

**BAZI İMİDAZO[4,5-f]KİNOLİN TÜREVLERİNİN
SEMİ-EMİRİK YÖNTEMLE
ASİT-BAZ DAVRANIŞININ İNCELENMESİ**

Halis KESKİN
Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı
Eylül-2006

JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI

Halis KESKİN'in ' Bazı imidazo[4,5-f] kinolin Türevlerinin semi-empirik Yöntemlerle Asit-Baz Davranışlarının İncelenmesi' başlıklı Kimya Bölümü Anabilimdalındaki, Yüksek Lisans Tezi 11.08.2006. Tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. NEVİN KANIŞKAN
Üye	: Prof.Dr. CEMİL ÖĞRETİR
Üye	: Prof.Dr. ALAETTİN GÜVEN

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun..... tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET**Yüksek Lisans Tezi****BAZI İMİDAZO[4,5-f] KİNOLİN TÜREVLERİNİN
SEMİ-EMİRİK YÖNTEMLERLE
ASİT-BAZ DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ****Halis KESKİN****Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı****Danışman: Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN
2006, 53 sayfa**

Bu çalışmada ; A grubu (7-Metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-Fenil-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-(4'-metilfenil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-(4'-metoksifenil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-(2'-piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-(3'-piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-(4'-piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin) B grubu (9H-pirido[4,3-b]indol, 2-amino-9H-pirido[2,3-b]indol, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin, 2-Amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-amino-3,8-dimetil-imidazo[4,5-f]kinoksalin, 2-amino-3,4,8-trimetil-3H-imidazo [4,5-f] kinoksalin, 2-amino-3,4,7,8-tetrametil-3H-imidazo[4,5-f] kinoksalin) bileşiklerinin sulu ortamda semi-empirik kuantum kimyasal hesaplama yöntemleriyle (AM1, PM3, MNDO, MINDO/3) ΔH ve ΔS değerleri saptanarak, asitlik sabitleri hesaplanmıştır. Sulu ortam hesaplaması için COSMO solvasyon yöntemi kullanılmıştır. A grubu bileşiklerinin birinci, ikinci, üçüncü (piridil sübstituentler içerenler için) protonlanma ve proton verme, B grubu bileşiklerinin protonlama asitlik sabitleri teorik olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan asitlik sabiti değerleri, deneysel değerlere karşı grafiğe geçirilerek R^2 değerleri bulunmuştur. Yapılan teorik hesaplamalar sonucunda, deneysel asitlik sabitleri ve hesaplanan asitlik sabitleri arasındaki uyumun PM3 yöntemi ile diğer yöntemlerden daha iyi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: İmidazokinolin, Kinoksalin, Asitlik, Asitlik Sabiti, Semi-Empirik Yöntemler

ABSTRACT**Master of Science Thesis****INVESTIGATION of ACID-BASE BEHAVIORS of
SOME IMIDAZO[4,5-f]QUINOLINE DERIVATIVES
USING SEMI-EMPIRICAL METHODS****Halis KESKİN****Anadolu University
Graduate School of Sciences
Chemistry Program****Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nevin KANIŞKAN
2006, 53 pages**

In this study, ΔH and ΔS values of A group (7-Methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-Phenyl-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-(4'-Methylphenyl)-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-(4'-Methoxyphenyl)-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-(2'-Pyridyl)-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-(3'-Pyridyl)-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-(4'-Pyridyl)-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f]quinoline) and B group (9H-pyrido[4,5-b]indole, 2-amino-9H-pyrido[2,3]indole, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, 2-amino-3-methyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoline, 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline, 2-amino-3,4,8-trimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxaline, 2-amino-3,4,7,8-tetramethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxaline) were calculated in aqueous phase using semi-empirical quantum chemical calculation methods (AM1, PM3, MNDO, MINDO/3) and the obtained results were used to calculate acidity constants. COSMO solvation method was employed in the case of aqueous solution calculations. Acidity constant for first, second, third (for pyridyl substituents) protonation and deprotonation of A group compounds and B group compounds protonation were calculated theoretically. R^2 values were determined by using calculated acidity constants and experimental values. Theoretical calculations showed that, the best correlation was observed between the experimental acidity constants and calculated acidity constants by PM3 method.

Keywords: Imidazoquinoline, Quinoxaline, Acidity, Acidity Constants, Semi-Empirical Methods

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmam sırasında bana zaman ayıran, yönlendiren, çalıőmalarımı değerlendiren, hiçbir Şekilde yardımını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN'a bütün kalbimle minnet duyuyor ve teşekkür ediyorum.

Çalıőmalarım esnasında karŐılaŐtıęım sorunları gideren, özellikle bilgisayar konusunda yardımcı olan hocam Yrd. Doç. Dr. Dilek ELMALI' ya yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Ayrıca çalıőmam süresince gerek maddi, gerekse manevi desteğini verebilecekleri son sınırına kadar veren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Halis KESKİN

Eylül-2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. ASİT ve BAZLAR	3
2.1. Asit Baz tanımları.....	3
2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı.....	3
2.1.2. Brönsted-Lowry asit-baz tanımı.....	4
2.1.3. Lewis asit-baz tanımı.....	5
2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı.....	6
2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı.....	7
2.2. Asitlik Sabitlerini etkileyen Etmenler ve Asitlik Sabitlerinin Önemi.....	7
2.3. Heteroaromatik Moleküllerde Sübstitüent etkisi.....	10
3. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	13
3.1. Moleküler Mekanik.....	13
3.2. Elektronik Yapı Yöntemleri.....	14
3.2.1. Ab-initio yöntemler.....	14
3.2.2. Yarı deneysel (semi-empirik) yöntemler.....	15
4. HESAPLAMALAR ve BULGULAR	18
4.1. Hesaplama Kullanılan Formüller.....	18
4.2. Çalışmada Kullanılan Moleküller.....	19

4.3. ‘A’ Grubunda Kullanılan Moleküllerin Sulu Fazdaki ($\epsilon=78,4$) ΔH , ΔS ve ΔG Değerleri.....	28
4.4. ‘A’ Grubunda Kullanılan Moleküllerin pKa Değerleri.....	32
4.5. ‘B’ Grubunda Kullanılan Moleküllerin Sulu Fazdaki ($\epsilon=78,4$) ΔH , ΔS ve ΔG Değerleri.....	34
4.6. ‘B’ grubunda Kullanılan Moleküllerin pKa Değerleri.....	38
4.7. ‘A’ Grubu Moleküllerin Hesaplanan Birinci Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması.....	38
4.8. ‘A’ Grubu Moleküllerin Hesaplanan İkinci Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması.....	39
4.8.1. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyon.....	39
4.8.2. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyon.....	41
4.9. ‘A’ Grubu Moleküllerin Hesaplanan Üçüncü Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması.....	42
4.9.1. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyon.....	42
4.9.2. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyon.....	44
4.10. ‘A’ Grubu Moleküllerin Hesaplanan Deprotonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması.....	45
4.11. ‘B’ Grubu Moleküllerin Hesaplanan Birinci Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması.....	46
4.12. Aralarında Grup Oluşturan Moleküller.....	48
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR.....	51
KAYNAKLAR.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

2.1. Trialkil amin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu.....	5
2.2. Benzoik asitin iyonizasyonu.....	11
4.1. 1 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	20
4.2. 2 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	20
4.3. 3 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	21
4.4. 4 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	21
4.5. 5 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	22
4.6. 6 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	23
4.7. 7 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri.....	24
4.8. B grubu moleküllere ilişkin proton alma ve verme halleri.....	26
4.9. ‘A’ grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	38
4.10. ‘A’ grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	38
4.11. ‘A’ grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	39
4.12. ‘A’ grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	39
4.13. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	39
4.14. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	40
4.15. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	40
4.16. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	40
4.17. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	41
4.18. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	41

4.19. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	41
4.20. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	42
4.21. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	42
4.22. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	43
4.23. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	43
4.24. ‘A’ grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	43
4.25. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	44
4.26. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	44
4.27. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	44
4.28. ‘A’ grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	45
4.29. ‘A’ grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	45
4.30. ‘A’ grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	45
4.31. ‘A’ grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	46
4.32. ‘A’ grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	46

4.33. 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması.....	46
4.34. 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması.....	47
4.35. 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması.....	47
4.36. 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması.....	47
4.37. 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 5,6,7 ve 1 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MNDO değerinin karşılaştırılması.....	48
4.38. 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 2,3 ve 4 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MNDO değerinin karşılaştırılması.....	48
4.39. 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 5,2 ve 3 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MINDO/3 değerinin karşılaştırılması.....	49
4.40. 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 7,6,4, ve 1 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MINDO/3 değerinin karşılaştırılması.....	49
4.41. 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonunda 5,2 ve 3 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MINDO/3 değerinin karşılaştırılması.....	49
4.42. 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonunda 7,6,4 ve 1 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MINDO/3 değerinin karşılaştırılması.....	50

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
3.1. Bazı Yarı deneysel Hesaplama Yöntemleri.....	17
4.1. Çalışmada incelenen A grubu moleküller.....	19
4.2. Çalışmada incelenen B grubu moleküller.....	25
4.3. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) AM1 yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	28
4.4. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) PM3 yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	29
4.5. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) MNDO yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	30
4.6. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) MINDO/3 yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	31
4.7. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) birinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	32
4.8. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) piridin üzerinden olan ikinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	32
4.9. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) imidazol üzerinden olan ikinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	32
4.10. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) piridin üzerinden olan üçüncü protonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	33
4.11. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) imidazol üzerinden olan üçüncü protonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	33
4.12. A grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) deprotonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	33

4.13. B grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) AM1 yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	34
4.14. B grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) PM3 yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	35
4.15. B grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) MNDO yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	36
4.16. B grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazdaki ($\epsilon=78,4$) MINDO/3 yöntemiyle ΔH , ΔS ve ΔG değerleri.....	37
4.17. B grubunda kullanılan moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) birinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri.....	38

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

pK_a	: Asitlik sabiti
SE-MO	: Yarı deneysel moleküler orbital
AM1	: Austin Model 1
ΔG	: Gibbs serbest enerjisi (cal/mol K)
ΔS	: Entropi (cal/mol K)
ΔH	: Oluşum ısısı (kcal/mol K)
MNDO	: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Diferansiyel Örtüşmenin Değiştirilerek ihmal)
ϵ	: Molar soğurma katsayısı
$\epsilon=78,4$: Suyun dielektrik sabiti

1. GİRİŞ

Heteroaromatik bileşiklerin endüstride birçok kullanım alanı vardır. Bu nedenle heteroaromatik moleküller üzerinde yapılan araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır. Heteroaromatik moleküllerin fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi için maddelerin sıvı ortamda çözülmesi ve reaktiflerin ortama eklenmesi gerekir. Ayrıca deneysel olarak yapılan incelemelerde birçok sıkıntı vardır. Deney yapan kişinin hassasiyetinden veya ortamdan kaynaklanan deneysel hatalar olabilir. Ayrıca, deneysel çalışmalar uzun zaman alır ve ekonomik açıdan dezavantajlıdır. Bu nedenle son zamanlarda heteroaromatik moleküllerin özelliklerinin incelenmesinde deneysel yöntemlerin yanı sıra bilgisayar (teorik) hesaplamalara da başvurulmuştur. Bu yöntemlerin deneysel yöntemlere göre bazı avantajları vardır. Bunlar; teorik hesaplamalar deneysellere göre daha hızlıdır, ekonomik açıdan oldukça avantajlıdır, deneysel yöntemlerle hesaplanamayan birçok molekül teorik yöntemle hesaplanabilir, ortamdan ve kişinin hassasiyetinden gelen hatalar bertaraf edilmiştir. Bütün bu avantajlara rağmen hiçbir zaman teorik yöntemle elde edilen sonuçlar deneysel yöntemle elde edilen sonuçlar kadar güvenilir değildir.

Bilgisayar kimya hesaplarında, moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen iki alan vardır. Bunlar moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramıdır. Moleküler mekanik hesaplamaları, molekül yapının basit klasik-mekanik modelinin oluşturulmasına dayanır. Elektronik yapı kuramı içinde yarı deneysel (semi-empirik) Moleküler Orbital ve ab-initio yöntemleri bulunur. Moleküler mekanik yöntemler arasında PCMODEL ve CHEM3D programları örnek verilebilir.

Bu çalışmada ; 2- süstitüe-imidazo[4,5-f]kinolin, 9H-pirido[4,3-b]indol, 2-amino-9H-pirido[2,3-b]indol, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin, 2-Amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-f]kinolin, 2-amino-3,8-dimetil-imidazo[4,5-f]kinoksalin, 2-amino-3,4,8-trimetil-3H-imidazo [4,5-f] kinoksalin, 2-amino-3,4,7,8-tetrametil-3H-imidazo[4,5-f] kinoksalin bileşiklerinin çeşitli termodinamik değerleri MOPAC 2002 programında AM1, PM3, MNDO, MINDO/3 yarı deneysel (semi-empirik) yöntemleri kullanılarak, sulu fazda asitlik sabitleri

hesaplanmış ve literatürden alınan deneysel değerlerle [1,2] uyumunun araştırılması amaçlanmıştır.

2. ASİT VE BAZLAR

Kimyasal tepkimelerin çok önemli bir kısmı asit-baz tepkimeleridir. Bilim adamları asit-baz tepkimelerine büyük ilgi duymuşlardır. Birçok bilim adamı çok sayıda asit baz tanımı yapmışlardır. Bunların bir kısmı aşağıdakilerdir;

2.1. Asit-Baz Tanımları

2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı

Arrhenius 1883 de önerdiği asit-baz tanımı suyun iyonlaşma dengesine dayanmaktadır. [3] Su aşağıdaki dengeye göre iyonlaşmaktadır;



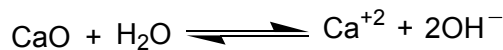
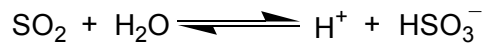
Suyun iyonlaşması ise aşağıdaki denge bağıntısı ile gösterilir;

$$K_{\text{su}} = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

K_{su} 25⁰ C de yaklaşık olarak 1×10^{-14} değerindedir. Ayrıca $[\text{H}^+] > [\text{OH}^-]$ ise çözelti asidik, $[\text{H}^+] < [\text{OH}^-]$ ise çözelti bazik, $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ ise çözelti nötrdür.

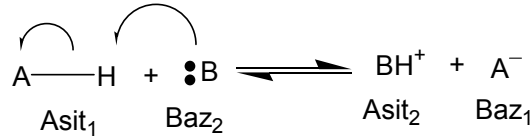
Arrhenius, asitleri hidrojen içeren ve çözündüklerinde H^+ iyonu veren, bazları ise hidroksil içeren ve çözündüklerinde OH^- iyonu veren maddeler olarak tanımlamıştır.

Arrhenius daha sonra bu tanımı proton içermediği halde çözeltilerinde H^+ iyonu oluşturabilen maddeleri de asit, OH^- iyonu oluşturabilen maddeleri de baz olarak kabul edecek bir şekilde genişletmiştir.



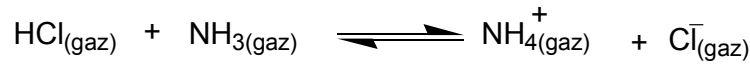
2.1.2. Brönsted-Lowry asit-baz tanımı

1923 yılında Johannes Brönsted ve Thomas Lowry birbirinden bağımsız olarak asitleri proton veren, bazları proton alan maddeler olarak tanımlamışlardır. Buna göre nötürleşme asidin baza bir proton vermesi olayıdır. [3]



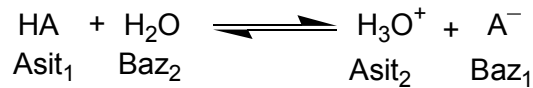
Bu tepkimede HA ile A⁻ arasındaki fark yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış halinde baz denir. Böylece oluşan HA ve A⁻ çiftine konjuge asit-baz çifti denir. Benzer şekilde B ve HB⁺ de konjuge asit-baz çiftidir.

Brönsted-Lowry asit-baz tanımı yalnızca sudaki çözeltiler için değil, proton içeren diğer çözücülerdeki veya gaz fazındaki tepkimeler içinde geçerlidir.



Asitler ve bazlar için kullanılan özelliklerden biriside asitlik ve bazlık kuvvetidir. Asitlik ve bazlık kuvveti iyonlaşma denge sabiti ile ilgilidir. Tamamen iyonlaşan asitler ve bazlar kuvvetli asitler ve bazlardır. Kuvvetli asitlerin sudaki denge sabitleri sonsuz büyüklüktedir.

Herhangi bir asidin sudaki iyonlaşması aşağıdaki denge denkleminde göre gösterilir.

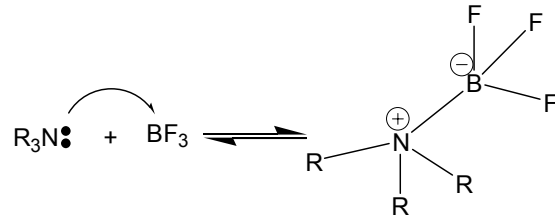


Burada HA asidi, suyun H₃O⁺ asidi ile yarışmaktadır. HA asidi hidronyumdan daha kuvvetli ise, dengede H₃O⁺ oluşması yönünde ilerler ve asidin tümü iyonlaşır. Sudaki çözeltilerinde H₃O⁺ dan daha kuvvetli olan bütün asitler %100 oranında iyonlaşır ve hangisinin daha kuvvetli olduğu söylenemez. bu etkiye düzeyleme etkisi denir. Suyun düzeyleme etkisi nedeniyle OH⁻ den daha kuvvetli

olan bütün bazlar da bazlardır ve sudaki çözeltilerinde bu bazların hangisinin daha kuvvetli olduğu belirlenemez.

2.1.3. Lewis asit-baz tanımı

G.N. Lewis 1923 yılında asitleri elektron çifti alan maddeler, bazları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlamıştır. Bu tanım kapsam olarak Brönsted-Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit-baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Brönsted-Lowry' ye göre asitler artı yüklü tanecik (proton) veren maddeler olduğu halde, Lewis' e göre asitler eksi yüklü tanecikler (elektron çifti) alan maddeler olarak tanımlanır. [3] Lewis sistemine göre karakteristik asit-baz tepkimesine örnek olarak trialkilamin ve bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Şekil 2.1 Trialkilamin ve bortriflorürün asit-baz reaksiyonu

Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktedini tamamlayamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti N –B kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu atomu içeren R₃N molekülü Lewis bazı, elektron alan B atomu içeren BF₃ molekülü de Lewis asididir. Elektron veren atomlara donör atom, elektron alan atomlara akseptör atom denir.

Lewis asitleri üç türdür;

- 1) Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asididir.
- 2) Değerlik kabuğunda elektron eksikliği olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atomu içeren bileşikler Lewis asididir.

3) Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan CO₂ ve SO₃ gibi moleküller Lewis asididir.

Lewis bazları üç türdür;

1) Bütün anyonlar Lewis bazıdır. Yük yoğunluğunun artması baz kuvvetini arttırır.

2) Su, alkol, eter gibi ortaklanmamış elektron çifti bulduran moleküller Lewis bazıdır.

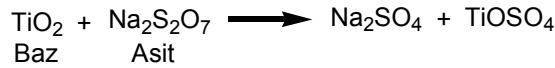
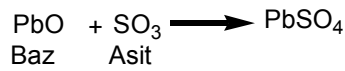
3) Metal iyonları ile koordine kovalent bağ oluşturabilen alken ve alkinler Lewis bazı olarak davranır.

2.1.4. .Lux-Flood asit-baz tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939 da bir asit-baz tanımı önermiştir. Bu tanım 1947 de Flood tarafından geliştirilmiştir. Lux-Flood tanımı olarak bilinen bu tanıma göre, asitler oksit iyonu alan, bazlarda oksit iyonu veren maddelerdir. [4] Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir.

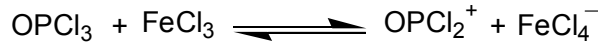


Lux-Flood asinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşikde olabilir. Aşağıdaki tepkimelerin birincisinde SO₃ bir oksit olduğu halde, Na₂S₂O₇ değildir.



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

Bu benzerlikten giderek asit ve baz tanımları halojenür, sülfür gibi diğer anyonların alınıp verilmesine göre de yapılabilir. Nitekim 1952 ile 1960 yılları arasında Gutmann ve arkadaşları, bazıları klorür iyonu veren maddeler, asitleri de klorür iyonu alan maddeler olarak tanımlamışlardır. Aşağıda denklemleri verilen tepkimelerde OPCl_2^+ , Me_4N^+ ve FeCl_3 asit, MeNCl ve FeCl_4^- bazdır.



2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı

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

Usanovich'e göre asitler, katyon veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, anyon veya elektron veren, katyon alan maddelerdir. [3] Bu tanım, asit-baz tepkimelerini bütün kimyasal tepkimeleri içerecek şekilde genişlettiği için birçok bilim adamı tarafından eleştirilmiştir. Ancak Lewis'in tanımı ile redoks tepkimeleri arasında bir ilişkinin olduğu unutulmamalıdır. Redoks tepkimelerindeki indirgen maddeler elektron vermeleri nedeniyle bazlara, yükseltgen maddeler de asitlere benzetilebilir.

2.2 Asitlik Sabitlerini Etkileyen Etmenler ve Asitlik Sabitlerinin Önemi

X – H şeklindeki organik bir molekülün asitliğini etkileyen faktörler şunlardır :

1. X-H arası bağ kuvveti
2. X' in elektronegatifliği

3. Çözücünün yapısı

4. Delokalizasyon

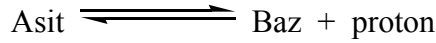
Bu faktörlerden ilki, X-H bağ enerjisinin büyüklüğüne göre proton kopmasının kolay veya güç olması ile ilgilidir. İkinci faktörün önemi, CH₃-H ile CH₃-O-H moleküllerinin pK_a'larının karşılaştırılmalarıyla ortaya çıkar. Oksijenin karbondan daha elektronegatif olması nedeniyle metanolün pK_a'sını 16 olmasına karşılık metanın pK_a'sı 43' tür. Dördüncü faktörün önemi ise CH₃-O-H ile HCOOH moleküllerinin pK_a larının karşılaştırılmalarıyla anlaşılabilir. Metanolün pK_a'sının 16 olmasına karşılık asidin pK_a'sının 3.77 oluşu sadece karbonil grubunun, elektronegatif olmasından ötürü O-H arası bağı gevşeteceği şeklinde açıklanamaz. Burada en önemli faktör delokalizasyon ve bu yolla metanoat anyonunun sağlanmasıdır. Üçüncü faktör olan çözücü, özellikle su olduğu zaman asitlik derecesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır. Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı yani tekrar birleşmeme derecesi artar.

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

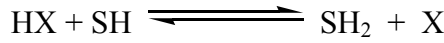
İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya baz özellik göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membrandan geçişi, dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında asitlik sabitleri büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri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

Bir asit veya bazın bir çözücü içerisinde iyonlaşma derecesi o asit veya bazın kuvvetini belirler. Sulu çözeltilerde tuzların tamamen iyonlaşmasına karşın, organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar ve iyonlaşma sabitleri hesaplanabilir.

Bronsted-Lowry asitlik kavramı esas alınarak, iyonlaşma sabiti saptanacak bir denge



şeklinde yazılır. Denge genellikle bir çözücü (SH) içinde incelenmekle beraber basit yöntemlerde dengedeki maddelerin solvasyona uğradığı göz önüne alınmaz ve denge



şeklinde yazılır. Burada elektrik yükleri asit ve bazların nötral veya yüklü yazılabileceğini belirtmek için konulmamıştır. Bu eşitlik için denge sabiti şöyle yazılabilir.

$$K_a = \frac{a_X \cdot a_{\text{SH}_2}}{a_{\text{HX}}} \quad (2-1)$$

Burada a , aktifliği ifade eder ve sabit kabul edilmiştir. Aktivite, konsantrasyon (c) ile aktiflik sabitinin (γ) çarpımına eşittir.

$a = \gamma \cdot c$ eşitlikte yerine yazılabilir.

$$K_a = a_{\text{SH}_2} \cdot \frac{[\text{X}] \cdot \gamma_X}{[\text{HX}] \cdot \gamma_{\text{HX}}} \quad (2-2)$$

H_x bir asitlik fonksiyonudur ve tanıma göre pH ölçeği dışında kalan asitlik sabitlerinin hesaplanmasında kullanılır. Seyreltik çözeltilerde aktivite sabitleri bire yaklaşacağından eşitlik 2.2. aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$K_a = H_x \cdot \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2-3)$$

Eşitlik (2-3)'ün logaritması alınarak düzenlenirse,

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2-4)$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2-5)$$

Elde edilir burada pKa'nın çözücüye bağlı olmayıp, termodinamik bir sabit olduğu kabul edilmiştir[5].

2.3. Heteroaromatik Moleküllerde Süstitüent Etkisi

Aromatik veya heteroaromatik moleküllerin bir kısmındaki değişikliğin reaksiyona olan etkisine süstitüent etkisi denir.

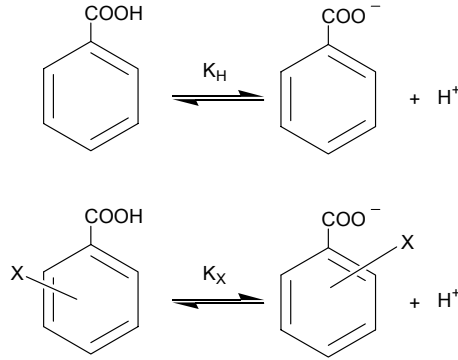
Bir süstitüentin komşu atomlara olan etkisini üç şekilde düşünebiliriz; Bunlardan ilki, σ bağları aracılığı ile etkin olan elektron çekici (-I) veya elektron itici (+I) indüktif etkiler; ikincisi π bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-M) veya elektron itici (+M) rezonans etkileridir. Bunlardan başka bir diğer süstitüent etkisi ise, süstitüentlerin büyüklüğü ve geometrisinden kaynaklanan sterik etkidir. Bilindiği gibi asetik asidin α -hidrojenleri, siyano, halo, nitro gibi elektron çekici (-I) süstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin artması ve aksine elektron itici (+I) süstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin azalması, indüktif etkinin reaktiviteye olan katkısını açıklayan en klasik örnektir.

Reaksiyon mekanizması bilinen birçok reaksiyon için, süstitüent etkisinin reaktiviteye olan katkısı önceden tahmin edilebilir. Hatta süstitüentlerin kısmi elektron itme ve çekme yetenekleri ile reaktivite arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu tür bir korelasyonun varlığı ilk kez Louis P. Hammett tarafından ortaya atılmıştır[6].

Hammett 25⁰C sıcaklıkta sulu çözelti içindeki benzoik asidin iyonizasyonunu standart reaksiyon olarak kabul etmiş ve farklı süstitüentler için pKa değerlerini saptamıştır.(Şekil 2.2)

Bu şekilde Hammett, süstitüent etkilerini kantitatif olarak aşağıdaki eşitlikte belirtildiği gibi tanımlanmış ve her bir süstitüent için σ_x değerini hesaplamıştır.

$$\log (K_x / K_H) \text{ benzoik asit} = \sigma_x \quad (2-6)$$



Şekil 2.2. Benzoik asitin iyonizasyonu

Hammett ayrıca, herhangi bir başka reaksiyon için beklenen süstitüent etkisinin, benzoik asit için elde edilen σ_x değerleriyle orantılı olduğunu varsayarak, Hammett denklemi olarak bilinen aşağıdaki eşitliği ileri sürmüştür[7].

$$\log (K_x / K_H) \text{ herhangi bir reaksiyon için} = \rho \log (K_x / K_H) \text{ benzoik asit} \quad (2-7)$$

Reaksiyon standart serbest enerjisi ile denge sabiti arasındaki ilişki aşağıdaki eşitlikteki gibi olduğundan

$$\begin{aligned} \Delta G^0 &= -RT \ln K \\ \log K &= -\Delta G^0 / 2,303.RT \end{aligned} \quad (2-8)$$

Hammett bağıntısı ikinci bir yaklaşımla, aşağıdaki hale getirilir;

$$\begin{aligned} \log K_x &= -\Delta G_x^0 / 2,303. RT \\ \log K_H &= -\Delta G_H^0 / 2,303. RT \\ \log (K_x / K_H) &= - (\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303.RT \end{aligned} \quad (2-9)$$

Herhangi bir reaksiyon için bir sübstitüentin neden olacağı serbest enerji farkı ($\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0$) bir diğer reaksiyondaki serbest enerji farkı ile orantılıdır denilebilir. Hammett bağıntısı, bu yaklaşımla ele alınırsa doğrusal serbest enerji bağıntısı olarak adlandırılan aşağıdaki bağıntı elde edilir.

$$\begin{aligned} - (\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303.RT &= \rho \log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} \\ - (\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303.RT &= \rho \sigma_x \end{aligned} \quad (2-10)$$

Benzer şekilde reaksiyon hız sabitleri ile sübstitüent etkileri arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu durumda hız sabitleri ile aktivasyon enerjilerinin doğrusal serbest enerji bağıntısı gösterdikleri varsayılır.

$$\log (k_x / k_H) = - (\Delta G_x^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303.RT \quad (2-11)$$

Hammett denklemi, doğrusal serbest enerji bağıntısını ortaya koyan ilk denklem olmakla beraber, günümüzde, benzer bağıntılarda vardır.

3. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Kimya eğitiminde moleküllerin yapısını anlamak için çoğu zaman modeller üzerinde çalışılır. Son zamanlarda modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bununla da yetinmeyip fiziğin temel kanunlarının bir kısmı veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarla kimya hesaplamaları adı verilen bir yöntem geliştirmişlerdir. Bilgisayarla 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. Bilgisayar hesaplamalarında; moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramı olarak adlandırılan iki alan vardır. Elektronik yapı kuramı içerisinde yarı deneysel (semi-empirik) molekül orbital yöntemleri ve ab-initio yöntemleri yer alır. Bu yöntemlerin her birinin iyi veya kötü olduğu durumlar vardır. Bunlar ;

- a) belli bir molekül yapısının enerjisini hesaplama
- b) geometri optimizasyonu gerçekleştirme
- c) molekülde atomlar arası titreşim frekansını hesaplama

3.1. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanikte 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 moleküler mekanik yöntem bulunmaktadır. Her biri kendine özgü ‘güç alanı’ karakterize edilir. Bir güç alanı şunlardan oluşmuştur.

- a) Molekülü meydana getiren atomların yerleşimi ile bu molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiğini tanımlayan eşitlikler verir.

b) 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.

c) 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.

3.2. Elektronik Yapı Yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri hesaplamalarda klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunları kullanılır. Kuantum mekaniği, bir molekülün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder.

$$H\Psi = E\Psi$$

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

Ab-initio yöntemler

Yarı deneysel yöntemler

3.2.1. Ab-initio yöntemler

Ab-initio terimi temel prensiplerden türetilmiş ve parametreler kullanılmadan yapılan hesaplama uygulamaları demektir. Ancak bu tanım tamamen doğru değildir. Ab-initio teoride birçok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller vardır. Bu yaklaşım tüm durumlara uygun bir yöntemdir.

Ab-initio teoremden Born-Oppenheimer yaklaşımını kullanmaktadır. Bu yaklaşımda atom çekirdeğinin sabit olduğu ancak elektronların çekirdek etrafında

hareket ettiği göz önüne alınmaktadır. Buda elektronik dalga fonksiyonlarının nükleer hareketlerden etkilenmediği anlamına gelir. Bu yaklaşım tüm durumlara uygun bir yöntemdir.

Ab-initio molekül 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 geometride ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur. Doğru değerden sapmaları çok azdır.

3.2.2. Yarı deneysel (semi-empirik) yöntemler

Yarı deneysel (semi-empirik) molekül orbital (SE-MO) yöntemleri ise bu ekterm durum arasında yer alır. Ab-initio 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 kullanılabilmesi gibi büyük kimyasal sistemler içinde kullanılabilir. SE-MO yöntemlerin bazıları;AM1, PM3, MNDO, MINDO/3, CNDO' dur. Bunlar MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM, EXTENDET HUCKEL, HONDO ve GAUSSIAN 92, MOPAC 2000[8] gibi programlar bulunmaktadır. Hesaplamaları kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler SE-MO yöntemlerde kullanılmaktadır. Bunlar Schrödinger eşitliğinin yaklaşık formunu çözmektedir. Moleküler mekanikte olduğu gibi incelenen sistem için tüm parametrelerin uygun olması gerekir.

LCAO-SCF (Linear Combinations of Atomic Orbitals-Self Consistan Field) molekül orbital yaklaşımına dayanan ilk semi-empirik molekül orbital yöntemi 1965 yılında Pople ve diğerleri tarafından geliştirilen CNDO' dur. Bundan sonra yine aynı kişiler tarafından INDO ve NDDO yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu yöntem 1975 yılına kadar birçok organik bileşiğin

hesaplamasında kullanılmıştır. CNDO ve INDO yöntemleri moleküler özelliklerin hesaplanmalarında oldukça zayıftır. Dewar ve diğerleri 1975 de bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adlı yeni bir yöntem geliştirdiler[9]. 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. Diatomik parametrelerin kullanılmasından dolayı diğer elementler için bu yöntemi geliştirmek oldukça zordu. Dewar ve diğerleri 1977'de [10] NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemini geliştirdi. Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaldı. Bu yöntemde sadece atomik parametreler kullanıldığı için, yöntemin diğer elementler içinde, 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.

Austin model adı verilen AM1 yöntemi 1985 yılında Dewar ve diğerleri tarafından MNDO yönteminin geliştirilmiş hali olarak bulunmuştur[9]. 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[11]. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır.

MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 gibi semi-empirik moleküler orbital yöntemlerindeki deneysel oluşum ısısını (heat of formation)ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25⁰C de oluşturmak üzere optimize edilmişlerdir. Kesinlikle denge ve dengedeki geometrisini oluşturmak için değildir.

Çizelge 3.1. Bazı Yarı Deneysel Hesaplama Yöntemleri

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 ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin Model 1.MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik ile oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonudur. En son geliştirilen Semiempirik Moleküler Orbital yöntemlerindedir.

4. HESAPLAMALAR ve BULGULAR

4.1. Hesaplama da kullanılan formüller

Uygun komut ve parametreler seçilerek AM1, PM3, MNDO ve MINDO/3 yöntemleri ile her bir yapı için ΔH (oluşum ısısı), ΔS (entropi) değerleri elde edilir. Bu değerler kullanılarak Gibbs serbest enerji değeri (ΔG) değeri aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır.

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

Burada; ΔG : Gibbs serbest enerjisi (kcal / mol)

ΔH : Oluşum ısısı(kcal / mol)

T: Sıcaklık (Kelvin)

ΔS : Entropi (kcal /mol.K)

Asitlik sabitinin (pKa) bulunması :

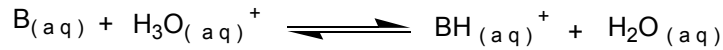
a-) Genel



$$\text{Asitlik : } \delta\Delta G_{BH^+} = [\Delta G (B) + \Delta G (HA^+)] - [\Delta G (BH^+) + \Delta G (A)] \quad (4-1)$$

$$\text{Bazlık : } \delta\Delta G_B = [\Delta G (BH^+) + \Delta G (A)] - [\Delta G (B) + \Delta G (HA^+)] \quad (4-2)$$

b-) Sulu faz



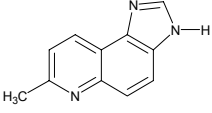
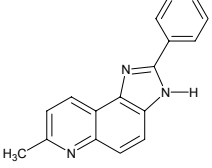
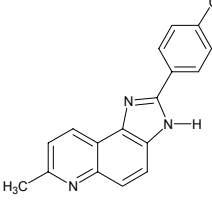
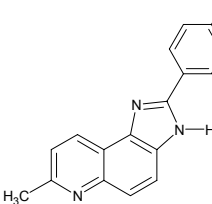
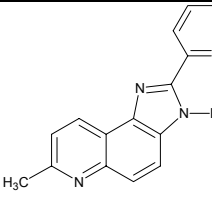
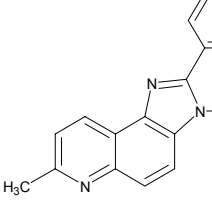
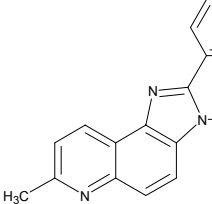
$$\text{Asitlik : } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G (B) + \Delta G (H_3O^+)] - [\Delta G (BH^+) + \Delta G (H_2O)] \quad (4-3)$$

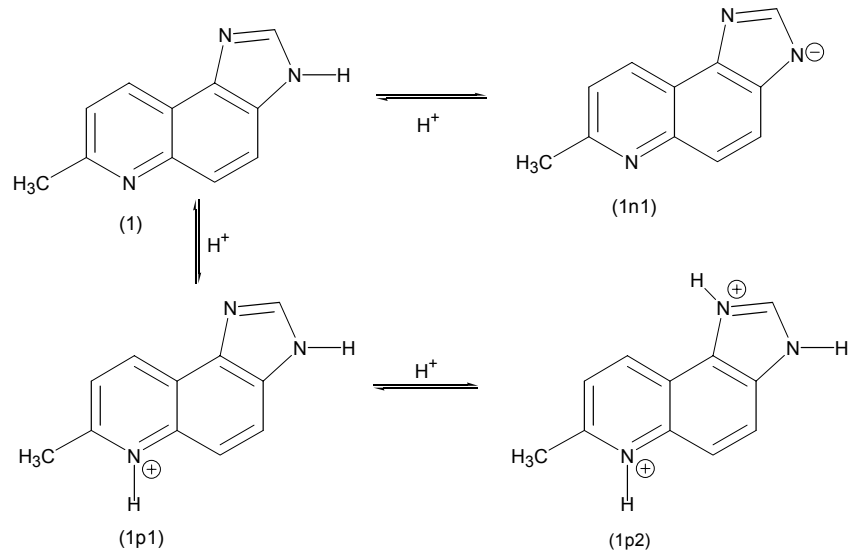
$$\text{Bazlık : } \delta\Delta G (B) = [\Delta G (BH^+) + \Delta G (H_2O)] - [\Delta G (B) + \Delta G (H_3O^+)] \quad (4-4)$$

$$pK_a (BH^+) = \frac{\Delta\delta G (BH^+)}{2,303 RT} \quad (4-5) \quad pK_b (B) = \frac{\delta\Delta G(B)}{2,303 RT} \quad (4-6)$$

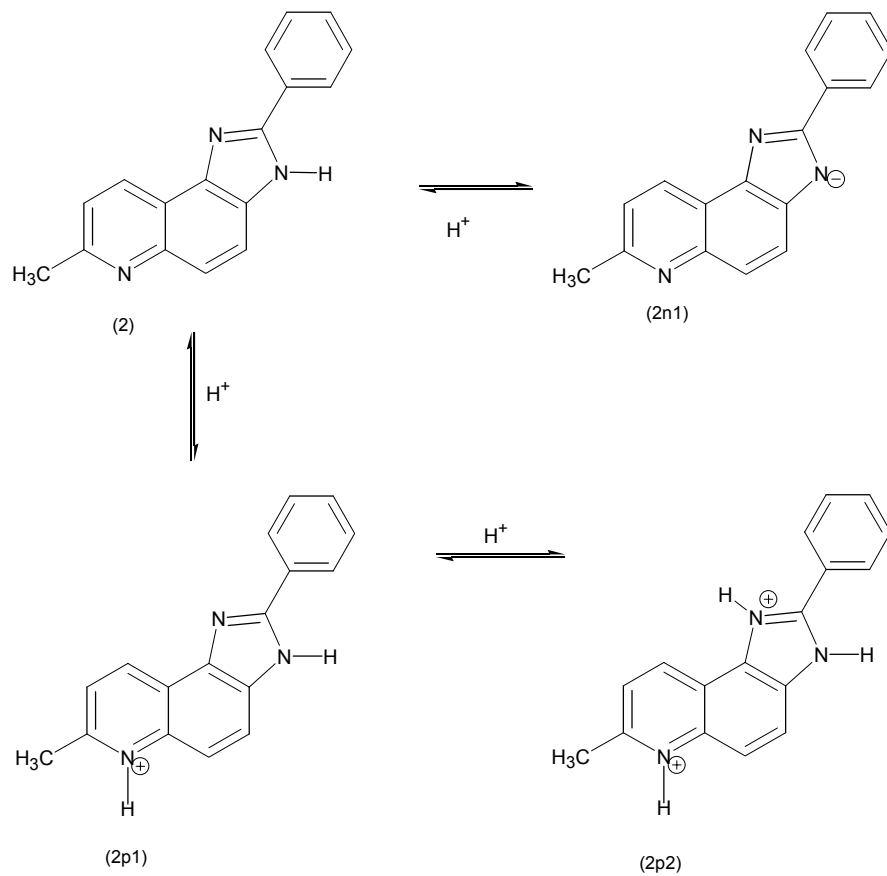
4.2. Çalışmada Kullanılan Moleküller

Çizelge4.1. Çalışmada incelenen A grubu moleküller

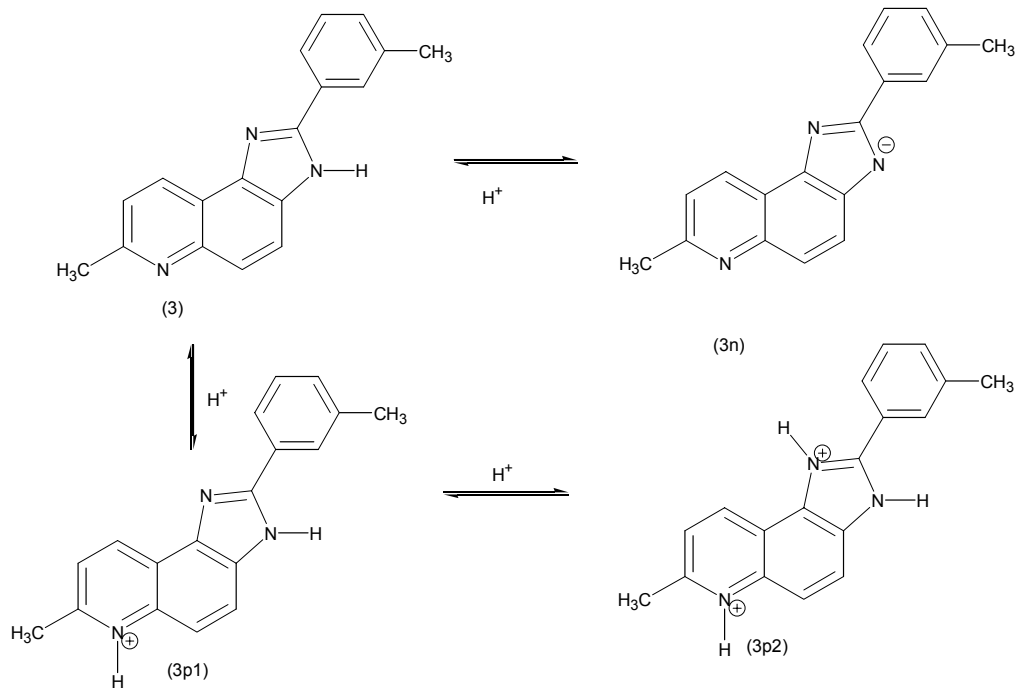
Molekül	Yapısı	Adlandırılması
1		7-Metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin
2		2-Fenil-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin
3		2-(4'-metilfenil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin
4		2-(4'-metoksifenil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin
5		2-(2'-piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin
6		2-(3'-piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin
7		2-(4'-piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin



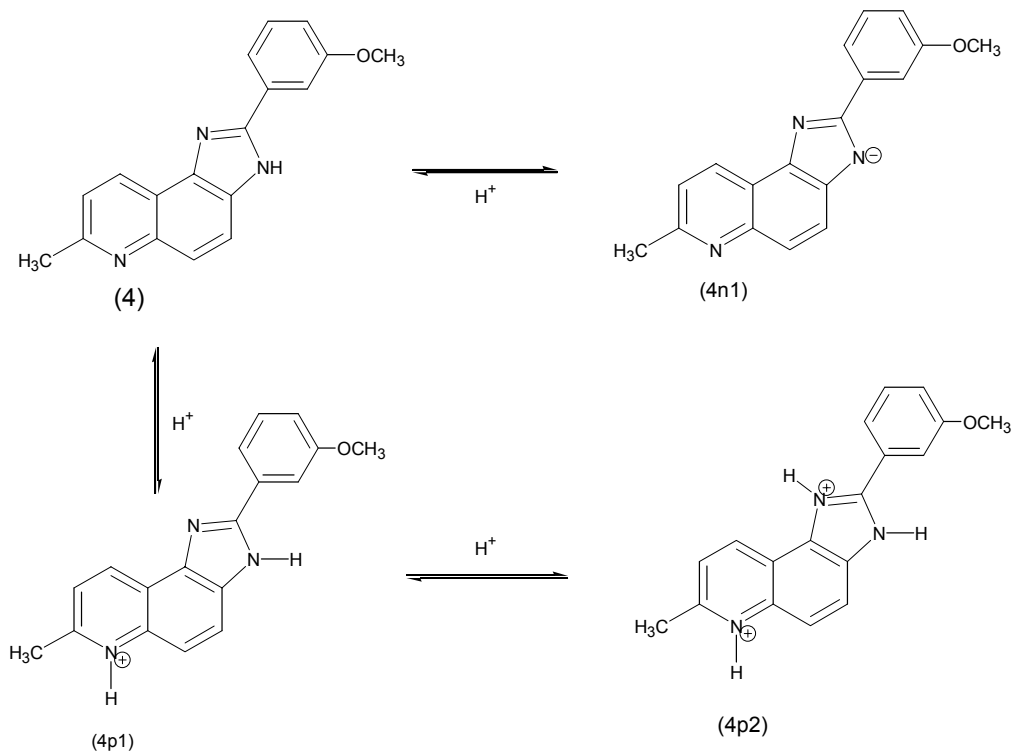
Şekil 4.1. 1 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri



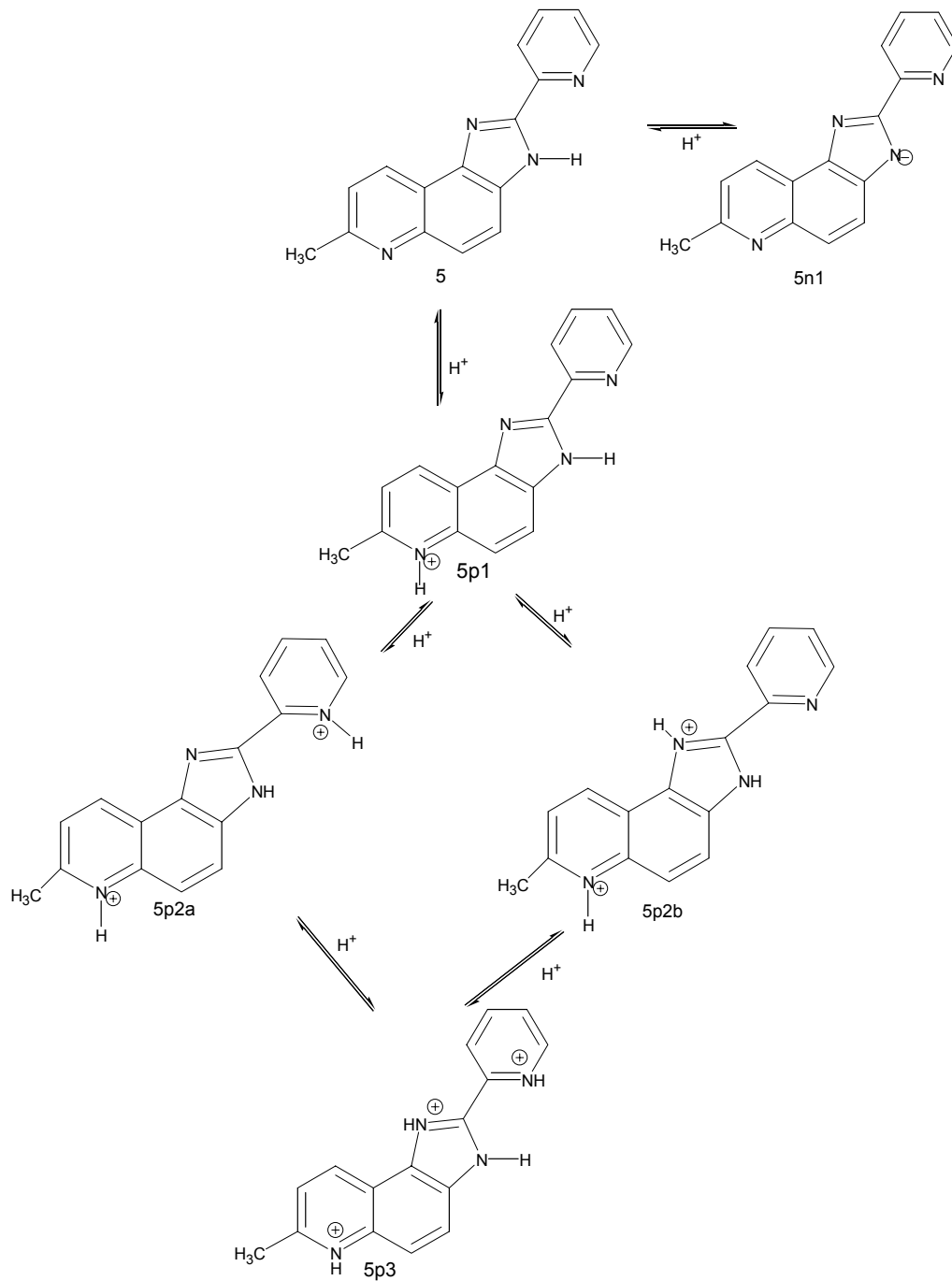
Şekil 4.2. 2 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri



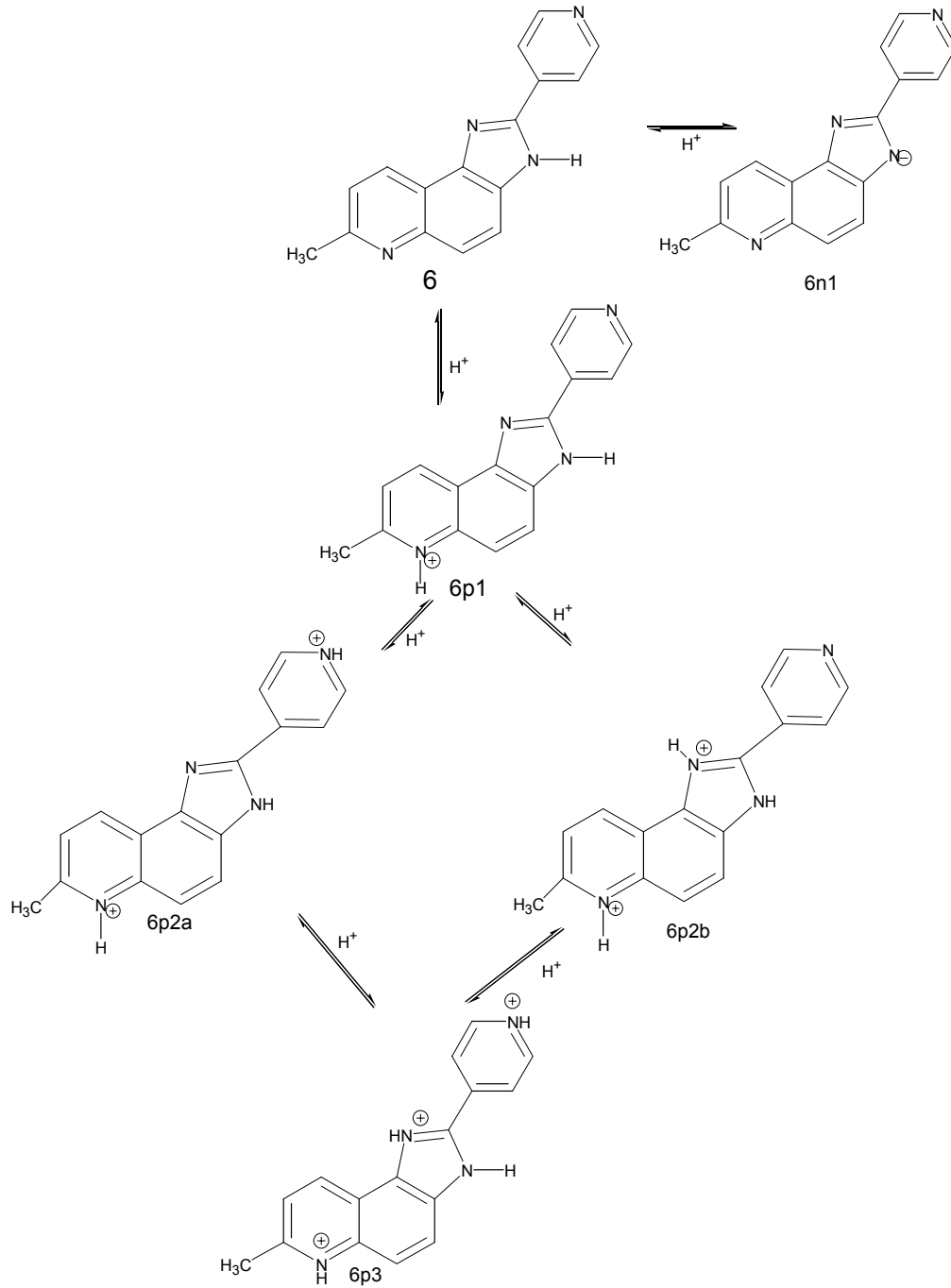
Şekil 4.3. 3 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri



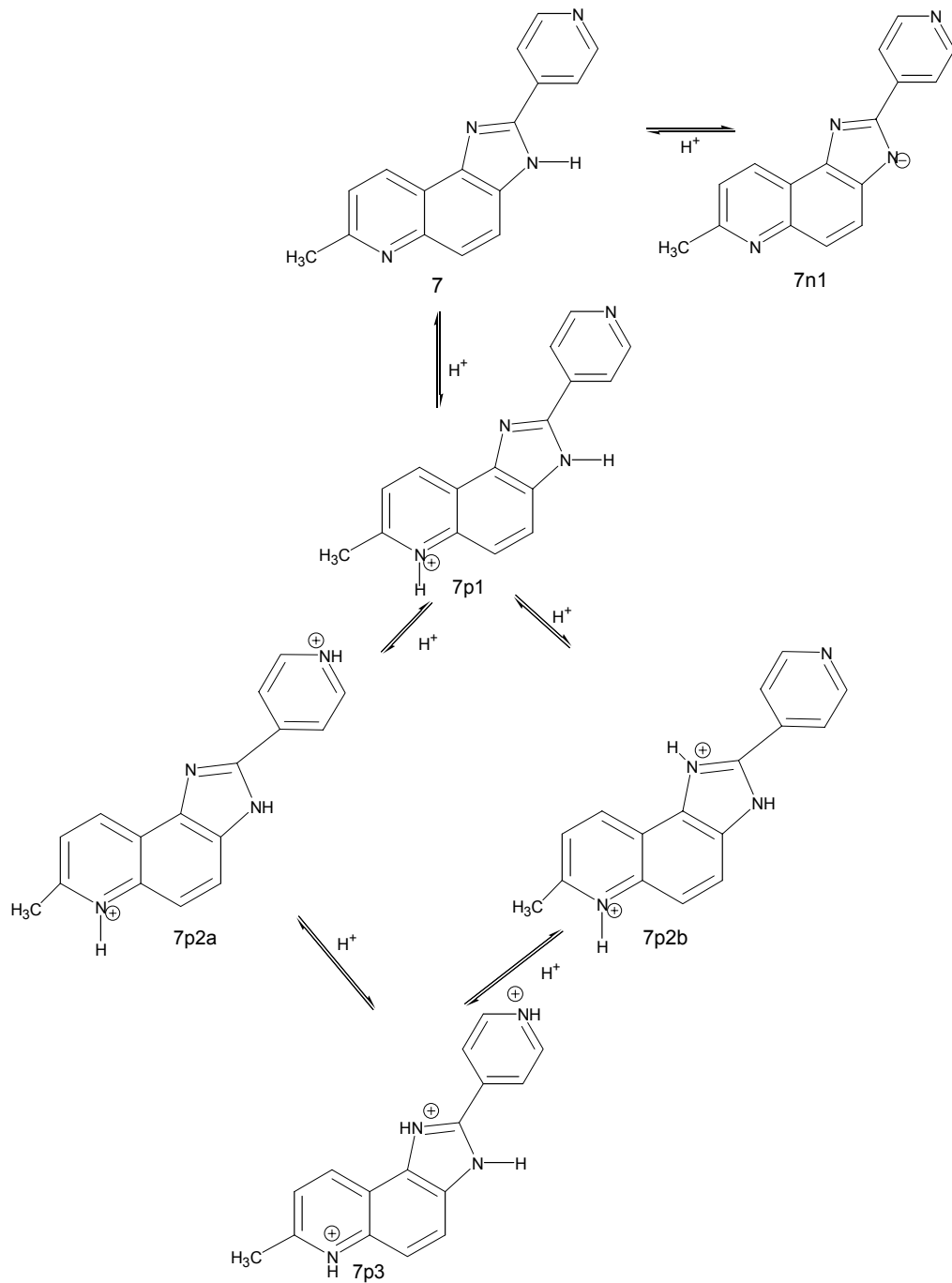
Şekil 4.4. 4 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri



Şekil 4.5. 5 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri

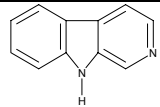
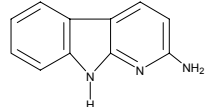
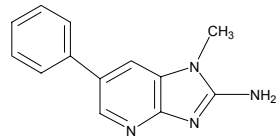
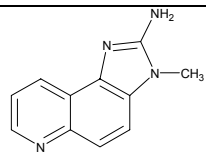
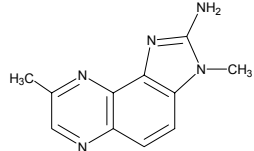
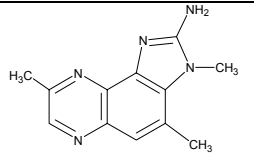
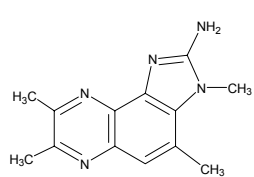


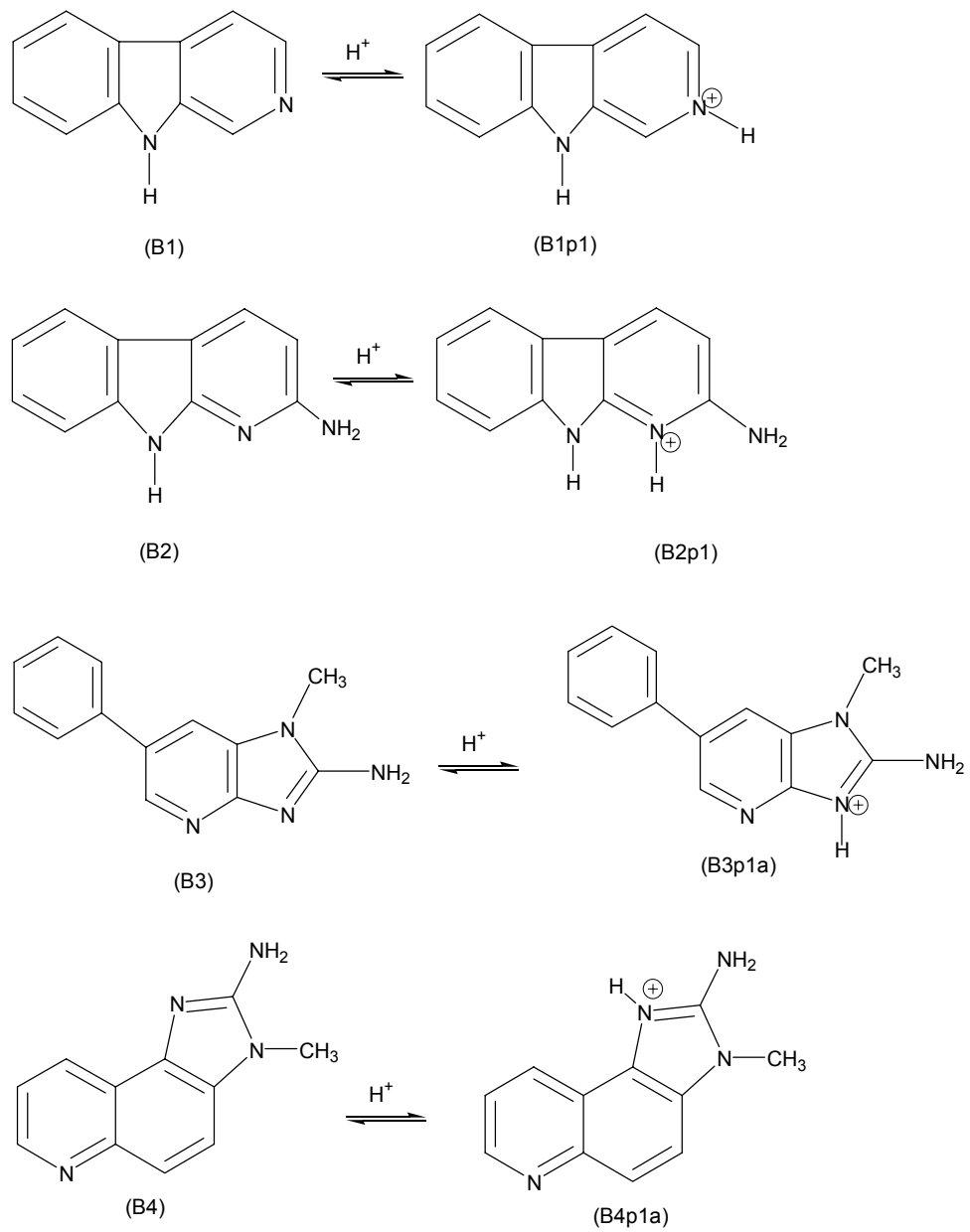
Şekil 4.6. 6 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri



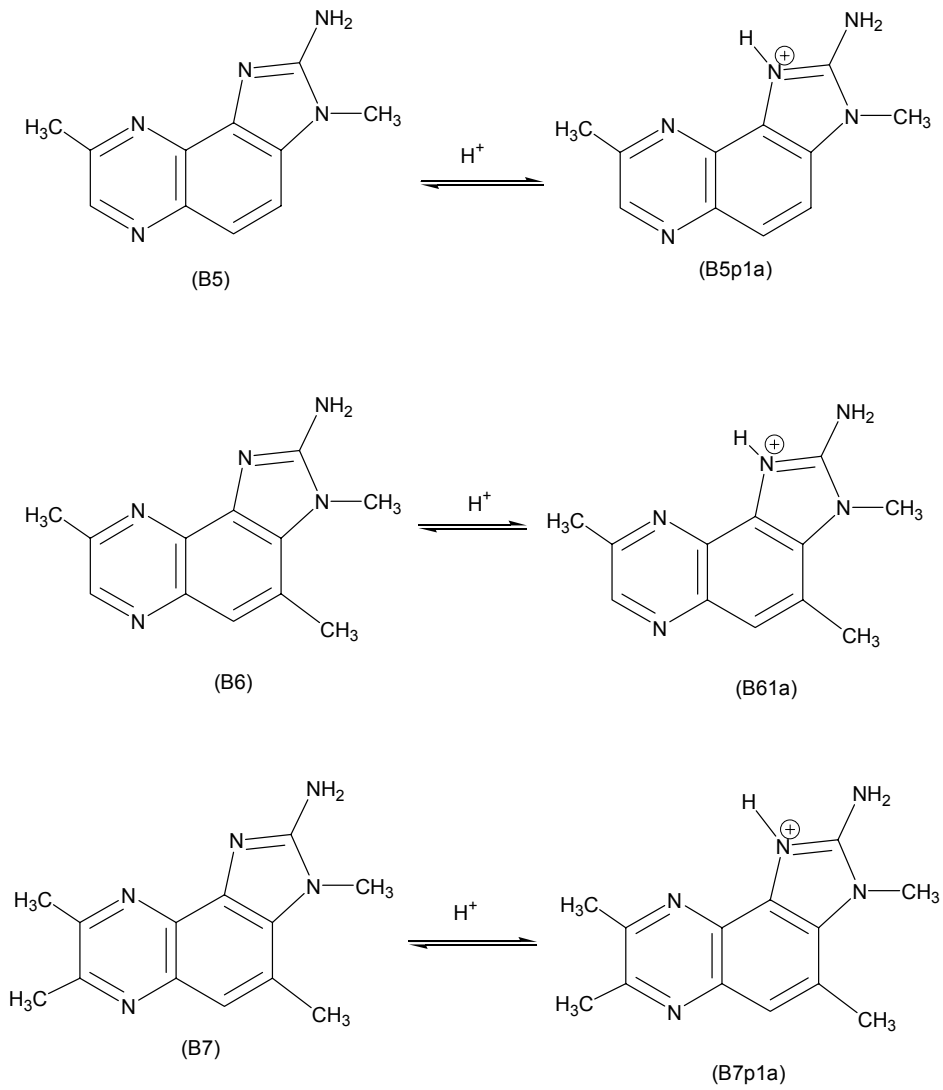
Şekil 4.7. 7 nolu moleküle ilişkin proton alma ve proton verme halleri

Çizelge 4.2 Çalışmada incelenen B grubu moleküller

Molekül	Yapısı	Adlandırılması
B1		9H-pirido[4,3-b]indol
B2		2-amino-9H-pirido[2,3-b]indol
B3		2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin
B4		2-Amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-f]kinolin
B5		2-amino-3,8-dimetil-imidazo[4,5-f]kinoksalin
B6		2-amino-3,4,8-trimetil-3H-imidazo [4,5-f] kinoksalin
B7		2-amino-3,4,7,8-tetrametil-3H-imidazo[4,5-f] kinoksalin



Şekil 4.8 B grubu moleküllere ilişkin proton alma halleri



Şekil 4.8 (Devam) B grubu moleküllere ilişkin proton alma halleri

4.3. 'A' Grubunda Kullanılan Moleküllerin Sulu Fazdaki ($\epsilon = 78,4$) ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Çizelge 4.3 'A' grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon = 78,4$) AM1 yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
1	70,530	91,665	43,214
2	96,989	102,797	66,355
3	89,407	106,491	57,673
4	56,763	110,133	23,943
5	106,819	105,590	75,353
6	104,331	105,345	72,938
7	104,307	102,180	73,857
1n1	-6,168	94,958	-34,465
1p1	170,356	92,356	142,834
1p2	269,841	94,355	241,723
2n1	20,622	103,101	-10,102
2p1	197,185	103,061	166,473
2p2	300,722	103,517	269,874
3n1	12,999	107,003	-18,888
3p1	189,875	107,714	157,779
3p2	293,232	107,472	261,205
4n1	-20,480	110,615	-53,443
4p1	157,707	111,159	124,581
4p2	261,091	111,155	227,966
5n1	28,048	102,738	-2,568
5p1	207,014	103,046	176,306
5p2a	311,015	103,209	280,258
5p2b	311,590	106,347	273,898
5p3	418,803	103,624	387,923
6n1	25,392	106,165	-6,245
6p1	204,106	103,054	173,395
6p2a	305,805	106,447	274,083
6p2b	307,760	103,164	277,017
6p3	410,949	107,146	379,019
7n1	24,373	102,261	-6,101
7p1	204,979	102,943	174,302
7p2a	306,252	103,157	275,511
7p2b	309,419	106,459	277,694
7p3	412,528	103,547	381,671

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

Çizelge 4.4 ‘A’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon = 78,4$) PM3 yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
1	41,696	92,851	14,026
2	67,285	104,421	36,167
3	57,920	108,560	25,570
4	27,406	112,393	-6,087
5	71,512	104,326	40,423
6	70,645	104,118	39,617
7	71,018	104,420	39,900
1n1	-37,086	97,081	-66,016
1p1	142,126	93,807	114,171
1p2	241,473	95,391	213,046
2n1	-8,626	105,363	-40,024
2p1	167,853	104,937	136,581
2p2	268,737	104,916	237,472
3n1	-18,113	109,756	-50,820
3p1	158,543	108,610	126,177
3p2	259,491	112,302	226,025
4n1	-49,631	113,422	-83,430
4p1	128,034	112,910	94,386
4p2	229,072	116,377	194,391
5n1	-9,273	105,552	-40,727
5p1	172,101	104,573	140,938
5p2a	275,017	107,711	242,919
5p2b	273,370	106,690	241,576
5p3	378,125	105,126	346,797
6n1	-8,284	105,592	-39,750
6p1	172,014	104,365	140,913
6p2a	273,415	104,742	242,201
6p2b	272,441	104,907	241,178
6p3	374,593	104,834	343,352
7n1	-11,849	107,830	-43,982
7p1	171,540	104,333	140,448
7p2a	273,293	108,425	240,982
7p2b	273,038	108,338	240,753
7p3	374,903	108,411	342,596

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

Çizelge 4.5 ‘A’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon = 78,4$) MNDO yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
1	42,261	93,390	14,430
2	64,711	103,612	33,834
3	57,085	107,669	24,999
4	22,164	112,772	-11,442
5	69,634	103,254	38,864
6	66,691	103,335	35,897
7	67,956	105,154	36,620
1n1	-32,673	94,220	-60,750
1p1	151,159	93,334	123,345
1p2	257,959	95,418	229,524
2n1	-6,809	104,584	-37,975
2p1	173,861	104,244	142,796
2p2	285,363	104,664	254,173
3n1	-14,207	108,566	-46,560
3p1	166,320	108,229	134,067
3p2	277,938	108,799	245,515
4n1	-49,702	113,301	-83,465
4p1	132,612	112,732	99,017
4p2	244,434	112,971	210,768
5n1	-7,795	103,563	-38,657
5p1	178,961	103,868	148,003
5p2a	288,147	104,305	257,064
5p2b	291,421	106,667	259,634
5p3	403,698	104,610	372,524
6n1	-6,039	103,601	-36,912
6p1	175,903	103,708	144,998
6p2a	283,656	104,320	252,568
6p2b	287,532	104,322	256,444
6p3	369,701	104,827	365,462
7n1	-7,943	103,458	-38,774
7p1	177,296	103,917	146,328
7p2a	285,265	104,040	254,261
7p2b	289,839	104,226	258,780
7p3	399,315	106,810	367,485

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

Çizelge 4.6 ‘A’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) MINDO/3 yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
1	35,655	96,439	6,916
2	56,153	108,350	23,864
3	50,140	111400	16,942
4	6,177	114,081	-27,819
5	47,558	106,849	15,717
6	55,921	106,923	24,058
7	57,290	106,844	25,450
1n1	-10,594	96,890	-39,467
1p1	108,120	96,013	79,508
1p2	186,645	97,030	157,73
2n1	11,292	109,201	-21,250
2p1	128,404	110,434	95,494
2p2	205,781	107,605	173,714
3n1	4,757	113,736	-29,136
3p1	122,455	112,188	89,022
3p2	199,764	115,116	165,460
4n1	-39,333	121,136	-75,431
4p1	78,708	117,864	43,584
4p2	156,518	115302	122,157
5n1	8,549	109,460	-24,072
5p1	120,606	107,272	88,639
5p2a	201,837	107,868	169,692
5p2b	203,433	107,832	171,299
5p3	283,236	107,964	251,062
6n1	13,882	110,666	-19,096
6p1	127,567	107,440	95,549
6p2a	206,613	107,444	174,594
6p2b	202,426	107,808	170,299
6p3	287,294	108,313	255,016
7n1	10,305	111,101	-22,803
7p1	128,994	107,860	96,851
7p2a	207,771	107,898	175,617
7p2b	203,807	109,738	171,105
7p3	289,177	109,626	256,508

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

4.4 'A' Grubunda Kullanılan Moleküllerin pKa Değerleri

Çizelge 4.7 'A' grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) birinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Protonlanan molekül	Deneysel ^[1]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
1	1p1	6,83	9,45	16,75	2,64	29,28
2	2p1	4,69	9,1	16,55	2,61	30,00
3	3p1	5,24	9,1	16,41	2,53	29,65
4	4p1	6,05	8,71	16,51	1,51	30,15
5	5p1	1,88	8,48	16,48	2,47	29,04
6	6p1	3,28	8,84	15,91	2,5	30,08
7	7p1	4,49	8,85	16,45	2,06	30,15

Çizelge 4.8 'A' grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) **piridin üzerinden** olan ikinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Protonlanan molekül	Deneysel ^[1]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
1p1	1p2	2,83	9,99	17,68	4,65	25,15
2p1	2p2	-0,49	6,68	16,2	0,84	25,15
3p1	3p2	0,95	6,66	16,97	0,78	26,46
4p1	4p2	1,59	6,69	16,85	0,56	24,89
5p1	5p2a	-1,83	6,28	15,4	2,54	23,07
6p1	6p2a	0,22	8,67	15,91	3,63	24,54
7p1	7p2a	0,03	8,29	16,47	3,36	24,75

Çizelge 4.9 'A' grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) **imidazol üzerinden** olan ikinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Protonlanan molekül	Deneysel ^[1]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
1p1	1p2	2,83	9,99	17,68	4,65	25,15
2p1	2p2	-0,49	6,68	16,2	0,84	25,15
3p1	3p2	0,95	6,66	16,97	0,78	26,46
4p1	4p2	1,59	6,69	16,85	0,56	24,89
5p1	5p2b	-1,83	6,54	16,39	0,65	21,9
6p1	6p2b	0,22	6,52	16,66	0,78	27,68
7p1	7p2b	0,03	6,69	16,63	0,05	28,06

Çizelge 4.10 ‘A’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon= 78,4$) **piridin üzerinden** olan üçüncü protonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Protonlanan molekül	Deneysel ^[1]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
5p2a	5p3	-7,26	3,56	14,01	-2,15	22,84
6p2a	6p3	-5,09	5,56	16,01	-0,27	23,53
7p2a	7p3	-2,72	4,66	15,67	-0,52	23,19

Çizelge 4.11 ‘A’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon= 78,4$) **imidazol üzerinden** olan üçüncü protonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Protonlanan molekül	Deneysel ^[1]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
5p2b	5p3	-7,26	3,29	13,03	-0,27	24,02
6p2b	6p3	-5,09	7,71	15,26	2,66	20,38
7p2b	7p3	-2,72	6,26	15,5	2,8	19,88

Çizelge 4.12 ‘A’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon= 78,4$) deprotonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Deprotonlanan molekül	Deneysel ^[1]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
1	1n1	11,17	25,55	31,5	27,38	48,5
2	2n1	10,62	26,44	34,32	29,85	49,4
3	3n1	11,43	26,36	34,17	30,03	48,72
4	4n1	11,7	25,76	33,47	29,7	47,6
5	5n1	10,17	25,37	30,68	25,66	53,33
6	6n1	10,93	24,44	32	29,12	50,86
7	7n1	9,86	28,87	28,68	27,22	47,12

4.5. 'B' Grubunda Kullanılan Moleküllerin Sulu Fazdaki ($\epsilon=78,4$) ΔH , ΔS ve ΔG Değerleri

Çizelge 4.13 'B' grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) AM1 yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
B1	65,11	91,85	37,73
B1p1	165,60	93,48	137,75
B2	63,12	94,77	34,87
B2p1	162,61	97,50	133,55
B3	87,64	100,63	57,65
B3p1a	187,93	102,27	157,45
B3p1b	190,73	100,93	152,30
B4	80,68	94,32	52,57
B4p1a	180,04	98,37	150,73
B4p1b	180,71	95,31	152,30
B4p2	281,63	103,89	250,67
B5	84,36	101,72	54,04
B5p1a	184,73	105,78	153,20
B5p1b	190,32	102,06	159,91
B5p1c	192,13	99,77	152,70
B6	80,03	105,45	48,57
B6p1a	178,85	107,16	146,91
B6p1b	184,70	102,61	154,12
B6p1c	183,84	104,50	152,70
B7	74,65	112,44	41,14
B7p1a	173,20	114,96	138,94
B7p1b	179,36	108,36	147,06
B7p1c	179,39	109,41	146,78

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

Çizelge 4.14 ‘B’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon = 78,4$) PM3 yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
B1	51,29	93,04	23,56
B1p1	15,57	93,75	122,63
B2	43,92	96,29	15,22
B2p1	147,74	97,01	118,83
B3	54,92	99,57	25,23
B3p1a	157,95	103,75	127,03
B3p1b	156,50	99,62	119,03
B4	47,82	96,18	19,13
B4p1a	148,34	101,84	118,02
B4p1b	148,12	97,60	119,03
B5	44,12	101,10	14,01
B5p1a	145,95	104,94	114,68
B5p1b	148,80	101,36	118,60
B5p1c	147,45	100,94	107,72
B6	35,75	106,13	4,12
B6p1a	138,03	106,15	106,36
B6p1b	141,11	105,11	109,79
B6p1c	139,53	106,82	107,70
B7	27,51	109,23	-5,05
B7p1a	129,57	113,27	95,82
B7p1b	132,38	113,75	98,47
B7p1c	131,41	109,84	98,67

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

Çizelge 4.15 ‘B’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon= 78,4$) MNDO yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
B1	52,15	91,53	24,87
B1p1	159,16	92,98	131,44
B2	43,45	93,72	15,53
B2p1	155,02	97,03	126,07
B3	57,94	101,17	27,80
B3p1a	168,02	103,30	137,23
B3p1b	166,90	98,26	126,77
B4	50,15	95,16	21,80
B4p1a	157,75	97,78	128,62
B4p1b	155,40	96,05	126,77
B5	44,02	97,22	15,01
B5p1a	154,02	100,76	124,00
B5p1b	160,43	97,88	131,25
B5p1c	157,37	99,57	122,27
B6	42,19	107,83	10,05
B6p1a	151,19	104,16	120,15
B6p1b	157,03	109,22	124,43
B6p1c	154,17	107,04	122,27
B7	35,54	113,12	1,84
B7p1a	144,51	112,06	111,14
B7p1b	150,90	110,05	118,11
B7p1c	149,84	110,08	117,04

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

Çizelge 4.16 ‘B’ grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon=78,4$) MINDO/3 yöntemindeki ΔH , ΔS ve ΔG değerleri

Molekül	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG^a (kcal/mol)
B1	55,74	94,13	27,68
B1p1	128,98	91,06	101,84
B2	25,41	98,02	-3,80
B2p1	97,89	99,05	68,36
B3	41,18	107,02	9,32
B3p1a	120,14	104,92	88,87
B3p1b	117,14	107,20	79,81
B4	35,16	99,15	6,27
B4p1a	108,77	102,03	78,36
B4p1b	110,03	101,05	79,78
B5	18,96	105,33	-12,43
B5p1a	95,00	109,13	62,46
B5p1b	93,13	101,36	62,92
B5p1c	87,77	104,19	50,66
B6	16,76	110,15	-16,06
B6p1a	92,87	107,65	60,79
B6p1b	90,41	107,72	58,31
B6p1c	82,80	107,84	50,66
B7	7,02	118,93	-28,44
B7p1a	83,12	121,24	49,00
B7p1b	82,65	114,58	48,51
B7p1c	76,52	118,04	41,33

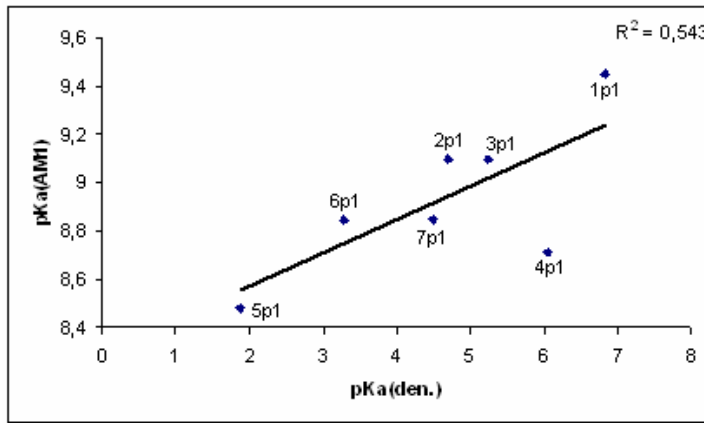
a: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

4.6 'B' Grubunda Kullanılan Moleküllerin pKa Değerleri

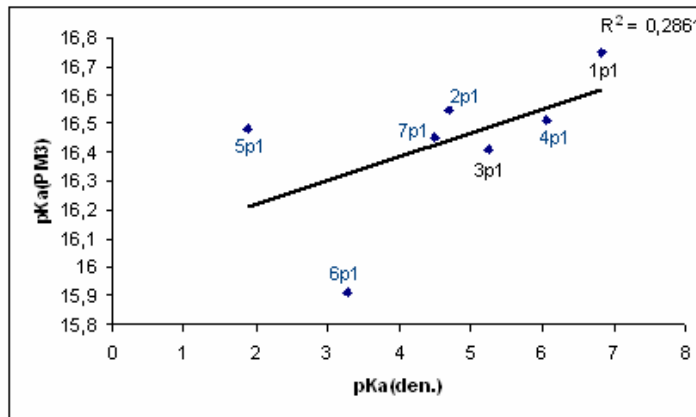
Çizelge 4.17 'B' grubu moleküllerin sulu fazda ($\epsilon = 78,4$) birinci protonlanma için hesaplanan pKa değerleri

Molekül	Protonlanan molekül	Deneysel ^[2]	AM1	PM3	MNDO	MINDO/3
B1	B1p	6,81	9,17	17,54	4,36	28,13
B2	B2p	4,43	10,15	14,21	1,43	29,59
B3	B3p	5,65	9,32	15,54	2,25	24,17
B4	B4p	6,14	10,53	17,69	4,17	29,64
B5	B5p	5,94	9,79	16,36	2,59	27,25
B6	B6p	5,85	10,4	15,21	1,77	26,15
B7	B7p	6,02	10,79	16,22	2,37	25,73

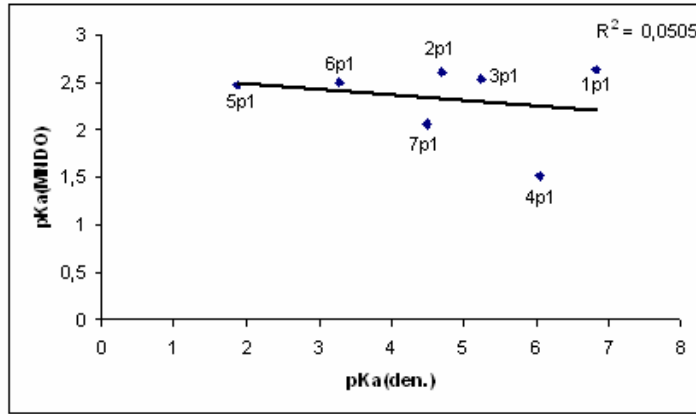
4.7 'A' Grubu Moleküllerin Hesaplanan Birinci Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması



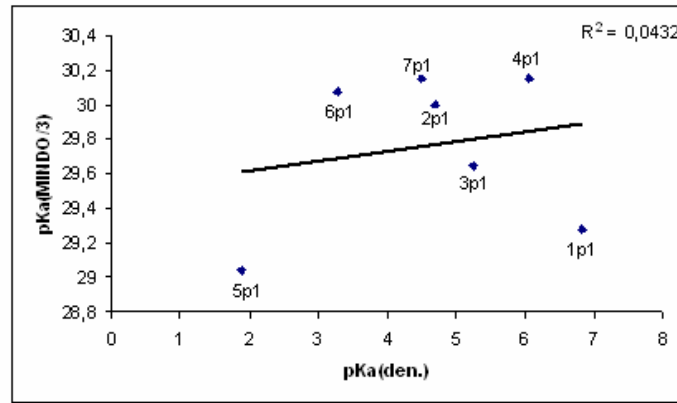
Şekil 4.9 'A' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.10 'A' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması



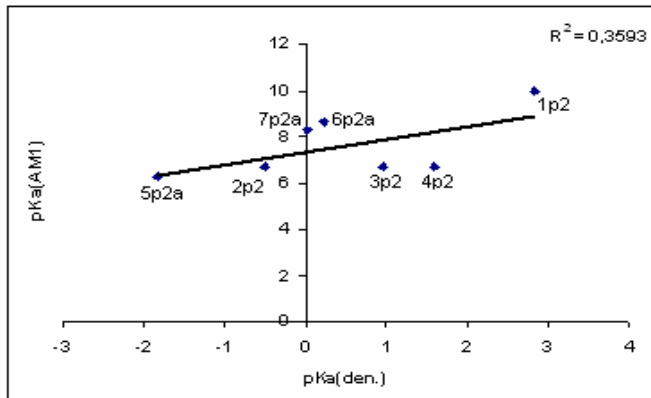
Şekil 4.11 'A' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması



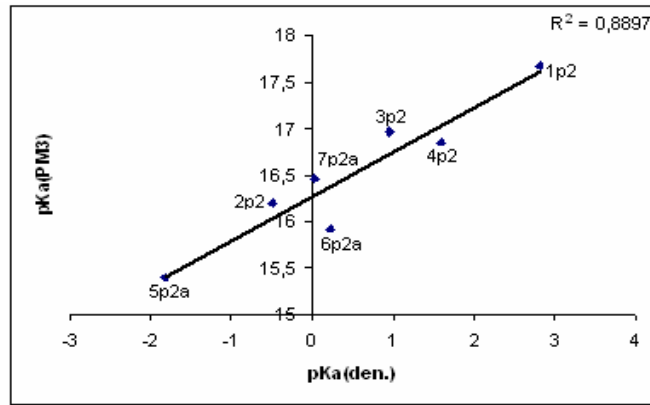
Şekil 4.12 'A' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

4.8 'A' Grubu Moleküllerin Hesaplanan İkinci Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması

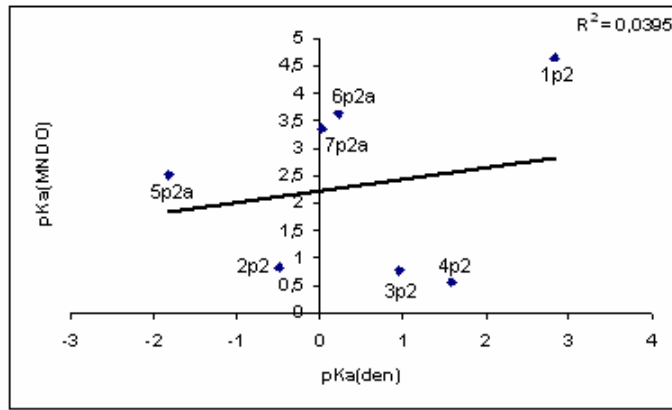
4.8.1. 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyon



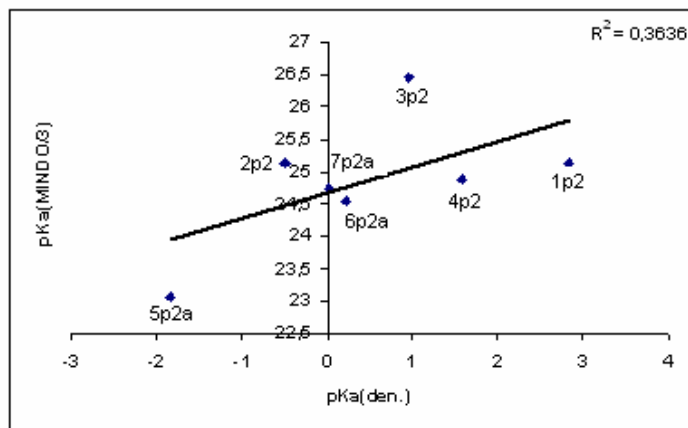
Şekil 4.13 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.14 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması

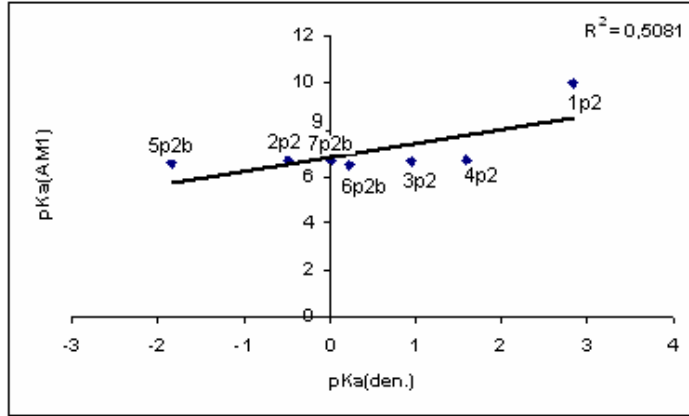


Şekil 4.15 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması

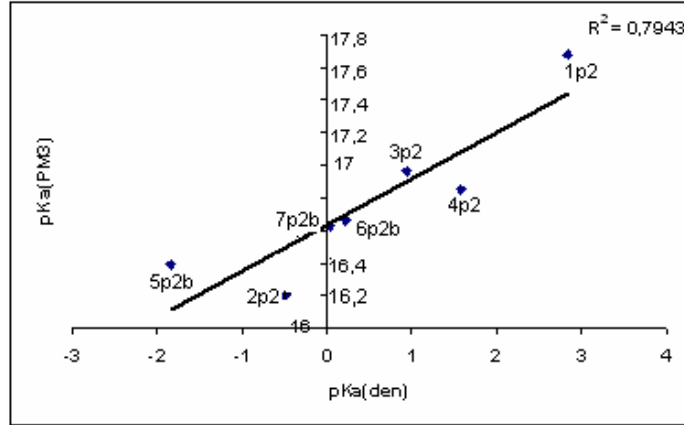


Şekil 4.16 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

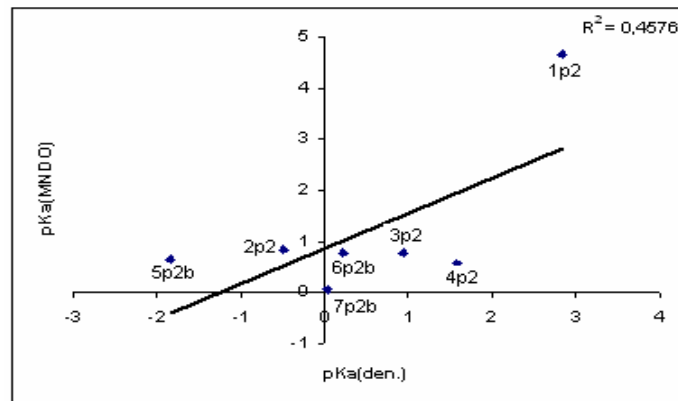
4.8.2. 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyon



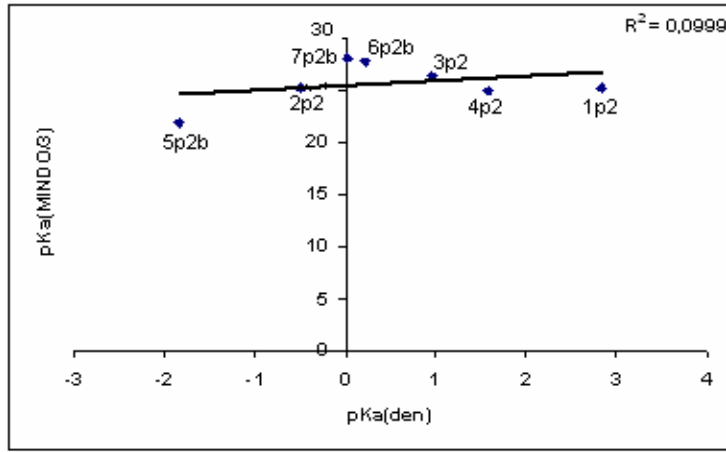
Şekil 4.17 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.18 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması



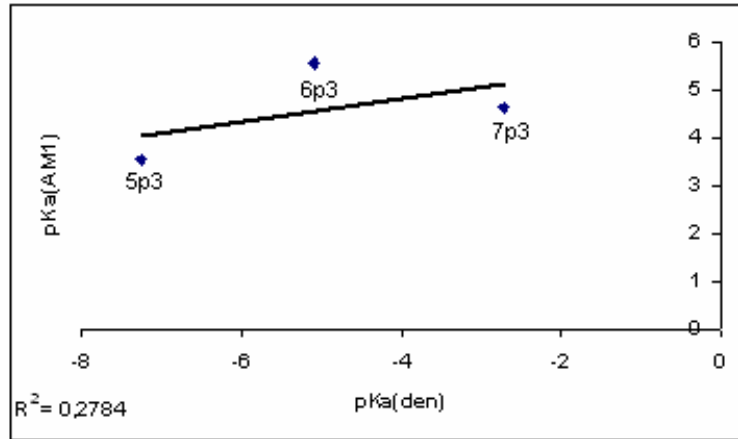
Şekil 4.19 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması



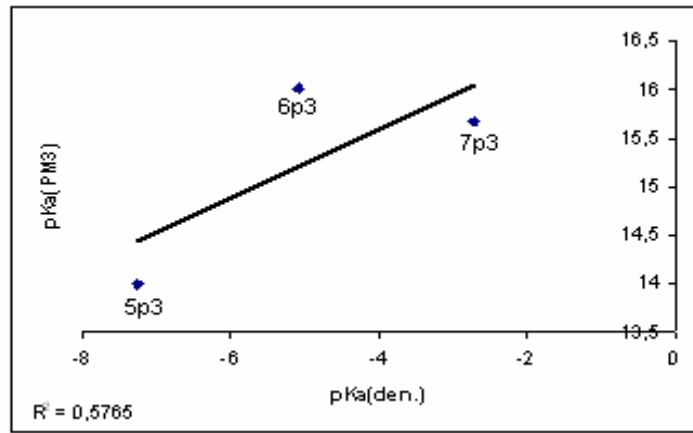
Şekil 4.20 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

4.9 'A' Grubu Moleküllerin Hesaplanan Üçüncü Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması

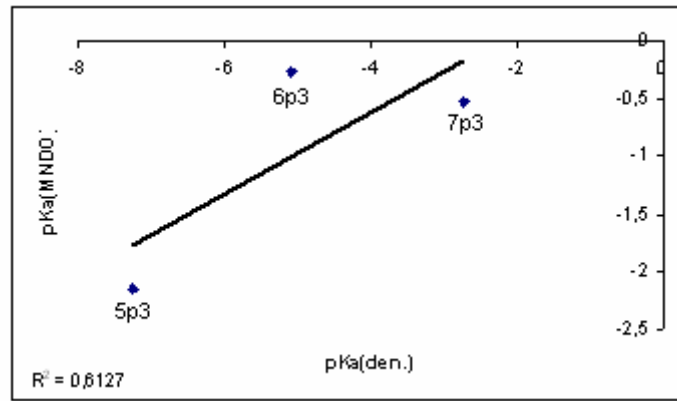
4.9.1. 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyon



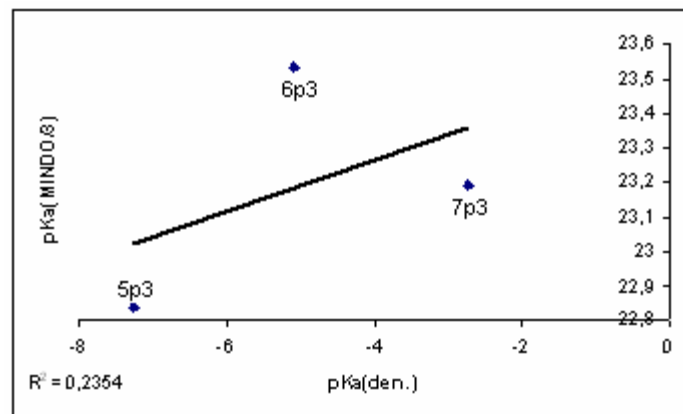
Şekil 4.21 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.22 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması

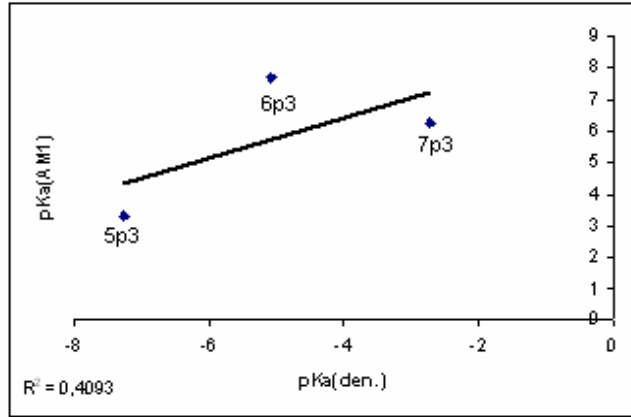


Şekil 4.23 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması

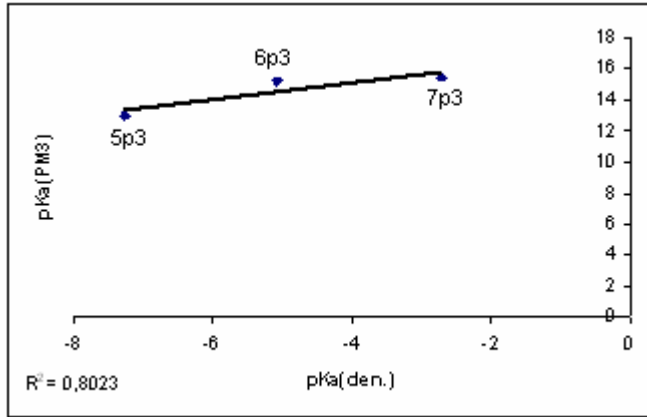


Şekil 4.24 'A' grubu moleküllerin piridin üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

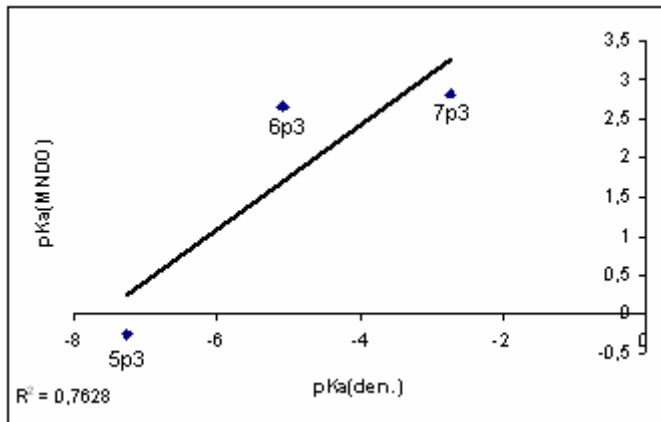
4.9.2. 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyon



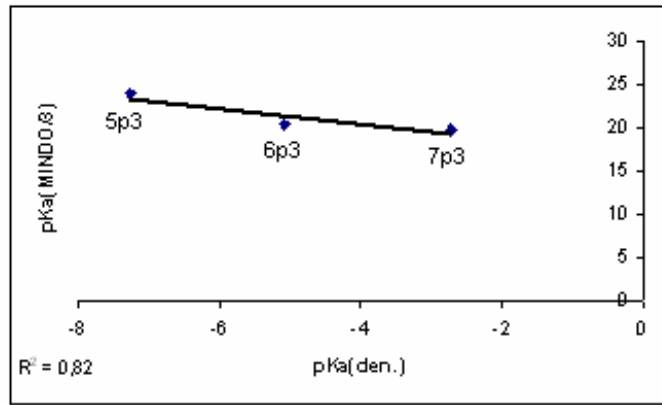
Şekil 4.25 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.26 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması

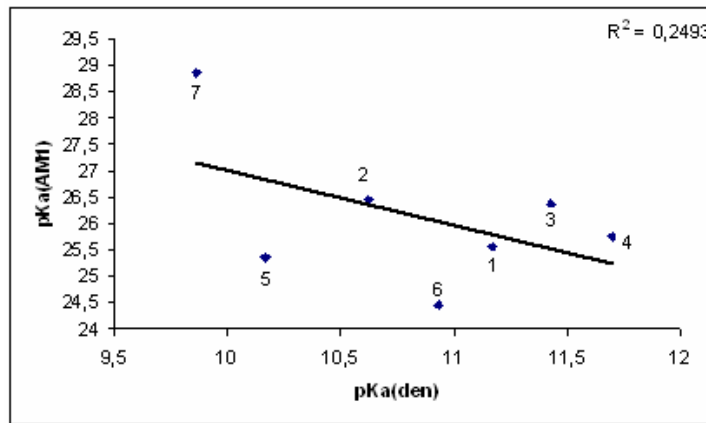


Şekil 4.27 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması

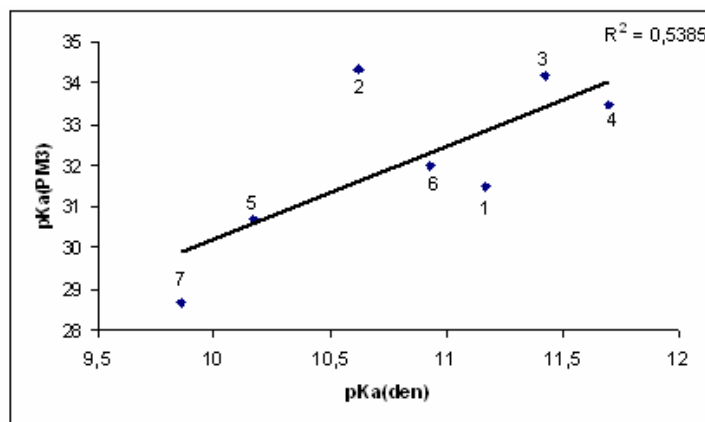


Şekil 4.28 'A' grubu moleküllerin imidazol üzerinden üçüncü protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

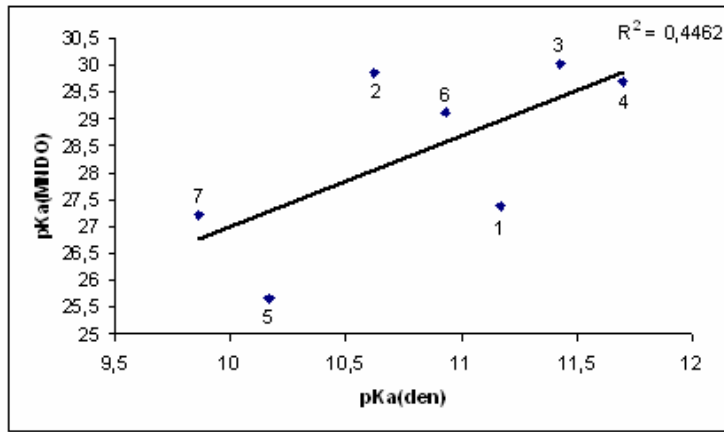
4.10 'A' Grubu Moleküllerin Hesaplanan Deprotonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması



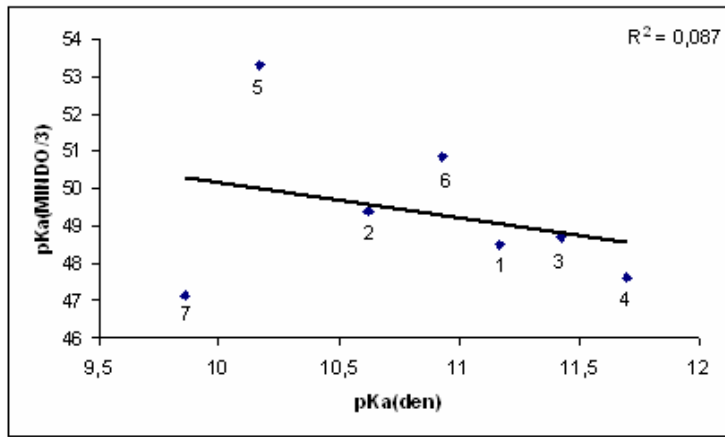
Şekil 4.29 'A' grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.30 'A' grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması

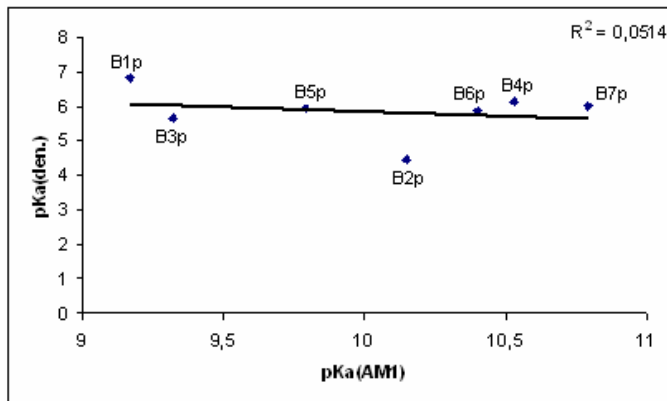


Şekil 4.31 'A' grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması

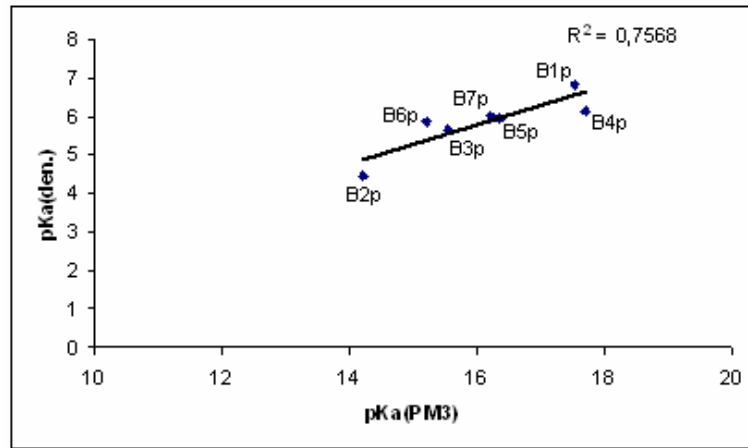


Şekil 4.32 'A' grubu moleküllerin deprotonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

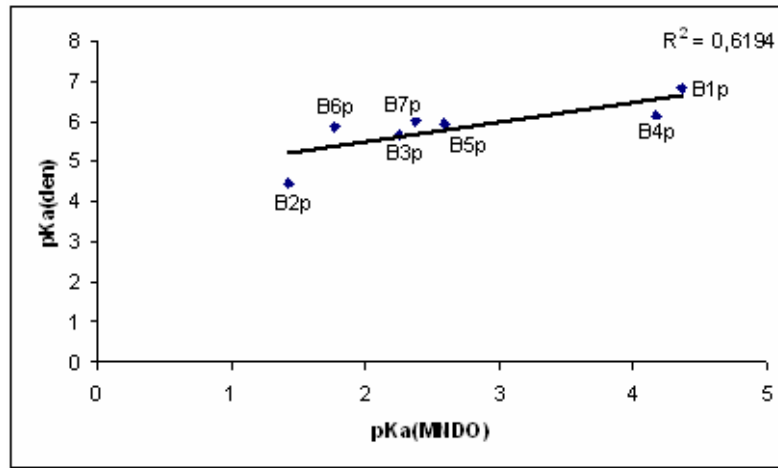
4.11 'B' Grubu Moleküllerin Hesaplanan Birinci Protonasyon Değerlerinin Deneysel Değerlerle Karşılaştırılması



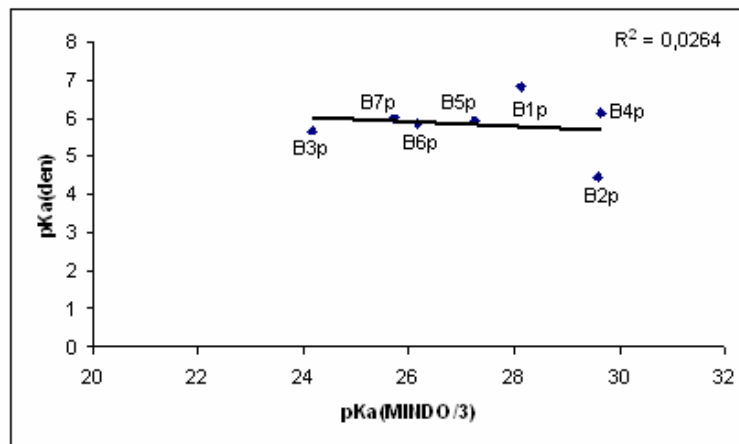
Şekil 4.33 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile AM1 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.34 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile PM3 değerlerinin karşılaştırılması

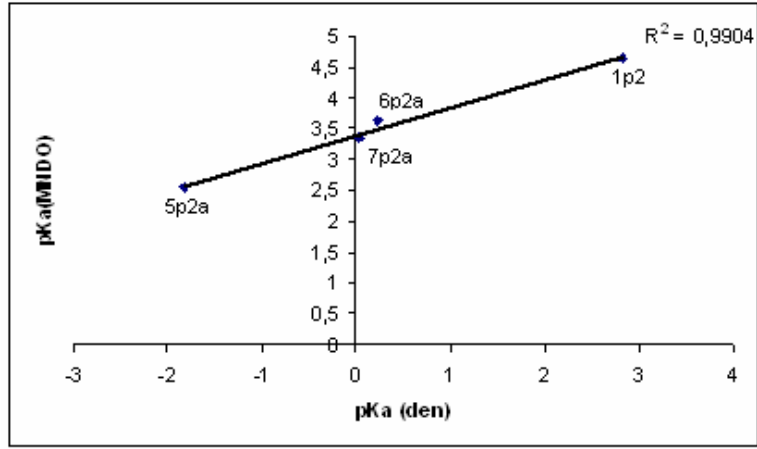


Şekil 4.35 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO değerlerinin karşılaştırılması

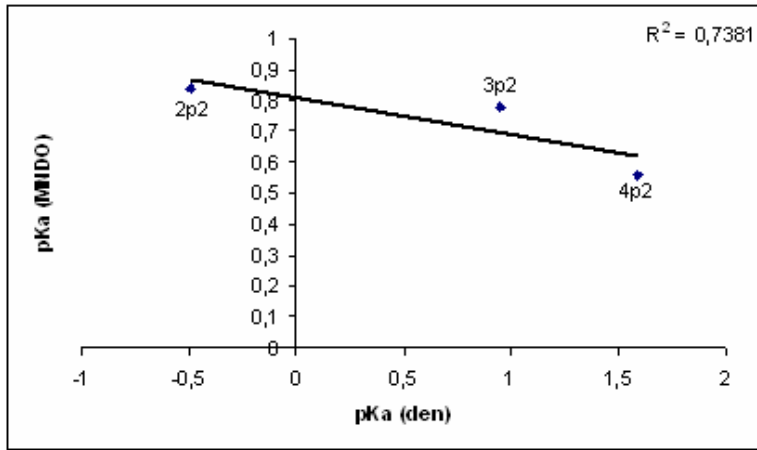


Şekil 4.36 'B' grubu moleküllerin birinci protonasyonda deneysel değerler ile MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

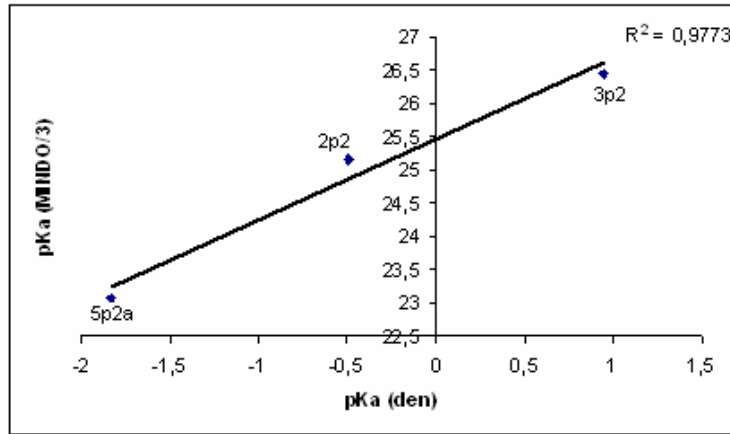
4.12 Aralarında Grup Oluşturan Moleküller



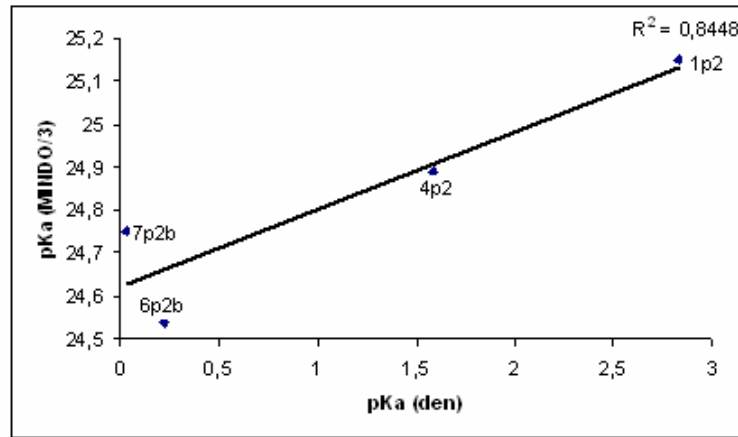
Şekil 4.37 'A' Grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 5,7,6 ve 1 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer ile MNDO değerlerinin karşılaştırılması



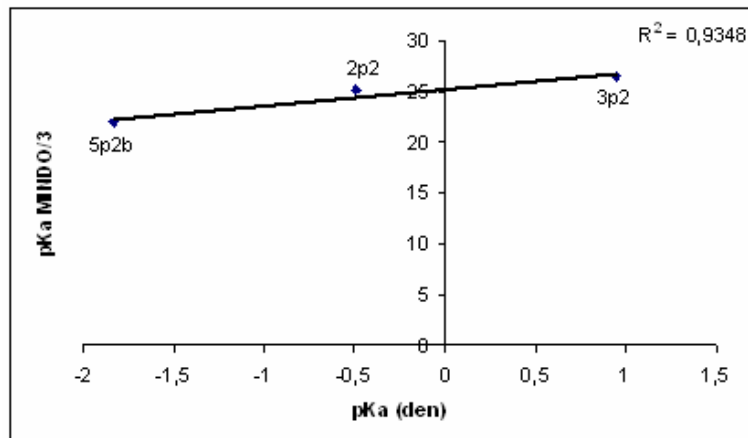
Şekil 4.38 'A' Grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 2,3 ve 4 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer MNDO değerlerinin karşılaştırılması



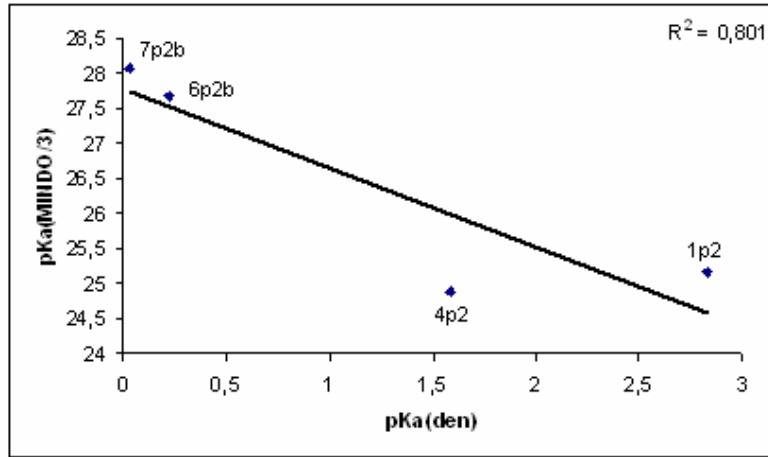
Şekil 4.39 'A' Grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 5,2 ve 3 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.40 'A' Grubu moleküllerin piridin üzerinden ikinci protonasyonunda 7,6,4 ve 1 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.41 'A' Grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonunda 5,2 ve 3 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.42 'A' Grubu moleküllerin imidazol üzerinden ikinci protonasyonunda 7,6,4 ve 1 nolu moleküllerin oluşturduğu grubun deneysel değer MINDO/3 değerlerinin karşılaştırılması

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2 de verilen moleküllerin MOPAC 2002 programında AM1, PM3, MNDO, MINDO/3 yarı deneysel bilgisayar hesaplama yöntemleriyle literatürde [1,2]belirtilen protonlanma merkezlerine göre pK_a değerleri hesaplanarak deneysel pK_a değerleri arasındaki uyum incelenmiştir.

İncelenen 'A' grubu ; 2-süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo[4,5-f]kinolin bileşiklerinden 1-4 no'lu moleküllerde iki proton alma merkezi (kinolin halkası ve imidazol halkasında olmak üzere) ve bir proton verme merkezi bulunmaktadır. Literatürde ilk protonlanmanın piridin halkasında N6'da, 2-konumunda süstitüent piridil olması durumunda (5-7 no'lu moleküller)molekül üç proton alma merkezine sahiptir.

Yukarıda verilen bilgiler doğrultusunda, yarı deneysel bilgisayar hesaplama yöntemleriyle olası protonlanma merkezlerinin pK_a değerleri saptanmış ve deneysel pK_a değerleri ile korelasyonu araştırılmıştır. Yapılan regrasyon analizlerinden görüleceği gibi (Şekil 4.9- Şekil 4.32) yarı deneysel AM1, PM3, MNDO ve MINDO/3 yöntemleriyle elde edilen sonuçlar ile deneysel sonuçlar arasında uyumun çok düşük olduğu görülmüştür.

İkinci protonlanmanın piridin halkası üzerinden (5, 6, 7 nolu molekül) olduğu düşünülerek MNDO yöntemi ile hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel değerler arasındaki korelasyonu incelemek üzere çizilen grafikte (Şekil 4.15) 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil süstitüentlerini içeren 5,6,7 nolu moleküllerin diğerlerinden farklı bir doğru üzerinde yer aldığı ve ayrı bir grafiğe geçirildiğinde R^2 değerinin 0,9904 olduğu görülmüştür.(Şekil 4.37) Buna karşın ikinci protonlanmanın imidazol halkası üzerinden olduğu düşünülerek MNDO yöntemi ile hesaplanan pK_a değeri ile deneysel pK_a arasında çizilen grafikte aynı durum gözlenmemiştir.

MINDO/3 yöntemi ile ikinci protonlanmanın piridin halkası üzerinden (5,6,7 nolu moleküller) olduğu düşünülerek hesaplanan pK_a değeri ile deneysel pK_a değeri arasındaki korelasyonu incelemek üzere çizilen grafikte 5,2 ve 3 nolu moleküllerin diğerlerinden farklı bir doğru üzerinde yer aldığı ve R^2 değerinin 0,9773 olduğu görülmüştür. (Şekil 4.39) Ayrıca 7,6,4,1 nolu moleküller için

çizilen grafikte R^2 değerinin 0,8448 olduğu gözlenmiştir. (Şekil 4.40) Aynı şekilde ikinci protonlanmanın imidazol halkası üzerinden olduğu MINDO/3 ile deneysel değerlerin korelasyonu incelendiğinde aynı moleküllerin grup oluşturduğu görülmüştür. (Şekil 4.41 - Şekil 4.42)

Çalışmanın devamında tüm olası tautomer yapılar hesaba alınarak ab-initio yöntemle hesapların yapılması düşünülmektedir.

Ayrıca çalışmaya eklenen B grubu moleküllerin de literatürde [2] belirtilen protonasyon merkezleri göz önüne alınarak bilgisayar hesaplama yöntemleri ile elde edilen pK_a değerleri ve deneysel pK_a değerleri arasında korelasyon incelenmiştir.

'B' grubu moleküllerden (Çizelge 4.2) B1 molekülünde en bazik azotun 6 üyeli halkadaki aromatik azotun olduğu, B3 molekülünde ise 2 konumundaki amino süstituentinin elektron verici karakterine bağlı olarak imidazol halkası azotunun en bazik olduğu belirtilmiştir. Amino gruplarının, halka azotunun bazikliğini artırdığı bilinmektedir[13,14]. Aynı nedenle B4 molekülünde de ilk protonlanmanın imidazol halkasının azotundan , ikinci protonlanmanın da kinolin halkasındaki azottan olabileceği belirtilmiştir.

B5, B6, B7 moleküllerinde bazik merkezin imidazol halkası azot atomunun olabileceği belirtilmiştir. Bu moleküllerde ikinci pK_a değerleri çalışılan deneysel koşullarda saptanamadığı belirtilmiştir[2].

Verilen bu bilgiler doğrultusunda yarı deneysel bilgisayar hesaplama yöntemleriyle olası protonlama merkezleri göz önüne alınarak pK_a değerleri ve deneysel pK_a değerleri ile uyumu araştırılmıştır. Yapılan regresyon analizlerinde de görüleceği gibi (Şekil 4.33- Şekil 4.36) PM3 yöntemiyle elde edilen sonuçlar dışında diğerlerinin korelasyonu düşük bulunmuştur. Çalışmanın devamında tüm olası tautomer yapılar hesaba alınarak ab-initio yöntemle hesapların yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Öğretir, C. ve Kanışkan, N., 'Spectroscopic determination and evaluation of acidity constants of some 2-substituted-7-methyl-1(3)H-imidazo[4,5-f] quinolines, *Turkish Journal of Chemistry*, **17**, 1, 33, 1993.
- [2] Mendosa, S.D ve Hurtubise, R.J., Determination of ionization constants of heterocyclic aromatic amines using capillary zone electrophoresis, *Journal of Chromatography A*, **841**, 239-247, 1999.
- [3] Tunalı, N.K. ve Özkar, S., *Anorganik Kimya*, Gazi Üniversitesi yayınları, 1993.
- [4] Kumar, R., Wang, L., Wiebe, L.,ve Knaus, E.E., *J. Med. Chem.* **37**, 497, 1994
- [5] Rochester, C.H, Cockerill ve Lamper, *Acidity function*, academic pres, London, 1971.
- [6] Hammett, L.P. ve Deyrup, A.J., *J. American Chem.*, **54**, 2721, 1923.
- [7] Yates ve Stevens, J.B., *Canad. J. Chem.* **529**, 43, 1965.
- [8] CS ChemOffice Pro for Microsoft Windows, Cambride Scientific Computing Inc., 875 Masachusetts Avenue, Suite 61, Cambridge, MA 02139, USA.
- [9] Bingham, R.C., Dewar, M.J.S. ve Lo, D.C., *J.Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285, 1975.
- [10] Dewar, MJS. Ve Morita,T, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**,4899, 1977.
- [11] Stewarts, J.J.P., *J. Camp. Chem.*, **10**, 209-221, 1989.
- [12] Hennig, H. ve Tauchnitz, J., *J. Prakt. Chem.*, **6**, 312, 1191, 1970.
- [13] Albert A., Katrizky A.R. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Acedemic Pres 1971.
- [14] Perrin D.D., Dempsey B., Serjeant E.P., *p_{Ka} Prediction for Organic Acids and Bases*, Chapman and Hall, 1981.