

Bazı Sübstitüe 1-Metilimidazol Türevlerinin Asitlik-Bazlık Davranışları Üzerine
Teorik Çalışmalar

Zeynep Fırat

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos 2010

Theoretical Studies On Acidity–Basicity Behaviours Of Some Substituted
1-Methylimidazole Derivatives

Zeynep Frat

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

August 2010

Bazı Süstitüe 1-Metilimidazol Türevlerinin Asitlik-Bazlık Davranışları Üzerine
Teorik Çalışmalar

Zeynep Fırat

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Analitik Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Erol Açikkalp

Ağustos 2010

ÖZET

Bu çalışmada, 2, 4 ve 5 konumlarından metil, flor, nitro bağlı bazı 1-Metilimidazol türevlerinin asitlik-bazlık davranışları araştırılmıştır.

Moleküllerin pK_a değerleri, en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) enerjileri, en düşük boş moleküler orbital (LUMO) enerjileri, enerji farkları (ΔE), dipol momentleri (μ) ve azot atomu üzerindeki yükleri (q_N); yarı deneysel PM6, ab-initio HF/6-311++G(d,p) ve DFT B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemleri kullanılarak hesaplanmıştır. Her üç yöntemle yapılan hesaplamalardan elde edilen teorik asitlik sabiti değerleri literatürdeki mevcut deneysel sonuçlarla karşılaştırılmıştır.

Hesaplanan asitlik sabiti değerleri, deneysel değerlere karşı grafiğe geçirilerek korelasyon katsayısı değerleri belirlenmiştir. Bu çalışmada hesaplanan teorik verilerin, deneysel sonuçları desteklediği bulunmuştur. Teorik hesaplamalar, deneysel pK_a sonuçlarına en yakın değerlerin DFT B3LYP/6-311++G(d,p) yöntemi ile yapılan hesaplamalardan elde edildiğini göstermiştir.

Ayrıca MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon), SPARC v4,5 (SPARC 2009) ve ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) programlarında da bu moleküllerin pK_a değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar, hem literatürdeki deneysel verilerle, hem de kuantum kimyasal yöntemlerle (DFT, HF, PM6) hesaplanan pK_a 'larla karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1-Metilimidazol türevleri, asitlik-bazlık, kuantum kimyasal hesaplamalar

SUMMARY

In this study, acidity-basicity behaviour of some 2, 4 and 5 methyl, fluoro and nitro substituted 1-Methylimidazole derivatives were investigated theoretically.

pK_a values, proton affinities (PA), highest occupied molecular orbital (HOMO) energies, lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) energies, energy gaps (ΔE), dipole moments (μ) and charges on nitrogen atoms (q_N) of the studied molecules were calculated by using semi-empirical (PM6), ab-initio HF/6-311++G(d,p) and DFT B3LYP/6-311++G(d,p) methods. Theoretical acidity constant values obtained from these three methods were compared with the experimental results available in the literature.

Correlation coefficient values were determined by using calculated acidity constants and experimental values. It was found that theoretical data calculated in this work supported the experimental results. Theoretical calculations, showed that the results of DFT/6-311++G(d,p) method were the most consistent values to the experimental pK_a 's.

Furthermore, pK_a values of these molecules were calculated by using also MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon), SPARC v4,5 (SPARC 2009) and ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) programs. These results were compared with not only the experimental data in the literature, but also quantum chemical methods (DFT, HF, PM6) pK_a s.

Keywords: 1-Methylimidazole derivatives, acidity–basicity, quantum chemical calculations

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarımnda beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan, danıőmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Erol AÇIKKALP'e ve tez çalıőmam süresince sorunların aőılmasında bana yol gösterip yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER'e teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarımdaki katkılarından dolayı, hocam Sayın Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Taner ARSLAN'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Necmettin CANER'e de teşekkür ederim.

Ayrıca her konuda destekleriyle yanımda olan aileme içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

| | |
|---|--------------|
| ÖZET | v |
| SUMMARY | vi |
| TEŞEKKÜR | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | xviii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ..... | xx |
| | |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| | |
| 2. HETEROSİKLİK AROMATİK BİLEŞİKLER..... | 3 |
| 2.1. İmidazolün Genel Özellikleri..... | 8 |
| 2.1.1. İmidazol ve türevlerinin elde edilmesi | 13 |
| 2.1.2. İmidazolün reaksiyonları..... | 16 |
| 2.1.2.1. İmidazolün elektrofillere karşı davranışı..... | 17 |
| 2.1.2.2. İmidazolün nükleofillere karşı davranışı | 18 |
| 2.1.3. İmidazol ve önemli türevleri | 21 |
| | |
| 3. ASİT VE BAZLAR..... | 30 |
| 3.1. Arrhenius Tanımı | 30 |
| 3.2. Brønsted-Lowry Kuramı | 32 |
| 3.3. Lewis Tanımı | 34 |
| 3.4. Lux-Flood Asit-Baz Tanımı..... | 36 |
| 3.5. Usanovich Tanımı | 37 |
| 3.6. Moleküler Orbitali Kuramında Asit-Baz Tanımı..... | 37 |
| 3.7. Asit-Baz Etkileşmelerinin Ölçülmesi..... | 38 |
| 3.7.1. Termodinamik ölçümler | 39 |
| 3.7.2. Proton ilgisi | 41 |

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

| | |
|---|-----------|
| 3.8. Asitlerin ve Bazların Kuvvetleri | 41 |
| 3.8.1. Asitlik sabiti, K_a | 42 |
| 3.8.2. Asitlik ve pK_a | 43 |
| 3.9. pK_a Üzerine Etki Eden Faktörler | 44 |
| 3.9.1. Elektronegativite ve polarizabilitenin asit-bazlığa etkisi | 44 |
| 3.9.2. İyon büyüklüğü ve asit-bazlık | 45 |
| 3.9.3. Melezleşmenin etkisi ve asitlik-bazlık | 47 |
| 3.9.4. İndüktif etki ve asitlik-bazlık | 49 |
| 3.9.5. Rezonans etki ve asitlik-bazlık | 51 |
| 3.9.6. Sterik etkiler ve asitlik-bazlık | 54 |
| 3.9.7. Çözücünün asitlik-bazlık üzerine etkisi | 56 |
| 3.10. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları | 56 |
| 4. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ | 57 |
| 4.1. Kuantum Mekanikliği | 58 |
| 4.2. Moleküler Orbital Teorisi | 62 |
| 4.2.1. LCAO (Linear combination of atomic orbitals) yöntemi | 63 |
| 4.2.2. Hidrojen molekülü | 64 |
| 4.3. Moleküler Mekanik Yöntemi | 69 |
| 4.4. Kuantum Kimyasına Dayalı Yöntemler | 70 |
| 4.4.1. Yarı-deneysel yöntemler | 71 |
| 4.4.2. Ab initio yöntemleri | 73 |
| 4.4.3. Hartree-Fock (HF) yöntemi | 74 |
| 4.4.4. Elektron korelasyonu | 76 |
| 4.4.4.1. Møller–Plesset pertürbasyon teorisi (Møller-Plesset perturbation theory; MPn) | 77 |

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

| | |
|--|-----------|
| 4.4.4.2. Konfigürasyon etkileşimi (Configuration interaction; CI) | 77 |
| 4.4.4.3. Çoklu-konfigürasyonlu uyumlu alan (Multi-configuration self-consistent field; MCSCF) | 78 |
| 4.4.5. DFT (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi) | 78 |
| 4.4.6. Temel setler | 80 |
| 4.4.7. Kuantum kimyasal parametreler | 81 |
| 4.4.7.1. Atomik yükler | 81 |
| 4.4.7.2. Moleküler orbital enerjileri | 82 |
| 4.4.7.3. Dipol moment | 84 |
| 4.4.7.4. Enerji | 84 |
| 4.5. Online Hesaplama Programları | 84 |
| 5. MATERYAL VE METOD | 86 |
| 6. HESAPLAMALAR VE BULGULAR | 91 |
| 6.1. PM6 Yöntemiyle Yapılan Hesaplama Sonuçları | 91 |
| 6.1.1. Su fazında PM6 yarı-deneysel yöntemiyle asitlik sabitlerinin bulunması | 93 |
| 6.1.2. Termokinetik parametreler (ΔG_f ve ΔH_f) kullanılarak hesaplanan pK _a değerleri ve proton afiniteleri | 94 |
| 6.1.3. Termodinamik parametreler (ΔG ve ΔH) kullanılarak hesaplanan pK _a değerleri | 100 |
| 6.2. DFT ve HF Yöntemleri ile Yapılan Hesaplama Sonuçları | 105 |
| 6.2.1. DFT Yöntemiyle yapılan hesaplama sonuçları | 106 |
| 6.2.2. HF Yöntemiyle yapılan hesaplama sonuçları | 113 |

İÇİNDEKİLER (devam)**Sayfa**

| | |
|--|------------|
| 6.3. SPARC, ALOGPs, Marvin Programları ile Hesaplanan pK_a ve Deneysel pK_a Değerlerinin Karşılaştırılması | 120 |
| 7. SONUÇLAR VE TARTIŞMA | 123 |
| 7.1. PM6, DFT ve HF Yöntemleriyle Elde Edilen pK_a Sonuçlarının Yorumlanması | 124 |
| 7.2. PM6, DFT ve HF Yöntemleriyle Elde Edilen Proton Afinitesi Sonuçlarının Yorumlanması | 125 |
| 7.3. PM6, DFT ve HF Yöntemleriyle Elde Edilen ΔE ve q_N Değerlerinin Yorumlanması | 126 |
| 7.4. SPARC, ALOGPs ve Marvin Yöntemleriyle Elde Edilen pK_a Değerlerinin Yorumlanması | 128 |
| 7.5. Genel Yorum | 132 |
| 8. KAYNAKLAR DİZİNİ | 134 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 2.1 6 elektronlu bazı hetero-aromatik bileşikler | 3 |
| 2.2 Benzen ve piridinin elektronik yapısı | 4 |
| 2.3 Siklopentadienil anyonu ve pirolün elektronik yapısı | 4 |
| 2.4 Piridinin orbitallerindeki elektron dizilişi | 5 |
| 2.5 Pirolün orbitallerindeki elektron dizilişi | 6 |
| 2.6 Diazollerin oluşumu | 7 |
| 2.7 İki azotlu diazoller | 7 |
| 2.8 1,3-azoller ve özellikleri | 8 |
| 2.9 Pirol ve piridin tipi azot atomları içeren imidazol halkası | 9 |
| 2.10 İmidazolde bağlanma | 9 |
| 2.11 İmidazolün protonlanması | 10 |
| 2.12 İmidazolün bazı rezonans yapıları | 11 |
| 2.13 İmidazolün tautomerik şekilleri | 11 |
| 2.14 Asimetrik imidazollerde tautomerizm | 12 |
| 2.15. İmidazolün indirgenmiş formları | 13 |
| 2.16 İmidazol türevlerinden lophine | 13 |
| 2.17 α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol türevlerinin sentezlenmesi | 14 |
| 2.18 α -Halojenoketonlardan imidazol türevlerinin sentezlenmesi | 14 |
| 2.19 α -Aminoketonlardan imidazol türevlerinin sentezlenmesi | 15 |
| 2.20 İmidazolün yüksek verimle sentezlenmesi | 15 |
| 2.21 1-Metilimidazolün elde edilmesi | 16 |
| 2.22 İmidazolün reaktivitesini sağlayan pirol ve piridin tipi azotlarının gösterimi | 16 |
| 2.23 İmidazoldeki piridin tipi azota elektrofil bağlanması | 17 |
| 2.24 Protonun N-3 azotuna bağlanması ve tautomerik dönüşümün gösterilmesi | 17 |
| 2.25 İmidazolün karbon atomlarına elektrofil bağlanması | 18 |
| 2.26 İmidazolün C-2 pozisyonunda nükleofilik atağın gösterimi | 19 |
| 2.27 Karbon atomu üzerine nükleofilik atak | 19 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 2.28 Hidrojen üzerinde nükleofilik atak; NH'ın deprotonasyonu (imidazolün asitliği) | 20 |
| 2.29 C-2'nin deprotonasyonu | 20 |
| 2.30 Benzimidazol | 21 |
| 2.31 2-Alkilbenzimidazolün sentezlenmesi | 22 |
| 2.32 Benzimidazolün sentezlenmesi | 22 |
| 2.33 Histidin..... | 23 |
| 2.34 Histidinin dekarboksilasyonu ile histamin elde edilmesi | 24 |
| 2.35 Purin..... | 25 |
| 2.36 Adenin ve guanin | 25 |
| 2.37 Ürik asit ve ksantin | 26 |
| 2.38 a) Kafein, b) Teobromin, c) Teofilin | 26 |
| 2.39 İmidazol halkasının indirgenmiş formu; biotin | 27 |
| 2.40 Azomisin (2-Nitroimidazol) | 28 |
| 2.41 Klotrimazol | 29 |
| 2.42 Metromidazol..... | 29 |
| 3.1 Eten, eten ve etanın asitlik sabitleri | 48 |
| 3.2 Asetik asit ve etanolün asitlik sabitleri ve serbest enerji değişimleri | 51 |
| 3.3 Asetik asit ve asetat iyonunun rezonans yapıları | 52 |
| 3.4 N,N-Dimetil anilin ve N,N-Dimetil-o-toluidinin bazlığı..... | 55 |
| 3.5 Sterik etkinin gösterimi..... | 55 |
| 4.1 Çekirdekler arası uzaklığın bir fonksiyonu olarak hidrojen molekülünün potansiyel enerjisi | 65 |
| 4.2 Aynı faz işaretli iki hidrojen 1s AO'ünün örtüşerek bir bağlayıcı MO oluşturması .. | 66 |
| 4.3 Zıt faz işaretli iki hidrojen 1s AO'ünün örtüşerek bir karşıt bağlayıcı MO oluşturması | 67 |
| 4.4 Hidrojen molekülü için enerji şeması | 68 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.5 RHF dalga fonksiyonları; ($\Psi_1\alpha$) ($\Psi_1\beta$) ($\Psi_2\alpha$) ($\Psi_2\beta$) ($\Psi_3\alpha$) için elektron konfigürasyon diyagramı | 75 |
| 4.6 UHF dalga fonksiyonları; ($\Psi_1^{\alpha\alpha}$) ($\Psi_1^{\beta\beta}$) ($\Psi_2^{\alpha\alpha}$) ($\Psi_2^{\beta\beta}$) ($\Psi_3^{\alpha\alpha}$) için elektron konfigürasyon diyagramı | 76 |
| 4.7 HOMO-LUMO aralıkları..... | 82 |
| 5.1 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için protonlanma şeması | 87 |
| 5.2 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin literatürden alınan deneysel pK_a değerleri .. | 90 |
| 6.1 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔE korelasyonu | 92 |
| 6.2 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan q_N korelasyonu..... | 92 |
| 6.3 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu..... | 96 |
| 6.4 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve PM6 yöntemiyle hesaplanan proton afinitesi korelasyonu | 97 |
| 6.5 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu | 99 |
| 6.6 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu | 99 |
| 6.7 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu | 100 |
| 6.8 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu..... | 102 |
| 6.9 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu | 103 |
| 6.10 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu..... | 104 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 6.11 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu..... | 104 |
| 6.12 Gaz ve sıvı faz arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisi..... | 105 |
| 6.13 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle gaz fazında hesaplanan ΔE korelasyonu | 107 |
| 6.14 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile DFT yöntemiyle su fazında hesaplanan ΔE korelasyonu | 107 |
| 6.15 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle gaz fazında hesaplanan q_N korelasyonu | 108 |
| 6.16 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile DFT yöntemiyle su fazında hesaplanan q_N korelasyonu | 108 |
| 6.17 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 110 |
| 6.18 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle gaz fazında hesaplanan proton afinitesi korelasyonu | 111 |
| 6.19 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ve DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 112 |
| 6.20 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 112 |
| 6.21 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 113 |
| 6.22 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle gaz fazında hesaplanan ΔE korelasyonu | 114 |
| 6.23 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle su fazında hesaplanan ΔE korelasyonu | 114 |
| 6.24 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle gaz fazında hesaplanan q_N korelasyonu | 115 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 6.25 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle su fazında hesaplanan q_N korelasyonu | 115 |
| 6.26 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 117 |
| 6.27 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle gaz fazında hesaplanan proton afinitesi korelasyonu | 118 |
| 6.28 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 119 |
| 6.29 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 119 |
| 6.30 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu | 120 |
| 6.31 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile SPARC programıyla hesaplanan pK_a korelasyonu | 121 |
| 6.32 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a korelasyonu | 121 |
| 6.33 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile Marvin programıyla hesaplanan pK_a korelasyonu | 122 |
| 7.1 İncelenen 1-Metilimidazol ve türevlerinin literatürden alınan deneysel pK_a değerleri ve artan asitlik-azalan bazlık sıralaması | 123 |
| 7.2 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için hesaplanan pK_a 'lar ile deneysel pK_a 'lar arasındaki korelasyonların yöntemlere göre kıyaslanması | 125 |
| 7.3 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için hesaplanan PA'lar ile deneysel pK_a 'lar arasındaki korelasyonların yöntemlere göre kıyaslanması | 126 |
| 7.4 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için deneysel pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'lar arasındaki korelasyonların kıyaslanması | 129 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|---------------------|
| 7.5 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için PM6 ile hesaplanan pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'lar arasındaki korelasyonların kıyaslanması..... | 130 |
| 7.6 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için DFT ile hesaplanan pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'ların korelasyonlarının kıyaslanması | 131 |
| 7.7 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için HF ile hesaplanan pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'ların korelasyonlarının kıyaslanması. | 132 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.1 Elektron çeken ve elektron veren süstitüentler | 50 |
| 3.2 İndüktif ve rezonans yolla elektron salan ve çeken gruplar..... | 53 |
| 5.1 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin molekül yapıları | 88-89 |
| 6.1 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, ΔE , μ ve q_N değerleri | 91 |
| 6.2 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH_f , ΔS , ΔG_f değerleri | 95 |
| 6.3 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen $\delta\Delta G_f$, pK_a değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri | 96 |
| 6.4 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH_f , PA değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri | 97 |
| 6.5 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve PM6 ile hesaplanan termokinetik pK_a değerleri | 98 |
| 6.6 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , ΔS , ΔG değerleri | 101 |
| 6.7 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen $\delta\Delta G$, pK_a değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri | 102 |
| 6.8 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve PM6 ile hesaplanan termodinamik pK_a değerleri..... | 103 |
| 6.9 Gaz ve su fazında DFT yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, ΔE , μ ve q_N değerleri | 106 |
| 6.10 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için DFT de hesaplanmış serbest enerji ve çözünme serbest enerji değerleri | 109 |
| 6.11 Gaz fazında DFT yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , PA değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri..... | 110 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 6.12 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve DFT ile hesaplanan pK_a değerleri..... | 111 |
| 6.13 Gaz ve su fazında HF yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, ΔE , μ ve q_N değerleri..... | 113 |
| 6.14 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için HF da hesaplanmış serbest enerji ve çözünme serbest enerjisi değerleri..... | 116 |
| 6.15 Gaz fazında HF yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , PA değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri..... | 117 |
| 6.16 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve HF ile hesaplanan pK_a değerleri | 118 |
| 6.17 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri..... | 120 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| <u>Simgeler</u> | <u>Açıklama</u> |
|------------------------|------------------------|
| °C | Santigrat derece |
| Å | Angstrom |
| cal | Kalori |
| K | Kelvin sıcaklık birimi |
| kcal | Kilokalori |
| kJ | Kilojoule |
| K _{su} | Suyun denge sabiti |
| ln | Doğal logaritma |
| log | Logaritma |
| M | Molarite |
| mg | Miligram |
| T | Sıcaklık (K, °C) |
| α | Alfa |
| β | Beta |
| π | Pi |
| σ | Sigma |
| φ | Fi |
| Ψ | Pisi |

Kısaltmalar **Açıklama**

| | |
|-------|-------------------------------------|
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| et al | Ve diğerleri |
| IR | Infrared |
| MOPAC | Molecular orbital PACKage |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)**Kısaltmalar Açıklama**

| | |
|--------|---|
| QSAR | Quantitative structure-activity relationship |
| RNA | Ribonükleik asit |
| SPARC | SPARC performs automated reasoning in chemistry |
| UV | Ultraviyole |
| vb. | Ve benzerleri |
| VCCLAB | Virtual computational chemistry laboratory |
| vd. | Ve diğerleri |

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Gün geçtikçe dünyamız molekül dünyası olarak algılanmaktadır. Bilinen moleküllerin çoğu heterosiklidir ve bu heterosiklik bileşikler başlıca; biyokimya, ilaç kimyası, boya sanayi ve fotoğrafçılık alanında kullanılmaktadır. Polimerler, yapıştırıcılar ve moleküler mühendislik gibi pek çok alanda da önemi gittikçe artmaktadır (Gupta, et al., 1999).

Birçok heterosiklik bileşik bitkiler ve hayvanlar tarafından biyosentez edilir; böylece biyolojik aktivite gösterir. Milyonlarca yıldır yoğun evrimsel baskı altında kalan bu organizmalara metabolitleri avantaj sağlamaktadır. Örneğin, yırtıcı hayvanlardan korunmada toksinler olarak, çiftlerin eşlerini çekmelerinde ya da böceklerin polen taşımalarında renklendirici ajan olarak kullanılırlar. Kandaki “hem” türevleri ve fotosentez için zorunlu olan klorofil gibi bazı heterosiklik bileşikler yaşam için önemlidir. Benzer şekilde DNA ve RNA da bulunan baz çiftleri de heterosiklidir. Kot kumaşların boyanmasında kullanılan bitkisel kaynaklı boyar madde olan indigo mavisi de doğal bir heterosiklik bileşiktir. Sadece tıpta değil, aynı zamanda insanlar için bilinen birçok diğer aktivitede de büyük önemi olan doğal ve sentetik binlerce heterosiklik bileşik vardır (Sainsbury, 2002).

Bilgisayar kullanılarak yapılan hesaplamalar, araştırmacılara, teorik veya deneysel yöntemler kullanılarak çözümü zor olan çalışmalarını yapmaları için inanılmaz olanaklar sağlar. Bu hesaplama yöntemleri, yeni maddelerin sentez öncesi tasarımında veya çalışılması zor olan (toksisitesinden, maliyetin yüksek olmasından veya kısa ömürlü olmasından dolayı) kimyasal bileşiklerle yapılan çalışmalarda kullanılabilir. Bilgisayarlı hesaplama modelleri, bilgisayarlardaki ve sayısal hesaplama teorilerindeki sürekli gelişmelerle paralel olarak madde bilimlerinde önem kazanmıştır. Kesin

sonuçlar, oldukça büyük ve kompleks sistemler için bile makul zaman içinde elde edilebilir (Sillanpa, et al., 2008).

Bu alışmada; ChemOffice, Gaussian 03, GaussView, MOPAC 2009, MarvinSketch v5.3.1, SPARC v4.5 ve ALOGPs v2.1 programları kullanılarak 1-Metilimidazol ve türevlerinin asitlik-bazlık davranışları incelenmiştir.

BÖLÜM 2

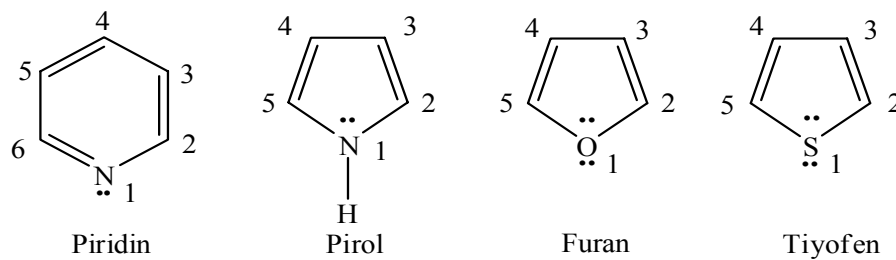
HETEROSİKLİK AROMATİK BİLEŞİKLER

Organik bileşiklerden bazıları, üç veya daha fazla atomun birbirleriyle bağlanmasından meydana gelmiş bir halka sistemine sahiptirler. Böyle bileşiklere halkalı bileşikler veya siklik bileşikler adı verilmiştir.

Halkayı teşkil eden bütün atomlar yalnız karbon atomlarından oluşmuşsa, böyle bileşiklere karbosiklik bileşikler veya homosiklik bileşikler denir (Ün, 1977).

Halka üzerinde karbon atomundan başka elementlerin de bulunduğu halkalı bileşiklere ise heterosiklik bileşikler denir. Heterosiklik moleküllere doğada sıkça rastlanır. Heterosiklik bileşiklerden, halka üzerinde; azot, oksijen veya kükürt içerenleri çok yaygındır (Solomon and Fryhle, 2002).

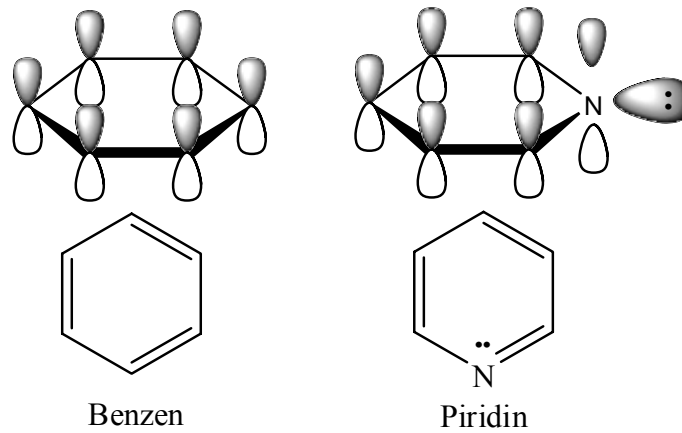
Eğer tek halkalı çift bağ elektronları (halkadaki atomun ortaklanmamış elektron çifti veya çiftleri de hesaba katılmak üzere) $4n+2$ kuralına uyuyorsa bunlara hetero-aromatik bileşikler denir. Şekil 2.1'de; piridin, pirol, furan ve tiyofen örnek olarak verilmiştir (Tüzün, 1996).



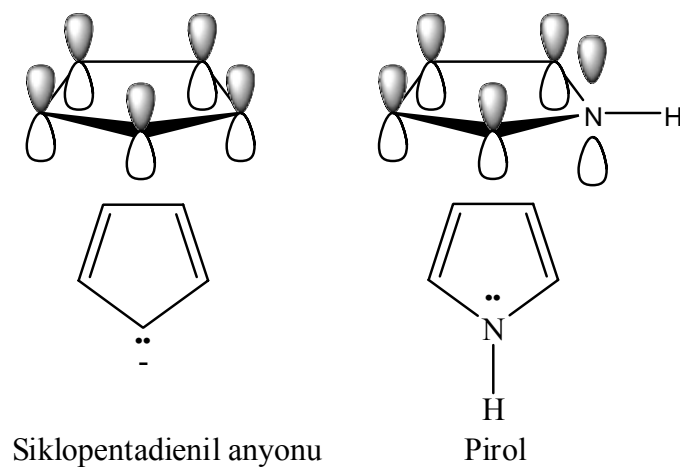
Şekil 2.1 6 elektronlu bazı hetero-aromatik bileşikler (Solomon and Fryhle, 2002)

Pek çok doymamış heterosiklik bileşik aromatik olarak tanımlanır ve bazıları benzene ve türevlerine oldukça benzer (Sainsbury, 2002).

Piridinin yapısı, elektronik olarak benzene (Şekil 2.2); pirol, furan ve tiyofenin yapıları ise siklopentadienil anyonuna (Şekil 2.3) benzer (Solomon and Fryhle, 2002).

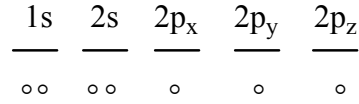


Şekil 2.2 Benzen ve piridin elektronik yapısı

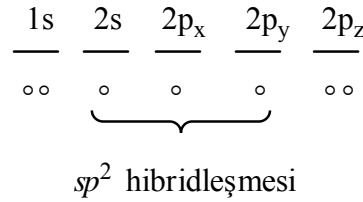


Şekil 2.3 Siklopentadienil anyonu ve pirolün elektronik yapısı
(<http://science.uvu.edu/ochem/index.php/alphabetical/a-b/aromatic/>)

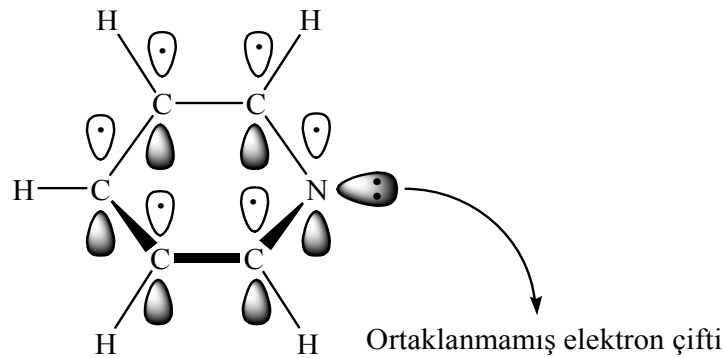
Piridin ve pirolün moleküllerindeki azot atomları sp^2 hibridleşmiştir (Solomon and Fryhle, 2002). Azot atomunun elektronik konfigürasyonu şöyledir:



Atomun uyarılmış halinin elektronik konfigürasyonu şöyledir (Ün, 1977):

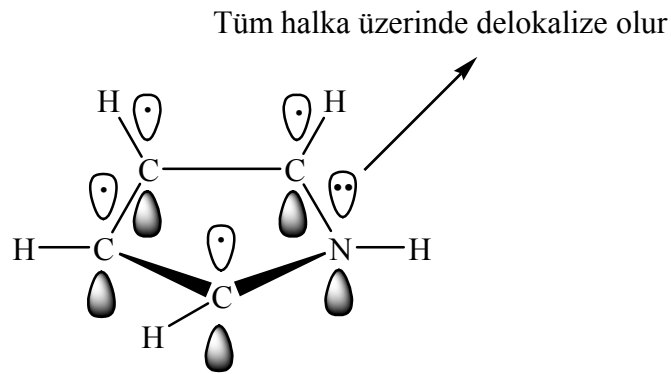


Piridinde sp^2 hibridleşmiş azot atomu, bağ elektronlarından birini π sistemine verir. Bu elektron ve beş karbon atomunun her birisinden gelen birer elektron piridin elektron sayısını benzende olduğu gibi altıya tamamlarlar. Piridinde azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış iki elektron, halkadaki atomlarla aynı düzlemde bulunan sp^2 orbitalindedir. Bu sp^2 orbitali halkadaki p orbitalleriyle örtüşmez. Azot atomunun ortaklanmamış elektron çifti π sisteminin bir parçası değildir (Şekil 2.4) ve bu elektronlar piridine zayıf baz özelliği kazandırır (Solomon and Fryhle, 2002).



Şekil 2.4 Piridin orbitallerindeki elektron dizilişi (Hart, et al., 1998)

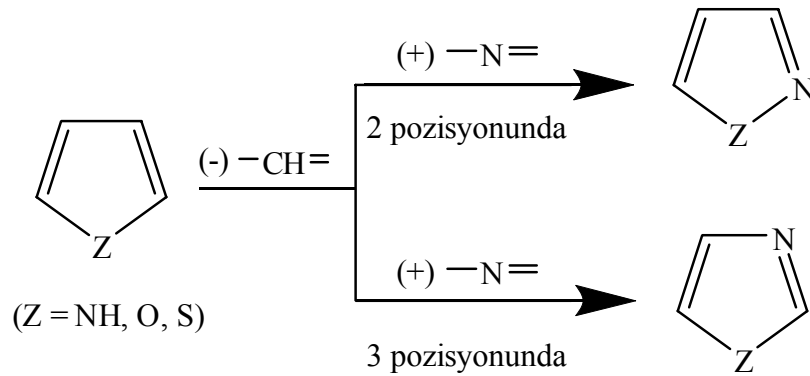
Pirolde, elektronlar farklı şekilde düzenlenmiştir. Pirol halkasının karbon atomları dört elektronla katkıda bulunduğu için, sp^2 hibridleşmiş azot atomu üzerindeki iki elektronun da katkısıyla aromatik altı elektronlu yapıya ulaşır. Bu elektronlar aromatik yapının bir parçası olduğu için, proton almada kullanılmaz (Şekil 2.5). Bu bakımdan, sulu çözeltilerde pirol yeterli derecede bazik özellik göstermez (Solomon and Fryhle, 2002).



Şekil 2.5 Pirolün orbitallerindeki elektron dizilişi (Hart, et al., 1998)

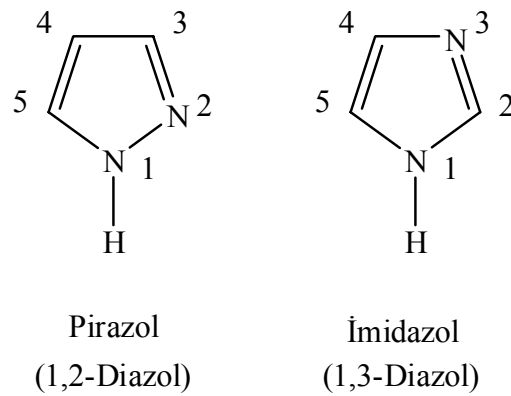
Beş ve altı üyeli aromatik heterosiklikler arasındaki önemli fark şudur; beş üyeli heterosikliklerde heteroatom aromatik 6π sistemine iki elektronla katkıda bulunurken, altı üyeli heterosikliklerde heteroatom bu sisteme yalnız bir elektronla katkıda bulunur (Hart, et al., 1998).

Beşli halkada iki hetero-atom bulunan bileşiklere diazoller denir. Bunlara azol denmesinin nedeni, hetero-atomlardan en az birinin azot olmasıdır. Eğer azometin azotu ($-N=$) -2 pozisyonuna girerse 1,2-azoller (pirazol, izoksazol, izotiyazol), -3 pozisyonuna girerse 1,3-azoller (imidazol, oksazol, tiyazol) (Şekil 2.6) oluşur (Tüzün, 1996; Gupta, et al., 1999).



Şekil 2.6 Diazollerin oluşumu (Gupta, et al., 1999)

Piroldeki bir α -CH yerine bir azometin azotu $-N=$ girmesiyle pirazolün ve bir β -CH yerine bir azometin azotu girmesiyle de imidazolün türediği (Şekil 2.7) düşünülebilir (İkizler, 1985).



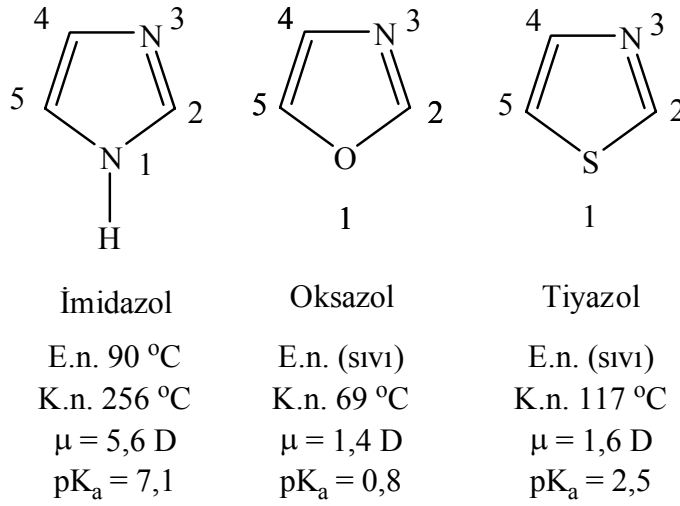
Şekil 2.7 İki azotlu diazoller (Tüzün, 1996)

Pirazolde ve imidazolde halka karbon atomlarının ve H atomunun bağlı olduğu N-1'in durumu, tamamen, piroldeki karbon atomlarının ve azotun elektronik durumu

gibidir. Pirazoldeki N-2 ve imidazoldeki N-3'ün elektronik durumu ise piridin azotundaki gibidir (İkizler, 1985).

2.1. İmidazolün Genel Özellikleri

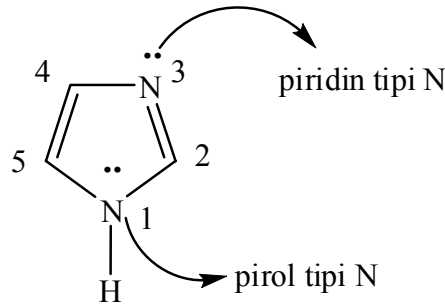
İmidazolün diğer 1,3-azoller ile karşılaştırılması Şekil 2.8'de verilmiştir:



Şekil 2.8 1,3-azoller ve özellikleri

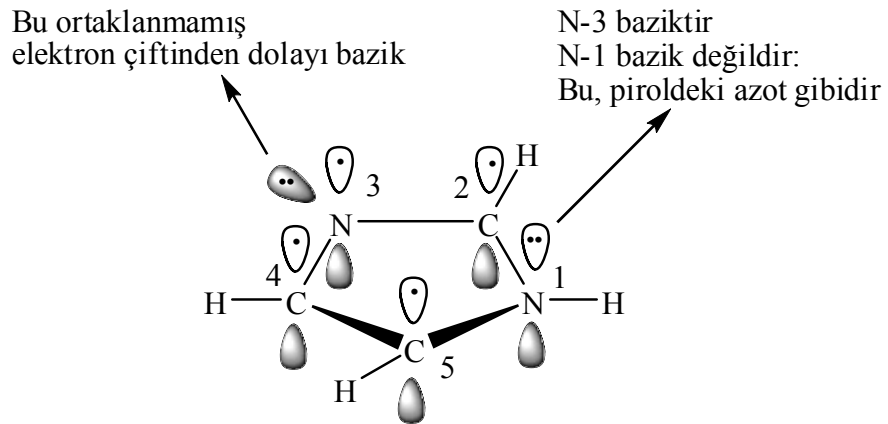
İmidazol, diğer 1,3-azollerden çok daha kararlı, renksiz, kokusuz ve katı bir bileşiktir. Suda ve organik çözücülerde çözünür. Kaynama noktası beklenenden daha yüksektir. Dipol momentini de diğer azollerinkinden oldukça yüksektir. Bunun nedeni, rezonans katkı formüllerinde etkin yük ayrımının bulunmasıdır. Aynı nedenle, N-H protonu gevşektir ve moleküller arasında güçlü hidrojen bağları meydana gelir (Tüzün, 1996).

İmidazol; -1 ve -3 pozisyonlarında sırasıyla; piroldaki ve piridinindeki azot atomlarına benzer azotlar içerir. Bu yüzden; pirolün ve piridin özelliklerini yansıttığı düşünülür (Eicher, et al., 2005; Gupta, et al., 1999). İmidazol, yapısında piridinik ve pirolük azot atomları içermesinden dolayı (Şekil 2.9) hem baz hem asit gibi davranabilir (Gilchrist, 1997; Evtushenko, et al., 2000).



Şekil 2.9 Pirol ve piridin tipi azot atomları içeren imidazol halkası (Gupta, et al., 1999)

N-3 üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti, imidazolün Şekil 2.10'daki orbital yapısında görüldüğü gibi, 6π aromatik sisteminin bir parçası değildir.

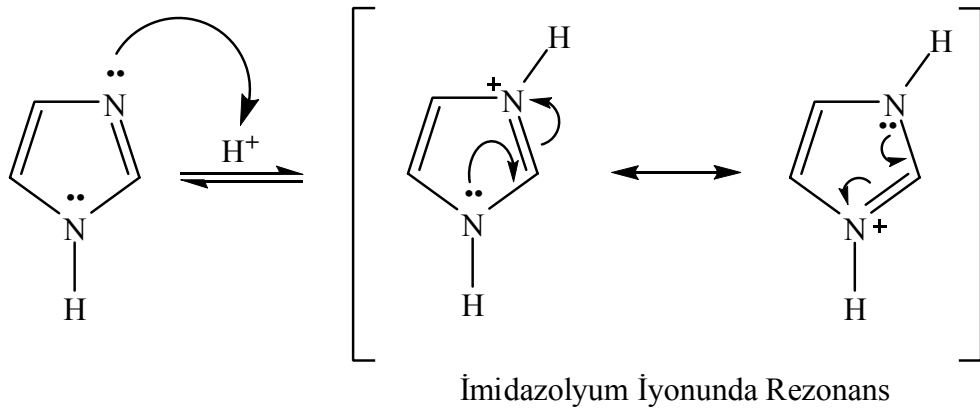


Şekil 2.10 İmidazolde bağlanma

Sonuç olarak, N-3 azotu baziktir ve protonlanabilir (Hart, et al., 1998). İmidazol, 1,3-azoller arasında oksazol ($pK_a=0,8$) ve tiyazole ($pK_a=2,5$) göre oldukça baziktir ($pK_a=7,0$) (Gupta, et al., 1999). Bunun başlıca nedenleri;

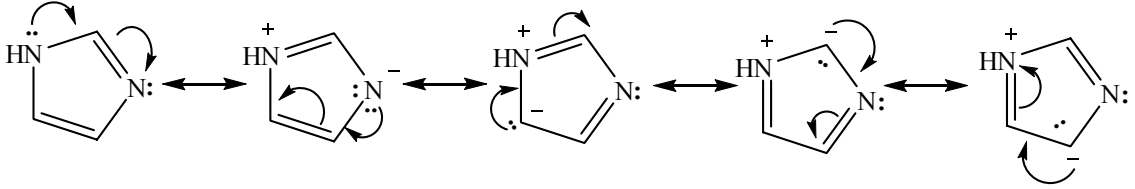
1. Rezonansta yük ayrımının belirgin olması,
2. Dinamik proton aktarımı nedeniyle 1- ve 3- azotlarının eşdeğer olması,
3. Proton bağlandıktan sonra molekülün simetrik, dolayısıyla daha kararlı olmasıdır (Tüzün, 1996).

İmidazol ($pK_a= 7,0$), piridinden ($pK_a= 5,2$) bile daha baziktir; çünkü imidazolyum iyonundaki pozitif yük başlıca iki azot üzerine eşit olarak (Şekil 2.11) dağılıbilir (Hart, et al., 1998).



Şekil 2.11 İmidazlün protonlanması

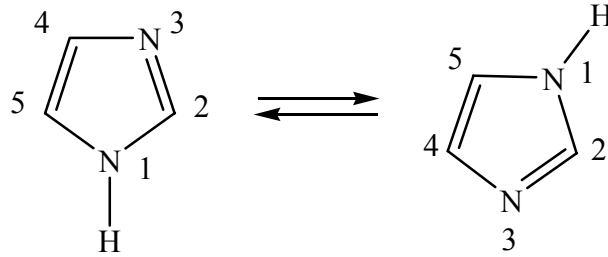
İmidazolün rezonans yapısı aşağıdaki (Şekil 2.12) gibidir.



Şekil 2.12 İmidazolün bazı rezonans yapıları (İkizler, 1985)

İmidazol, amfoter karakteri sebebi ile potasyum tuzu teşkil ettiği gibi, mineral asitleriyle de suda çözünen tuzlar meydana getirir (Ün, 1977).

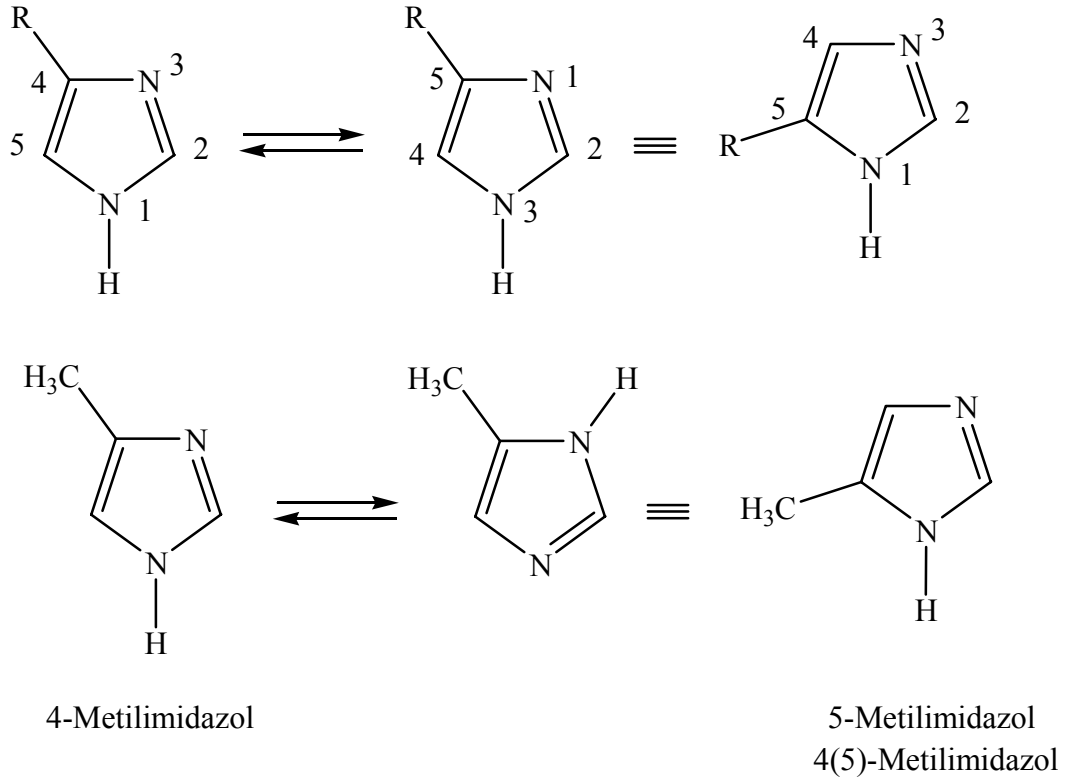
İmidazolün iki annular azotu (-NH- ve =N-) arasında protonun hızla değiştiği iki tane benzer tautomeri (Şekil 2.13) mevcuttur. Bu annular tautomerizmdir (Gupta, et al., 1999; Eicher, et al., 2005).



Şekil 2.13 İmidazolün tautomerik şekilleri (Eicher, et al., 2005)

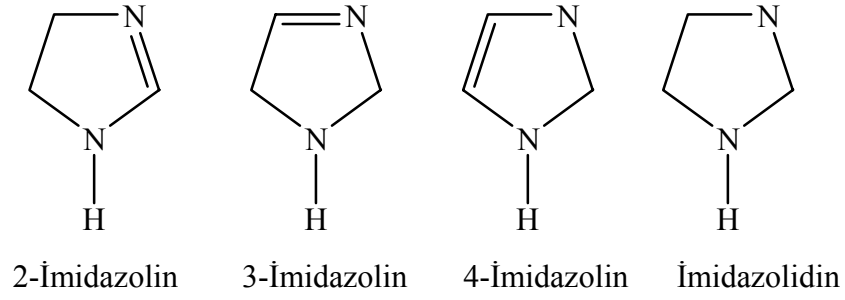
1-Metilimidazol de ise tautomerizm mümkün değildir (Dewick, 2006); fakat asimetrik imidazollerde birbirinden ayıramayan iki farklı tautomerik form mevcuttur. C-5 üzerinde bir alkil grubu bulunuyorsa, molekül simetrisi bozulacağı için tautomerlik

ortaya çıkar. Örneğin, 4-Metilimidazol ile 5-Metilimidazol birbiri ile tautomerik bir denge oluşturur (Şekil 2.14)ve bunların birbirinden ayrılması olanaksızdır (Gupta, et al., 1999; İkizler, 1985).



Şekil 2.14 Asimetrik imidazollerde tautomerizm (Gupta, et al., 1999)

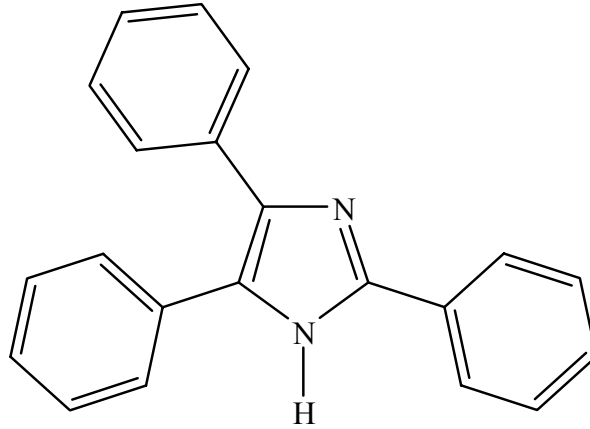
İmidazol, kısmen indirgenmiş formlarda (Şekil 2.15) bulunur ve çift bağın pozisyonuna bağlı olarak şekil alır. İmidazolün tamamen indirgenmiş formu imidazolidin olarak bilinir (Gupta, et al., 1999).



Şekil 2.15. İmidazolün indirgenmiş formları (Gupta, et al., 1999)

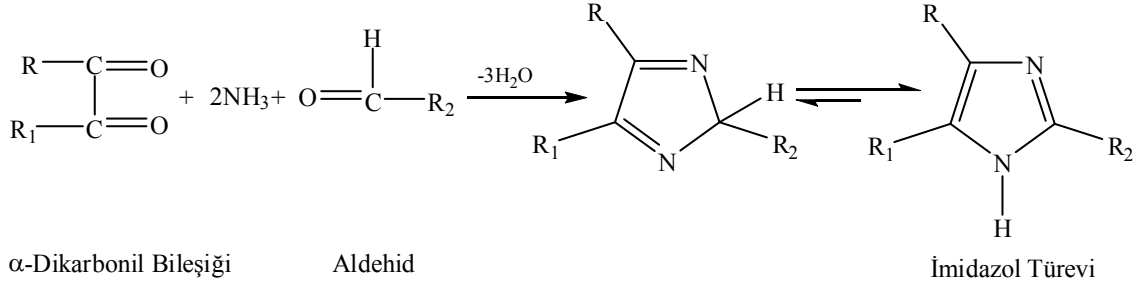
2.1.1. İmidazol ve türevlerinin elde edilmesi

İmidazol, ilk kez Debus tarafından 1958 yılında sentezlendi; fakat imidazol türevleri bundan daha önce biliniyordu. Örneğin, Laurent tarafından 1845’de sentezlenen lophine (2,4,5-trifenilimidazole) (Şekil 2.16) bunlardan biridir (Brown, 1998).



Şekil 2.16 İmidazol türevlerinden lophine

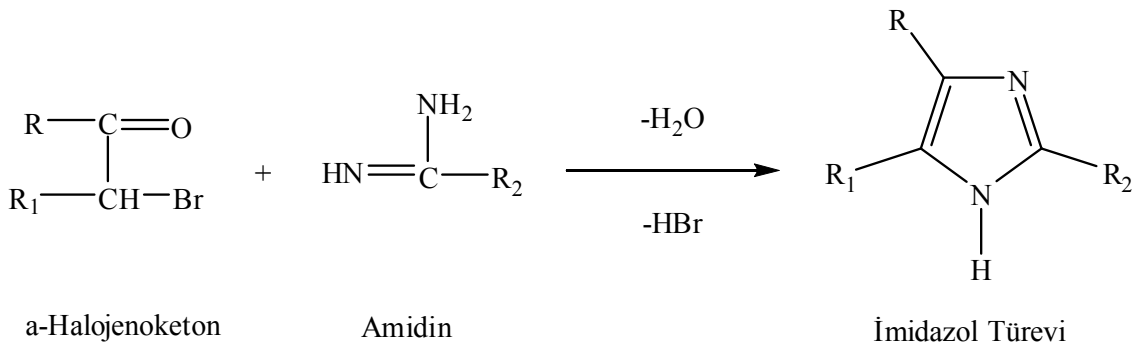
α -Dikarbonil bileşiklerinin, bir aldehid ve NH_3 ile muamele edilmesi (Şekil 2.17), imidazol sentezinde kullanılan en yaygın yöntemdir (Katritzky and Boulton, 1980).



Şekil 2.17 α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol türevlerinin sentezlenmesi (İkizler, 1985)

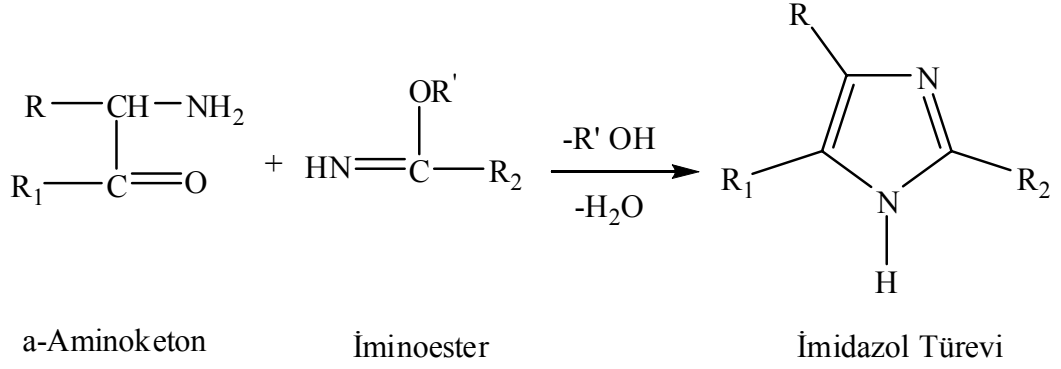
Bu reaksiyonda, α -Dikarbonil bileşiği olarak glioksal ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}_1=\text{H}$) ve aldehid olarak da formaldehid ($\text{R}_2=\text{H}$) kullanılması halinde imidazol elde edilir ki bu nedenle imidazole glioksalin de denilir.

α -Halojenoketonların, amidinler ile ısıtılması sonucu imidazoller elde edilebilir (Şekil 2.18).



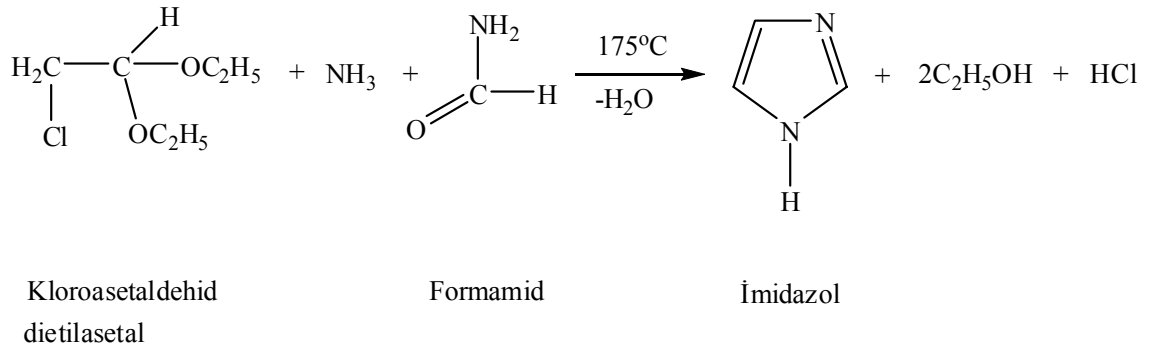
Şekil 2.18 α -Halojenoketonlardan imidazol türevlerinin sentezlenmesi

α -Aminoketonların, iminoesterler ile reaksiyonu da bir imidazol oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2.19).



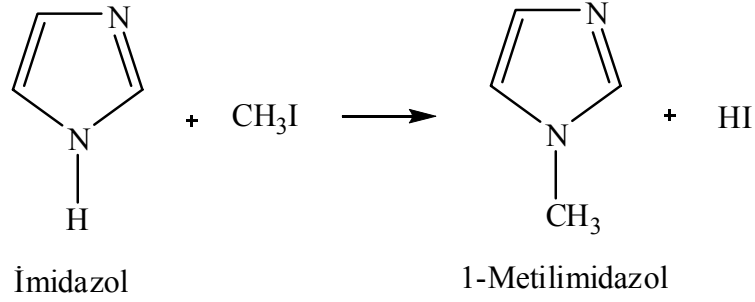
Şekil 2.19. α -Aminoketonlardan imidazol türevlerinin sentezlenmesi

İmidazolün yüksek verimle sentezinde kullanılan bir yöntem (Şekil 2.20), kloroasetaldehid dietilasetalin, NH_3 ve formamid ile ısıtılmasıdır (İkizler, 1985).



Şekil 2.20 İmidazolün yüksek verimle sentezlenmesi

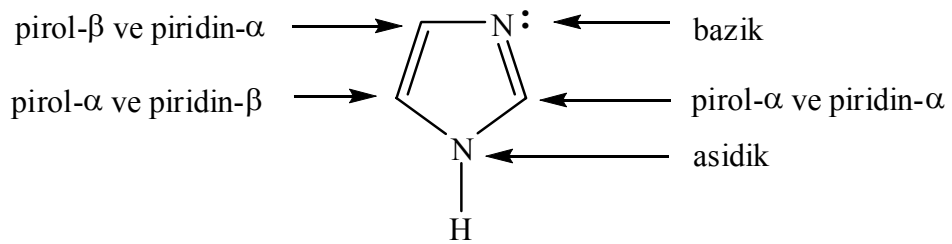
Metil iyodür ise, alkali ortamda 1-Metilimidazol verir ki (Şekil 2.21) bu bileşik 199°C de kaynar. 1-Metilimidazolün pK_a değerleri imidazol ile neredeyse aynıdır (Ün, 1977; Sundberg and Martin, 1974).



Şekil 2.21 1-Metilimidazolün elde edilmesi (Ün, 1977)

2.1.2. İmidazolün reaksiyonları

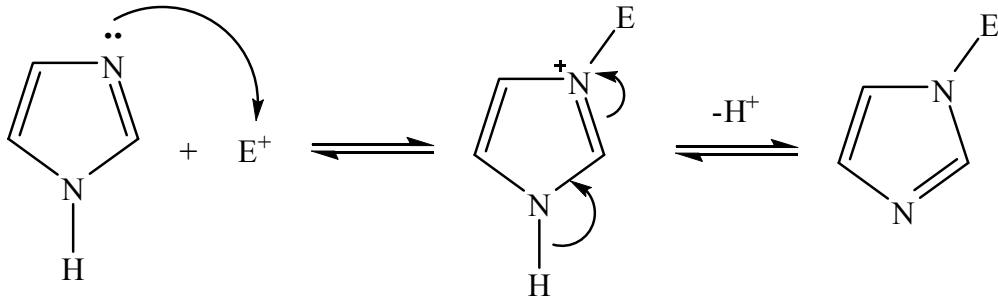
İmidazol, halka sisteminde hem piridin, hem de pirol tipi azotlarını içermesinden dolayı piridin olduğu kadar, pirolün özelliklerini de gösterdiği açıktır (Şekil 2.22).



Şekil 2.22 İmidazolün reaktivitesini sağlayan pirol ve piridin tipi azotlarının gösterimi (Gupta, et al., 1999)

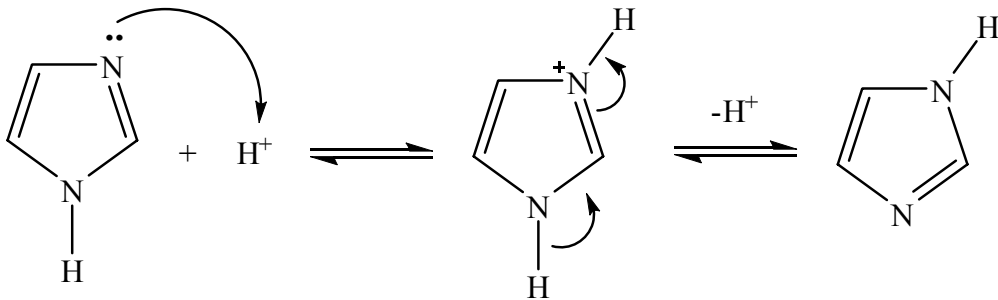
2.1.2.1. İmidazolün elektrofillere karşı davranışı

Bir elektrofil, reaktif halka azotlarından sadece azometin (N-3) azotuna bağlanabilir (Şekil 2.23). N-1'e bağlanamaz; çünkü pirol tipi azot üzerindeki yalnız elektron çifti aromatik halkanın bir parçasıdır (Gupta, et al., 1999; İkizler, 1985).



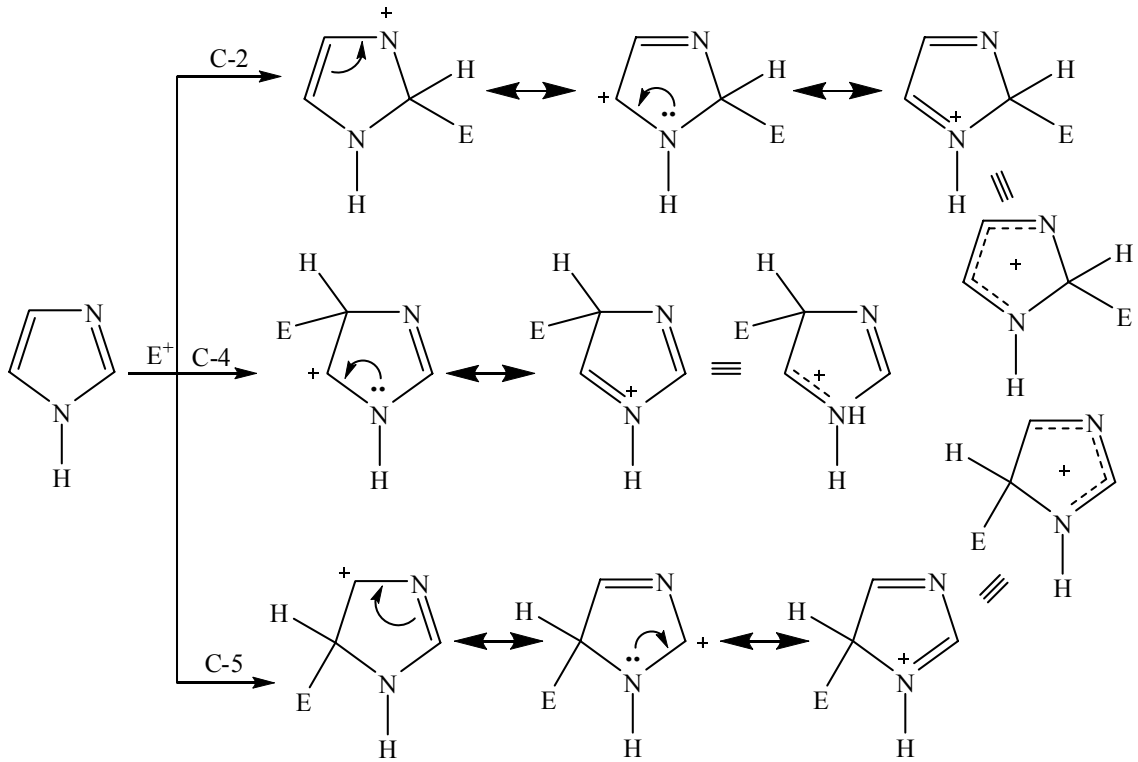
Şekil 2.23 İmidazoldeki piridin tipi azota elektrofil bağlanması (Gupta, et al., 1999)

Eğer bu elektrofil proton ise tautomerik bir dönüşüm (Şekil 2.24) meydana gelir (Gupta, et al., 1999).



Şekil 2.24 Protonun N-3 azotuna bağlanması ve tautomerik dönüşümün gösterilmesi

Elektrofil bağlanması aynı zamanda annular karbon atomları arasında da meydana gelir (C-4 ve C-5) (Gupta, et al., 1999). C-2'ye elektrofil bağlanmasının bir rezonans katkı formülünde N^+ çok kararsız olduğundan bu şekildeki bir bağlama, dolayısıyla C-2'de süstitüsyon gerçekleşmez. Daha çok C-4 ve C-5'e elektrofil bağlanması ve süstitüsyonları (Şekil 2.25) olanaklıdır (Tüzün, 1996).

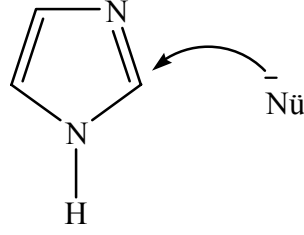


Şekil 2.25 İmidazolün karbon atomlarına elektrofil bağlanması (Gupta, et al., 1999)

2.1.2.2. İmidazolün nükleofillere karşı davranışı

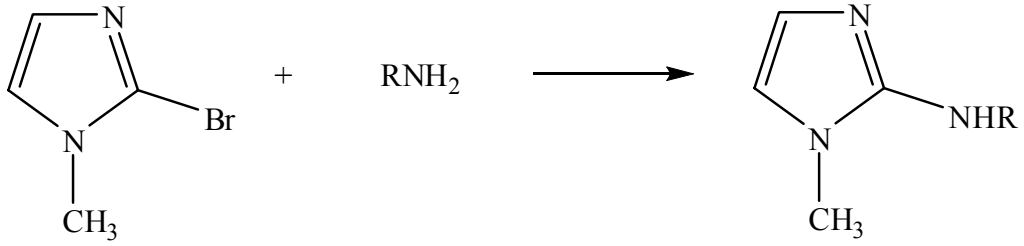
Nükleofilik atak C-2 ya da N-1'de meydana gelir.

İmidazolde, 2 pozisyonunda elektron eksikliği vardır ve nükleofilin saldırısı C-2 üzerinde (Şekil 2.26) olur.



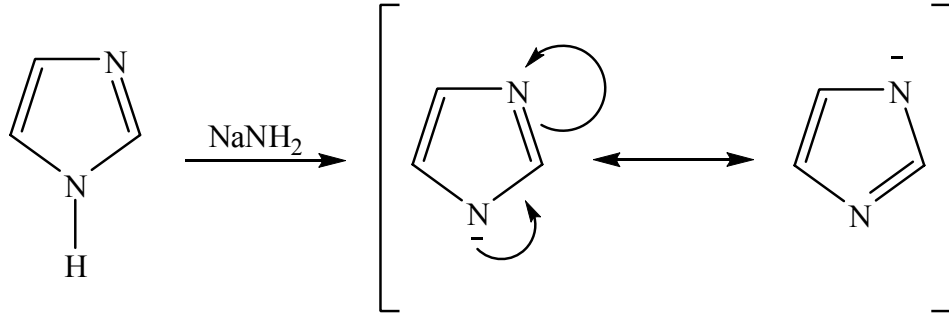
Şekil 2.26 İmidazolün C-2 pozisyonunda nükleofilik atağın gösterimi

2-Haloimidazoller, nükleofiller tarafından halojenin yer değiştirmesiyle, nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarına (Şekil 2.27) uğrarlar (Gupta, et al., 1999).



Şekil 2.27 Karbon atomu üzerine nükleofilik atak

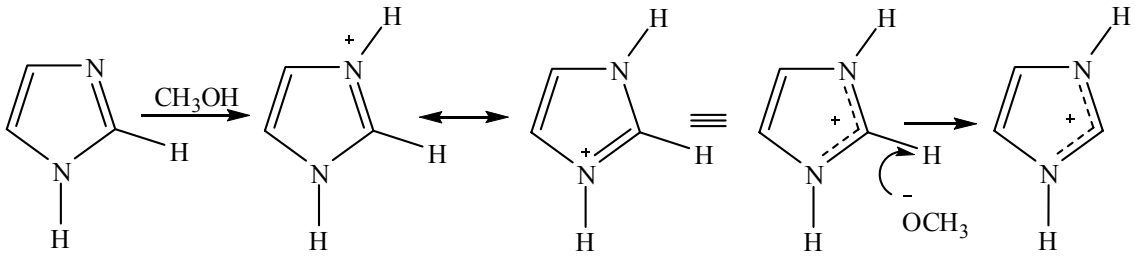
İmidazol, oldukça zayıf bir asittir ($pK_a=14,90$); fakat pirolden daha güçlüdür ($pK_a=17,5$). İmidazolün asidik karakteri, NH'ın güçlü bir baz tarafından deprotonasyonu ile meydana gelen simetrik imidazolil anyonundaki delokalizasyonun gelişimine bağlıdır (Gupta, et al., 1999) (Şekil 2.28).



İmidazolil anyonlarının rezonans yapıları

Şekil 2.28 Hidrojen üzerinde nükleofilik atak; NH'ın deprotonasyonu (imidazolün asitliği)

İmidazolün C-2 karbonuna bağlı H atomu ve özellikle imidazolyum iyonu asidik olup, bir baz ile imidazolyum yilidi oluşumunu sağlayabilir. Mekanizmasını, Şekil 2.29'da görüleceği gibi, başlangıçta bir N-3 protonlanması, ardından da C2-H hidrojeninin proton atılması oluşturur (Gupta, et al., 1999).

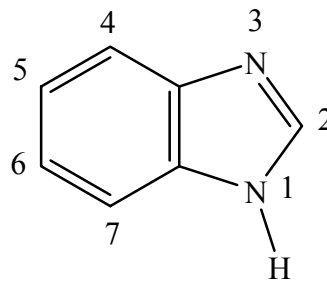


Şekil 2.29 C-2'nin deprotonasyonu

2.1.3. İmidazol ve önemli türevleri

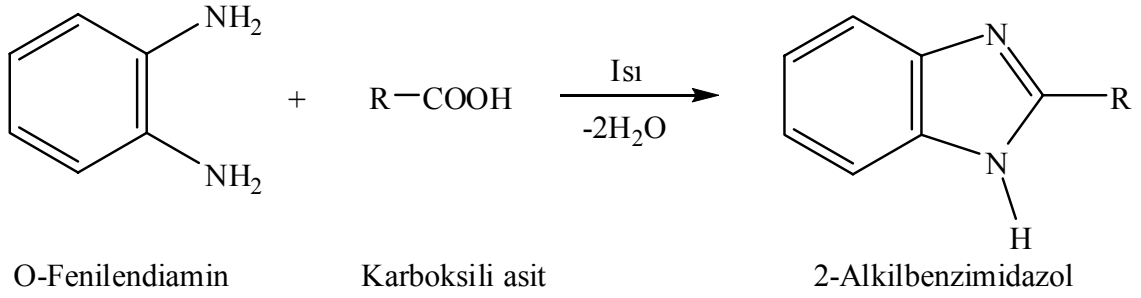
Son zamanlarda kimya alanındaki organik bileşiklerin sınıflandırılmasındaki ilerleme, moleküler biyolojideki gelişmelere yakından bağlıdır. İmidazol ve türevlerinin kimyası bunun dikkat çeken bir örneğidir (Pozharskii, et al., 1966). İmidazol türevleri canlılar için önemli bir yer tutar (Öğretir and Berber, 2002). Bileşiminde imidazol grubu içeren (histidin, vitamin B12, purinler, histamin, biotin, vb.) birçok doğal bileşik uzun zamandır bilinmektedir. Bunun yanı sıra eczacılık ile veterinerlik alanında ve tarımda zararlılarla mücadelede kullanılmaktadır. Bir diğer önemli kullanımı ise polimer ve boyarmadde üretimidir (Pozharskii, et al., 1966; Grimmett, et al., 1997).

İmidazol halkasının 4,5 pozisyonlarına, bir benzen halkasının kaynaşmasıyla benzimidazol (Şekil 2.30) oluşur (Gupta, et al., 1999). Wolley, benzimidazolün bazı bakteri ve mantar çeşitlerinin büyümesini inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Ayrıca aminopurinlerin katılmasıyla bu inhibisyonun tamamen elimine edilebildiğini kanıtlamıştır (Öğretir, et al., 2007)



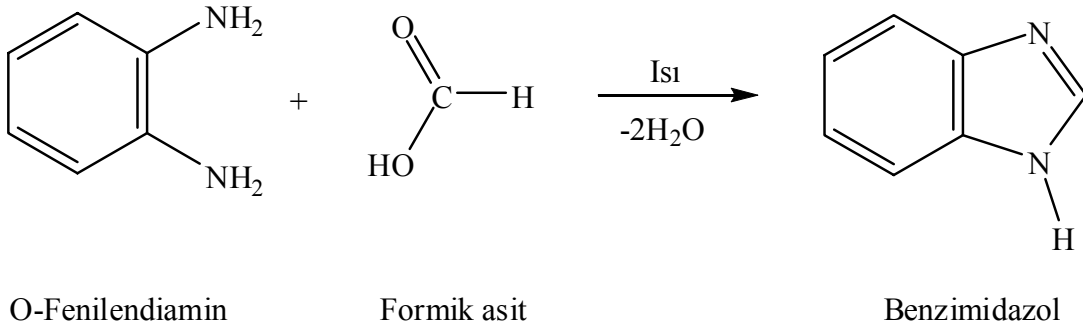
Şekil 2.30 Benzimidazol (Ün, 1977)

Benzimidazol erime noktası 170°C olan renksiz bir maddedir ve o-fenilendiamin karboksilik asitlerle ısıtılmasıyla(Şekil 2.31), 2-alkil türevleri kolaylıkla elde edilebilir (Tüzün, 1996).



Şekil 2.31 2-Alkilbenzimidazolün sentezlenmesi

Bu reaksiyonda karboksili asit olarak Formik asit (R=H) kullanılması halinde benzimidazol (Şekil 2.32) elde edilir (İkizler, 1985).

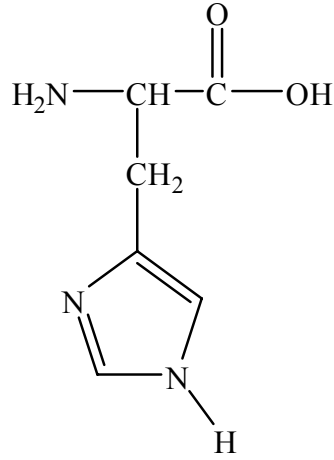


Şekil 2.32 Benzimidazolün sentezlenmesi (Ün, 1977)

Aromatik süstitüsyon reaksiyonları daha çok, benzen halkası üzerinde olur (Tüzün, 1996).

İmidazol çekirdeği, histidin ve purin (nükleik asidin temel yapısı) gibi doğal olarak üretilen önemli aminoasitlerin yapısında da bulunur (Gupta, et al., 1999).

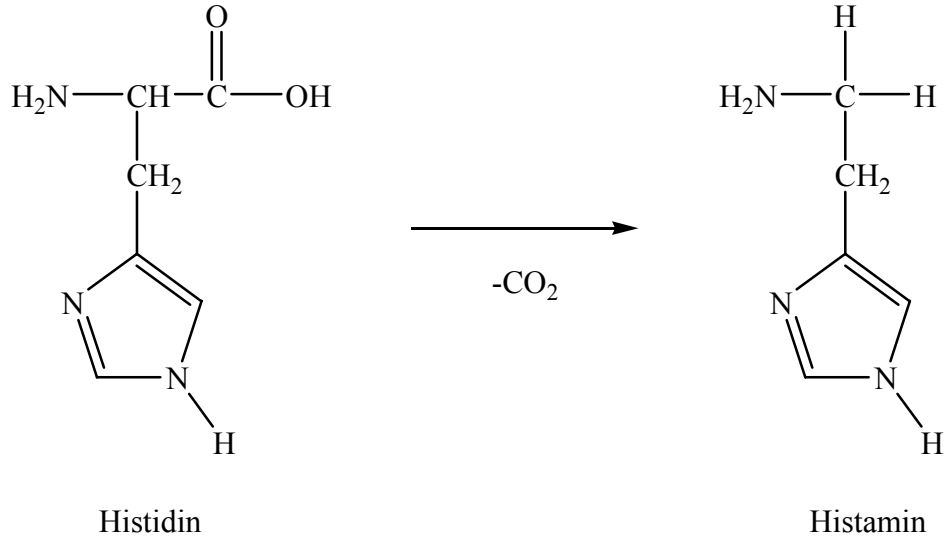
Histidin (Şekil 2.33), dokuların büyümesi ve onarımı için önemli olan esansiyel bir aminoasittir (Balch, 2000).



Şekil 2.33 Histidin

Yapısı β -4-İmidazolilalanin veya α -Amino- β -4-İmidazolilpropion asitidir (Ün, 1977). Sinir hücrelerini koruyan miyelin kılıfın gelişimi için önemlidir ve hem kırmızı hem de beyaz kan hücrelerinin yapımı için gereklidir. Histidin vücudu radyasyonun zararlarına karşı da korur. Kan basıncını düşürmeye, vücuttan ağır metalleri uzaklaştırmaya ve AIDS'in önlenmesine yardımcı olabilir. Histidin seviyesinin çok yüksek olması anksiyete, şizofreni gibi psikolojik rahatsızlıklara ve strese yol açabilir. Şizofreni olan hastaların vücutlarında yüksek seviyede histidin bulunur. Histidin eksikliği ise eklem iltihaplarının artmasına ve sağlığa neden olabilir (Balch, 2000). Endüstride histidin, dihidroksiaseton veya fruktozdan elde edilebilir (Tüzün, 1996).

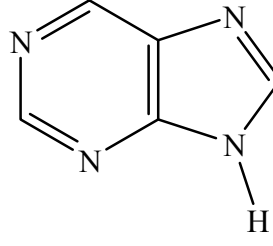
Histidin dekarboksilasyonundan oluşan ve histamin adı verilen 4-İmidazoliletamin (Şekil 2.34) vücuttaki tüm dokularda bulunur.



Şekil 2.34 Histidin dekarboksilasyonu ile histamin elde edilmesi

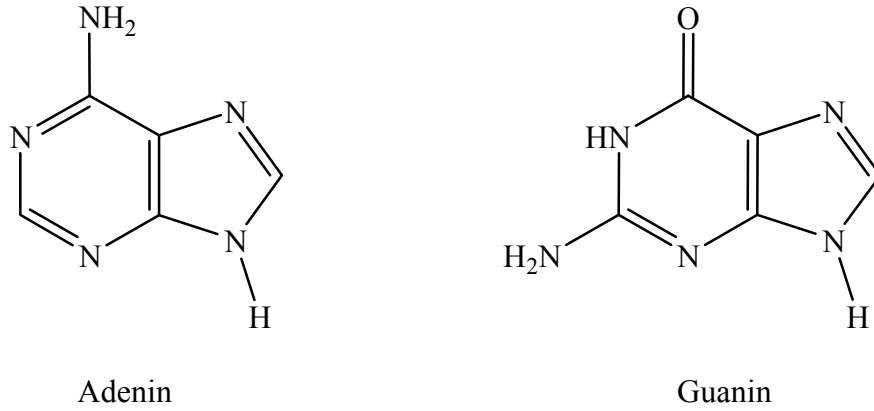
Histamin, hazım yoluyla alınmayıp vücuda enjekte edilmesi halinde son derece zehirlidir. Bundan dolayı da, vücutta proteinlerle kombine halde bulunması gerekir. Histaminin aşırı miktarlarının alerjiye sebep olduğuna inanılır (Ün, 1977). Histamin, vazomotorik aminlerin en önemlisidir. Başlıca etkileri düz kaslarda kasılma (bronşiol ve küçük kan damarlarındaki düz kaslarda) kapiler geçirgenliğin artması ve ödem oluşturma, mukoza salgılarını artırmadır. Histamin etkisini 1-2 dakika içinde gösterir. Etki süresi 10 dakika kadardır, sonra hızla yıkılır. Antihistaminik denen ilaçlarla histaminin bu etkileri ortadan kaldırılabilir (Akşit vd., 2006). Deride bulunan özel hücreler mikrobik ve alerjik uyarılara hassastır ve uyarılara karşı histamin salgılar. Histamin tek başına deride kabarcıkların oluşmasına yol açabilir. Bu maddelerin kan dolaşımı yoluyla vücuda yayılması sonucu diğer organlar da etkilenebilir (Tunçer vd., 2000).

Birleşmiş pirimidin-imidazol halka sistemi purin (Şekil 2.35) adı ile bilinir (İkizler, 1985).



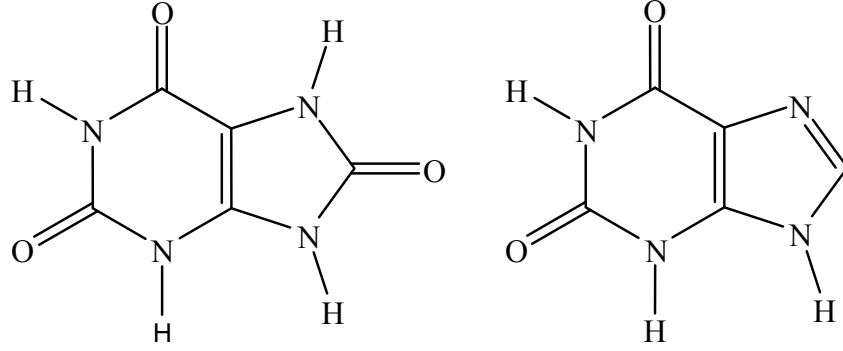
Şekil 2.35 Purin

Purin türevleri doğada geniş ölçüde vardır. Önemli purin türevi olan adenin ve guanin (Şekil 2.36) hücre yapısında bulunan nükleik asitlerin bileşiminde mevcuttur.



Şekil 2.36 Adenin ve guanin

Purin türevi olan ürik asit birçok hayvanda metabolizmada oluşan bir üründür. İnsanın eklem ve kirislerinde sodyum urat'ın (ürik asitin tuzu) birikmesinden gut hastalığı meydana gelir. Önemli bir ürik asit türevi de ksantindir (Şekil 2.37).

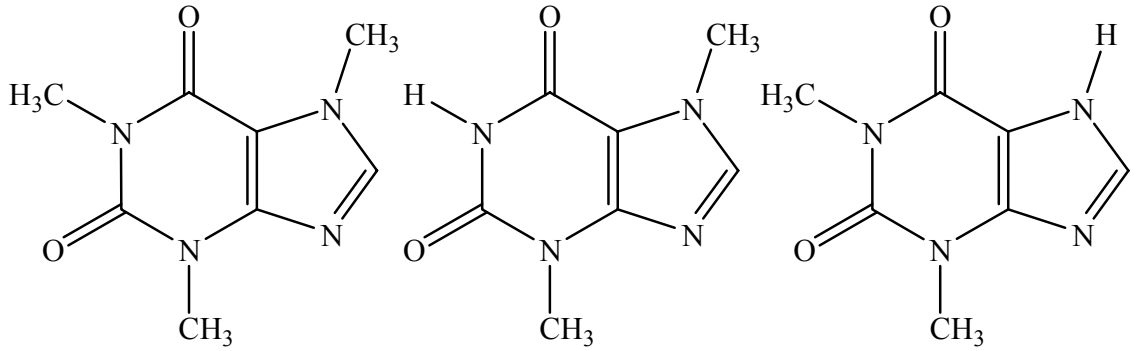


Ürik asit

Ksantin

Şekil 2.37 Ürik asit ve ksantin

Kafein, teobromin ve teofilin birer ksantin türevi olup (Şekil 2.38) çay, kahve ve kakaoda bulunan önemli alkaloidlerdir (İkizler, 1985).



Kafein

Teobromin

Teofilin

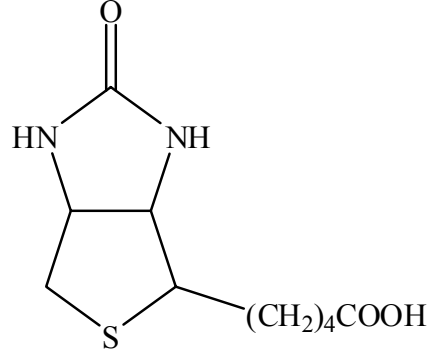
a

b

c

Şekil 2.38 a) Kafein, b) Teobromin, c) Teofilin

İmidazol halkasının indirgenmiş formu, doğal olarak üretilen biotinde (H vitamini) de (Şekil 2.39) vardır (Gupta, et al., 1999).



Biotin

Şekil 2.39 İmidazol halkasının indirgenmiş formu; biotin

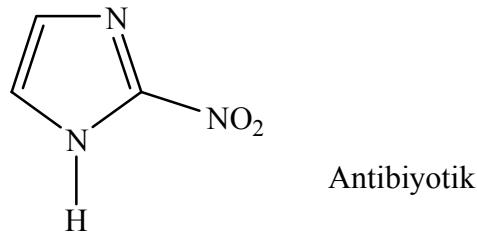
Biotin, yağ ve aminoasitlerin yararlı kullanımı ve üretiminde görev alan bir B grubu vitaminidir. Biotinin yokluğu vücut metabolizması için oldukça sıkıntı yaratır. Biotin, bağırsak bakterileri tarafından sentezlendiği için çok fazla üzerinde durulmaz. Vejeteryan beslenme, biotin sentezini artıracak ve emilimini teşvik edecek şekilde bağırsak bakteri florasını değiştirir.

Biotin, insan vücudundaki dört karboksilaz enzimi için esansiyel kofaktör olarak rol alır. Bu enzimler, karboksil grubu oluşturmak için moleküllere karbondioksit eklerler. Biotin bağlı karboksilaz; şeker, yağ ve aminoasit metabolizmasında görev alır. Spesifik olarak biotin enerji metabolizmasında; glikozun yararlı kullanımında, yağ asitlerinin kullanımı ve bozunmasında, amino asitlerin metabolizmasında; amino gruplarının uzaklaştırılması, hücre büyümesi ve replikasyonunda rol oynar.

Biotin saç ve tırnak sağlığını teşvik edici, seboreik dermatit ve diyabetin tedavisini destekleyicidir. En iyi besin kaynakları peynir, et ve soya fasulyesidir (Murray, 1996).

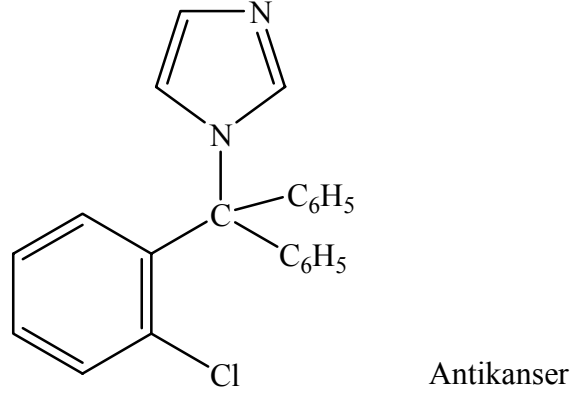
Ayrıca imidazol çekirdeği aktiviteleri aşağıda verilen önemli farmakolojik ilaçlarda da bulunur (Gupta, et al., 1999).

Nitroimidazoller, heterosiklik bileşiklerin önemli bir grubudur ve onların biyolojik aktiviteleri uzun zamandan beri geniş çapta araştırılmaktadır. Bu bileşiklerle ilgili birçok çalışma biyolojik olarak çok etkili yeni ilaçların geliştirilmesi üzerinedir (Cho, et al., 2000). 2-Nitroimidazol (Şekil 2.40) bakteriler tarafından üretilen doğal bir alkaloiddir. Gram (+) bakterilere karşı antibiyotik etki gösterir (Machulla, 1999).



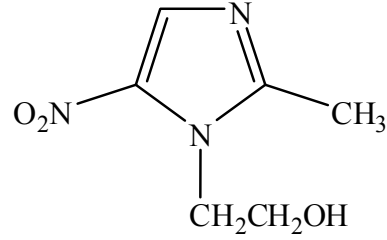
Şekil 2.40 Azomisin (2-Nitroimidazol) (Gupta, et al., 1999)

Birçok mantar hastalığında imidazol grubuna dahil ilaçlar da kullanılmaktadır (Güvenç, 1977). Klotrimazol (Şekil 2.41) bir antimantar azol türevidir. Son zamanlarda umut verici antikanser etkisi gösteren kalmodulin antagonisti olarak tanınmaktadır (Meira, et al., 2005).



Şekil 2.41 Klotrimazol (Gupta, et al., 1999)

Metromidazol (Şekil 2.42) ise tıpta ilaç olarak kullanılan ve mikroorganizmalara karşı etkin olan bir bileşiktir. Amipli dizanterinin tedavisinde kullanılan bir antiprotozoal ilaçtır (İkizler, 1985; Joule, et al., 1998).



Şekil 2.42 Metromidazol (İkizler, 1985)

BÖLÜM 3

ASİT VE BAZLAR

Pratik olarak, asit baz kimyası eski zamanlardan beri biliniyordu ve kimyacılar tarafından yavaş yavaş geliştirilmiştir. Asit-baz kuramının ilk geliştirildiği zamanlarda, asitlerin ekşi ve bazların yakıcı tadı, asitler-bazlar ile oluşturulan indikatör renk değişimleri ve asit-baz tepkimesi ile tuz oluşumu gibi deneysel gözlemler dikkat çekmiştir. 1838’de Liebig asitleri; metalle yer değiştirebilen hidrojen içeren bileşikler olarak tanımlanmıştır. Bu tanım birçok durumda hala geçerlidir (Miessler and Tarr, 2002).

Asit ve baz teorileri olarak ileri sürülen birkaç teori vardır. Aslında bunlar teoriden daha çok asit ve bazın ne olduğunu açıklayan tanımlardır. Bu tanımlamalardan herhangi birinin diğerine göre daha doğru veya yanlış olduğu iddia edilemez. Asit ve bazlarla ilgili herhangi bir olay için hangisi en uygun ise o kullanılır (Ölmez ve Yılmaz, 1998).

3.1. Arrhenius Tanımı

Oswald ve Arrhenius, 1880-1890’da iyonların sulu çözeltilerde mevcut olduğunu belirledikten sonra, asit-baz kimyası, ilk defa tatmin edici şekilde moleküler düzeyde açıklanmıştır (Miessler and Tarr, 2002).

Arrhenius’un asit-baz tanımı suyun iyonlaşma dengesine dayanmaktadır. Su,



dengesine göre iyonlaşmaktadır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

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

olarak gösterilmektedir. K_{su} $0^\circ C$ 'de $0,114 \times 10^{-14}$, $60^\circ C$ 'de ise $9,55 \times 10^{-14}$ 'tür; ancak en çok kullanılan, $25^\circ C$ 'deki $1,01 \times 10^{-14}$ değeridir. Bugünkü bilgilerimizle;

$[H^+] > [OH^-]$ ise çözelti asidik,

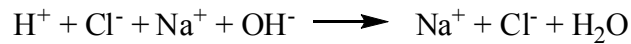
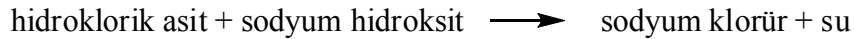
$[H^+] < [OH^-]$ halinde bazik,

$[H^+] = [OH^-]$ halinde ise nötrdür (Tunalı ve Özkar, 1999).

Arrhenius asitleri sulu çözeltilerde hidrojen iyonu, Arrhenius bazları ise sulu çözeltilerde hidroksit iyonu oluşturan bileşiklerdir. Hidrojen ve hidroksit iyonları arasındaki tepkime sonucu H_2O oluşması, sulu ortamdaki asit-baz tepkimesidir. Hidrojen ve hidroksit iyonları içeren çözeltiler aynı zamanda tuz da oluştururlar, bu nedenle toplam Arrhenius asit-baz tepkimesi şu şekilde yazılabilir:



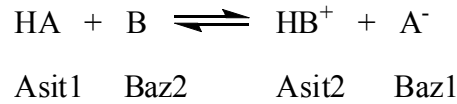
Örneğin:



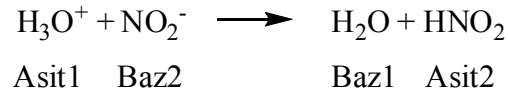
Bu açıklama sulu çözeltiler için geçerlidir, buna karşılık H^+ ve OH^- iyonlarının mevcut olmadığı katı ve gaz fazı tepkimeleri ile susuz çözeltiler için uygun değildir. Brønsted ve Lewis tarafından yapılan tanımlar genel kullanım için daha uygundur (Miessler and Tarr, 2002).

3.2. Brønsted-Lowry Kuramı

1923 yılında Brønsted ve Lowry birbirinden bağımsız olarak asitlerin hidrojen iyonu verebilen, bazların da hidrojen iyonu alabilen maddeler olduğunu söylemişlerdir (Miessler ve Tarr, 2002). Brønsted-Lowry'nin asit baz tanımı yalnızca sudaki çözeltiler için değil, proton içeren diğer çözücülerdeki veya gaz fazındaki tepkimeler için de geçerlidir (Tunalı ve Özkar, 1999). Bu tanım ayrıca, farkları sadece bir proton fazlalığı veya eksikliği olan eşlenik (konjuge) asitler ve bazlar kavramını da geliştirmiştir. Bütün asit baz tepkimelerini, daha zayıf asit ve baz oluşturmak için, daha kuvvetli asit ve baz arasında oluşan tepkimeler olarak tanımlamışlardır (Miessler and Tarr, 2002).



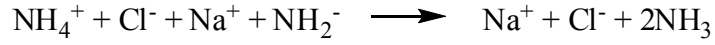
Bu denge tepkimesinde HA asiti, B ise bazı göstermektedir. Geri tepkime düşünüldüğünde HB^+ 'nin bir asit, A^- 'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür. Tepkimede HA ile A^- arasındaki fark yalnızca protonlanmış olması veya olmamasıdır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış haline de baz denir. Böylece oluşan HA ve A^- çiftine konjuge asit-baz çifti denir. Benzer şekilde B ve HB^+ da konjuge asit-baz çiftidir (Tunalı ve Özkar, 1999).



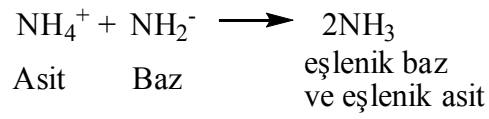
| | | |
|----------------------------|------------------------|----------------------|
| Eşlenik asit-baz çiftleri: | <u>Asit</u> | <u>Baz</u> |
| | H_3O^+ | H_2O |
| | HNO_2 | NO_2^- |

Su içinde HCl ve NaOH, H_3O^+ asiti ve OH^- bazı şeklinde su oluşturmak için tepkimeye girer. Oluşan su, H_3O^+ iyonunun eşlenik bazı ve OH^- iyonunun da eşlenik asitidir. İyonlaşabilen hidrojene sahip olan susuz ortamdaki tepkimeler, su içindeki

tepkimelere benzer cereyan ederler. Örnek olarak, sıvı amonyak verilebilir. NH_4Cl tuzu ve NH_4^+ asiti ve NaNH_2 tuzu NH_2^- bazı olarak, hem eşlenik asit ve hem de eşlenik baz olan NH_3 'ü oluşturmak için tepkimeye girerler.

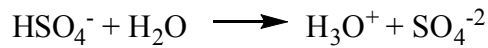
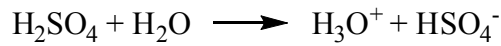
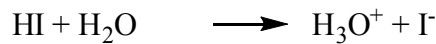


Net tepkime aşağıdaki gibi yazılabilir:



Herhangi bir çözücüde tepkime yönü her zaman şöyledir; ürünler daima tepkimeye giren maddelerden daha zayıf asit ve bazdır. Yukarıdaki iki örnekte H_3O^+ iyonu HNO_2 den daha kuvvetli asittir, amit iyonu amonyaktan (ve amonyum iyonu amonyaktan daha kuvvetli asittir) daha kuvvetli bazdır. Bu nedenle tepkimeler HNO_2 ve amonyak oluşması yönündedir (Miessler and Tarr, 2002).

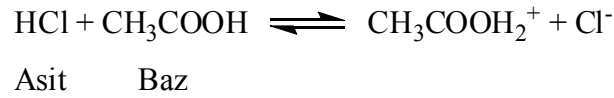
Suda çözündüklerinde suya tamamıyla proton aktaran diğer kuvvetli asitler hidrojen iyodür, hidrojen bromür ve sülfürik asittir.



Sülfürik asit, bir baza aktarabilecek iki protona sahip olduğu için diprotik (veya dibazik) asit olarak tanımlanır. Proton aktarımı aşamalıdır; birinci proton aktarımı tamamıyla gerçekleşir ikincisi ise sadece yaklaşık %10 kadardır (Solomons and Fryhle, 2002).

Asetik asit kuvvetli asitler için farklandırıcı bir çözücü olduğundan, asitlerin kuvvetleri arasındaki farklılık saf asetik asit içinde ölçülebilir; çünkü kuvvetli olarak bilinen asitler, bu çözücü içinde kısmen iyonlaşır. Asetik asitin kendisi proton vericidir ve asetik asit içinde çözüldüğünde asit olarak davranan bir asit, asetik asitten daha kuvvetli proton verici olmalıdır. Böylece çözünen madde asetik asiti protonlar. Bu nedenle asetik asit, çok bilinen asitlerin iyonlaşmasını zorlaştırırken bazların tam olarak iyonlaşmasını sağlar. Yani, asitleri farklandıran çözücüler bazları düzeyler veya asitleri düzeyleyen çözücüler bazları farklandırır.

Asetik asit içinde, suda kuvvetli olarak bilinen asitlerin kuvvetlilik sırası proton verme eğilimine göre belirlenebilir.



$$K = \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}_2^+][\text{Cl}^-]}{[\text{HCl}][\text{CH}_3\text{COOH}]} \quad (3.2)$$

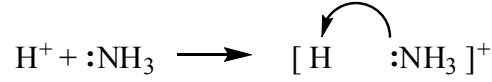
Saf CH_3COOH içinde çözünen asitlere ilişkin denge sabitleri karşılaştırılarak kuvvetlilik dereceleri aşağıdaki gibi bulunmuştur (Ölmez ve Yılmaz, 1998):



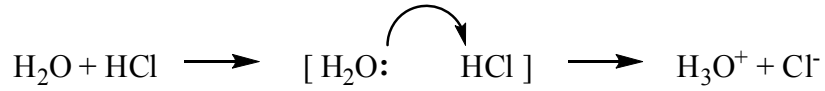
3.3. Lewis Tanımı

1923'de Lewis, çözücüdeki protona, iyonlara ve çözücü reaksiyonlarına bağlı olmayan bir asit-baz tanımı önermiştir. Bu tanıma göre; elektron çifti alan maddeler asit, elektron çifti veren maddeler bazdır. Lewis tanımı, basitliği ve özellikle organik reaksiyonlara uygulanabilirliği açısından, asit-baz tanımlarının en geneli ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tanımda proton bir Lewis asiti ve amonyak da bir Lewis

bazıdır; çünkü ortaklaşa kullanılmak üzere, NH_3 elektron çifti sağlayıcıdır, H^+ da elektron çifti alıcıdır:

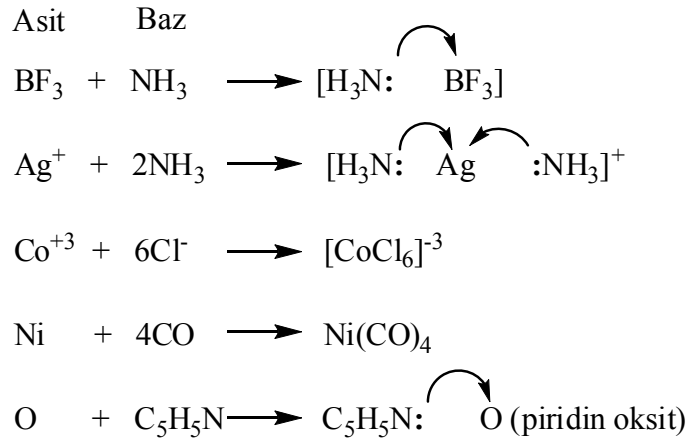


Benzer şekilde HCl bir Lewis asitidir; çünkü su gibi bir bazdan bir elektron çifti alır ve iyonlaşır.



Bu genel tanımla ilgili diğer bazı hususlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. BF_3 ve metal kationları gibi pek çok bileşik Lewis asiti olarak davranır. Bu tanım, iyon oluşmayan, hidrojen iyonu ve diğer iyonların transferinin bulunmadığı reaksiyonları da içerir.

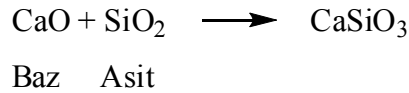


2. Bir çözücünden diğerine ve bir reaksiyondan diğer reaksiyona geçtiğinden, bir Lewis asitinin veya bir Lewis bazının kuvveti sabit değildir. Dolayısıyla asit-baz kuvvetleri için bir skala yoktur.

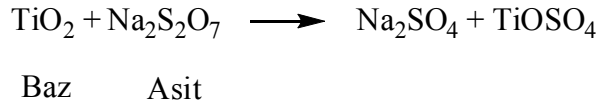
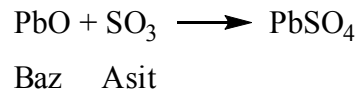
3. Bu tanıma göre, hemen hemen bütün reaksiyonlar asit-baz reaksiyonları olarak kabul edilebilir (Ölmez ve Yılmaz, 1998).

3.4. Lux-Flood Asit-Baz Tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939 yılında bir asit-baz tanımı önermiştir. Bu tanım daha sonra Flood (1947) tarafından geliştirilmiştir. Lux-Flood tanımı olarak bilinen bu tanıma göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir.



Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir. Lux-Flood asitinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşikte olabilir. Aşağıdaki tepkimelerin birincisinde; SO₃ oksit olduğu halde, Na₂S₂O₇ değildir.



Lux-Flood tanımı, Lewis ve Brønsted-Lowry tanımları ile uyum içindedir. Lewis tanımında olduğu gibi Lux-Flood tanımında da eksi yüklü bir parçacık veren madde baz olarak nitelendirilmektedir. Brønsted-Lowry tanımında alınıp verilen artı yüklü parçacık olduğuna göre, proton alan maddelerin baz olarak tanımlanması beklenmelidir.

Bu benzerlikten giderek asit ve baz tanımları halojenür, sülfür gibi diğer anyonların alınıp verilmesine göre de yapılabilir. Nitekim Gutmann ve arkadaşları 1952 ve 1960 yılları arasında, asitleri klorür iyonu alan maddeler, bazlarında klorür iyonu veren maddeler olarak tanımlamışlardır (Tunalı ve Özkar, 1999).

3.5. Usanovich Tanımı

Usonovich 1939'da, Lewis asit-baz tanımını da içine alacak şekilde bir tanım ileri sürmüştür. Buna göre; bazlarla reaksiyona giren, katyon veren, anyon veya elektron kabul eden bütün kimyasal maddeler asit, buna karşın asitlerle reaksiyona giren, anyon veya elektron veren, katyon bağlayan bütün kimyasal maddeler baz olarak adlandırılır. Bu tanım, Lewis asit-baz reaksiyonlarını ve elektron aktarımının gerçekleştiği redoks reaksiyonlarını da kapsayan çok genel bir tanımdır (Ölmez ve Yılmaz, 1998).

3.6. Moleküler Orbitali Kuramında Asit-Baz Tanımı

Bir maddenin asit olarak davranabilmesi için aldığı elektronları koyabileceği düşük enerjili boş bir orbitale sahip olması gerekir. Yani LUMO'su (elektron bulundurmeyen en düşük enerjili moleküler orbital) düşük enerjili maddeler asit olarak davranırlar.

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 enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO'su (elektron bulunduran en yüksek enerjili moleküler orbital) 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. NH_3 molekülünde LUMO bağa karşı σ^* 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'su ne kadar düşük enerjili ise, madde o kadar kuvvetli bir asittir.

Bütün maddelerde HOMO ve LUMO enerjilerinin bulunması, onların hem asit hem de baz olarak davranabilecekleri sonucunu göstermektedir. Gerçekten de maddeler ortama ve şartlara göre asit veya baz olarak etki edebilirler. Bir madde kuvvetli asit karşısında baz olarak davrandığı halde, kuvvetli baz karşısında asit olarak davranabilir. Örneğin, SnCl_2 molekülü Cl^- iyonuna karşı asit, BH_3 molekülüne karşı baz olarak davranır. Birincisinde; kalay üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali (kalay atomunun molekül düzlemine dik $5p$ orbitali), ikincisinde de; yine kalay üzerindeki bağ yapmayan dolu molekül orbitali (sp^3 hibrid orbitali) kullanılır. Bir molekül bir maddeye karşı aynı anda hem asit, hem de baz olarak etkiyebilir. Buna en güzel örnek karbonmonoksitin geçiş metallerine bağlanmasıdır. Karbonmonoksit aynı geçiş metal atomuna hem asit hem de baz olarak bağlanmaktadır. Birincisinde; metale elektron verirken, ikincisinde metalden elektron almaktadır (Tunalı ve Özkar, 1999).

3.7. Asit-Baz Etkileşmelerinin Ölçülmesi

Asit ve baz arasındaki etkileşme çeşitli yollarla ölçülebilir.

1. Kaynama ve erime noktasındaki değişimler, katılma bileşiklerinin mevcudiyetini gösterir. Su ve metanol gibi hidrojen bağı içeren çözücüler ile $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ gibi katılma bileşikleri, beklenenden daha yüksek kaynama ve erime noktalarına sahiptirler.

2. Asit-baz tepkimelerindeki entalpi ve entropi ölçmek için doğrudan kalorimetrik yöntemler veya denge sabitlerinin sıcaklıkla değişimi kullanılabilir.

3. Protonlanmış türlerin oluşumu, gaz fazı ölçümleri ile belirlenir ve termodinamik verilere benzer veriler elde edilir.

4. Kızılaltı spektrumları, bağların kuvvet sabitlerindeki değişimleri vererek asit-baz katılma bileşiklerindeki bağlanma ile ilgili dolaylı bilgi sağlar. Örneğin, serbest CO'in gerilme titreşimi 2143 cm^{-1} ve $\text{Ni}(\text{CO})_4$ deki CO'in gerilme titreşimi 2058 cm^{-1} dir.

5. NMR (nükleer manyetik rezonans) çiftleşme sabitleri, katılma bileşiklerinin bağ oluşumu hakkında benzer şekilde dolaylı yoldan bilgi verir.

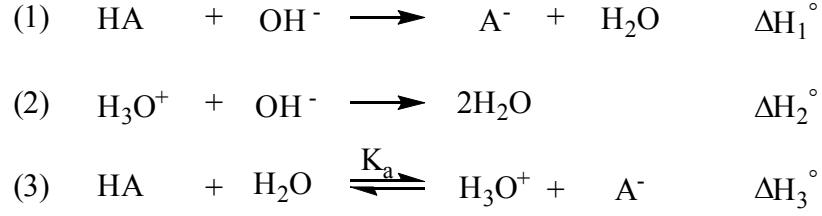
6. Morötesi veya görünür bölge spektrumları, bağ oluşumu halinde moleküllerde meydana gelen enerji değişimlerini gösterir.

Asit-baz kuvvetlerinin ölçümünde kullanılan farklı yöntemler farklı sonuçlar verirler. Ölçülen fiziksel özellikler dikkate alındığında bu sürpriz sayılmaz; çünkü bu yöntemler çoğunlukla farklı koşullarda kullanılmaktadır (Miessler and Tarr, 2002).

3.7.1. Termodinamik ölçümler

Bazı tepkimelerin entalpi değişimleri doğrudan ölçülebilir; fakat iki yönlü tepkimelerde (asit-baz reaksiyonlarında çok rastlandığı gibi) dolaylı yoldan tayin edilir. Bunun için elde edilen termodinamik veriler, Hess Yasası kullanılarak istenilen verileri elde edecek şekilde birleştirilebilir. Örneğin, HA zayıf asitinin iyonlaşma entalpi ve entropisini tespit etmek için şu veriler gereklidir:

1. HA asitinin NaOH ile tepkime entalpisi,
 2. kuvvetli asitin (HCl gibi) NaOH ile tepkime entalpisi,
 3. asitin iyonlaşma denge sabiti (genelde titrasyon eğrisinden tayin edilir)
- değerleri deneysel yöntemlerle elde edilir.

Entalpi değişimi

termodinamik bağıntlarından,

$$\begin{array}{l}
 \Delta H_3^\circ = \Delta H_1^\circ - \Delta H_2^\circ \\
 \text{tepkime (3)} = \text{tepkime (1)} - \text{tepkime (2)}
 \end{array} \quad (3.3)$$

$$\Delta S_3^\circ = \Delta S_1^\circ - \Delta S_2^\circ \quad (3.4)$$

$$\Delta G_3^\circ = -RT \ln K_a = \Delta H_3^\circ - T\Delta S_3^\circ \quad (3.5)$$

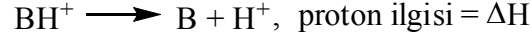
yeniden dzenlenirse aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\ln K_a = -\Delta H_3^\circ / RT + \Delta S_3^\circ / R \quad (3.6)$$

HA ilk tepkimedede kısmi olarak iyonlaştığından, hesaplamalar buradakinden daha karışık olacaktır; fakat prensip aynı kalır. Hem denge sabitini farklı sıcaklıklarda ölçerek hem de denklem 3.5'i kullanarak ΔH° ve ΔS° değerlerini hesaplamak mümkündür. $\ln K_a$ 'nın $1/T$ 'ye karşı grafiği çizildiğinde eğim $-\Delta H_3^\circ/R$ 'e, kesişme noktası da $\Delta S_3^\circ/R$ 'e karşılık gelir. ΔH° ve ΔS° , kullanılan sıcaklık aralığında önemli ölçüde değişmediği müddetçe bu yöntem doğru sonuç verir (Miessler and Tarr, 2002).

3.7.2. Proton ilgisi

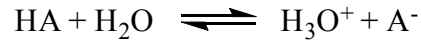
Asit-baz kuvvetini en saf ve kesin haliyle ölçme yöntemi, gaz-fazı proton ilgisidir; ancak bunları çözelti reaksiyonları ile ilişkilendirmek zordur.



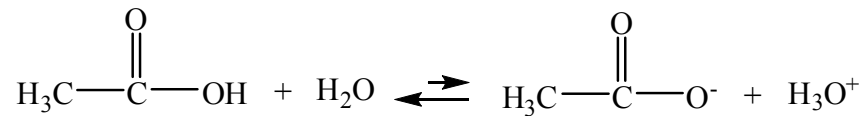
Hidrojen iyonu ne kadar zor uzaklaşırsa, proton ilgisi o kadar büyür, yani gaz fazında B kuvvetli bir baz ve BH^+ zayıf bir asittir (Miessler and Tarr, 2002).

3.8. Asitlerin ve Bazların Kuvvetleri

Genellikle asit ve bazların kuvveti, proton verebilme proton alabilme isteğiyle ölçülür. Değişik asitlerin kuvvetlerini karşılaştırmak için aynı bir baz, bazların kuvvetini karşılaştırmak için de aynı bir asit kullanmak gerektir. Genellikle H_2O alınır ki hem asit hem de baz rolünü oynar (Berkem ve Baykut, 1975):



Örneğin, HCl ve H_2SO_4 gibi kuvvetli asitlere karşın asetik asit çok daha zayıf bir asittir. Asetik asit suda çözüldüğünde aşağıdaki tepkime tamamlanmaz.



Deneyler, 0,1M asetik asit çözeltisinde, 25°C 'da, asetik asit moleküllerinin sadece %1'inin su moleküllerine protonlarını aktararak iyonlaştıklarının göstermiştir (Solomons and Fryhle, 2002).

3.8.1. Asitlik sabiti, K_a

Asetik asitin sulu çözeltisinde meydana gelen tepkimenin bir denge tepkimesi olmasından dolayı denge sabiti ifadesiyle tanımlanabilir.

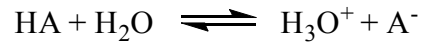
$$K_{\text{denge}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{CO}^-]}{[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}][\text{H}_2\text{O}]} \quad (3.7)$$

Seyreltik sulu çözeltiler için suyun derişimi sabittir ($\sim 55,5\text{M}$), bu yüzden denge sabiti ifadesini asitlik sabiti (K_a) adı verilen yeni bir sabit için yeniden yazılabilir.

$$K_a = K_{\text{denge}} [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{CO}_2^-]}{[\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}]} \quad (3.8)$$

25 °C’da asetik asitin, asitlik sabiti $1,76 \times 10^{-5}$ ’tir.

Suda çözülmüş her zayıf asit için benzer ifadeler yazılabilir. Genelleştirilmiş, kuramsal bir asit (HA) için sudaki tepkime



dir ve asitlik sabiti ifadesi de

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (3.9)$$

dır.

Ürün derişimlerinin payda, ayrışmamış asit derişiminin ise paydada bulunmasından dolayı K_a ’nın büyük değerleri asitin kuvvetli olduğu, küçük K_a değerleri ise asitin zayıf olduğu anlamına gelir. Eğer K_a 10’den daha büyük ise asit

bütün pratik amaçlar için suda tamamıyla ayrılmış olacaktır (Solomons and Fryhle, 2002).

3.8.2. Asitlik ve pK_a

Asitlik sabiti K_a , onun negatif logaritması pK_a olarak ifade edilir.

$$pK_a = -\log K_a \quad (3.10)$$

Bu, hidronyum iyonunun derişiminin pH olarak ifade edilşinin benzeridir.

$$pH = -\log [H_3O^+] \quad (3.11)$$

Asitlik kuvveti ve pK_a büyüklüğü arasında ters orantı vardır. pK_a değeri ne kadar büyükse asit o oranda zayıftır.



$$pK_a = 4,75 \quad pK_a = 0 \quad pK_a = -7$$

zayıf asit

çok kuvvetli asit



Bazların kuvvetlerinin belirlenmesindeki ilke ise basitçe; asit ne kadar kuvvetli ise onun konjuge bazı o kadar zayıftır.

Bu nedenle, bir bazın kuvveti onun konjuge asitinin pK_a 'sıyla ilişkilendirilebilir. Konjuge asitin pK_a 'sı ne kadar büyükse baz o oranda kuvvetlidir. (Solomons and Fryhle, 2002)

3.9. pK_a Üzerine Etki Eden Faktörler

İlaçlar genelde hücre membranını noniyonize formda geçerler; fakat iyonize formda etki gösterirler. Yani ortamın pH'sı, maddenin iyonize veya noniyonize durumu membranlardan geçişlerini ve bileşiğin aktivitesini belirler. Örneğin, benzoik asit, salisilik asit ve mandelik asit en yüksek antibakteriyel etkiyi asit ortamda gösterirler. Zira asit ortamda noniyonize haldedirler. Yine fenol'ün en yüksek antibakteriyel etkisi pH 4,5'un altındadır.

Vücuda verilen bir ilaç için ayarlanabilir bir pH düşünülemez, yani ilaç daha etkili olacak diye kanın pH'sı değiştirilemez. Yapılabilecek şey molekülün yapısını değiştirerek iyonizasyonunu da değiştirmektir. Yapıda meydana getirilen basit değişiklikler bir ilacın iyonizasyonunda dolayısıyla biyolojik aktivitesinde önemli değişiklikler meydana getirir. pK_a 'yı değiştirebilmek için pK_a üzerine etki eden faktörleri gözden geçirmek gerekir (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002) Bunlar:

1. Hidrojen taşıyan atomun elektronegativitesi ve polarizabilitesi,
2. İyon büyüklüğü,
3. Melezleşmenin etkisi,
4. İndüktif etki,
5. Rezonans etki,
6. Sterik etki,
7. Çözücünün yapısıdır (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002; Uyar, 1981; Solomons and Fryhle, 2002; Oskay, 1975).

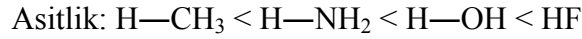
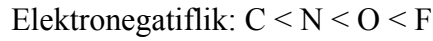
3.9.1. Elektronegativite ve polarizabilitenin asit-bazlığa etkisi

Hidrojene göre daha elektronegatif bir atom (A) hidrojen ile kovalent bağ yaptığında bağ elektronlarının iki atom arasındaki dağılımı düzgün olmayacak, elektronlar elektronegatif atoma daha fazla ait olacaktır. A atomunun elektronegatifliği arttıkça H-A bağı elektronları A tarafından daha çok çekilecek ve elektron bulutları

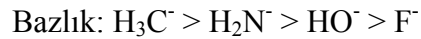
hidrojen atomu etrafından daha çok uzaklaşacaktır. Yani hidrojenin pozitifliği artacaktır. Böylece pozitifleşen hidrojen bir elektron çiftinin saldırısına açıktır ve bir elektron çifti bulunursa yeni bir bağ oluşturmak üzere ayrılır (Uyar, 1981).

Kısaca; elektronegativite ve polarizabilite ne kadar artarsa o atomun proton salması da o kadar kolaylaşır, yani asitliği artar (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002).

Elektronegatiflik bir periyotta atom numarası ile arttığından, asitlik de periyotta soldan sağa doğru artar:

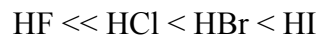


Bir baz ortaklanmamış elektron çifti taşımaktadır. Elektron çifti atom tarafından ne denli kuvvetli çekilirse bir protonla bağ yapma olasılığı o denli azalır. Elektronegatifliğin artmasıyla bazlık kuvveti azalmaktadır (Uyar, 1981):

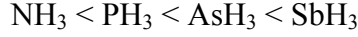
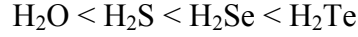


3.9.2. İyon büyüklüğü ve asit-bazlık

F periyodik cetvelin en elektronegatif elementidir; fakat hidrojen halojenürler arasında en zayıf asit HF dir. Hidrojen halojenürlerin asitlikleri şu sırayı izler:



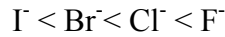
O ve N grupları da aynı özelliği taşırlar. Bunların asitlikleri de aşağıdaki sırayı izler:



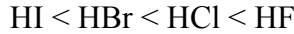
Deneysel olarak bulunan bu asitlik sıraları elektronegatiflik ile asitlik arasındaki bağıntıdan beklenenin tam tersidir; çünkü asitlik ve elektronegatiflik bağıntısı oldukça ideal bir hale indirgenmiştir. Bunu yaparken göz önüne alınan yalnızca asitin kendisidir. Halbuki bir asitin asitliğini onun eşlenik bazı da etkiler. Asitlik, asitin kendisi ile onun eşlenik bazı arasındaki enerji ilişkisinin bir ürünüdür. Diğer bir deyişle, bir HA asitinin eşlenik bazı A^- asite göre ne denli kararlı ise bu HA asiti o denli kuvvetlidir. Buna göre, asitin eşlenik bazını kararlı kılan herhangi bir etken o asitin kuvvetli olmasını sağlar. Bu durum elektronegatiflikle de uyumaktadır; çünkü bir atom ne kadar elektronegatif olursa onun anyonu o kadar kararlıdır. Bu nedenle, CH_4 , NH_3 , H_2O ve HF in anyonlarının kararlılığı şu sırayı izler:



Halojenür iyonları da elektronegatiflikten beklendiği gibi bir kararlılık sırasına sahiptirler:



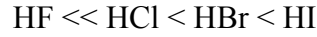
Halojen atomunun elektronegatifliği arttıkça hidrojenle yaptığı bağın kuvveti de artacağından, halojen asitlerinin kararlılığı da şu sırayı izler:



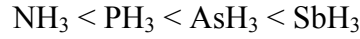
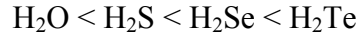
Kısacası, hidrojen halojenür, amonyak ve su ailelerinde, elektronegatifliğin artması ve anyonun küçülmesi asiti anyondan daha kararlı kılar.

Diğer taraftan bir yük ne denli dağılmışsa sistemin o denli kararlı olacağı bir fizik kuralıdır. Bir halojenür iyonunda yük, iyonun her tarafına dağılmış durumdadır.

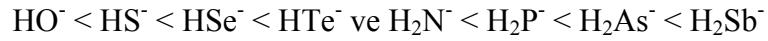
İyon büyüdükçe yükün dağılacığı bölge artacağından, iyonun herhangi bir noktasında yük yoğunluğu azalacaktır. Negatif yükün yoğun olduğu bir yere protonun bağlanmasıyla yoğun olmadığı yere bağlanması arasında fark olacağı açıktır. Böylece, yarıçapı büyük olan iyonun protona karşı daha az ilgi duymasını beklenir. Bu durum her ne kadar elektronegatiflikle tam ters durum yaratıyorsa da halojenür asitlerinin şu asitlik sırasına sahip olması için önemli bir etkidir:



Merkez atomunun elektronegatifliği arttıkça asitin kararlılığı, çapı büyüdükçe anyonun kararlılığı artacaktır. Bunun sonucu asitlikleri şu sırayı izleyecektir:

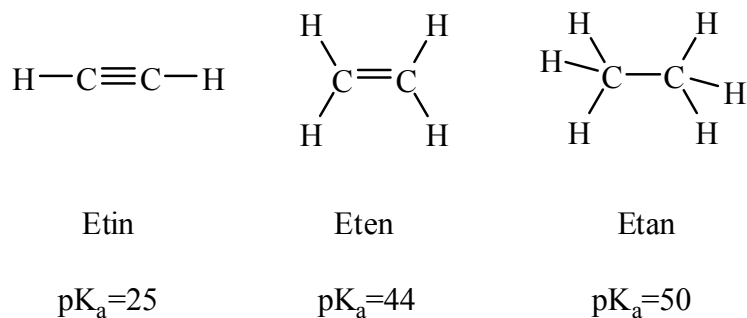


Bu asitlerin iyon kararlılığı da şu sırayı izler (Uyar, 1981):



3.9.3. Melezleşmenin etkisi ve asitlik-bazlık

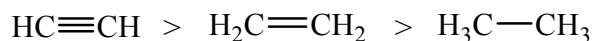
Etinin protonları eteninkilerden daha asidik, eteninkiler ise etaninkilerden daha asidiktir (Şekil 3.1).



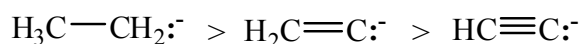
Şekil 3.1 Etin, eten ve etanın asitlik sabitleri

Bu asitlik sırası, her bir bileşikteki karbon atomunun melezleşme durumuna dayanarak açıklanabilir. $2s$ Orbitallerinin elektronları $2p$ orbitallerinin elektronlarından daha düşük enerjilidir; çünkü $2s$ orbitallerindeki elektronlar ortalama olarak, çekirdeğe $2p$ orbitallerinin elektronlarından çok daha yakın olacak şekilde yönelmişlerdir. Bundan dolayı, melez orbitallerinin daha fazla s karakterine sahip olması, anyonun elektronlarının, ortalama olarak, daha düşük enerjili olacağı ve anyonun da daha kararlı olacağı anlamına gelir. Etinin C—H bağlarının sp orbitalleri %50 s karakterindedir, etenin sp^2 orbitalleri %33,3 s karakterinde, etanın sp^3 orbitalleri ise sadece %25 s karakterindedir.

Etin, eten ve etanın bağlı asitlik sırası, her bir bileşikteki karbon atomlarının etkin elektronegatiflikleriyle paraleldir:



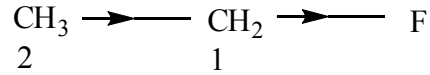
En elektronegatif olan etinin sp melezleşmiş karbon atomu, hidrojenlerinin en pozitif olmasına yol açarak C—H bağını en fazla polarize eder. Bundan dolayı, etin, bazlara en kolay proton verir. Aynı şekilde, etinür iyonu en zayıf bazıdır; çünkü etinin daha elektronegatif karbon atomu eksi yükü en iyi şekilde kararlı kılabilir (Solomons and Fryhle, 2002):



3.9.4. İndüktif etki ve asitlik-bazlık

İndüktif etki, protonun bağlı bulunduğu atoma komşu atomların, doğrudan doğruya σ bağları boyunca elektron çekme veya itme durumlarını belirler. Diğer bir deyişle, σ bağları boyunca farklı grupların farklı elektronegativitelerinden doğar ve sübstitüent merkezden uzaklaştıkça indüktif etki azalır (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002).

Etil florürdeki karbon-karbon bağı için;



bağın flor atomuna yakın olan ucu diğerinden daha pozitifdir. Karbon-karbon bağının bu polar hale gelmesi flor atomunun elektronegatifliğinden kaynaklanır. Bu çekim uzaydan ve molekülün bağları boyunca iletilir. Buna indüktif etki denir. Buradaki indüktif etki elektron çekendir. İndüktif etki elektron-salıveren de olabilir. Burada flor atomunun C-1 üzerinde oluşturduğu pozitif yük C-2 üzerinde oluşturduğundan daha fazladır; çünkü flor C-1'e daha yakındır (Solomons and Fryhle, 2002). İndüktif etki I ile gösterilir.

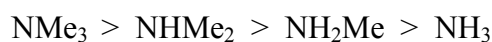
H'den daha fazla elektron çeken sübstitüentler -I, H'den daha fazla elektron veren sübstitüentler +I ile gösterilirler. Bazı örnekler Çizelge 3.1'de verilmiştir (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002):

Çizelge 3.1 Elektron çeken ve elektron veren süstitüentler

| +I | -I |
|---------------------|-------------------------------|
| | |
| -CH ₃ | -NH ₃ ⁺ |
| -CH ₂ -R | -NR ₃ ⁺ |
| -O ⁻ | -NO ₂ |
| -COO ⁻ | -C≡N |
| | -COOH |
| | -COR |
| | -Halojenler |
| | -OR |
| | -SR |
| | -CH=CH- |

Flor, klor gibi elektronegatif atomların amonyak veya fosfindeki hidrojenlerle yer değiştirmesi sonucu bazlık kuvveti azalır. Elektronegatif atom elektronları kendisine doğru çektiği için azot ve fosfor atomları üzerindeki eksi yük azalır ve ortaklanmamış elektron çiftini asite vermek zorlaşır. Örneğin, PF₃, PH₃'e göre çok daha zayıf bir bazdır.

Alkil gruplarının hidrojenle yer değiştirmesi ile benzer; fakat ters yönde bir etki görülür. Örneğin, aminlerde alkil grupları azota elektron sağlar, azotun negatif karakterini artırır ve daha kuvvetli bir baz yapar. İlave yer değiştirmeler bu etkiyi artırır ve gaz fazında bazlık kuvvetleri sırası aşağıda verilmektedir.



Bu indüktif etkiler, organik moleküllerdeki, elektron veren veya elektron çeken grupların etkilerine benzer. Bu kuralın diğer bileşiklere uygulanmasında dikkatli olunması gerekir. Örneğin, bor halojenürler bu kurala uymaz. Çünkü BF₃ ve BCl₃ bor atomu üzerindeki elektron yoğunluğunu önemli ölçüde artıran π bağına sahiptirler. İndüktif etkiye göre BF₃'ün en kuvvetli asit olması beklenir; çünkü flor atomlarının elektronegatifliği büyüktür ve elektronları bor atomundan uzaklaştırır. Gerçekte asitlik sırası:

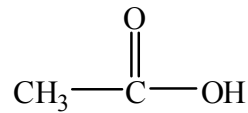


şeklindedir (Miessler and Tarr, 2002).

3.9.5. Rezonans etki ve asitlik-bazlık

Rezonans etki π elektronlarının yüksek mobilitesi ve delokalizasyonu sonucudur ve sübstitüentin çifte bağlar yolu ile elektron çekme ve salma özelliğini belirler. İndüktif etki atomların farklı elektronegativitelerinden doğarken, rezonans etki moleküllerin yükleri daha geniş bir alana dağıtarak daha kararlı bir duruma varmak istemelerinden doğar. Elektronların delokalizasyonu, sistemi stabilize ederken, lokalizasyonu ise daha az kararlı yapar.

Karboksilli asitlerin alkollerden daha asidik olmasının nedenlerinden biri rezonans etkidir (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002). Asetik asit ve etanol ele alındığında (Şekil 3.2):



Asetik asit

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

$$\Delta G^\circ = 27 \text{ kJ / mol}$$



Etanol

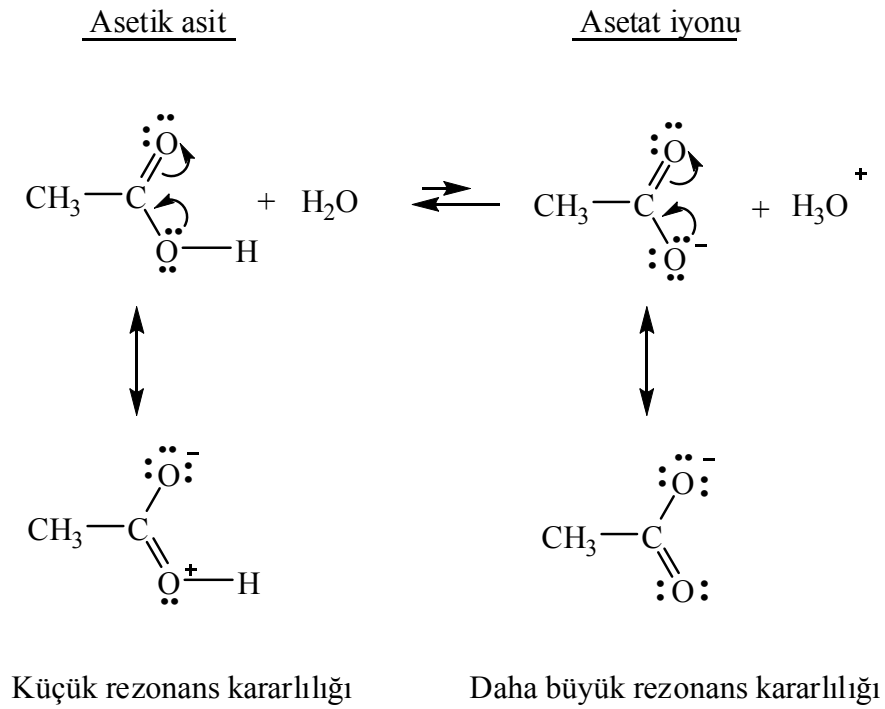
$$\text{pK}_a = 16$$

$$\Delta G^\circ = 90,8 \text{ kJ / mol}$$

Şekil 3.2 Asetik asit ve etanolün asitlik sabitleri ve serbest enerji değişimleri

Bu değerler her iki bileşiğin de zayıf asit olduğunu ancak etanolün asetik asitten çok daha zayıf asit olduğunu göstermektedir; çünkü etanol daha büyük pozitif serbest enerji değişimine sahiptir ve iyonlaşma fazla yeğlenmediğinden daha zayıf bir asittir.

Bir karboksilik asit ve onun anyonu için ikişer rezonans yapı (Şekil 3.3) yazılabilir.



Şekil 3.3 Asetik asit ve asetat iyonunun rezonans yapıları

Anyonun rezonans yapıları eşdeğer olduğundan ve yapıda zıt yüklerin ayrımı olmadığından, anyonun rezonans kararlılığının daha fazla olduğu kabul edilebilir.

Bir karboksilik asitin anyonunun yüksek kararlılığı anyonun serbest enerjisini düşürür; böylece, iyonlaşma için gerekli olan pozitif serbest enerji değişimi de azalır.

(Bir asitin iyonlaşması için olan serbest enerji değişimini daha az pozitif veya daha çok negatif yapan her etken asiti daha kuvvetli yapar).

Alkol ve anyonunu kararlı kılan rezonans yapılar yoktur. Bir alkolün iyonlaşmasının pozitif serbest enerji değişimi rezonans kararlılığıyla azaltılmaz ve bu da serbest enerji değişiminin karboksilik asit için olandan niçin çok daha büyük olduğunu açıklar. Sonuç olarak, bir alkol bir karboksilik asitten çok daha az asidiktir (Solomons and Fryhle, 2002).

Rezonans etki için;

1. Çifte bağlar sisteminin olması
2. Çifte bağlar iki veya daha fazla sayıda ise bu çifte bağların yaklaşık aynı düzlemde olması gerekir.

Rezonans yolla elektron salan gruplar +R, elektron çeken gruplar -R ile gösterilir (Çizelge 3.2):

Çizelge 3.2 İndüktif ve rezonans yolla elektron salan ve çeken gruplar

| +R +I | -R -I | | +R -I | | |
|------------------|------------------|--------------------|-------|-------|------------------|
| -O ⁻ | -NO ₂ | -COOR | -F | -OH | -SR |
| -S ⁻ | -C≡N | -CONH ₂ | -Cl | -OR | -NH ₂ |
| -CH ₃ | -CHO | -SO ₂ R | -Br | -OCOR | -NR ₂ |
| -CR ₃ | -COR | -CF ₃ | -I | -SH | -NHCOR |
| | -COOH | | | | |

Elektron salan gruplar veya atomlar asitliği azaltır, elektron çekenler ise artırır. Tam tersine baziklik söz konusu olunca elektron çekenler bazikliği azaltırken elektron verenler artırılır.

Süstitüentler aynı zamanda hem rezonans olarak etkirken hem de indüktif olarak etki gösteriyor olabilirler. Süstitüentlerin elektronik katkıları şu şekilde yazılabilir:

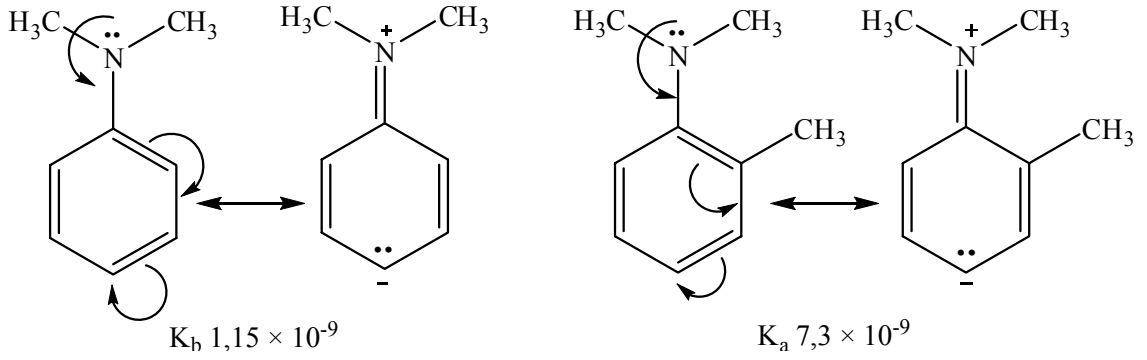
$$\delta_T = \delta_R + \delta_I \quad (3.12)$$

Ancak burada polarizabilite ve sterik etkiler ihmal edilmektedir (Farmasötik Kimya I Ders Notları, 2002).

3.9.6. Sterik etkiler ve asitlik-bazlık

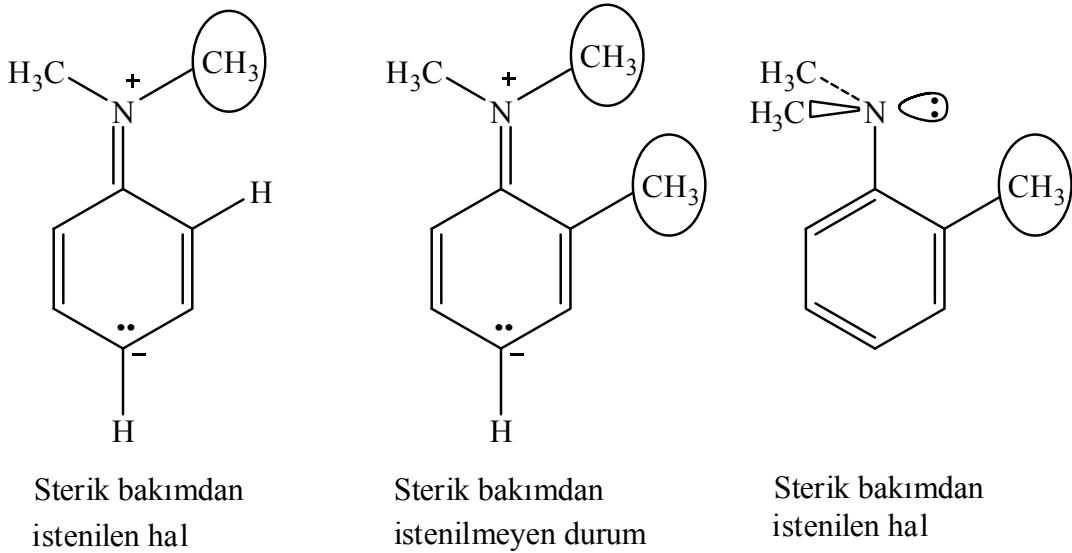
Asit baz davranışına etki eden faktörlerden biri de sterik etkidir. Büyük gruplar katılma bileşiği oluşturmaya zorlandıkları zaman onların birbirini karşılıklı itmeleri tepkimeyi zorlaştırır. H.C. Brown bu konuda çalışmış ve sterik etkileri sınıflara ayırmış bir bilim adamıdır. Büyük gruplar arasındaki itme, asit ve bazların birbirine yaklaşmasını güçleştirir ve orbital örtüşmesini engellerse, büyük grupların bu etkisine ön gerginlik denir. Büyük grupların birbirini engellemeleri merkez atomun geometrisini değiştirirse, buna arka gerginlik denir. Benzer moleküllerdeki elektronik yapıların farklı olmasından oluşan etkilere iç gerginlik adı verilir (Miessler and Tarr, 2002).

N,N-Dimetil anilin, N,N-Dimetil-o-toluidinden altı kere daha az baziktir. Bu durum sterik etki ile izah edilir. Azottaki elektron çifti rezonans ile delokalize edilir. Bu hal her ikisinde de metil aminden daha zayıf bazlar teşkil eder, buna rağmen orto toluidin daha kuvvetli bir bazdır (Şekil 3.4)



Şekil 3.4 N,N-Dimetil anilin ve N,N-Dimetil-o-toluidinin bazlığı

Benzendeki π elektronlarının rezonansa katılımı için bütün molekülün aynı düzlemde olması gerekir; halbuki orto toluidindeki metil grubu ile azottaki metil grubu birbirini sterik bakımdan iterler (Şekil 3.5), yani $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ grubu benzen halkası ile aynı düzlemde kalmaz dolayısıyla daha az rezonans söz konusudur (Ulubelen, 1968).



Şekil 3.5 Sterik etkinin gösterimi

3.9.7. Çözücünün asitlik-bazlık üzerine etkisi

Çözücü, özellikle su olduğu zaman, asitlik derecesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni, suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır. Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı, arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı, yani tekrar birleşememe derecesi de artar. Üstelik, iyonlar çevrelerinde bulunan su moleküllerini kolaylıkla polarlaştırarak onlarla solvatize olur. İyonlar solvatasyon için yüklerini civarlarına yaydığından, solvatize olmakla daha dayanıklı bir hale geçer. Özellikle anyonlar, hidrojen bağlı solvatasyonla daha kararlı bir duruma geçer.

Katyonlar bunu yapmamakla beraber, protonlar da hidrojen bağlı solvatasyona iştirak eder. Alkollerin de, suyunki kadar olmamakla beraber, iyi iyonlaştırıcı ve solvatize edici özellikleri vardır (Oskay, 1975).

3.10. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları

Moleküllerin iyonlaşma dereceleri hem absorpsiyon hem de reseptörlerle etkileşimleri bakımından önemlidir. Farmakokinetik evrede ilacın etki yöresine erişebilmesi için vücuttaki biyolojik engellerden geçmesi gerekir, bu bağlamda molekülün lipofilliği hakkında bilgi veren iyonlaşma derecesi önemli bir parametredir.

İlaçların pek çoğu zayıf asit ya da zayıf bazik niteliklidir. Farmakokinetik evrede ilaçların iyonlaşma dereceleri kendi asitlik ve bazlık derecelerine (pK_a veya pK_b) ve ortamın (mide, barsak, kan gibi) pH derecesine bağlıdır (Erciyas, 2007).

BÖLÜM 4

TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Kimyasal üretimlerin gerçekleştirildiği tesislerde ve laboratuarlarda, özellikle analitik kimya açısından bakıldığında verilerin işlenmesi ve istatistiksel değerlendirilmesi ile bu verilerin sağlandığı deney faktörlerinin araştırılması, optimize edilmesi, zaman tasarrufunun sağlanması ve kantitatif ölçümler ile kalibrasyonların gerçekleştirilmesi için gerekli olan deneysel tasarımların hazırlanması kimyanın belki de en çok hesaplama ve modelleme çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu alanlardır (Akpolat ve Kartal, 2009).

Teorik kimya, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlar; kimyasal yapıları ve tepkimeleri temel fizik kanunlarına dayanarak açıklamaya çalışır. Hesaplamalı kimya ise teorik kimyacılar tarafından geliştirilmiş matematiksel yöntemleri uygular ve elde edilen sonuçları yorumlar; böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde, gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar.

Kuantum teorisinin geliştirilmesinden hemen sonra, kuantum mekanik kanunları atom ve moleküllere uygulanmaya başlanmıştır. Prensip olarak, kuantum teorisi ile bir molekülün bütün kimyasal özellikleri hesaplanabilir. Aslında bir bileşiğin yapısı ve kimyası deneysel yöntemlerle belirlenebilir, ancak hesaplama yolu ile öngörünün yapılabilmesi çok yararlıdır ve pek çok uygulama alanı bulmuştur. Örneğin, farmakolojide yeni ilaçların geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kimyacılar bilgisayar kullanarak sentezden önce ilaçların yapıları hakkında önbilgiye

sahip olurlar, ilaçta istenen özellikleri belirlerler, sonra bu özelliklere uygun sentezleri gerçekleştirirler. Bu da para ve zaman kaybını önler.

Molekül modelleme yazılımları, kimyacılar için çok yardımcıdır. Bu programlar vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürerek değişik açılardan görülebilir, geometrileri ve izomerik yapıları belirlenebilir, enerjileri tayin edilebilir, IR, UV, NMR spektrumları çizilebilir, MO (moleküler orbital) diyagramları elde edilebilir (<http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>).

4.1. Kuantum Mekaniği

Mekanik ya da elektromanyetik klasik teoriler, maddeyi makroskopik bir yaklaşımla ele almışlardır. 1920'lere ve 1930'lara gelindiğinde atomların iç yapısına girilmiş, oradaki elektron, proton, nötron gibi mikroskopik boyutlardaki parçacıkların davranışlarının belirlenmesi gerekmiştir; ancak klasik teorilerin çok küçük sistemlerin davranışlarını açıklanmasında yetersiz kaldığı görülmüştür (Aygün ve Zengin, 1994).

1926 yılında birbirinden bağımsız ve eş zamanlı Erwin Schrödinger, Werner Heisenberg ve Paul Dirac tarafından atomik ve moleküler yapıyla ilgili yeni bir teori öne sürülmüştür. Schrödinger'in dalga mekaniği ve Heisenberg'in kuantum mekaniği adını verdiği bu teori, moleküllerde bağlanmayı modern anlamda anlamamızın temelini oluşturmuştur (Solomon and Fryhle, 2002).

Klasik mekanikte kinetik ve potansiyel enerjilerin toplamı olan mekanik enerjiyi, bunların kuantum mekaniğindeki işlemci karşılıklarıyla birleştirerek Schrödinger dalga denklemi elde edilebilir (Şenyel ve Aybek, 1998).

Schrödinger denklemi, bir elektronun dalga özelliğini, konum, kütle, toplam enerji ve potansiyel enerji ile tanımlar. Denklem, Ψ dalga fonksiyonu üzerine

kurulmuştur. Ψ uzayda bir elektron dalgasını tanımlar. Diğer bir ifadeyle, Ψ bir atom orbitalini tanımlar. Denklemin en basit gösterimi aşağıdaki gibidir.

$$H\Psi = E\Psi \quad (4.1)$$

Burada,

H = Hamiltonian işlemcisi,

E = elektronun enerjisi,

Ψ = dalga fonksiyonudur.

Hamiltonian işlemcisi, dalga fonksiyonuna uygulanan türevleri içerir. Bir başka dalga fonksiyonuna Hamiltonian işlemi uygulandığı zaman, sabit (enerji) $x \Psi$ den ibaret bir sonuca varılır. İşlem bir atom orbitalini tanımlayan herhangi bir dalga fonksiyonuna uygulanabilir. Farklı orbitaller, farklı Ψ dalga fonksiyonlarına ve farklı E değerlerine sahiptirler.

Enerji düzeylerini hesaplamada kullanılan Hamiltonian işlemcisi aşağıdaki gibidir:

$$H = \underbrace{\frac{-h^2}{8\pi^2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)}_{(1)} - \underbrace{\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}}_{(2)} \quad (4.2)$$

(1) İşlemcinin bu kısmı, elektronun kinetik enerjisini tanımlar.

(2) İşlemcinin bu kısmı, elektron ve çekirdek arasında elektrostatik çekimden kaynaklanan potansiyel enerjiyi tanımlar ve genellikle V ile gösterilir.

Burada,

h = Planck sabiti,

m = tanecik kütlesi,

E = sistemin toplam enerjisi,

e = elektron yükü,

$\sqrt{x^2 + y^2 + z^2} = r$ = çekirdeğe olan uzaklık,

Z = çekirdek yükü,

$4\pi\epsilon_0$ = boşluğun elektrik geçirgenliğidir.

Bu işlemin bir Ψ dalga fonksiyonuna uygulanması aşağıdaki gibidir:

$$\left[\frac{-h^2}{8\pi^2 m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V(x, y, z) \right] \Psi(x, y, z) = E\Psi(x, y, z) \quad (4.3)$$

Burada,

$$V = \frac{-Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r} = \frac{-Ze^2}{4\pi\epsilon_0 \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}} \quad (4.4)$$

V potansiyel enerji, elektron ve çekirdek arasındaki elektrostatik çekimden kaynaklanan enerjidir. Artı yüklü çekirdek ile eksi yüklü elektron arasındakine benzer çekim kuvvetlerinin, geleneksel olarak, eksi değerli bir enerjiye sahip olduğu kabul edilir. Çekirdeğe yakın (küçük r) bir elektron, çekirdek tarafından daha çok çekilir ve büyük bir eksi potansiyel enerjiye sahiptir. Çekirdekten daha uzak olan elektronların potansiyel enerjileri küçüktür. Çekirdekten sonsuz uzaklıkta ($r = \infty$) bir elektron için, çekirdek ile elektron arasındaki çekim kuvveti sıfırdır, bu nedenle potansiyel enerji de sıfırdır.

Her bir Ψ bir atom orbitaline karşılık geldiğinden, Schrödinger denkleminin çözüm sayısı için bir sınırlama yoktur. Her bir Ψ , belirli bir orbitaldeki belirli bir elektronun dalga özelliğini tanımlar. Uzayın belirli bir noktasında bir elektronun bulunma olasılığı Ψ^2 ile orantılıdır. Ψ için fiziksel olarak gerçek bir çözüm gerektiren birkaç koşul aşağıda verilmiştir:

1. Ψ dalga fonksiyonu tek değerli olmalıdır: Uzayın herhangi bir noktasında bir elektron için iki olasılık mevcut olamaz.

2. Ψ dalga fonksiyonu ve türevleri sürekli olmalıdır: Uzayın tüm noktalarında olasılık tanımlı olmalıdır ve bir noktadan diğerine geçişte kesin bir değişme olmamalıdır.

3. r sonsuza giderken Ψ dalga fonksiyonu sıfıra yaklaşmalıdır: Çekirdekte uzaklaştıkça olasılık giderek küçülmelidir. (Atom sonlu olmalıdır.)

4. $\int_{\text{tümuzay}} \Psi_A \Psi_A^* d\tau = 1$ (Normalizasyon şartı): Uzayın herhangi bir bölgesinde elektronun toplam bulunma olasılığı 1 dir.

5. $\int_{\text{tümuzay}} \Psi_A \Psi_B d\tau = 0$ (Ortogonalite şartı): Bir atomdaki tüm orbitaller birbirleriyle ortogonal olmalıdır. Bazı durumlarda, p_x , p_y ve p_z orbitallerinde olduğu gibi, bu integral orbitallerin dik olması anlamını taşır (Miessler and Tarr, 2002).

Kimi olaylarda, incelenen sisteme ilişkin V potansiyel enerjisi zamana bağımlı olmayıp sadece taneciğin (x, y, z) koordinatlarına bağımlılık gösterir. Örneğin, hidrojen atomundaki tek elektron, $V = -e^2/r$ potansiyel enerjisiyle zamana bağımlı olmayıp sadece çekirdeğe olan uzaklıkla değişebilen bir potansiyel enerjisine sahiptir.

$\Phi(x, y, z)$ gibi üç boyutlu uzayda bir dalga fonksiyonunun varlığı söz konusu ise, daha genel nitelikli Schrödinger denklemi,

$$\left[\frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + V(x, y, z) \right] \Phi(x, y, z) = E\Phi(x, y, z) \quad (4.5)$$

olarak yazılabilmektedir. Son ifade kısa olarak;

$$H\Phi(x, y, z) = E\Phi(x, y, z) \quad (4.6)$$

eşitliğiyle verilebilmektedir. Bu şekilde yazılan Schrödinger denkleminde yer alan H işlemcisi Hamiltonien işlemcisi olarak adlandırılır. $\Phi(x, y, z)$ fonksiyonuna H işlemcisinin özfonksiyonu, E enerji büyüklüğüne ise H işlemcisinin $\Phi(x, y, z)$ özfonksiyonu üzerinde verdiği özdeğer adı verilmektedir (Cebe, 1998).

4.2. Moleküler Orbital Teorisi

MO teorisi, elektronların bir dizi MO kümesi ile molekülün her yanına dağılmış olduğunu kabul eder (Erdem, 2007). MO teorisi, Hund ve Mullikan tarafından geliştirilmiştir. Bu teoriye göre, moleküllerde atom orbitalleri özelliklerini yitirir ve yerlerini molekül orbitallerine bırakır. Atom orbitallerine benzer şekilde, molekül orbitalleri de dalga fonksiyonları ile tanımlanır ve farklı enerji değerlerine, farklı şekillere sahip olabilir. Molekül orbitallerinin sayısı, kendilerini oluşturan atom orbitallerinin sayısına eşittir. Atom orbitallerinin elektron dizilişinde kullanılan Pauli ilkesi ve Hund kuralı, elektronların molekül orbitallerine dağılımına da uygulanır. Yani bir molekül orbitali en fazla zıt spinli iki elektron alabilir. Elektronlar önce mümkün olan en düşük enerjili molekül orbitaline yerleşir. Eş enerjili molekül orbitalleri varsa, önce bunların her biri birer elektronla paralel spinli olarak dolar. Açısal momentum kuantum sayılarına bağlı olarak atom orbitallerinin s, p, d ve f ile adlandırılmalarına benzer şekilde, molekül orbitalleri de σ , π , δ , vb. ile gösterilir (Tunalı ve Özkar, 1999).

4.2.1. LCAO (Linear combination of atomic orbitals) yöntemi

Bir moleküldeki elektronların davranışını incelemek için yazılacak Schrödinger denkleminde potansiyel enerji ifadesinin çıkarılışı oldukça zordur; çünkü böyle bir potansiyel enerji ifadesi elektron-elektron, elektron-çekirdek ve çekirdek-çekirdek etkileşimleri dikkate alınarak yazılmalıdır. Çok elektronlu atomlarda olduğu gibi, büyük moleküllerde de enerji ifadesi yazılsa bile Schrödinger denkleminin kesin çözümü mümkün değildir; fakat bazı yaklaşımlar yapılarak doğruya yakın çözümler bulunabilir. Kimyacılar için çok uygun MO dalga fonksiyonlarını veren yaklaşımlardan biri LCAO (atom orbitallerinin doğrusal birleşimi) yöntemidir. Bu yöntemde, bir moleküldeki elektronların belirli bir atomlar üzerindeymiş gibi davrandıkları varsayılır. Böylece, her elektron için MO dalga fonksiyonu, moleküldeki atomlar için bilinen AO (atomik orbital) dalga fonksiyonlarının doğrusal birleşimi olarak yazılabilir.

$$\Psi_i = \sum c_i \Phi_i = c_1 \Phi_1 + c_2 \Phi_2 + c_3 \Phi_3 + \dots \quad (4.7)$$

Burada Ψ_i molekül orbitalini tanımlayan dalga fonksiyonu, Φ_i molekül orbitalinin oluşumuna katılan atom orbitallerinin dalga fonksiyonlarını, c_i katsayıları ise atom orbitallerinin söz konusu molekül orbitalinin oluşumuna katkı payını göstermektedir. Molekül orbitallerinin oluşturulmasında ne kadar çok atom orbitali hesaba katılırsa, elde edilecek sonucun doğruluğu o kadar yüksek olur; ancak kimyasal açıdan değerlik orbitallerinin hesaba katılması yeterlidir. Öte yandan yalnızca birbirleriyle etkileşime girebilen atom orbitallerini hesaba katmak ve etkileşime katkısı küçük olan atom orbitallerinin katkılarının sıfır olduğunu varsaymak hesaplamaları oldukça kolaylaştırır.

Atom orbitalleri gibi, molekül orbitalleri de normalize olmalıdır:

$$\int \Psi^2 d\tau = 1 \quad (4.8)$$

MO dalga fonksiyonu, AO dalga fonksiyonlarının birleşimi olarak yazılıp $\Psi_i = \sum c_i \Phi_i = c_1 \Phi_1 + c_2 \Phi_2 + c_3 \Phi_3 + \dots$ bağıntısında yerine konur ve gerekli işlemler yapılırsa toplam olasılık

$$\int \Psi^2 d\tau = \int (\sum c_i \Phi_i)^2 d\tau = \int (c_1^2 \Phi_1^2 + c_2^2 \Phi_2^2 + \dots + 2c_1 c_2 \Phi_1 \Phi_2 + \dots) d\tau \quad (4.9)$$

$$\int \Psi^2 d\tau = c_1^2 + c_2^2 + \dots + 2c_1 c_2 \int \Phi_1 \Phi_2 d\tau + \dots \quad (4.10)$$

şeklinde yazılabilir. Yukarıdaki eşitlikte,

$$S_{12} = \int \Phi_1 \Phi_2 d\tau \quad (4.11)$$

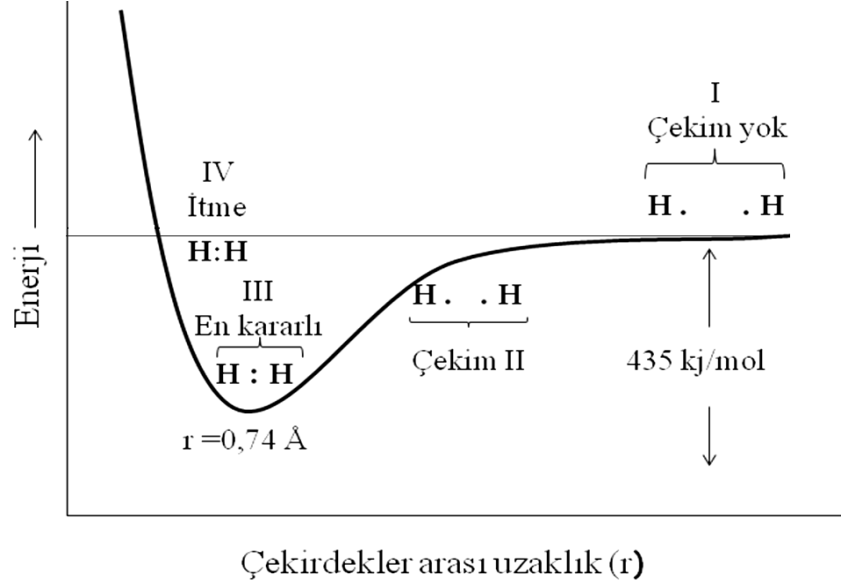
integraline Φ_1 ve Φ_2 atom orbitallerinin örtüşme integrali denir.

Bir elektron için molekülde toplam bulunma olasılığı bire eşit olduğundan, toplam olasılık ifadesindeki terimler şu şekilde anlamlandırılır: c_1^2 , elektronun Φ_1 atom orbitalinde bulunma olasılığı; c_2^2 , elektronun Φ_2 atom orbitalinde bulunma olasılığı; $2c_1 c_2 S_{12}$ çarpımı ise Φ_1 ve Φ_2 atom orbitallerinin örtüşme olasılığını, yani elektronun iki atom arasındaki bölgede bulunma olasılığını verir. Bu çarpımın değeri ne kadar büyük ise, örtüşme bölgesinde elektronun bulunma olasılığı o kadar fazladır. Bu da atomlar arasındaki bağ kuvvetini gösterir (Tunalı ve Özkar, 1999).

4.2.2. Hidrojen molekülü

İki hidrojen atomu bir hidrojen molekülü oluşturmak için bir araya gelirse kovalent bağ oluşur. Bu H-H bağının oluşumunun açıklanması, daha karmaşık moleküllerin bağlarının açıklanmasıyla aynı ya da benzerdir.

Zıt spinli elektronları olan iki hidrojen atomu birbirine yaklaştığında toplam enerjilerinin nasıl değiştiği Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Çekirdekler arası uzaklığın bir fonksiyonu olarak hidrojen molekülünün potansiyel enerjisi

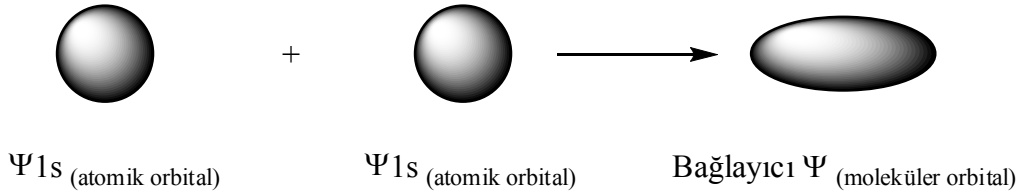
Hidrojen atomları birbirinden oldukça uzakta (I) iken toplam enerjileri iki ayrı hidrojen atomunun enerjisidir. Hidrojen atomları birbirine yaklaştıkça (II) her birinin çekirdeği diğerinin elektronunu çeker. Bu çekim iki çekirdek (ya da iki elektron) arasındaki itme kuvvetinden fazladır ve bu çekim sonucunda toplam sistem enerjisi azalır. İki çekirdek 0,74 Å uzaklıkta bulunduğu (III), en kararlı (en düşük enerjili) hal elde edilir. Bu uzaklık, 0,74 Å, hidrojen molekülü için bağ uzunluğudur. Eğer çekirdekler birbirine daha da yaklaşırsa (IV), pozitif yüklü iki çekirdeğin itmesi fazlalaşır ve sistemin enerjisi artar (Solomons and Fryhle, 2002).

İki hidrojen atomu bir hidrojen molekülü oluşturmak için bir araya geldiğinde ne olduğunun orbital açıklaması şöyledir: Hidrojen atomları birbirine yaklaştıkça 1s orbitalleri (Ψ_{1s}) örtüşmeye başlar. Atomlar birbirine yaklaştıkça; AO'ler, MO'ler

oluşturuncaya kadar orbital örtüşmesi artar. Oluşan MO'ler her iki çekirdeği ve etraflarında dönen elektronları kapsar. Elektronlar sadece bir çekirdeğin çevresinde ya da sadece bir AO de değildir. AO'ler gibi MO'ler de en çok, spini eşleşmiş iki elektron içerebilir.

Hidrojen molekülü oluşumunda, iki AO'den iki MO meydana gelir. İki orbital oluşur; çünkü dalga fonksiyonlarının matematiksel özellikleri, bunların ya katılma ya da çıkarılma şeklinde bir araya gelebilmelerine izin verir. Yani dalga fonksiyonları aynı ya da zıt fazda bir araya gelebilirler. Bu yeni MO'lerin yapıları:

1. Bağlayıcı MO (Ψ_{molek}) denen bir MO, hidrojen molekülünün en düşük enerjili ya da temel haldeki iki elektronunu içerir. Bu orbital, AO'lerin aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi (Şekil 4.2) bir araya gelmesiyle oluşur:

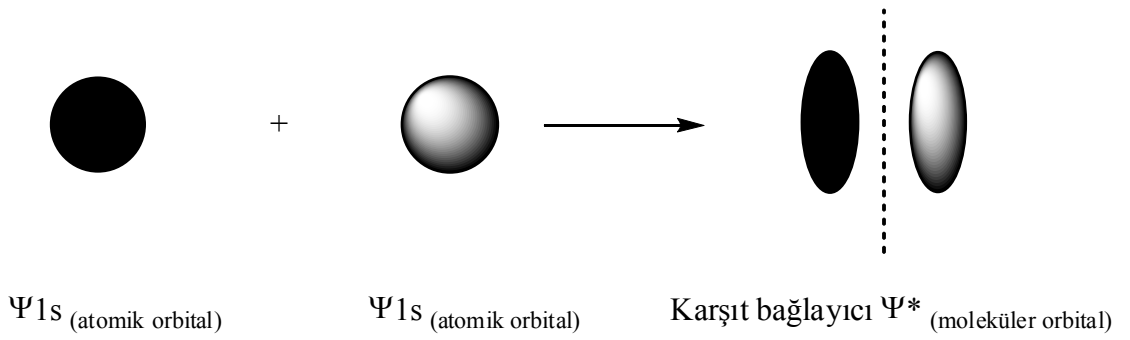


Şekil 4.2 Aynı faz işaretli iki hidrojen 1s AO'nin örtüşerek bir bağlayıcı MO oluşturması

Burada AO'ler katılmayla bir araya gelirler ve bu, aynı faz işaretli AO'lerin örtüşmesi anlamına gelir. Bu örtüşme iki çekirdek arasındaki bölgede dalga fonksiyonunun kuvvetlenmesine yol açar. Dalga fonksiyonunun kuvvetlenmesi, iki çekirdek arasındaki Ψ değerinin büyümesi yanında Ψ^2 'nin (elektronun uzayda o yerde bulunma olasılığı) de büyümesi anlamına gelir. Elektron bulunma olasılığı çekirdekler arasındaki bölgede artırılarak bağ oluşumu sağlanmış olur. Bu bölgede elektron yoğunluğu fazla olduğundan çekirdeklerin elektronları çekme kuvvetleri iki çekirdek

arasındaki (ve iki elektron arasındaki) itme kuvvetinden büyüktür. Dolayısıyla bu çekici kuvvet atomları bir arada tutar.

2. Karşıt bağlayıcı MO (Ψ^*_{molek}) denen ikinci MO, molekülün temel halindeki elektronları içermez. Bu MO oluşumu aşağıda (Şekil 4.3) gösterilmiştir:

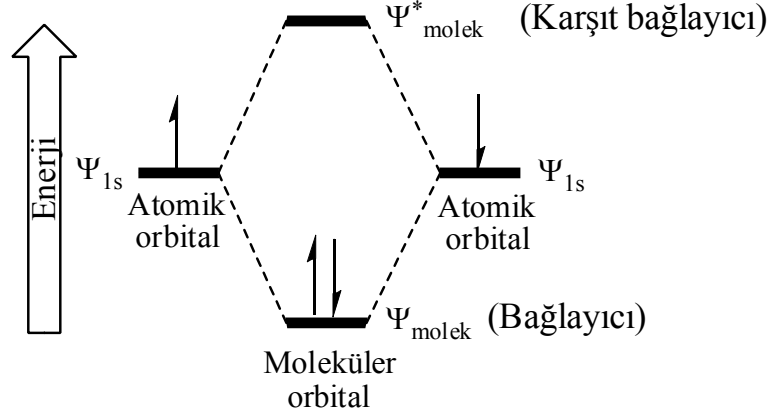


Şekil 4.3 Zıt faz işaretli iki hidrojen 1s AO'nin örtüşerek bir karşıt bağlayıcı MO oluşturması

Burada zıt fazlı orbitaller örtüştüğü için dalga fonksiyonları iki çekirdeğin arasındaki bölgede girişim yapar ve bir düğüm oluşturur. Düğümde $\Psi=0$ 'dır ve düğümün iki tarafında Ψ küçüktür. Bunun sonucunda çekirdekler arası bölgede Ψ^2 küçük olur. Eğer karşıt bağlayıcı orbitalde elektronlar bulunursa, bu elektronlar çekirdekler arası bölgeden kaçınırlar. Çekirdekler elektronlar nedeniyle çok küçük bir kuvvetle birbirini çekerler. İtici kuvvetler (iki çekirdek arasında ve iki elektron arasında) çekici kuvvetlerden daha büyük olur. Karşıt bağlayıcı orbitalde elektronların bulunması, atomları bir araya getirici değil uzaklaştırıcı etki yapar.

AO'ler gibi MO'ler de bir elektron için belirli enerji haline karşılık gelir. Hidrojen molekülünün bağlayıcı MO'indeki bir elektronun bağıl enerjisinin, Ψ_{1s} AO'indekinden epeyce az olduğunu hesaplamalar göstermektedir. Bu hesaplamalar, karşıt bağlayıcı MO'deki bir elektronun enerjisinin Ψ_{1s} AO'indeki enerjisinden epeyce fazla olduğunu da göstermektedir.

Hidrojen molekülünün MO'lerinin enerji şeması aşağıda gösterilmiştir:



Şekil 4.4 Hidrojen molekülü için enerji şeması

İki elektron, toplam enerjisi iki AO'den az olan bağlayıcı MO'de (zıt spinli olarak) bulunur. Bu hale hidrojen molekülünün en düşük elektronik hali ya da temel hali denir. Molekül için uyarılmış hal denen durumda bir elektron karşıt bağlayıcı orbitalde bulunabilir. Temel haldeki molekül uygun enerjili ışığın bir fotonunu soğurduğunda bu hal oluşur (Solomons and Fryhle, 2002).

Kuantum mekaniği ilkeleri uyarınca, Schrödinger diferansiyel dalga denklemi kullanılarak tek elektronlu hidrojen atomuna ait çözüm kolayca gerçekleştirilebildiği halde, çok elektronlu atomik sistemlerde Schrödinger diferansiyel dalga denkleminin doğrudan matematiksel çözümünde büyük güçlüklerle karşılaşmaktadır. Çok elektronlu sistemlere ilişkin özellikle V potansiyel enerji teriminin çok sayıda bileşen içermesi, söz konusu diferansiyel denklemin çözümünde yaklaşık yöntemlere başvurulmasını zorunlu kılmaktadır (Cebe, 1998).

4.3. Moleküler Mekanik Yöntemi

Moleküler mekanik yöntemleri, bir kimyasal sistemde atomlar arasındaki etkileşimleri klasik mekanik kuralları ile tanımlar (<http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>).

Moleküler mekanik yöntemi, bir molekülün enerjisini ve yapısını belirlemek için kullanılan hesaplama yöntemidir. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu ya da parçalanması içeren işlemler yapılamaz. Moleküler mekanik hesaplamalarında elektronlar dikkate alınmazlar. Bir molekül yaylarla birbirine bağlanmış ağırlıklardan oluşan bir sisteme benzer tarzda harmonik kuvvetlerle birbirleriyle etkileşen kütleler topluluğu olarak ele alınır. Burada kütleler, elektronların etrafında küresel olarak dağıldığı atom çekirdeklerini, yaylar ise atomlar arası kimyasal bağları temsil eder (Çelik vd., 2003; Öztürk Yıldırım ve Akkurt, 2008).

Atomlar arası etkileşimler iki kısma ayrılır;

1. Kimyasal bağlarla bağlanmış atomlar arası etkileşimler; gerilme, düzlemde bükülme, burulma ve düzlem dışı bükülmedir.

2. Kimyasal bağlarla birbirine bağlanmamış atomlar arası etkileşimler; Van der Waals etkileşimleri ve elektrostatik etkileşimlerdir.

Bunların dışında moleküldeki bağlar ve açılar birbirlerinden bağımsız olmadıklarından verilen bir gerilme, bükülme veya burulma hareketi komşu bağlara ve bağ açlarına da bağlıdır. Bu tür çiftleşme ile oluşan etkileşimlerin enerjisi genelde saf etkileşimlerden daha küçüktür. Bu etkileşimler burulma-bükülme, gerilme-bükülme gibi etkileşimlerdir. Atomlar arası etkileşimlerin her biri potansiyel enerji ile tanımlanır. Molekülün toplam potansiyel enerjisi bu etkileşimlere karşılık gelen potansiyel enerjilerin toplamıdır.

$$E_{\text{toplam}} = E_g + E_b + E_t + E_d + E_{nb} + E_{bb'} + E_b + \dots \quad (4.12)$$

Burada,

E_g : gerilme enerjisi,

E_b : düzlemde bükülme enerjisi,

E_t : burulma (torsiyon) enerjisi,

E_d : düzlem dışı bükülme enerjisi,

E_{nb} : Van der Waals ve elektrostatik enerji,

E_{bb} : gerilme-gerilme enerjisi,

E_b : gerilme-düzlem dışı bükülme enerjisidir (Öztürk Yıldırım ve Akkurt, 2008).

4.4. Kuantum Kimyasına Dayalı Yöntemler

Kuantum kimyasal yöntemlerin moleküler yapıya karar verilmesi konusunda olduğu kadar, elektronik yapı ve reaktivitesini açıklama konusunda da çok yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Gece, 2008).

Kuantum mekaniği, bir molekülün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder (Foresman and Frisch, 1996).

Deneysel çalışmaları desteklemek ya da deneysel çalışma yapmadan elde edilecek sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla hesaplamalı yöntemleri kullanacak olan araştırmacılar için farklı seçenekler vardır (Çelik vd., 2003). Bunlar;

1. Yarı-deneysel yöntemler (Semi-empirical),
2. Ab initio yöntemleri,
3. Yoğunluk fonksiyoneli yöntemleridir (density functional theory; DFT) (Sousa, 2007).

Bu yöntemlerin her birinin iyi ya da kötü olduğu durumlar mevcuttur (Çelik vd., 2003).

4.4.1. Yarı-deneysel yöntemler

Prensipte, atomik ya da moleküler bir sistemin gözlenebilen herhangi bir özelliği Schrödinger eşitliği ile elde edilebilir. Yaklaşık son on yıldır yarı-deneysel MO yöntemler teorik hesaplamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı-deneysel yaklaşımlar hesaplamaları hızlandırmak için pek çok küçük integralleri ihmal etmektedir. Bu oranlamalardan kaynaklanan hataları telafi etmek için deneysel parametreler geriye kalan integrallerin içerisine yerleştirilir ve güvenilir deneysel ya da teorik örnek verilere karşı ayarlanır.

Şu anki uygulamalarda, yarı-deneysel yöntemler birkaç özellik için hızlı nicel hesapları sağlayabilen etkili bir sayısal araçtır. Bu deneysel ve teorik veri setleri arasında bağ kurmada, ilgili moleküllerin sınıflarının eğilimlerini oluşturmada ve yüksek seviye işlemlerde ilerlemeden önce hesaplama sorunlarını taramada özellikle yararlı olabilir.

Yıllar içinde, MNDO, AM1, PM3 gibi farklı kısaltmalarla pek çok yöntem geliştirilmiştir. Yarı-deneysel yöntemler, yaklaşım detaylarında (örneğin, çekirdek-çekirdek itme fonksiyonları) ve özellikle parametre değerlerinde farklılık gösterir. Yarı-deneysel yöntemler farklı amaçlar için uygun hale getirilebilir. MNDO, AM1 ve PM3 yöntemleri çok sayıda organik molekül yapılarını ve oluşum ısılarını göstermek için tasarlanmıştır. Diğer yarı-deneysel yöntemler spektroskopik özellikler için uygun hale getirilmiştir (örneğin, INDO/S ya da CNDO/S) (Gece, 2008).

SCF LCAO moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk yarı-deneysel MO yöntemi Pople ve arkadaşları (1965) tarafından geliştirilen CNDO (complete neglect of differential overlap; diferansiyel örtüşmenin tam ihmali) dur. Bu yöntem esas olarak

moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO (modified neglect of diatomic overlap; ihmal edilen diatomik örtüşmelerin modifiye edilmesi) yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur (Öztürk Yıldırım ve Akkurt, 2008; Mortimer, 2004).

MNDO temelinde, NDDO (neglect of diatomic differential overlap; iki atomun diferansiyel örtüşmesinin ihmal) yaklaşımı vardır. NDDO ise INDO (intermediate neglect of differential overlap; diferansiyel örtüşmenin ara yerde ihmal) yönteminin, INDO ise CNDO yönteminin gelişmiş bir versiyonudur. Bu şekilde farklı amaçlar için geliştirilmiş pek çok yarı-deneysel LCAO-MO yöntemleri vardır (Gece, 2008; Mortimer, 2004).

AM1 (Austin model1) MNDO integral yaklaşımının üzerine kurulmuştur. AM1, Michael Dewar ve birlikte çalıştığı arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve 1985'de yayınlanmıştır (Gece, 2008).

MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO'nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 (parameterized model number 3) şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir (Öztürk Yıldırım ve Akkurt, 2008). Yöntem Stewart tarafından geliştirilmiş ve ilk olarak 1989'da yayınlanmıştır (Gece, 2008). Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır (Öztürk Yıldırım ve Akkurt, 2008).

PM3, AM1 yöntemindeki ile benzer biçimsellik ve eşitlikleri kullanır. Çekirdek itme fonksiyonu için AM1 çok sayıda Gaussian fonksiyonu kullanırken, (element başına 1 ile 4 arasında Gaussian fonksiyonu kullanır) PM3 iki tane Gaussian fonksiyonu kullanır. Parametrelerin sayısal değerleri farklıdır.

Diğer farklılıklar parametreleştirme sürecinde kullanılan yöntemler dizisi ve felsefede yatar. AM1 bazı parametre değerleri spektroskopik ölçümlerden alırken PM3 onları optimize edilmiş değerler gibi işler (Gece, 2008).

PM6'nın (parameterized model 6) ise diğer yöntemlere göre bazı üstünlükleri vardır. Yeni bir yöntem olan PM6'yı geliştirmek için, 9,000 den fazla bileşiğin deneysel ve ab-initio dataları kullanılmıştır. Karşılaştırma yapılırsa, MNDO'yu geliştirmek için 39 bileşik, AM1 için 200 bileşik ve PM3 için yaklaşık 500 bileşik kullanılmıştır. Sadece C, H, O, N, F, Cl, S, P ve Br içeren 1,373 bileşikte yapılan oluşum ısı hataları kıyaslanmış ve PM6'nın B3LYP 6-31G(d), PM3, HF 6-31G(d) ve AM1 yöntemlerine göre daha doğru sonuçlar verdiği gözlenmiştir. PM6 yöntemiyle yapılan optimizasyonda, AM1 ve PM3'e göre daha doğru molekül geometrisi elde edilmiştir (<http://openmopac.net/MOPAC2009brochure.pdf>).

Son yıllarda MOPAC, AMPAC ve MNDO88 gibi çeşitli MO yöntemlerini yapısında bulunduran paket programlar geliştirilmiştir. Bunlardan MOPAC, James J.P. Stewart tarafından geliştirilen en son paket programdır ve diğer iki paket programın önemli özelliklerini de bünyesinde toplamıştır (Öztürk Yıldırım ve Akkurt, 2008).

4.4.2. Ab initio yöntemleri

Ab initio terimi, "başlangıçtan beri" anlamında Latin kökenli bir kelimedir (Young, 2001). Moleküler mekanik ve yarı deneysel yöntemlerin aksine, hesaplamalarında deneysel parametreler kullanılmaz, hesaplamaları tamamen kuantum mekaniğinin kanunlarına dayanır (Foresman and Frisch, 1996). Ab initio yönteminde genellikle karmaşık bir fonksiyonun daha basit fonksiyonlara indirgenmesi gibi matematiksel yaklaşımlar kullanılır. Ab initio hesapları genel olarak çok iyi nitel sonuçlar verir ve molekül küçüldükçe nitel sonuçların kesinliği artar (Young, 2001).

Bu yöntemler ile molekül yapısı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir; bir tepkime mekanizması tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. GAUSSIAN, GAMESS, HYPERCHEM, CACHE, vb. ab initio yöntemlerinin kullanıldığı bazı paket programlardır. (<http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>).

4.4.3. Hartree-Fock (HF) yöntemi

En basit ab initio elektronik yapı hesaplaması Hartree-Fock (HF) dur ki, burada anlak Coulomb elektron-elektron itmesi özellikle hesaba katılmamıştır, sadece onun ortalama etkisi hesaba katılır (Gece, 2008). Bunun ihmali, tipik bir atomun toplam enerjisinin bir miktar kadar daha fazla (100 kJ/mol mertebesinde olabilir) tahmin edilmesine neden olur (Hayward, 2008).

Burada enerji birimi olarak Hartree kullanılır. 1 Hartree 27,211 eV ya da 627,51 kcal/mol'e karşılık gelir (Koch and Holthausen, 2001).

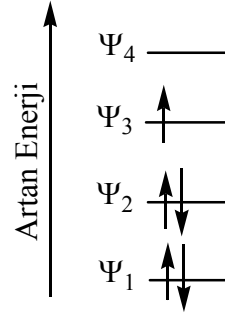
Yöntemin avantajlarından biri, çok elektronlu Schrödinger denklemini çok daha basit tek elektronlu denklemlere dönüştürmesidir.

HF hesaplamalarında dalga fonksiyonları bazı fonksiyonel formlarla tanımlanmıştır. Bu fonksiyonlar genellikle Slater tipi orbitallerin (STO) veya Gauss tipi orbitallerin (GTO) lineer kombinasyonları olarak kullanılır. Dalga fonksiyonu, AO'lerin lineer kombinasyonlarından veya daha sık olarak kullanılan temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından oluşturulmuştur (Young, 2001).

Bütün Gaussian hesaplamalarında teori düzeyi ve baz kümesi belirlendikten sonra, elektron spininin nasıl ele alınacağını gösteren open shell ya da closed shell modellerinden birisinin seçilmesi gerekmektedir. Bu iki seçenek sırasıyla, sınırlandırılmamış ve sınırlandırılmış hesaplamalar olarak da bilinirler.

Gaussian programında, açık kabuk hesapları U anahtar sözcüğüyle ve kapalı kabuk hesapları da R anahtar sözcüğüyle belirlenir. Örneğin, Hartree Fock teori düzeyi kullanılan bir hesapta UHF (Unrestricted Hartree Fock) veya RHF (Restricted Hartree Fock) anahtar sözcükleri kabuk seçimini belirler.

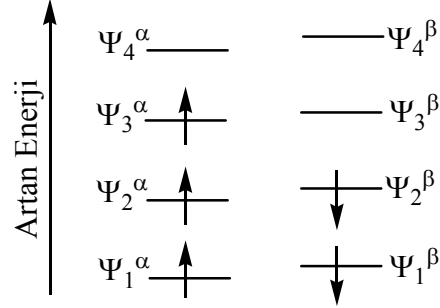
Kapalı kabuk molekülleri modelinde (Şekil 4.5), molekülün elektron sayısının çift olması ve bunların zıt spinli çiftler olarak bulunması koşulu söz konusudur. Elektron yerleşimi bu koşulla sınırlandırılmıştır (Foresman and Frisch, 1996).



Şekil 4.5 RHF dalga fonksiyonları; ($\Psi_1\alpha$) ($\Psi_1\beta$) ($\Psi_2\alpha$) ($\Psi_2\beta$) ($\Psi_3\alpha$) için elektron konfigürasyon diyagramı (Hehre, et al., 1986)

Burada orbitaller çift işgal edilmiş (Ψ_1 , Ψ_2), tek işgal edilmiş (Ψ_3) ya da hiç işgal edilmemiş (Ψ_4) olarak sınıflandırılabilir (Hehre, et al., 1986)

Açık kabuk sistemlerinde ise (örneğin, spin yukarıda ve spin aşağıda elektron sayılarının eşit olmadığı moleküllerde) sınırlandırılmamış model kullanılmalıdır. Sınırlandırılmış kapalı kabuk hesaplarında, her elektron çifti tek bir yörüngede yer almaya zorlanırken açık kabuk hesapları, spin yukarı ve spin aşağı (α ve β) durumundaki elektronlar için farklı yörüngeler (Şekil 4.6) kullanır. Sınırlandırılmamış hesaplar, uyarılmış seviyeler veya tek sayıda elektronu olan moleküller (örneğin iyonlar) için gereklidir (Foresman and Frisch, 1996).



Şekil 4.6 UHF dalga fonksiyonları; $(\Psi_1^{\alpha\alpha})$ $(\Psi_1^{\beta\beta})$ $(\Psi_2^{\alpha\alpha})$ $(\Psi_2^{\beta\beta})$ $(\Psi_3^{\alpha\alpha})$ için elektron konfigürasyon diyagramı (Hehre, et al., 1986)

4.4.4. Elektron korelasyonu

HF teoreminin en önemli dezavantajı, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz oluşudur. Elektron korelasyonu elektronların birbirleriyle etkileşmesinden gelen enerji katkıları olarak tanımlanır. HF dalga fonksiyonu, elektron korelasyonunu antisimetri nedeniyle kısmen göz önüne alır. SCF (Self-Consistent Field) öz tutarlı alan metodunda elektronların, diğer elektronların ortalama bir potansiyeli içinde hareket ettiği kabul edilir ve bir elektronun anlık konumu bir komşu elektronun varlığından etkilenmez. Gerçekte HF enerjisi en düşük enerji ya da en doğru enerji değildir. HF yöntemiyle elde edilecek en iyi enerjidir. Sistemin non-rölativistik enerjisiyle (deneysel enerji), HF enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanır. Elektron korelasyonun ihmal edilmesi bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz kılar. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiği bir hesaplama, H_2 tamamıyla ayrılmış olsa da H_2 molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiğini öngörür. Denge yapıları için HF geometrileri ve enerjileri genellikle deneysel sonuçlarla uyum içindedir. Dengedeki türlerle ilgilenildiğinde korelasyon etkileri çok önemli değildir; fakat yine de kantitatif sonuçlar gerektiğinde elektron korelasyon etkilerini hesaba katmak gerekir. Elektron korelasyon yöntemleri post-SCF metotları olarak adlandırılır. Çünkü onlar, temel HF modeline korelasyon düzeltmeleri ekler (Foresman and Frisch, 1996).

Bir çok ab initio hesaplamaları, HF hesaplamalarıyla başlar, daha sonra korelasyon olarak adlandırılan elektron-elektron itmesini hesaba katan düzeltmelerle devam eder. Bu korelasyon yöntemlerinin bazıları; Møller–Plesset pertürbasyon teorisi (MPn, n burada düzeltme derecesidir), çoklu-konfigürasyonlu uyumlu alan (MCSCF), konfigürasyon etkileşimi (CI), eşleşmiş gurup (CC) teorisi. Bu yöntemlerin hepsi düzeltme hesaplamalarını içerir (Young, 2001).

4.4.4.1. Møller–Plesset pertürbasyon teorisi (Møller-Plesset perturbation theory; MPn)

Møller–Plesset pertürbasyon teorisi yöntemleri, HF dalga fonksiyonunun bir pertürbasyonu olarak korelasyonu hesaba katar. Bu yöntemler, sistemin enerjisini, MP seviyesine bağlı olarak sistemdeki HF enerjisine bir düzeltme terimi veya terimleri dizisi ekleyerek tanımlar.

İkinci dereceden bir Møller-Plesset enerji düzeltme hesaplamasına, MP2 hesaplaması adı verilir. Üst düzey enerji düzeltmeleri; MP3, MP4 vb. dir. MP5 ve daha yüksek dereceler de geliştirilmiştir; fakat MP2 ve MP4, şimdiye kadar bilinen en popüler MP seviyeleridir. Møller-Plesset yönteminin avantajı CI yönteminden daha hızlı hesaplama yapmasıdır (Sousa, 2007).

4.4.4.2 Konfigürasyon etkileşimi (Configuration interaction; CI)

Konfigürasyon etkileşimi yöntemleri, standart HF yöntemlerinin tek determinantlı iyileştirmelerine alternatif olarak çok determinantlı bir dalga fonksiyonuna dayanmaktadır. HF dalga fonksiyonu ile başlanır ve elektronlar dolu orbitallerden boş orbitallere yükseltılarak başka determinantlar eklenir.

Konfigürasyon etkileşimi hesaplamaları, her determinantı kurmak üzere yapılan uyarma sayısına göre sınıflandırılır. Her determinant için sadece bir elektron uyarılmışsa buna konfigürasyon etkileşimi tek-uyarma (configuration interaction single-excitation; CIS) denir. CIS hesabı uyarılmış durumlar için bir yaklaşım sunarken temel enerji seviyesini değiştirmez. Tekli ve ikili uyarma (configuration interaction double-excitation; CISD), korelasyon düzeltmesi yapılmış bir temel-düzyer enerjiyi verir. Üçlü-uyarma (configuration interaction triple-excitation; CISDT) ve dördüly uyarma (configuration interaction quadruple-excitation; CISDTQ) sadece çok yüksek kesinliğe ulaşmak istendiğinde kullanılır.

CI yöntemleri, doğruluğu yüksek sonuçlar verebilir; fakat harcanan zaman oldukça uzundur (Sousa, 2007).

4.4.4.3 Çoklu-konfigürasyonlu uyumlu alan (Multi-configuration self-consistent field; MCSCF)

MCSCF yöntemleri de çoklu determinantları kullanması açısından CI yöntemlerine benzerdir; ancak MCSCF’de orbitaller, çok determinantlı dalga fonksiyonlarını kullanmak üzere optimize edilir. CI yöntemine göre MCSCF, daha fazla korelasyon enerjisini daha az konfigürasyon ile verir; ancak CI’da çok fazla konfigürasyon olduğundan, korelasyon enerjisi toplamda daha yüksektir. MCSCF yöntemi programı kullanan kişi için karmaşık işlemler içerir. Farklı problemler farklı çözümler gerektirdiğinden, hesaplamada hangi yöntemin kullanılacağına dair tamamen belirli bir yol yoktur. Kullanıcı bu yolu kendi tayin etmelidir (Sousa, 2007).

4.4.5. DFT (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi)

Son on yıldır DFT temelli yaklaşımlar, kuantum kimyasal yöntemlerin temel prensiplerinden biri haline gelmiştir (Carloni and Alber, 2003).

DFT; elektronik yapıyı, prensipte çok parçacık sistemlerinin temel hal durumunu, özellikle, atomları, molekülleri ve yoğunlaştırılmış fazları araştırmak için kullanılır (Gece, 2008).

Bu yöndeki ilk teşebbüsler Thomas ve Fermi tarafında yapılan yaklaşımlardır; ancak modern DFT teorisinin temelleri, Hohenberg ve Kohn tarafından verilen bir teoreme atılmış ve bu teoremin pratik uygulanabilirliği Kohn-Sham denklemleri ile sağlanmıştır (Akbaş ve Atav, 2009). DFT modelinde, molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron ihtimaliyet yoğunluğu (ρ) hesaplanır. Molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar verir (<http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>).

Sadece parçacık yoğunluğunun uzaysal dağılımı ile ilgilendiği için DFT yaklaşımı son derece güçlü bir yöntemdir (Akbaş ve Atav, 2009).

Bu teori, değişim-korelasyonu teriminin tam fonksiyonel formlarını sağlayamaz; fakat son yıllarda bunun üzerine pek çok matematiksel yaklaşımlar türetilmiştir ve bunların en iyilerinden türetilmiş sonuçlar, MP2 sonuçları ile karşılaştırılabilir ve onlardan daha üstündür ve daha az hesaplama gerektirir (Rauk, 2001).

DFT'nin asıl amacı temel nicelik olarak elektronik yoğunluk ile çok parçacık elektronik dalga fonksiyonunu yer değiştirmektir. Değiştirilen herhangi bir fonksiyonel, DFT hesaplamalarında başka bir korelasyon ile birleştirilebilir. Örneğin, B3LYP/6-31G* gösterimi 6-31G* temel seti içinde genişletilmiş orbitallerle, Becke değişim fonksiyoneli ve Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli ifade eder (Gece, 2008).

B3LYP, 6-31G(d) temel setiyle kombine olarak, çoğu kimyasal özelliklerin verimli ve doğru hesaplanması için tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntem, organik reaksiyonların çalışılması için HF, yarı-deneysel ve hatta MP2 yöntemleri üzerinde bile önemli bir gelişme sağlamak için gösterilmektedir. Aynı zamanda, B3LYP'nin, moleküler geometri, kuvvet alanları, hidrojen-bağ enerjileri ve bağ ayrışma enerjileri için de performansı oldukça iyidir (Rauk, 2001).

4.4.6. Temel setler

Kuantum kimyasında kullanılan DFT formülasyonlarının büyük bir kısmı ve bütün ab initio yöntemlerinin özündeki yaklaşımlardan biri temel setin tanıtılmasıdır. Başarılı bir hesaplama için uygun bir temel setin ve ayarlanabilir temel parametrelerin kullanımı zorunludur (Sousa, 2007).

İlk hesaplamalar çoğunlukla STO (Slater-tipi orbitaller) için tasarlanan Slater fonksiyonları ile yapılmıştır (Carey and Sundberg, 2007). Slater-tipi orbitallere ilave gaussian orbitalleri de yaygın olarak kullanılır. Bazı temel setler Slater-tipi orbitallere benzetmek için seçilmiş katlı gauss fonksiyonları içerirler (Mortimer, 2004). Temel set temel fonksiyonların toplamıdır (Carey and Sundberg, 2007). Örneğin, STO-3G temel setinde her Slater-tipi orbital yaklaşık olarak üç gauss fonksiyonunun lineer birleşimi şeklinde gösterilir (Mortimer, 2004).

Bazı temel setler ve özellikleri şöyledir;

STO-3G: Gaussian fonksiyonlarında tanımlanan STO-3G, Hidrojen için 1s orbitallerini, 2. sıra elementleri için ise 2s ve 2p orbitallerini, içeren temel bir settir.

Split-valans Gaussian orbitalleri (3-21G, 4-31G, 6-31G): İki ya da daha fazla Gaussian fonksiyonu ile tanımlanır.

Polarize orbitaller: Polarize orbitaller bu temel setlere, hidrojen için p ve karbon için d gibi ilave orbitaller ekler. Bunlar, yük merkezlerinin ayrılması ve şeklinin değişmesine izin verir. Sayılar önündeki d, f gösterimleri her bir tipin çoklu orbitallerinin hesaba katıldığını gösterir. Örneğin, 6-311(2df, 2pd) orbitalleri, ikinci sıra elementleri üzerinde iki d fonksiyonu ve bir f fonksiyonuna, hidrojen üzerinde ise iki p fonksiyonu ve bir d fonksiyonuna sahiptir.

Diffuse temel setleri (6-31+G*, 6-31++G*): Genişletilmiş orbitaller içerir. Bu orbitaller, anyonlar ve uyarılmış durumlar gibi moleküllere oldukça gevşek bağlı elektronlar için kullanılır. 6-31+G* ikinci sıra elementleri üzerinde diffuse p orbitallerine sahiptir. 6-31++G* orbitalleri, hem ikinci sıra elementleri hem de hidrojen üzerinde diffuse orbitaller içerir (Carey and Sundberg, 2007).

4.4.7. Kuantum kimyasal parametreler

Kuantum kimyasal yöntemleri ve moleküler modelleme teknikleri; molekül parçalarının ve süstitüentlerin olduğu kadar, bütün molekülün moleküler niceliğini karakterize eden reaktivite, şekil ve bağ özelliklerinin büyük ölçüde tanımlanmasını sağlar. Teorik parametrelerin kullanmanın iki avantajı vardır. Birincisi, bileşikler bileşiklerin çeşitli parçaları ve süstitüentleri sadece moleküler yapıları temel alınarak doğrudan karakterize edilebilir. İkincisi, çalışılan bileşiklerin kimyasal reaktivitesi bakımından önerilen etki mekanizması doğrudan oluşturulabilir.

Kuantum kimyasında türetilmiş parametreler, bazı doğal örtüşmeler olsa da temelde deneysel ölçümlerle yapılmış oranlardan farklıdır. Deneysel ölçümlerden farklı olarak kuantum kimyasal hesaplamalarında istatistiksel hatalar yoktur; ancak hesaplamaları kolaylaştırmak için gerekli varsayımlardan kaynaklanan bir hata vardır. Çoğu durumda hatanın büyüklüğü değil de yönü bilinir (Gece, 2008).

4.4.7.1. Atomik yükler

Bütün kimyasal etkileşimler ya elektrostatik etkileşim (polar) ya da orbital etkileşimi (kovalent) dir. Elektrostatik etkileşimlerden, moleküldeki elektrik yüklerinin sorumlu olduğu açıktır. Çeşitli kimyasal reaksiyonlarda ve bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri için lokal elektron yoğunlukları ya da yükleri önemlidir. Böylece yük temelli parametreler, genellikle kimyasal reaktivite indisleri ya da moleküller arası zayıf

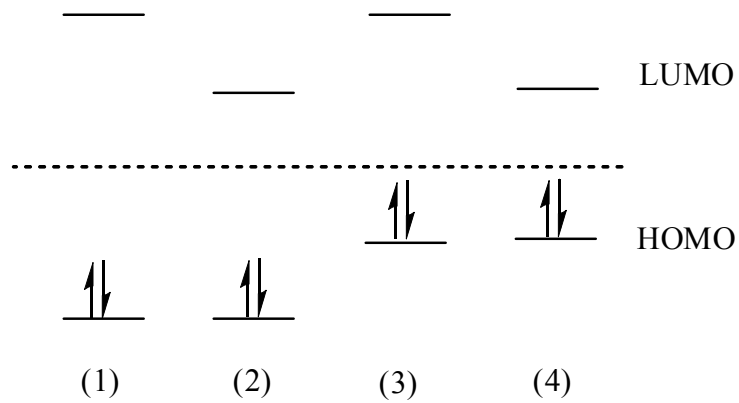
etkileşimlerin ölçüsü olarak kullanılır. Atoma ait kısmı yükler bir bakıma rastgele seçilmiştir. Kısmi yükleri tahmin etmek için birçok yöntem vardır. Mulliken populasyon analizi moleküldeki yük dağılımının hesaplanması için kullanılan en yaygın yöntemdir. Atomik yükler ayrıca moleküllerin moleküler polarlıklarının tanımlanması için de kullanılır (Gece, 2008).

4.4.7.2. Moleküler orbital enerjileri

HOMO; highest occupied molecular orbital ve LUMO; lowest unoccupied molecular orbital, en bilinen kuantum kimyasal parametreleridir. Bunlara “frontier orbitaller” denir (Gece, 2008; Erdem, 2007).

HOMO enerjisi iyonizasyon potansiyeliyle, LUMO enerjisi ise elektron ilgisi ile doğrudan bağlantılıdır. HOMO ve LUMO aralığı (enerjileri arasındaki fark) önemli bir kararlılık göstergesidir (Gece, 2008).

Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi 4 ana kategori yapılabilir:



Şekil 4.7 HOMO-LUMO aralıkları

1. Yüksek LUMO – düşük HOMO (HOMO – LUMO aralığı geniş):

- Termodinamik açıdan kararlı, dayanıklı,
- kimyasal açıdan inert

Örneğin, doymuş hidrokarbonlar, florokarbonlar ve bazen de eterler bu sınıfa girer.

2. Düşük LUMO – düşük HOMO (HOMO – LUMO aralığı geniş):

- Termodinamik açıdan kararlı, dayanıklı,
- kimyasal olarak Lewis asidi gibi davranırlar (yani elektrophil özellik taşırlar).
- LUMO ne kadar düşüğe reaktivlik o kadar artar (Boş MO'nun enerjisi düşük olduğu için elektron fazlalığı olan başka bir molekül HOMO elektronlarını bu LUMO'ya kolayca aktarabilir)

3. Yüksek LUMO – yüksek HOMO (HOMO – LUMO aralığı geniş):

- Termodinamik açıdan kararlı, dayanıklı,
- kimyasal olarak Lewis bazı olarak davranırlar (yani nükleofil özellik taşırlar).
- HOMO ne kadar yüksekse reaktivlik o kadar artar. (HOMO'sundaki elektronları reaksiyona girdiği diğer maddenin LUMO'suna aktaracağından HOMO'su yüksek olursa diğer maddenin LUMO'suna yakın olacağından elektronlarını kolayca verebilir.

4-Düşük LUMO – yüksek HOMO (dar HOMO – LUMO aralığı):

- Termodinamik açıdan kararlı olabilirler.
- Kimyasal olarak kendi kendilerine reaksiyona girerler (self-reactive), dimerleşme, polimerleşme, vb.
- Kimyasal olarak ayrıca amfoterik özellik taşırlar. Yani hem Lewis asitleri hem de bazları ile reaksiyon verirler (Erdem, 2007).

4.4.7.3. Dipol moment

Polarlığı tanımlamak için en yaygın olarak kullanılan nicelik, molekülün dipol momentidir. Dipol moment polar kovalent bağın polarlığının ölçüsüdür (Gece, 2008).

Dipol momentlerin hesaplanması basitçe; her bir bağın dipol moment vektörünü dikkate alarak bileşke moment vektörünün bulunması şeklindedir (Miessler and Tarr, 2002)

4.4.7.4. Enerji

Kuantum kimyasal yöntemleri ile hesaplanan toplam enerji de yararlı bir parametredir. Sistemin toplam enerjisi; iç enerji, potansiyel enerji ve kinetik enerjiden oluşmuştur. Toplam enerji fonksiyonelinin minimum değeri sistemin temel haldeki enerjisidir (Gece, 2008).

4.5. Online Hesaplama Programları

Yeni bileşikler sentezlemeden ve büyük ölçekli üretime geçmeden önce molekülün fiziksel ve biyokimyasal özelliklerini bilmek gerekir. Ortaya çıkacak malzemelerin fizikokimyasal özelliklerini ve çevresel etkilerini tahmin etmek için kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) yazılım araçları kullanılabilir. QSAR yazılım araçları, bileşiklerin çeşitli özelliklerinden oluşan çevresel etkilerini veritabanları kullanarak tahmin eder (Clausen, et al., 2009).

MarvinSketch, kimyasal yapıları ve reaksiyonları çizmek, hızlı bir şekilde hesaplamaları yapmak için kullanılan online hesaplama programıdır. ChemAxon yazılım firması tarafından geliştirilmiştir. Yöntem olarak atom katkılarını temel alır. Kullanıcıya birçok dosya türünde destek sağlar (MOL, MOL2, SDF, RXN, RDF (V2000/V3000), SMILES, SMARTS/SMIRKS, MRV, InChi, CML, PDB vb.). Marvin

programıyla, element analizi yapılabilir ve molekülün IUPAC (international union of pure and applied chemistry; uluslararası temel ve uygulamalı kimya birliği) isimlendirmesine bakılabilir. Molekülün pK_a 'sı, izoelektrik noktası belirlenebilir. Molekülün 3 boyutlu yapıları ve konformerleri enerjileriyle beraber görüntülenebilir. Atomlar üzerindeki yükler hesaplanabilir. Yapılar SMILES (simplified molecular input line entry system) kodlarına dönüştürülebilir.

(<http://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>; Clausen, et al., 2009)

SPARC adı verilen online hesaplama programının data girişi de SMILES ile yapılmaktadır ve yöntem olarak fragmentleri temel alır. Hesaplama butonları seçilerek molekülün birçok özelliği (sıvı ve gaz fazındaki pK_a değerleri, oluşum ısısı, redüksiyon potansiyeli vb.) hesaplanabilir.

(<http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>; Clausen, et al., 2009)

ALOGPs online hesaplama programı ise, ilaç dizaynı ve çevre kimyası çalışmaları için bileşiklerin logP (partisyon katsayı sabitesi) değerleri, suda çözünürlükleri ve pK_a 'larını tahmin etme olanağı sağlar. ALOGPs'de de data girişi SMILES ile yapılmaktadır ve yöntem olarak elektronik yapı indekslerini temel alır

(<http://www.vcclab.org/lab/alogps/>; Clausen, et al., 2009).

BÖLÜM 5

MATERYAL VE METOD

1-Metilimidazol türevlerinin ana ve model formlarının teorik yöntemlerle fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması, Intel(R) Core(TM)2 Quad CPU Q9400 4GB RAM bilgisayarda, CS ChemOffice, Gaussian03W, GaussView, MOPAC 2009 programları kullanılarak yapılmıştır.

1-Metilimidazol türevlerinin, HF ve DFT yöntemleri ile fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması için ilk önce her bir molekülün ana ve model yapıları CS ChemDraw programında çizilmiş ve CS Chem3D programında MM2 yöntemiyle minimize edilmiştir. Minimize edilmiş moleküller, GaussView programı yardımıyla Gaussian 03W programına verilerek, önce her bir yapı için gaz fazında DFT/B3LYP yöntemi ve ab initio/Hartree-Fock teorisi ile 6-311++G(d,p) temel setleri kullanılarak optimize edilmiştir. Böylece molekül enerjisinin en küçük olduğu durum, yani en kararlı geometrik yapı tespit edilmiş ve aynı yöntemlerle hesaplamalar yapılmıştır. Sıvı fazda ise her iki yöntem için de çözücü olarak su seçilmiş, çözücü etkisi için CPCM (Polarizable conductor continuum model) kullanılmıştır.

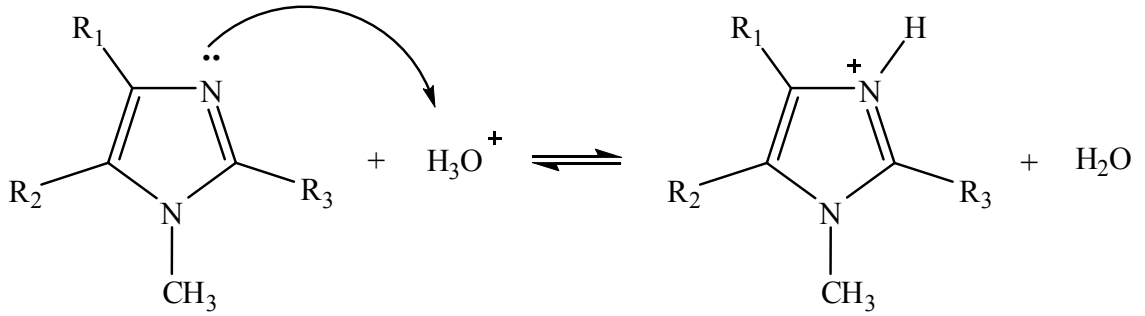
Yarı-deneysel yöntemle fizikokimyasal özelliklerin hesaplanmasında ise; CS ChemOffice ve MOPAC 2009 paket programları kullanılmıştır. CS ChemDraw programında çizilmiş ve CS Chem3D programında MM2 yöntemiyle minimize edilmiş moleküllerin, MOPAC 2009 paket programı içerisinde yer alan ve yeni bir yöntem olan PM6 ile su fazında hesaplamaları yapılmıştır.

HF, DFT ve PM6 yöntemlerinin her birinde moleküllerin pK_a 'ları, proton afiniteleri (PA), en yüksek dolu orbital (HOMO), en düşük boş orbital (LUMO) enerjileri, sınır moleküler orbital enerji aralığı (LUMO–HOMO enerji farkı, ΔE), N-3

atomu üzerindeki Mulliken atomik yükleri (q_N), dipol moment (μ) değerleri hesaplanmıştır.

SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) programlarında da, bu moleküllerin pK_a değerleri hesaplanarak elde edilen sonuçlar, literatürdeki deneysel verilerle ve kuantum kimyasal yöntemlerle (DFT, HF, PM6) hesaplanan pK_a 'larla karşılaştırılmıştır.

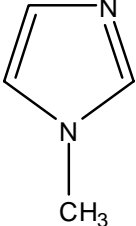
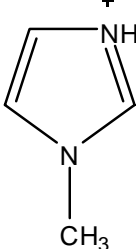
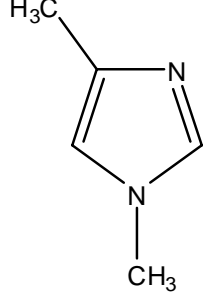
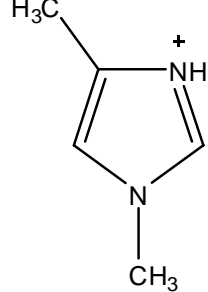
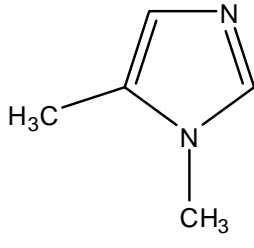
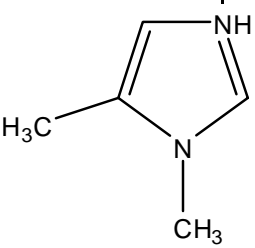
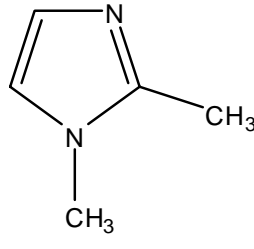
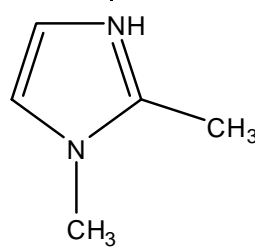
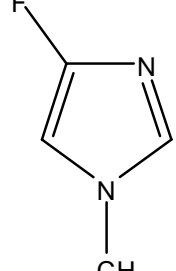
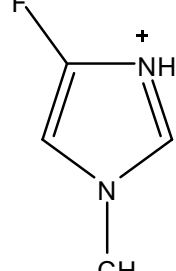
Aşağıda, 1-Metilimidazol için protonlanma reaksiyonunun şematik gösterimi (Şekil 5.1) çizilmiştir.

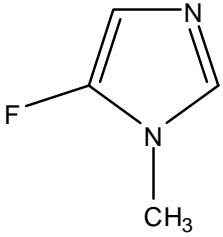
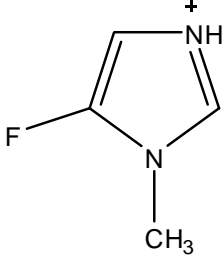
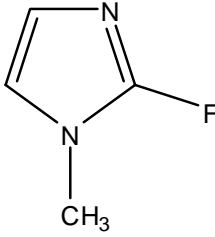
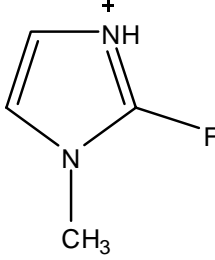
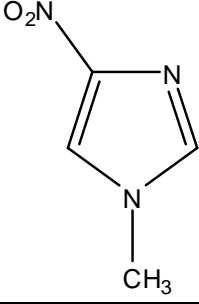
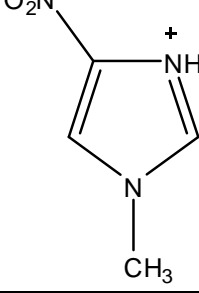
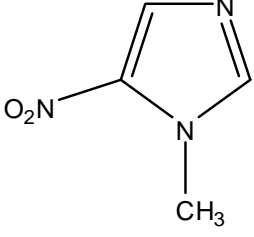
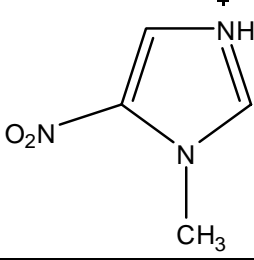
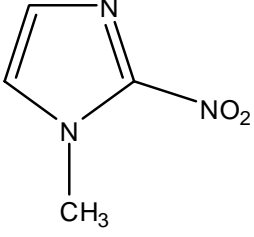
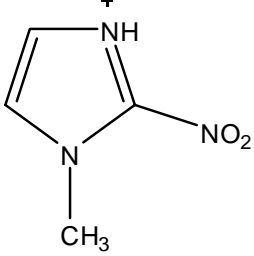


Şekil 5.1 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için protonlanma şeması

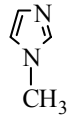
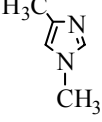
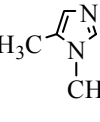
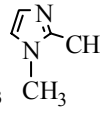
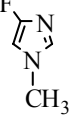
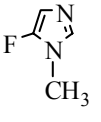
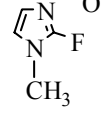
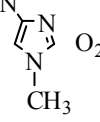
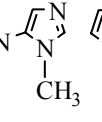
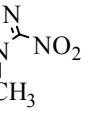
Çizelge 5.1'de, incelenen 1-Metilimidazol türevlerinin nötr ve protonlanmış hallerinin molekül şekilleri verilmiştir:

Çizelge 5.1 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin molekül yapıları

| Molekül (nötr hal) | Molekül (protonlanmış hal) |
|---|--|
| <p>1</p>  | <p>1p</p>  |
| <p>2</p>  | <p>2p</p>  |
| <p>3</p>  | <p>3p</p>  |
| <p>4</p>  | <p>4p</p>  |
| <p>5</p>  | <p>5p</p>  |

| Molekül (nötr hal) | Molekül (protonlanmış hal) |
|---|--|
| <p>6</p>  <p><chem>CN1C=CC(F)=N1</chem></p> | <p>6p</p>  <p><chem>C[NH+]1C=CC(F)=N1</chem></p> |
| <p>7</p>  <p><chem>CN1C=CC(F)=N1</chem></p> | <p>7p</p>  <p><chem>C[NH+]1C=CC(F)=N1</chem></p> |
| <p>8</p>  <p><chem>CN1C=CC([N+](=O)[O-])=N1</chem></p> | <p>8p</p>  <p><chem>C[NH+]1C=CC([N+](=O)[O-])=N1</chem></p> |
| <p>9</p>  <p><chem>CN1C=CC([N+](=O)[O-])=N1</chem></p> | <p>9p</p>  <p><chem>C[NH+]1C=CC([N+](=O)[O-])=N1</chem></p> |
| <p>10</p>  <p><chem>CN1C=CC([N+](=O)[O-])=N1</chem></p> | <p>10p</p>  <p><chem>C[NH+]1C=CC([N+](=O)[O-])=N1</chem></p> |

Aşağıda, incelenen 1-Metilimidazol türevleri için literatürden alınan deneysel pK_a değerleri (Şekil 5.2) verilmiştir.

| Molekül no: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|--|---|---|---|
| Deneysel pK_a değerleri: | 7,12 | 7,20 | 7,70 | 8,00 | 1,90 | 3,85 | 2,30 | -0,53 | 2,13 | -0,48 |
| Molekül şekli : |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Şekil 5.2 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin literatürden alınan deneysel pK_a değerleri (Catalan and Elguero, 1987)

BÖLÜM 6

HESAPLAMALAR VE BULGULAR

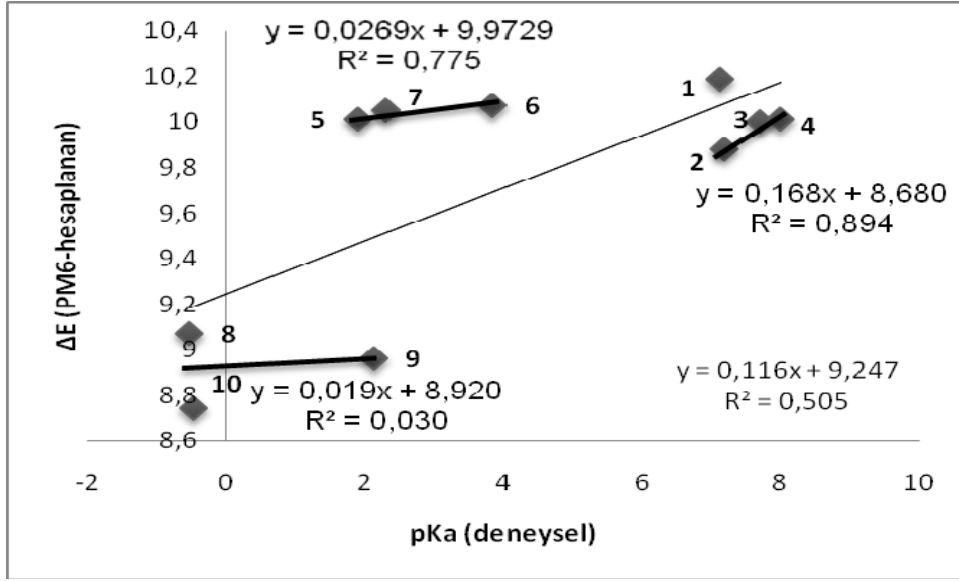
6.1. PM6 Yöntemiyle Yapılan Hesaplama Sonuçları

1-Metilimidazol türevleriyle ilgili sıvı fazda yapılan yarı-deneysel çalışmalarda, PM6 yöntemiyle moleküllerin nötr hallerinin ve protonlanmış hallerinin ΔH , ΔH_f , ΔS , ΔG ve ΔG_f , E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, LUMO–HOMO enerji farkları (ΔE), dipol momentleri (μ) ve N-3 atomu üzerindeki Mulliken atomik yükleri (q_N) hesaplanmıştır.

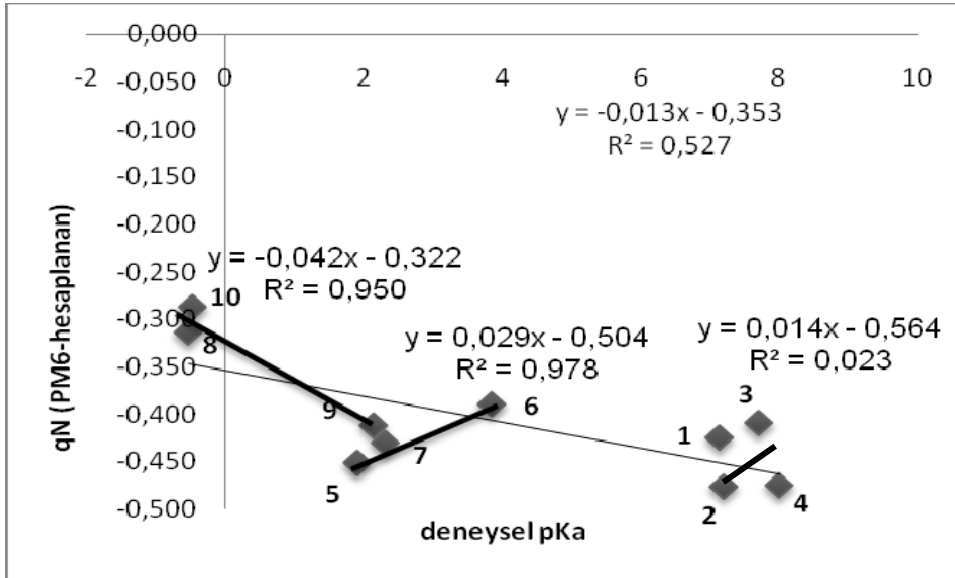
Çizelge 6.1 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, ΔE , μ ve q_N değerleri

| Molekül | PM6 | | | | |
|---------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------|--------|
| | E_{HOMO} (eV) | E_{LUMO} (eV) | ΔE^a (eV) | μ (D) | q_N |
| 1 | -9,612 | 0,575 | 10,187 | 6,550 | -0,425 |
| 2 | -9,282 | 0,601 | 9,883 | 5,782 | -0,476 |
| 3 | -9,351 | 0,653 | 10,004 | 7,157 | -0,410 |
| 4 | -9,356 | 0,655 | 10,011 | 6,541 | -0,475 |
| 5 | -9,743 | 0,268 | 10,011 | 7,892 | -0,451 |
| 6 | -9,786 | 0,287 | 10,073 | 5,877 | -0,390 |
| 7 | -9,758 | 0,293 | 10,051 | 6,719 | -0,430 |
| 8 | -10,378 | -1,307 | 9,071 | 12,100 | -0,315 |
| 9 | -10,389 | -1,426 | 8,963 | 6,183 | -0,412 |
| 10 | -10,256 | -1,510 | 8,746 | 9,010 | -0,287 |

^a $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$



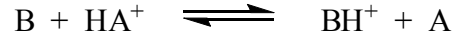
Şekil 6.1 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔE korelasyonu



Şekil 6.2 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan q_N korelasyonu

6.1.1. Su fazında PM6 yarı-deneyssel yöntemiyle asitlik sabitlerinin bulunması

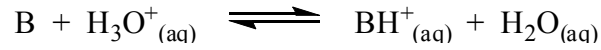
Genel:



$$\text{Asitlik: } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}] \quad (6.1)$$

$$\text{Bazlık: } \delta\Delta G_{(B)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)}] \quad (6.2)$$

Su fazı:



$$\text{Asitlik: } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] \quad (6.3)$$

$$\text{Bazlık: } \delta\Delta G_{(B)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] \quad (6.4)$$

Su fazında, B bazının konjuge asidi olan BH^+ 'nin, standart serbest enerji değişimi yukarıdaki reaksiyona göre 6.3 eşitliğinden hesaplanır.

Çalışılan moleküllerin su fazında pK_a değerleri, Eşitlik 6.5 ve 6.6'dan hesaplanır.

$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2,303 R T} \quad (6.5)$$

$$pK_{a(B)} = \frac{\delta\Delta G_{(B)}}{2,303 R T} \quad (6.6)$$

Burada;

R = İdeal gaz sabiti ($1,987 \times 10^{-3}$ kcal/mol.K),

T = Sıcaklık (K) dır.

6.1.2. Termokinetik parametreler (ΔG_f ve ΔH_f) kullanılarak hesaplanan pK_a değerleri ve proton afiniteleri

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen ΔH_f (oluşum ısısı) ve ΔS (entropi değişimi) değerlerinden yararlanılarak Eşitlik 6.7 yardımı ile ΔG_f (oluşum ısısı türünden Gibbs serbest enerjisi) değerleri hesaplanmıştır.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \cdot \Delta S \quad (6.7)$$

İncelenen moleküller için, Eşitlik 6.8'e göre $\delta \Delta G_{f(BH^+)}$ (oluşum ısısı türünden dengeye ilişkin Gibbs serbest enerjisi) değeri ve Eşitlik 6.9 yardımıyla da kinetik pK_a değerleri hesaplanmıştır.

$$\delta \Delta G_{f(BH^+)} = [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(H_3O^+)}] - [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{f(H_2O)}] \quad (6.8)$$

$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta \Delta G_{f(BH^+)}}{2,303 R T} \quad (6.9)$$

Çizelge 6.2 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH_f , ΔS , ΔG_f değerleri

| Molekül | ΔH_f kcal/mol | ΔS cal/mol.K | ΔG_f^a kcal/mol |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 | 22,264 | 73,237 | 0,439 |
| 2 | 12,425 | 79,865 | -11,375 |
| 3 | 12,088 | 82,592 | -12,524 |
| 4 | 11,822 | 81,670 | -12,516 |
| 5 | -20,067 | 78,062 | -43,329 |
| 6 | -17,647 | 78,326 | -40,988 |
| 7 | -16,228 | 77,984 | -39,467 |
| 8 | 14,813 | 89,576 | -11,881 |
| 9 | 16,701 | 87,384 | -9,339 |
| 10 | 23,019 | 89,736 | -3,722 |
| H₂O | -61,357 | 45,108 | -74,799 |
| 1p | 116,797 | 73,299 | 94,954 |
| 2p | 105,915 | 79,218 | 82,308 |
| 3p | 106,094 | 83,183 | 81,305 |
| 4p | 105,948 | 82,077 | 81,489 |
| 5p | 80,195 | 78,324 | 56,854 |
| 6p | 80,327 | 79,612 | 56,603 |
| 7p | 84,773 | 78,843 | 61,278 |
| 8p | 121,935 | 93,698 | 94,013 |
| 9p | 121,490 | 89,995 | 94,671 |
| 10p | 129,000 | 89,381 | 102,364 |
| H₃O⁺ | 48,753 | 46,419 | 34,920 |

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

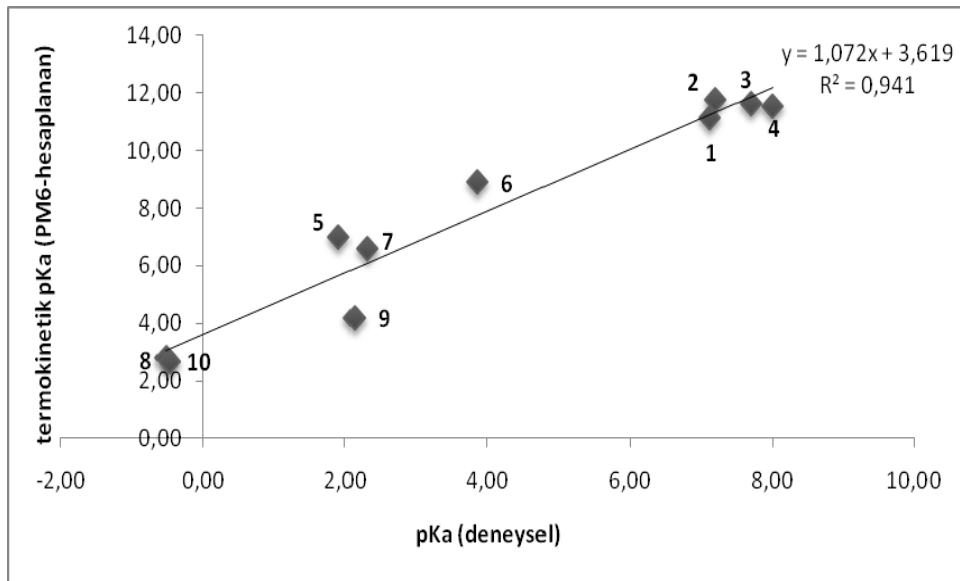
Çizelge 6.3 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen $\delta\Delta G_f$, pK_a değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri

| Molekül | $\delta\Delta G_f^a$ kcal/mol | pK_a^b hesaplanan | pK_a^c deneysel |
|---------|----------------------------------|------------------------|----------------------|
| 1-1p | 15,204 | 11,15 | 7,12 |
| 2-2p | 16,036 | 11,76 | 7,20 |
| 3-3p | 15,889 | 11,65 | 7,70 |
| 4-4p | 15,714 | 11,52 | 8,00 |
| 5-5p | 9,535 | 6,99 | 1,90 |
| 6-6p | 12,128 | 8,89 | 3,85 |
| 7-7p | 8,974 | 6,58 | 2,30 |
| 8-8p | 3,825 | 2,81 | -0,53 |
| 9-9p | 5,708 | 4,19 | 2,13 |
| 10-10p | 3,632 | 2,66 | -0,48 |

$$^a \delta\Delta G_{f(BH^+)} = [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(H_3O^+)}] - [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{f(H_2O)}]$$

$$^b pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{f(BH^+)}}{2,303 R T}$$

^c (Catalan and Elguero, 1987)



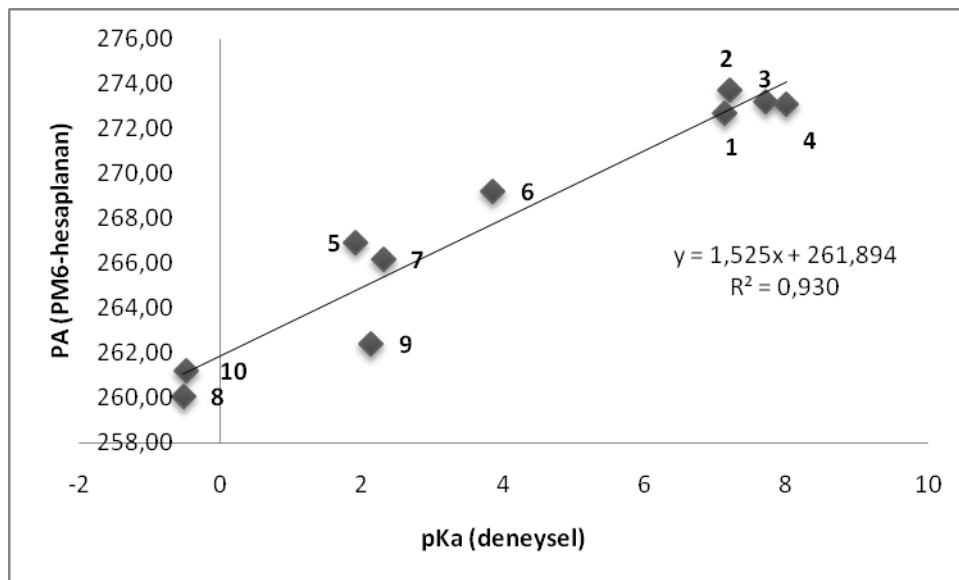
Şekil 6.3 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu

Çizelge 6.4 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH_f , PA değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri

| PM6 | | | | | pK_a ^b deneysel |
|-----------------------|------------------------------|----------------------------------|---|-----------------|---------------------------------|
| Molekül (nötr hal) | ΔH_f (B) kcal/mol | Molekül (protonlanmış hal) | ΔH_f (BH ⁺) kcal/mol | PA ^a | |
| 1 | 22,264 | 1p | 116,797 | 272,67 | 7,12 |
| 2 | 12,425 | 2p | 105,915 | 273,71 | 7,20 |
| 3 | 12,088 | 3p | 106,094 | 273,19 | 7,70 |
| 4 | 11,822 | 4p | 105,948 | 273,07 | 8,00 |
| 5 | -20,067 | 5p | 80,195 | 266,94 | 1,90 |
| 6 | -17,647 | 6p | 80,327 | 269,23 | 3,85 |
| 7 | -16,228 | 7p | 84,773 | 266,20 | 2,30 |
| 8 | 14,813 | 8p | 121,935 | 260,08 | -0,53 |
| 9 | 16,701 | 9p | 121,490 | 262,41 | 2,13 |
| 10 | 23,019 | 10p | 129,000 | 261,22 | -0,48 |

^a $PA = 367,2 + \Delta H_f$ (B) - ΔH_f (BH⁺)

^b (Catalan and Elguero, 1987)



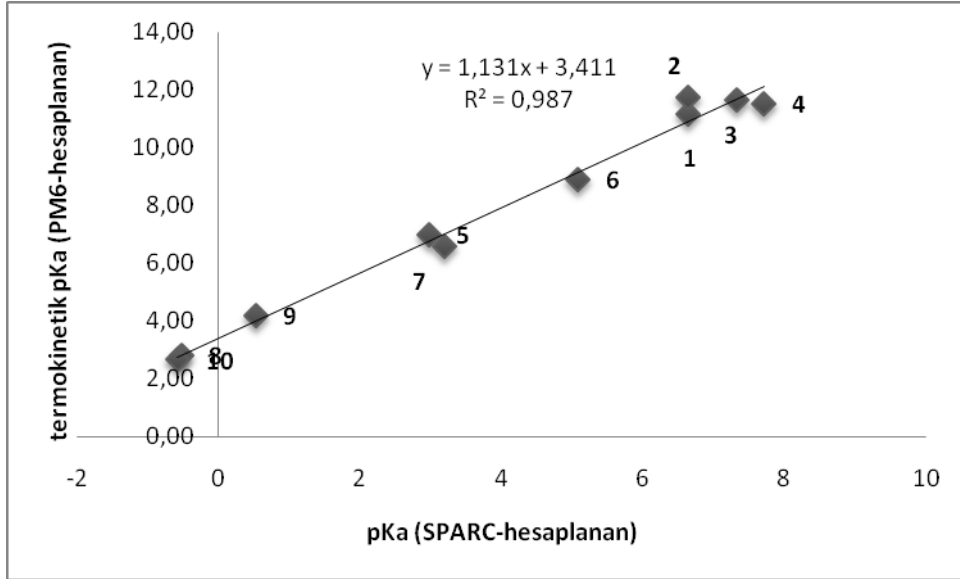
Şekil 6.4 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve PM6 yöntemiyle hesaplanan proton afinitesi korelasyonu

Çizelge 6.5 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve PM6 ile hesaplanan termokinetik pK_a değerleri

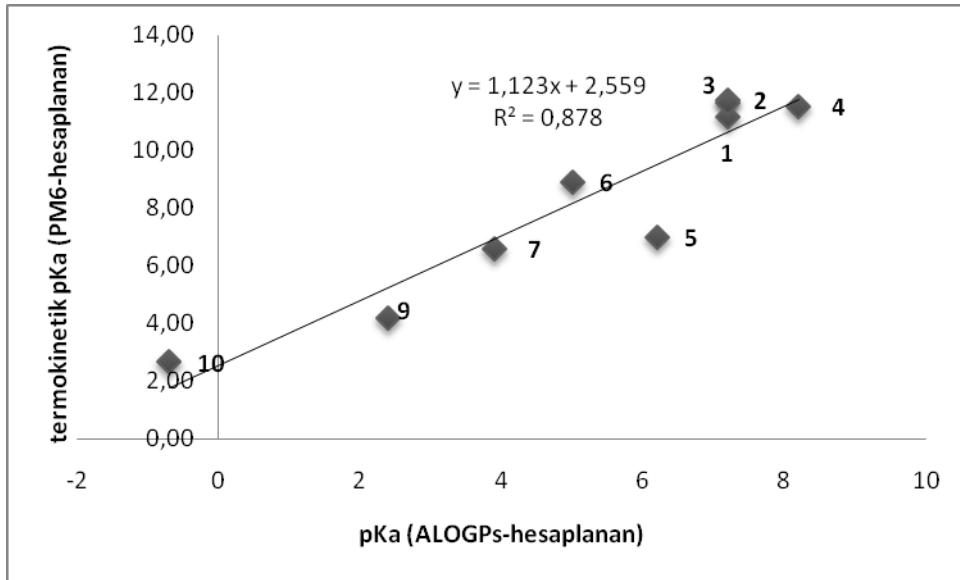
| Molekül | pK _a (SPARC) | pK _a (ALOGPs) | pK _a (Marvin) | Termokinetik pK _a ^a (PM6) |
|---------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| 1 | 6,63 | 7,2 | 6,82 | 11,15 |
| 2 | 6,64 | 7,2 | 6,68 | 11,76 |
| 3 | 7,33 | 7,2 | 7,35 | 11,65 |
| 4 | 7,71 | 8,2 | 7,38 | 11,52 |
| 5 | 2,97 | 6,2 | 2,09 | 6,99 |
| 6 | 5,08 | 5 | 5,04 | 8,89 |
| 7 | 3,19 | 3,9 | 2,53 | 6,58 |
| 8 | -0,53 | - ^b | -0,34 | 2,81 |
| 9 | 0,52 | 2,4 | 2,63 | 4,19 |
| 10 | -0,58 | -0,7 | -1,44 | 2,66 |

$${}^a \text{pK}_{\text{a(BH}^+)} = \frac{\delta \Delta G_{\text{f(BH}^+)}}{2,303 \text{ R T}}$$

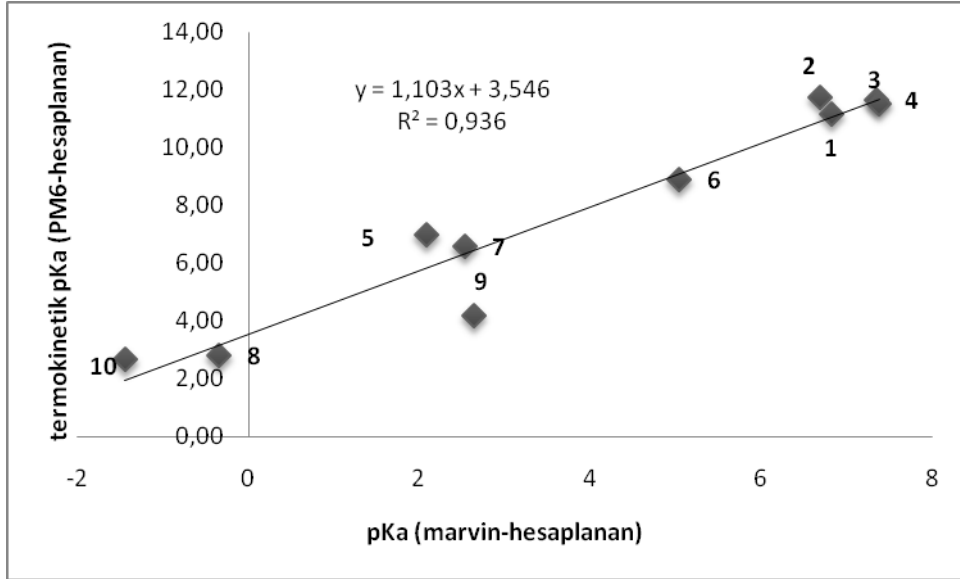
^b Hesaplama yapılamadı



Şekil 6.5 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu



Şekil 6.6 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu



Şekil 6.7 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a korelasyonu

6.1.3. Termodinamik parametreler (ΔG ve ΔH) kullanılarak hesaplanan pK_a değerleri

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen ΔH (entalpi değişimi) ve ΔS (entropi değişimi) değerlerinden yararlanılarak Eşitlik 6.10 yardımı ile ΔG (dengeye ilişkin Gibbs serbest enerji değişimi) değerleri hesaplanmıştır.

$$\Delta G = \Delta H - T.\Delta S \quad (6.10)$$

İncelenen moleküller için eşitlik 6.3'e göre $\delta\Delta G_{(BH^+)}$ (Gibbs serbest enerji değişimi) değeri hesaplanmıştır ve eşitlik 6.5 yardımıyla da kinetik pK_a değerleri hesaplanmıştır.

Çizelge 6.6 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , ΔS , ΔG değerleri

| Molekül | ΔH cal/mol | ΔS cal/mol.K | ΔG^a kcal/mol |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1 | 3964,133 | 73,237 | -17,860 |
| 2 | 4839,200 | 79,865 | -18,960 |
| 3 | 5094,994 | 82,592 | -19,517 |
| 4 | 5032,999 | 81,670 | -19,305 |
| 5 | 4489,338 | 78,062 | -18,773 |
| 6 | 4517,865 | 78,326 | -18,823 |
| 7 | 4482,050 | 77,984 | -18,757 |
| 8 | 5549,064 | 89,576 | -21,144 |
| 9 | 5462,285 | 87,384 | -20,578 |
| 10 | 5554,162 | 89,736 | -21,187 |
| H₂O | 2373,258 | 45,108 | -11,069 |
| 1p | 4006,711 | 73,299 | -17,836 |
| 2p | 4779,952 | 79,218 | -18,827 |
| 3p | 5185,025 | 83,183 | -19,604 |
| 4p | 5116,278 | 82,077 | -19,343 |
| 5p | 4569,634 | 78,324 | -18,771 |
| 6p | 4683,509 | 79,612 | -19,041 |
| 7p | 4628,972 | 78,843 | -18,866 |
| 8p | 5764,365 | 93,698 | -22,157 |
| 9p | 5743,417 | 89,995 | -21,075 |
| 10p | 5593,364 | 89,381 | -21,042 |
| H₃O⁺ | 2383,074 | 46,419 | -11,450 |

^a $\Delta G = \Delta H - T.\Delta S$ (T:298 K)

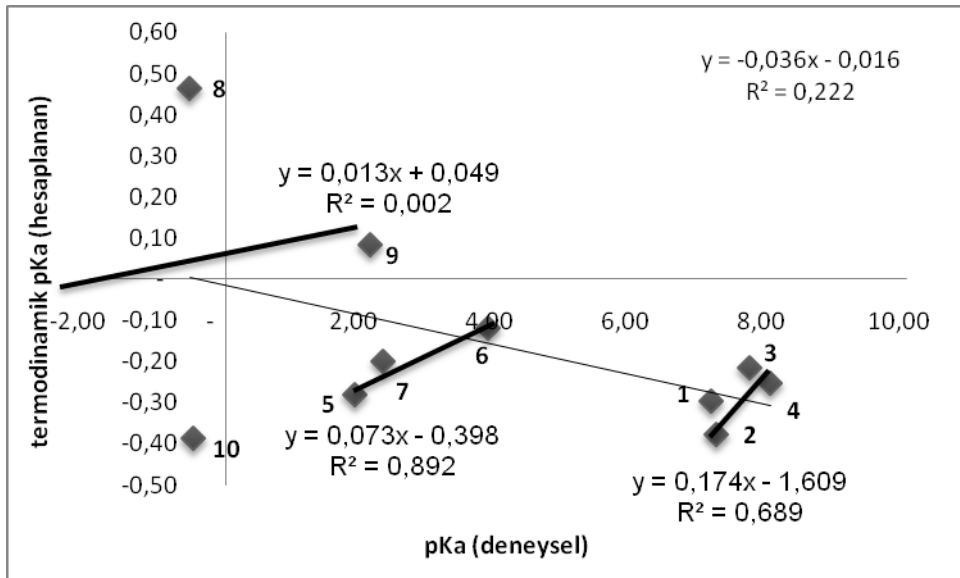
Çizelge 6.7 Su fazında PM6 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen $\delta\Delta G$, pK_a değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri

| Molekül | $\delta\Delta G^a$ kcal/mol | pK_a^b hesaplanan | pK_a^c deneysel |
|---------|--------------------------------|------------------------|----------------------|
| 1-1p | -0,405 | -0,30 | 7,12 |
| 2-2p | -0,515 | -0,38 | 7,20 |
| 3-3p | -0,295 | -0,22 | 7,70 |
| 4-4p | -0,343 | -0,25 | 8,00 |
| 5-5p | -0,383 | -0,28 | 1,90 |
| 6-6p | -0,163 | -0,12 | 3,85 |
| 7-7p | -0,272 | -0,20 | 2,30 |
| 8-8p | 0,632 | 0,46 | -0,53 |
| 9-9p | 0,116 | 0,09 | 2,13 |
| 10-10p | -0,526 | -0,39 | -0,48 |

$$^a \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}]$$

$$^b pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2,303 R T}$$

^c (Catalan and Elguero, 1987)



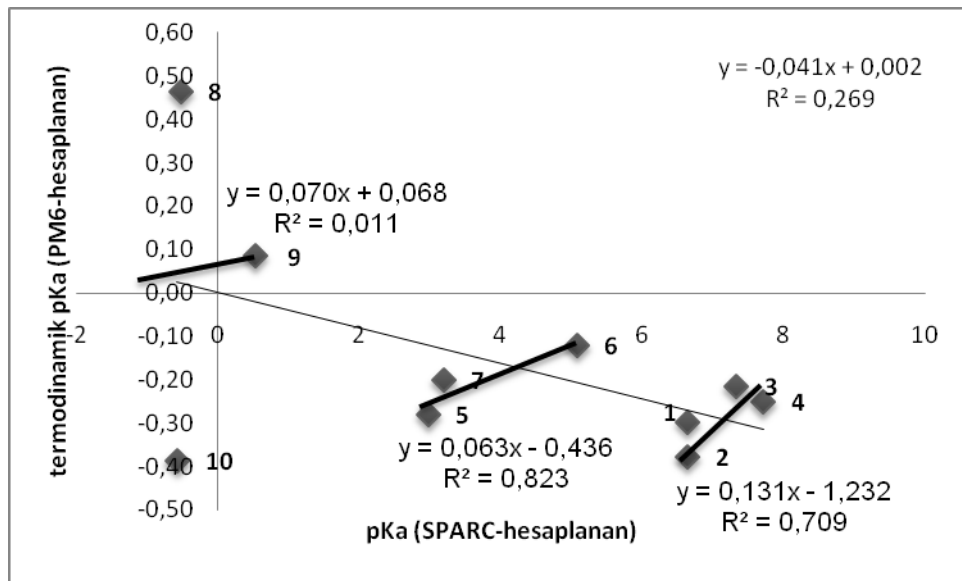
Şekil 6.8 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu

Çizelge 6.8 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve PM6 ile hesaplanan termodinamik pK_a değerleri

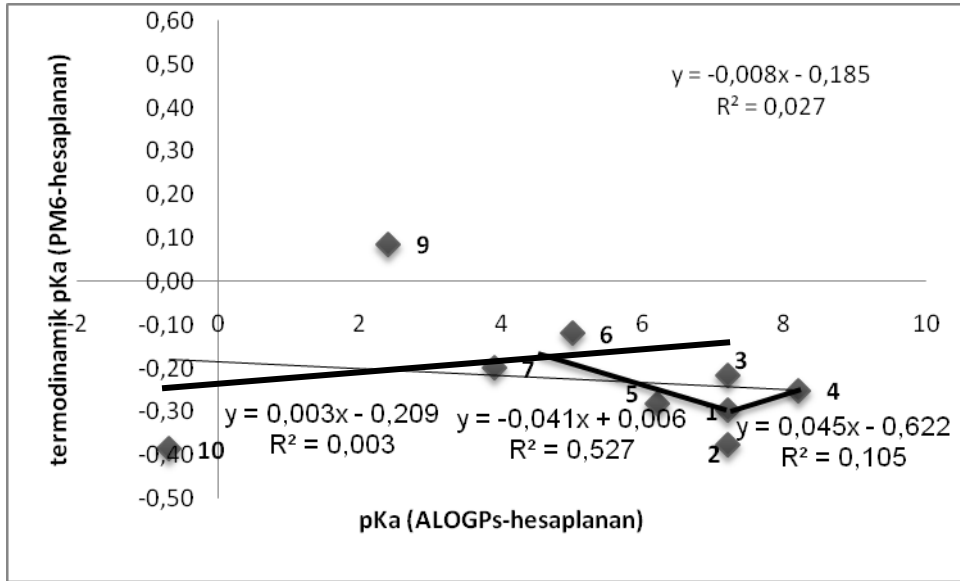
| Molekül | pK _a (SPARC) | pK _a (ALOGPs) | pK _a (Marvin) | Termodinamik pK _a ^a (PM6) |
|---------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| 1 | 6,63 | 7,2 | 6,82 | -0,30 |
| 2 | 6,64 | 7,2 | 6,68 | -0,38 |
| 3 | 7,33 | 7,2 | 7,35 | -0,22 |
| 4 | 7,71 | 8,2 | 7,38 | -0,25 |
| 5 | 2,97 | 6,2 | 2,09 | -0,28 |
| 6 | 5,08 | 5 | 5,04 | -0,12 |
| 7 | 3,19 | 3,9 | 2,53 | -0,20 |
| 8 | -0,53 | - ^b | -0,34 | 0,46 |
| 9 | 0,52 | 2,4 | 2,63 | 0,09 |
| 10 | -0,58 | -0,7 | -1,44 | -0,39 |

$${}^a \text{pK}_{\text{a(BH}^+)} = \frac{\delta\Delta G_{\text{(BH}^+)}}{2,303 \text{ R T}}$$

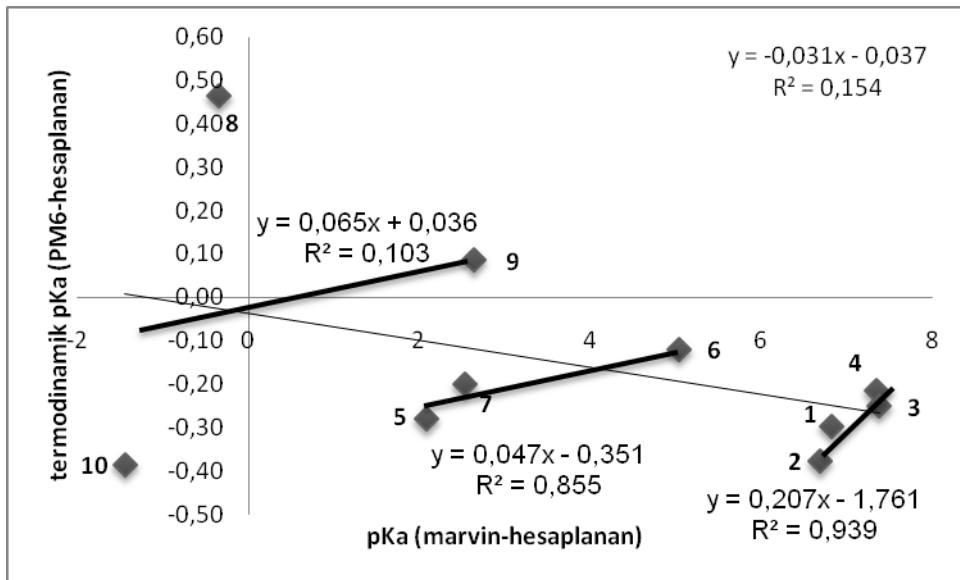
^b Hesaplama yapılamadı



Şekil 6.9 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu



Şekil 6.10 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu

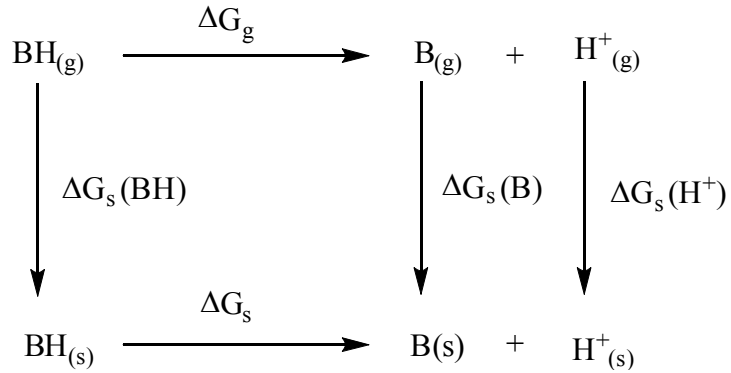


Şekil 6.11 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a korelasyonu

6.2. DFT ve HF Yöntemleri ile Yapılan Hesaplama Sonuçları

DFT ve HF hesaplamaları Gaussian 03W programı ile gerçekleştirilmiştir. DFT hesaplamaları Becke'nin üç parametresinin Lee, Yang ve Parr korelasyon fonksiyonu ile hibrit fonksiyonunun (B3LYP), 6-311++G(d,p) seviyesi ile sürdürülmüştür. HF hesaplamaları da 6-311++G(d,p) seviyesinde gerçekleştirilmiştir. Çözücü etkisi için ise CPCM modeli kullanılmıştır.

Aşağıdaki şema (Şekil 6.12); gaz ve sıvı fazları arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisini açıklamaktadır.



Şekil 6.12 Gaz ve sıvı faz arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisi

Burada ΔG_g ve ΔG_a sırasıyla gaz fazı ve su fazındaki iyonlaşma serbest enerjilerini, ΔG_s ise çözünme serbest enerjisini göstermektedir.

Aşağıdaki eşitlik kullanılarak incelenen moleküllerin termodinamik döngüdeki verilerden pK_a değerlerini belirlemek olasıdır.

$$pK_a = \Delta G_a / 2,303 RT = [\Delta G_g + \Delta G_s(\text{B}) - \Delta G_s(\text{BH}) + \Delta G_s(\text{H}^+)] / 2,303 RT \quad (6.11)$$

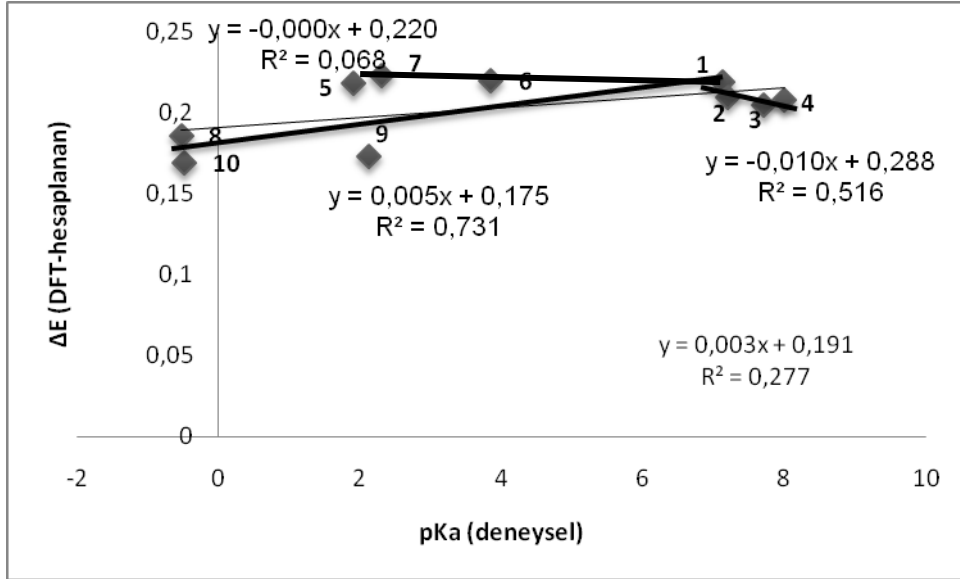
Hesaplamalar sonucunda, Hartree birimleri, 1 Hartree = 627,5095 kcal/mol eşitliği kullanılarak kcal/mol'e dönüştürülmüştür. $\Delta G_s(H^+)$ değeri en iyi korelasyonu bulabilmek için DFT ile yapılan hesaplamalarda -269,02 kcal/mol, HF yöntemiyle yapılan hesaplamalarda ise -273,20 kcal/mol alınmıştır.

6.2.1. DFT Yöntemiyle yapılan hesaplama sonuçları

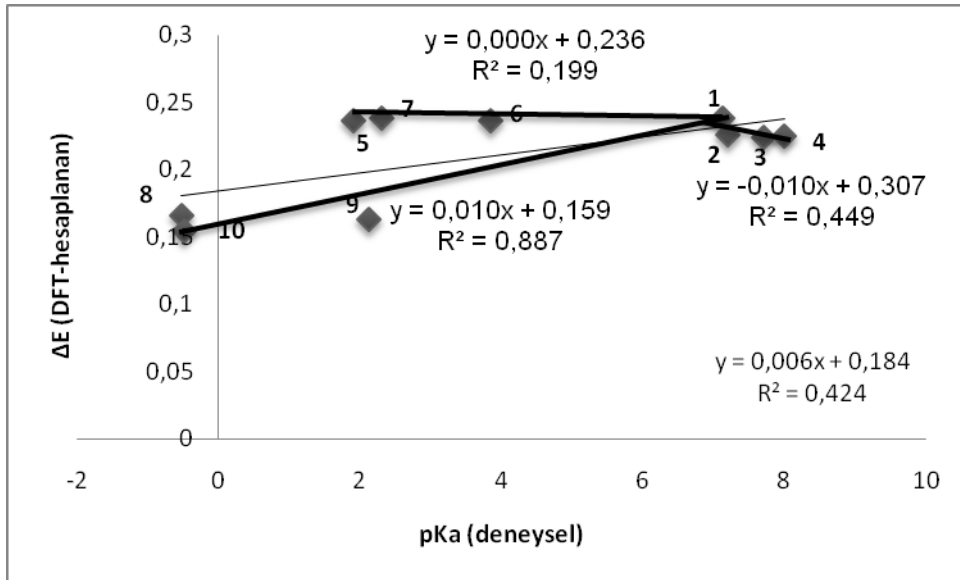
Çizelge 6.9 Gaz ve su fazında DFT yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, ΔE , μ ve q_N değerleri

| Molekül | DFT (Gaz fazı) | | | | | DFT (Su fazı) | | | | |
|-----------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------|--------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------|--------|
| | E_{HOMO} (eV) | E_{LUMO} (eV) | ΔE^a (eV) | μ (D) | q_N | E_{HOMO} (eV) | E_{LUMO} (eV) | ΔE^a (eV) | μ (D) | q_N |
| 1 | -0,235 | -0,016 | 0,219 | 4,267 | -0,187 | -0,241 | -0,003 | 0,238 | 5,722 | -0,339 |
| 2 | -0,225 | -0,015 | 0,21 | 3,869 | -0,150 | -0,231 | -0,005 | 0,226 | 5,346 | -0,302 |
| 3 | -0,224 | -0,019 | 0,205 | 4,464 | -0,151 | -0,231 | -0,007 | 0,224 | 6,007 | -0,309 |
| 4 | -0,224 | -0,016 | 0,208 | 4,077 | -0,134 | -0,232 | -0,007 | 0,225 | 5,611 | -0,293 |
| 5 | -0,238 | -0,020 | 0,218 | 5,550 | -0,206 | -0,243 | -0,007 | 0,236 | 7,321 | -0,338 |
| 6 | -0,238 | -0,018 | 0,22 | 3,698 | -0,184 | -0,242 | -0,006 | 0,236 | 4,823 | -0,321 |
| 7 | -0,240 | -0,017 | 0,223 | 4,456 | -0,205 | -0,243 | -0,005 | 0,238 | 5,953 | -0,331 |
| 8 | -0,276 | -0,090 | 0,186 | 8,533 | -0,139 | -0,274 | -0,108 | 0,166 | 11,587 | -0,261 |
| 9 | -0,280 | -0,107 | 0,173 | 4,499 | -0,150 | -0,276 | -0,113 | 0,163 | 6,081 | -0,258 |
| 10 | -0,274 | -0,105 | 0,169 | 6,398 | -0,105 | -0,270 | -0,116 | 0,154 | 9,199 | -0,216 |

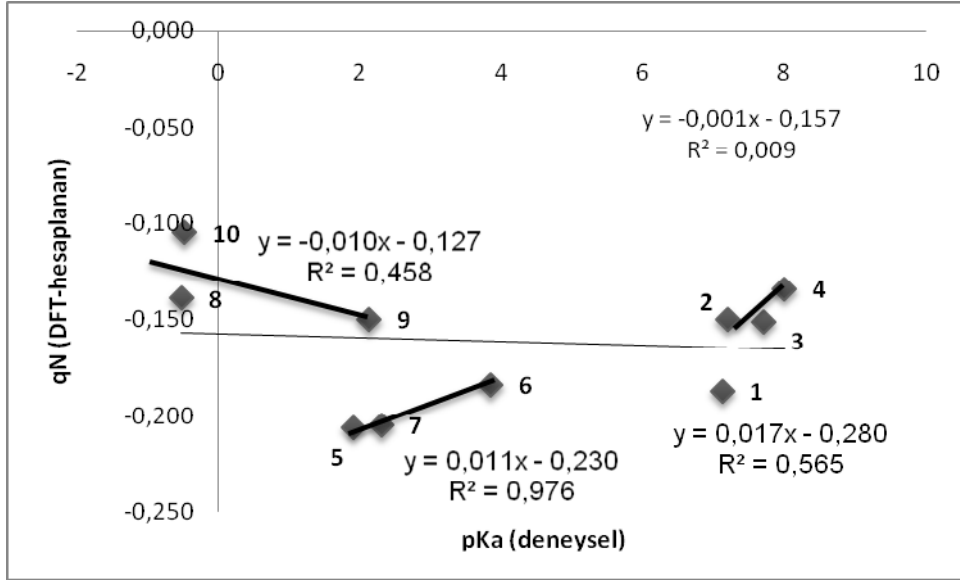
^a $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$



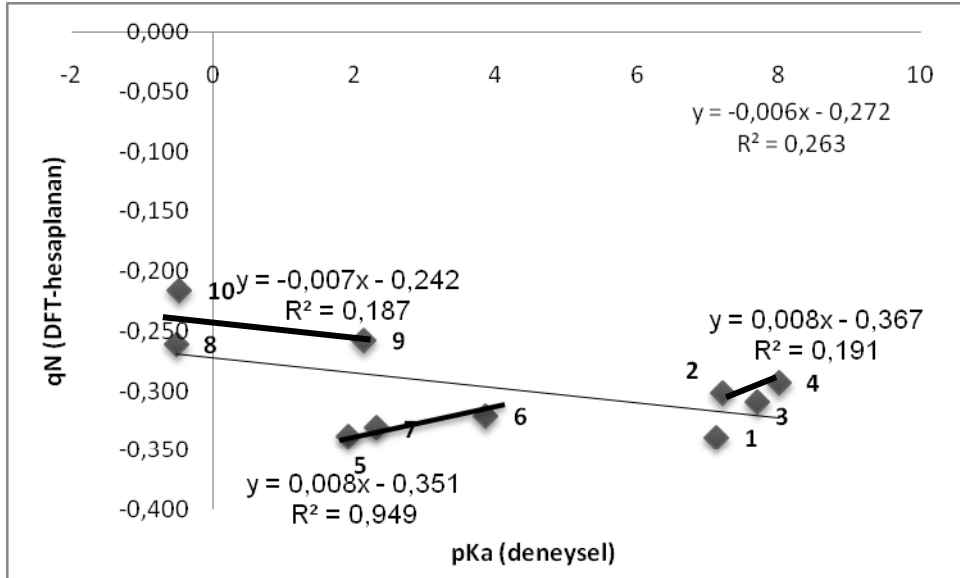
Şekil 6.13 İncelenen 1-Metilmidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle gaz fazında hesaplanan ΔE korelasyonu



Şekil 6.14 İncelenen 1-Metilmidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile DFT yöntemiyle su fazında hesaplanan ΔE korelasyonu



Şekil 6.15 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle gaz fazında hesaplanan q_N korelasyonu



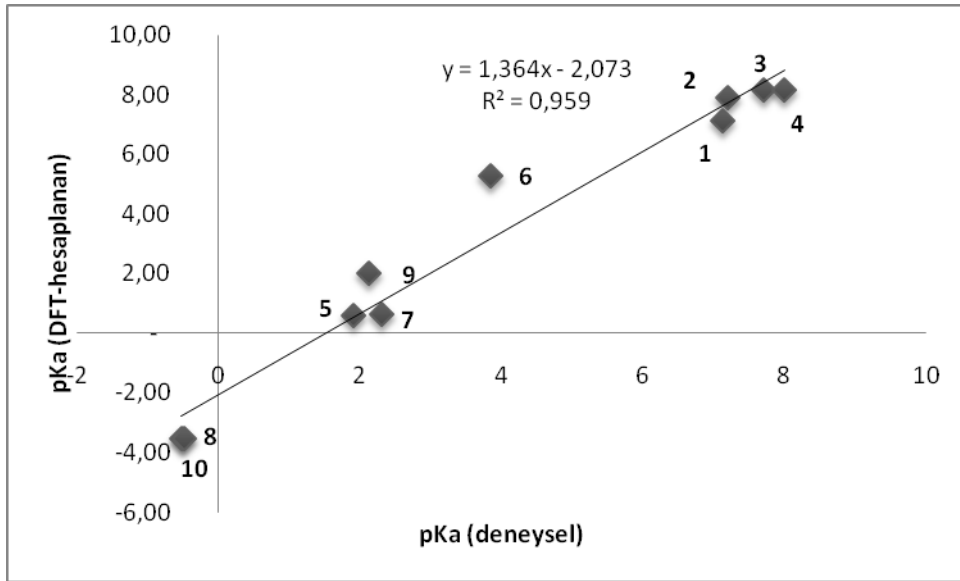
Şekil 6.16 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile DFT yöntemiyle su fazında hesaplanan q_N korelasyonu

Çizelge 6.10 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için DFT’de hesaplanmış serbest enerji ve çözünme serbest enerji değerleri

| Molekül | DFT | | | | | pK _a ^b (deneysel) |
|---------|--|---|---|--|--|--|
| | Serbest Enerji G _{gaz} (B) (kcal/mol) | Çözünme Serbest Enerji ΔG _{sıvı} (B) (kcal/mol) | Serbest Enerji G _{gaz} (BH ⁺) (kcal/mol) | Çözünme Serbest Enerji ΔG _{sıvı} (BH ⁺) (kcal/mol) | pK _a ^a (hesaplanan) | |
| 1 | -166624,16 | -10,80 | | | | |
| 1p | | | -166853,68 | -60,01 | 7,12 | 7,12 |
| 2 | -191289,02 | -9,67 | | | | |
| 2p | | | -191522,20 | -56,27 | 7,89 | 7,20 |
| 3 | -191287,73 | -10,40 | | | | |
| 3p | | | -191521,37 | -56,90 | 8,16 | 7,70 |
| 4 | -191288,32 | -9,61 | | | | |
| 4p | | | -191522,95 | -55,10 | 8,14 | 8,00 |
| 5 | -228920,40 | -11,07 | | | | |
| 5p | | | -229138,98 | -62,29 | 0,58 | 1,90 |
| 6 | -228915,94 | -9,16 | | | | |
| 6p | | | -229139,53 | -61,80 | 5,29 | 3,85 |
| 7 | -228921,26 | -9,06 | | | | |
| 7p | | | -229140,04 | -60,16 | 0,64 | 2,30 |
| 8 | -294990,04 | -18,37 | | | | |
| 8p | | | -295201,24 | -71,36 | -3,54 | -0,53 |
| 9 | -294987,59 | -12,64 | | | | |
| 9p | | | -295198,85 | -73,12 | 2,00 | 2,13 |
| 10 | -294985,26 | -14,84 | | | | |
| 10p | | | -295197,00 | -67,31 | -3,52 | -0,48 |

$${}^a \text{pK}_a = \Delta G_a / 2,303 \text{ RT} = [\Delta G_g + \Delta G_s(\text{B}) - \Delta G_s(\text{BH}) + \Delta G_s(\text{H}^+)] / 2,303 \text{ RT}$$

^b (Catalan and Elguero, 1987)



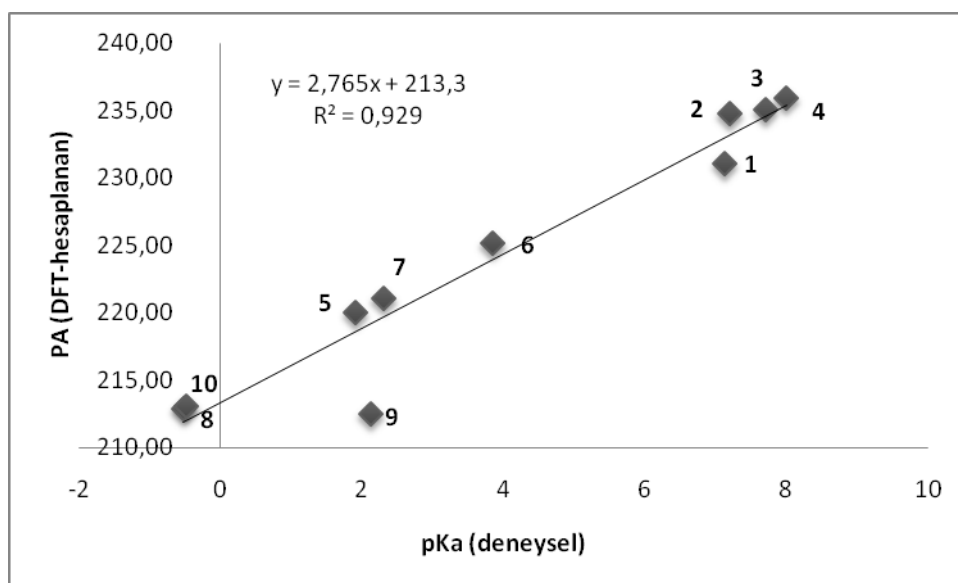
Şekil 6.17 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu

Çizelge 6.11 Gaz fazında DFT yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , PA değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri

| Molekül (nötr hal) | DFT | | | | pK_a^b deneysel |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------|
| | $\Delta H_g(B)$ kcal/mol | Molekül (protonlanmış hal) | $\Delta H_g(BH^+)$ kcal/mol | PA ^a | |
| 1 | -166601,96 | 1p | -166831,53 | 231,05 | 7,12 |
| 2 | -191264,19 | 2p | -191497,45 | 234,74 | 7,20 |
| 3 | -191263,34 | 3p | -191496,95 | 235,08 | 7,70 |
| 4 | -191264,97 | 4p | -191499,45 | 235,96 | 8,00 |
| 5 | -228896,95 | 5p | -229115,51 | 220,04 | 1,90 |
| 6 | -228892,38 | 6p | -229116,02 | 225,11 | 3,85 |
| 7 | -228896,73 | 7p | -229116,36 | 221,10 | 2,30 |
| 8 | -294963,30 | 8p | -295174,71 | 212,89 | -0,53 |
| 9 | -294961,65 | 9p | -295172,69 | 212,52 | 2,13 |
| 10 | -294959,22 | 10p | -295170,79 | 213,05 | -0,48 |

^a $PA = \Delta H_g(B) + \Delta H_g(H^+) - \Delta H_g(HB^+)$, $\Delta H_g(H^+) = 2.5 RT = 1.48 \text{ kcal/mol}$ (Hwang, et. al., 2005)

^b (Catalan and Elguero, 1987)



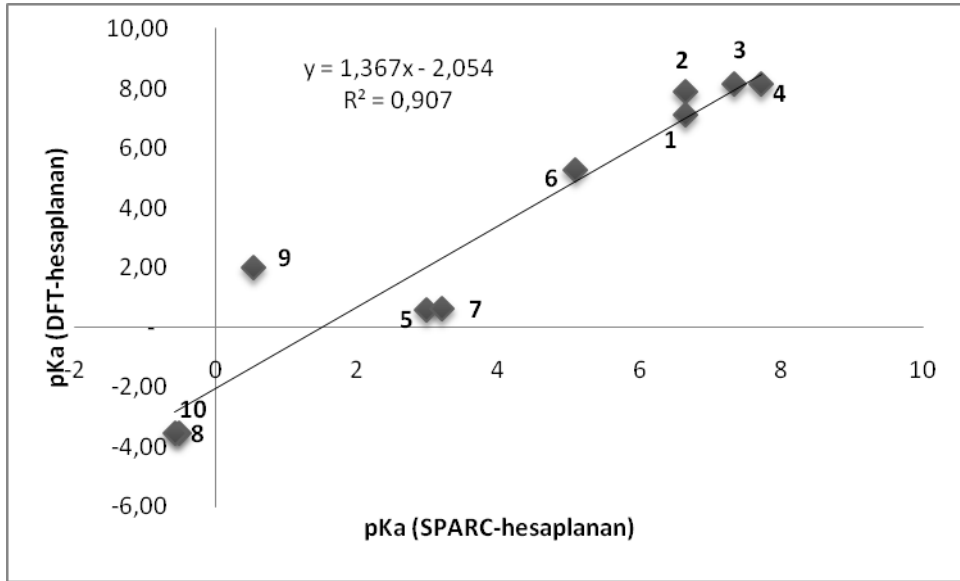
Şekil 6.18 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ve DFT yöntemiyle gaz fazında hesaplanan proton afinitesi korelasyonu

Çizelge 6.12 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve DFT ile hesaplanan pK_a değerleri

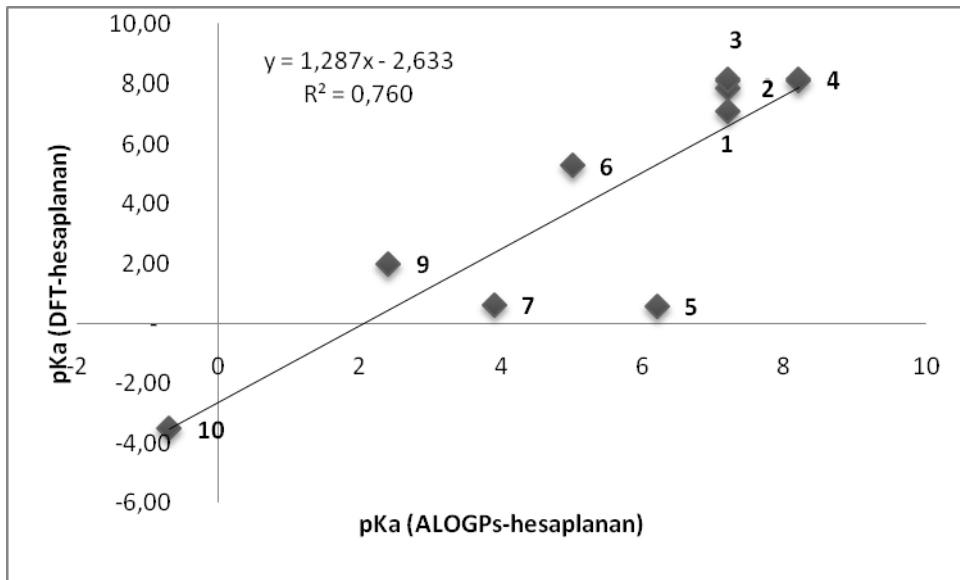
| Molekül | pK _a (SPARC) | pK _a (ALOGPs) | pK _a (Marvin) | pK _a ^a (DFT) |
|---------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1 | 6,63 | 7,2 | 6,82 | 7,12 |
| 2 | 6,64 | 7,2 | 6,68 | 7,89 |
| 3 | 7,33 | 7,2 | 7,35 | 8,16 |
| 4 | 7,71 | 8,2 | 7,38 | 8,14 |
| 5 | 2,97 | 6,2 | 2,09 | 0,58 |
| 6 | 5,08 | 5 | 5,04 | 5,29 |
| 7 | 3,19 | 3,9 | 2,53 | 0,64 |
| 8 | -0,53 | - ^b | -0,34 | -3,54 |
| 9 | 0,52 | 2,4 | 2,63 | 2,00 |
| 10 | -0,58 | -0,7 | -1,44 | -3,52 |

$$^a \text{pK}_a = \Delta G_a / 2,303 \text{ RT} = [\Delta G_g + \Delta G_s(\text{B}) - \Delta G_s(\text{BH}) + \Delta G_s(\text{H}^+)] / 2,303 \text{ RT}$$

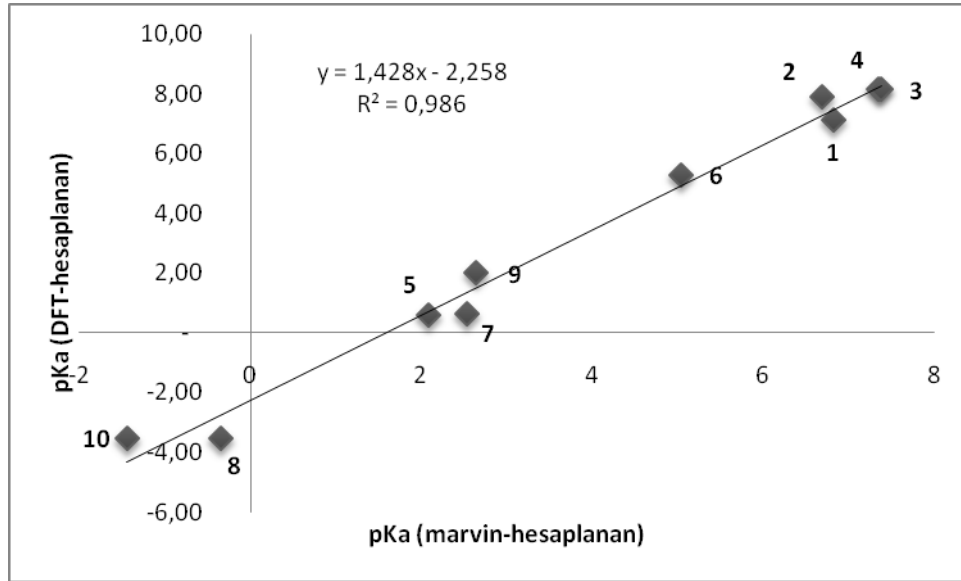
^b Hesaplama yapılamadı



Şekil 6.19 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ve DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu



Şekil 6.20 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu



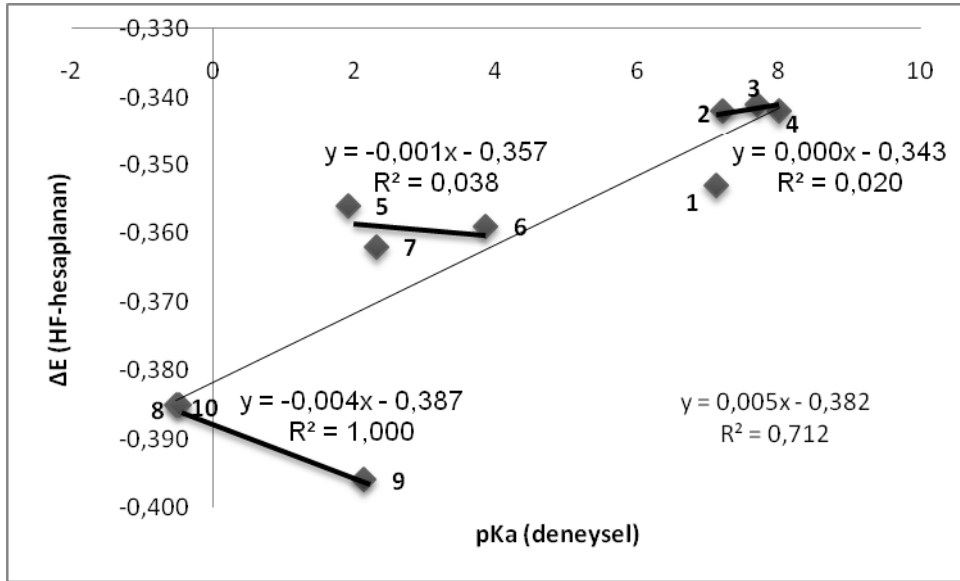
Şekil 6.21 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu

6.2.2. HF Yöntemiyle yapılan hesaplama sonuçları

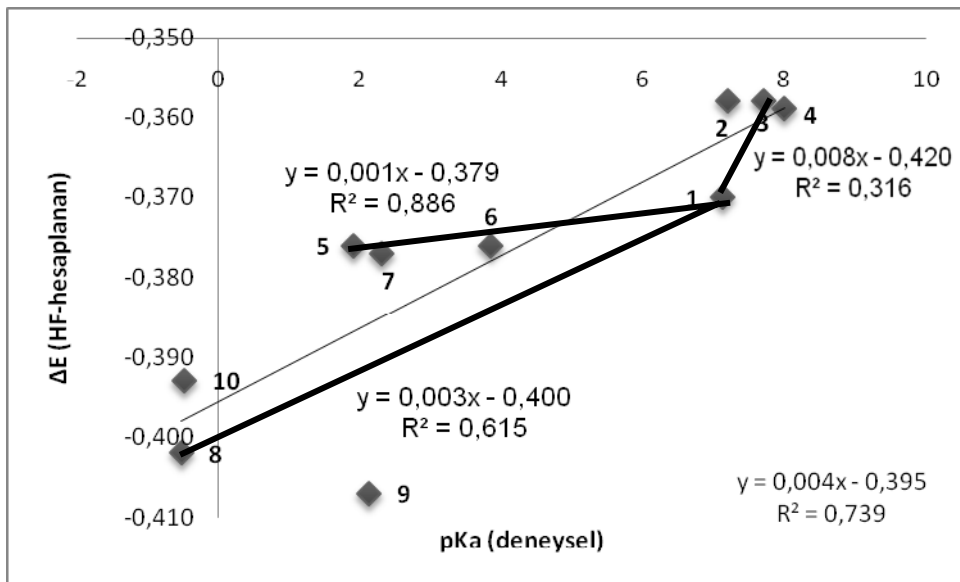
Çizelge 6.13 Gaz ve su fazında HF yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen E_{HOMO} , E_{LUMO} değerleri, ΔE , μ ve q_N değerleri

| Molekül | HF (Gaz fazı) | | | | | HF (Su fazı) | | | | |
|-----------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------|--------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------|--------|
| | E_{HOMO} (eV) | E_{LUMO} (eV) | ΔE^a (eV) | μ (D) | q_N | E_{HOMO} (eV) | E_{LUMO} (eV) | ΔE^a (eV) | μ (D) | q_N |
| 1 | -0,321 | 0,032 | 0,353 | 4,330 | -0,244 | -0,327 | 0,043 | 0,370 | 5,740 | -0,396 |
| 2 | -0,310 | 0,032 | 0,342 | 3,929 | -0,212 | -0,317 | 0,041 | 0,358 | 5,351 | -0,366 |
| 3 | -0,309 | 0,032 | 0,341 | 4,518 | -0,194 | -0,317 | 0,041 | 0,358 | 5,999 | -0,351 |
| 4 | -0,310 | 0,032 | 0,342 | 4,148 | -0,210 | -0,318 | 0,041 | 0,359 | 5,700 | -0,367 |
| 5 | -0,328 | 0,028 | 0,356 | 5,694 | -0,295 | -0,333 | 0,043 | 0,376 | 7,399 | -0,431 |
| 6 | -0,328 | 0,031 | 0,359 | 3,804 | -0,232 | -0,333 | 0,043 | 0,376 | 4,920 | -0,372 |
| 7 | -0,331 | 0,031 | 0,362 | 4,524 | -0,295 | -0,335 | 0,042 | 0,377 | 5,958 | -0,423 |
| 8 | -0,365 | 0,020 | 0,385 | 8,772 | -0,215 | -0,360 | 0,042 | 0,402 | 11,446 | -0,344 |
| 9 | -0,368 | 0,028 | 0,396 | 4,575 | -0,210 | -0,363 | 0,044 | 0,407 | 5,978 | -0,329 |
| 10 | -0,359 | 0,026 | 0,385 | 6,254 | -0,132 | -0,351 | 0,042 | 0,393 | 8,456 | -0,241 |

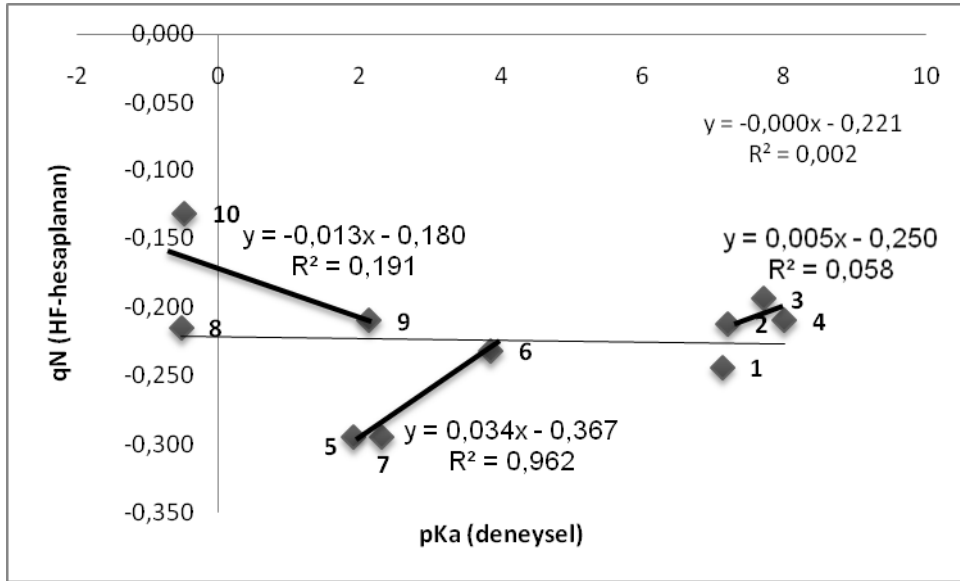
^a $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$



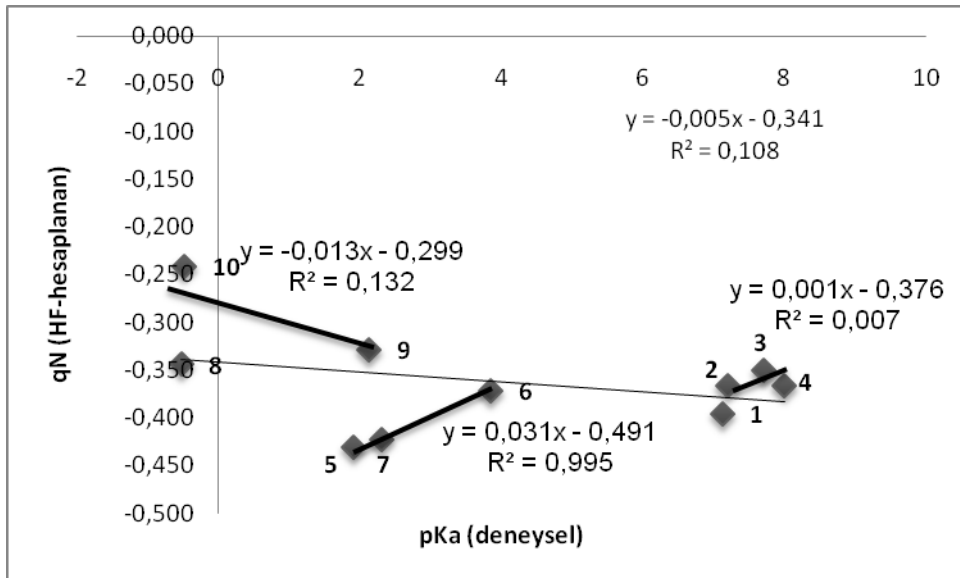
Şekil 6.22 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle gaz fazında hesaplanan ΔE korelasyonu



Şekil 6.23 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle su fazında hesaplanan ΔE korelasyonu



Şekil 6.24 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle gaz fazında hesaplanan q_N korelasyonu



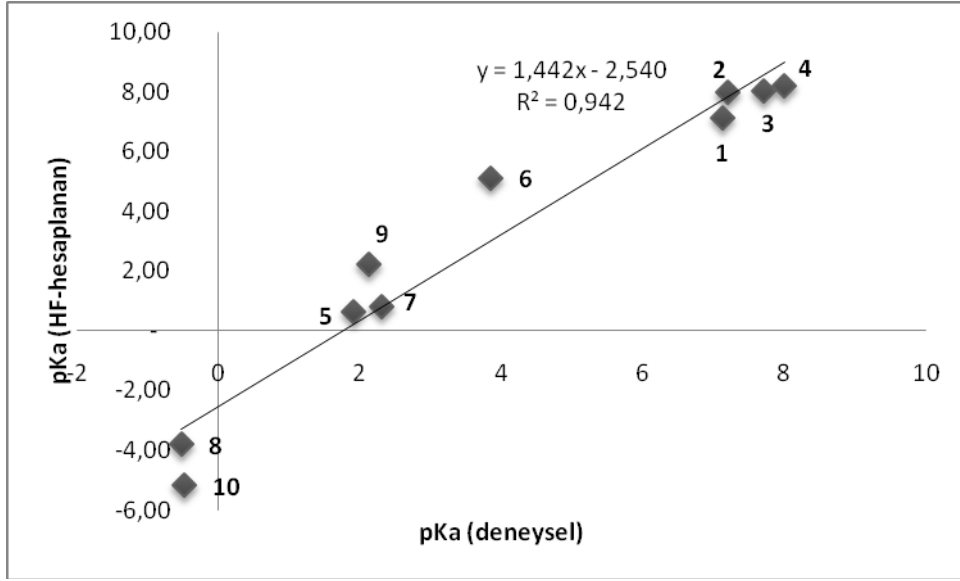
Şekil 6.25 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle su fazında hesaplanan q_N korelasyonu

Çizelge 6.14 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için HF’da hesaplanmış serbest enerji ve çözünme serbest enerjisi değerleri

| Molekül | HF | | | | | pK _a ^b (deneysel) |
|------------|--|---|---|--|--|--|
| | Serbest Enerji G _{gaz} (B) (kcal/mol) | Çözünme Serbest Enerjisi ΔG _{sıvı} (B) (kcal/mol) | Serbest Enerji G _{gaz} (BH ⁺) (kcal/mol) | Çözünme Serbest Enerjisi ΔG _{sıvı} (BH ⁺) (kcal/mol) | pK _a ^a (hesaplanan) | |
| 1 | -165559,79 | -11,54 | | | | |
| 1p | | | -165793,94 | -60,31 | 7,12 | 7,12 |
| 2 | -190047,11 | -10,32 | | | | |
| 2p | | | -190284,77 | -56,73 | 7,97 | 7,20 |
| 3 | -190045,87 | -11,05 | | | | |
| 3p | | | -190283,72 | -57,36 | 8,04 | 7,70 |
| 4 | -190046,82 | -10,22 | | | | |
| 4p | | | -190286,48 | -54,94 | 8,20 | 8,00 |
| 5 | -227613,33 | -11,86 | | | | |
| 5p | | | -227836,25 | -62,99 | 0,62 | 1,90 |
| 6 | -227609,20 | -9,90 | | | | |
| 6p | | | -227836,78 | -62,51 | 5,12 | 3,85 |
| 7 | -227615,79 | -9,64 | | | | |
| 7p | | | -227839,55 | -60,20 | 0,83 | 2,30 |
| 8 | -293274,90 | -19,36 | | | | |
| 8p | | | -293488,82 | -74,10 | -3,81 | -0,53 |
| 9 | -293271,52 | -13,57 | | | | |
| 9p | | | -293486,36 | -74,94 | 2,21 | 2,13 |
| 10 | -293267,75 | -14,39 | | | | |
| 10p | | | -293480,96 | -67,31 | -5,19 | -0,48 |

$${}^a \text{pK}_a = \Delta G_a / 2,303 \text{ RT} = [\Delta G_g + \Delta G_s(\text{B}) - \Delta G_s(\text{BH}) + \Delta G_s(\text{H}^+)] / 2,303 \text{ RT}$$

^b (Catalan and Elguero, 1987)

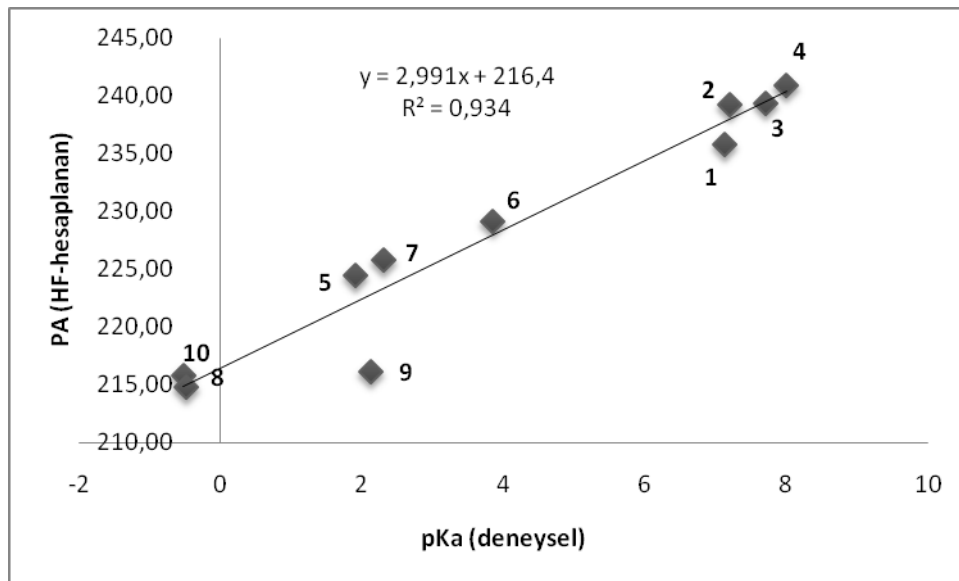


Şekil 6.26 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu

Çizelge 6.15 Gaz fazında HF yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , PA değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri

| Molekül (nötr hal) | HF | | | | pK_a^b deneysel |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------|
| | $\Delta H_g(B)$ kcal/mol | Molekül (protonlanmış hal) | $\Delta H_g(BH^+)$ kcal/mol | PA ^a | |
| 1 | -165537,83 | 1p | -165772,12 | 235,77 | 7,12 |
| 2 | -190022,89 | 2p | -190260,63 | 239,23 | 7,20 |
| 3 | -190021,91 | 3p | -190259,83 | 239,39 | 7,70 |
| 4 | -190023,91 | 4p | -190263,39 | 240,96 | 8,00 |
| 5 | -227590,33 | 5p | -227813,27 | 224,43 | 1,90 |
| 6 | -227586,01 | 6p | -227813,69 | 229,17 | 3,85 |
| 7 | -227592,07 | 7p | -227816,34 | 225,75 | 2,30 |
| 8 | -293248,66 | 8p | -293462,92 | 215,75 | -0,53 |
| 9 | -293246,19 | 9p | -293460,89 | 216,18 | 2,13 |
| 10 | -293242,10 | 10p | -293455,42 | 214,80 | -0,48 |

^a $PA = \Delta H_g(B) + \Delta H_g(H^+) - \Delta H_g(HB^+)$, $\Delta H_g(H^+) = 2.5 RT = 1.48 \text{ kcal/mol}$ (Hwang, et. al., 2005), ^b (Catalan and Elguero, 1987)



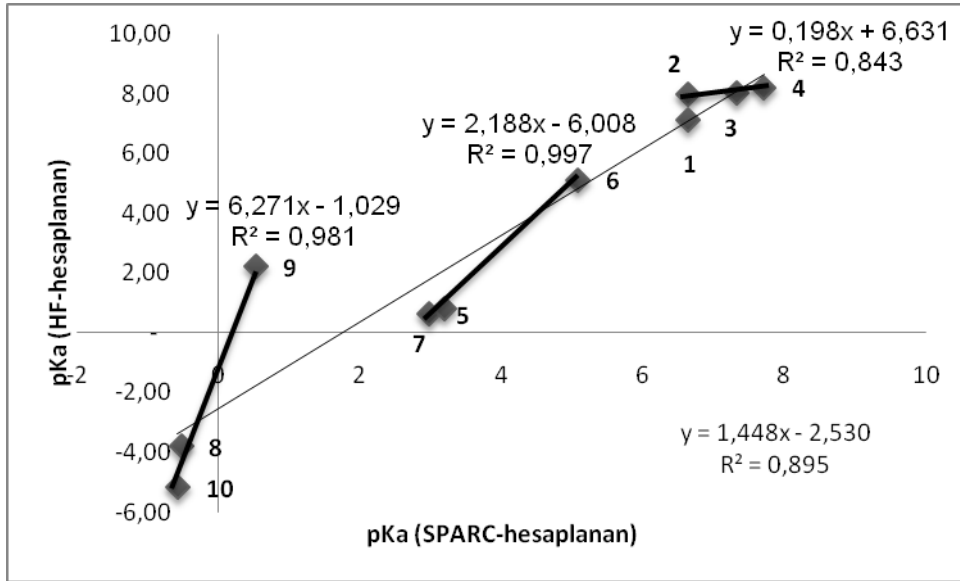
Şekil 6.27 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile HF yöntemiyle gaz fazında hesaplanan proton afinitesi korelasyonu

Çizelge 6.16 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve HF ile hesaplanan pK_a değerleri

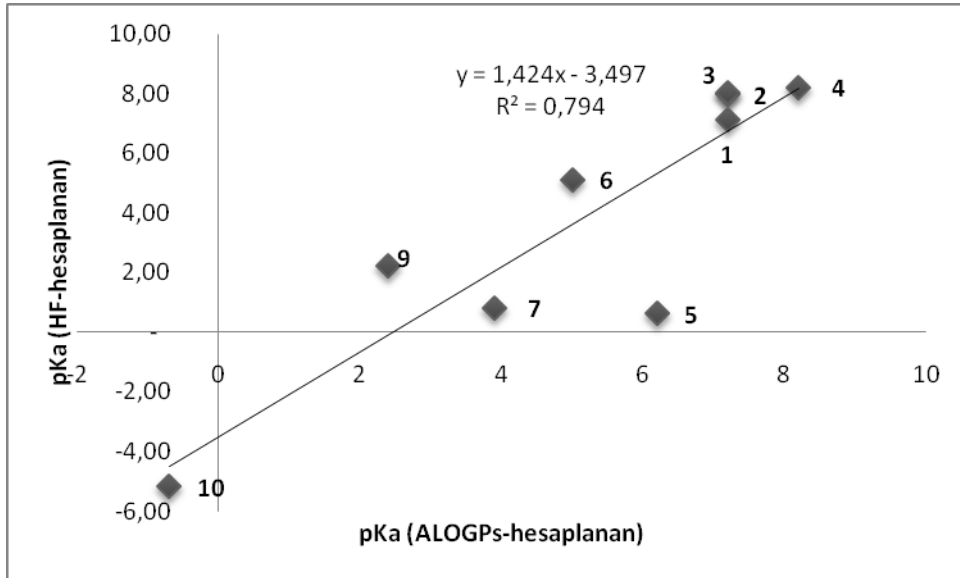
| Molekül | pK_a (SPARC) | pK_a (ALOGPs) | pK_a (Marvin) | pK_a^a (HF) |
|---------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 1 | 6,63 | 7,2 | 6,82 | 7,12 |
| 2 | 6,64 | 7,2 | 6,68 | 7,97 |
| 3 | 7,33 | 7,2 | 7,35 | 8,04 |
| 4 | 7,71 | 8,2 | 7,38 | 8,20 |
| 5 | 2,97 | 6,2 | 2,09 | 0,62 |
| 6 | 5,08 | 5 | 5,04 | 5,12 |
| 7 | 3,19 | 3,9 | 2,53 | 0,83 |
| 8 | -0,53 | - ^b | -0,34 | -3,81 |
| 9 | 0,52 | 2,4 | 2,63 | 2,21 |
| 10 | -0,58 | -0,7 | -1,44 | -5,19 |

$$^a pK_a = \Delta G_a / 2,303 RT = [\Delta G_g + \Delta G_s(B) - \Delta G_s(BH) + \Delta G_s(H^+)] / 2,303 RT$$

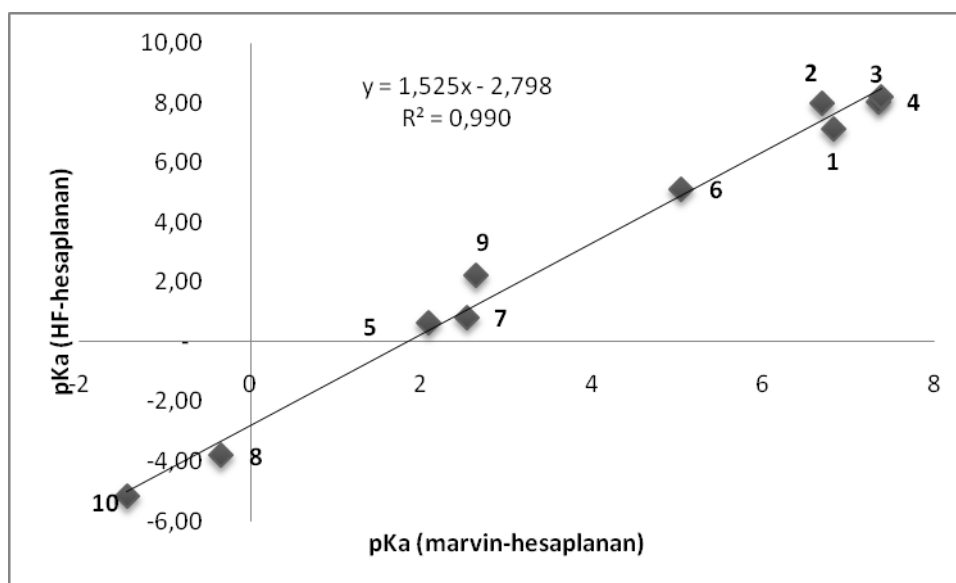
^b Hesaplama yapılamadı



Şekil 6.28 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, SPARC programıyla hesaplanan pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu



Şekil 6.29 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu



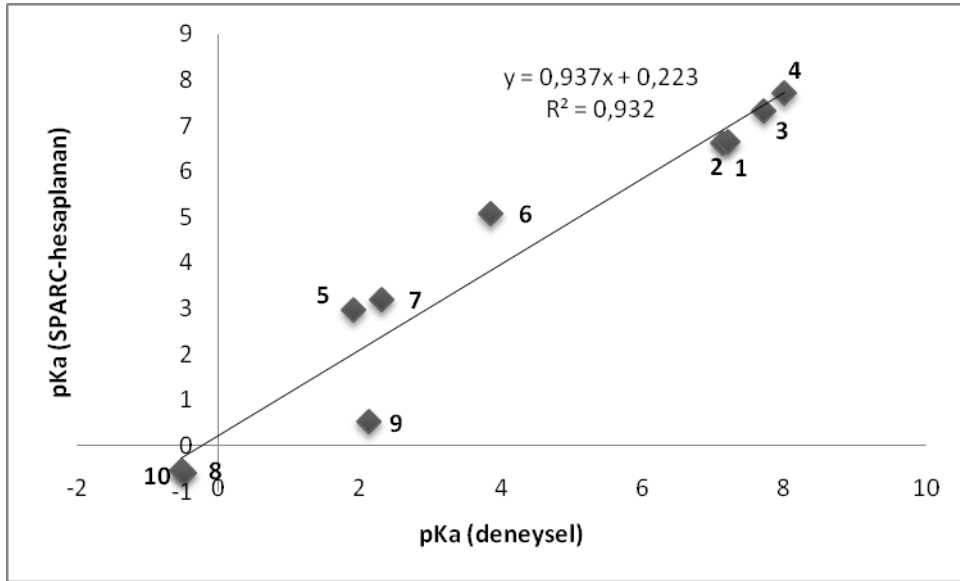
Şekil 6.30 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, Marvin programıyla hesaplanan pK_a ile HF yöntemiyle hesaplanan pK_a korelasyonu

6.3. SPARC, ALOGPs, Marvin Programları ile Hesaplanan pK_a ve Deneysel pK_a Değerlerinin Karşılaştırılması

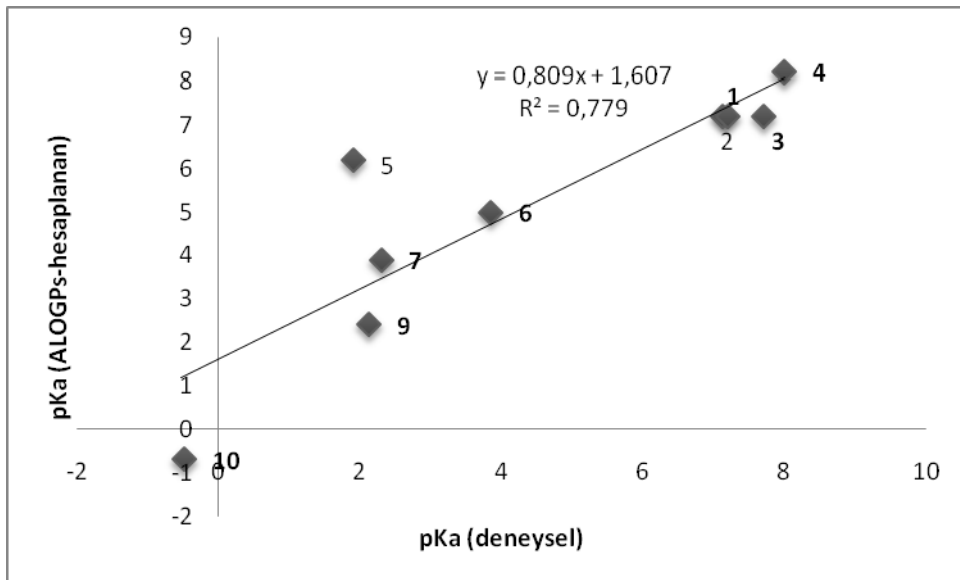
Çizelge 6.17 SPARC v4,5 (SPARC 2009), ALOGPs v2.1 (VCCLAB 2007) ve MarvinSketch v5.3.1 (ChemAxon) hesaplama programlarıyla hesaplanan pK_a değerleri ve literatürden alınan deneysel pK_a değerleri

| Molekül | pK_a (SPARC) | pK_a (ALOGPs) | pK_a (Marvin) | pK_a^a (deneysel) |
|---------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| 1 | 6,63 | 7,2 | 6,82 | 7,12 |
| 2 | 6,64 | 7,2 | 6,68 | 7,20 |
| 3 | 7,33 | 7,2 | 7,35 | 7,70 |
| 4 | 7,71 | 8,2 | 7,38 | 8,00 |
| 5 | 2,97 | 6,2 | 2,09 | 1,90 |
| 6 | 5,08 | 5 | 5,04 | 3,85 |
| 7 | 3,19 | 3,9 | 2,53 | 2,30 |
| 8 | -0,53 | - ^b | -0,34 | -0,53 |
| 9 | 0,52 | 2,4 | 2,63 | 2,13 |
| 10 | -0,58 | -0,7 | -1,44 | -0,48 |

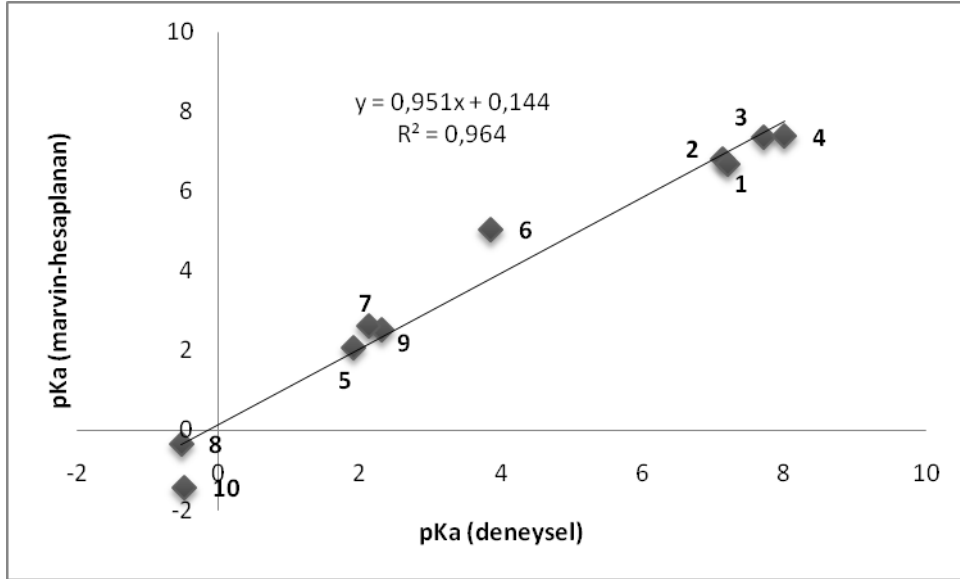
^a(Catalan and Elguero, 1987), ^b Hesaplama yapılamadı



Şekil 6.31 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile SPARC programıyla hesaplanan pK_a korelasyonu



Şekil 6.32 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile ALOGPs programıyla hesaplanan pK_a korelasyonu



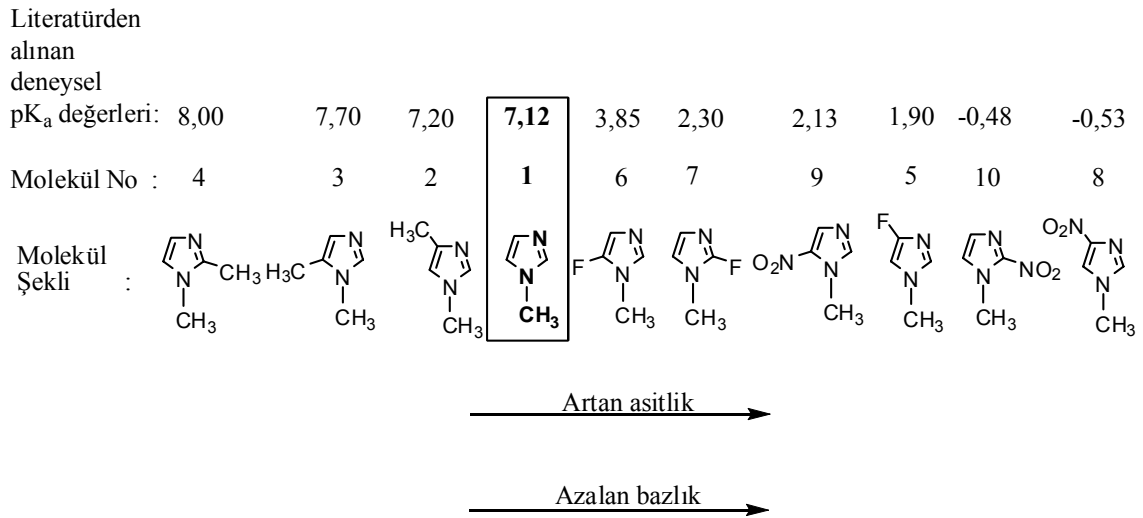
Şekil 6.33 İncelenen 1-Metilimidazol türevlerinin, deneysel pK_a ile Marvin programıyla hesaplanan pK_a korelasyonu

BÖLÜM 7

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Elde edilen grafiklerde, korelasyon katsayısının (R^2) 1 olması, iki değişken arasında çok iyi bir doğrusal bağlantı bulunduğunu göstermektedir. Eğer korelasyon katsayısı 0'a eşitse, iki değişken arasında hiç doğrusal bağlantı bulunmaz. Yorumlar, literatürden alınan deneysel veriler ile hesaplanan teorik sonuçlar arasındaki uyumun ölçüsünü gösteren korelasyon katsayısına göre yapılmıştır.

Çalışılan moleküllerin artan asitlik sabitlerine göre sıralanması aşağıdaki gibidir (Şekil 7.1)



Şekil 7.1 İncelenen 1-Metilimidazol ve türevlerinin literatürden alınan deneysel pK_a değerleri ve artan asitlik-azalan bazlık sıralaması

CH₃ indüktif olarak elektron iten (+I) gruptur ve halkanın asitliğini azaltmakta, bazikliğini ise artırmaktadır. F, rezonans olarak elektron iten, indüktif olarak elektron

çeken (+R, -I) bir atomdur. NO₂ ise hem rezonans hem de indüktif olarak elektron çeken (-R, -I) bir gruptur. F ve NO₂, halkanın asitliğini artırmakta, bazikliğini ise azaltmaktadır. PM6, HF ve DFT ile elde edilen pK_a sonuçları bunu desteklemektedir.

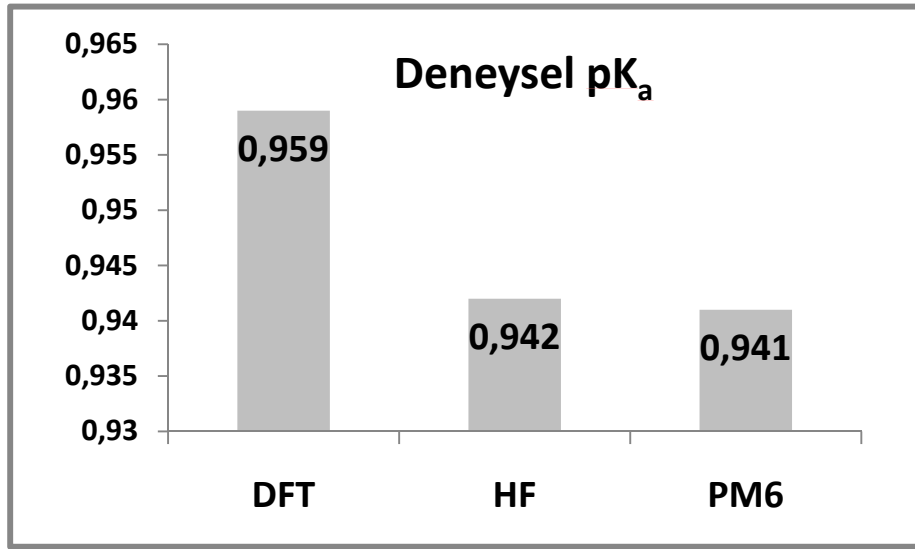
7.1. PM6, DFT ve HF Yöntemleriyle Elde Edilen pK_a Sonuçlarının Yorumlanması

PM6 yöntemiyle yapılan hesaplamalarda, termokinetik parametreler (ΔG_f ve ΔH_f) kullanılarak hesaplanan pK_a değerleri deneysel sonuçlara daha yakın bulunmuştur (Şekil 6.3). Termodinamik parametreler (ΔG ve ΔH) kullanılarak hesaplanan pK_a değerleri ise deneysel pK_a değerlerinden farklı sonuçlar vermiştir (deneysel pK_a ve termokinetik pK_a arasındaki korelasyon katsayısı $R^2 = 0,941$ iken, deneysel pK_a ve termodinamik pK_a arasındaki korelasyon katsayısı $R^2 = 0,222$ dir).

Termodinamik parametreler kullanılarak bulunan pK_a değerlerinin deneysel pK_a'larla uyum içinde olmadığına gözlenmesi üzerine (Şekil 6.8); -metil, -flor ve -nitro bağlı moleküllerin korelasyon değerleri gruplar halinde incelenmiştir. 2,3,4 nolu moleküllerin kendi aralarında, 5,6,7 nolu moleküllerin de kendi aralarındaki korelasyonu daha iyi bulunmuştur. 8,9,10 nolu moleküllerin korelasyon katsayısının ise oldukça düşük olduğu görülmektedir. ($R^2_{2,3,4} = 0,689$, $R^2_{5,6,7} = 0,892$, $R^2_{8,9,10} = 0,002$).

DFT yöntemiyle yapılan hesaplamalarda elde edilen pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerleri arasındaki korelasyon katsayısı $R^2 = 0,959$ dur (Bkz. Şekil 6.17). HF yöntemiyle yapılan hesaplamalarda ise korelasyon katsayısı $R^2 = 0,942$ dir (Bkz. Şekil 6.26).

Her üç yöntemi kıyaslayacak olursak; PM6, DFT ve HF yöntemleri ile elde edilen pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerleri arasında en yakın sonuçlar DFT yönteminde bulunmuştur. Termokinetik pK_a değerlerinin baz alındığı PM6 yöntemi ve HF yönteminden elde edilen pK_a'ların deneysel verilerle uyumu ise neredeyse aynıdır ($R^2_{DFT} = 0,959$, $R^2_{HF} = 0,942$, $R^2_{PM6} = 0,941$) (Şekil 7.2).



Şekil 7.2 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için hesaplanan pK_a'lar ile deneysel pK_a'lar arasındaki korelasyonların yöntemlere göre kıyaslanması

7.2. PM6, DFT ve HF Yöntemleriyle Elde Edilen Proton Afinitesi Sonuçlarının Yorumlanması

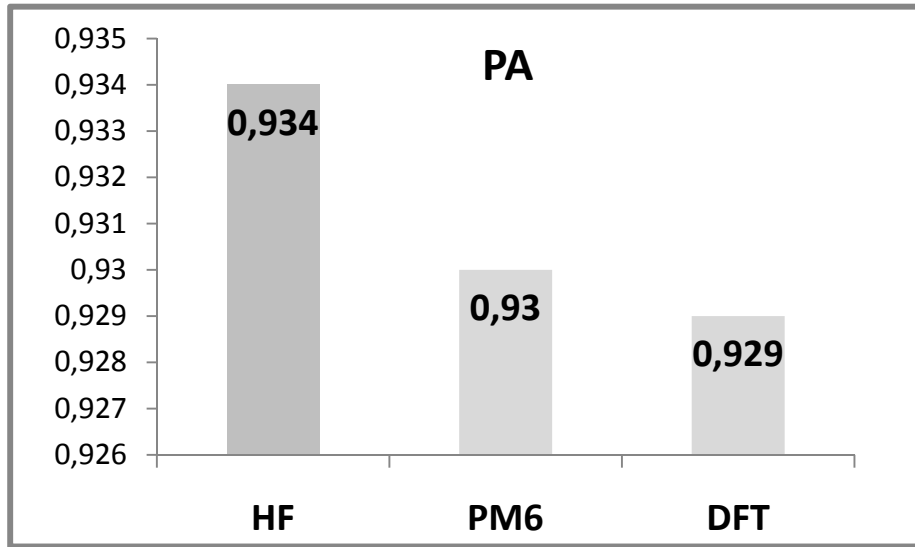
Proton afinitesi arttıkça bazlık artar, asitlik azalır. PM6, HF ve DFT ile elde edilen PA sonuçları da bunu desteklemektedir.

Su fazında PM6 yöntemiyle elde edilen PA değerleri ile deneysel pK_a'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre korelasyon katsayısı $R^2 = 0,930$ dur (Bkz. Şekil 6.4).

Gaz fazında DFT yöntemiyle elde edilen PA değerleri ile deneysel pK_a'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre korelasyon katsayısı $R^2 = 0,929$ dur (Bkz Şekil 6.18).

Gaz fazında HF yöntemleriyle elde edilen PA değerleri ile deneysel pK_a'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre ise korelasyon katsayısı $R^2 = 0,934$ 'tür (Bkz Şekil 6.27).

Proton afinitesi için elde edilen korelasyonlarda; HF yönteminin, PM6 ve DFT yöntemlerinden daha iyi sonuç verdiği görülmektedir ($R^2_{HF} = 0,934$, $R^2_{PM6} = 0,930$, $R^2_{DFT} = 0,929$) (Şekil 7.3).



Şekil 7.3 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için hesaplanan PA'lar ile deneysel pK_a 'lar arasındaki korelasyonların yöntemlere göre kıyaslanması

7.3. PM6, DFT ve HF Yöntemleriyle Elde Edilen ΔE , ve q_N Değerlerinin Yorumlanması

ΔE , ve q_N değerleri ile deneysel pK_a değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, her üç yöntemde de yüksek korelasyon değerleri gözlenmemiştir

Su fazında PM6 yöntemiyle elde edilen ΔE değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre korelasyon katsayısı $R^2 = 0,505$ dir. Düşük korelasyon nedeniyle; –metil (2,3,4), –flor (5,6,7), –nitro (8,9,10) bağlı moleküller gruplar halinde aynı grafik üzerinde incelenmiştir. –Metil ve –flor bağlı moleküllerin deneysel pK_a 'larla olan uyumunun daha iyi olduğu görülmektedir; $R^2_{2,3,4} = 0,894$, $R^2_{5,6,7} = 0,775$ (Bkz. Şekil 6.1).

Gaz fazında DFT yöntemiyle elde edilen ΔE değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre korelasyon katsayısı $R^2 = 0,277$ dir. Burada; –metil, –flor, –nitro bağlı molekül guruplarının herbirine 1-Metilimidazol de ilave edilerek incelenmiştir. 1,2,3,4 nolu molekülün korelasyon katsayısı $R^2 = 0,516$; 1,5,6,7 nolu molekülün korelasyon katsayısı $R^2 = 0,068$; 1,8,9,10 nolu molekülün korelasyon katsayısı ise $R^2 = 0,731$ olarak bulunmuştur (Bkz. Şekil 6.13).

Su fazında DFT yöntemiyle elde edilen ΔE değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre ise korelasyon katsayısı $R^2 = 0,424$ 'tür. Su fazında 1,2,3,4 nolu molekülün korelasyon katsayısı $R^2 = 0,449$; 1,5,6,7 nolu molekülün korelasyon katsayısı $R^2 = 0,199$; 1,8,9,10 nolu molekülün korelasyon katsayısı $R^2 = 0,887$ dir (Bkz. Şekil 6.14).

Gaz fazında HF yöntemiyle elde edilen ΔE değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre ise korelasyon katsayısı $R^2 = 0,712$ dir. –Metil (2,3,4), –flor (5,6,7), –nitro (8,9,10) bağlı moleüller gruplar haline incelenmiş, –nitro bağlı 8,9,10 nolu moleüllerin korelasyon değerinin çok iyi olduğu gözlenmiştir; $R^2 = 1$ (Bkz. Şekil 6.22).

Su fazında HF yöntemiyle elde edilen ΔE değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre ise korelasyon katsayısı $R^2 = 0,739$ dur. 1,2,3,4 nolu molekülün korelasyonu $R^2 = 0,316$; 1,5,6,7 nolu molekülün korelasyonu $R^2 = 0,886$; 1,8,9,10 nolu molekülün korelasyonu ise $R^2 = 0,615$ olarak bulunmuştur (Bkz. Şekil 6.23).

Su fazında PM6 yöntemiyle elde edilen q_N değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre korelasyon katsayısı $R^2 = 0,527$ dir. –Flor bağlı 5,6,7 nolu moleüllerin ve –nitro bağlı 8,9,10 nolu moleüllerin korelasyon değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir; $R^2_{5,6,7} = 0,978$, $R^2_{8,9,10} = 0,950$ (Bkz. Şekil 6.2).

Gaz ve su fazında DFT yöntemiyle elde edilen q_N değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki ilişkiyi gösteren grafiğe göre korelasyon katsayısı oldukça düşüktür; fakat

–flor bağı 5,6,7 nolu moleküllerin korelasyon katsayısı oldukça yüksektir. Gaz fazında $R^2_{5,6,7} = 0,976$, su fazında $R^2_{5,6,7} = 0,949$ dur (Bkz. Şekil 6.15 ve Şekil 6.16).

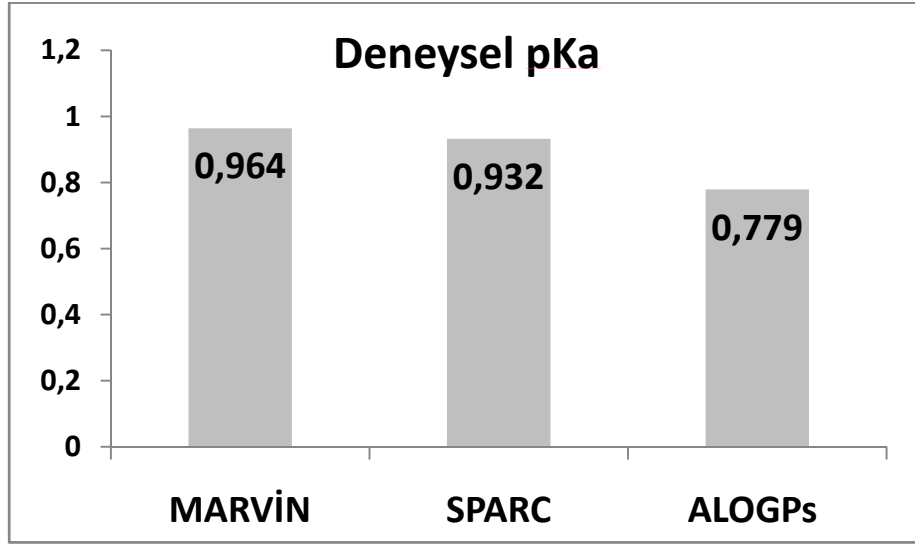
Gaz ve su fazında HF yöntemiyle elde edilen q_N değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki korelasyonun da oldukça düşük olduğu gözlenmiştir; fakat –flor bağı 5,6,7 nolu moleküllerin korelasyon katsayısının bu yöntemde de yüksek olduğu görülmektedir. Gaz fazında $R^2_{5,6,7} = 0,962$, su fazında $R^2_{5,6,7} = 0,995$ dir (Bkz. Şekil 6.24 ve Şekil 6.25).

Sonuç olarak; özellikle PM6 ve DFT yöntemlerinde hesaplanan ΔE değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasında anlamlı bir uyum gözlenememiş; fakat gruplar halindeki incelemede HF yönteminde (gaz fazında) –nitro bağı moleküllerin gösterdiği uyumun, oldukça yüksek olduğu görülmektedir ($R^2 = 1$). q_N değerleri ile deneysel pK_a 'lar arasındaki uyum da iyi bulunamamış; fakat –flor bağı 5,6,7 nolu moleküllerin, deneysel pK_a 'larla olan korelasyonu dikkat çekecek kadar yüksektir ($R^2_{PM6-SU} = 0,978$, $R^2_{DFT-GAZ} = 0,976$, $R^2_{DFT-SU} = 0,949$, $R^2_{HF-GAZ} = 0,962$, $R^2_{HF-SU} = 0,995$)

7.4. SPARC, ALOGPs ve Marvin Yöntemleriyle Elde Edilen pK_a Değerlerinin Yorumlanması

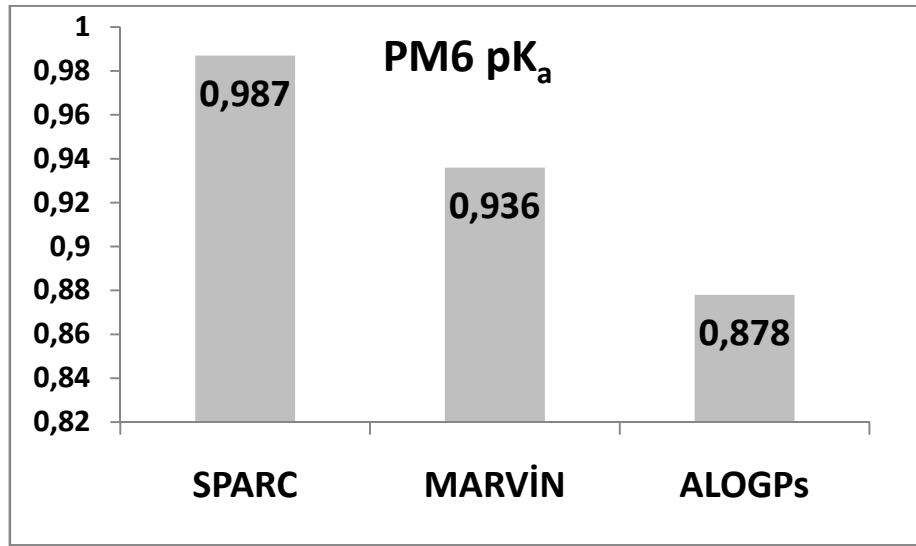
Literatürden alınan deneysel pK_a 'lar ve PM6, DFT, HF yöntemleriyle elde edilen pK_a 'lar; SPARC, ALOGPs ve Marvin programlarında hesaplanan pK_a 'lar ile karşılaştırılmış, elde edilen sonuçlarda yüksek korelasyon değerleri gözlenmiştir.

Deneysel pK_a 'lar ile Marvin programında hesaplanan pK_a değerleri arasındaki uyum ($R^2 = 0,964$), SPARC ($R^2 = 0,932$) ve ALOGPs ($R^2 = 0,779$) programlarında hesaplanana göre daha yüksektir (Şekil 7.4).



Şekil 7.4 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için deneysel pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'lar arasındaki korelasyonların kıyaslanması

PM6 yöntemiyle hesaplanan termokinetik pK_a 'lar ile SPARC programında hesaplanan pK_a değerleri arasındaki uyum ($R^2 = 0,987$), Marvin ($R^2 = 0,936$), ALOGPs ($R^2 = 0,878$) programlarına göre daha yüksektir (Şekil 7.5).



Şekil 7.5 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için PM6 ile hesaplanan pK_a'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a'lar arasındaki korelasyonların kıyaslanması

PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a sonuçlarının SPARC, Marvin ve ALOGPs programlarında hesaplanan pK_a değerleriyle uyumu çok düşük bulunmuştur. Sırasıyla korelasyon katsayıları; $R^2 = 0,269$, $R^2 = 0,154$ ve $R^2 = 0,027$ 'dir (Bkz. Şekil 6.9, Şekil 6.10, Şekil 6.11). Bu sonuç, termodinamik pK_a'lar ile deneysel pK_a'lar arasında olan düşük korelasyon değerini desteklemektedir.

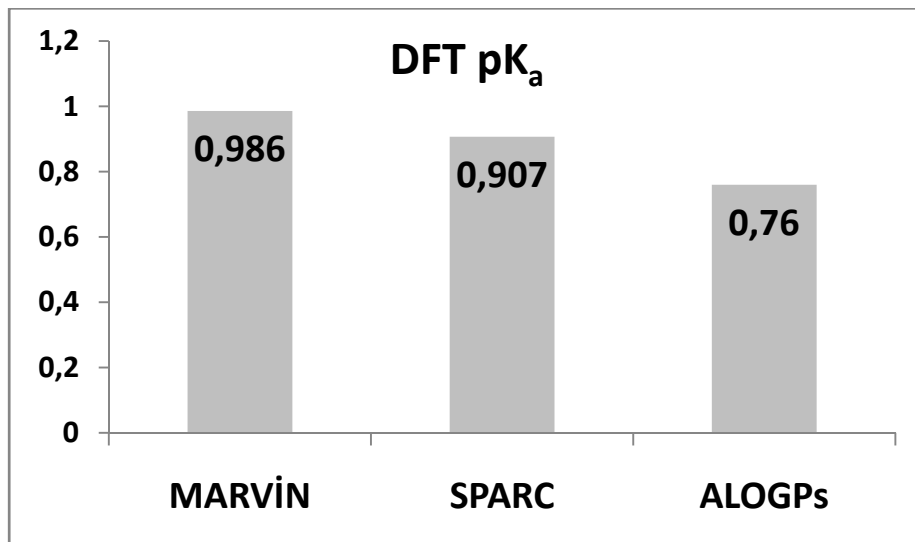
En iyi korelasyonu elde etmek için, moleküller gruplar halinde (–metil, –flor, –nitro bağlı) de incelenmiştir. 2,3,4 nolu moleküllerin SPARC yönteminden elde edilen pK_a'lar ile PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a'lar arasındaki korelasyon $R^2 = 0,709$; 5,6,7 nolu moleküller arasındaki korelasyon $R^2 = 0,823$ iken, 8,9,10 nolu moleküller arasındaki korelasyon oldukça düşüktür $R^2 = 0,011$ (Bkz. Şekil 6.9).

Marvin yönteminden elde edilen pK_a'lar ile termodinamik pK_a'lar arasındaki ilişkide; 2,3,4 nolu moleküller arasındaki ($R^2 = 0,939$) ve 5,6,7 nolu moleküller arasındaki ($R^2 = 0,855$) korelasyon yüksek iken, 8,9,10 nolu moleküller arasındaki korelasyon oldukça düşüktür; $R^2 = 0,103$ (Bkz. Şekil 6.11).

ALOGPs yöntemiyle elde edilen sonuçlarda da en iyi korelasyonun elde edilebilmesi için, 1,2,3,4 nolu moleküller, 1,5,6,7 nolu moleküller, 1,8,9,10 nolu moleküller gruplar halinde incelenmiştir. 1,5,6,7 nolu moleküllerin korelasyonu ($R^2 = 0,527$) hariç, PM6 yöntemiyle hesaplanan termodinamik pK_a 'lar ile ALOGPs yöntemiyle elde edilen pK_a 'ların uyumu yüksek bulunamamıştır (Bkz. Şekil 6.10).

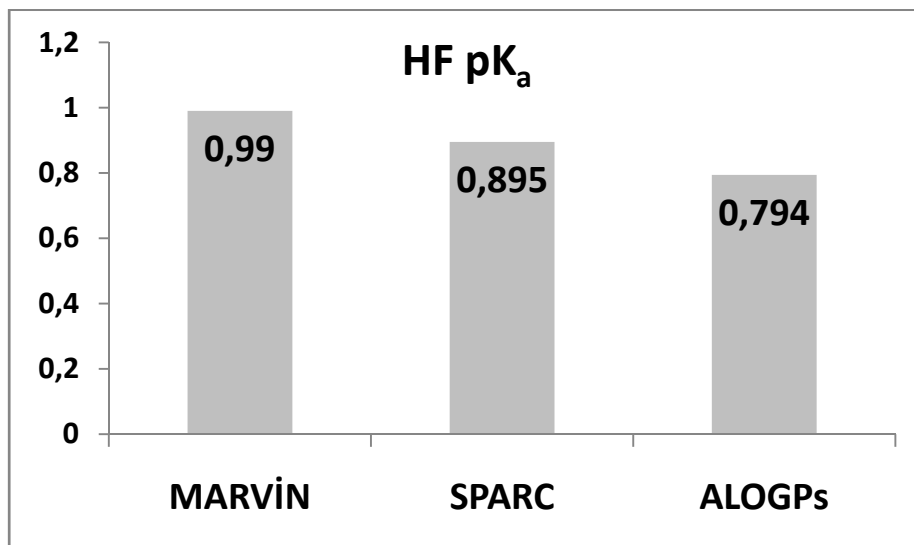
SPARC, Marvin ve ALOGPs programlarında elde edilen sonuçlar da göstermektedir ki; PM6 yönteminde termodinamik parametreler (ΔG ve ΔH) kullanılarak hesaplanan pK_a değerleri iyi sonuçlar vermemektedir. Termokinetik parametreler (ΔG_f ve ΔH_f) kullanılarak hesaplanan pK_a değerleri, hem deneysel pK_a 'larla hem de SPARC, Marvin ve ALOGPs'den elde edilen pK_a 'larla uyum içindedir.

DFT yöntemiyle hesaplanan pK_a 'lar ile Marvin programında hesaplanan pK_a değerleri arasındaki uyum ($R^2 = 0,986$), SPARC ($R^2 = 0,907$) ve ALOGPs ($R^2 = 0,760$) programlarına göre daha yüksektir (Şekil 7.6).



Şekil 7.6 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için DFT ile hesaplanan pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'ların korelasyonlarının kıyaslanması

HF yönteminde hesaplanan pK_a 'lar, Marvin programında hesaplanan pK_a 'lar ile daha yakın sonuçlar vermiştir ($R^2 = 0,990$). SPARC ile olan korelasyon değeri $R^2 = 0,895$, ALOGPs ile olan korelasyon değeri ise $R^2 = 0,794$ 'tür (Şekil 7.7).



Şekil 7.7 İncelenen 1-Metilimidazol türevleri için HF ile hesaplanan pK_a 'lar ile online hesaplama programlarında hesaplanan pK_a 'ların korelasyonlarının kıyaslanması

Sonuç olarak; SPARC, ALOGPs ve Marvin programlarında hesaplanan pK_a 'ların, deneysel pK_a 'lar ve diğer yöntemlerle (PM6, DFT, HF) hesaplanan pK_a 'lar ile karşılaştırılması sonucu; en yüksek uyumun Marvin ile HF'da hesaplanan pK_a 'lar arasında olduğu bulunmuştur ($R^2 = 0,990$) (Bkz. Şekil 6.30).

7.5. Genel Yorum

Yapılan bu çalışma, teorik ve deneysel pK_a 'lar arasında gözlenen yüksek korelasyon değerleri nedeniyle asitlik sabiti bilinmeyen ya da ölçülemeyen

1-Metilimidazol türevlerinin asitlik sabitlerinin tahmininde yol gösterici olarak DFT, HF ve PM6 yöntemlerinin kullanılabilceğini göstermiştir.

Deneysel sonuçlara en yakın değeri DFT yöntemi vermesine rağmen, HF ve PM6 yöntemlerinden de elde edilen sonuçlar, deneysel verilere oldukça yakındır. Bu çalışma her üç yöntemin de pK_a hesabı için başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir.

SPARC, ALOGPs ve Marvin programlarında hesaplanan pK_a 'ların deneysel verilere ve DFT, HF, PM6 yöntemleriyle hesaplanan pK_a 'lara yakın değerler verdiği görülmüştür. Ayrıca bu online programların çok kısa zamanda deneyselle yakın sonuç vermeleri araştırmacılara büyük avantaj sağlamaktadır. Özellikle, SPARC ve Marvin ile yapılan hesaplamalardan elde edilen korelasyonların daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu programlar, asitlik sabiti bilinmeyen ya da ölçülemeyen 1-Metilimidazol türevlerinin asitlik sabitlerinin tahmininde yol gösterici olarak kullanılabilir.

8. KAYNAKLAR DİZİNİ

Akbaş, H.Z., Atav, Ü., 2009, Bose-Einstein yoğuşmasına doğal orbitaller yaklaşımı, Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 21(1), 95-103.

Akpolat, O. ve Kartal, F., 2009, Kimyacılar için bilişim teknolojileri, Akademik Bilişim'09 - XI. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

Akşit, F., Akgün, Y. ve Kiraz, N., 2006, Genel mikrobiyoloji ve immünoloji, Anadolu Üniversitesi Yayını

Aygün, E. ve Zengin, M., 1994, Kuantum fiziği, Bilim Yayınevi, 304 s.

Balch, P.A., 2000, Prescription for nutritional healing, Penguin Group (USA) Inc., New York, 776 p.

Berkem, A.R. ve Baykut, S., 1975, Fizikokimya, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1111 s.

Brown, E.G., 1998, Ring nitrogen and key biomolecules: the biochemistry of N-heterocycles, Kluwer Academic, Boston

Carey, A.F. and Sundberg, R.J., 2007, Advanced organic chemistry, Fifth edition, Part A: structure and mechanisms, Springer Science+Business Media, LCL, New York, 1199 p.

Carloni, P., and Alber, F., 2003, Medicinal quantum chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, Cambridge

Catalan, J., Abboud, J.L.M., and Elguero, J., 1987, Basicity and acidity of azoles, advances in heterocyclic chemistry, vol. 41., Academic Press Inc.

Cebe, M., 1998, Atom ve molekül kimyası (kuantum kimyası), Uludağ Üniversitesi Geliştirme Vakfı Yayınları

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cho, S.G., Cho, J.R., Park B.S. and Park, G., 2000, Solvent effects on the relative stability of 4-nitro-1H-imidazole and 5-nitro-1H-imidazole. Ab initio and density functional theory calculations, *Theochem*, 532, 279–286.

Clausen, J.L., Bennett, E. and Linkov, I., 2009, Strategic environmental research and development program, Sensitivity analysis of QSAR models for assessing novel military compounds, Engineer Research and Development Center, TR-09-3, Arlington, VA 22203

Çelik, İ., Akkurt, M., İde, S., Tutar, A. ve Çakmak, O., 2003, C₇H₈Br₄ Molekülünün konformasyon analizi ve kuantum mekanik yöntemle optimizasyonu, elde edilen elektronik ve yapısal parametrelerin x-ışınları yapı analiz sonuçları ile karşılaştırılması, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 16 (1) 27-35.

Dewick, P.M., 2006, *Essentials of organic chemistry: for students of pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry*, Wiley, Chichester, 710 p.

Eicher, T., Hauptmann S., Speicher, A. and Suschitzky, H., 2005, *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses and applications*, Wiley-VCH, Weinheim

Erciyas, E., 2007, *Medisinal kimyaya giriş, Farmasötik kimya I ders notları*, İzmir, 70 s.

Erdem, S., 2007, *Organik kimyada teorik yöntemler ders notları*, İstanbul

Evtushenko, M., Zaitsev, B.E., Ivanov, V.M. and Gitis, K.M., 2000, 2-Methylimidazole as a reagent for the photometric determination of maleic anhydride, *Journal of Analytical Chemistry*, 55, 142–145.

Farmasötik kimya I ders notları, 2002, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 2002, Eskişehir

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Foresman JB. and Frisch A.,M, 1996 Exploring chemistry with electronic structure methods, Second edition, Gaussian Inc.USA.

Gece, G., 2008, The use of quantum chemical methods in corrosion inhibitor studies, Corrosion Science, 50, 2981–2992.

Gilchrist, T.L., 1997, Heterocyclic chemistry, Addison Wesley Longman, Harlow, 127p.

Grimmett, M.R., 1997, Imidazole and benzimidazole synthesis, Academic Press, London, 265 p.

Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V., 1999, Heterocyclic chemistry, Five-membered heterocycles, Volume II, Springer Verlag, Berlin, 638 p.

Güvenç, A., 1997, Asparagus L. türlerinin taşıdığı etken bileşikler ve kullanılışları, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, J. Fac. Pharm, 26 (1), 52–75.

Hart, H., Hart D.J. and Craine L.E., 1998, Organic chemistry, (Çev. T. Uyar), PalmeYayıncılık, Ankara, 570 p.

Hayward D.O., 2008, Kimyacılar için kuantum mekanik, (Çev. M. Acımiş), Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırma ve Geliştirme Vakfı, Bolu, 184 p.

Hehre, W.J., Random, L., Schleyer P.v.R. and Pople J.A., 1986, Ab initio molecular orbital theory, A Wiley-Interscience Publication, 548 p.

<http://openmopac.net/MOPAC2009brochure.pdf>

<http://science.uvu.edu/ochem/index.php/alphabetical/a-b/aromatic/>

<http://sparc.chem.uga.edu/sparc/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

<http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/inorglab/mm.pdf>

<http://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsketch/>

<http://www.vcclab.org/lab/alogps/>

Hwang, S., Jang, Y.H. and Chung D.S., 2005, Gas phase proton affinity, basicity, and pK_a values for nitrogen containing heterocyclic aromatic compounds, Bull. Korean Chem. Soc, 26, 4585.

İkizler, A., 1985, Heterohalkalı bileşikler, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon

Joule, J.A., Mills, K. and Smith, G.F., 1998, Heterocyclic chemistry, Stanley Thornes (Publishers) Ltd., Cheltenham

Katritzky, A.R. and Boulton, A.J., 1980, Advances in heterocyclic chemistry, Academic Press, 27, 331 p.

Koch, W. and Holthausen, M.C., 2001, A chemist's guide to density functional theory, Wiley-Vch, 293 p.

Machulla, H.J., 1999, Imaging of hypoxia: tracer developments, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht

Meira, D.D., Marinho-Carvalho, M.M., Teixeira, C.A., Veiga, V.F., Da Poian, A.T., Holandino, C., de Freitas, M.S. and Sola-Penna, M., 2005, Clotrimazole decreases human breast cancer cells viability through alterations in cytoskeleton associated glycolytic enzymes, Molecular Genetics and Metabolism, 84 (4), 354–62.

Miessler, G.L. and Tarr, D.A., 2002, İnorganik kimya, (Çev. N. Karacan ve P. Gürkan), Palme Yayıncılık, Ankara, 642 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Mortimer, R.G., 2004, Fizikokimya II, (Çev. O. Şanlı ve H.İ. Ünal), Palme Yayıncılık, Ankara

Murray, M.T., 1996, Encyclopedia of nutritional supplements, Three Rivers Pres, New York, 564 p.

Oskay, E., 1975, Organik kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara

Öğretir, C. and Berber, H., 2002, Quantum chemical studies on some 1,2,4-triaryl substituted imidazoles, *Theochem*, 577, 197-204.

Öğretir, C., Öztürk, İ.İ. and Tay, N.F., 2007, Quantum chemical studies on tautomerism, isomerism and deprotonation of some 5(6)-substituted benzimidazole-2-thiones, *ARKIVOC* (xiv), 75-99.

Ölmez, H. ve Yılmaz, V.T., 1998, Anorganik kimya, Furkan Kitabevi, Samsun

Öztürk Yıldırım S. ve Akkurt, M., 2008, 2-Hidroksi-1,2-Difenil-ethanon'un cnd0/2 yaklaşımı ile konformasyonun tayini ve x-ışınları yapı analiz sonuçlarının karşılaştırılması, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, Kayseri, 24 (1-2) 191–201.

Pozharskii, A.F., Garnovskii, A.D. and Simonov A.M., 1966, Advances in the chemistry of imidazole, *Russian Chemical Reviews*, 35, 122–144.

Rauk, A., 2001, Orbital interaction theory of organic chemistry, A Wiley-Interscience Publication, 343 p.

Sainsbury, M., 2002, Heterocyclic chemistry, University of Bath, U.K.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Sillanpää, A., Ahokas, J., Blomqvist, J., Ennari J., Kinnunen, T., Korhonen S-P., Kurtén, T., Mattila, K., Runeberg, N. and Tuononen, H., 2008, From problem to solution-CSC's chemistry modeling guide, CSC-Scientific Computing Ltd., Finland, 132 p.
- Solomons, G.T.W. and Fryhle, B.C., 2002, Organik kimya, (Çev. G. Okay ve Y. Yıldırım), Literatür Yayıncılık, İstanbul, 1258 p.
- Sousa, S.F., 2007, Theoretical studies on the catalytic and inhibition mechanisms of the farnesyltransferase enzyme, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto Departamento de Química, 485 p.
- Sundberg, R.J. and Martin R.B., 1974, Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems, Chemical Reviews, 74 (4), 471–517.
- Şenyel, M. ve Aybek, A.Ş., 1998 Kuantum fiziği, Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir
- Tunalı, N.K. ve Özkar, S., 1999, Anorganik kimya, Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Şti., Ankara, 579 s.
- Tunçer, N., Aydın, S. ve Zeytinoğlu M., 2000, İnsan anatomisi ve fizyolojisi, Anadolu Üniversitesi Yayını, Eskişehir
- Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara
- Ulubelen, A., 1968, Genel organik kimya, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul
- Uyar, T., 1981, Organik kimya temel kavramlar, Ankara İktisadi ve Ticari İlimler Akademisi, Ankara
- Ün,R., 1977, Halkalı organik bileşikler, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Young, D., 2001, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems, Wiley-Interscience, New York, 408 p.