

**2-Benzoksazolinon Ve 2-Benzotiyazolinon
Türevleri Üzerine
Kuantum Kimyasal Çalışmalar**

Selin Hamarat

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya Bilim Dalı

Haziran 2007

Quantum Chemical Studies
On
2-Benzoxazolinone And 2-Benzothiazolinone
Derivates

Selin Hamarat

MASTER OF SCIENCE IN CHEMISTRY

June 2007

**2-Benzoksazolinon Ve 2-Benzotiyazolinon
Türevleri Üzerine
Kuantum Kimyasal Çalışmalar**

Selin Hamarat

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Biyokimya Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır**

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Temir Ali Demir
2007**

Selin Hamarat'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "2-Benzoksazolinon ve 2-Benzotiyazolinon türevleri üzerine kuantum kimyasal çalışmalar" başlıklı bu çalışma jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

01/08/2007

Üye: Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR (Danışman)

Üye: Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Üye: Yard. Doç Dr. Erol AÇIKKALP

Üye: Yard. Doç. Dr. Asiye BERBER

Üye: Yard. Doç. Dr. Necmettin CANER

Fen Bilimleri Yönetim Kurulu'nungün vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdurrahman Karamancıoğlu
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada analjezik özellik gösteren bazı 2-Benzoksazolinon ve 2-Benzotiyazolinon türevlerinin fizikokimyasal özellikleri teorik olarak incelenmiştir. Elde edilen veriler, deneysel olarak hesaplanmış aktivite değerleriyle karşılaştırılmış ve uyumu incelenmiştir.

Moleküllerin fizikokimyasal verileri ΔH_f , ΔS ve ΔG_f değerleri, HOMO ve LUMO enerjileri ile nükleofilik değerleri (n) ve ayrıca atomların nükleofile karşı $F(-)$ ve elektrofile karşı duyarlılıkları $F(+)$ değerleri MOPAC2002 programı ile AM1, PM3 ve PM5 semiempirik yöntemleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda incelenen bileşikler için elde edilen sonuçlara göre, teorik hesaplamalar yoluyla, analjezik aktiviteye sahip olduğu bilinen bileşikler ve türevlerinin aktivite değerleri arasında yorum yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

In this work physicochemical properties of some analgesic active compounds 2-benzoxazolinone derivatives were computed by using semiempirical methods. The results of the theoretical calculations were compared with the experimental analgesic activities.

According to the results, we can bring a conclusion that theoretical calculations give an opinion in analgesic activities which were obtained from experimental methods.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarına başladığım günden bu yana bana vakit ayırarak her konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR ve Arş. Gör. Dr. Taner ARSLAN' a tüm katkılarından dolayı sonsuz şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince beni yönlendiren hocam sayın Prof. Dr.Cemil ÖĞRETİR'e, ne kadar teşekkür etsem azdır.

Tez çalışmam süresince bana yakın desteği ve bilgisiyle yardımcı olan arkadaşlarım Metin LAFCI ve Doğan TAÇ'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında beni her konuda destekleyen, motive eden kardeşim başta olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER ve ŞEMALAR DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. 2-Benzoksazolinon Ve Türevlerinin Yapısal Önemi.....	3
2.1.1 2-Benzoksazolinon Ve Türevleri İle İlgili Çalışmalar.....	6
2.2. Yapı – Etki İlişkisi.....	18
3. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ VE BİLGİSAYAR PROGRAMLARI.....	22
3.1. Teorik Hesaplama Yöntemleri.....	22
3.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları.....	23
3.3. Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar.....	24
3.3.1. Atomik Yükler.....	25
3.3.2. Moleküler Orbital Enerjileri.....	26
3.3.3. Sınır Orbital Yoğunluğu.....	27
3.4. Moleküler Mekanik.....	28
3.5. Elektronik Yapı Yöntemleri.....	29
3.5.1. Ab-initio Yöntemler.....	30
3.5.2. Semi-empirik Yöntemler.....	31
3.5.3. Her İki Yöntemin Karşılaştırılması.....	36

İÇİNDEKİLER (Devam)

3.6. MOPAC2002 Paket Programının Özellikleri.....	36
3.6.1. Geometri Optimizasyonu.....	37
3.6.2. Tepkime Yolları.....	38
4. MATERYAL VE METOD.....	39
5. SEMİEMİRİK YÖNTEMLERLE BULUNAN SONUÇLAR.....	40
5.1. İncelenen 2-Benzoksazolinon Türevlerinin Yapıları.....	41
5.2. Bilgisayar Hesaplamaları İle Elde Edilen Değerler.....	43
8. TARTIŞMA.....	54
7. SONUÇ.....	96
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	98

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.2.1.	6-açıl-3-[2/ 4-piridiletıl]-2-benzoksazolinon (ve 2-benzotiyozolinon) sentezi.....	4
Şekil.5.1.	6-Açıl-3-(2/4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon/benzotiyazolinon ve türevlerinin heteroatom numaraları.....	43
Şekil.6.1.	AM1 gaz fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	60
Şekil.6.2.	PM3 gaz fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	61
Şekil.6.3.	PM5 gaz fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	62
Şekil.6.4.	AM1 sıvı fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	63
Şekil.6.5.	PM3 sıvı fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	64
Şekil.6.6.	PM5 sıvı fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	65
Şekil.6.7.	AM1 gaz fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	70
Şekil.6.8.	PM3 gaz fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	71
Şekil.6.9.	PM5 gaz fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	72
Şekil.6.10	AM1 sıvı fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	73
Şekil.6.11.	PM3 sıvı fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	74
Şekil.6.12.	PM5 sıvı fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	75

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

Şekil.6.13.	6-Açıl-3-(2/4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon (veya benzotiyazolinon) ve türevlerinin heteroatom numaraları.....	76
Şekil.6.14.	AM1 gaz fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	84
Şekil.6.15.	PM3 gaz fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	85
Şekil.6.16.	PM5 gaz fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	86
Şekil.6.17.	AM1 sıvı fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	87
Şekil.6.18.	PM3 sıvı fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	88
Şekil.6.19.	PM5 sıvı fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	89
Şekil.6.20.	AM1 gaz fazda hesaplanan nükleofile duyarlılıkları F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	90
Şekil.6.21.	PM3 gaz fazda hesaplanan nükleofile duyarlılıkları F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.....	91

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

- Şekil.6.22.** PM5 gaz fazda hesaplanan nükleofile duyarlılıkları F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler..... 92
- Şekil.6.23.** AM1 sıvı fazda hesaplanan nükleofile duyarlılıkları F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler..... 93
- Şekil.6.24.** PM3 sıvı fazda hesaplanan nükleofile duyarlılıkları F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler..... 94
- Şekil.6.25.** PM5 sıvı fazda hesaplanan nükleofile duyarlılıkları F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler..... 95

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge.2.1.	2a-10b bileşiklerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	5
Çizelge.2.2.	Bileşiklerin yapıları ve üç farklı yöntemle elde edilen asitlik sabitleri.....	17
Çizelge.3.1.	Semi-empirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler.....	32
Çizelge.5.1.	2-benzoksa(tiyozolinon türevlerinin yapıları ve isimleri.....	41
Çizelge.5.2.	2-benzoksa(tiyozolinon türevlerinin yapıları ve isimleri.....	42
Çizelge.5.3.	Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan termodinamik değerleri.....	44
Çizelge.5.4.	Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan termodinamik değerleri.....	45
Çizelge.5.5.	Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofilik değerleri.....	46
Çizelge.5.6.	Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofilik değerleri.....	47
Çizelge.5.7.	Heteroatomların AM1 metoduyla gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.....	48
Çizelge.5.8.	Heteroatomların AM1 metoduyla sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.....	49
Çizelge.5.9.	Heteroatomların PM3 metoduyla gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.....	50
Çizelge.5.10.	Heteroatomların PM3 metoduyla sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.....	51
Çizelge.5.11.	Heteroatomların PM5 metoduyla gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.....	52
Çizelge.5.12.	Heteroatomların PM5 metoduyla sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.....	53

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

Çizelge.6.1.	Bileşiklerin isimleri, yapıları ve analjezik aktivite yüzdeleri.....	55
Çizelge.6.2.	İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı hesaplanan ΔG_f değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin denklemleri ve R^2 değerleri.....	57
Çizelge.6.3.	İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı fazda ΔG_f değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin göz ardı edilen bileşiklerle R^2 değerleri.....	58
Çizelge.6.4.	ΔG_f değerleri ile analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait çizilen grafiklerde göz ardı edilen bileşikler.....	59
Çizelge.6.5.	İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı fazda nükleofillik (n) değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin göz ardı edilen bileşiklerle R^2 değerleri.....	67
Çizelge.6.6.	İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı fazda nükleofillik (n) değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin denklemleri ve R^2 değerleri.....	68
Çizelge.6.7.	Gaz ve sıvı fazda incelenen (n) nükleofillik değerleri ile analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait çizilen grafiklerde göz ardı edilen bileşikler.....	69
Çizelge.6.8.	Heteroatomların gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R^2 değerleri.....	77
Çizelge.6.9.	Heteroatomların gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 50 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R^2 değerleri.....	78
Çizelge.6.10.	Heteroatomların gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R^2 değerleri.....	79

ÇİZELGELER DİZİNİ (Devam)

- Çizelge.6.11.** Heteroatomların sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R^2 değerleri..... 80
- Çizelge.6.12.** Heteroatomların sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 50 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R^2 değerleri..... 81
- Çizelge.6.13.** Heteroatomların sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R^2 değerleri..... 82
- Çizelge.6.14.** Heteroatomların gaz ve sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 100 mg/kg dozdaki analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerde göz ardı edilen bileşikler..... 83

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**Simgeler**

E	Enerji
F(-)	Nükleofile duyarlılık
F(+)	Elektrofile duyarlılık
Ψ	Dalga Fonksiyonu
ΔG_f	Oluşum Standart Gibbs Serbest Enerjisi
ΔH_f	Oluşum Isısı
ΔS	Entropi

Kısaltmalar

CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap (Differansiyel Örtüşmenin Tamamen ihmali)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En yüksek dolu moleküler orbital)
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap (Differansiyel Örtüşmenin Kısmen İhmali)
LUMO	Lowest unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Boş Moleküler Orbital)
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Differansiyel Örtüşmenin Değiştirerek İhmali)
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Differansiyel Örtüşmenin İhmali)

1. GİRİŞ

Birçok heterohalkalı bileşik, doğal ürünlerin yapısında yer alır ve endüstride, teknolojiye ve biyolojik süreçlerde çok önemli işlevlere sahiptir. Heterohalkalı bileşiklerin yapıları, sentezleri ve özellikleri hakkında temel bilgi sağlamak, bu bileşiklerin işlevlerinin anlaşılmasına yardımcı olur ve bu yapılarla ilişkili materyal ve tasarımlarının gerçekleştirilmesine olanak sağlar. Özellikle ilaç ve boya sanayinde kullanılmaları, ayrıca birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır.

Heteroatomlar içeren moleküller arasında boyar maddeler, fotoğrafçılıkta kullanılan bazı moleküller, alkaloidler, terpenler ve steroidler sayılabilir. Yaşamda bu kadar yaygın bir şekilde karşılaşılan bu moleküllerin detaylı bir şekilde incelenmesi gereklidir. Bu incelemeler sentez için olabildiği gibi olası biyolojik etkinlikleri ve kullanılabilmesi için yerlerin saptanması içinde yapılmaktadır. Yine bu incelemeler deneysel olabileceği gibi teorik çalışmalarına da başlanmış ve bilgisayar teknolojisine paralel olarak geliştirilerek paket programlar ile başarılı çalışmalar yapılmıştır.

Kimyasal araştırmalarda bilgisayar kullanılarak yapılan kimyasal hesaplamalar, sağlık, genetik, tarım, endüstri ve teknolojiye kullanım alanları nedeniyle büyük öneme sahip birçok yeni molekülün gelişim sürecini hızlandırması ve kaynak sağlaması açısından önemlidir. Deneysel yöntemlerle elde edilebilmesi çok güç olan birçok yapının oluşum ısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, yük yoğunlukları, bağ uzunlukları, elektron yoğunlukları, spektral verileri hesaplama yöntemleriyle çok kısa sürelerde bulunabilir. Dahası bu yöntemlerin sonuçları bazı durumlarda deneysel yöntemlerden daha güvenilir olmaktadır. Teorik yöntemler kullanılarak yapılan hesaplamalar üzerine birçok çalışma, bu hesaplamalardan elde edilen sonuçların fiziksel, organik, analitik ve biyokimya alanlarında yapı ve aktivite gelişimi için başvurulabilir olduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda paket program kullanılan daha pratik hesaplamalara ağırlık verilmektedir. Bunlar kimyasal amaçlara yönelik bugünün standart yöntemleridir. Bu

tür çalışmalar konuların aralığının sınırlarını genişleterek, yalnızca yapılabilir bileşiklerin üzerinde çalışma zorunluluğunu kaldırmıştır. Yalnız başına bu özellik bile, deneysel çalışmalar için hesaplamalar olmaksızın ve büyük bir olasılıkla keşfedilmeden kalacak yeni alanların açılması için yeni bir ivmedir.

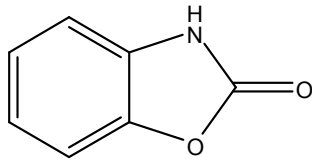
Biz bu çalışmamızda ChemOffice ve CAChe Worksystem Proversion 6.1'i kullanarak analjezik, antiinflamatuvar, antinosiseptif ve antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilen 2-benzoksazolinon ile –tiyo analogunun ve türevlerinin kuantum kimyasal özelliklerini inceledik. Bu çalışma sonucunda, elde etmiş olduğumuz fizikokimyasal verilerle analjezik aktiviteleri arasındaki uyumu inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 2-Benzoksazolinon Ve Türevlerinin Yapısal Önemi

Analjezik etki gösteren birtakım ilaçların farklı etkileri (depresyon, kabızlık ve bağımlılık yaratma gibi) sebebiyle sürekli yeni yapıların türetilmesi için birçok çalışma hazırlanmıştır. (Gökhan vd., 2004)

İlk kez Groenvik (1876) 2-benzoksazolinon sentezini gerçekleştirmiş ve daha sonra Lespagnol ve diğerleri (1941) ise bu yapıdaki bileşiklerin hipnotik etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu göz önüne alınarak, yapılan araştırmalarda 2-benzoksazolinon bileşiğinin ve çeşitli türevlerinin biyolojik etkileri incelenmiştir. Özellikle aromatik halkası üzerinde ve 3 numaralı konumda yapılan (N atomuna bağlı) değişiklikler sonucu elde edilen bileşiklerin çok çeşitli etkileri tespit edilmiştir. (Tel, 1994)

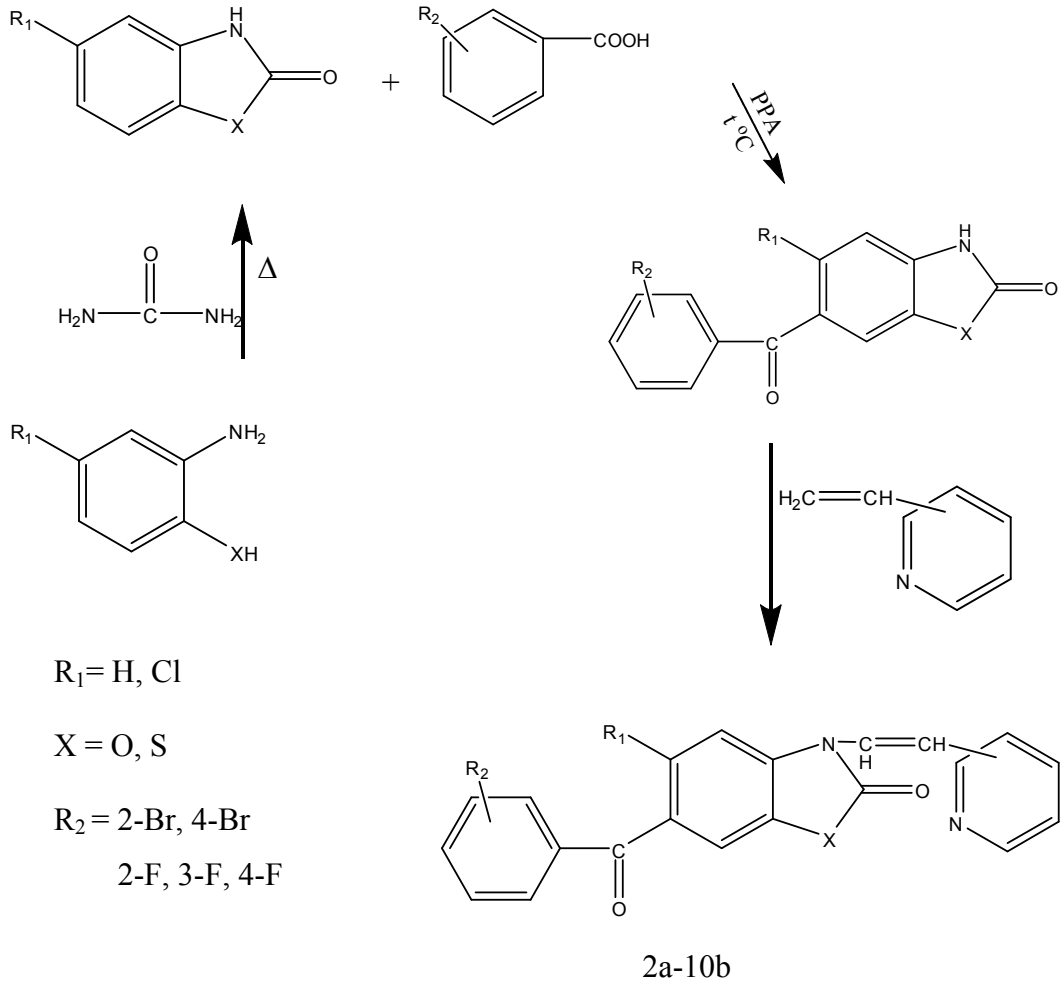


2-benzoksazolinon

Close ve diğerleri (1949) yaptıkları çalışmada 2-benzoksazolinonların zayıf analjezik aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Ancak daha sonra 6 konumunda yapılan açil substitüsyonu ile elde edilen 2-benzoksazolinon türevlerinin analjezik etkilerinin aspirinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Erdoğan, 1984; Gökhan, 1996, 2004)

2-benzoksazolinon (veya 2-benzotiyazolinon) bileşiklerini N. Gökhan ve diğerleri (2004) hazırladıkları çalışmada sentezlemişlerdir. 2-benzoksazolinon (veya 2-benzotiyazolinon) sentezine o-aminofenolün, üre ile birlikte ısıtılmasıyla başlanmıştır.

Bu şekilde ana yapıyı oluşturan 2-benzoksazolinon elde edilmiştir. Daha sonra karboksilik asit ilavesiyle de reaksiyon şekildeki gibi gerçekleşmiştir. 6-açill-2-benzoksazolin / (benzoksatiyozolin) bileşiğine, 2/4-vinilpirindin ilave edilmiş ve karışım eriyene kadar yağ banyosunda bekletilerek ürün, 2a-10b diye kısaca isimlendireceğimiz 6-açil-3-[2-veya 4-piridiletıl]-2-benzoksazolinon (veya 2-benzotiyozolinon) elde edilmiştir.



Şekil.2.1. 6-açil-3-[2-ve/veya 4-piridiletıl]-2-benzoksazolinon (ve 2-benzotiyozolinon) sentezi.

Çizelge.2.1. 2a-10b bileşiklerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri.

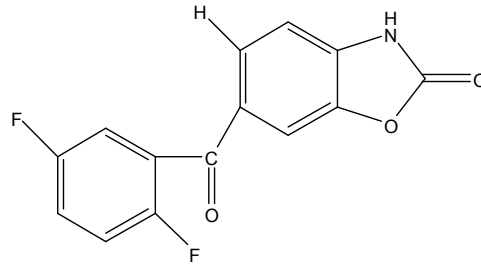
Bileşik No	Formül	X	R ₁	R ₂	R ₃	E.noktası (°C)	Reak.verimi (%)
2a	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	O	H	2-Br	4-piridil	136-8 ¹	85
2b	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	O	H	2-Br	2-piridil	176-8 ²	95
3a	C ₂₁ H ₁₄ BrClN ₂ O ₃	O	Cl	2-Br	4-piridil	125-7 ³	40
3b	C ₂₁ H ₁₄ BrClN ₂ O ₃	O	Cl	2-Br	2-piridil	143-5 ⁴	43
4a	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	O	H	4-Br	4-piridil	185-7 ⁵	60
4b	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	O	H	4-Br	2-piridil	155-7 ¹	72
5a	C ₂₁ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	O	Cl	2-F	4-piridil	139-1 ¹	56
5b	C ₂₁ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	O	Cl	2-F	2-piridil	101-3 ¹	70
6a	C ₂₁ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	O	Cl	3-F	4-piridil	165-6 ¹	92
6b	C ₂₁ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	O	Cl	3-F	2-piridil	115-6 ¹	42
7a	C ₂₁ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	O	Cl	4-F	4-piridil	175-6 ⁴	50
7b	C ₂₁ H ₁₄ ClFN ₂ O ₃	O	Cl	4-F	2-piridil	133-5 ⁴	30
8a	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	S	H	2-F	4-piridil	196-8 ⁴	76
8b	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	S	H	2-F	2-piridil	104-6 ⁴	78
9a	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	S	H	3-F	4-piridil	177-8 ²	31
9b	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	S	H	3-F	2-piridil	107-9 ⁴	40
10a	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	S	H	4-F	4-piridil	145-7 ⁴	30
10b	C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S	S	H	4-F	2-piridil	158-1 ⁴	42

1: Kloroform-n-hekzan, 2: Dioksan-su, 3: izopropanol-su, 4: etanol-su, 5: etanol-aseton (Gökhan vd., 2004)

2.1.1 2-Benzoksazolinon ve türevleri ile ilgili çalışmalar

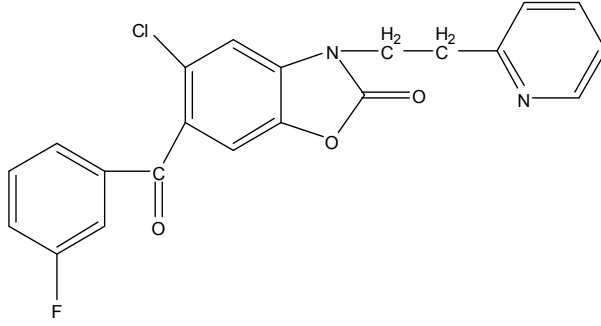
N. GÖKHAN ve arkadaşları, hazırladıkları çalışmada (1999), 2-benzoksazolinon bileşiğinin polifosforik asit ile reaksiyonu sonucu elde edilen ve halkada altı pozisyonunda benzoil gurubu içeren on yeni bezokzoksazolinon türevi sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin yapılarını ise IR, ¹H NMR ve kütle Spektroskopisiyle aydınlatmışlardır. Analjezik aktiviteleri modifiye koster testi ile değerlendirilmiş ve bileşiklerin yedi tanesinin asetilsalisilik asitten bile daha iyi analjezik aktivite değeri gösterdiği anlaşılmıştır.(Gökhan vd., 1999)

En yüksek aktivite değeri 2a olarak isimlendirilen molekül içindir.(%76,07)

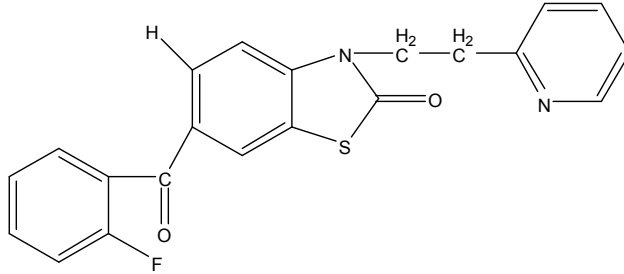


N. GÖKHAN ve arkadaşları, hazırladıkları çalışmada(2004) sekiz yeni 3-[2-2-/4-piridiletıl]bezoksazolinon (benzoksatiyozolinon) türevlerini, sentezlemiş ve benzoksazolinon ve benzoksatiyozolin olarak ayrı ayrı elde etmişlerdir. Modifiye Koster ve Hot Plate testleri ile bu bileşiklerin analjezik aktiviteleri araştırılmıştır. Test sonuçları, bileşiklerin 100mg/kg dozlarındaki aktivitelerinin asetilsalisik asitten daha fazla olduğunu göstermiştir. 6-konumunda ana halkaya bağlı olan brom sübstitientlerinin flor bağlı olanlardan daha az aktif olduğu görülmüştür. 6b bileşiği Koster testinde inaktif olmasına rağmen, hot plate testinde dikkate değer bir yüksek

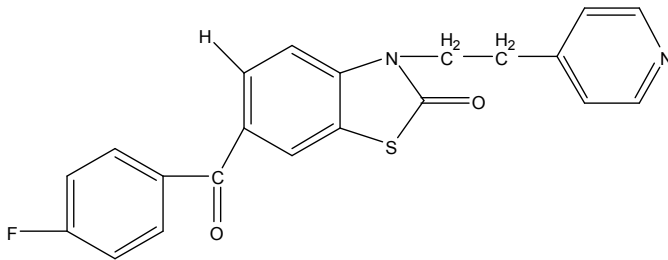
aktivite göstermiştir. Aynı şekilde 3a molekülü de hot plate testinde inaktif olmasına rağmen diğer bileşiklere kıyasla tüm dozlarda ikinci yüksek aktiviteyi göstermiştir.(Gökhan vd., 2004)



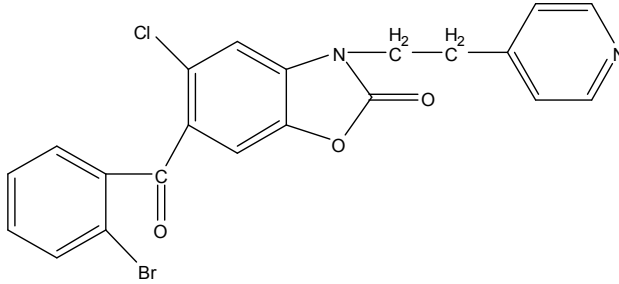
Hot-plate testinde en yüksek aktiviteye sahip olan 6b



Koster testinde 100mg/kg dozuna en yüksek aktiviteye sahip olan 8b



Koster testinde 50mg/kg dozunda en yüksek aktiviteye sahip olan 10a



Koster testinde 25mg/kg dozunda en yüksek aktiviteye sahip olan 3a

N. GÖKHAN ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada (2005), 5-metil-2-benzoksazolinon bileşiğinin analjezik ve antiinflamatuvar aktiveleri incelenmiştir. Bu çalışmaya göre 5-metil-3-sustütiye piperazinometil-2-benzoksazolinonlar sentezlenmiş ve yapıları IR ve H^1 -NMR ile aydınlatılmıştır. İki farklı test metodu (hind paw edema ve p-benzokinon kıvrınma testleri) ile farelerde abdominal konstriksiyonları ve etkilerini 'in vivo' olarak test etmişlerdir. Buna ek olarak bu moleküllerin ülser etkileri de bu çalışmada saptanmıştır. Test sonuçlarına bakıldığında ise en umut verici olan moleküllerin, piperazin halkasında para konumunda elektron taşıyan substüentler (F, Cl, COCH₃) olan moleküller (3a, 3c, 3i) olduğu anlaşılmıştır. İncelenen analjezik aktivite değerleri ile antiinflamatuvar aktiviteleri arasında bir uyum gözlenmiştir. Bu seride incelenen moleküllerden en iyi antiinflamatuvar etkiyi asetilfenil taşıyan 3i, en iyi analjezik aktiviteyi ise 3a göstermiştir. 3f ve 3g molekülleri ülserojenik etki gösterdiği saptanmıştır. (Gökhan vd., 2005)

Analjezik aktiviteleri sırası:

3a>3b>3c>3e>3d>3i>3j>3g>3k>3n>3f>2>3l>3h>3m

Antiinflamatuvar aktiviteleri:

(90 dakika için)

3a>3i>3d>3b>3k>3l>3e>2>3j>3n>3c>3f>3g>3m>3h

(180 dakika için)

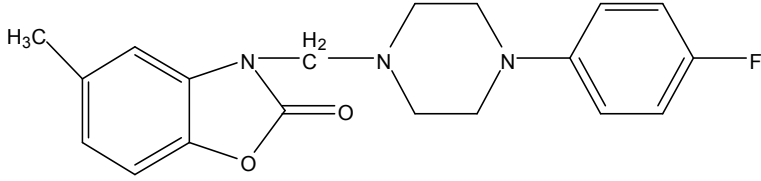
3i>3b>3a>3d>3j>3l,3c>3k>3f>3n>3g>2>3e>3m>3h

(270 dakika için)

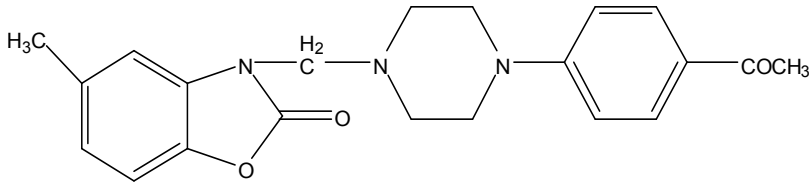
3a>3b>3i>3j>3d>3k>3l>3n>3c>3e,3f>3g>2>3m>3h

(360 dakika için)

3a>3b>3i>3j>3d>3k>3l>3n>3c>3e,3f>3g>2>3m>3h

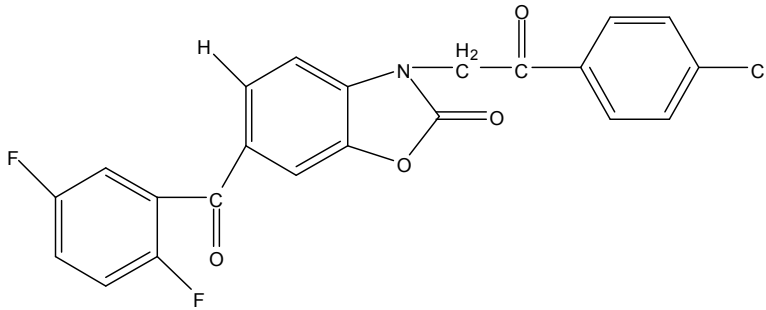


En yüksek analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olan 3a

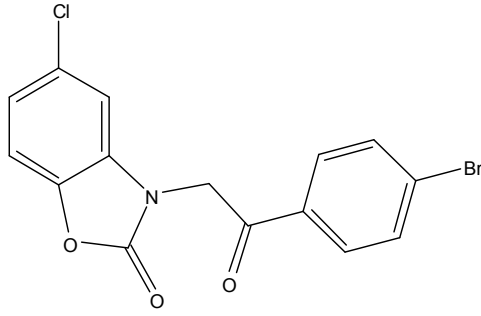


En yüksek ikinci antiinflamatuvar aktiviteye sahip olan 3i

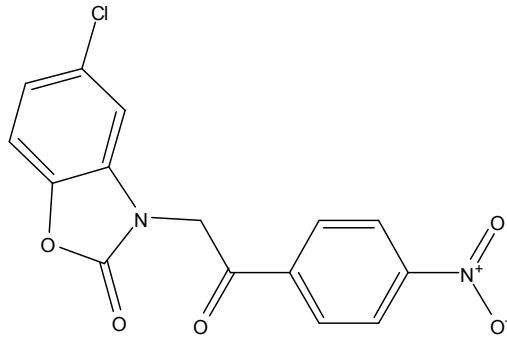
H. ERDOĞAN ve arkadaşlarının hazırladığı bir başka çalışma ise (1997) 6-açıl-3-(4-substitue benzoilmetil)-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi ve analjezik aktiviteleri üzerinedir. Bileşiklerin yapıları mikroanaliz ve spektral analizler (IR ve NMR) ile aydınlatılmıştır. Diğer çalışmalarında olduğu gibi modifiye koster testi ile analjezik aktiviteleri incelenmiş ve en yüksek aktivite değerini de yapısı aşağıda gösterilen bileşik göstermiştir. (Erdoğan vd., 1997)



D.D. EROL ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (2002), 2-benzoxazolinone ve 4-substitue α -bromoasetofenon bileşiklerinin etanol içindeki reaksiyonundan 3-(4-substitue benzoilmetil)-2-benzoksazolinon serilerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen moleküllerin yapıları mikroanaliz ve spektral analizler (IR ve NMR) ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri tüp seyreltme ve kağıt disk teknikleri ile araştırılmıştır. Bu teknikler için bakteri (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus faecalis*) ve maya-fungi (*Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida stelleoidea*) kullanmışlardır. Test edilen bileşiklerin içinden 3-(4-bromo benzoilmetil)-5-kloro-2-benzoksazolinon ve 3-(4-nitro benzoilmetil)-5-kloro-2-benzoksazolinon en iyi aktivite değerlerini göstermiştir. (Erol vd., 2002)



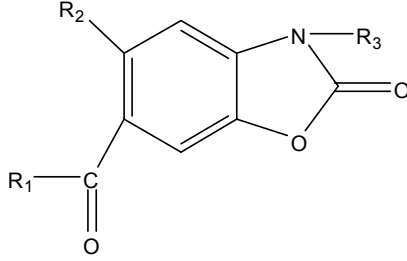
3-(4-bromo benzoilmetil)-5-kloro-2-benzoksazolinon



3-(4-nitro benzoilmetil)-5-kloro-2-benzoksazolinon

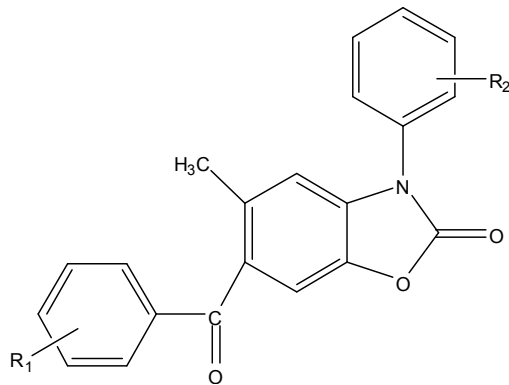
R. DEMİRDAMAR ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise (1995) 6-açıl-2-benzoksazolinonların altı yeni etanon ve etanol türevlerini sentezlemiş ve yapılarını da IR ve $^1\text{H-NMR}$ ile aydınlatmışlardır. Bileşiklerin analjezik aktiviteleri modifiye Koster testi ve hot plate testleri ile belirlemişlerdir. Bu test sonuçlarına göre tüm bileşikler aspirinden daha fazla aktivite göstermiştir. Bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri ise carrageenan hind-paw edema testi ile saptanmış ve tüm bileşikler paw edema'ya neden olan prostaglandin E₂'e engel olması ile yüksek antiinflamatuvar

aktivite değerleri göstermişlerdir. Hiçbir bileşik bir gastrik etki göstermemiştir.(Demirdamar vd., 1995)



6-açil-2-benzoksazolinon(lar)

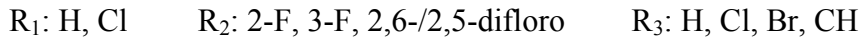
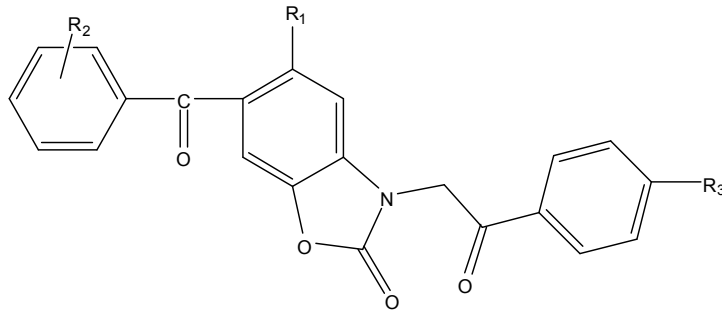
N. GÖKHAN ve arkadaşları çalışmasında (2005), daha önceki çalışmalarında yapılarını aydınlattıkları 5-/6-açil-5-metil-2-benzoksazolinonlar için p-benzokinon kıvranma testi ile analjezik aktivitelerini ve carreegeenan hind-paw oedema testi ile de antiinflamatuvar aktivitelerini (in vivo) değerlendirmişleridir. Bunların yanında bileşiklerin ülserojenik etkileri de tespit edilmiştir. Test sonuçlarına göre, 2-benzoksazolinon halkasının C-6 konumunda 4-klorobenzoil ve C-3 konumunda 2-/4-florofenil taşıyan moleküller en iyi değerleri vermiştir.(Gökhan vd., 2005)



R₁ = 4-Cl

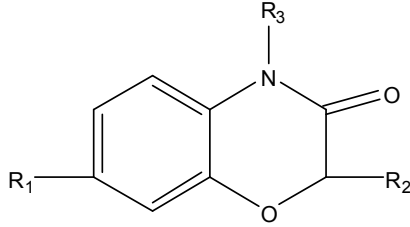
R₂ = 2-/4-flor

H. ERDOĞAN ve arkadaşları hazırladıkları çalışmada (2002), 2-benzoksazolinon ve 4-substituye fenilaçil bromür'ün etanol içindeki reaksiyonu ile 3-(4-substitue benzoilmetil)-2-benzoksazolinonları sentezlediklerini belirtmişlerdir. Bu bileşiklerin yapılarını IR ve ¹H-NMR analizleri ile aydınlatmışlardır. Antimikrobiyal aktiviteleri için, iki Gram(+) ve iki Gram(-) bakteri ile üç farklı mantar türüne karşı Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) değerleri belirlenmiştir. Düşük konsantrasyon değerlerinde bile mikroorganizmaların artışı görünür şekilde engellemiştir.(Erdoğan vd., 2002)

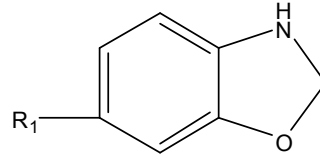


H. BRAVO ve B. LOPEZ (1999) 2-benzoksazolinon ve 1,4-benzoksazin-3-on bileşiklerinden türetilmiş laktam serilerinin asetik anhidrit ile N-açil reaksiyonları üzerine bir çalışma hazırlamışlardır. Reaksiyon verimi, AM1 metodu ile hesaplanan heterosiklik halka üzerindeki N atomunun elektron yoğunluğu ile aynı eğilimi vermiştir. Reaktiviteyi belirleyen faktör, heterosiklik halka üzerindeki azot (N) atomunun nükleofilik özelliğinden olduğu ve N-H bağının ayrılması bu özelliği ve aynı anda reaktiviteyi arttırdığı saptanmış. Reaktivitenin, bağlı olan substitüentin N atomunun üzerindeki etkisine göre değişeceği belirtilmiştir. Bunun yanında AM1 gaz fazda elde

edilen HOMO orbitallerinin elektron yoğunluğunun hareket alanının artması da reaktiviteyi arttığı saptanmıştır.(Bravo, Lopez, 1999)

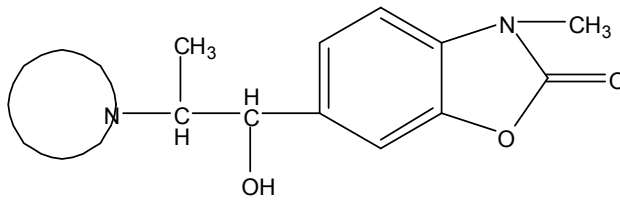


1,4-benzoksazin-3-on

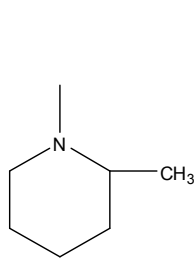


2-benzoksazolinon

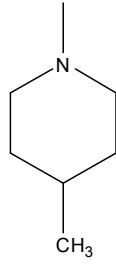
Ü. ÇALIŞ ve arkadaşlarının hazırladıkları çalışmada (2001) oniki yeni 3-metil-6-(2-substitue aminopropanoil)-2-benzoksazolinon and 3-metil-6-(1-hidroksi-2-substitue aminopropil)-2-benzoksazolinon türevlerini hazırlamışlardır. Bileşiklerin yapıları IR, 1H NMR ve elemental analizler ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin antinosiseptif aktiviteleri modifiye koster testi ile belirlenmiştir. Testler sonucunda görülmüştür ki bileşiklerin çoğu hayvanlar üzerinde antinosiseptif etkiyi arttırmıştır.



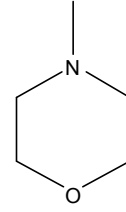
Test sonuçlarına göre, heterosiklik halkanın aşağıda belirtilen grupları içeren bileşikleri asetilsalisilik asitten daha iyi antinosiseptif aktivite değeri gösterdiği tespit edilmiştir.(Çalış vd., 2001)



(çözücü: etanol)

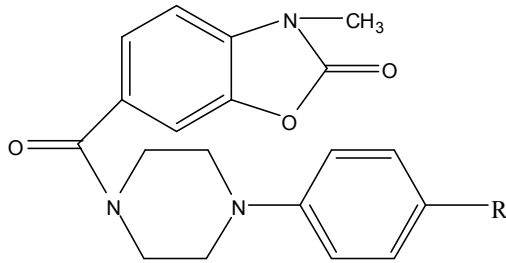


(çözücü: etanol)

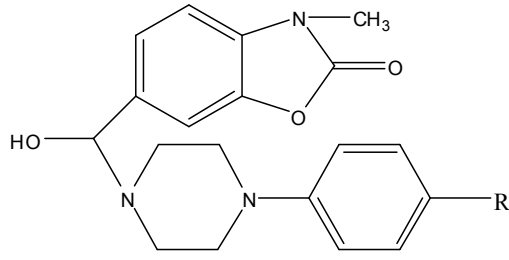


(çözücü: etanol, metanol)

E. PALASKA ve arkadaşları hazırladıkları çalışmada (1993), sekiz yeni 1-(3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-substitue piperazin-1-il)etanon ve 1-(3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-substitue piperazin-1-il) etanol türevlerini sentezleyerek yapılarını IR, ¹H NMR ve elemental analizleri ile aydınlatmışlardır. Bu bileşiklerin analjezik aktivitelerini modifiye Koster ve Hot-plate testleri yardımıyla incelemişlerdir. Antiinflamatuvar aktivitelerini ise Carrageenan hind-paw edema testi ile tespit etmişlerdir. Test sonuçlarına göre, bütün bileşikler aspirinden daha yüksek analjezik aktivite göstermiştir. Bileşiklerin carrageenan edema inhibasyonu ise İndometasin'den daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bileşiklerin hiçbiri gastrik etki göstermemiştir.(Palaska vd., 1993)

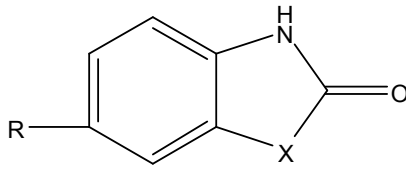


1-(3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-substitue piperazin-1-il)etanon



1-(3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-substitue piperazin-1-il) etanol

J.F. GOOSSENS ve çalışma grubu tarafından hazırlanan çalışmada (2007), benzoksa-, benzotiyo- and benzoselena-zolinon türevlerinin asitlik sabitlerini kapiler elektroforez (CE), potansiyometre ve spektrofotometre deneyleri ile tespit etmişlerdir. Bu üç analitik teknik ile elde edilen pKa değerleri birbiri ile uyum gösterdiği belirtilmiştir. Bileşiklerin belirlenen pKa değerleri, farklı elektroforetik değişkenler (μ_e) yardımıyla karakterize edilmiş ve bu yöntemin uygulanması için bir nötral işaretleyici kullanılmıştır.(Goossens vd., 2007)



Çizelge.2.2. Bileşiklerin yapıları ve üç farklı yöntemle elde edilen asitlik sabitleri.

Molekül	X	R	Molekül	CE	Pot.	UV
1	O	H	1	9.18 ± 0.06	8.95 ± 0.04	8.96 ± 0.09
2	S	H	2	9.01 ± 0.08	9.02 ± 0.08	9.06 ± 0.06
3	Se	H	3	9.29 ± 0.08	9.29 ± 0.07	9.28 ± 0.08
4	O	-C=O-Ph	4	7.48 ± 0.05	–	7.76 ± 0.03
5	S	-C=O-Ph	5	8.21 ± 0.03	–	7.93 ± 0.03
6	Se	-C=O-Ph	6	8.30 ± 0.04	–	8.14 ± 0.04
7	O	-C=O-Ph-(p-OCH ₃)	7	7.56 ± 0.08	–	–
8	O	-C=O-Ph-(p-Cl)	8	7.49 ± 0.03	–	–
9	O	-C=O-Ph-(o- OCH ₃)	9	7.34 ± 0.09	–	–
10	O	-C=O-Ph-(o-Cl)	10	7.26 ± 0.06	–	–

(Goossens vd., 2007)

2.2. Yapı - Etki İlişkileri

Yapı - aktivite ilişkisi analizi (veya *SAR*) olarak isimlendirilen hem kalitatif hem kantitatif modelleme yöntemleri, kimyasal yapıyı biyolojik aktivite ile ilişkilendirmekte olup, kimyasal toksikolojinin öncede belirlenmesi ve karakterizasyon için başvurur. Yapı - aktivite ilişkisi (*SAR*) kimyasal yapının karakteristik özellikleri ile o kimyasala bağlı özellik, etki veya biyolojik aktivitesini ilişkilendirir. Bu, kalitatif de kantitatif de olabilir, kimyasalın yapısı onun fiziksel ve kimyasal özelliklerini ve reaktivitesini belirler.(Kubinyi, 1993)

İlaçların biyolojik tamamlayıcıları ile etkileşimleri moleküller arası güçlerle, hidrofobik, kutupsal, elektrostatik ve sterik etkileşimlerle tanımlanır. Nicel yapı-aktivite ilişkileri(QSAR); fizikokimyasal parametrelerle (Hansch analizi), farklı yapısal özellikleri açıklayarak (Free Wilson) veya bileşiklerin üç boyutlu molekül özellikleri görünüşleri ile (Comparative Molecular Field Analysis - Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi, CoMFA) biyolojik aktivitelerin yapısal bağlılığını tanımlayan modeller elde eder.(Kubinyi, 1993)

QSAR çalışmalarında önemli bazı genel nicel kavramlardan bahsedilmiştir.(Kubinyi, 1993) Bunlar;

- İlaç-reseptör etkileşiminden sorumlu olan fizikokimyasal özelliklerin etkisi
- Biyolojik bir sistem içerisindeki lipofilikliğin ve iyonlaşmanın ilacın taşınması ve dağılımı üzerindeki etkisi
- Gastrointestinal absorpsiyon ya da kan-beyin bariyeri yoluyla transfer gibi pasif taşıma için bir ilacın lipofilikliğinin etkisidir.

Biyolojik sistem sabit tutularak, bağlanma yüzeyleri ile sistemdeki dağılımları gibi, iki farklı ilacın etkileşimi sadece bileşiğin kimyasal yapısına bağlıdır. Eğer bu yapılar yakından ilişkiliyse (örneğin belirli bir durumdaki hidrojen atomları yerine klor atomları bulunması durumu), fizikokimyasal özelliklerdeki farklılıklar ve bununla

birlikte etkileşim kuvvetlerindeki farklılıklar niceliksel yöntemle kolaylıkla açıklanabilir; biyolojik aktivitelerdeki benzer farklılıklar, bu özelliklerdeki farklılıklarla direkt olarak ilişkilendirilebilir.(Kubinyi, 1993)

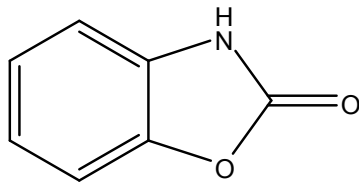
İlaç molekülünün bir reseptöre bağlanmasının, yani bir D ilacının reseptör R'deki bağlanma yüzeyine karşı çekim gücü, ilaç-reseptör kompleksi arasındaki serbest enerji farkı ΔG ile belirlenir, bu da entalpi değişimi ΔH ve entropi değişimi ΔS 'de oluşur.

Serbest enerji ΔG , $D+R = [DR]$ reaksiyonu için K denge sabitiyle ilişkilidir.

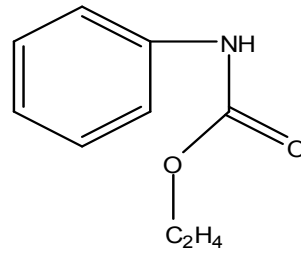
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = -2,303 RT \log K$$

2-benzoksazolinonların yapısı incelendiğinde dikkati çeken yapısal özelliklerden ilki, molekülün yapısında üretana benzeyen bir kısmın bulunmasıdır. Bu benzerlikten dolayı 2-benzoksazolinonlar üzerinde yapılan ilk çalışmalar, üretan serisinin özelliklerinin araştırılmasına yönlendirilmiştir. Lespagnol (1941) ve Close (1949) üretan serilerini incelediğinde hipnotik ve analjezik etkileri bu bileşikler de gözlemiştir.(Tel, 1994)



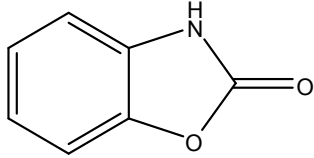
2-benzoksazolinon



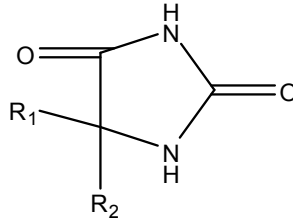
Fenil Üretan

Belirli bir molekülde yer değiştirdikleri zaman aynı esasa dayanan farmakolojik etki oluşturan bütün gruplar biyoizoster olarak tanımlanır. 2-benzoksazolinonların

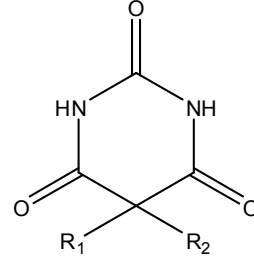
yapısında bulunan $-NH-CO-O-$ grubu, hipnotik ve antikonvulsan olarak kullanılan barbütüratlar ve hidantoinlerin $-NH-CO-NH$ grubunun biyoizosteridir.(Tel, 1994)



2-benzoksazolinon



Hidantoinler



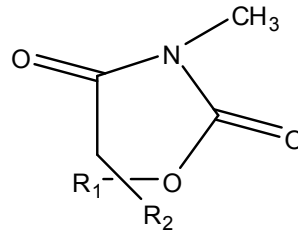
Barbütüratlar

Aynı şekilde, 2-benzoksazolinonlar, oksazolidin-2,4-dionlar ile hem yapı hem de analjezik aktiviteleri bakımından birbirine benzemektedir. Flouzat ve diğerleri bu genel yapıya uyumlu analjezikleri önceden rapor etmişlerdir.(Gökhan, 2004)

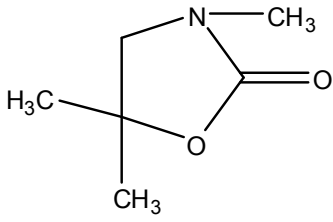
2-benzoksazolinonlar ile yapısal benzerliliği olan ve tedavide kullanılmakta olan oksazolidin-2,4-dionlarlar genellikle antikonvulsan etkide olup, trimetadon bileşiği analjezik ve metafenoksalon ile metoksalon bileşikleri adale gevşetici etkileri bulunmaktadır (Tel, 1994)



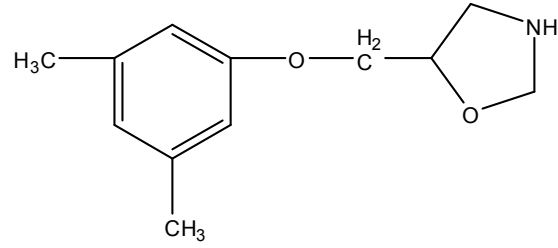
2-benzoksazolinon



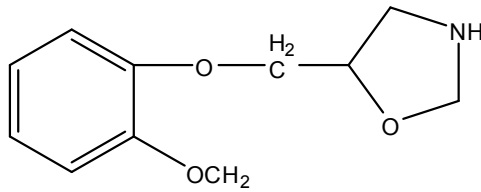
Oksazolidin-2,4-dion



3,5,5-trimetil oksazolidin-2,4-dion
(Trimetadion)

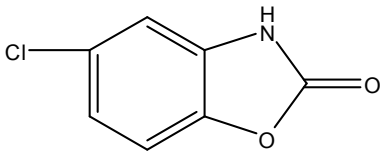


Metoksalon



Mefenoksalon

Günümüzde kas gevşetici olarak tedavide kullanılmakta olan kloroksazon'nun (paraflex) yapısı da benzoksazolinondur.



Kloroksazon (paraflex)

3. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ VE BİLGİSAYAR PROGRAMLARI

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

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

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

3.1. Teorik Hesaplama Yöntemleri

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

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

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

3.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları

Kimya eğitimde moleküllerin yapılmasını anlamak için çoğu kez modeller üzerinde çalışılır. Son zamanlarda modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bununla da yetinilmeyip fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarlarla kimya hesaplamaları adı verilen bir yöntem geliştirmişlerdir. Bilgisayarlarla kimya hesaplamaları kimyacılar reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarlarla çalışma olanağı sağlar. Bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır. Bu yolla gözlem yoluyla elde

edilmesi mümkün olmayan moleküller ve reaksiyonlara ait bir bilgi elde etmiş oluruz. Bu nedenle bilgisayarla kimya hesaplamaları hem bağımsız bir araştırma alanı hemde deneysel çalışmalara çok önemli katkıları olan bir bilgisayarla kimya hesaplamaları içinde moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen iki alan vardır. Moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramı. Elektronik yapı kuramı içersinde yarı deneysel (semi-empririk) moleküler orbital yöntemleri ve ab-initio yöntemleri yer alır. Her ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Bu yöntemlerin her birisinin iyi yada kötü olduğu durumlar mevcuttur. Bunlar:

- i) Belli bir molekül yapısının enerjisini hesaplama
- ii) Geometri optimizasyonu gerçekleştirme
- iii) Molekülde atomlar arasındaki titreşim frekanslarını hesaplama

3.3. Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar

Kuantum kimyasal metodlar ve moleküler modelleme teknikleri Karelson ve diğerlerinin (1996) makalelerinde belirttiği gibi, reaktiviteyi karakterize eden lokal miktarları ve molekül şeklinin, molekül parçalarının ve süstitüentlerin bağlanma özelliklerinin tanımlanmasını sağlar. Birçok teorik çalışmada ,çok iyi tanımlanmış fiziksel parametrelerin kodlanmış olması nedeniyle ;

- a) Bileşikler çeşitli parçaları ve süstitüentleriyle çok iyi karakterize edilebilir.
- b) Çalışılan bileşiklerin kimyasal reaktiviteleri bakımından amaçlanan mekanizma direkt olarak hesaplanabilir.

Sonuç olarak QSAR (Nicel Yapı Etki İlişkileri) modelleri, bileşiklerin biyolojik yada diğer aktivitelerinin tayin edilmesine katılan intermoleküler güçlerin doğasıyla ilgili bilgiler içerecektir.

Kuantum kimyasal olarak türetilen tanımlar ,temelde deneysel olarak ölçülen miktarlardan farklıdır. Bu hesaplamalarda istatistiksel hatalar yoktur, hesaplamayı

kolaylaştırmak için gerekli olan varsayımlara dayalı hatalar vardır (Karelson ve diğerleri, 1996).

Çok kullanılan bazı kuantum kimyasal tanımlar aşağıda verilmektedir;

3.3.1. Atomik yükler

Klasik kimyasal teoriye göre (Karelson ve diğerleri, 1996), elektrostatik (polar) veya orbital (kovalent) tüm kimyasal etkileşimlerdir. Moleküldeki elektriksel yükler kesinlikle elektrostatik etkileşimlerin sürücü gücüdür. Gerçekte, bileşiklerin fizikokimyasal yapıları ve birçok kimyasal reaksiyonda lokal elektron yoğunlukları ve yüklerin önemli olduğu kanıtlanmıştır. Böylece yüke bağlı tanımlar genel anlamda zayıf intermoleküler etkileşimlerin ölçümü olarak ya da kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Birçok kuantum kimyasal tanımlar, bir molekülde kısmi yük dağılımını ya da belirli atomlardaki elektron yoğunluklarından türetilir.

Bir molekülde yük dağılımının hesaplanması için çoğu semi-empirik metod Mullikan popülasyon analizini kullanır. Dahası, semi-empirik metodlar oluşum ısısını, iyonizasyon potansiyelini ve moleküllerin geometrik karakteristiklerini üretmek için parametrize edilmiştir. Bu nedenle, hesaplanan yükler az güvenilir olabilir. Bu nedenlerden dolayı, farklı semi-empirik metodlarla hesaplanmış yük değerleri bazen birbiriyle çok uyum içerisinde olmaz. Yinede, böyle birçok niceliğin elde edilmesi kolaydır ve yük dağılımının nicel bir analizini verir.

Atomik kısmi yükler, statik kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Tek bir atomda hesaplanan σ ve π elektron yoğunlukları, kimyasal etkileşimlerin mümkün yönelmelerini de karakterize eder ve böylece sıklıkla reaktivite indisleri olarak dikkate alınır. Daha sonra atomdaki toplam elektron yoğunluğundan klasik valans kavramına göre, atoma bağlı valans elektronlarının sayıları çıkartılarak elde edilir. Böyle hesaplanan net atomik yükler, klasik nokta yük elektrostatik modeline göre etkileşimlerin karakterize edilmesi için uygundur. Çeşitli kısmi yüklerin değerleri katı-

çözücü arasındaki intermoleküler etkileşimleri tanımlamakta kullanılır. Diğer genel yük dayanaklı tanımlar en pozitif ve en negatif net yüklerdir. Atomik yükler ayrıca moleküllerin moleküler polarlıklarının tanımı için kullanılır.

3.3.2. Moleküler orbital enerjileri

Kuantum kimyasal tanımlarda Karelson ve diğerlerinin (1996) belirttiği gibi, HOMO ve LUMO enerjileri çok yaygındır. Bu da orbitallerin birçok kimyasal reaksiyonunun yönetilmesinde ve katıların elektronik band aralıklarının saptanmasında baskın rol oynadıklarını gösterir. Ayrıca birçok yük transfer komplekslerinin oluşumundan sorumludur. Kimyasal reaktivitenin, Frontier Moleküler Orbital Teorisine (FMO) göre geçiş durumunun oluşması, reaktif bölgelerin frontier orbitalleri (HOMO ve LUMO) arasındaki etkileşim nedeniyledir. Böylece, diğer orbitallerden farklı olarak frontier moleküler orbitallerin davranışları, kimyasal reaksiyonların doğasını yöneten genel prensiplere dayanır.

HOMO enerjisi direkt olarak iyonizasyon potansiyeliyle bağlantılıdır ve elektrofiller tarafından moleküle yapılan atağın hassaslığını karakterize eder. LUMO enerjisi, elektron affinitesi ile direkt bağlantılıdır ve nükleofiller tarafından moleküle yapılan atağın hassaslığını karakterize eder. HOMO ve LUMO enerjileri radikalik reaksiyonlarda da önemlidir. Yumuşak ve sert nükleofil ve elektrofil kavramı HOMO/LUMO orbitallerinin relatif enerjileriyle bağlantılıdır. Sert nükleofiller düşük enerjili HOMO, yumuşak nükleofiller yüksek enerjili HOMO, Sert elektrofiller yüksek enerjili LUMO ve yumuşak elektrofiller düşük enerjili LUMO'ya sahiptir.

HOMO ve LUMO aralığı (enerjileri arasındaki fark) kararlılık dizinidir. Yüksek HOMO LUMO aralığı, kimyasal reaksiyonlarda molekülün reaktiflik bakımından yüksek kararlılığını belirtir. HOMO LUMO aralığı aynı zamanda molekülün en düşük uyarılma enerjisinin tahmini olarak kullanılır. Bu kavram yinede uyarılmış halde elektronik reorganizasyonu ihmal eder ve böylece kavramsal olarak doğru olmayan sonuçlara neden olabilir.

Aktivasyon sertlik kavramı da HOMO-LUMO enerji aralığı temelleriyle tanımlanabilir. Aktivasyon sertlik, molekülün farklı konumları arasındaki reaksiyon oranlarını ayırır ve böylece tahmini yönelme etkileri için ayırddedicidir. Sertliğin nitel tanımı, polarlanabilmeyele yakından ilgilidir, çünkü enerji aralığının düşüşü genellikle molekülün daha kolay polarlanabilmesine neden olur.

3.3.3.Sınır orbital yoğunluğu

Sınır orbital yoğunluğu, HOMO ve LUMO nun yakınındaki aktif orbitallerin elektron dağılımına dayanan reaktif bölgeleri belli eden elektron yoğunluğu yüzeyini yaratır. Bu, büyük moleküllerde bazı orbitallerin enerjilerinin, reaktiflikten sorumlu olabilecek HOMO ve LUMO enerjileriyle yakın değerlere sahip olduğunda kullanışlı olabilir. Fukui, moleküler katsayıların alanının ağırlaştırılmış bir alanı olan ve sınır elektron yoğunluğu diye isimlendirilen bir miktarı tanıtır. Bu miktar sınır orbitallerin (HOMO ve LUMO) enerjilerindeki farklılıkla ağırlaştırılır (Karelson ve diğerleri, 1996).

$$f(x) = \frac{\sum_{j=1}^N v_j \phi_j(x)^2 e^{-\lambda(e_{\text{HOMO}} - e_j)}}{2 \sum_{j=1}^N v_j(x)^2 e^{-\lambda(e_{\text{HOMO}} - e_j)}} + \frac{\sum_{j=1}^N (2-v_j) \phi_j(x)^2 e^{-\lambda(e_{\text{LUMO}} - e_j)}}{2 \sum_{j=1}^N (2-v_j) e^{-\lambda(e_{\text{HOMO}} - e_j)}}$$

Formülde;

- λ skala faktörüdür ve elektrofilik, nükleofilik ve radikal seçenekleriyle kurulur. Genellikle 3'e eşittir fakat 1'den 100'e kadar değerler ile değiştirilebilir.

- v reaksiyonun tipini belirleyen bir numaradır ve bu numaralardan 0 elektrofilik reaksiyonu, 1, radikalik reaksiyonu ve 2 nükleofilik reaksiyonu belirtir.

- N orbitallerin toplam numarasıdır.

- N_j genellikle 0,1,2 olan orbital j deki elektronların numarasıdır.

- $\phi_j(x)$ x noktasındaki j orbitalinin değeridir.
- e_j j orbitalinin değeridir.

Atom üzerindeki sınır orbital elektron yoğunlukları donör-akseptör etkileşiminin detaylı karakterizasyonu için kullanışlı bir anlam sağlar. Sınır elektron reaktivitesi teorisine göre, kimyasal reaksiyonların çoğu, kendi reaktantlarının maksimuma ulaşabildikleri HOMO ve LUMO nun üst üste çakıştığı yönde meydana gelir. Donör molekül durumunda HOMO yoğunluk yük transferi (elektrofilik elektron yoğunluğu f_r^E) için kritiktir ve akseptör molekül durumunda LUMO yoğunluğu (Nükleofilik elektron yoğunluğu f_r^N) önemlidir. Bu indisler QSAR çalışmalarında drug-reseptör etkileşim durumlarını tanımlamakta kullanılır.

Sınır elektron yoğunlukları, aynı molekülün farklı atomlarının reaktivitelerini tanımlamakta da kullanılabilir. Farklı moleküllerin reaktivitelerinin karşılaştırılmasında, sınır orbital elektron yoğunlukları, etkileşimde bulunan sınır moleküler orbitallerin enerjileriyle normalize edilmelidir.

$$f_r^E = f_r^E / E_{(HOMO)} \quad f_r^N = f_r^N / E_{(HOMO)}$$

Örneğin, bir atomdaki HOMO'nun elektron yoğunluğu, HOMO'nun enerji seviyesi farklı moleküllerin relatif reaktivitesini yansıtırken, tek bir molekül içindeki bu atomda HOMO'nun relatif reaktivitesinin bir ölçüsüdür, böylece daha düşük iyonizasyon potansiyelleriyle ($-\epsilon_{HOMO}$) moleküllerin daha reaktif olması beklenir. (Karelson ve diğerleri, 1996).

3.4. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanikte (Bingham ve diğerleri, 1975), benzer moleküllerin özelliklerini ve yapısını tahmin etmek için klasik fiziğin kanunları kullanılır. Moleküler mekanik yöntemler bir çok bilgisayar programında mevcuttur. Örneğin, HYPERCHEM, QUANTA, SYBYL, ALCHEM, MACMIMIC, PCMODEL, CHEM3D,

MACROMODEL. Birçok farklı moleküller mekanik yöntemler mevcuttur. Her biri kendine özgü ‘güç alanı’ karakterize edilir. Bir ‘güç alanı’ şunlardan oluşmuştur.

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

Moleküler mekanik hesaplamalar bir molekül sistemindeki elektronlar ile açıkça ilgilenmez. Bunun yerine, çekirdekler arası etkileşimleri göz önüne alan hesaplamaları yapar. Elektronik etkiler parametreler vasıtasıyla ‘güç alanı’ içine tamamen dahil edilmişlerdir

Bu basitleştirme ve yaklaşım moleküler mekanik hesaplamalarını oldukça ucuz hale getirir. Ayrıca, binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemleri bu yolla inceleme imkanı da vermiştir. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Bununla beraber bu yöntemlerle elektronik yapıya bağlı olan özellikler yada elektronik yapı hakkında bilgi edinilememektedir. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu yada bağ parçalanmasını içeren işlemler yapılamaz.

3.5. Elektronik Yapı Yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri hesaplamalarda klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunları kullanılması olarak belirtilmiştir. Kuantum mekaniği, bir

molekölün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin çözümlenmesiyle elde edilebileceğini ifade eder (Bingham ve diğerleri, 1975).

$$H\Psi = E\Psi$$

Elektronik yapı yöntemleri bu eşitliği çeşitli matematiksel yaklaşımlar ile çözümlenmeye çalışır ve bu yöntemler iki ana gruba ayrılır.

a) Ab-initio yöntemler

b) Yarı deneysel yöntemler

3.5.1. Ab-initio yöntemler

Abinitio terimi temel prensiplerden türetilmiş ve parametreler kullanılmadan yapılan hesaplama uygulamaları demektir. Ancak bu tanım tamamen doğru değildir. *Abinitio* teoride birçok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller vardır. Hesaplamalar daha doğrudur ve komplikedir.

Abinitio teoride Born-Oppenheimer yaklaşımını kullanmaktadır. Bu yaklaşımda atom çekirdeğinin sabit olduğu ancak elektronların çekirdek etrafında hareket ettiği göz önüne alınmaktadır. Bu da elektronik dalga fonksiyonlarının nükleer hareketlerden etkilenmediği anlamına gelir. Bu yaklaşım tüm durumlara uygun bir yöntemdir.

Abinitio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. Teoride bir tepkime sistemi tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler orbital yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur. Doğru değerden sapmaları çok azdır.

3.5.2. Semi-empirik yöntemler

Semi-empirik moleküler orbital (SE-MO) yöntemleri ise bu ekstrem durum arasında yer alır. *Abinitio* moleküler orbital yöntemleri gibi SE-MO yöntemleri de kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi *ab-initio* yöntemlerin hesaplama süresiyle karşılaştırılmayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabilen gibi büyük kimyasal sistemler içinde kullanılabilir. SE-MO yöntemlerinden bazıları; AM1, PM3, MNDO, MINDO/3, CNDO' dur. Bunlar MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM, HUCKEL, EXTENDET HUCKEL, HONDO ve GAUSSIAN 92 gibi program isimleri ile bulunmaktadır. Hesaplamaları kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler SE-MO yöntemlerde kullanılmaktadır. Bunlar Schrödinger eşitliğinin yaklaşık formunu çözmektedirler. Moleküler mekanikte olduğu gibi incelenen sistem için tüm parametrelerin uygun olması gerekir.

LCAO-SCF (Linear Combinations of Atomic Orbitals-Self Consistent Field) moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk semi-empirik moleküler orbital yöntemi Pople ve diğ. (1965) tarafından geliştirilen CNDO' dur. Bundan sonra yine aynı kişiler tarafından INDO ve NDDO yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu yöntemler 1975 yılına kadar birçok organik bileşiğin hesaplanmasında kullanılmıştır. CNDO ve INDO yöntemleri moleküler özelliklerin hesaplanmalarında oldukça zayıftır Dewar ve diğ. Bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adını verdikleri yeni bir yöntem geliştirdiler (Bingham, Dewar, 1975). Sadece 10 element için geliştirilen bu yöntem, C, H, N ve O içeren moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen yine de bazı yetersizliklere sahipti. Atomik parametrelerin kullanılmasından dolayı diğer elementler için bu yöntemi geliştirmek oldukça zordu. Bu nedenle Dewar ve diğ. (1977) tarafından NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemi geliştirildi. Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaldı. Bu yöntemde sadece atomik parametre kullanıldığı için, yöntemin diğer elementler için de gelişimini

sağlamak oldukça kolaydı. Bundan sonraki sekiz yıl içinde C, H, N ve O elementlerine ek olarak 16 element için bu yöntem kullanılabilir hale geldi.

Çizelge 3.1. Semi-empirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler.

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarında iyi sonuçlar verir.
MINDO/3	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder.
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısuları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur. En son geliştirilen semi-empirik moleküler orbital yöntemlerdendir.
PM5	Parametre metodu 5. en son geliştirilen semiempirik yöntemdir.

Austin model 1 adı verilen AM1 yöntemi de yine Dewar ve diğ. (1985) tarafından MNDO yönteminin geliştirilmiş halidir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO' nun üçüncü parametrisasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır.

MINDO/3, MNDO, AM1 PM3 ve PM5 gibi semi-empirik moleküler orbital yöntemlerindeki deneysel oluşum ısısını (heat of formation) ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25 °C de oluşturmak üzere optimize edilmişlerdir. Kesinlikle denge ve dengedeki geometrisini oluşturmak için değildir.

Bunlar organik çalışmalarda yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerdir. Bu yöntemler geliştirilmeden önce CNDO, INDO ve NDDO yöntemleri kullanılmaktaydı. Daha önceden kullanılan bu yöntemler moleküler geometri ve oluşum enerjisi hakkında bilgi vermiyordu. Sadece dipol moment hakkında bilgi veriyordu. CNDO, atomik orbitalleri küresel simetri olarak kabul ediyor ve p orbitallerinin yönünü sadece bir elektron rezonans integrali içerdiğini savunuyordu. Elektron rezonans integralinin büyüklüğünü orbitaller arası uzaklığa ve her bir çeşit bağ için belirlenmiş sabite bağlıdır. INDO yaklaşımında ise aynı atom üzerinde atomik orbitaller tek merkezli itme integrali içermektedir. NDDO, itme integrallerinin hesaplaması için de atomik orbitallerinin yönünü hesaba katan ilk yaklaşımdır. Bu durum aynı atom üzerinde atomik orbitaller arasında çakışan üç veya dört merkezli integralleri içermektedir.

MINDO/3, INDO yönteminin geliştirilmiş halidir. Analitik olarak bir merkezli itme integralini geliştirmekten ziyade bunlara yakın parametreler kullanılır. MINDO/3, MINDO yöntemlerinin sonucusudur ve kimyada birçok hesaplamaların temsilcisidir. Otomatik geometri optimizasyonu ile kullanımı kolay olan ilk paket programdır. MINDO/3 bir çok şekilde tartışıldığı halde, organik kimyasal araştırmalarda yapı ve enerji hesaplamaları inkar edilemez.

MNDO, MINDO/3 versiyonunun daha geliştirilmiş hali değildir, fakat NDDO yaklaşımından daha bağımsız bir metottur. INDO' dan ziyade NDDO, moleküller için sistematik MINDO/3 hatalarından sakınmak için gereklidir.

Ab-initio hesaplamalarının yanında MINDO/3 ve MNDO' nun avantajı hızlı olmasının yanında (MINDO/3, MNDO' dan yaklaşık 1,5 kat hızlıdır) aynı zamanda büyük moleküllerin hesaplamalarını semi-empirik moleküler orbital yöntemlerle mümkün kılar.

MNDO'nun MINDO/3'den en önemli avantajı her bir element için özel parametrelere ihtiyaç duymasıdır. Bunun anlamı, örneğin azot-lityum bağı bileşikleri hesaplamak için MNDO sadece lityum bileşik gruplarını ve azot bileşik gruplarını parametrize etmeye ihtiyaç duyar. MINDO/3 ikinci sıra elementleri için yanlış sonuç verir. Geniş uygulama alanlarında yapı ve enerji hesaplamalarında çıkan problemlerin yanı sıra, rezonans kapling sabitinde, polarizebiliteler ve doğrusal olmayan optik sabitlerde, titreşim frekanslarının hesaplanmasında problem çıkarır. Yayınlanmasından kısa bir süre sonra MINDO/3 ağır eleştirilere maruz kalmıştır. Çünkü *ab-initio* ile kıyaslandığında düşük performans göstermiştir. İyi sonuç verdiği alanlar ise karbokasyonlar, karbonil bileşiklerinin proton ilgisi ve basit primer aminlerdir. MINDO/3 floropiridinlerin yarı deneysel moleküler orbital yöntemi ile hesaplamalarında MNDO'ya tercih edilir. MINDO/3 üçlü bağların kararlılığı ve aromatik bileşiklerin kararlılığının tahmininde yetersiz kalır. Diğer eksikliği ise MNDO ile ortak olmasıdır. Yeniden hidrojen bağı üretmede başarısızdır. Bu durum biyolojik sistemlerin modellendirilmesini imkansız kılar.

Sistematik MINDO/3 hatalarını düzeltebilmek için sonuçlara düzenleme faktörü uygulanarak çok dallanmış alkan sistemlerinin kararlılığı altında tahmin yapılır. Çünkü dallanma hataları molekülün yapısıyla yakın ilişkilidir. Bu yaklaşım birçok kere iyi sonuç vermiştir.

MINDO/3 üzerinde en önemli gelişmeler doymamış moleküller bağ açıları hesaplaması ve moleküler orbitallerin sıralanması dikkate alınarak Dewar ve diğerleri tarafından not edilmiştir. MINDO/3'ün problem teşkil ettiği ikili ve üçlü bağlanmış izomerlerde MNDO nisbi kararlılık gösterir. Dewar ve diğ. aynı zamanda bağ açısı hesaplamada MINDO/3'e kıyasla önemli gelişme kaydetmişlerdir. Bunun sebebi NDDO'da yönsel etkinin tanımlanmasıdır. MNDO moleküler orbital diziliminin tahmininde çok esnektir. Dallanma hataları MNDO'da daha azdır. MNDO küresel moleküller için MINDO/3'den daha iyi performans gösterir. MINDO/3'ten en önemli avantajı daha polar moleküller için uygulanmasıdır.

Dewar'ın semi-empirik moleküler orbital yöntemleri MINDO/1, MINDO/2, MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 organik kimyanın gelişmesinde çok önemli rol oynamıştır. PM3 yöntemi kuantum mekanik olarak AM1 ile aynıdır. Ancak parametrize edilmiştir. Modern NDDO temelli AM1 ve PM3 yöntemleri daha evvelkilerin dezavantajlarını içermediklerinden ve bilgisayar teknolojisinin süratle gelişmesinin sonucu olarak büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıkmış, deneysel ve teorik olarak kimyacıların odak noktası haline gelmiştir.

NDDO yaklaşımı MNDO, AM1 ve PM3 yarı deneysel teorinin temelini oluşturmaktadırlar. Bu yaklaşımda farklı atomlardaki yükler arasındaki iki-elektron integrali ihmal edilmektedir. CNDO ve INDO' nun aksine NDDO-temelli yöntemler p-orbitallerini içeren itme olayını doğru olarak hesaplama imkanı vermektedir MNDO ise NDDO-temelli yöntem olup AM1 ve PM3' nin oluşmasını sağlamıştır. MNDO daha önceki INDO-temelli MINDO/3' ten birçok kimyasal problemlerin çözümünde ve özellikle moleküler geometri ve enerji hesaplamalarında daha başarılı uygulanmıştır. AM1 metodunun MNDO' ya avantajı çekirdek-çekirdek itmesinin bir seri Gauss çekirdek itme fonksiyonu ile prodifiye edebilecek parametreler içermesidir. AM1 yöntemi sadece C, H, N ve O elementleri içeren organik moleküller için ideal olmakla birlikte komşu atomdaki ortaklanmamış elektron problemi olan NDDO yöntemlerinin bu noksanlığını taşır. P ve S içeren moleküller için ise PM3 yöntemi daha uygundur. PM3 ve AM1 yöntemleri MNDO ve MINDO/3 yöntemlerine göre daha güvenilir, fakat *abinitio* SCF hesaplamalarına kıyasla oldukça az güvenilirdir.

PM3 parametreleştirilmesi Stewart tarafından Dewar'ın AM1 için kullandığı parametrelerde farklı bir şekilde yapılmıştır (Stewart, 1989). PM3 yöntemi nitro türevleri ve yüksek değerli moleküller için AM1'dan çok başarılıdır. PM3 yöntemi kuantum mekanik olarak AM1 ile aynıdır. Ancak parametrize edilmiştir. Modern NDDO temelli AM1 ve PM3 yöntemleri daha önceki olumsuzlukları içermediklerinden ve bilgisayar teknolojisinin hızla gelişmesinin sonucu olarak büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıktığından, deneysel ve teorik olarak kimyacıların odak noktası haline gelmişlerdir.

3.5.3. Her iki yöntemin karşılaştırılması

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

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

Ab-initio yöntemleri ile hesaplamalar birçok sistem için yüksek nitelikte tahminler yapar. Küçük moleküller ile uğraşan ilk Ab-initio programlarının yerini, artık daha büyük molekülleri inceleyebilen Ab-initio yöntemleri almıştır. Hem Ab-initio hem de yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri, orbitalleri hidrojen benzeri orbital olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitaller kullanılır. Ab-initio ve yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinin her ikisi de, molekülleri gaz fazında, çözeltilde, temel hal veya uyarılmış hallerde inceleme yapabilmektedir (Demirtaş, 2003).

3.6. MOPAC2002 Paket Programının Özellikleri

Son bir kaç yıldır moleküler orbital yöntemlerin yapısında bulunduran MOPAC, AMPAC VE MNDO88 gibi paket programlar geliştirilmiştir. Bunlardan MOPAC, James J.P.Stewart tarafından geliştirilen son paket programlarından. Bunlara ilave olarak MOPAC6, MOPAC7 ve MOPAC2002'de geliştirilen diğer paket programlardır. Bu programların hepsi benzer özelliklere sahiptir. CAChe Windows üzerinde MOPAC2002 kullanabilmemizi sağlar.

Bağ komutları, dipol hareketleri, dinamik haritalar, iyonizasyon potansiyelleri, moleküler orbital enerjileri, optimum geometri, potansiyel enerji haritaları, geçiş halleri, titreşim frekansı gibi değerler bu programla hesaplanabilir. CAChe MOPAC hem optimum geometriyi hem de elektronik özellikleri tanımlar. MOPAC2002 AM1, PM3, PM5 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. CAChe ayrıca MNDO ve MNDO/3 gibi daha eski parametrelerle MNDO-d gibi daha yeni parametreleri de destekler.

Kısacası CAChe AM1'dan AM/d'ye kadar uzanır. Titreşim spektrayı, moleküler geometriyi, kuvvet constantlarını, moleküllerin diğer özelliklerini, radikalleri ve iyonları ölçmede, moleküler orbitaller, oluşum ısı ve moleküler geometri türetici içerikler kullanılır. Bu miktarlar reaksiyonel yörüngeleri ölçmede ve kimyasal tepkimeleri hal değişimlerini kullanarak ölçmede kullanılırlar. MOPAC, Extended Huckel Teorisi ve ZINDO v.s. kuantum kimyasal metotlarında olduğu gibi molekülü izole edilmiş atom ve elektronlarına parçalamak için gereken enerjiden çok, oluşum ısını ölçer. Bu bölümde enerji ve oluşum ısı değişilmez olarak kullanılır. Bunun yanında kuantum teorisinden, termodinamikten ve yüksek matematikten bir çok veri kullanır, böylece MOPAC2002 detaylarının anlaşılmasına gerek kalmaz.

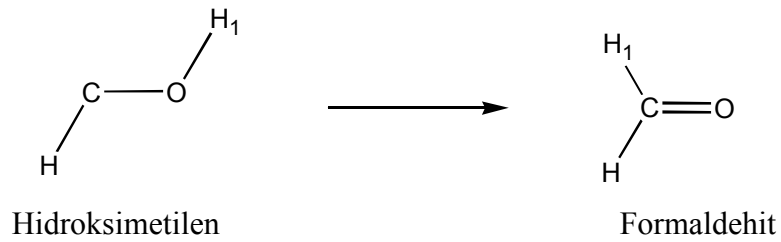
3.6.1. Geometri optimizasyonu

Semi-empirik moleküler orbital hesaplamaların en çok kullanılan fonksiyonu moleküler geometrileri optimize etmek ve bu optimize geometrilere karşın gelen ΔH_f (oluşum ısı) gibi nicelikleri hesaplamaktır. Optimizasyondaki hesaplamalar molekülü tanımlayan kartezyen yada internal koordinatlarla (bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları) verilmiş yaklaşık bir geometri optimize edilir ve enerji minimuma indirilir. Geometri, enerji değeri değişmeyinceye kadar değiştirilir. Bunun ölçüsü de gradient norm değerinin sıfır olmasıdır. Gradient norm, atomik konumların bir fonksiyonu olarak moleküler sistemin enerjisinin değişim hızıdır. Sıfır gradient değeri geometrinin minimum enerjide olduğunu gösterir. Gerçek gradient normu sıfıra

düşürmek oldukça zordur. MOPAC2002 programı için önerilen gradient norm değeri 0,4 ve alt değerleridir. Program çalıştıktan sonra oluşum ısısı, iyonlaşma enerjisi, yük dağılımı ve dipol momentini değerlerini vererek durur. Kullanıcının isteğine göre belirli opsiyonlar yazılarak istenilen özellikler hesaplanabilir (Bingham ve diğerleri, 1975).

3.6.2. Tepkime yolları

Geometri optimizasyonunun ve bu geometriye karşın gelen özelliklerin doğal sonucu tepkime şeklinin bulunmasıdır. Yaklaşık tepkime koordinatı olarak alınan belirli bir geometrik koordinat, belirli oranlarda değiştirilir ve sistemin enerjisindeki değişiklikler gözlenir. Örneğin, hidroksimetilenin formaldehite dönüşümünde O-C-H₁ bağ açısı, bu açının hidroksimetilendeki değerinden formaldehitteki değerine kadar farklı değerlerde verilir. Her bir değere karşın gelen enerji değerlerinin tepkime koordinatına karşın grafiği çizildiğinde yaklaşık bir tepkime profili elde edilir. Buradan aktivasyon enerjisi bulunabilir (Bingham ve diğerleri, 1975).



4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmadaki kuantum kimyasal hesaplamalar da Cache Worksystem Pro.V.6.1 programı kullanılmıştır. Molekül hesaplamalarında öncelikle Cache programında yer alan Augmented MM3 moleküler mekanik yöntemiyle başlangıç geometrisi elde edilmiş ardından Mopac 2002 ile (AM1,PM3,PM5) metotlarıyla hesaplama yapılmıştır. Hesaplamalarda herhangi bir simetri parametresi kullanılmamış ve yapıların tamamında frekans hesabı yapılarak moleküllerin temel seviyede olması sağlanmıştır.

MOPAC2002 Programından elde edilen verilerden, ΔH_f (oluşum ısısı), ΔS (entropi), HOMO/LUMO enerjileri ve aralarındaki fark nükleofilite (eV), atomların elektrofile ve nükleofile duyarlılık değerleri F(+), F(-), ΔH_f (oluşum ısısı) ile ΔS (entropi) değerleri kullanılarak Gibbs serbest enerji değerleri (ΔG_f) hesaplanmıştır.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \Delta S \text{ kcal/mol}$$

5. SEMİEMİRİK YÖNTEMLERLE BULUNAN SONUÇLAR

2-benzoksazolinon türevlerini Mopac 2002 programlarıyla semi empirik (yarı deneysel) moleküler orbital metotları olan PM5, PM3, AM1 yöntemleri kullanılarak Celeron 2,26 ghz, 256 Mb RAM PC sıvı faz için $\epsilon = 78,4$ ve gaz fazı için $\epsilon = 1,00$ alınarak yapılmıştır.

2-benzoksazolinon türevlerinin semiempirik yöntemlerle bulunan çizelgelerdeki verileri aşağıdaki gibidir;

ΔH_f : Oluşum ısısı (Heat of formation) (kcal / mol⁻¹)

ΔS : Entropi (cal / K / mol)

ΔG_f : Gibbs serbest enerjisi (oluşum ısısı türünden) (cal / mol⁻¹)

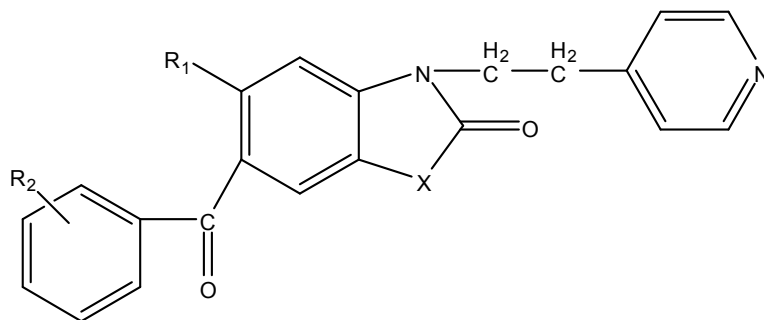
HOMO: En yüksek dolu moleküler orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)
(eV)

LUMO: En Düşük Boş Moleküler Orbital (Lowest unoccupied Molecular Orbital)
(eV)

Çizelgelerdeki ΔG_f değerleri aşağıdaki eşitlikler yardımıyla bulunmuştur;

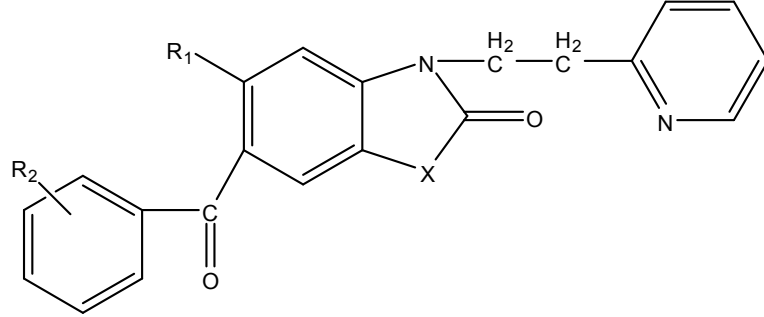
$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \Delta S$$

5.1. İncelenen 2-Benzoksazolinon Türevlerinin Yapıları



Çizelge.5.1. 2-Benzoksa(tiy)ozolinon türevlerinin yapıları ve isimleri.

Bileşik	X	R ₁	R ₂	Bileşiğin Adı
2a	O	H	2-Br	6-(2-bromobenzoil)-3-(4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon
3a	O	Cl	2-Br	6-(2-bromobenzoil)-5-kloro-3-(4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon
4a	O	H	4-Br	6-(4-bromobenzoil)-3-(4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon
5a	O	Cl	2-F	6-(2-florobenzoil)-5-kloro-3-(4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon
6a	O	Cl	3-F	6-(3-florobenzoil)-5-kloro-3-(4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon
7a	O	Cl	4-F	6-(4-florobenzoil)-5-kloro-3-(4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon
8a	S	H	2-F	6-(2-florobenzoil)-3-(4-piridiletıl)-2-benzotiyozolinon
9a	S	H	3-F	6-(3-florobenzoil)-3-(4-piridiletıl)-2-benzotiyazolinon
10a	S	H	4-F	6-(4-florobenzoil)-3-(4-piridiletıl)-2-benzotiyazolinon



Çizelge.5.2. 2-benzoksa(tiyozolinon türevlerinin yapıları ve isimleri.

Bileşik	X	R ₁	R ₂	Bileşiğin Adı
2b	O	H	2-Br	6-(2-bromobenzoil)-3-(2-piridiletil)-2-benzoksazolinon
3b	O	Cl	2-Br	6-(2-bromobenzoil)-5-kloro-3-(2-piridiletil)-2-benzoksazolinon
4b	O	H	4-Br	6-(4-bromobenzoil)-3-(2-piridiletil)-2-benzoksazolinon
5b	O	Cl	2-F	6-(2-florobenzoil)-5-kloro-3-(2-piridiletil)-2-benzoksazolinon
6b	O	Cl	3-F	6-(3-florobenzoil)-5-kloro-3-(2-piridiletil)-2-benzoksazolinon
7b	O	Cl	4-F	6-(4-florobenzoil)-5-kloro-3-(2-piridiletil)-2-benzoksazolinon
8b	S	H	2-F	6-(2-florobenzoil)-3-(2-piridiletil)-2-benzotiyozolinon
9b	S	H	3-F	6-(3-florobenzoil)-3-(2-piridiletil)-2-benzotiyazolinon
10b	S	H	4-F	6-(4-florobenzoil)-3-(2-piridiletil)-2-benzotiyazolinon

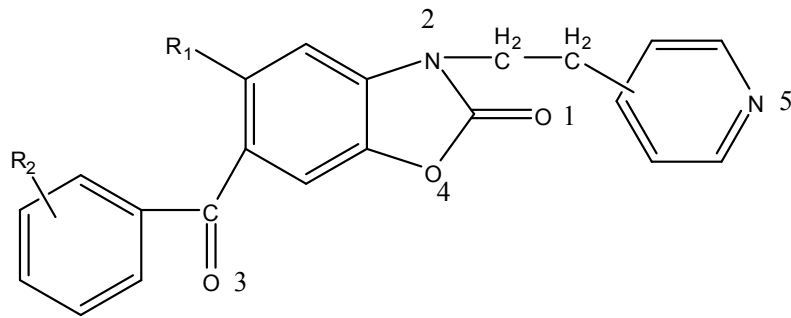
5.2. Bilgisayar Hesaplamaları İle Elde Edilen Değerler

Bilgisayar hesaplamaları sonucunda gaz fazında elde edilen ΔH_f ve ΔS değerleri ve sıvı fazda hesaplanan ΔH_f ve ΔS değerleri tablolar halinde verilmiştir. Bu değerlere göre, aşağıda verilen eşitlik kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve ΔG_f değerleri elde edilmiştir.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \Delta S$$

Bilgisayar hesaplamaları ile ayrıca HOMO ve LUMO enerjileri ile n (eV) nükleofilik değerleri ve heteroatomların nükleofil ve elektrofile karşı duyarlılıkları tablolar halinde gösterilmiştir.

$$n : E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$



Şekil.5.1. 6-Açıl-3-(2/4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon/benzotiyazolinon ve türevlerinin heteroatom numaraları.

Çizelge 5.3. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan termodinamik değerleri ($\epsilon:1,00$)

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)
2a	16.431	170.293	-34,3163	-13.099	170.734	-63,97773	-19.712	169.167	-70,1238
2b	16.490	172.004	-34,7672	-13.142	173.499	-64,8447	-20.149	159.947	-67,8132
3a	13.719	177.633	-39,2156	-17.031	177.955	-70,06159	-23.840	180.445	-77,6126
3b	13.970	178.284	-39,1586	-17.876	176.256	-70,40029	-23.535	181.123	-77,5097
4a	26.079	154.637	-20,0028	-1.642	149.102	-46,0744	-7.606	151.280	-52,6874
4b	14.382	170.487	-36,4231	-14.935	175.371	-67,19556	-8.278	151.254	-53,3517
5a	-37.608	173.772	-89,3921	-68.546	173.002	-120,1006	-75.876	175.277	-128,109
5b	-12.493	155.716	-58,8964	-68.821	177.257	-121,6436	-75.744	168.158	-125,855
6a	-39.708	173.948	-91,5445	-70.201	169.193	-120,6205	-75.871	174.722	-127,938
6b	-39.004	166.253	-88,5474	-69.475	173.694	-121,2358	-75.808	168.654	-126,067
7a	-40.288	175.745	-92,66	-70.373	173.503	-122,0769	-77.077	175.221	-129,293
7b	-39.907	174.513	-91,9119	-69.994	175.868	-122,4027	-77.035	180.225	-130,742
8a	9.468	147.424	-34,4644	-4.073	149.976	-48,76585	-12.597	154.245	-58,562
8b	-4.858	167.080	-54,6478	-19.127	170.585	-69,96133	-30.911	171.155	-81,9152
9a	6.434	146.908	-37,3446	-6.672	148.665	-50,97417	-13.597	153.107	-59,2229
9b	-6.896	166.226	-56,4313	-20.497	171.346	-71,55811	-13.876	152.488	-59,3174
10a	5.461	147.156	-38,3915	-7.229	149.022	-51,63756	-14.977	153.779	-60,8031
10b	6.301	148.852	-38,0569	-7.174	149.302	-51,666	-15.234	154.748	-61,3489

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$$

Çizelge 5.4. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan termodinamik değerleri ($\epsilon:78,4$)

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)
2a	0.298	169.677	-50,2657	-27.203	160.489	-75,028722	-42.365	159.319	-89,8421
2b	1.729	165.376	-47,553	-26.579	174.902	-78,699796	-41.751	163.086	-90,3506
3a	-1.600	166.034	-51,0781	-31.126	172.323	-82,478254	-45.179	175.749	-97,5522
3b	3.528	172.909	-47,9989	-30.826	176.018	-83,279364	-43.137	168.043	-93,2138
4a	-1.535	169.523	-52,0529	-29.534	162.175	-77,86215	-44.940	164.281	-93,8957
4b	-0.122	162.182	-48,4522	-28.511	168.086	-78,600628	-44.034	167.057	-93,817
5a	-53.167	170.052	-103,842	-82.325	164.466	-131,33587	-98.694	163.704	-147,478
5b	-51.619	150.988	-96,6134	-82.779	173.975	-134,62355	-95.553	167.997	-145,616
6a	-54.045	162.628	-102,508	-83.532	165.795	-132,93891	-97.108	167.449	-147,008
6b	-52.997	162.190	-101,33	-82.796	168.977	-133,15115	-95.875	166.382	-145,457
7a	-55.403	168.940	-105,747	-84.193	157.893	-131,24511	-97.979	168.579	-148,216
7b	-53.867	170.898	-104,795	-83.236	164.089	-132,13452	-96.750	162.838	-145,276
8a	-19.953	165.542	-69,2845	-32.670	158.726	-79,970348	-54.095	155.235	-100,355
8b	-18.873	164.315	-67,8389	-32.158	157.732	-79,162136	-51.653	161.862	-99,8879
9a	-21.444	159.747	-69,0486	-33.879	165.200	-83,1086	-52.445	161.068	-100,443
9b	-20.167	168.274	-70,3127	-32.896	170.704	-83,765792	-51.422	156.228	-97,9779
10a	-22.033	169.644	-72,5869	-33.615	163.958	-82,474484	-53.246	155.497	-99,5841
10b	-20.834	157.696	-67,8274	-33.225	169.094	-83,615012	-52.085	163.265	-100,738

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$$

Çizelge 5.5. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofilik değerleri

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	n^a (eV)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	n^a (eV)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	n^a (eV)
2a	-9.461	-0.921	-8,54	-9.539	-0.915	-8,624	-9.770	-1.516	-8,254
2b	-9.282	-0.792	-8,49	-9.379	-0.839	-8,54	-9.688	-1.516	-8,172
3a	-9.557	-0.806	-8,751	-9.481	-0.810	-8,671	-9.744	-1.384	-8,36
3b	-9.372	-0.820	-8,552	-9.399	-0.728	-8,671	-9.738	-1.355	-8,383
4a	-9.436	-1.198	-8,238	-9.309	-1.150	-8,159	-9.505	-1.624	-7,881
4b	-9.384	-1.006	-8,378	-9.435	-0.907	-8,528	-9.495	-1.625	-7,87
5a	-9.562	-0.865	-8,697	-9.528	-0.832	-8,696	-9.760	-1.450	-8,31
5b	-9.354	-1.090	-8,264	-9.387	-0.717	-8,67	-9.634	-1.756	-7,878
6a	-9.593	-0.932	-8,661	-9.545	-0.866	-8,679	-9.740	-1.447	-8,293
6b	-9.427	-0.798	-8,629	-9.415	-0.772	-8,643	-9.726	-1.404	-8,322
7a	-9.553	-0.873	-8,68	-9.567	-0.867	-8,7	-9.733	-1.429	-8,304
7b	-9.400	-0.820	-8,58	-9.411	-0.802	-8,609	-9.716	-1.429	-8,287
8a	-9.023	-1.041	-7,982	-9.203	-1.130	-8,073	-9.388	-1.592	-7,796
8b	-8.928	-0.856	-8,072	-9.173	-0.925	-8,248	-9.420	-1.429	-7,991
9a	-9.077	-1.121	-7,956	-9.249	-1.198	-8,051	-9.386	-1.595	-7,791
9b	-8.962	-0.910	-8,052	-9.215	-0.962	-8,253	-9.376	-1.596	-7,78
10a	-9.069	-1.115	-7,954	-9.244	-1.190	-8,054	-9.379	-1.582	-7,797
10b	-8.893	-1.013	-7,88	-9.058	-1.087	-7,971	-9.370	-1.584	-7,786

$n : E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$

Çizelge 5.6. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofilik değerleri

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	n^a (eV)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	n^a (eV)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	n^a (eV)
2a	-9.526	-1.019	-8,507	-9.476	-0.828	-8,651	-9.757	-1.512	-8,245
2b	-9.505	-1.020	-8,485	-9.479	-0.899	-8,58	-9.702	-1.512	-8,19
3a	-9.589	-0.785	-8,804	-9.461	-0.802	-8,659	-9.778	-1.374	-8,404
3b	-9.538	-0.952	-8,586	-9.467	-0.767	-8,7	-9.720	-1.540	-8,18
4a	-9.514	-1.059	-8,455	-9.470	-0.762	-8,708	-9.747	-1.498	-8,249
4b	-9.505	-1.063	-8,442	-9.474	-0.947	-8,527	-9.696	-1.491	-8,205
5a	-9.558	-0.885	-8,673	-9.312	-0.828	-8,484	-9.778	-1.498	-8,28
5b	-9.545	-0.887	-8,658	-9.477	-0.740	-8,737	-9.728	-1.399	-8,329
6a	-9.562	-0.878	-8,684	-9.432	-0.761	-8,671	-9.788	-1.451	-8,337
6b	-9.527	-0.872	-8,655	-9.422	-0.763	-8,659	-9.729	-1.468	-8,261
7a	-9.572	-0.903	-8,669	-9.457	-0.802	-8,655	-9.779	-1.462	-8,317
7b	-9.538	-0.918	-8,62	-9.429	-0.792	-8,637	-9.742	-1.464	-8,278
8a	-9.094	-0.992	-8,102	-9.281	-0.896	-8,385	-9.458	-1.484	-7,974
8b	-9.092	-0.990	-8,102	-9.275	-0.948	-8,327	-9.426	-1.434	-7,992
9a	-9.095	-1.003	-8,092	-9.287	-0.882	-8,405	-9.457	-1.467	-7,99
9b	-9.092	-0.994	-8,098	-9.284	-0.964	-8,32	-9.464	-1.482	-7,982
10a	-9.094	-0.990	-8,104	-9.275	-0.858	-8,417	-9.451	-1.444	-8,007
10b	-9.087	-0.988	-8,099	-9.279	-0.868	-8,411	-9.455	-1.452	-8,003

$n : E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$

Çizelge 5.7. Heteroatomların AM1 metoduyla gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.

Molekül	F (-)					F(+)				
	O1	N2	O3	S / O4	N5	O1	N2	O3	S / O4	N5
2a	0,374	0,805	0,907	0,711	0,859	0,374	0,576	0,485	0,422	0,616
2b	0,947	0,867	0,93	0,735	0,849	0,351	0,531	0,453	0,403	0,611
3a	0,869	0,758	0,854	0,694	0,854	0,384	0,597	0,461	0,436	0,611
3b	0,912	0,823	0,888	0,722	0,846	0,363	0,555	0,465	0,406	0,606
4a	0,908	0,828	0,952	0,706	0,853	0,376	0,578	0,516	0,421	0,611
4b	0,921	0,836	0,922	0,726	0,846	0,354	0,549	0,498	0,402	0,623
5a	0,868	0,767	0,887	0,69	0,847	0,381	0,592	0,469	0,441	0,609
5b	0,931	0,866	1,005	0,723	0,843	0,363	0,551	0,457	0,422	0,624
6a	0,864	0,758	0,868	0,684	0,847	0,395	0,593	0,492	0,446	0,616
6b	0,907	0,808	0,886	0,707	0,838	0,372	0,557	0,481	0,432	0,632
7a	0,872	0,771	0,884	0,688	0,848	0,39	0,596	0,488	0,442	0,609
7b	0,914	0,818	0,901	0,709	0,839	0,373	0,575	0,475	0,426	0,626
8a	1,044	0,888	1,002	1,684	0,874	0,422	0,556	0,468	1,234	0,594
8b	1,076	0,895	0,965	1,788	0,864	0,4	0,539	0,444	1,133	0,609
9a	1,028	0,867	0,965	1,637	0,87	0,432	0,567	0,486	1,263	0,592
9b	1,066	0,884	0,94	1,748	0,861	0,405	0,551	0,464	1,166	0,618
10a	1,03	0,873	0,979	1,639	0,873	0,427	0,571	0,477	1,257	0,589
10b	1,108	0,959	1,007	1,818	0,861	0,407	0,555	0,462	1,163	0,615

Çizelge.5.8. Heteroatomların AM1 metoduyla sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.

Molekül	F (-)					F(+)				
	O1	N2	O3	S / O4	N5	O1	N2	O3	S / O4	N5
2a	0,86	0,779	0,867	0,68	0,857	0,044	0,045	0,225	0,025	0,226
2b	0,867	0,778	0,866	0,685	0,874	0,044	0,042	0,216	0,024	0,043
3a	0,848	0,751	0,823	0,674	0,853	0,036	0,035	0,219	0,029	0,007
3b	0,831	0,742	0,829	0,675	0,854	0,037	0,034	0,239	0,028	0
4a	0,877	0,796	0,885	0,68	0,857	0,045	0,041	0,249	0,026	0,227
4b	0,853	0,76	0,876	0,685	0,87	0,038	0,034	0,24	0,022	0,026
5a	0,839	0,747	0,839	0,674	0,85	0,045	0,042	0,227	0,034	0,221
5b	0,841	0,743	0,869	0,672	0,872	0,037	0,036	0,261	0,03	0
6a	0,841	0,747	0,838	0,675	0,847	0,035	0,034	0,239	0,029	0,001
6b	0,846	0,753	0,838	0,674	0,867	0,036	0,032	0,244	0,03	0
7a	0,842	0,749	0,849	0,675	0,854	0,046	0,039	0,233	0,034	0,225
7b	0,84	0,741	0,852	0,675	0,86	0,041	0,036	0,229	0,033	0,038
8a	1,005	0,83	0,898	1,604	0,861	0,114	0,08	0,232	0,709	0,008
8b	1,003	0,833	0,895	1,601	0,868	0,116	0,079	0,237	0,716	0
9a	1,009	0,838	0,901	1,607	0,86	0,116	0,079	0,231	0,707	0,009
9b	1,007	0,834	0,902	1,601	0,871	0,117	0,08	0,239	0,718	0
10a	1,007	0,836	0,916	1,604	0,859	0,115	0,077	0,224	0,707	0,01
10b	1,008	0,837	0,913	1,598	0,869	0,116	0,076	0,227	0,718	0

Çizelge.5.9. Heteroatomların PM3 metoduyla gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.

Molekül	F (-)					F(+)				
	O1	N2	O3	S / O4	N5	O1	N2	O3	S / O4	N5
2a	0,951	0,951	0,925	0,73	1,122	0,369	0,714	0,47	0,415	0,71
2b	0,99	1,017	0,956	0,755	1,096	0,35	0,659	0,436	0,388	0,701
3a	0,928	0,91	0,932	0,712	1,106	0,377	0,722	0,464	0,425	0,708
3b	0,97	0,973	0,918	0,741	1,1	0,354	0,688	0,453	0,413	0,715
4a	0,924	0,909	0,926	0,713	1,121	0,365	0,711	0,49	0,415	0,685
4b	0,975	0,986	0,944	0,744	1,09	0,356	0,666	0,469	0,402	0,703
5a	0,915	0,9	0,906	0,708	1,107	0,375	0,723	0,467	0,426	0,689
5b	0,956	0,959	0,893	0,734	1,097	0,36	0,693	0,459	0,412	0,713
6a	0,912	0,895	0,893	0,707	1,099	0,382	0,733	0,488	0,435	0,7
6b	0,958	0,964	0,918	0,729	1,079	0,368	0,691	0,476	0,415	0,719
7a	0,908	0,899	0,903	0,708	1,102	0,383	0,731	0,485	0,433	0,705
7b	0,944	0,942	0,916	0,728	1,08	0,369	0,699	0,473	0,417	0,716
8a	0,993	0,992	0,943	1,411	1,126	0,491	0,769	0,47	1,461	0,701
8b	1,029	1,043	0,956	1,524	1,101	0,459	0,718	0,448	1,322	0,711
9a	0,971	0,961	0,93	1,398	1,131	0,497	0,778	0,487	1,505	0,7
9b	1,019	1,032	0,939	1,496	1,095	0,467	0,728	0,463	1,365	0,71
10a	1,004	1,026	0,985	1,424	1,114	0,496	0,782	0,48	1,501	0,699
10b	1,07	1,139	1,011	1,546	1,085	0,468	0,734	0,465	1,362	0,71

Çizelge.5.10. Heteroatomların PM3 metoduyla sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.

Molekül	F (-)					F(+)				
	O1	N2	O3	S / O4	N5	O1	N2	O3	S / O4	N5
2a	0,921	0,936	0,897	0,701	1,056	0,029	0,039	0,219	0,013	0,209
2b	0,923	0,933	0,894	0,705	1,085	0,04	0,039	0,209	0,016	0,025
3a	0,923	0,923	0,872	0,692	1,051	0,034	0,041	0,203	0,023	0,003
3b	0,911	0,907	0,865	0,699	1,056	0,034	0,037	0,212	0,022	0
4a	0,949	0,975	0,923	0,698	1,058	0,029	0,033	0,178	0,013	0,21
4b	0,906	0,922	0,905	0,704	1,079	0,038	0,035	0,187	0,017	0
5a	0,907	0,908	0,874	0,697	1,051	0,036	0,044	0,222	0,024	0,308
5b	0,92	0,927	0,886	0,698	1,077	0,034	0,039	0,242	0,023	0,214
6a	0,907	0,908	0,87	0,695	1,05	0,037	0,044	0,228	0,024	0,308
6b	0,923	0,93	0,878	0,698	1,083	0,033	0,035	0,215	0,024	0
7a	0,913	0,917	0,884	0,694	1,048	0,037	0,039	0,228	0,025	0,308
7b	0,907	0,911	0,885	0,698	1,054	0,036	0,037	0,221	0,025	0,215
8a	0,993	1,001	0,92	1,372	1,06	0,161	0,163	0,209	0,829	0,023
8b	0,983	0,994	0,913	1,367	1,075	0,159	0,16	0,212	0,831	0,001
9a	0,98	0,991	0,906	1,375	1,057	0,16	0,167	0,196	0,829	0,026
9b	0,995	1	0,908	1,375	1,064	0,159	0,166	0,241	0,825	0
10a	0,982	0,992	0,915	1,371	1,055	0,161	0,156	0,189	0,825	0,027
10b	0,979	0,989	0,912	1,373	1,062	0,155	0,164	0,189	0,833	0,002

Çizelge.5.11. Heteroatomların PM5 metoduyla gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.

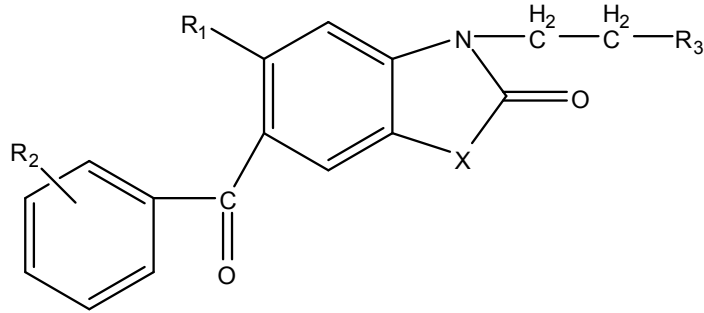
Molekül	F (-)					F(+)				
	O1	N2	O3	S / O4	N5	O1	N2	O3	S / O4	N5
2a	0,964	0,825	1,005	0,784	1,001	0,668	0,869	0,73	0,773	0,678
2b	1,003	0,874	1,031	0,814	0,983	0,599	0,799	0,632	0,708	0,676
3a	0,944	0,809	0,976	0,766	0,994	0,702	0,948	0,684	0,845	0,683
3b	0,988	0,856	0,992	0,805	0,989	0,627	0,826	0,699	0,725	0,688
4a	0,97	0,837	1,006	0,775	0,998	0,681	0,893	0,789	0,806	0,695
4b	0,997	0,871	1,021	0,81	0,974	0,596	0,818	0,704	0,717	0,686
5a	0,933	0,789	0,974	0,761	0,985	0,741	0,928	0,728	0,861	0,686
5b	0,975	0,843	1,029	0,79	0,972	0,657	0,852	0,711	0,758	0,698
6a	0,92	0,774	0,939	0,747	0,981	0,771	0,968	0,847	0,886	0,695
6b	0,968	0,838	0,963	0,78	0,962	0,677	0,886	0,783	0,782	0,716
7a	0,924	0,781	0,957	0,751	0,986	0,756	0,967	0,82	0,889	0,692
7b	0,965	0,831	0,971	0,781	0,963	0,677	0,872	0,747	0,789	0,716
8a	1,075	0,873	1,036	1,429	1,018	0,71	0,862	0,7	2,119	0,676
8b	1,137	0,929	1,058	1,549	0,99	0,635	0,775	0,65	1,735	0,682
9a	1,059	0,853	1	1,397	1,013	0,748	0,896	0,789	2,283	0,686
9b	1,119	0,916	1,024	1,507	0,985	0,66	0,816	0,719	1,842	0,692
10a	1,059	0,859	1,012	1,402	1,011	0,743	0,888	0,753	2,252	0,676
10b	1,123	0,917	1,036	1,512	0,993	0,653	0,799	0,705	1,827	0,699

Çizelge 5.12. Heteroatomların PM5 metoduyla sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları.

Molekül	F (-)					F(+)				
	O1	N2	O3	S / O4	N5	O1	N2	O3	S / O4	N5
2a	0,898	0,763	0,936	0,731	0,968	0,531	0,404	0,615	0,547	0,018
2b	0,894	0,761	0,93	0,732	0,989	0,521	0,401	0,595	0,548	0,01
3a	0,892	0,757	0,908	0,725	0,964	0,498	0,389	0,556	0,546	0,004
3b	0,883	0,75	0,898	0,719	0,963	0,525	0,411	0,676	0,596	0
4a	0,921	0,781	0,963	0,731	0,968	0,516	0,375	0,574	0,55	0,023
4b	0,888	0,76	0,949	0,735	0,989	0,506	0,381	0,569	0,538	0
5a	0,884	0,752	0,906	0,725	0,966	0,511	0,389	0,609	0,557	0,005
5b	0,888	0,753	0,927	0,723	0,988	0,525	0,403	0,715	0,577	0
6a	0,88	0,75	0,904	0,724	0,967	0,511	0,391	0,641	0,556	0,005
6b	0,888	0,756	0,907	0,723	0,987	0,51	0,383	0,614	0,553	0
7a	0,887	0,753	0,917	0,726	0,964	0,51	0,385	0,604	0,549	0,006
7b	0,883	0,751	0,922	0,721	0,972	0,51	0,384	0,592	0,551	0
8a	1,034	0,831	0,965	1,355	0,972	0,443	0,304	0,562	2,135	0,018
8b	1,028	0,822	0,956	1,356	0,991	0,45	0,304	0,566	2,165	0,001
9a	1,039	0,83	0,968	1,359	0,973	0,446	0,304	0,524	2,113	0,02
9b	1,031	0,828	0,956	1,35	0,979	0,455	0,309	0,552	2,147	0
10a	1,038	0,825	0,979	1,357	0,975	0,434	0,302	0,497	2,117	0,02
10b	1,028	0,825	0,971	1,352	0,98	0,438	0,305	0,498	2,171	0,004

6. TARTIŞMA

2-benzoksazolinon ve türevlerine üzerine yapılan bilgisayar hesaplamaları sonucuyla elde edilen veriler çizelgeler halinde verilmiş ve analjezik aktiviteleri arasındaki uyum incelenmiştir. Aralarındaki uyumu incelemek için de bu veriler ile analjezik aktiviteleri arasında grafikler çizilmiştir. Bileşiklerin analjezik aktiviteleri N. GÖKHAN ve arkadaşları (2004) tarafından hazırlanan çalışmada rapor edilmiştir. Analjezik aktiviteleri in vivo (canlı denekler kullanılarak laboratuvar ortamında) modifiye Koster testi kullanılarak elde edilmiş ve çizelge 6.1'deki gibi gösterilmiştir.



2a-10b

6-açıl-3-(2/4-piridiletil)-2-benzoksazolinon (veya benzotiyozolinon)

Çizelge 6.1. Bileşiklerin isimleri, yapıları ve analjezik aktivite yüzdeleri.

Bileşik	X	R ₁	R ₂	R ₃	%inh. 100 mg/kg	%inh. 50 mg/kg	%inh. 25 mg/kg
2a	O	H	2-Br	4-piridil	55,2	27,7	39,7
2b	O	H	2-Br	2-piridil	46,0	42,7	39,7
3a	O	Cl	2-Br	4-piridil	59,8	54,3	70,7
3b	O	Cl	2-Br	2-piridil	52,4	48,1	15,2
4a	O	H	4-Br	4-piridil	42,7	44,6	28,3
4b	O	H	4-Br	2-piridil	2,2	—	—
5a	O	Cl	2-F	4-piridil	9,2	—	—
5b	O	Cl	2-F	2-piridil	36,1	49,5	32,6
6a	O	Cl	3-F	4-piridil	11,9	—	—
6b	O	Cl	3-F	2-piridil	17,9	—	—
7a	O	Cl	4-F	4-piridil	50,5	30,7	38,6
7b	O	Cl	4-F	2-piridil	61,7	62,8	48,4
8a	S	H	2-F	4-piridil	36,1	50,0	20,6
8b	S	H	2-F	2-piridil	75,3	38,0	32,6
9a	S	H	3-F	4-piridil	41,6	40,2	33,7
9b	S	H	3-F	2-piridil	41,6	40,2	54,3
10a	S	H	4-F	4-piridil	57,6	69,6	54,3
10b	S	H	4-F	2-piridil	41,6	31,8	28,2
ASA					56,8		

Ref. Gökhan ve diğ. (2004)

2-Benzoksa(tiyozolinon türevlerinin yapıları ve analjezik aktiviteleri incelendiğinde, 6 konumundaki açıl grubunun etkisi (Close ve diğ., Erdoğan ve diğ.) tarafından da belirtilmiştir. 2-benzoksazolinonların analjezik aktivitelerinin düşük olduğu tespit edilmiş ancak daha sonra yapılan çalışmalarda benzoil grubunun aktiviteye etkisi ile bu bileşiklerin aspirinden bile daha aktif oldukları gözlenmiştir. Benzoil grubundaki F ve Br substitüsyonları da aktiviteyi arttıran diğer bir etkidir. F içeren bileşikler incelendiğinde, yapıya Cl atomu eklenmemişken özellikle orto pozisyonunda F bağlı ise analjezik aktivite değerleri yüksektir. Ancak yapıya eklenen Cl ile aktivite değerleri orto konumundaki ve meta konumundakilerde düşmüş, para konumunda ise çok fazla değişmemiştir. Br bağlı bileşiklerde ise (2a, 2b, 3a, 3b) 5 konumuna eklenen Cl atomu, aktiviteyi, H bağlı iken olduğu durumdan daha da arttırmıştır. Benzoil üzerindeki Br substitüsyonu para konumunda iken aktivitenin çok düşük olduğu görülmüştür.

Yapılarda genel olarak benzoil üzerindeki para konumundaki substitüsyonlardaki aktivite değerleri, orto konumundakine göre daha düşüktür.

Yapılarda 4-/2-piridil türevleri kullanılmıştır. Bunlar ,bileşik a'lar 4-piridil ve bileşik b'ler ise 2-piridil olanlardır. a grupları ve b gruplarının analjezik etkileri karşılaştırıldığında bir atomun çok fazla rol oynadığı gözlenmiştir. Bu da 5 konumunda yapıya eklenen Cl atomudur. Cl atomunun bağlı olduğu bileşiklerde 2-piridil içeren yapılar daha iyi bir etki gösterirken, H atomunun bağlı olduğu bileşiklerde ise 4-piridil içeren yapılar daha aktiftir. Bileşiklerin hepsinde yapıya 5 konumunda eklenen Cl atomu, 2-piridil türevlerinde aktiviteyi arttırmış, 4-piridil türevlerinde ise düşürmüştür.

QSAR çalışmalarında daha önceden de belirtildiği gibi nicel yapı ve aktivite arasındaki ilişki çeşitli parametrelerle tanımlanmıştır. Burada bir ilaç molekülünün aktif kısmının bir bağlanma yüzeyindeki etkisinin, ilaç-reseptör reaksiyonundaki ΔG ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kubinyi, 1993). Her bileşiğin aynı reseptör vasıtasıyla metabolizma da yer aldığı düşünülürse ilaç-reseptör reaksiyonundaki ΔG ile bileşiklerin ΔG_f (oluşum) değerleri arasında bir bağlantı vardır diyebiliriz. Buna göre biz de

çalışmamızda her bir molekülün ΔG_f (oluşum) değerleri ile aktivite değerleri arasındaki uyumu inceledik. ΔG_f değerleri AM1, PM3 ve PM5 metotları ile gaz ve sıvı faz olmak üzere ayrı ayrı elde edilmiştir. Bulunan değerlerden 3 farklı doz için birtakım bileşikler göz ardı edilmiştir. 100 mg/kg doz için değerler grafikler halinde gösterilmiştir. Ancak 50 ve 25 mg/kg dozlardaki aktivite değerleri için çizilen grafiklerin R^2 değerleri çizelge.6.2. ve çizelge.6.3' de gösterilmiştir.

ΔG_f değerleri ile analjezik aktiviteleri arasındaki uyum incelenirken çeşitli bileşikler göz ardı edilmiştir. Bunlar çizelgeler halinde belirtilmiştir.

Çizelge.6.2. İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı hesaplanan ΔG_f değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin denklemleri ve R^2 değerleri.

GAZ FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -0,0421x + 42,332$ $R^2 = 0,0052$	$y = -0,0518x + 40,554$ $R^2 = 0,0135$	$y = -0,0616x + 39,45$ $R^2 = 0,0192$
25 mg/kg	$y = -0,1495x + 31,191$ $R^2 = 0,0474$	$y = -0,0836x + 32,221$ $R^2 = 0,0252$	$y = -0,0496x + 34,409$ $R^2 = 0,0089$
SIVI FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -0,094x + 37,818$ $R^2 = 0,0231$	$y = -0,0982x + 35,323$ $R^2 = 0,0307$	$y = -0,0887x + 34,828$ $R^2 = 0,0234$
25 mg/kg	$y = -0,0615x + 34,075$ $R^2 = 0,0071$	$y = -0,0458x + 34,141$ $R^2 = 0,0048$	$y = -0,0439x + 33,632$ $R^2 = 0,0041$

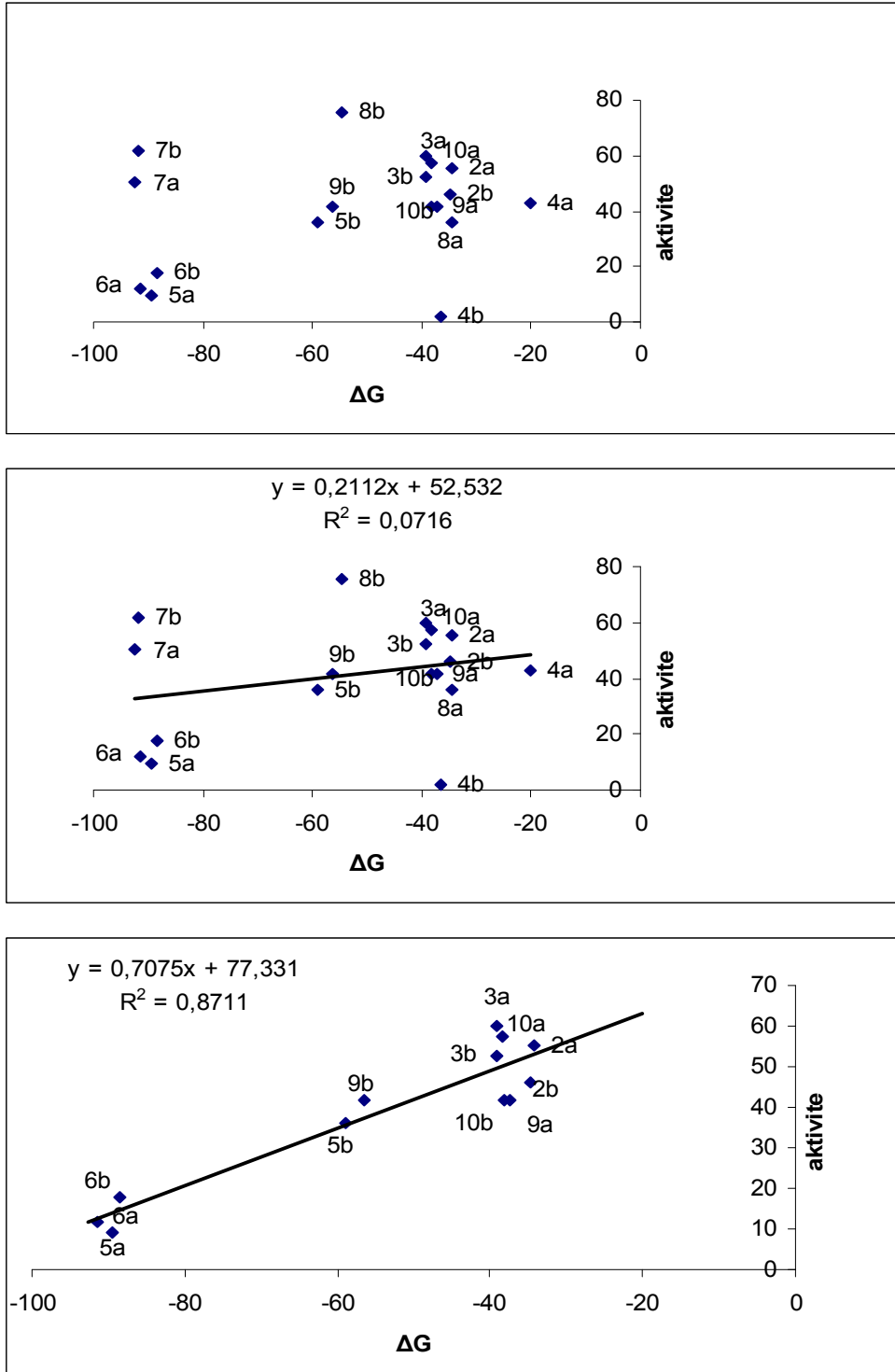
Çizelge.6.3. İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı fazda ΔG_f değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin göz ardı edilen bileşiklerle R^2 değerleri.

GAZ FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -0,6029x + 8,1241$ $R^2 = 0,9453$	$y = -0,4296x + 11,276$ $R^2 = 0,8891$	$y = -0,3926x + 12,914$ $R^2 = 0,8488$
25 mg/kg	$y = -0,2708x + 20,387$ $R^2 = 0,8087$	$y = -1,0218x - 23,149$ $R^2 = 0,836$	$y = -0,2464x + 15,221$ $R^2 = 0,8965$
SIVI FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -0,6184x - 6,4046$ $R^2 = 0,8885$	$y = -0,5689x - 12,335$ $R^2 = 0,8929$	$y = -0,6091x - 25,814$ $R^2 = 0,8961$
25 mg/kg	$y = -0,4297x - 0,3906$ $R^2 = 0,81$	$y = -0,3435x + 2,9179$ $R^2 = 0,9096$	$y = -0,5244x - 27,813$ $R^2 = 0,8274$

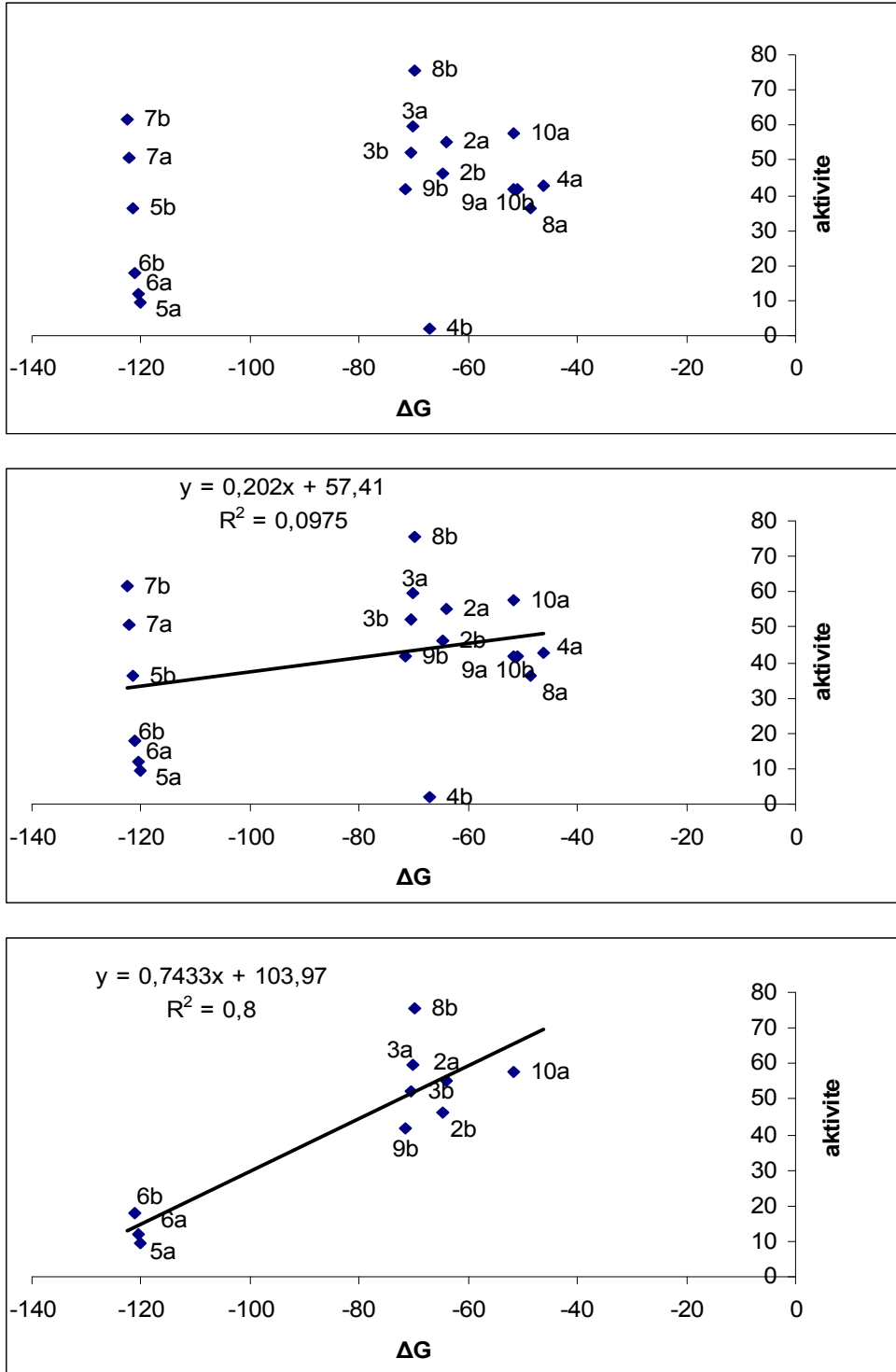
Çizelge.6.4. ΔG_f değerleri ile analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait çizilen grafiklerde göz ardı edilen bileşikler.

	AM1(gaz)	PM3(gaz)	PM5(gaz)
100 mg/kg	4a, 4b, 7a, 7b, 8a, 8b	4a, 4b, 5b, 7a, 7b, 8a, 9a, 10b	3a, 4a, 4b, 5b, 7a, 7b, 8a, 8b
50 mg/kg	2a, 3a, 3b, 4a, 7a, 10a, 8a	2a, 3a, 4a, 5b, 7a, 8a, 10a	2a, 3a, 4a, 5b, 7a, 8a, 8b, 10a
25 mg/kg	2a, 2b, 3a, 3b, 7a, 8a, 9b, 10a	3a, 3b, 5b, 7a, 7b, 8b, 10a	2a, 2b, 3a, 3b, 5b, 7a, 8a, 9b, 10a
	AM1(sıvı)	PM3(sıvı)	PM5(sıvı)
100 mg/kg	4b, 7a, 7b, 8a, 10a	4b, 5b, 7a, 7b, 8b	4b, 5b, 7a, 7b, 8b
50 mg/kg	2b, 3a, 3b, 4a, 7a, 8a, 10a	2b, 3a, 3b, 4a, 5b, 7a, 8a, 10a	2b, 3a, 3b, 4a, 5b, 7a, 8a, 10a
25 mg/kg	2a, 2b, 3a, 4a, 5b, 8a, 9b, 10a	2a, 2b, 3a, 3b, 5b, 7a, 8a, 9b, 10a	2a, 2b, 3a, 5b, 7a, 8b, 9a, 9b, 10a

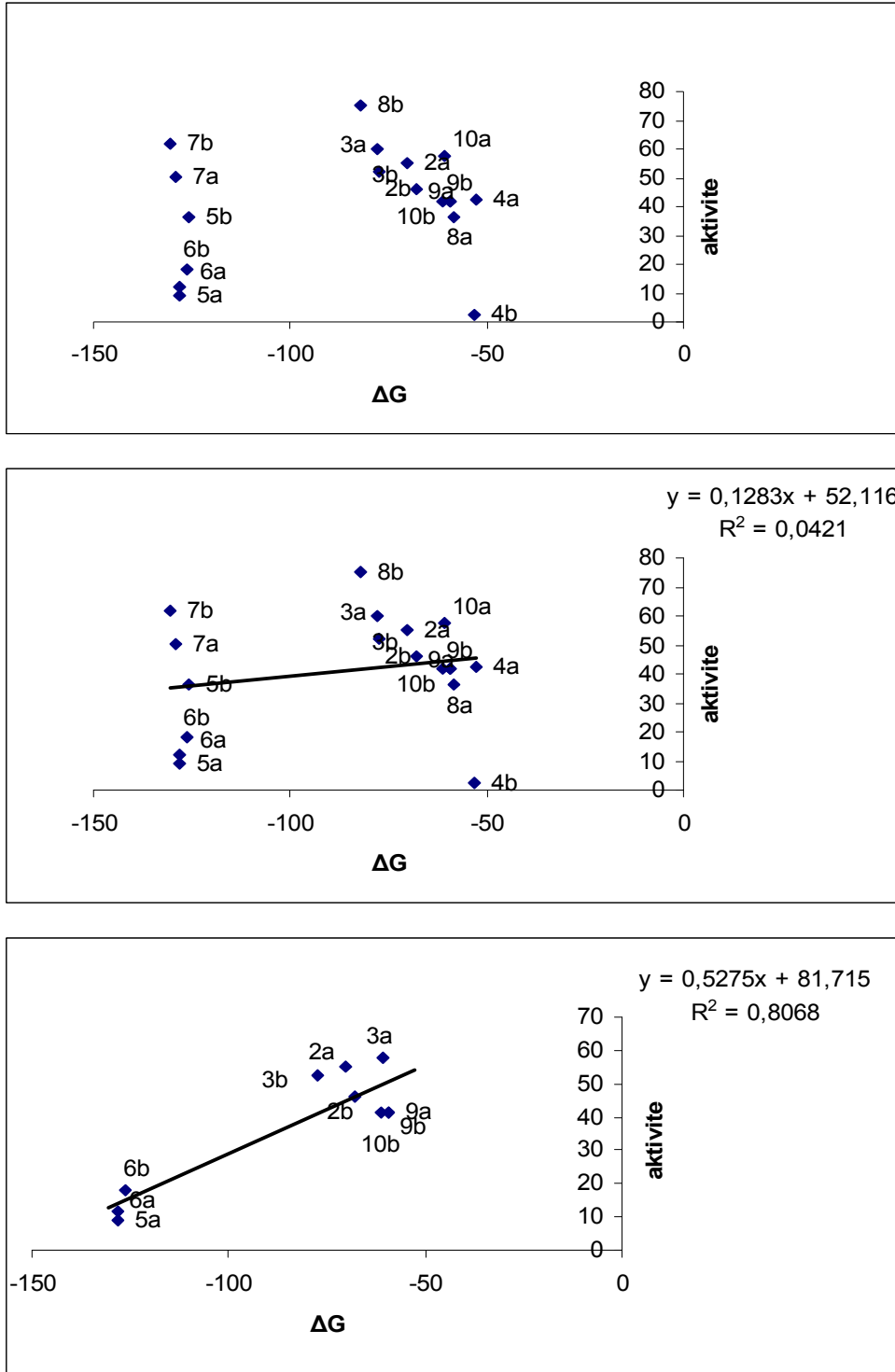
İncelenen 2-benzoksazolinon ve 2-benzotiyozolinon türevlerinin ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozdaki analjezik aktiviteleri arasında, birkaç bileşik dışında, bir uyum gözlenmiştir. Uyumu bozan bileşiklerin tablo da görüldüğü gibi her metotta hemen hemen aynı bileşikler olduğu saptanmıştır. Bu bileşikler yapı olarak incelendiğinde, 2-benzoksazolinon ana yapısına bağlı benzoil grubundaki para konumunda bağlı Br ve F substitüentlerinin hesaplamalarda sapmalara neden olduğu görülmüştür. 2-benzotiyozolinon ana yapısına bağlı benzoil grubundaki orto konumundaki F substitüentleri aynı şekilde bir sapma göstermiştir. Bileşiklerin 25 ve 50 mg/kg dozundaki analjezik aktiviteleri ise hem 100 mg/kg dozundaki aktiviteyle hem de kendi aralarında aktivite değerleri ile uyumlu olmadığından ΔG_f değerleri ile de bir uyum sağlanamamıştır.



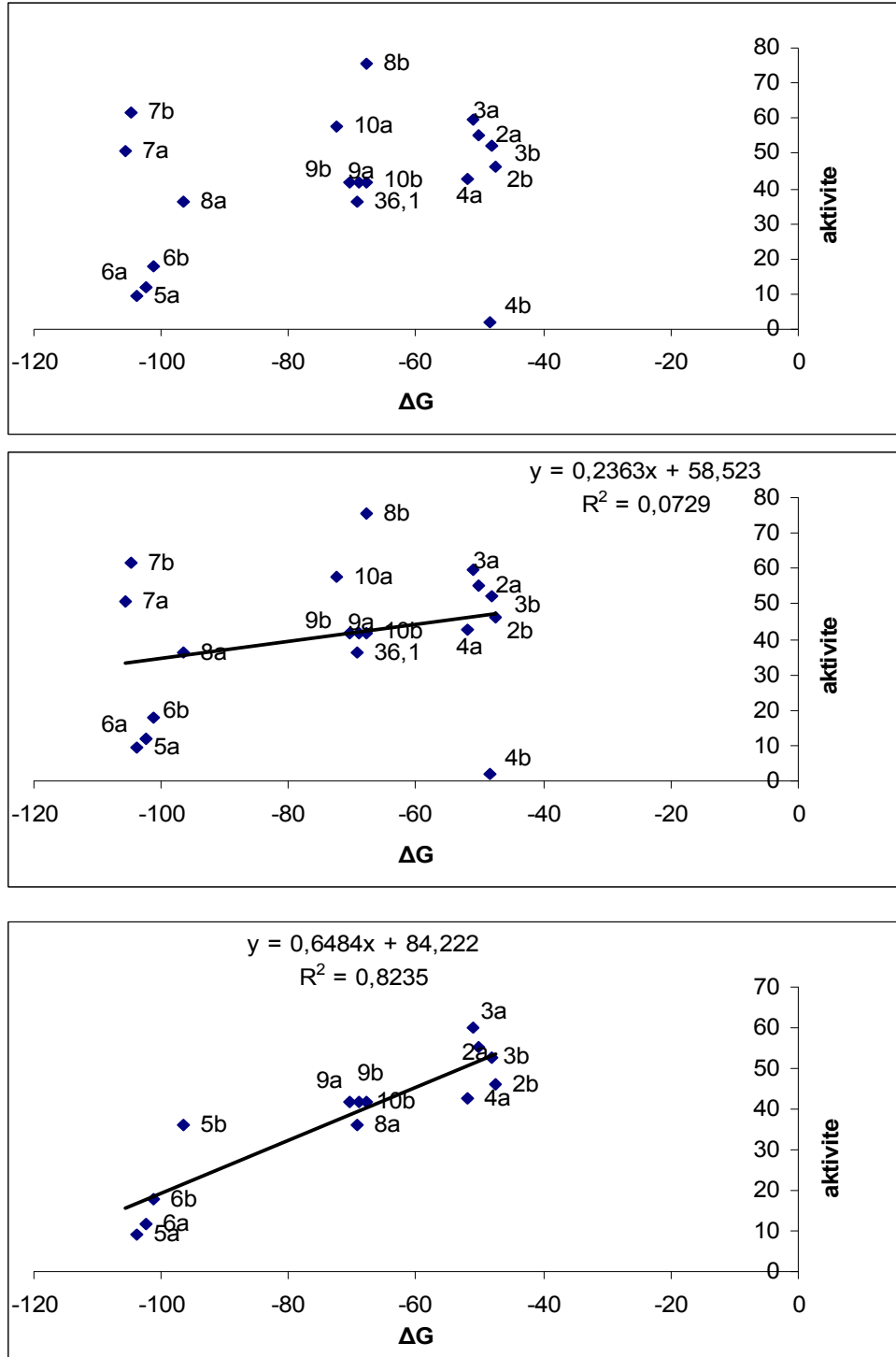
Şekil 6.1. AM1 gaz fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



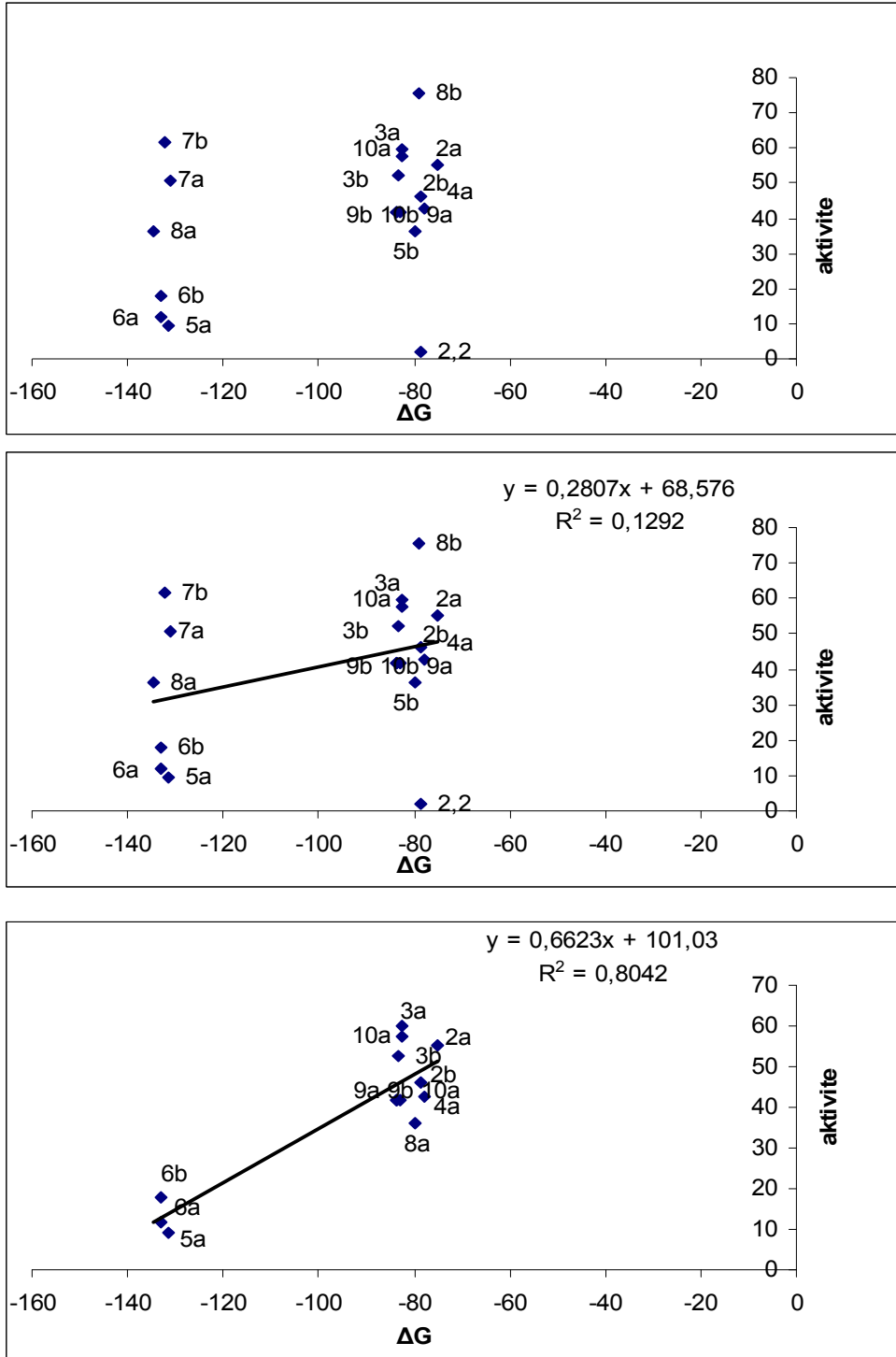
Şekil 6.2. PM3 gaz fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktiviteilerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



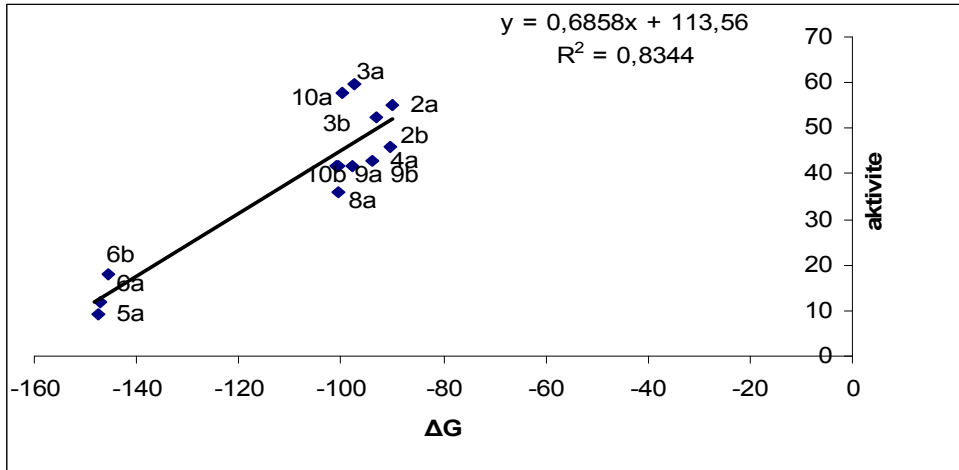
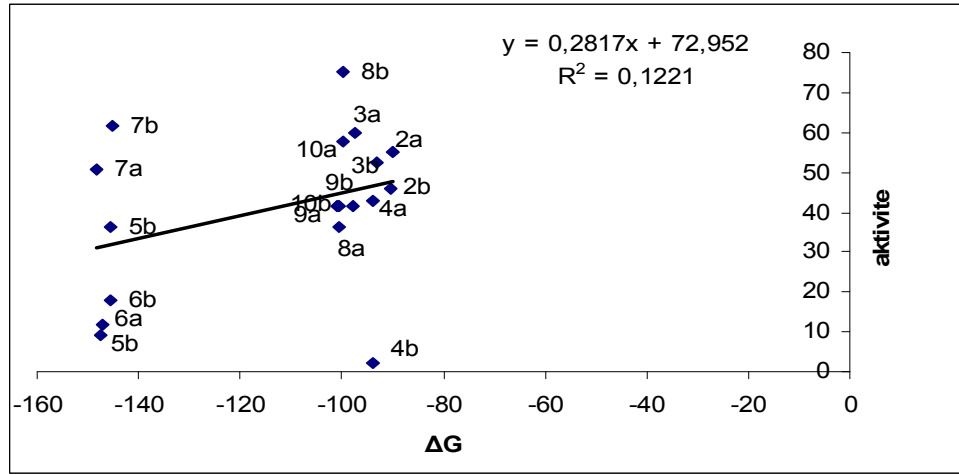
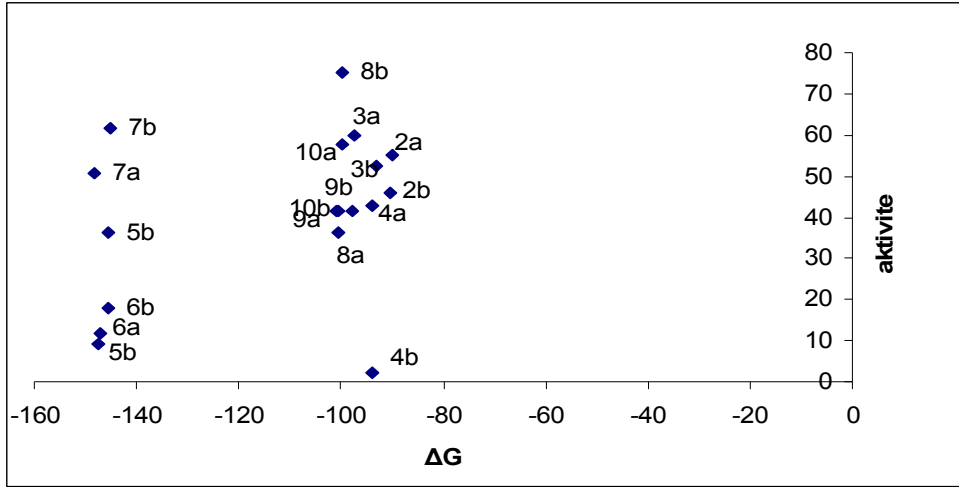
Şekil 6.3. PM5 gaz fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil 6.4. AM1 sıvı fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil 6.5. PM3 sıvı fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil 6.6. PM5 sıvı fazda hesaplanan ΔG_f değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.

E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri arasındaki fark nükleofilik değerlerini vermektedir. Bileşiklerin nükleofilik değerleri AM1, PM3 ve PM5 metotları kullanılarak gaz ve sıvı fazda elde edilmiş ve analjezik aktiviteleri arasındaki ilişki de grafikler halinde gösterilmiştir. Ancak 50 ve 25 mg/kg dozlardaki grafikler ise tablo halinde gösterilmiştir.

Elektrofiller elektron alabilecek düşük enerjili LUMO'ya, nükleofiller de elektron verebilecek yüksek enerjili HOMO'ya sahip moleküllerdir. Yani bir elektrofil yüksek enerjili HOMO'ya sahip bileşiğe saldırırken, bir nükleofil ise düşük enerjili LUMO'ya sahip bileşiği seçer. Her iki enerji düzeyi arasındaki fark olan nükleofilik kavramı ise yapının kararlılığı hakkında bilgiyi ortaya koyar. Yüksek HOMO-LUMO aralığı, kimyasal reaksiyonlarda molekülün reaktivite bakımından yüksek kararlılığını belirtir. nükleofilik değerleri asit, baz kavramları için de bilgiler verir. Örneğin; bir bileşiğin HOMO ve LUMO enerji düzeyleri arasındaki fark büyükse kuvvetli asit/baz, küçükse zayıf asit/baz özellik gösterdiği belirtilir.

—LUMO		
		—LUMO
		—HOMO
—HOMO		
Kuvvetli		Zayıf

Çizelge.6.5. İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı fazda nükleofilik (n) değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin denklemleri ve R^2 değerleri.

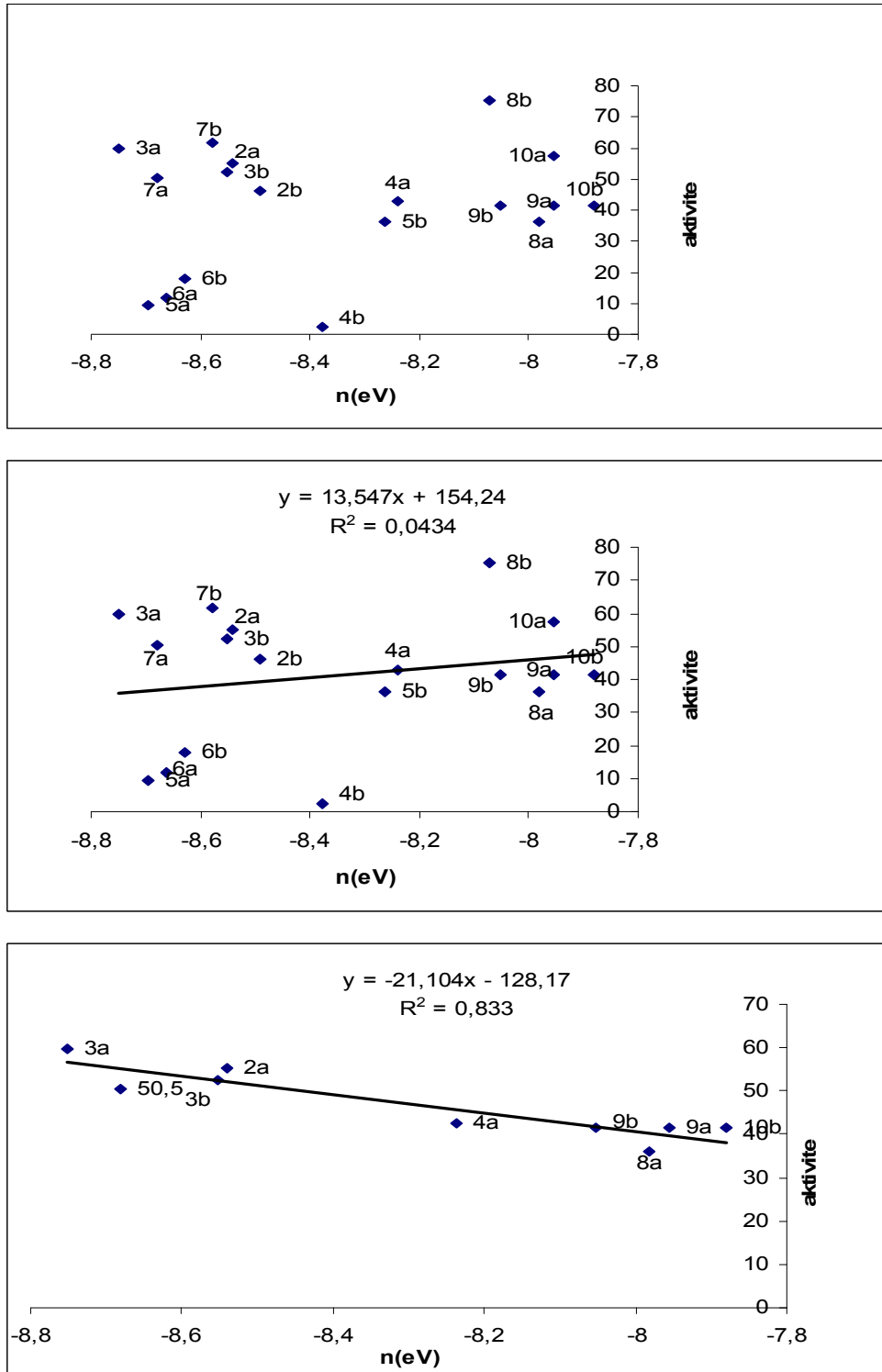
GAZ FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -2,2583x + 25,64$ $R^2 = 0,0031$	$y = -1,8184x + 29,116$ $R^2 = 0,0017$	$y = -1,5148x + 32,182$ $R^2 = 0,0009$
25 mg/kg	$y = -13,52x - 73,661$ $R^2 = 0,0792$	$y = -10,288x - 47,848$ $R^2 = 0,0397$	$y = -10,62x - 46,958$ $R^2 = 0,0314$
SIVI FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -6,8054x - 12,709$ $R^2 = 0,0218$	$y = -9,2106x - 34,33$ $R^2 = 0,0131$	$y = -9,918x - 36,51$ $R^2 = 0,0153$
25 mg/kg	$y = -11,866x - 61,139$ $R^2 = 0,0475$	$y = 3,2977x + 66,52$ $R^2 = 0,0012$	$y = -26,498x - 177,68$ $R^2 = 0,0786$

Çizelge.6.6. İncelenen bileşiklerin gaz ve sıvı fazda nükleofilik (n) değerleri ile 50 mg/kg ve 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin göz ardı edilen bileşiklerle R^2 değerleri.

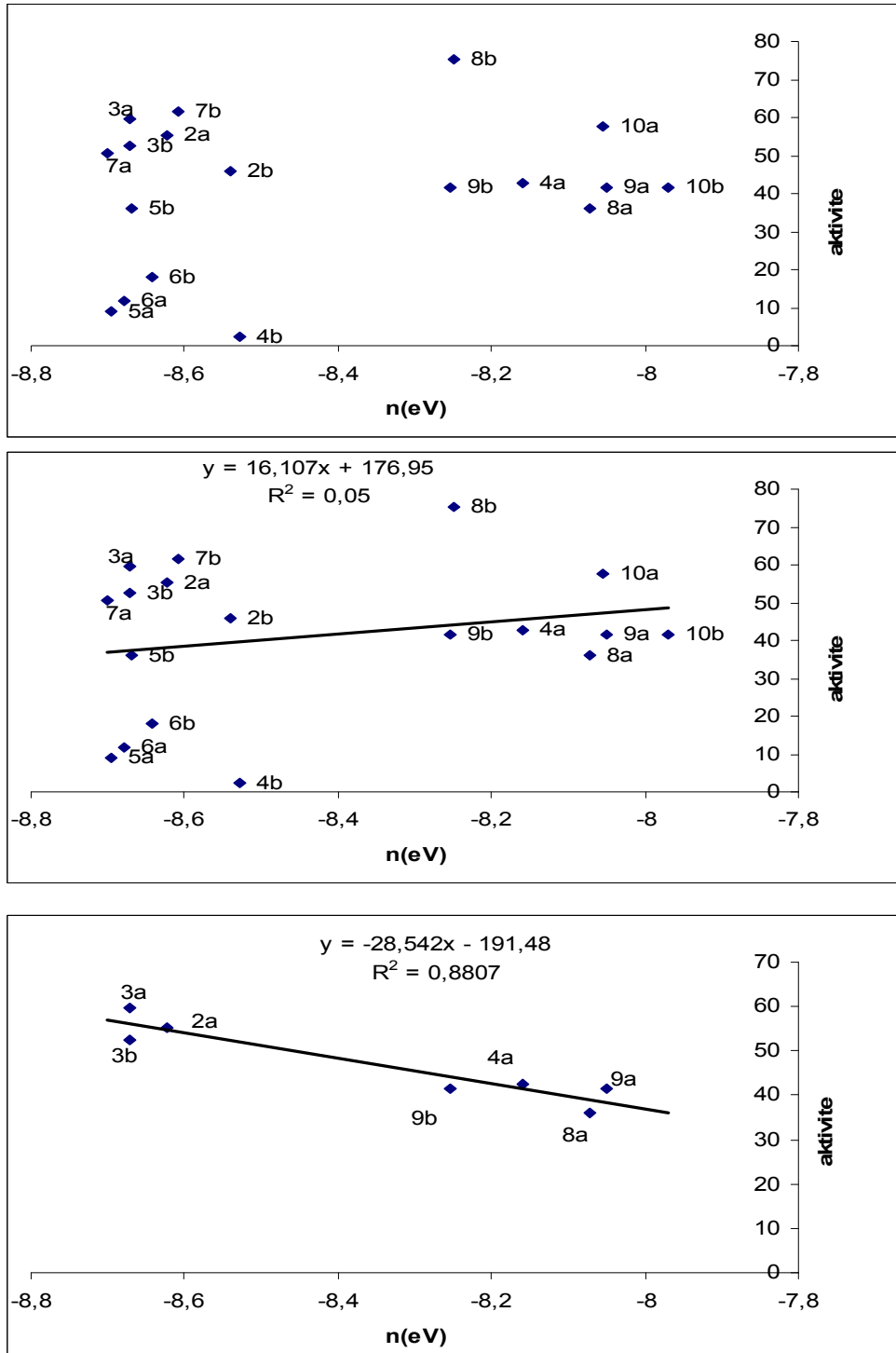
GAZ FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -23,548x - 152,05$ $R^2 = 0,7732$	$y = -27,592x - 189,41$ $R^2 = 0,9104$	$y = -33,439x - 229,23$ $R^2 = 0,9362$
25 mg/kg	$y = -44,445x - 332,17$ $R^2 = 0,7481$	$y = -62,898x - 487,24$ $R^2 = 0,8086$	$y = -63,654x - 472,79$ $R^2 = 0,8318$
SIVI FAZ			
	AM1	PM3	PM5
50 mg/kg	$y = -26,025x - 175,74$ $R^2 = 0,8632$	$y = -21,189x - 137,57$ $R^2 = 0,836$	$y = -43,759x - 314,25$ $R^2 = 0,8042$
25 mg/kg	$y = -57,326x - 444,39$ $R^2 = 0,7947$	$y = -137,45x - 1131,6$ $R^2 = 0,8179$	$y = -83,317x - 638,54$ $R^2 = 0,8269$

Çizelge.6.7. Gaz ve sıvı fazda incelenen (n) nükleofillik değerleri ile analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait çizilen grafiklerde göz ardı edilen bileşikler.

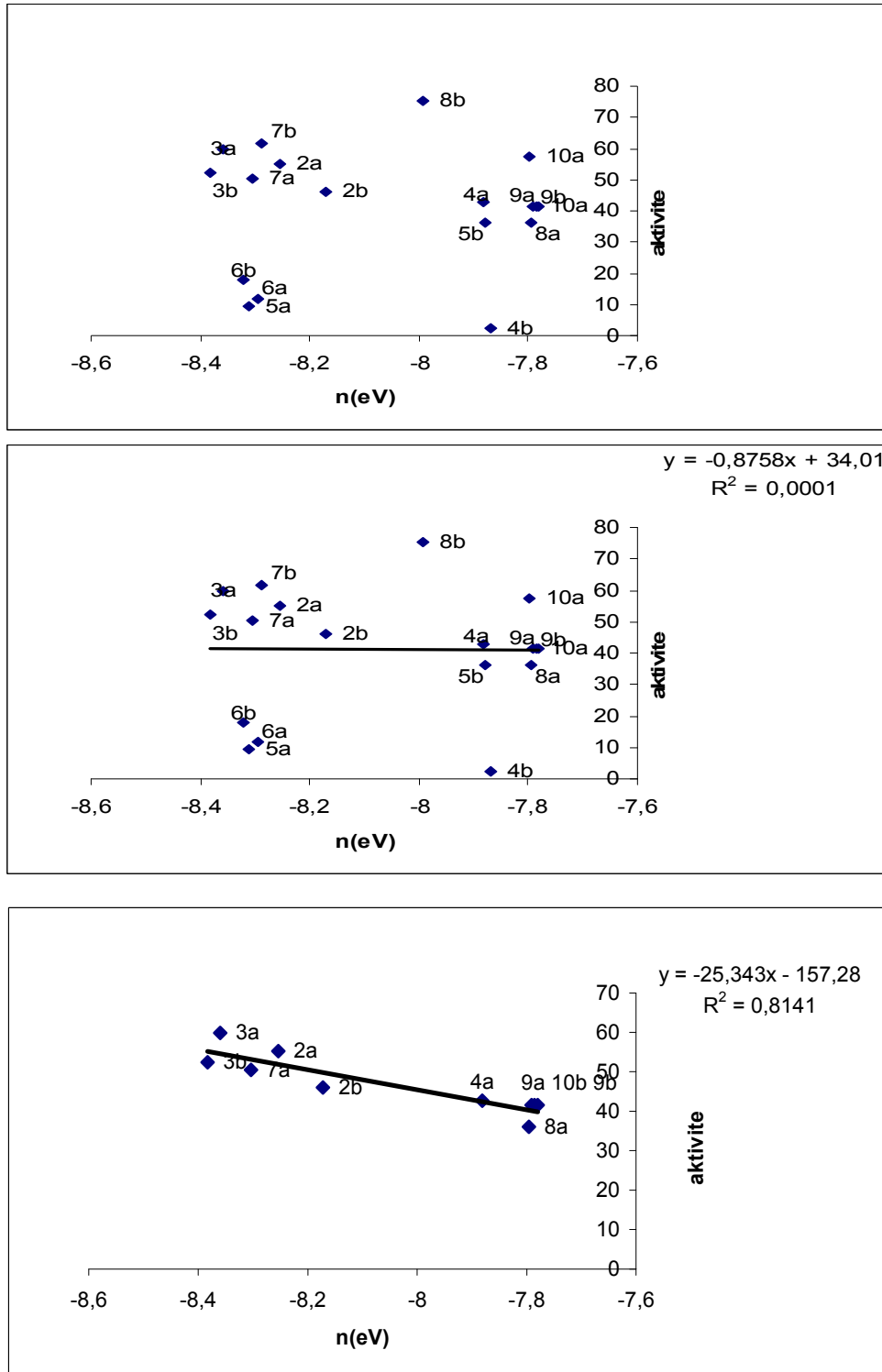
	AM1(gaz)	PM3(gaz)	PM5(gaz)
100 mg/kg	4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a	4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a, 10b	4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a
50 mg/kg	2a, 5b, 7a, 7b, 8a, 10a	2a, 4a, 7a, 7b, 8a, 10a	2a, 4a, 5b, 7a, 7b, 8a, 9b, 10a
25 mg/kg	3b, 4a, 7a, 8b, 9a, 9b, 10a	2a, 3b, 5b, 7a, 9a, 9b, 10a, 10b	2a, 3b, 7a, 9a, 9b, 10a
	AM1(sıvı)	PM3(sıvı)	PM5(sıvı)
100 mg/kg	4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a	3a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a	4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a
50 mg/kg	2a, 5b, 7a, 7b, 8a, 10a	2a, 3a, 4b, 7a, 7b, 8a, 9a, 10a, 10b	2a, 5b, 7a, 7b, 8a, 10a
25 mg/kg	3b, 4a, 5b, 7a, 8b, 9a, 9b, 10a	2a, 3b, 5b, 7a, 8b, 9a, 9b, 10a	3b, 4a, 5b, 7a, 9b, 10a,



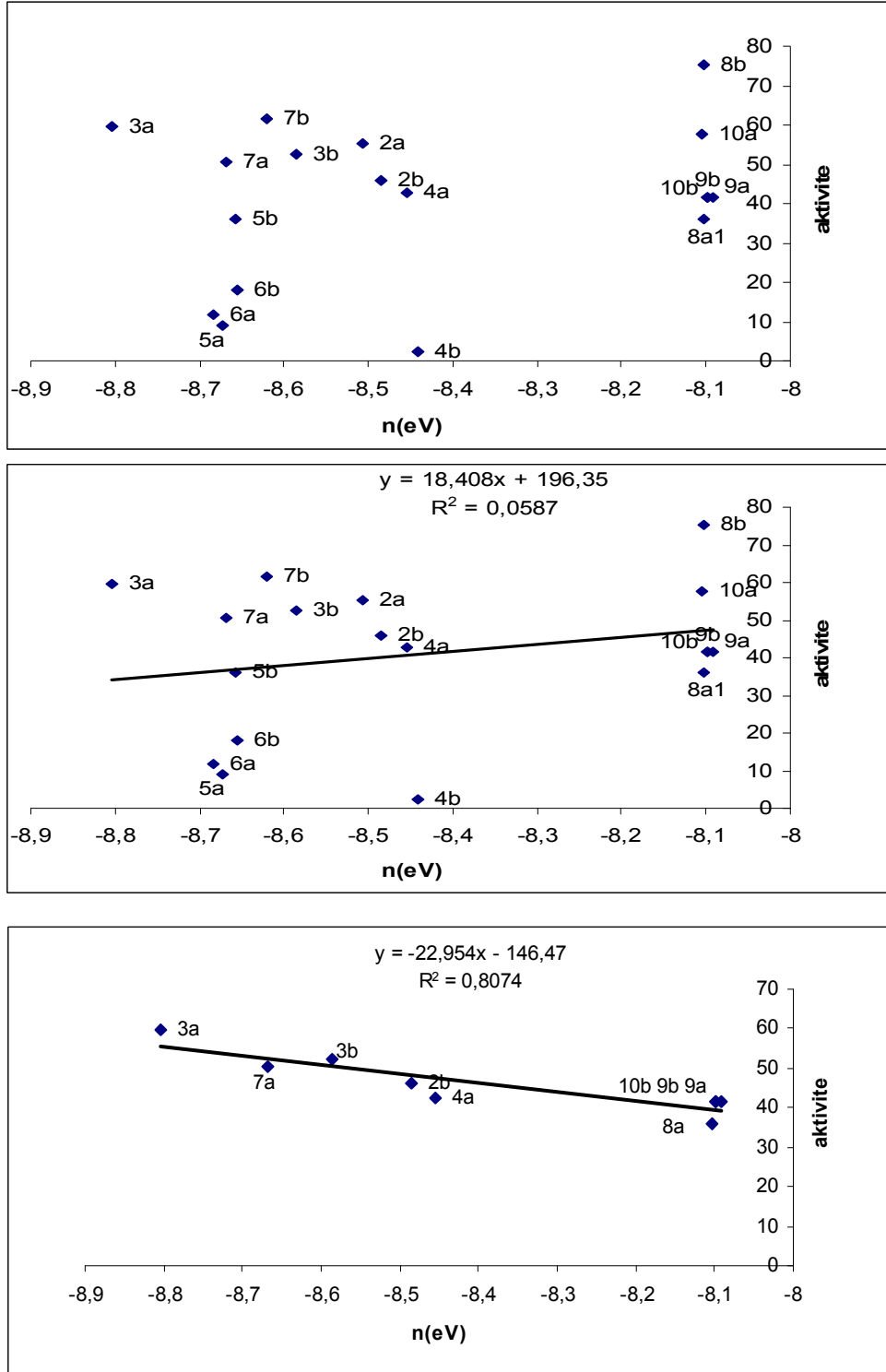
Şekil 6.7. AM1 gaz fazda hesaplanan nükleofillik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



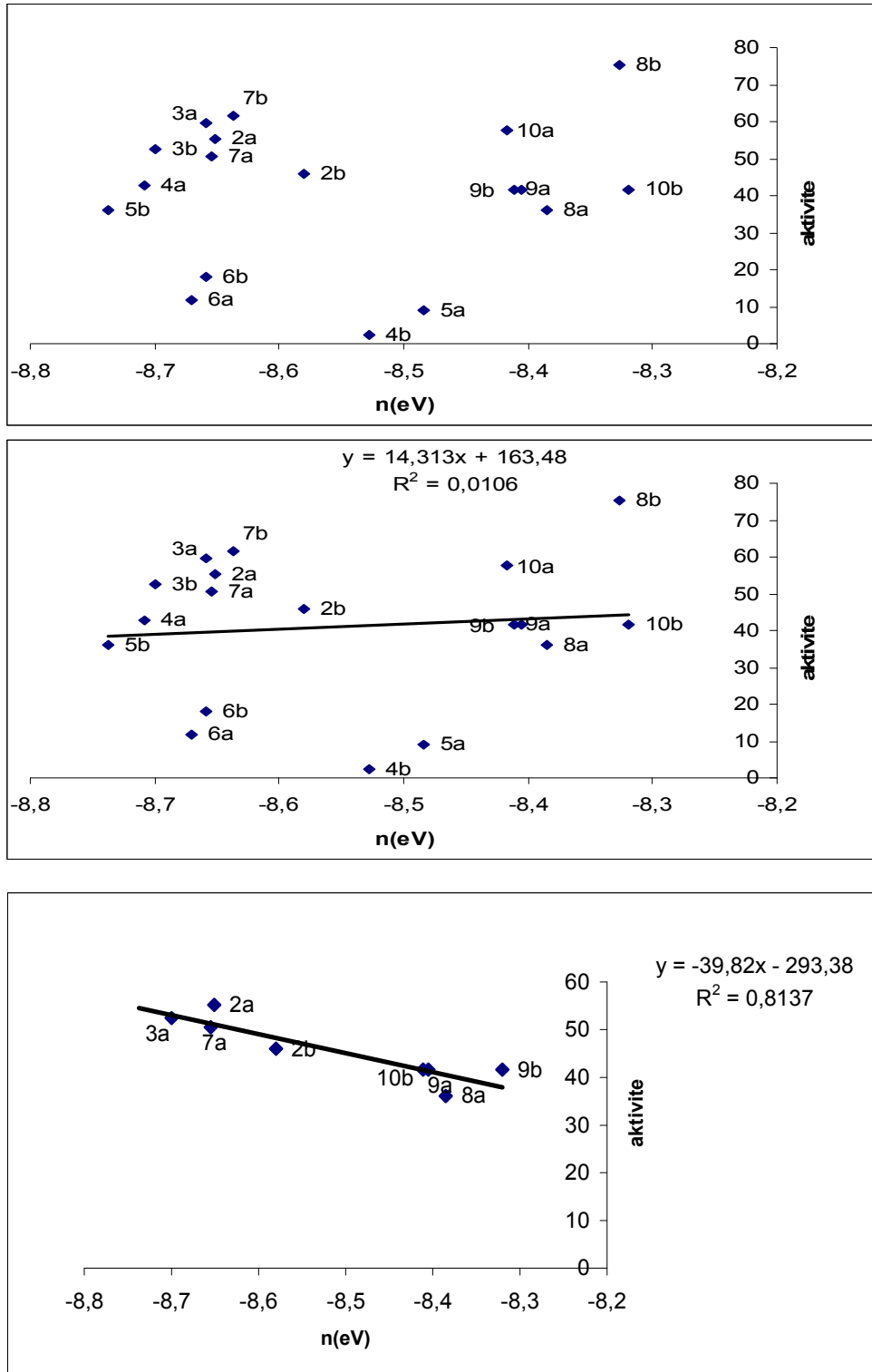
Şekil 6.8. PM3 gaz fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



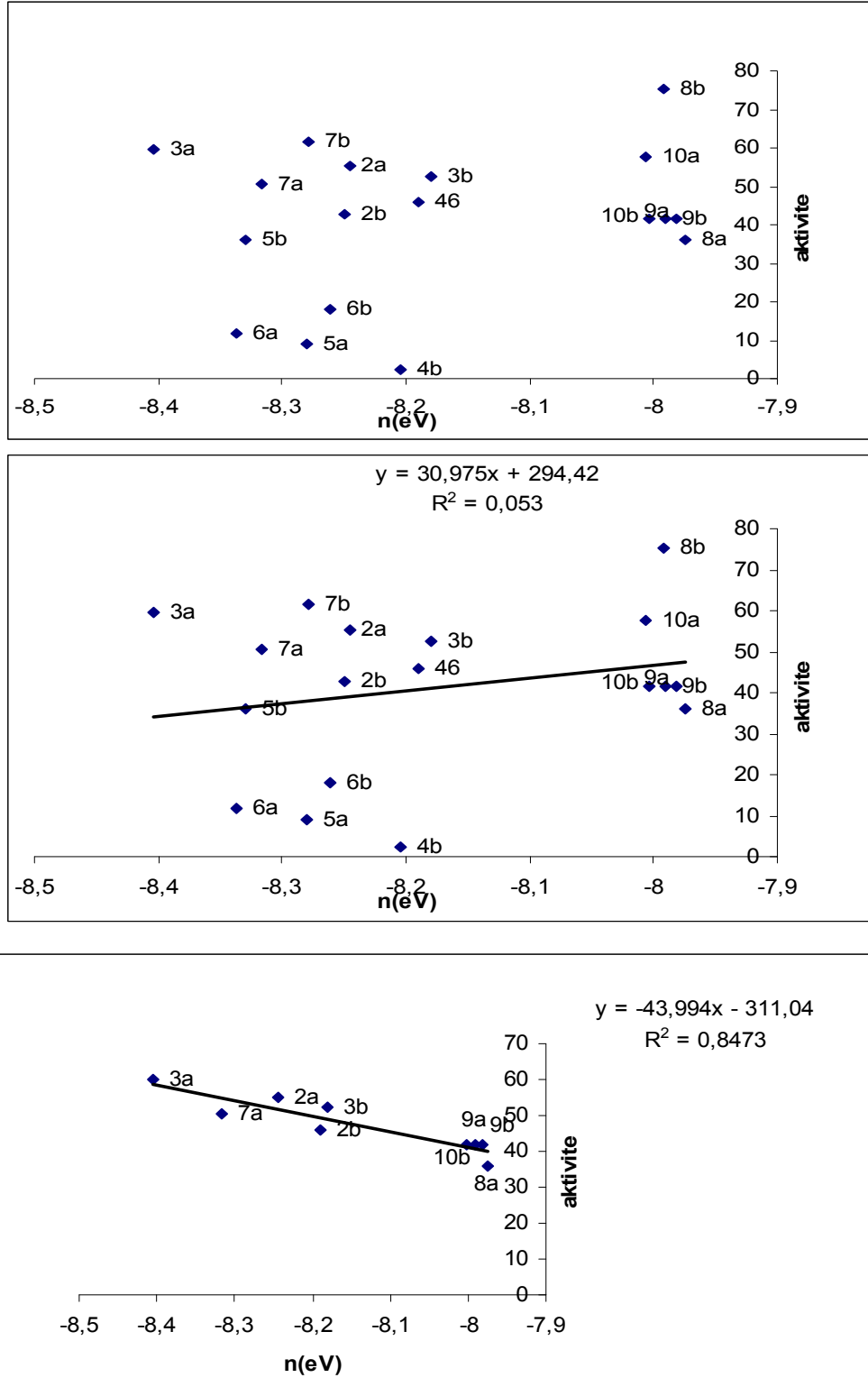
Şekil 6.9. PM5 gaz fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil 6.10. AM1 sıvı fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil 6.11. PM3 sıvı fazda hesaplanan nükleofillik değerleri ile 100mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.

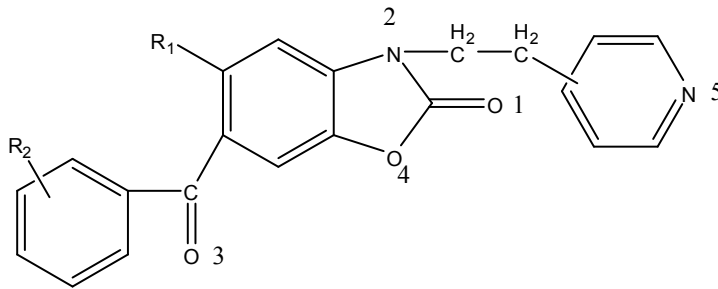


Şekil 6.12. PM5 sıvı fazda hesaplanan nükleofilik değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.

Çalışmamızda bileşikleri oluşturan atomların, elektrofile ve nükleofile karşı olan duyarlılıkları da incelenmiştir. F(-) ve F(+) değerleri, AM1, PM3 ve PM5 metotları kullanılarak gaz ve sıvı fazda elde edilmiş ve analjezik aktiviteleri ile arasındaki ilişki de grafiklerle incelenmiştir. Çizilen tüm grafikleri göstermek fazla yer kapladığından, burada sadece eğim denklemi (R^2) değerleri gösterilmiştir. Aralarında uyum gözlenen atomlara ait grafikler de şekillerde gösterilmiştir.

Hesaplanan bu değerler doğrultusunda, elektrofilin veya nükleofilin hangi atom üzerinden reaksiyona gireceği hakkında bilgi edinebiliriz. Bu şekilde, oluşacak reaksiyonda hangi atomun etkili olduğunu öğrenebiliriz.

Hesaplanan F(-) ve F(+) değerleri ile analjezik aktivite arasında bir uyum olup olmadığı incelenmiş ve 6 konumundaki açıl Oksijenin elektrofile olan duyarlılığı aktivite ile bir uyum oluşturmuştur. Bu bize O3 numaralandırılmasıyla gösterilen bu atomun, elektrofil özelliği gösteren bir reseptör ile gerçekleşen bir reaksiyonun olabileceği hakkında bilgi vermiştir. Aynı şekilde hesaplanan F(-) değerlerinde de 3 konumundaki Azot atomu, yani 2 numaralı N atomu ile analjezik aktivite arasında bir uyuma rastlanmıştır.



Şekil.6.13. 6-Acyl-3-(2 / 4-piridiletıl)-2-benzoksazolinon (veya benzotiyazolinon) ve türevlerinin heteroatom numaraları.

Çizelge.6.8. Heteroatomların gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R² değerleri.

F(-)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0004	0,072	0,1064
N2	0,0613	0,0543	0,0886
O3	0,0255	0,0833	0,0873
O4	0,0119	0,0049	0,0047
S4	0,047	0,111	0,1704
N5	0,1242	0,0299	0,0918

F(+)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0439	0,0641	0,0112
N2	0,0071	0,0343	0,0496
O3	0,1622	0,0717	0,1029
O4	0,0105	0,0013	0,0616
S4	0,162	0,1407	0,1156
N5	0,088	0,0912	0,0361

Çizelge.6.9. Heteroatomların gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 50 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R² değerleri.

F(-)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0608	0,0094	0,0176
N2	0,0124	0,0119	0,0123
O3	0,0002	0,0012	0,0177
O4	0,0182	0,0076	0,0285
S4	0,047	0,1788	0,2127
N5	0,0079	0,0287	0,0156
F(+)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0003	0,0006	0,0083
N2	0,0073	0,0026	0,0162
O3	0,0103	3E-05	0,0117
O4	0,007	0,0068	0,0262
S4	0,2058	0,2199	0,2029
N5	0,0115	1E-06	0,0108

Çizelge.6.10. Heteroatomların gaz fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R² değerleri.

F(-)	AM1	PM3	PM5
O1	0,011	0,0317	0,0283
N2	0,1407	0,0312	0,0534
O3	0,0024	0,1133	0,1133
O4	0,2176	0,1343	0,1936
S4	0,0507	9E-05	0,0055
N5	0,0003	0,0282	0,0262

F(+)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0042	3E-06	0,0648
N2	0,1786	0,0081	0,1467
O3	0,0076	0,0044	9E-06
O4	0,3246	0,1052	0,2246
S4	0,0041	0,0063	0,0073
N5	0,0226	0,0064	8E-05

Çizelge.6.11. Heteroatomların sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R² değerleri.

F(-)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0875	0,1122	0,0962
N2	0,0927	0,0976	0,0803
O3	0,04	0,0419	0,0486
O4	0,0124	0,0346	0,0499
S4	0,0223	0,749	0,0888
N5	0,0018	0,0328	0,0111

F(+)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0959	0,0783	0,0544
N2	0,104	0,0754	0,0547
O3	0,0903	0,0011	0,0433
O4	0,0123	0,0086	0,0867
S4	0,0152	0,0058	0,0616
N5	0,0014	0,042	0,026

Çizelge 6.12. Heteroatomların sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 50 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R² değerleri.

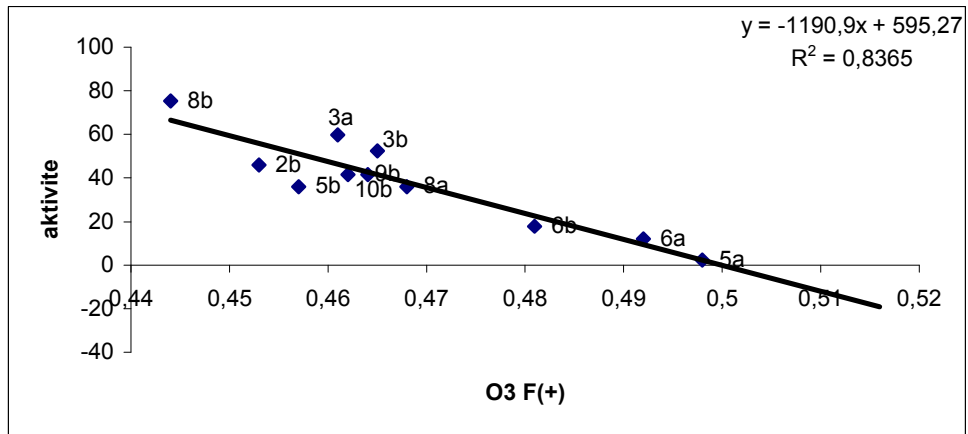
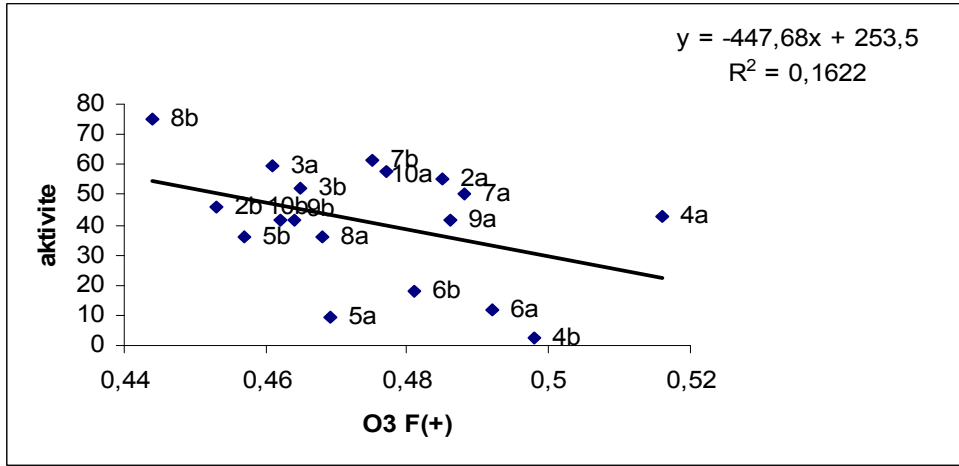
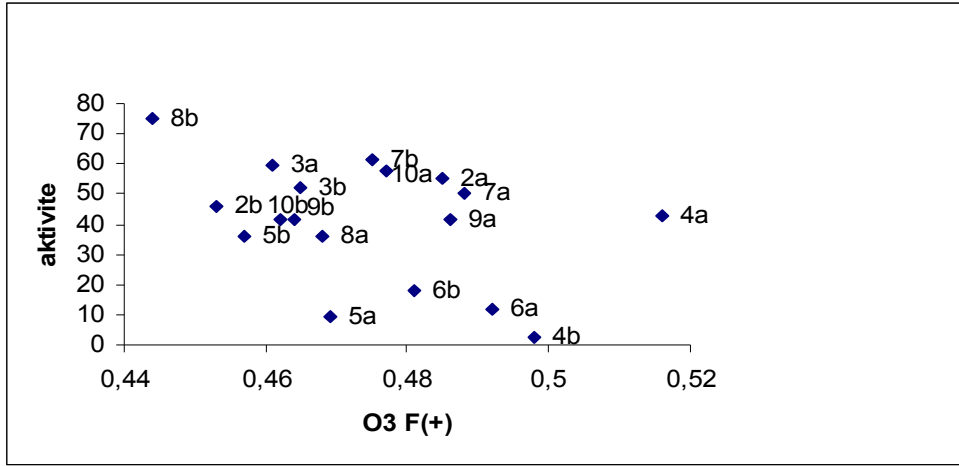
F(-)	AM1	PM3	PM5
O1	0,01	0,0062	0,0057
N2	0,0349	0,0145	0,0111
O3	0,0123	0,0127	0,0044
O4	0,1513	0,0387	0,3471
S4	0,0642	0,0706	0,0393
N5	0,0166	0,0089	0,0022
F(+)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0116	0,0026	0,002
N2	0,0195	0,0085	0,001
O3	0,0011	0,011	0,0001
O4	0,0799	0,2241	0,0438
S4	0,2561	0,4088	0,2156
N5	0,1547	0,014	0,0024

Çizelge.6.13. Heteroatomların sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 25 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerin R² değerleri.

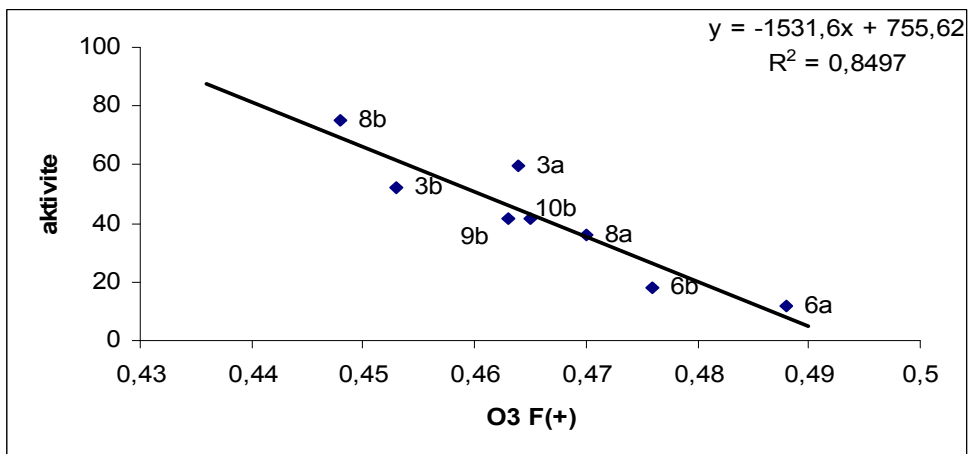
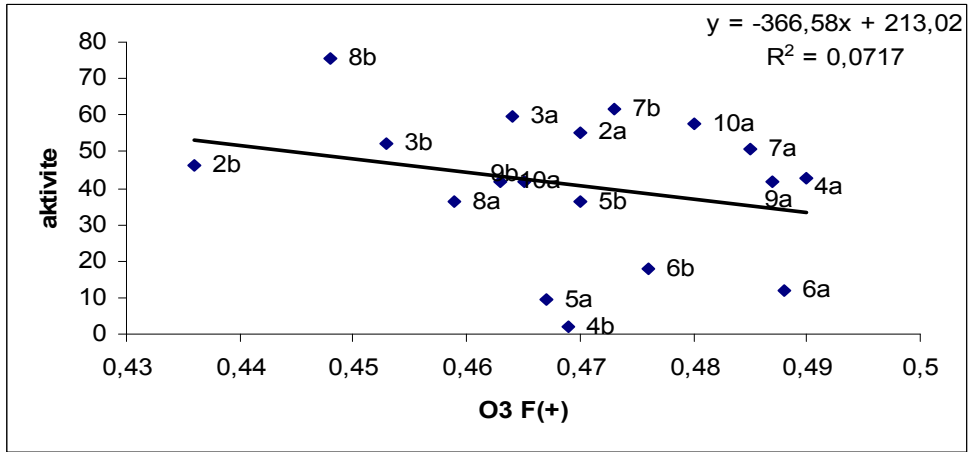
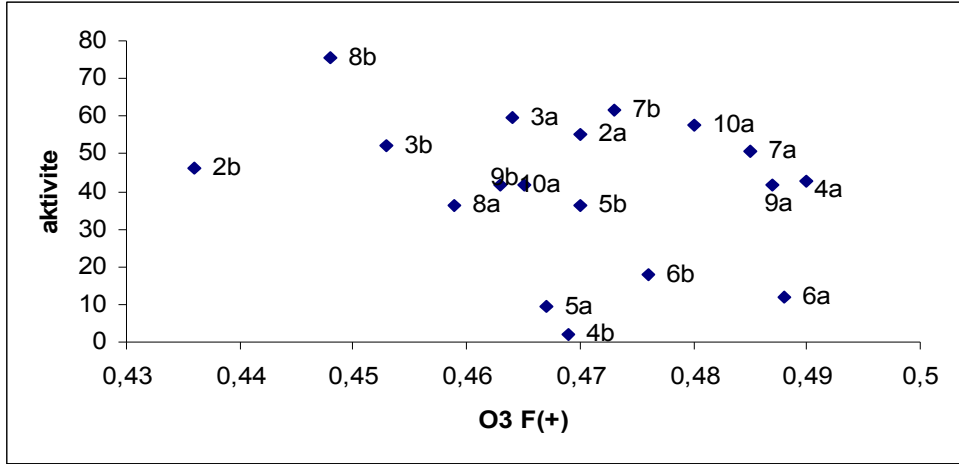
F(-)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0032	0,0049	0,0048
N2	0,0077	0,0101	0,0078
O3	0,024	0,0327	0,0114
O4	0,0144	0,2098	0,0122
S4	0,0009	0,0324	0,0343
N5	0,0061	0,0428	0,0046
F(+)	AM1	PM3	PM5
O1	0,0051	0,0032	0,0025
N2	0,0055	0,0034	0,0002
O3	0,1851	0,0144	0,1066
O4	0,0376	0,0584	0,455
S4	0,001	0,6608	0,085
N5	0,0052	0,0015	0,0139

Çizelge.6.14. Heteroatomların gaz ve sıvı fazda hesaplanan elektrofile ve nükleofile karşı duyarlılıkları ile 100 mg/kg dozdaki analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafiklerde göz ardı edilen bileşikler.

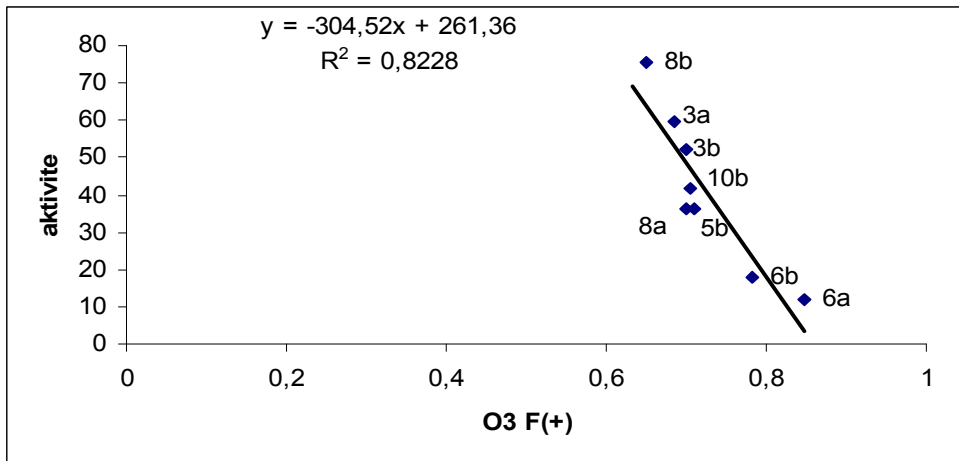
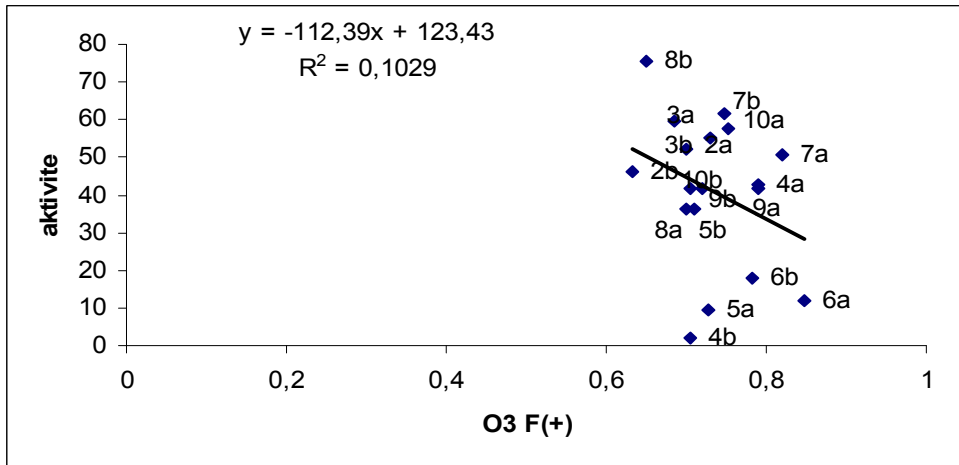
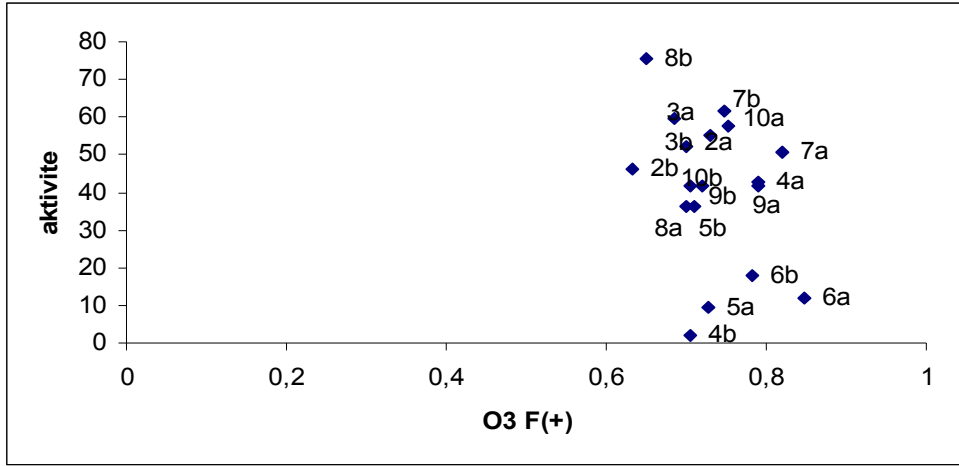
	AM1(gaz)	PM3(gaz)	PM5(gaz)
O3 F(+)	2a, 4a, 5a, 7a, 7b, 9a, 10a	2a, 2b, 4a, 4b, 5a, 5b, 7a, 7b, 9a, 10a	2a, 2b, 4a, 4b, 5a, 7a, 7b, 9a, 9b, 10a
N2 F(-)	2a, 3a, 3b, 4b, 7a, 7b, 8a, 9b, 10b	2a, 3a, 4a, 4b, 6b, 7a, 7b, 9b	2a, 3a, 4b, 6b, 7a, 7b, 9b, 10b
	AM1(sıvı)	PM3(sıvı)	PM5(sıvı)
O3 F(+)	2b, 4b, 5b, 6a, 6b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10b	2a, 3b, 4a, 4b, 5b, 7a, 7b, 8b, 9a, 9b, 10b	2a, 2b, 3a, 3b, 4b, 5b, 7a, 7b, 8b, 10b
N2 F(-)	2a, 2b, 3a, 3b, 4b, 5b, 6b, 7a, 8b	2a, 2b, 3a, 3b, 4b, 5b, 7a, 7b, 8b	2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 5b, 7a, 7b, 8b



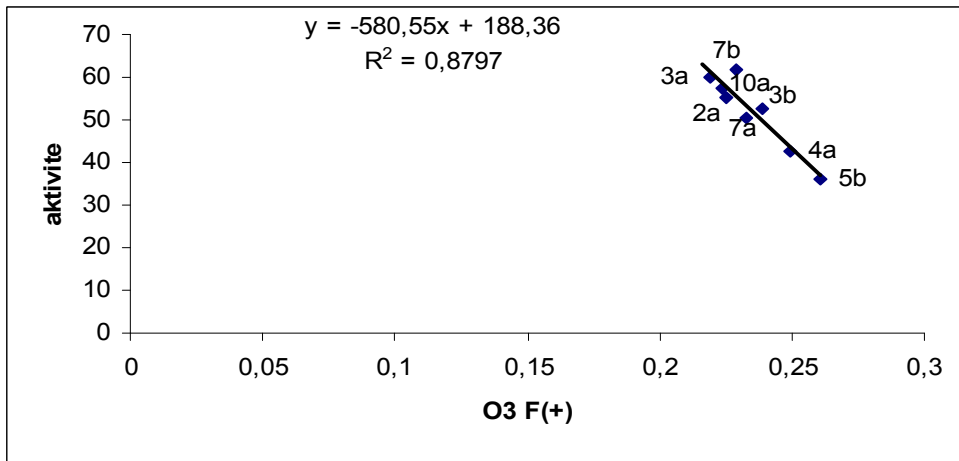
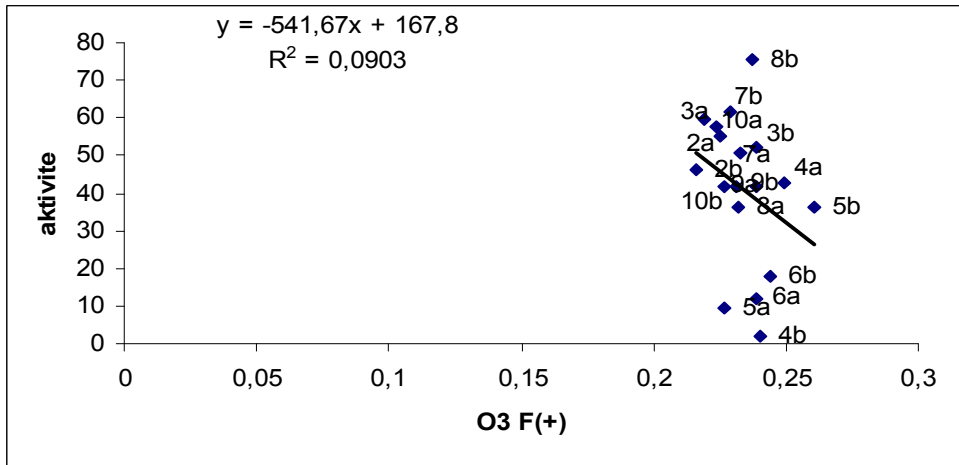
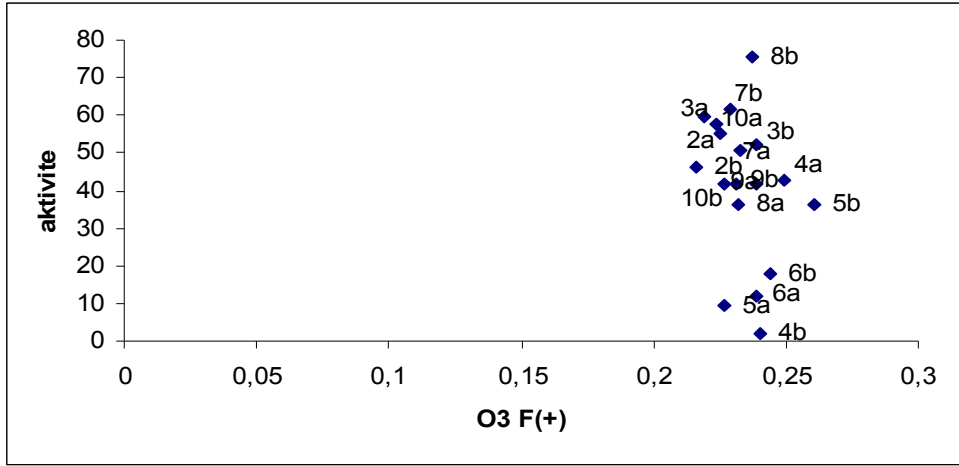
Şekil.6.14. AM1 gaz fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



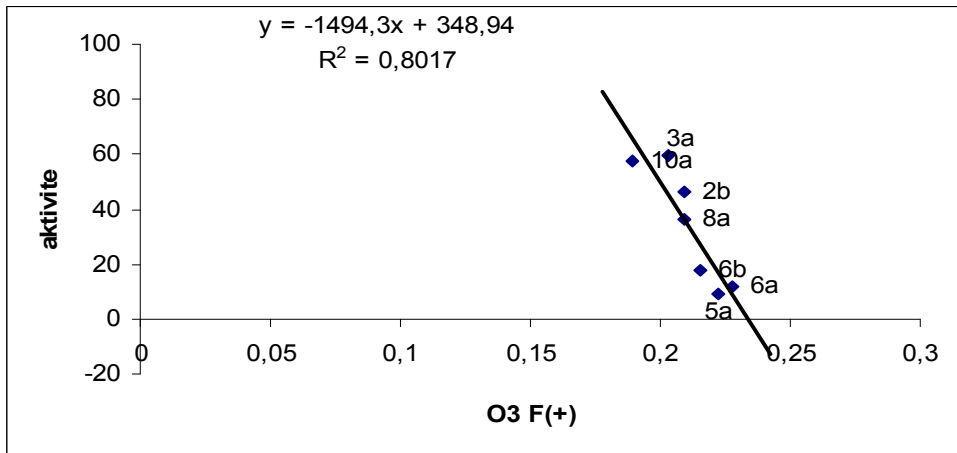
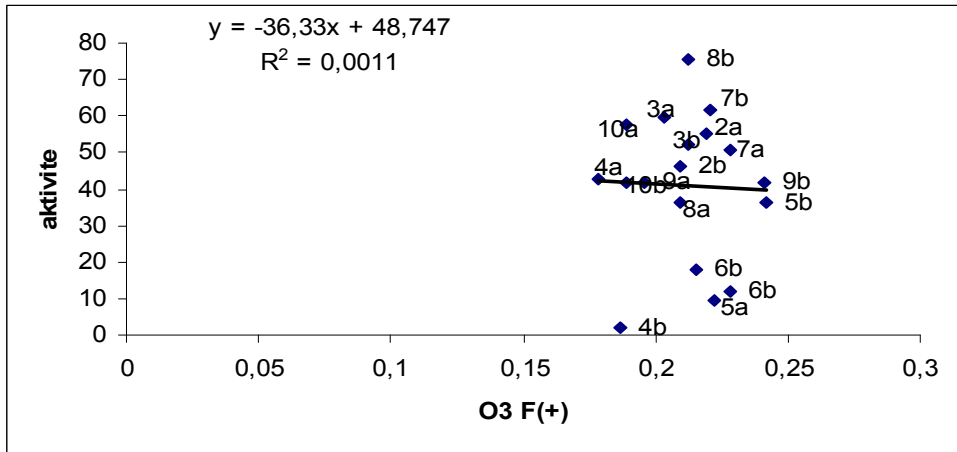
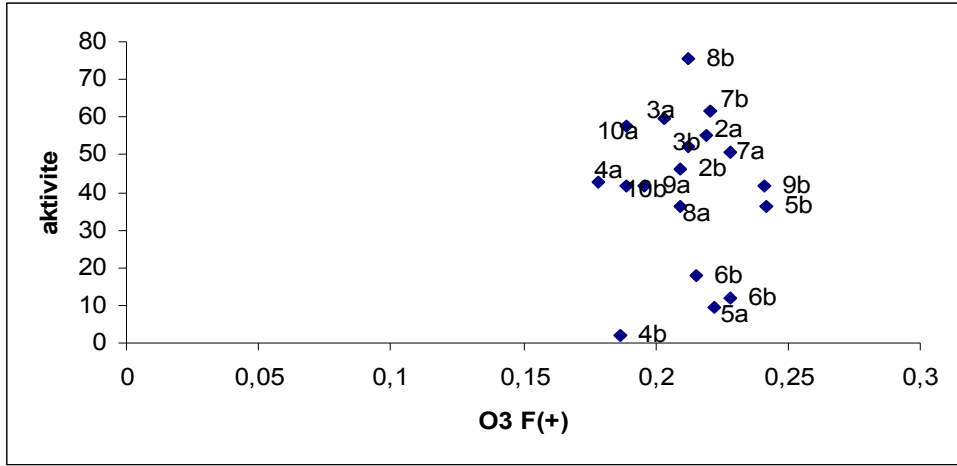
Şekil.6.15. PM3 gaz fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



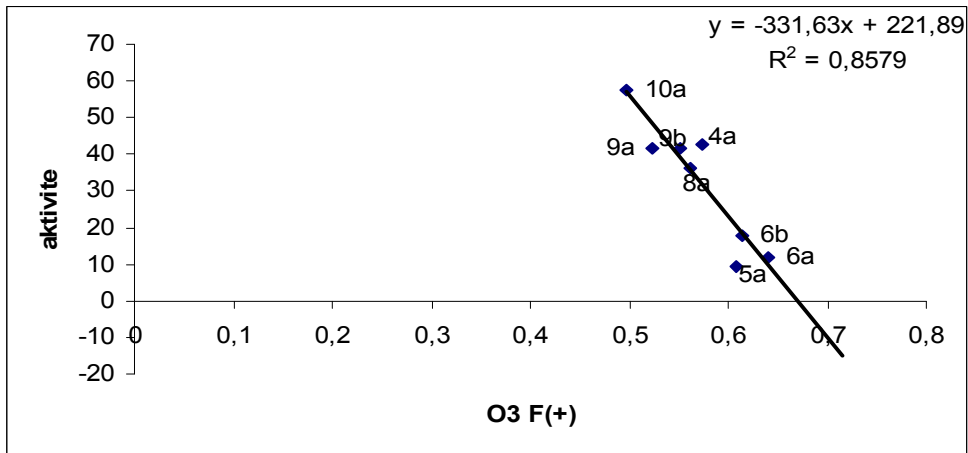
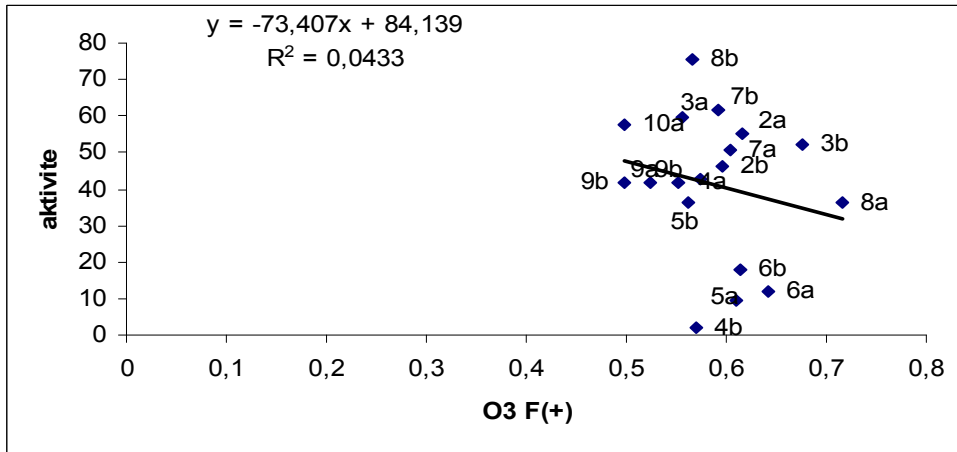
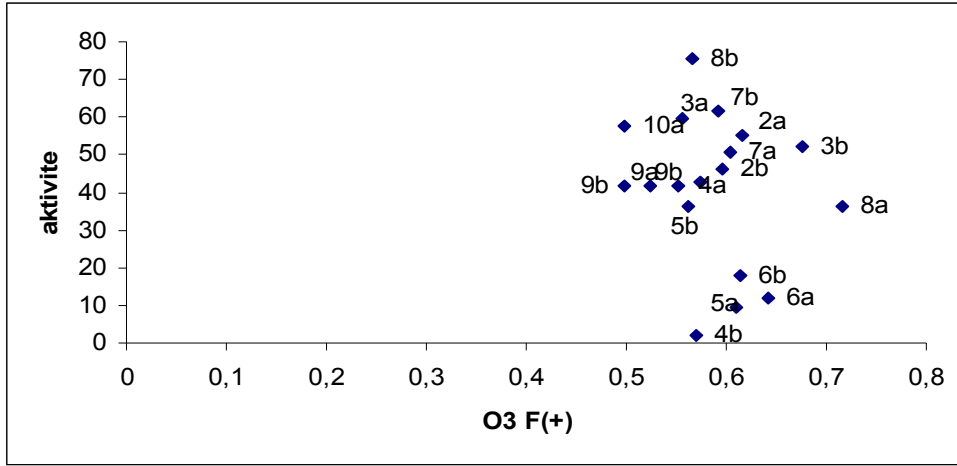
Şekil.6.16. PM5 gaz fazda hesaplanan elektrofile duyarlılıkları F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



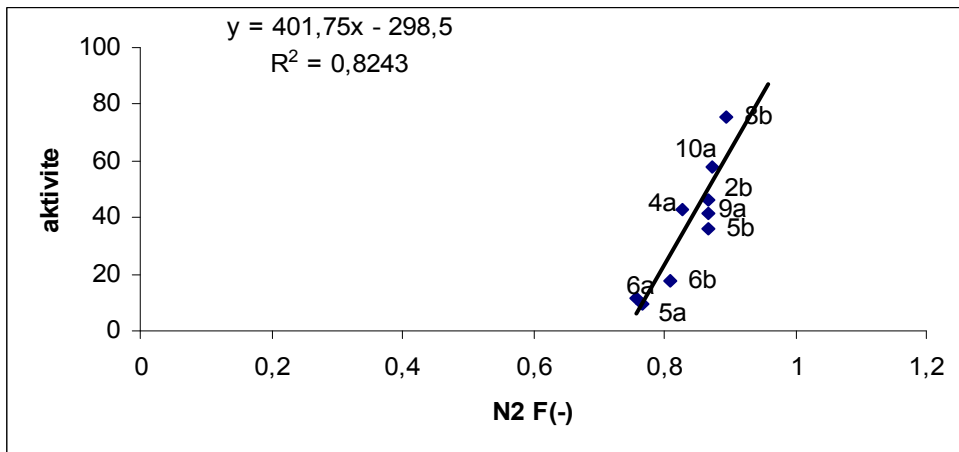
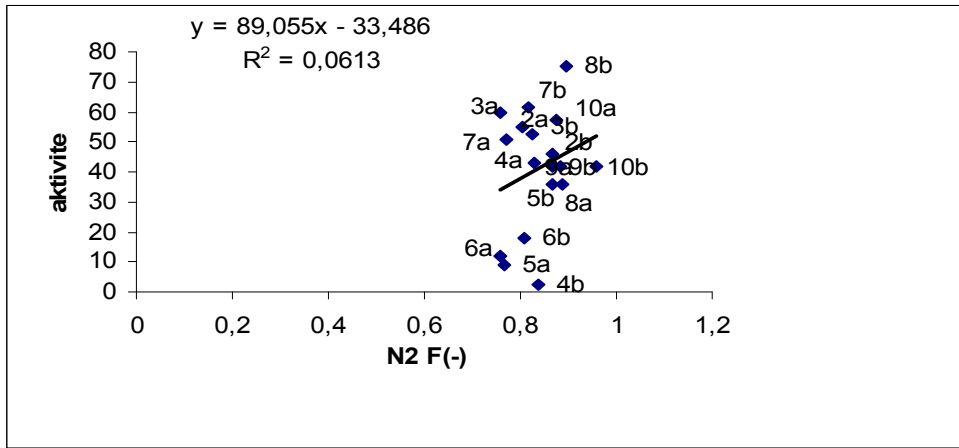
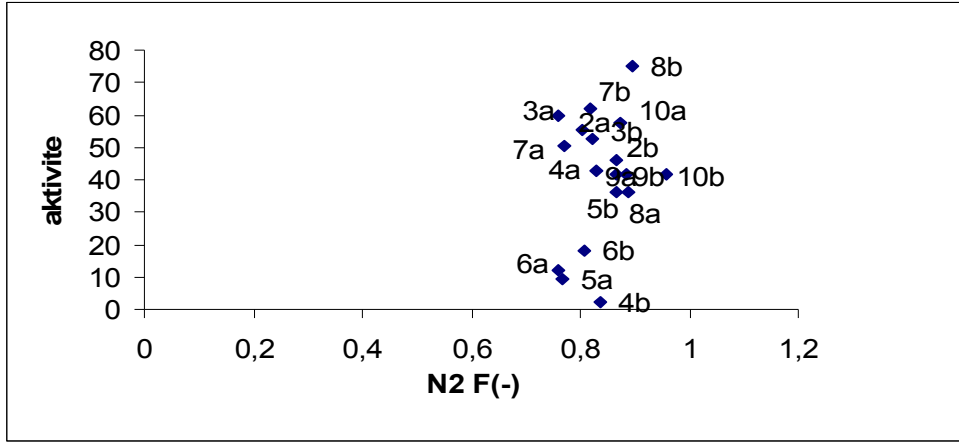
Şekil.6.17. AM1 sıvı fazda hesaplanan elektrofile duyarlılık F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



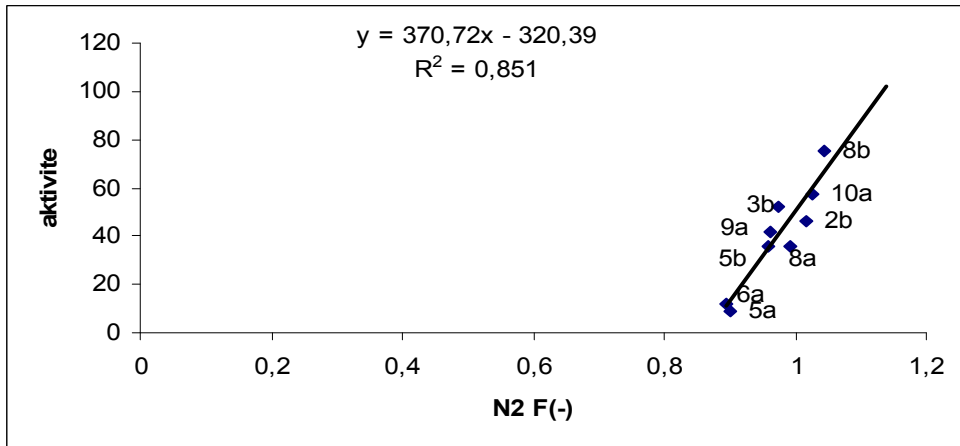
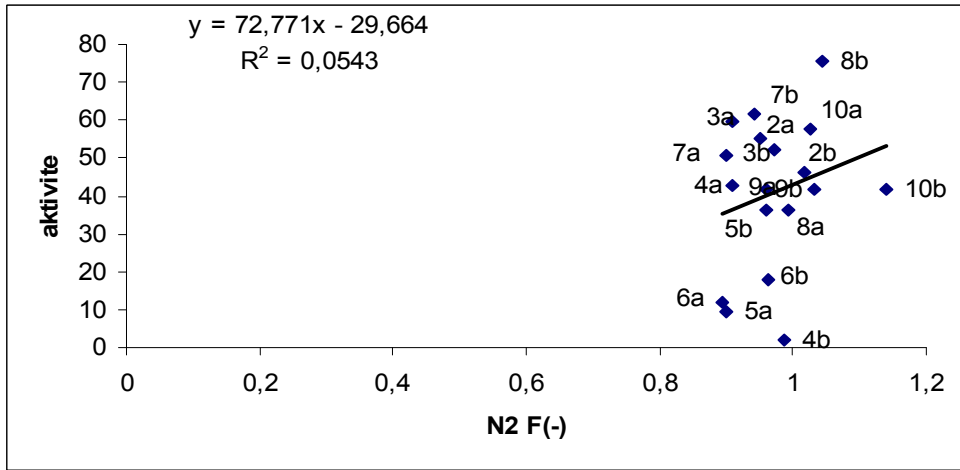
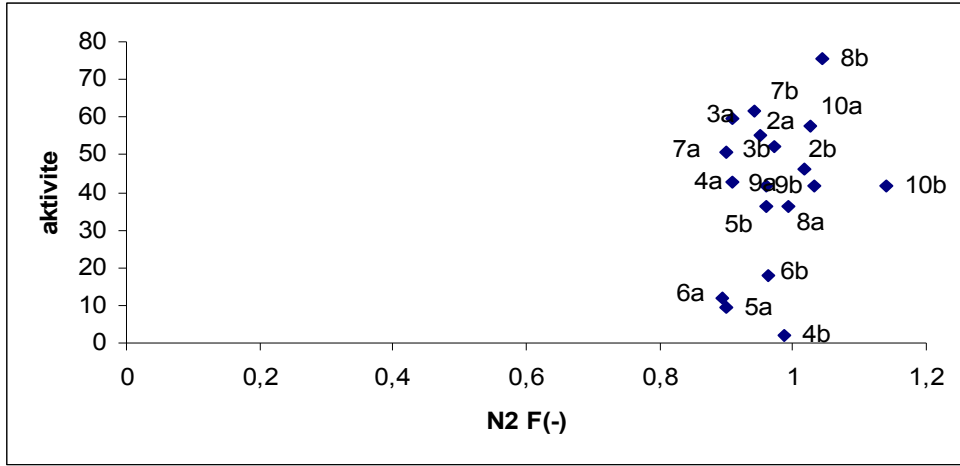
Şekil.6.18. PM₃ sıvı fazda hesaplanan elektrofile duyarlılık F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



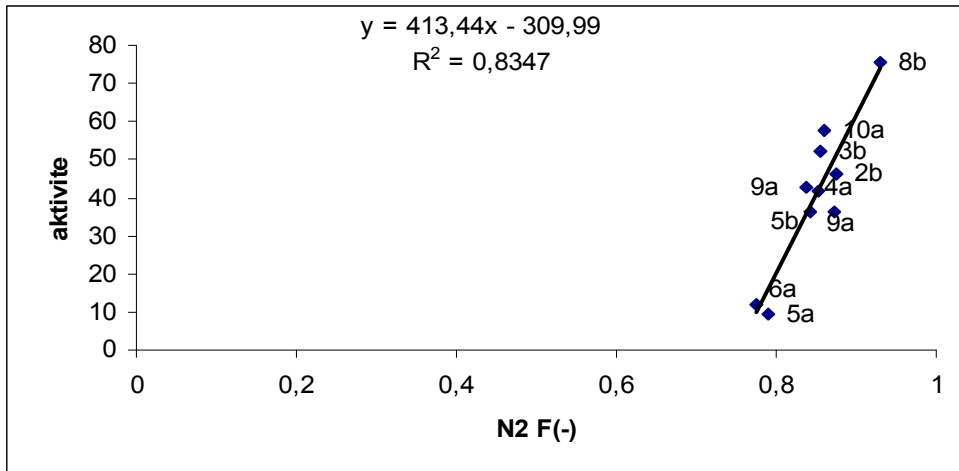
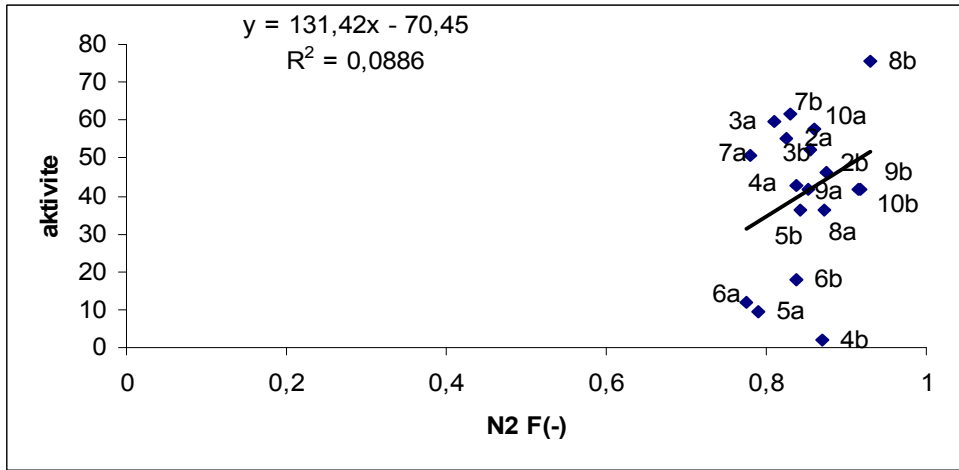
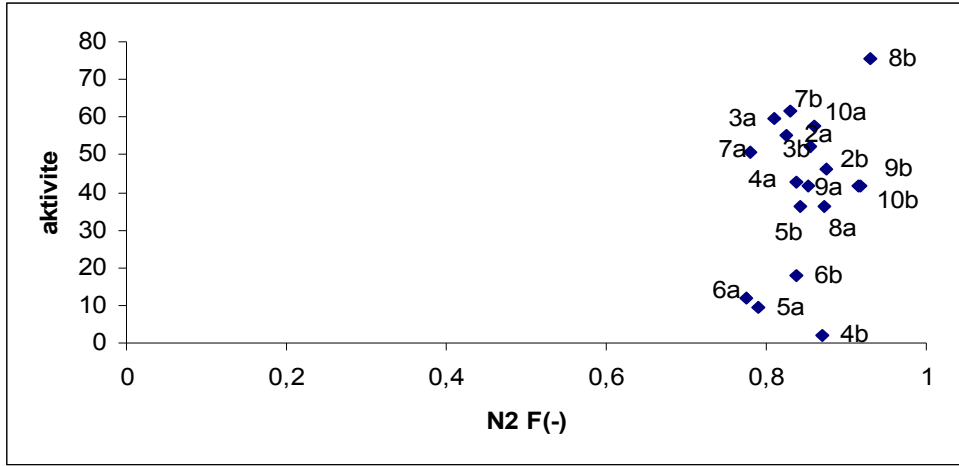
Şekil.6.19. PM5 sıvı fazda hesaplanan elektrofile duyarlılık F(+) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



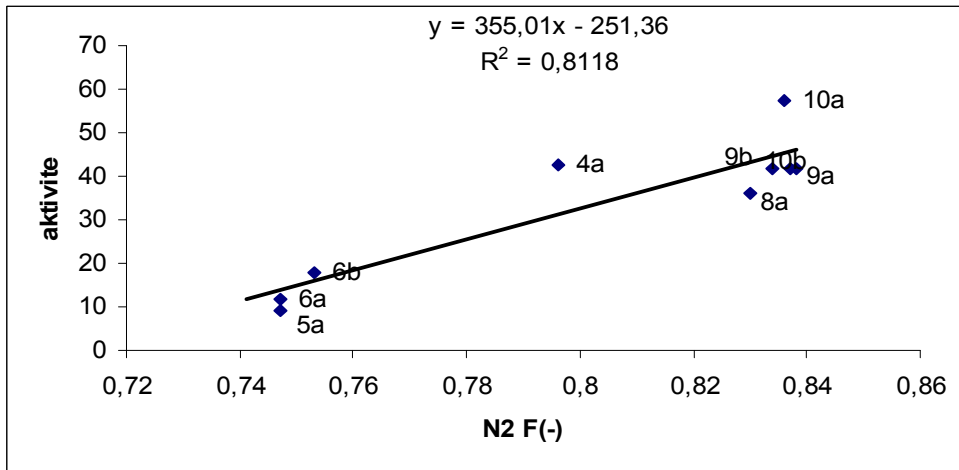
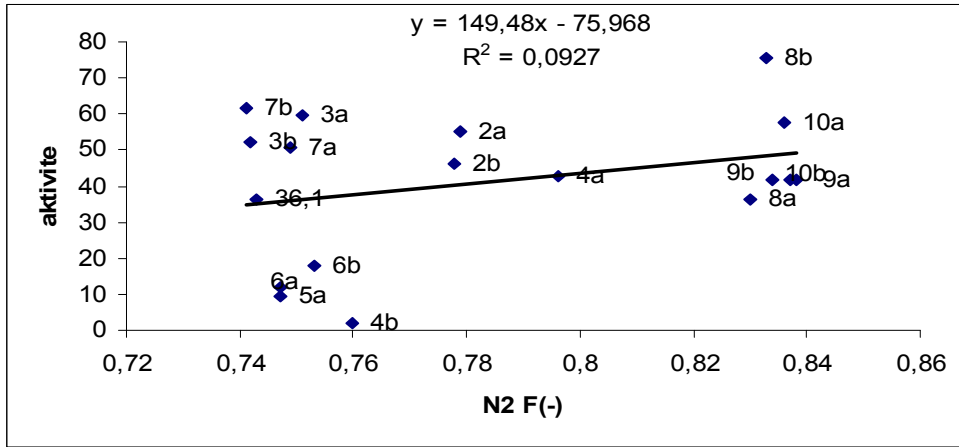
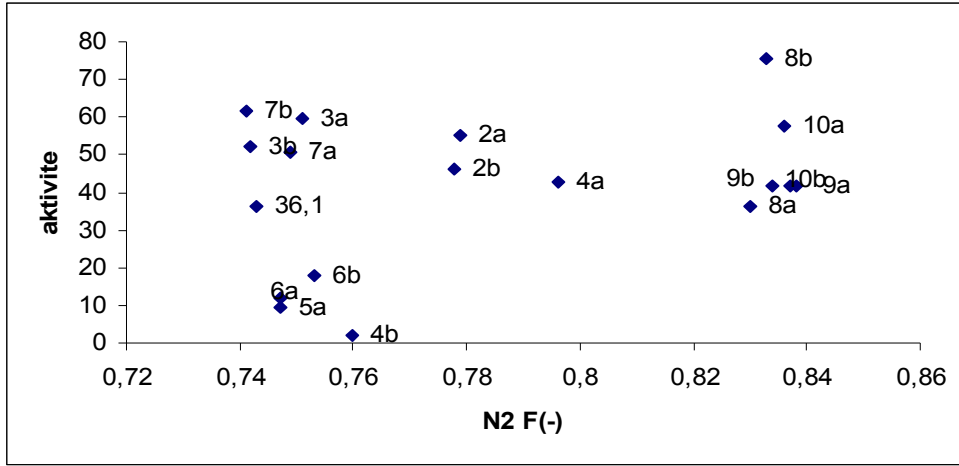
Şekil.6.20. AM1 gaz fazda hesaplanan nükleofile duyarlılık F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



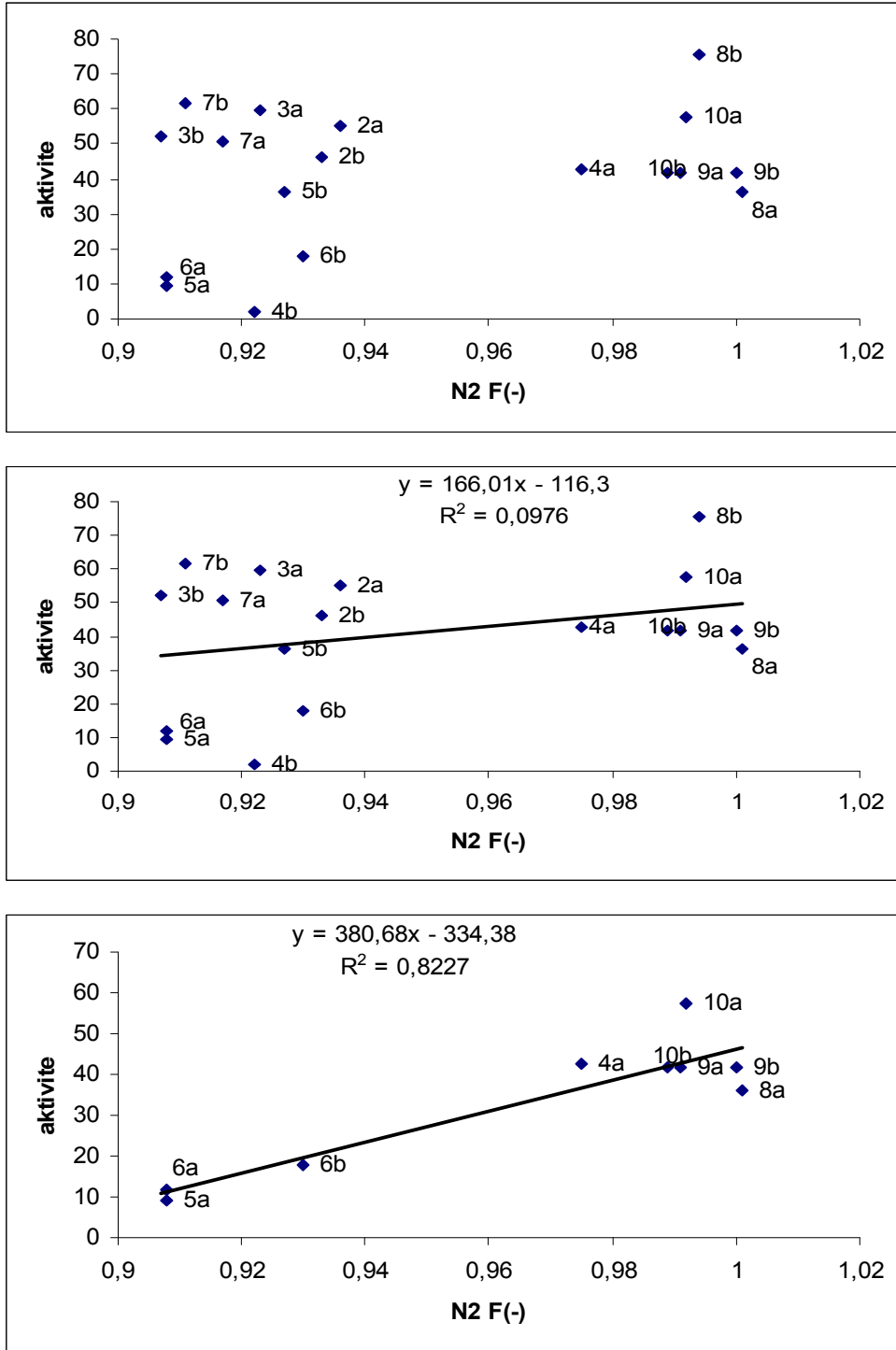
Şekil.6.21. PM₃ gaz fazda hesaplanan nükleofile duyarlılık F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analitik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



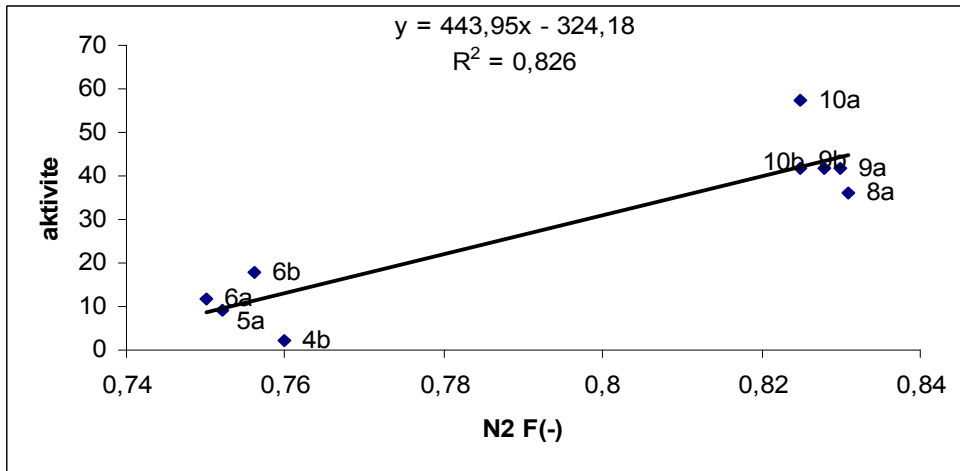
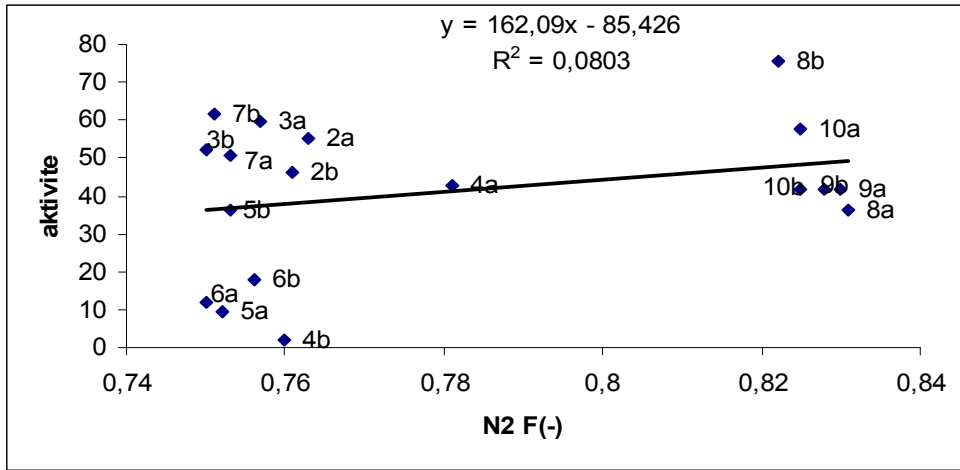
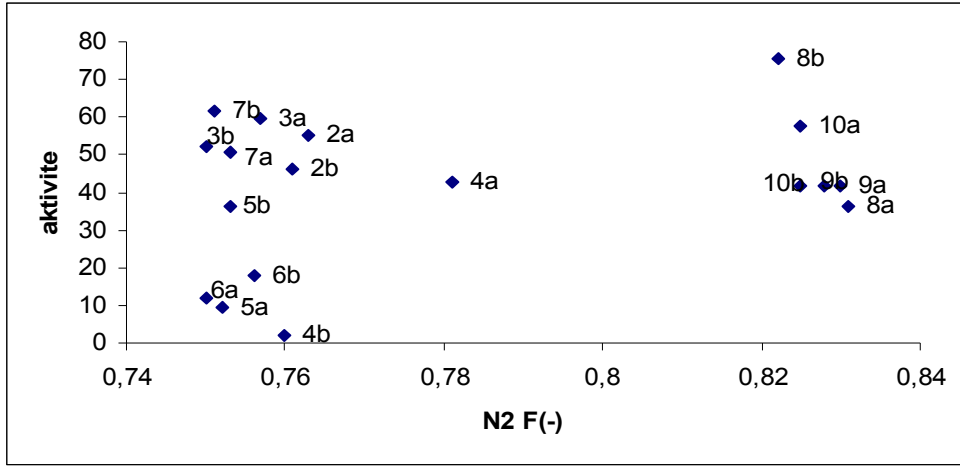
Şekil.6.22. PM5 gaz fazda hesaplanan nükleofile duyarlılık $F(-)$ değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil.6.23. AM1 sıvı fazda hesaplanan nükleofile duyarlılık F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil.6.24. PM3 sıvı fazda hesaplanan nükleofile duyarlılık F(-) değerleri ile 100 mg/kg dozda analitik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.



Şekil.6.25. PM5 sıvı fazda hesaplanan nükleofile duyarlılık $F(-)$ değerleri ile 100 mg/kg dozda analjezik aktivitelerinin karşılaştırılmasına ait grafikler.

7. SONUÇ

Hesaplanan ΔG_f değerleri için gaz ve sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 metotlarında analjezik aktivite arasında uyum gözlenmiştir. Yapı-aktivite hakkında ΔG_f değerleri ile elde edilen bilgiler doğrultusunda, genel olarak 4b, 5b, 7a, 7b, 8b bileşikleri her metotta göz ardı edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları X=O olduğu durumlarda benzoil grubundaki para konumunda Br ve F ve X=S olduğu durumlarda ise orto konumunda F içeren yapılar göz ardı edilmiştir. En iyi rakamsal uyumu sıvı fazda PM3 metoduyla hesaplanan değerleri göstermiştir. Aynı şekilde, sıvı fazda göz ardı edilen bileşiklerin ortak olduğu PM5 metodundaki yüksek R^2 değeri daha iyi bir uyumun yakalandığını göstermiştir. Sıvı fazda elde edilen verilerin daha uyumlu çıkması, ilaç-reseptör reaksiyonunun da metabolizma içinde sıvı fazda gerçekleşiyor olmasıyla açıklanabilir. Bu metotlar kullanılarak hesaplanacak ΔG_f değerleri için bu bileşiklerde, benzoil üzerindeki para konumundaki substitüsyonların bulunması aktiviteyle uyumu açısından önerilmemektedir diyebiliriz.

Hesaplanan nükleofillik değerlerinde gaz ve sıvı fazlarda her metot için aynı moleküller göz ardı edilmiş ve en iyi uyum AM1 metodunda yakalanmıştır. Hem sıvı hemde gaz fazda 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7b, 8b, 10a bileşikleri göz ardı edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları incelendiğinde, X=O olduğunda 4-Br, 2-F, 3-F, 4-F ve X=S olduğunda ise 2-F substitüsyonları uyumu bozmuştur. 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b değerleri ana yapıya 5 konumunda bağlı olan Cl atomu içermektedir. Bu durum X=O durumunda F içeren bileşiklerde yapıda Cl substitüsyonunun da bulunması ile teorik hesaplamalarda kullandığımız yöntemlerin sapmaya neden olduğu gözlenmiştir.

Yapıların elektrofile ve nükleofile duyarlılıkları incelendiğinde, her heteroatom için çok iyi bir korelasyon sağlanamamıştır. Hesaplanan bu değerlerde benzoil grubundaki Oksijen atomunun elektrofile olan duyarlılığı 2a, 4a, 5a, 7a, 7b, 9a, 10a bileşikleri göz ardı edilerek AM1 gaz fazda, aktivite değerleri ile iyi bir korelasyon sağlamıştır. Yapılarda genel olarak 4-piridil içeren bileşikler göz ardı edilmiştir. Bu da göstermiştir ki, N atomunun elektron yoğunluğunun O üzerindeki etkisi 4-piridil olduğu durumlarda daha da artmıştır. Ayrıca X=O olduğu durumlarda orto ve para konumunda

substitüsyon içeren bileşikler ve X=S iken ise meta ve para konumlarındaki substitüsyon içeren bileşikler bu etkiyi daha da arttırmıştır.

Bileşiklerin ana yapısındaki 3 konumunda bulunan azot atomunun nükleofille olan duyarlılıkları incelendiğinde PM3 ve PM5 metotlarında gaz faz için elde edilen değerler ile aktivite değerleri arasında en iyi uyum sağlanmıştır. Bu verilerde ise 2-piridil içeren bileşikler genel olarak uyumu bozmuştur. 2-piridil bileşiklerindeki azot atomunun konumu, 3 konumundaki azot atomun elektron yoğunluğunu etkilediği gözlenmiştir. Bileşiklerden X=O iken 2-Br, 4-Br, 3-F, 4-F ve X=S iken 3-F ve 4-F substitüsyonları da bu etkiyi arttırmıştır.

İncelenen bileşikler için elde edilen sonuçlara göre, yapı-etki arasındaki ilişkinin teorik hesaplamalar ile tahmin edilmesi güç olsa da analjezik aktiviteye sahip olduğu bilinen bileşikler ve türevlerinin aktivite değerleri arasında yorum yapılabileceği sonucuna varılmıştır. Uygun türevlerin elde edilmesinde özellikle ΔG_f değerlerinin kullanılabilmesi de çalışmamızda gösterilmiştir.

Bu ve benzeri çalışmaların daha ileri seviye hesaplama yöntemleri ile (*ab initio*, DFT,MP2 vb...) incelenmesi ile daha uyumlu veriler elde edilebileceği düşünülmektedir. Daha sonraki çalışmalarımızda bu durum incelenecektir.

KAYNAKÇA

- Bingham, R.C., Dewar, M.J.S. ve LO, D.C., *J. Ame.Chem. Soc.*, 97, 1285,1975
- Bravo, R., Lopez, B., N-Acylation of Lactams Derived From Natural 2-Benzoxazolinones and 1,4-Benzoxazin-3-ones, *Boletin De La Soc. Chilena De Quimica*, 1999
- Brown, H.C., Daniel, O.H. Mc.And Hafliger, o., *Determination of Organic Structure by Physcial Methods*, vol.1, Academic Pres New York, 1985
- Close, W.J., Tiffany, B.D., Spielman, M.A., *The Analgesic Activities of Some Benzoxazolone Derivatives*, *J. Am. Chem. Soc.* 71, S. 1265-1269, 1949
- Çalış, Ü., Gökhan, N., Erdoğan, H., Köksal, *Synthesis of some novel 3-methyl-6-(2-substituted propanoyl/propyl)-2-benzoxazolinone derivatives and anti-nociceptive activity*, *Il Farmaco* Volume 56, Issue 9, S. 719-724, 2001.
- Demirdamar, R., Erol, D.D., Aytermir, M.D., Gümüşel, B., *Synthesis of Ethanol Derivates of 2-Bezoxazolinone; Potent Analgesic and Antiinflammatory Compounds İnhibiting Prostaglandin E2*, *Farmaco*, S.167-173, 1995
- Demirtaş, E., *Bazı Piridin N-Oksit Türevlerinin Asitlik-Bazlık Davranışlarının Teorik Olarak İncelenmesi*, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens. Yüksek Lisans Tezi, 2003.
- Dewar, M.J.S. and Dougherty, R.C., 1975, *The PMO Theory of Organic Chemistry*, Plenum Press, New York.
- Dewar, M.J.S., Miorita, T.; 1977, *J.Am.Chem.Soc.*, 99, 4899
- Erol, D.D., Çalış, U., Yuluğ, N., *Synthesis of Ethanone Derived From 2-Benzoxazolinones and Their Antimicrobial Activities*, *Arzneimittel-Forschung*, 1996.
- Foulon, C., Duhal, N., Lacroix-Callens, B., Vaccher, C., Bonte, J.P., Goossens, J.F., *Determination of pK_a values of benzoxa-, benzothia- and benzoselena-zolinone derivatives by capillary electrophoresis Comparison with potentiometric titration and spectrometric data*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Article in Press, Corrected Proof 2007.

KAYNAKÇA (Devam)

- Gökhan, N., Erdoğan, H., Köksal, M., Özalp, M., Ekizoğlu, M., Synthesis of 3-(4-substituted benzoylmethyl)-2-benzoxazolinones and screening antimicrobial activities, *Il Farmaco* Volume 57, Issue 7, S. 535-538, 2002.
- Gökhan, N., Erdoğan, H., Durlu, T., Demirdamar, R., Analgesic activity of acylated 2-benzoxazolinone derivatives, *Il Farmaco* Volume 54, Issues 1-2, S.112-115, 1999.
- Gökhan, N., Erdogan, H., Tel, B., Demirdamar, R., Analgesic and antiinflammatory activity screening of 6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry* Volume 31, Issues 7-8, S. 625-628, 1996.
- Gökhan, N., Erdoğan, H., Aktay, G., Synthesis Of Some New Pyridylethylated Benzoxa(Thia)zolinones With Analgesic Activity, *Turk J. Chem.*, S.123-132, 2004
- Gökhan, N., Erdoğan, H., Köksal, M., Yeşilada, E., Some New Mannich Bases Of 5-methyl-2-benzoxazolinones With Analgesic and Anti-inflammatory activities, *Turk J. Chem.*, S.445-454, 2005.
- Hargittai, M., Schulz, A., Reffy B., Kolonits., 2001 , *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 1149.
- H. Kubinyi, *QSAR. Hansch Analysis and Related Approaches (Methods and Principles in Medicinal Chemistry, R. Mannhold, P. Kroogsgard-Larsen, and H. Timmerman, Eds., Vol. 1), VCH, Weinheim, 1993.*
- Kalafatçıoğlu, N., Bazı Alkil Substitüe Piridin Türevlerinin Asitlik ve Bazlık Davranışlarının Teorik Olarak İncelenmesi, *Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens. Yüksek Lisans Tezi*, 2005.
- Karelson, Mati, Victor S. Lobanov ve Alan R. Katritzky, "Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies", *Chem. Rev.*, 96, 1027-1043, 1996
- Köksal, M., Gökhan, N., Erdoğan, H., Ozalp, M., Ekizoğlu, M., Synthesis of 3-(4-Substitüe Benzoilmetil)-2-Benzoxazolinones and Screening Antimicrobial Activities, *Farmaco*, 2002
- Palaska, E., Ünlü, S., Erdoğan, H., Şafak, C., Demirdamar, R., *Eur. J. Med. Chem.* 28, S. 963-967, 1993

KAYNAKÇA (Devam)

Schulz,A., Hargittai,M.,2001, Chem. Eur.J.,7, 365.

Stewart, R. J.P., *J. Comp.Chem.*, 10, 209, 221, 1989

Yarlıgan, S., Bazı Piridazinon Türevleri Üzerine Sentetik Deneysel ve Teorik Çalışmalar, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens.Doktora Tezi, 2001.

Tel, B., 3-Piridiletıl-6-Açıl-2-Bezoksazolinon Türevlerinin Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktivitelerinin Araştırılması, HacettepeÜni. Sağlık Bilimleri Ens., Bilim Uzmanlığı Tezi, 1994.