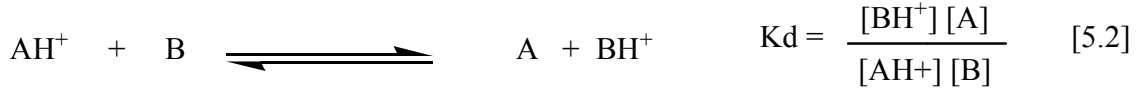
### 5.1.1. Gaz Fazında Proton Affinitelerinin Bulunması

Moleküler orbital hesaplamalarının gaz fazında AM1, PM3, PM5 ve MNDO modlarında yapıldığı daha önce belirtilmişti. Moleküler orbital hesaplamalarında, gaz fazı asitlik ve bazlık çalışmaları için nötr bir bazı B olarak alındığında protonlanma reaksiyonu eşitlik 5.1'deki gibi yazılabilir.





Eşitlikten bazın negatif serbest enerji değişiminin konjuge asitin serbest enerji değişimine eşit olduğu, diğer taraftan bazın negatif entalpi değişiminin proton ilgisine eşit olduğu görülür. Proton transfer reaksiyonu ise eşitlik 5.2 'deki gibidir.



Gaz fazındaki bazlıklar için bazları A ve B veya asitler için asitleri aynı bazların konjuge asitleri olan  $\text{AH}^+$  ve  $\text{BH}^+$  olarak hayali değerlerle ifade edelim. A ve B bazları için eşitlik 5.3 ve 5.4 asitler için ise eşitlik 5.5 yazılır. ( Speranza, 1985 ).

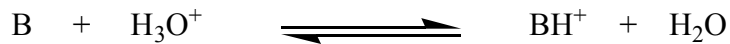
$$\delta\Delta G^\circ = \delta G^\circ_{\text{A}} - \Delta G^\circ_{\text{B}} \quad [5.3]$$

$$\delta\Delta H^\circ = \text{PA}_{(\text{B})} - \text{PA}_{(\text{A})} \quad [5.4]$$

$$\delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ_{\text{AH}^+} - \Delta G^\circ_{\text{BH}^+} \quad [5.5]$$

Moleküllerin proton, affiniteleri proton – alan ve proton – verme ( $\text{pK}_a$ ) için hesaplamalar, aşağıda verilen formüller yardımı ile bulunmuştur.

Birinci proton alma için aşağıdaki denklik ve eşitlikler yazılabilir,



bu eşitlikten aşağıdaki denklik yazılabilir.

$$\delta\Delta H^\circ = [(\Delta H^\circ_{(\text{BH}^+)} + \Delta H^\circ_{(\text{H}_2\text{O})}) - (\Delta H^\circ_{(\text{B})} + \Delta H^\circ_{(\text{H}_3\text{O}^+)})] \quad [5.6]$$

$$\delta\Delta H^\circ = [(\Delta H^\circ_{(\text{BH}^+)} + \Delta H^\circ_{(\text{H}_2\text{O})}) - (\Delta H^\circ_{(\text{B})} - \Delta H^\circ_{(\text{H}_3\text{O}^+)})] \quad [5.7]$$

$$\delta\Delta H^\circ = [(\Delta H^\circ_{(\text{H}_2\text{O})} - \Delta H^\circ_{(\text{H}_3\text{O}^+)}) + (\Delta H^\circ_{(\text{BH}^+)} - \Delta H^\circ_{(\text{B})})] \quad [5.8]$$

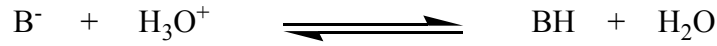
$$-\Delta H^\circ_{\text{B}} = \text{PA} \text{ esitliginden,} \quad [5.9]$$

$$\text{PA} = [(\Delta H^\circ_{(\text{H}_3\text{O}^+)} - \Delta H^\circ_{(\text{H}_2\text{O})}) + (\Delta H^\circ_{(\text{B})} - \Delta H^\circ_{(\text{BH}^+)})] \quad [5.10]$$

denkliği türetilir. Bu denklikten proton affinitesi aşağıdaki şekilde yazılır.

$$PA = 367,2 + \Delta H^{\circ}_{(B)} - \Delta H^{\circ}_{(BH^+)} \quad (\text{Katritzky ve Szafran, 1989}) \quad [5.11]$$

Birinci proton verme için aşağıdaki denklik ve eşitlikleri yazılabilir,



bu eşitlik aşağıdaki denklik yazılabilir.

$$\delta\Delta H^{\circ} = [(\Delta H^{\circ}_{(BH)} + \Delta H^{\circ}_{(H_2O)}) - (\Delta H^{\circ}_{(B^-)} + \Delta H^{\circ}_{(H_3O^+)})] \quad [5.12]$$

$$\delta\Delta H^{\circ} = [(\Delta H^{\circ}_{(BH)} + \Delta H^{\circ}_{(H_2O)}) - (\Delta H^{\circ}_{(B^-)} - \Delta H^{\circ}_{(H_3O^+)})] \quad [5.13]$$

$$\delta\Delta H^{\circ} = [(\Delta H^{\circ}_{(H_2O)} - \Delta H^{\circ}_{(H_3O^+)}) + (\Delta H^{\circ}_{(BH)} - \Delta H^{\circ}_{(B^-)})] \quad [5.14]$$

$$-\Delta H^{\circ}_B = PA \text{ esitliginden,} \quad [5.15]$$

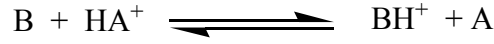
$$PA = [(\Delta H^{\circ}_{(H_3O^+)} - \Delta H^{\circ}_{(H_2O)}) + (\Delta H^{\circ}_{(B^-)} - \Delta H^{\circ}_{(BH)})] \quad [5.16]$$

denkliği türetilir. Bu denklikten proton affinitesi aşağıdaki gibi yazılır.

$$PA = 367,2 + \Delta H^{\circ}_{(B^-)} - \Delta H^{\circ}_{(BH)} \quad (\text{Katritzky ve Szafran, 1989}) \quad [5.17]$$

### 5.1.2. Sıvı Fazında Asitlik Sabitlerinin Bulunması

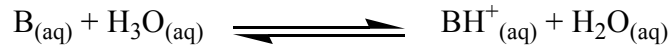
a - ) Genel



$$\text{Asitlik} : \delta\Delta G_{BH^+} = [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)} ] - [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)} ]$$

$$\text{Bazlık} : \delta\Delta G_{(B)} = [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)} ] - [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)} ]$$

b - ) Sulu Faz



$$\text{Asitlik} : \delta\Delta G_{(BH^+)} = [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)} ] - [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)} ] \quad [5.18]$$

$$\text{Bazlık} : \Delta G_{(B)} = [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)} ] - [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)} ] \quad [5.19]$$

Sulu fazda B bazının konjuge asiti  $BH^+$  'nın standart serbest enerji değişimi yukarıdaki reaksiyona göre (5.18) eşitliğinden hesaplanır.

Sulu fazda B bazının standart serbest enerji değişimi yine yukarıdaki reaksiyona göre eşitlik (5.19)'den hesaplanır.

Sulu çözeltide AM1 hesaplarına göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  'nun oluşum ısıları ( heat of formation )  $50,61 \text{ kcalmol}^{-1}$  ve  $-64,39 \text{ kcalmol}^{-1}$  'dür. Yine sırasıyla  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  'nun entropi değerleri  $46,15 \text{ cal/K/mol}$  ve  $45,10 \text{ cal/K/mol}$  'dur. Buna göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  için hesaplanan  $\Delta G_{H_3O^+} = 36,83 \text{ kcal/mol}$  ve  $\Delta G_{H_2O} = -77,83 \text{ kcal/mol}$ 'dur.

Sulu çözeltide PM3 hesaplarına göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  'nun oluşum ısıları ( heat of formation )  $67,33 \text{ kcalmol}^{-1}$  ve  $-58,02 \text{ kcalmol}^{-1}$  'dür. Yine sırasıyla  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  'nun

entropi değerleri 46,01 cal/K/mol ve 45,00 cal/K/mol'dur. Buna göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  için hesaplanan  $\Delta G_{H_3O^+} = 53,62$  kcal/mol ve  $\Delta G_{H_2O} = -71,43$  kcal/mol'dur.

Sulu zeltide PM5 hesaplarına göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$ 'nun oluşum ısıları ( heat of formation ) 46,51 kcalmol<sup>-1</sup> ve -59,47 kcalmol<sup>-1</sup> ' dr. Yine sırasıyla  $H_3O^+$  ve  $H_2O$ 'nun entropi değerleri 45,88 cal/K/mol ve 44,99 cal/K/mol' dur. Buna göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  için hesaplanan  $\Delta G_{H_3O^+} = 32,84$  kcal/mol ve  $\Delta G_{H_2O} = -72,88$  kcal/mol'dur.

Çalışılan moleküllerin sulu fazda pKa değerleri, Eşitlik 5.20 ve 5.21'den hesaplanır.

$$pK_a(BH^+) = \frac{\delta\Delta G(BH^+)}{2,303RT} \quad [5.20]$$

$$pK_a(B) = \frac{\delta\Delta G(BH^+)}{2,303RT} \quad [5.21]$$

### 5.1.3. Sonuçların Değerlendirilmesi ve Yorum

Bu çalışmada molekül 1 ( ketoprofen = NSAI ilaç etken molekülü ) ve molekül 2 ( etodolak = NSAI ilaç etken molekülü ) ilaç etken maddelerinin teorik olarak PA (proton affinitesi ) ve pK<sub>a</sub> ( asitlik sabitleri)' larının bulunması amaçlanmıştır.

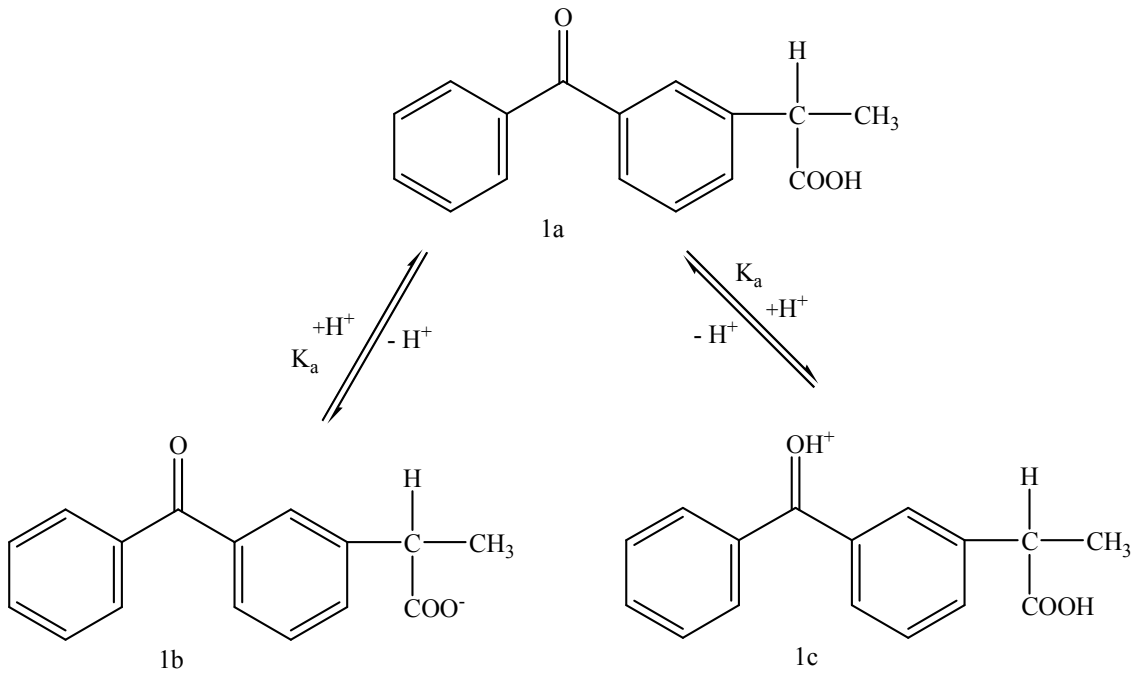
İlaç etken molekülleriyle yapılan bu çalışmada veri hazırlama ve molekül çizimleri için CS Chem Draw 2005, molekül orbital hesaplamaları için ise AM1, PM3, PM5 ve MNDO semi – empirik yöntemlerini içeren CAChe 6.1 paket programı kullanılmıştır.

Gaz fazında termodinamik parametreler kullanılarak yarı deneysel ynemelerle proton affinitesi ( PA ) değerleri blunmuştur. Yine gaz fazında yarı deneysel

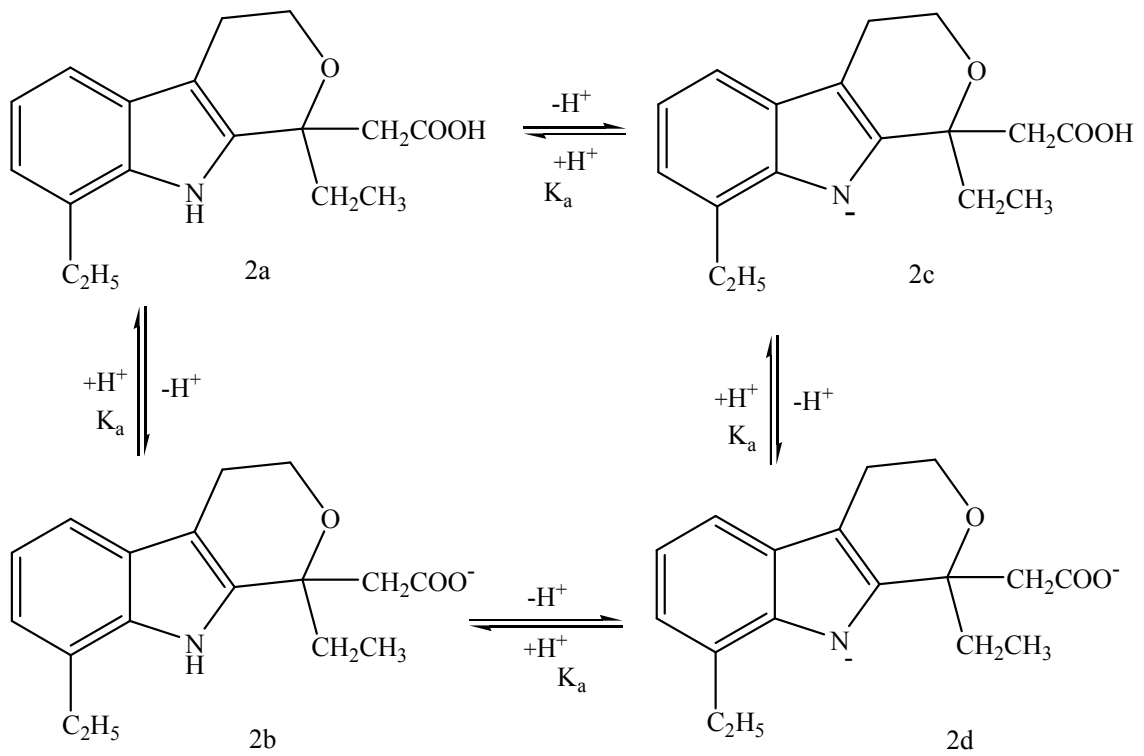
yöntemlerle elde edilen nükleofilik değerleriyle PA değerlerinin paralelliği incelenmiştir.

Sıvı fazda termodinamik parametreler kullanılarak  $pK_a$  değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmada kullanılan ketoprofen'in deprotonlanma ve protonlanma reaksiyonları Şekil 5.3 ve Şekil 5.4'de verilmiştir.



Şekil 5.3. Ketoprofen' in protonlanma ve deprotonlanma reaksiyonları



Şekil 5.4. Etodolak'ın protonlanma ve deprotonlanma reaksiyonları

**Çizelge 5.3.** CAChe gaz fazında AM1, PM3, PM5, MNDO metotları ile elde edilen termodinamik veriler

Molekül	$\Delta H_f$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (cal.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup> )	Dipol sum, D
<b>AM1</b>			
1a	-79,414	136,5782	3,996
1b	-97,144	132,7455	19,956
1c	77,966	134,6926	7,032
2a	-104,009	147,1400	2,700
2b	-123,584	144,0697	17,585
2c	-134,257	140,3768	3,967
2d	-93,116	142,3291	12,504
<b>PM3</b>			
1a	-81,724	141,9040	3,457
1b	-106,672	138,4159	20,342
1c	83,471	137,5311	6,893

**Çizelge 5.3** devamı

2a	-111,450	150,7982	2,799
2b	-134,200	144,6196	18,716
2c	-143,813	142,9775	3,891
2d	-109,344	136,6283	13,186
<b>PM5</b>			
1a	-91,462	138,6974	4,642
1b	-138,474	136,4788	20,360
1c	69,771	137,3883	6,394
2a	-119,359	149,3829	3,132
2b	-164,311	142,1247	18,820
2c	-154,788	151,1426	2,873
2d	-140,813	149,7114	14,228
<b>MNDO</b>			
1a	-76,817	137,6207	3,536
1b	93,637	137,5601	16,957
1c	82,009	137,4812	6,516
2a	-100,261	148,0087	2,680
2b	114,527	147,2006	18,943
2c	-142,262	140,3115	4,036
2d	-97,235	138,9001	13,883

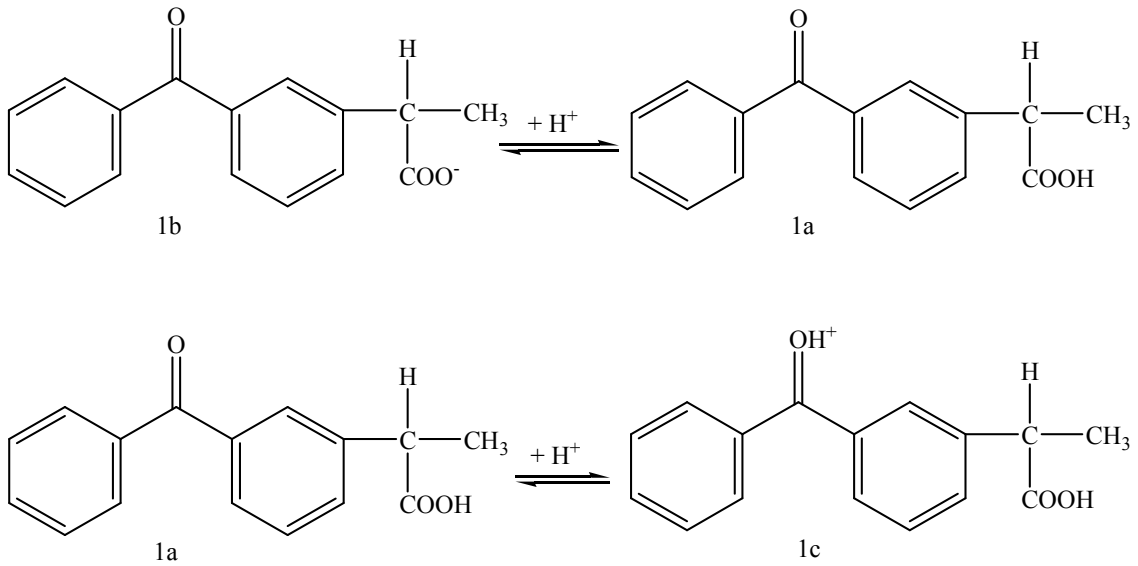
**Çizelge 5.4.** CAChe gaz fazında AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotları ile hesaplanan proton affinite değerleri ( PA, kcal.mol<sup>-1</sup> )

Baz (B)	Konjuge Asit (BH <sup>+</sup> )	PA			
		AM1	PM3	PM5	MNDO
1a	1c	209,819	202,005	205,787	208,374
1b	1a	349,471	342,252	320,188	350,380
2d	2c	408,341	401,669	381,175	412,227
2c	2a	336,952	334,837	331,771	325,199
2d	2b	397,668	392,056	390,698	384,492
2b	2a	347,625	344,450	322,248	352,934

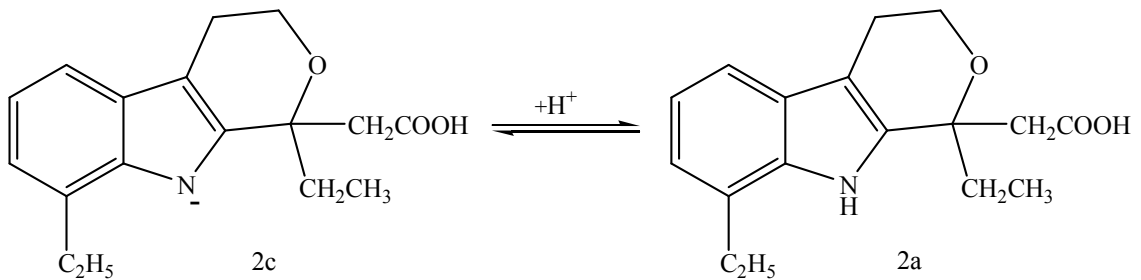
$$PA = 367,2 + (\Delta H^\circ_{(B)} - \Delta H^\circ_{(BH^+)})$$

Proton affinitesi ( PA ), bazlık kuvvetinin ölçümüdür ( Sperenza, 1976 ). Semi – empirik olarak bulunan oluşum ısıları kullanılarak hesaplanan proton affinite değerleri [5.11] formülü yardımıyla bulunmuştur. Teorik olarak incelenen ilaç etken moleküllerinin semi – empirik yöntemlerle bulunan oluşum ısıları, gaz fazı bulunan değerleri ( Çizelge 5.3 ) kullanılarak proton affinite değerleri ( Çizelge 5.4 ) hesaplanmıştır.

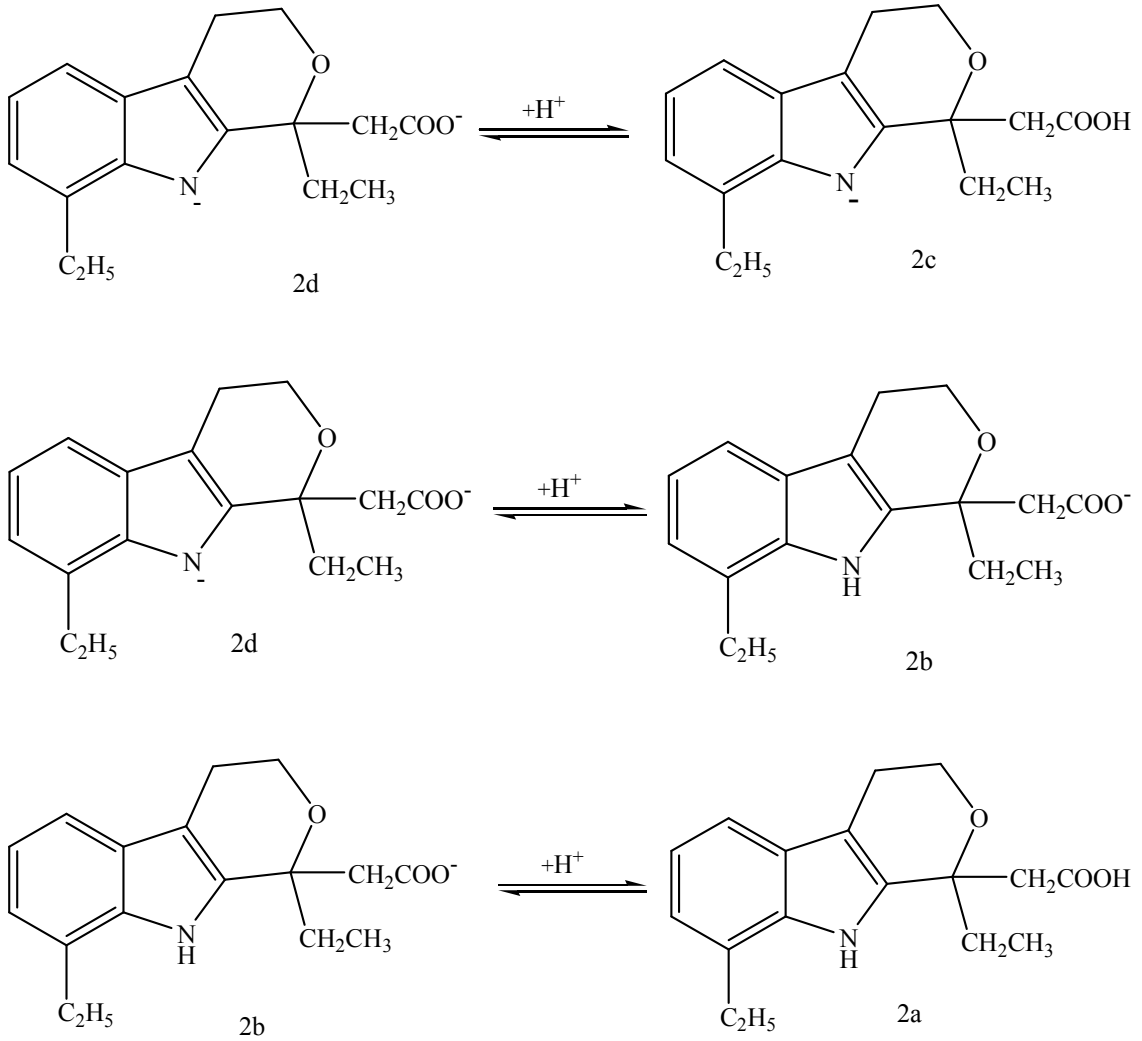
Ketoprofen için proton affinite değerlerine bakıldığında;



Bu iki reaksiyonun proton affiniteleri değerlerine bakıldığında 1b’den 1a’ ya olan reaksiyonda daha büyük olduğu görülür. Bu beklenen bir sonuçtur. 1b’de COO<sup>-</sup> grubundan dolayı eksi yüke sahip olması molekülün proton ilgisini artırır. 1b (deprotonlanmış molekül ) molekülü ana molekül 1a ( nötr molekül )’den daha güçlü bazdır. Etodolak için proton affinitelerine bakıldığında;







Bu dört reaksiyonun proton affiniteleri değerlerine bakıldığında 2d'den 2c'ye olan reaksiyonda daha büyük olduğu görülür. Bu beklenen bir sonuçtur. 2d ( azottan ve oksijenden deprotonlanmış ) molekülündeki amin grubu ve karboksil grubu eksi yüke sahiptir. Bu durum eksi yük yoğunluğunu arttırdığından proton ilgisini artırır dolayısıyla bazlığı en fazladır.

Bazlıkla nükleofiliklik ilişkilidir. Bir molekülün nükleofilikliği fazlaysa o kadar bazdır. Semi – empirik olarak bulunan E<sub>HOMO</sub> ve E<sub>LUMO</sub> değerlerinden nükleofilikliği hesaplanır.

**Çizelge 5.5.** CAChe gaz fazda AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarıyla hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  ve nükleofiliklik değerleri

Molekül	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	Nükleofiliklik ( $\eta$ )
<b>AM1</b>			
1a	-9,90946	-0,58540	-9,3241
1b	-4,48153	1,84195	-6,3235
1c	-13,48791	-5,94939	-7,5385
2a	-8,36921	-0,00884	-8,3781
2b	-4,61377	2,47257	-7,0863
2c	-3,54482	3,80659	-7,3514
2d	-0,96496	6,70822	-7,6732
<b>PM3</b>			
1a	-9,98858	-0,55928	-9,4293
1b	-4,43885	1,93209	-6,3709
1c	-13,57397	-6,15196	-7,4220
2a	-8,48657	-0,18518	-8,3014
2b	-4,45096	2,24312	-6,6941
2c	-3,55593	3,72317	-7,2791
2d	-1,06134	6,58255	-7,6439
<b>PM5</b>			
1a	-9,83451	-0,83953	-8,9950
1b	-5,15660	1,63595	-6,7926
1c	-13,31645	-5,79650	-7,5199
2a	-8,42331	-0,07095	-8,3524
2b	-5,22360	2,43235	-7,6560
2c	-3,70168	2,85271	-6,5544
2d	-1,19586	6,61986	-7,8157
<b>MNDO</b>			
1a	-9,68779	-0,31165	-9,3762
1b	-4,43675	2,01830	-6,4551
1c	-13,30209	-5,92583	-7,3763
2a	-8,59075	-0,27068	-8,3201
2b	-4,36057	2,06817	-6,4287
2c	-3,70439	3,67108	-7,3755
2d	-1,25363	6,33021	-7,5838

$$\eta = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$

Nükleofilik değerlerine ( Çizelge 5.5 ) bakıldığında proton affineriyle ( Çizelge 5.4 ) paralellik gösterdiği gözlenmiştir. Ketoprofen molekülünde; AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarında en büyük nükleofililik değerine 1b molekülü sahiptir ve proton affinitesiyle paralellik gözlenmiştir.

Etodolak molekülünde AM1, PM3 ve MNDO metotlarında nükleofililik değeri en fazla olan 2b molekülü; PM5 metodunda ise 2c molekülüdür. Paralellik olmadığı gözlemiştir.

Çalışmada kullanılan H<sub>2</sub>O ve H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> a ait sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 yarı deneysel yöntemlerle elde edilen  $\Delta H_f$  ve  $\Delta S$  değerleri ile  $\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$  eşitliği kullanılarak hesaplanan  $\Delta G_f$  değerleri Çizelge 5.6' da verilmiştir.

**Çizelge 5.6.** H<sub>2</sub>O ve H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> a ait CAChe sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 yarı deneysel yöntemleri ile elde edilen termodinamik veriler

Molekül	$\Delta H_f$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (cal.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_f$ ( kcal.mol <sup>-1</sup> )
<b>AM1</b>			
H <sub>2</sub> O	-64,39	45,09	-77,83
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	50,65	46,15	36,90
<b>PM3</b>			
H <sub>2</sub> O	-58,03	45,00	-71,44
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	67,39	46,01	53,68
<b>PM5</b>			
H <sub>2</sub> O	-59,47	44,99	-72,88
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	46,32	45,86	32,66

$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$  ( T = 298 K )

Çalışmada incelenen moleküllerin sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 yarı deneysel yöntemleri ile elde edilen termodinamik veriler  $\Delta H_f$  ve  $\Delta S$  değerleri ile  $\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$

eşitliği kullanılarak hesaplanan  $\Delta G_f$  değerleri Çizelge 5.7' de verilmiştir. Ayrıca çizelgede dipol moment değerleri de bulunmaktadır.

**Çizelge 5.7.** CAChe sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 metotları ile elde edilen termodinamik değerler

Molekül	$\Delta H_f$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S$ (cal.K <sup>-1</sup> .mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G_f$ ( kcal.mol <sup>-1</sup> )	Dipol sum, D
<b>AM1</b>				
1a	-91,153	135,4620	-131,521	6,670
1b	-174,393	125,3005	-211,7326	24,664
1c	28,152	134,0477	-11,7942	8,70
2a	-116,151	143,5986	-159,302	4,267
2b	-197,861	143,1875	-240,5309	22,327
2c	-191,928	139,9200	-233,6242	4,236
2d	-271,286	139,6723	-312,9084	16,924
<b>PM3</b>				
1a	-92,823	119,5057	-128,436	6,011
1b	-182,346	131,6315	-221,5722	25,096
1c	32,581	132,5377	-6,9152	9,673
2a	-122,205	151,0499	-167,218	4,640
2b	-209,839	135,5491	-250,2326	22,903
2c	-200,648	140,2919	-242,455	3,965
2d	-286,440	147,7599	-330,4725	18,053
<b>PM5</b>				
1a	-108,522	132,7463	-148,080	9,092
1b	-220,890	131,6841	-260,1319	27,060
1c	16,296	125,1279	-20,9921	9,525
2a	-136,250	147,8433	-180,307	5,083
2b	-246,866	146,8171	-330,192	24,463
2c	-219,119	140,3213	-260,3213	3,481
2d	-328,730	142,5009	-371,1953	19,653

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S \quad (T = 298 \text{ K})$$

Sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 yarı deneysel yöntemler ile elde edilen bu termodinamik verileri kullanarak  $\delta\Delta G_f(BH^+)$  değerleri [5.18] ve  $pK_a$  değerleri [5.20] formüllerinden hesaplanmıştır ( Çizelge 5.8 )

**Çizelge 5.8.** CAChe sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 metotları ile edilen değerler

Baz (B)	Konjuge asit (BH <sup>+</sup> )	$\delta\Delta G_f$ ( kkal.mol <sup>-1</sup> )	$pK_a$ (hes.)
<b>AM1</b>			
1a	1c	-5,067	-3,70
1b	1a	34,448	25,15
2d	2c	35,376	25,82
2c	2a	40,338	29,44
2d	2b	42,283	30,86
2b	2a	33,430	24,40
<b>PM3</b>			
1a	1c	3,529	2,58
1b	1a	31,914	23,29
2d	2c	37,032	27,03
2c	2a	49,813	36,36
2d	2b	44,810	32,71
2b	2a	42,040	30,68
<b>PM5</b>			
1a	1c	-21,368	-15,59
1b	1a	-6,332	-4,63
2d	2c	-4,540	-3,31
2c	2a	43,092	31,45
2d	2b	69,717	50,89
2b	2a	-44,165	-32,23

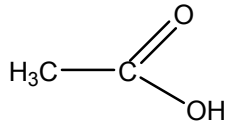
$$\delta\Delta G_f(BH^+) = [ \Delta G_f(B) + \Delta G_f(AH^+) ] - [ \Delta G_f(BH^+) + \Delta G_f(A) ]$$

$$pK_a(BH^+) = \delta\Delta G_f(BH^+) / 2,303.RT$$

İlaçların asit – baz özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında yakı bir ilişki bulunmaktadır. Çünkü ilacın asitlik ya da bazlık derecesi, o ilacı farklı pH değerlerine sahip kompartman zarlarından geçişinde etkili olmaktadır.

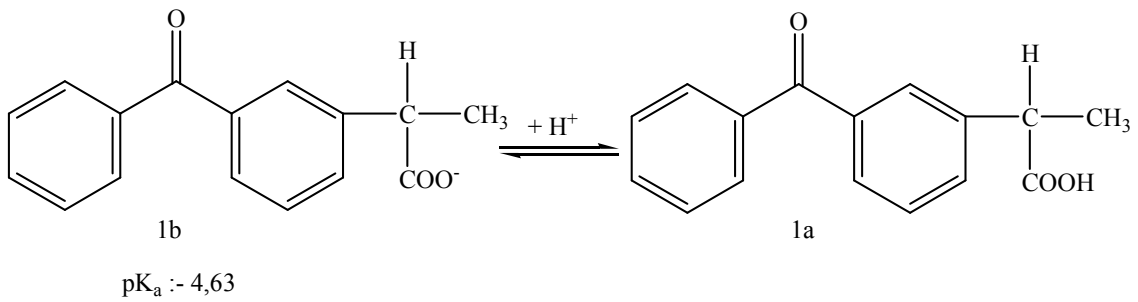
İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membranlardan geçişi, dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında asitlik sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH' ı ile ilişkilidir.

Ketoprofen molekülü, asetik asit türevidir. Deneysel  $pK_a$  değerleri bilinmemesine rağmen molekülü asetik asitin  $pK_a$ 'sıyla değerlendirilebilir. Asetik asitin  $pK_a$ ' sı 4,74' tür.



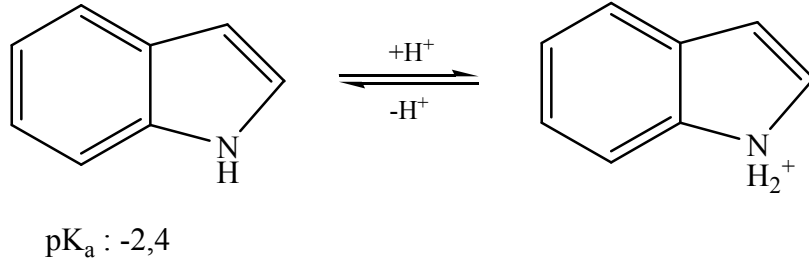
asetik asit  
 $pK_a$ : 4,74

Çizelge 5.8'e bakıldığında birinci molekül için PM5 metoduyla hesaplanan 1b'den 1a' ya proton alma reaksiyonunun  $pK_a$  değerinin -4,63 olduğu görülür. Bu değer kabul edilebilir bir değerdir. Bu proton alma yönündeki asitlik sabitidir. Proton verme yönündeki  $pK_a$  değeri ters işaretlisi olur.

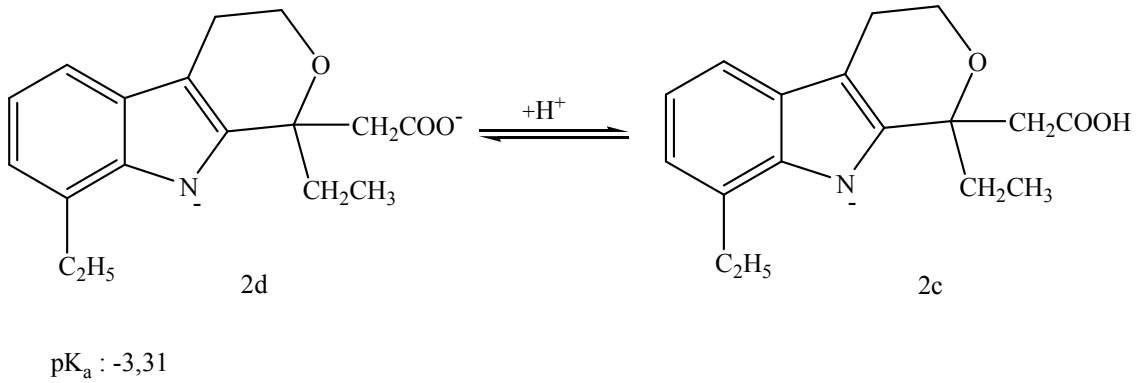


Asetik asit' in türevi olan molekülde  $pK_a$  değerinde asetik asit' e oranla bir azalma olmuştur. Bu da olası bir sonuçtur.

Etodolak molekülü, indol türevidir. Deneysel  $pK_a$  değerleri bilinmemesine rağmen molekülü indol molekülünün proton almış deneysel  $pK_a$ ' sıyla değerlendirebiliriz. İndol' un proton alma  $pK_a$  değeri -2,4' tür.



Çizelge 5.8'e bakıldığında birinci molekül için PM5 metoduyla hesaplanan 2d'den 2c' ya proton alma reaksiyonunun  $pK_a$  değerinin -3,31 olduğu görülür. Bu değer kabul edilebilir bir değerdir.



İndol türevi olan molekülde  $pK_a$  değerinde indol' e oranla azalma olmuştur. Bu da beklenen bir sonuçtur.

Bu moleküllerin 1b ve 2d formları aktif formlarıdır. Bu formların Na ve K tuzu şeklinde verilmesi ilacı daha aktif hale getirir. Metabolizma içerisinde bu formlarda olması beklenir.

Çalışmada sıvı fazda hesaplanan nükleofilik değerleri Çizelge 5.9' da verilmiş.

**Çizelge 5.9.** CAChe sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 metotlarıyla hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  ve nükleofiliklik değerleri

Molekül	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	Nükleofiliklik ( $\eta$ )
<b>AM1</b>			
1a	-9,94236	-0,76165	-9,1807
1b	-9,33927	-0,67235	-8,6669
1c	-10,31439	-2,39339	-7,9210
2a	-8,48595	-0,15330	-8,3327
2b	-8,37311	-0,04949	-8,3236
2c	-7,42248	0,51050	-7,9330
2d	-7,32511	0,60075	-7,9259
<b>PM3</b>			
1a	-9,97850	-0,58376	-9,3947
1b	-9,40631	-0,43941	-8,9669
1c	-10,32991	-2,48231	-7,8476
2a	-8,40557	-0,21141	-8,1942
2b	-8,32436	-0,12027	-8,2041
2c	-7,50092	0,42913	-8,0083
2d	-7,42218	0,50739	-7,9295
<b>PM5</b>			
1a	-9,89916	-1,1900	-8,7092
1b	-9,70548	-1,15406	-8,5514
1c	-10,17960	-2,27146	-7,9081
2a	-8,52529	-0,31300	-8,2123
2b	-8,46857	-0,10889	-8,3597
2c	-7,59278	-0,16287	-7,4299
2d	-7,54011	0,55591	-8,0906

$$\eta = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$

Çizelge 5.9' ye bakıldığında molekül 1 için nükleofiliklik değerlerinden AM1, PM3 ve PM5 metotlarıyla hesaplanan 1c molekülünün en fazla nükleofilikliği olduğu görülür. Molekül 2 için ise nükleofiliklik değerlerinden AM1 ve PM3' te 2d molekülünün PM5 metoduyla hesaplanan da ise 2c formunun nükleofilikliğinin fazla olduğu görülür. Bu değerlerle nükleofilisitenin bazlıklarıyla paralel olmadığı görülür.



## 6. KAYNAKLAR DİZİNİ

Albert, A., and Serjeant, "The Determination of Ionization Constant", Chapman and Hall Ltd., London, (1971).

Bevan, D.R., QSAR and Design, Virginia Polytechnic Institute and State University Blacksburg, USA.

Borman, S., Chem. Eng. News., 68, 20-23, (1993)

Brown, H.C., Daniel, O.H., Mc. and Hafliger, O., "Determination of Organic Structure by Physical Methods", Academic Press Newyork, Vol 1, (1955).

Bowden, K., Chem. Rev., 66, 199-, (1966).

Bowden, (1966), Schwazebach and Sulzburg, (1944), Deno, V., and Schhrirshesheim, (1955), Vates and Stevens, (1965), Hinmon and Long, (1964).

Bingham, R.C.C., Dewar, M.J.S. and Lo, D.C., J.Am. Chem. Soc., 97, 1285 (1975).

Cookson, R.F., Chem. Rev., 74, 5-, (1974).

Chilton, J., and Stenlake, J.B., Pharma. J., 14, 367-, (1962).

Coulson, C.A., ve Languet – Higgins, H.C., Pros. Roy. Csoc. A.b, 192, 16-, (1947).

Campbell, M.M., Cosford, N.D.P., Rae, D.R., Sainsburg, M., J.Chem.Sec. Perkin Trans 1,4, 765-770, (1991).

Çelik, İ., "Bazı 1,2,4-Triazin Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Teorik ve Deneysel Olarak İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, (2001).

Çele, A., Bazı 2-Aminotiyazollin-4-on Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Tayini, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, (2001).

**KAYNAKLAR DİZİNİ devamı**

Demirtaş, E., , Bazı Piridin N-Oksit Türevlerinin Asitlik-Bazlık Davranışlarının Teorik Olarak İncelenmesi, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens.. Yüksek Lisans Tezi, (2003)

Dewar, M.J.S., and Dougherty, R.C., The PMO Theory of Organic Chemistry, Plenum Pres, Newyork, (1975).

Dewar, M.J.S and Morita, T., J.Am. Chem. Soc., 99, 4899-, (1977).

Dalkara, S., Akgün, H., “Farmasötik Kimya”, Cilt I, Hacettepe, 578-581, (2000).

Ebbing, D.D., General Chemistry , 4<sup>th</sup> edt, Houghton Mifflin Compsny ,Boston (1993)

Ergenç, N., Gürsoy, A., ve Ateş, Ö., “Farmasotik Kimya Ders Kitabı”, 5-9, (1997).

Erdoğan, E., Bazı Tienil Ve Fenil Piridin Türevlerinin Asitlik Ve Bazlıkları Üzerine Kuantum Kimyasal Çalışmalar. Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri EnstitüsüYüksek Lisans Tezi (2003)

Elguero, J., Merzin, C., Katritzky, A.R. and Linda, P., “The Tautomerism of Heterocycles”, Supp.J.Adv. Heterocycl Chem., 1-655, Academic Pres, London, (1976).

Fleming, I., Frothier Orbital and Organic Chemical Reactions, Wiley, London, (1976).

Flaig, R. and Hartmann, H., Heterocycles, 45, 875-888, (1997).

Fuhner, H. and Neubauer, E., Arch. Exp.Path. Pharm., 56, 335-345, (1907).

Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V., Heterocyclic Chemistry, Cilt II, 416 – 420, (1998).

Gündüz T., Kalilalif Analiz Ders Kitabı. Bilge Yayıncılık (1993)

**KAYNAKLAR DİZİNİ devamı**

Hammett, L.P. and Deyrub, A.J., J. Amer. Chem., 54, 2721-, (1973).

Hansch, C., J. Chem. Ed., 51, 360-365, (1974).

Hansch, C., Acct. Chem. Res., 2, 232-239, (1969)

Hansch, C., McMclarin, J., Klein, T., and Langridge, R., Mol. Pharmacol. 27, 493-498. (1985).

Harrison, W.A., Hubbard, W.L. and Grahane, R.E., ChemiAbstracts, 78, 492-, (1973) .

Hammett, L.P., Physical Organic Chemistry, Reaction Rates, Equilibria and Mechanism, 2 nd Ed., Mc Graw-Hill, New York (1970).

Hansch, C., Leo, A. ve Taft, R.W., Chem. Rev., 91, 165-195, (1991).

Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T., Nature, 198, 178-180, (1962)

Hargittai, I., Hargittai, M., Experiments, calculation, computation: in a shifting balance, Journal of Molecular Structure (Theochem), 592, 1-6 (2002)

Hammond, G.S., J. Am. Chem. Soc., 77, 334-, (1975).

Hargittai, M., Schulz, A., Reffy B., Kolonits., J. Am. Chem. Soc., 123, 1149, (2001)

Hargittai, M., Reffy, B., Kolonits, M., Marsden, C.J., Heully J.B., J. Am. Chem. Soc., 119, 1042, (1997)

Johnson, C.D., The Hammett Equation, William Clowes & Sons Limited, London. (1973)

Katritzky, A.K., Handbook of Heterocyclic Chemistry, FRS., Pergamon Pres. (1985).

**KAYNAKLAR DİZİNİ devamı**

Katritzky, A.R. and Szafran, M.C., 179-191, (1989).

Katritzky, A.R. and Boulton, A.J., "The Tautomerism of Heterocycles Supp. 1 Academic pres, (1976).

Kaypak, N.P., "Bazı Inrazol Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin Teorik olarak İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir (2000).

Kaypak, N.P., "Bazı Biyolojik Aktif Heteroaromatik Moleküllerin Sentezleri Asitlik Sabitlerinin Deneysel ve Teorik Olarak Saptanma", Doktora Tezi, Eskişehir (2005).

Kalafatçioğlu, N., Bazı Alkil Süstitüe Piridin Türevlerinin Asitlik ve Bazlık Davranışlarının Teorik Olarak İncelenmesi, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens.. Yüksek Lisans Tezi (2005)

Kubinyl, H., Fortschr, Arzneimittelforsch. (Prog.Drug. Res.), 23, 97-198, (1979)

Kaplan, G.M.J., Frolov, A.N. and Eltsov, A.V., Zh. Org. Chim., 27, 1, 201-206, (1991) .

Katritzky, A.R., Karelson, M. and Harris, P.A., Heterocycles, 32, 329-,(1991)

Katritzky, A.R, and Lagowski, J.M., Adv. Heterocycl. Chem. I and 2 (1963).

Kumar, R., Wang, L., Wiebe, L., and Knaus, E.E., J.Med. Chem., 37, 497-, (1994).

Klopman, G., J.Am. Chem. Soc., 90, 223-, (1968). Klopman, G., In. Chemical Reactivity and Reaction Paths, New York, Chap. 4., (1974).

Lipnick, R.L., Trends Pharmacol Sci., 7. 161-164, (1986).

McMurry, j., Organic Chemistry 87, (1988).

Meyr,H.Arch.Exp.Path.Farm, 42, 109-118, (1899).

**KAYNAKLAR DİZİNİ devamı**

Nayak, A. and Misra, S.B., J.Indian Chem. Soc. 63, 11, 986-988, (1986).

Overton, E., Studien uber die Narkose, Zugleich ein Betirag zur allgemeinen Pharmokologie., G.Fischer, (1901).

Öğretim, C., ve DEMİRAYAK, Ş., “Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi”, TBAG., Proje Anadolu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Eskişehir, (1985).

Öğretim, C., “Değişik Pirilo (3,4-d) Piridoizin Türevlerinin Asitlik Sabitlerini Bulunması ve Değerlendirilmesi”, Eskişehir Devlet Mühendislik Mimarlık Akademisi, Doçentlik Tezi, Eskişehir, (1979).

Prey, P.A., Kokesh, F.D., and Westheimer, F.H., J.Am. Chem. Soc., 93, 7266 -7270, (1971).

Taurins, A. and Blaga, A., A., J. Heterocyclic Chemistry, 7, 1137-1141, (1970).

Solomons, T.W.G., Organic Chemistry, 6<sup>th</sup> ed., John Wiley&Sons, USA (1996)

Sakis, Y.G. and Al-azawe, S., Chem. Eng. Data., 18, 99-102, (1973).

Seydel, J.K., Mol. Pharmacol., 2, 259-265, (1966).

Simchen, G., Chem. Ben., 103, 398-, (1993).

Steward, J.J.P., J.Champ.Chem., 10, 209-221, (1989).

Schaefer III, ,Computers and molecular quantum mechanics, 1965-2001, a personal perspective, J.Mol.Struc.(Theochem), 573,129-137 (2001)

Speranza, M., Adv.Het.Chem., 40, 25-, (1985).

**KAYNAKLAR DİZİNİ devamı**

Tunalı, N.K. ve Özkar, S., Anorganik Kimya, Gazi Üniversitesi Yayınları, (1993).

Uyar, T., Organic Chemistry, 87, (1988)

Vernin, G., Lebreton, M.A., Dou, H.J.M. and Metzger, J., Tetrahedron, 30, 4171-4180, (1974).

Vernin, G. and Metzger, J., J. De Chimie Physique, 71, 865-870, (1974)

Yarlıgan. S., Bazı Piridazinon Türevleri Üzerinde Sentetik Deneysel Ve Teorik Çalışmalar, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens., Doktora Tezi (2001)

Yates and Stevens., J.B.Canad, J. Chem. 529, 43-, (1965).

Zor, D.L., Temel Organik Kimya, Anadolu Üniversitesi Fen – Edebiyat Fakültesi, Eskişehir, (1988).