

**BAZI İMİDAZO [4,5-f] KİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
ASİTLİK SABİTLERİNİN SAPTANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nevin (Süzen) Kanışkan /

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Analitik Kimya Anabilim Dalında
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Ekim 1989

Nevin (SÜZEN) KANIŞKAN'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Bazı İmidazo [4,5-f] Kinolin Türevlerinin Sentezi, Asitlik Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisans-üstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

09/11/1989

Üye: Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR (imza)

Üye: Prof. Dr. Mustafa CEBE (imza)

Üye: Prof. Dr. Lâle ZOR (imza)

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 20.11.1989 gün ve 126/289 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

(imza)

Prof. Dr. Nurettin BAŞARAN
Enstitü Müdürü



ÖZET

Bu çalışmada amaç, sentetik ilaç yapımında önemli bir yer tutan biyolojik aktiviteye sahip imidazokinolinlerden bazı 2-sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin ölçülen asitlik sabitlerinden yararlanarak ve moleküler orbital hesaplarını yaparak 2-konumundaki sübstitüentlerin sterik etkinlikleri ile protonlanma merkezlerinin proton ilgilerini araştırmaktır.

2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri, 2-sübstitüe-5-aminobenzimidazol türevleri başlangıç maddesi kullanılarak Doebner-von Miller yöntemi ile sentezlenmişlerdir. 2-Sübstitüe-5-aminobenzimidazol türevleri ise 2-konumundaki sübstitüente uygun yöntemle 2-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi, nitrolanması ve katalitik hidrojenlenmesi ile elde edilmişlerdir.

Sentezlenen türevlerin asitlik sabitleri Ultraviolet-Görünen Bölge Spektroskopi yöntemi ile saptanmış ve tüm protonlanma olaylarında incelenen türevlerin Hammett bazı olarak davrandığı belirlenmiştir. Ayrıca modifiye Hammett Eşitliği kullanılarak 2-konumundaki sübstitüentlerin hesaplanan sübstitüent sabiti, ρ_{hes} , değerleri bulunmuş ve asitlik sabitleri farkı, ΔpK_a ile aralarında doğrusal bir korelasyon bulunmuştur. Sterik ve polar etkinlikler hesaplanmış ve bu etkinliklerin korelasyonları araştırılmış, ikinci protonlamada sterik ve polar etkinliğin birinci protonlanmaya göre daha büyük olduğu, proton vermede de aynı korelasyonun bulunduğu gözlenmiştir.

U.V. verileri ve Moleküler Orbital hesaplamaları (Gaussian-86 programı ile STO-3G basis setinde) 7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin molekülünde ilk proton alma merkezinin kinolin halkasındaki azot olduğunu göstermiş ve diğer türevlerin de bu şekilde davrandığı düşünülmüştür. Ayrıca Hückel Moleküler Orbital yöntemi ile söz konusu türevlerin elektron yoğunlukları saptanarak, proton verme ve birinci protonlanma olaylarında, asitlik sabitleri ile aralarında doğrusal bir korelasyon bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Sterik etkinlikler, Proton ilgileri, Asitlik sabitleri, Hammett Eşitliği, Sentezler, Moleküler Orbital Hesapları.

SUMMARY

The aim of this work was to search the steric effects and protonation affinities of protonation centers of some 2-substituted-7-methyl-1(3)H-imidazo [4,5-f] quinoline derivatives, using measured acidity constants and molecular orbital calculations, from biologically active imidazo [4,5-f] quinolines which have been widely used as drug precursors.

2-Substituted-7-methyl-1(3)H-imidazo [4,5-f] quinoline derivatives were synthesized, by Doebner-von Miller, utilizing 2-substituted-5-aminobenzimidazoles were obtained from 2-substituted benzimidazol derivatives using appropriate methods for substituents at 2-positions followed by nitration and catalytic hydrogenation of nitrated derivatives.

The acidity constants of the synthesized derivatives were determined with U.V. - Visible Spectroscopic Technique. It was observed that all the investigated derivatives behaves as the Hammett bases in the protonation. Using modified Hammett Equation, the values of the calculated substituent constants, Δ_{calc} , for the substituents at 2-positions were found and an excellent correlation between Δ_{calc} and ΔpK_a values were obtained. Steric and polar effects were calculated and correlations of those effects were investigated. The steric and polar effects in the second protonation were found to be greater than the first one. A similar correlation was observed in the case of deprotonation.

U.V. data and Molecular Orbital Calculations (Gaussian-86 programme and STO-3G basis set) showed that the first protonation center presumably is the nitrogen atom of quinoline ring. Using the Hückel Molecular Orbital Method the electron densities of those compounds were calculated. A linear correlation was found between acidity constants and electron densities.

Key words: Steric effects, Protonation affinities, Acidity constants, Hammett Equation, Synthesis, Molecular Orbital Calculations.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın yürütülmesinde, değerli vakitlerini ayırıp her türlü destek ve yardımını esirgemeyen Danışman Hocam Prof.Dr. Cemil ÖĞRETİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneyleerin gerçekleştirilmesinde laboratuvar imkânlarından yararlanmamda en büyük paya sahip Dekanımız Sayın Prof.Dr. Ercan GÜVEN'e minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Deneysel çalışmalarda yardımını gördüğüm Yrd.Doç.Dr. Şeref DEMİRAYAK'a tezin yazım işlerini yürüten Yurdanur BESKİN'e ve şekillerin çizimini yapan ve desteğini gördüğüm eşim İrfan KANIŞKAN'a teşekkür ederim.

Bu çalışma aynı zamanda Danışman Hocam Prof.Dr. Cemil ÖĞRETİR'le beraber yürüttüğümüz TBAG-861 no'lu proje olup, sağladığı maddi desteklerinden dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Nevin KANIŞKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. İMİDAZOKİNDOLİN KİMYASI	1
1.1.1. İmidazokinolin Türevlerinin Sentez Yöntemleri	2
1.1.2. Başlangıç maddesi benzimidazol türevi olan sentezler	3
1.1.3. Başlangıç maddesi kinolin türevi olan sentezler ...	6
1.2. İmidazokinolin Türevlerinin Reaksiyonları	12
1.2.1. Elektrofillerle olan reaksiyonlar	12
1.2.2. Nükleofillerle olan reaksiyonlar	16
1.2.3. Yükseltgeme reaksiyonları	19
1.2.4. İndirgeme reaksiyonları	20
1.3. İmidazokinolin Türevlerin Kullanımı	21
2. ASİTLİK SABİTLERİ VE ASİTLİK FONKSİYONLARI	23
2.1. Asitlik Sabitlerinin Hesaplanması.....	24
2.2. Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler...	26
2.3. Asitlik Fonksiyonları	28
2.4. Asitlik Sabitleri ve Sıcaklık	30
2.5. Hammett Eşitliği ve Uygulamaları	30
3. MOLEKÜLER YAPILARIN VE ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİNDE UYGULANAN HESAPLAR	38

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.1. Organik Moleküllere Uygulanan Hesaplama Yöntemleri	39
3.1.1. RHF (Roothann-Hartree-Fock) Yöntemi	42
3.1.2. HMO (Hückel Molecular Orbital) Yöntemi.....	45
4. DENEYSEL İŞLEMLER	46
4.1. Deneysel İşlemlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler, Aygıtlar.	46
4.2. Sentezler	47
4.3. 2-Sübstitüe-7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] Kinolin Türevle- rinin Asitlik Sabitlerinin Saptanması	54
4.4. 2-Sübstitüe-7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] Kinolin Türevle- rine Uygulanan Hesaplar	61
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR DİZİNİ	
7. EKLER	
8. ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Fenil Fosforik asidin ayrışması	33
2.2. Etilbenzoat'ın hidrolizi	34
4.1. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin pK_a sının saptanması	57
4.2. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin pK_a sının saptanması	58
4.3. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin pK_a sının saptanması	60
4.4. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin molekülünde elektron- ların enerji seviyeleri	64
4.5. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'de (a) elektron yoğun- lukları (b) yük yoğunlukları	66
5.1. 2-(4-Piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'in nötr (pH=7) ve asidik (pH=1,10) ortamdaki U.V. spektrumları.....	69
5.2. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin N.M.R. spektrumu ...	72
5.3. 2-(4-Piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'in N.M.R. spektrumu	73
5.4. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevle- rinde birinci proton alma için pK_a^- hes grafiği	84
5.5. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevle- rinde ikinci proton alma için pK_a^- hes grafiği	86
5.6. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevle- rinde üçüncü proton alma için pK_a^- hes grafiği	87
5.7. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevle- rinde proton verme için $pK_a - pK_a$ grafiği	89
5.8. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevle- ri için $\Delta^* - \Delta_{göz}$ grafiği	92
5.9. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\Delta pK_a - \Delta_{göz}$ grafiği	93
5.10. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\Delta pK_{aII} - \Delta_{göz}$ grafiği	93
5.11. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\delta E_s(pv) - \delta E_s(pa)_I$ grafiği	95
5.12. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\delta E_s(pv) - \delta E_s(pa)_{II}$ grafiği	96
5.13. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin için model molekülde protonlanma konumuna göre enerji farkı	98
5.14. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin için model molekülde hesaplanan enerji değerleri	99
5.15. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $pK_{at}(pa) - q_{N(6)}$ grafiği	103
5.16. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $pK_a(pv) - q_{N(1)}$ grafiği	103

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Bazı benzoik asitlerin pK_a değerleri (H_2O , $25^\circ C$)	31
2.2. Bazı sübstitüent sabitleri	32
2.3. Fenilfosforik asidin iyonlaşması olayından seçilen veriler (H_2O , $25^\circ C$)	33
2.4. Etilbenzoat için alkali hidrolizi verileri (85 % sulu EtOH, $25^\circ C$)	34
2.5. Bazı reaksiyon sabitleri	36
4.1. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin pK_a 'sının saptanması	59
5.1. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri- nin N.M.R. verileri	71
5.2. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri- nin birinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları.....	76
5.3. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri- nin ikinci proton alma sabitleri U.V. sonuçları	78
5.4. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri- nin üçüncü proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları	79
5.5. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri- nin proton verme sabitleri ve U.V. sonuçları	81
5.6. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerin- de birinci proton alma için Δ_{hes} değerleri	83
5.7. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerin- de ikinci proton alma için Δ_{hes} değerleri	85
5.8. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerin- de üçüncü proton alma için Δ_{hes} değerleri	87
5.9. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerin- de proton verme için pK_a ve ΔpK_a değerleri	88
5.10. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için birinci ve ikinci proton almada Δ^* ve $\Delta_{göz}$ değerleri..	91
5.11. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için δE_s değerleri	94
5.12. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerin- de N atomlarındaki elektron yoğunlukları (q_N)	100
5.13. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için birinci proton alma ve verme ile ilgili merkezlerin elektron yoğunlukları (q_N) ve pK_a değerleri	102

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SimgelerAçıklama

α	Coulomb integrali
β	Rezonans integrali
d	Doublet
dd	Double doublet
δ	Sterik etkinlik parametresi
E	Enerji
E_s	Sterik etkinlik
λ	Dalga boyu
m	Multiplet
nm	Nanometre
$\bar{\nu}$	Dalga sayısı
ppm	Milyonda bir
q	Quartet
ρ_N	Azotun elektron yoğunluğu
s	Singlet
δ	Süstitüent sabiti
δ^*	Polar etkinlik
t	Triplet

Kısaltmalar

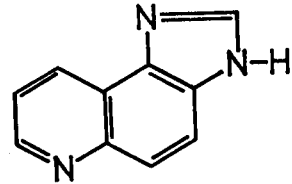
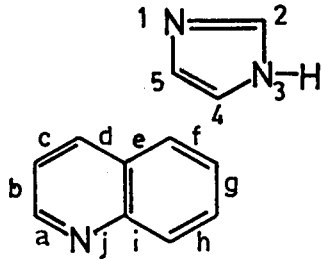
CNDO	Diferansiyel Ürtüşmenin Tamamen İhmali(Complete Neglect of Diferential Overlap)
EHM	Geliştirilmiş Hückel Metodu (Extended Hückel Metodu)
E.N.	Erime Noktası
HMO	Hückel Moleküler Orbital (Hückel Molecular Orbital)
I.R.	Kırmızı Ötesi (Infra Red)
LCAO	Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu (Linear Combination of Atomic Orbitals)
MNDO	İki atomlu Diferansiyel Ürtüşmesinin İhmalinin Modifiye Edilmiş(Modified Neglect of Diatomic Diferential Overlap)
MO	Moleküler Orbital
N.M.R.	NÜkleer Manyetik Rezonans
U.V.	Mor Ötesi (Ultra-Violet)

1. GİRİŞ

Sentetik ilaç yapımında önemli bir yer tutan imidazokinolinler, ilk kez "glyoxalinoquinolines" adı altında sentezlenmiş ve kemoterapide antimaleriyal olarak kullanılmıştır (Narang and Ray, 1921). Bu grup maddeler antibakteriyel (Snyder, et al., 1970), antelmintik (Alaimo, et al., 1978) ve mutajenik (Nishimura, et al., 1981) aktiviteye sahip olmaları, ayrıca boya sanayinde (Horst, et al., 1975; Gandino and Katritzky, 1970) kullanılmaları nedeni ile büyük bir çalışma alanı oluşturmuşlardır. Son yıllarda ise pişmiş etlerden imidazokinolin türevinin izole edilmesi ile çalışmalar kanserojen etkinin araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır (Rowland, et al., 1987; Holme, et al., 1987). Ancak biyolojik etkiye neden olan yapıların araştırılmasında önemli yer tutan asitlik sabitleri (pK_a) ölçümleri, hidrojen bağı yapma özellikleri gibi çalışmalar üzerinde pek durulmamıştır. Bu tezde söz konusu olan boşlukları doldurmak ve ölçülen fiziksel sabitler ile özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca moleküler yapıların kimyasal özelliklerinin belirlenmesi ile moleküler yapı-reaktivite ilgisi kurulabilmesi bakımından Molekül Orbital Yöntemi ile teorik hesaplamalar üzerinde durulmuştur.

1.1. İMİDAZOKİROLİN KİMYASI

İmidazokinolinler 6-6-5 trisiklik halka sistemine sahip olup kinolin halkası ile imidazol halkasının kondense olmuş şeklidir. Bu gruptan bir molekülü adlandırırken sadece imidazokinolin adı ile ifade etmek yetersiz olduğundan halkaların kesiştikleri yerleri belirtmek gerekir. Bunun için kinolin halkasının 1-2 bağından başlamak üzere saat yönünde bağ-



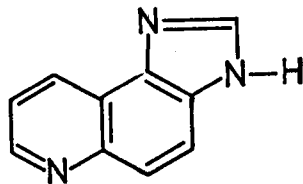
1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin

lar harflendirilir. İmidazol halkası da imino azotundan başlayarak numaralandırılır. Bu halkada tautomerik yapı oluşması nedeni ile hidrojen atomunun bağlandığı konum da 1H veya 3H şeklinde belirlenmelidir. Yukarıdaki molekülü adlandırırken kinolin halkasının f bağı ile imidazol halkasının 4,5 bağının kesiştiğini belirtmek üzere [4,5-f] ifadesi kullanılır. Hidrojen atomunun bağlandığı konum da 1(3)H şeklinde belirtilirse molekül, 1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin olarak adlandırılır.

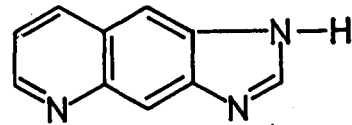
Bu yapıda imidazol halkasında imino tipi azot bir proton alıcı, amino tipi azot ise proton verici, kinolin halkasındaki imino tipi azot da proton alıcı merkez olmak üzere üç aktif merkez oluştururlar. Bu aktif merkezlerin reaksiyonların yönlendirilmesinde büyük önemi vardır. Örneğin bir ilaç molekülünde böyle bir yapının yer alması halinde ilacın dağılımı, taşınması, reseptörlere bağlanması ve metabolizma olaylarında da yine bu merkezlerin rolü büyüktür. Bütün bunlardan imidazokinolin türevlerinin biyolojik aktifliği ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında yakın ilişkiler olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle son yıllarda yapı-biyolojik etki ilişkileri kurma çalışmaları artmıştır.

1.1.1. İmidazokinolin Türevlerinin Sentez Yöntemleri

İmidazokinolin türevlerinin sentezleri çeşitli yollarla gerçekleştirilmiştir. Bu sentezler başlangıç maddelerine göre genel olarak, başlangıç maddesi benzimidazol türevi olan sentezler ve başlangıç maddesi kinolin türevi olan sentezler olmak üzere iki grupta toplanabilir. İlk grupta başlangıç maddesi olarak benzimidazol türevlerinin kullanıldığı imidazo [4,5-f] ve [4,5-g] kinolin türevlerinin sentezleri, ikinci

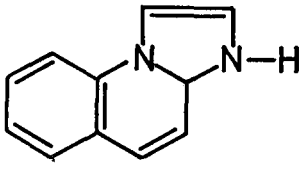


İmidazo [4,5-f] kinolin

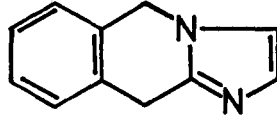


İmidazo [4,5-g] kinolin

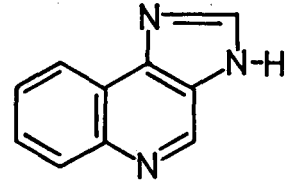
grupta ise başlangıç maddesi olarak kinolin türevlerinin kullanıldığı



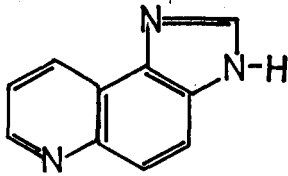
İmidazo [1,2-a] kinolin



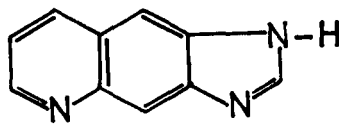
İmidazo [1,2-b] izokinolin



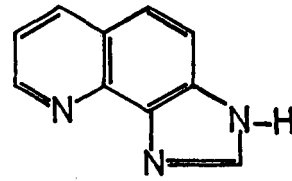
İmidazo [4,5-c] kinolin



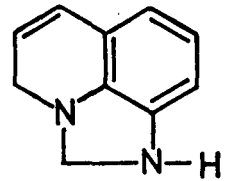
İmidazo [4,5-f] kinolin



İmidazo [4,5-g] kinolin



İmidazo [4,5-h] kinolin



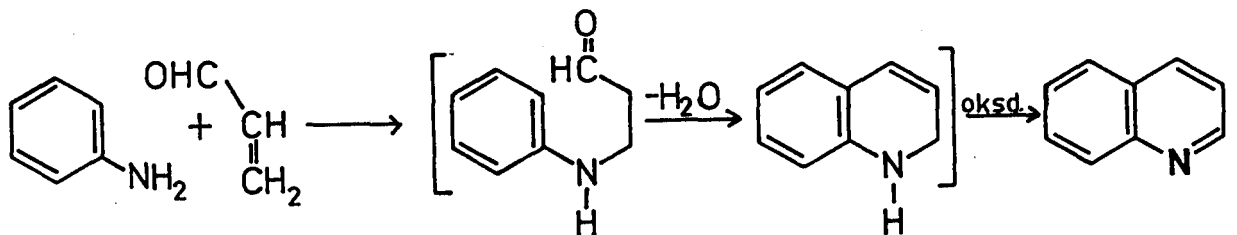
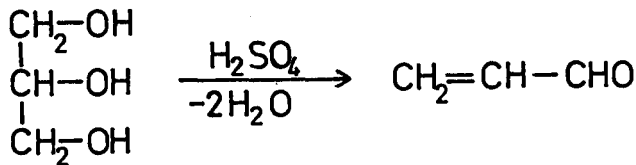
İmidazo [4,5,1-i] kinolin

imidazo [1,2-a] , [1,2-b] , [4,5-c] , [4,5-f] , [4,5-g] , [4,5-h] ve [4,5,1-i] kinolin türevlerinin sentezleri incelenecektir.

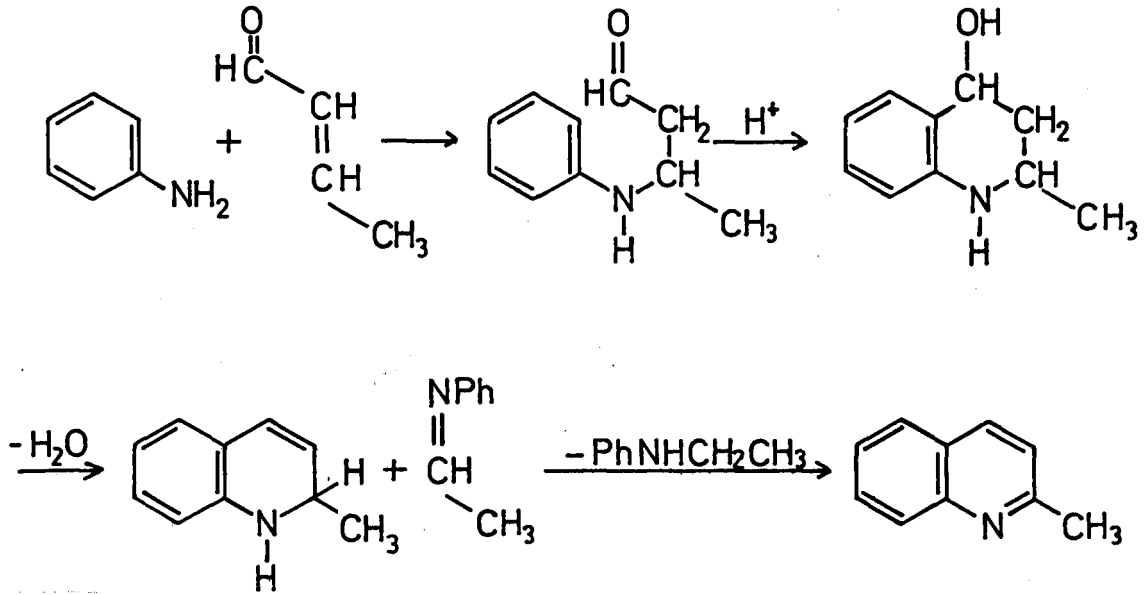
1.1.2. Başlangıç maddesi benzimidazol türevi olan sentezler

5-Aminobenzimidazol türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı kinolin sentezlerinde; Skraup, Doebner-von-Miller veya Conrad-Limpach yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler sırası ile aşağıda verilmiştir.

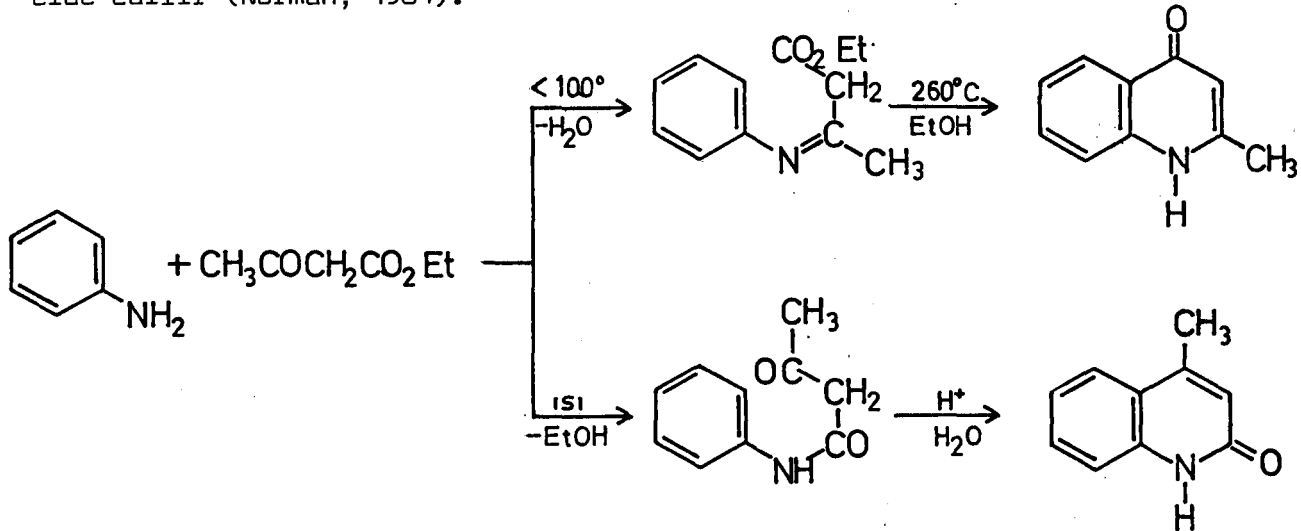
Skraup Sentezine göre kinolin elde edebilmek için anilin, derişik sülfirik asit, gliserin ve az etkili bir oksitleyici beraber ısıtılır. Reaksiyonda önce gliserin su kaybederek akrolein oluşur ve anilin akroleinin β konumuna hücum eder. Asit ile katalizlenen halka kapanması 1,2-dihidrokinolini verir. Oksitleyici olarak nitrobenzen, demiroksit veya pikrik asit kullanılır (Paquette, 1968).



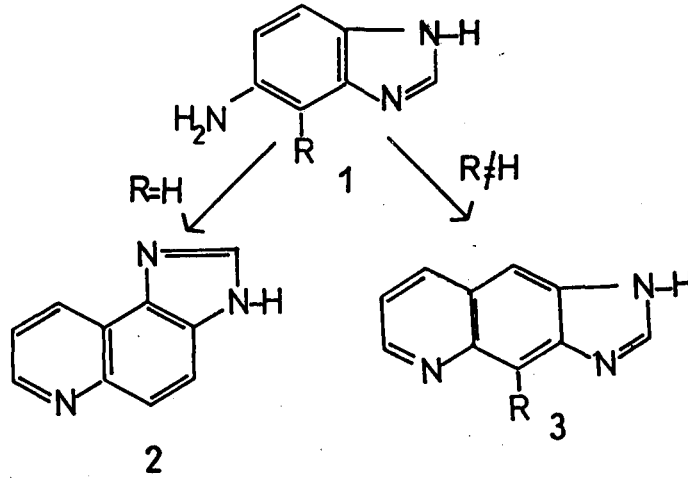
Doebner-von-Miller Yöntemi, Skraup yöntemine çok benzer. Bu yöntem primer aromatik aminin aldehit ile hidroklorik asit ortamında ısıtılmasından ibarettir. Diğer yöntemden farklı olarak *in situ* asit katalizlenmiş aldol kondensasyonu ile krotonaldehit oluşumu ve oksidasyon ajanı kullanmamasıdır. Oksidasyon basamağının, anilinin aldehit ile oluşturduğu Schiff bazına hidrid-transferi ile oluştuğu düşünülmektedir (Norman, 1981).



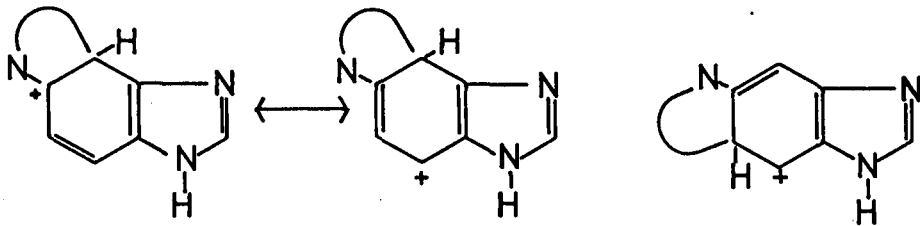
Conrad-Limpach Yöntemi'nde ise anilin β -ketoesterleri ile iki şekilde reaksiyona girer. Birincisinde düşük sıcaklıkta keto grubu Schiff bazı oluştururken, ikincisinde yüksek sıcaklıkta ester grubu amid oluşturur. Sonuçta her iki bileşikten halka kapanması ile kinolin türevleri elde edilir (Norman, 1981).



Bu sentez yöntemleri ile, 5-aminobenzimidazol (1)'ün başlangıç madesi olarak kullanıldığı sentezlerde halka kapanma yönüne göre imidazo [4,5-f] (2) veya İmidazo [4,5-g] kinolin (3) türevleri elde edilmiştir (Spencer, et al., 1975). Skraup veya Doebner-von-Miller Yönteminin uygulan-



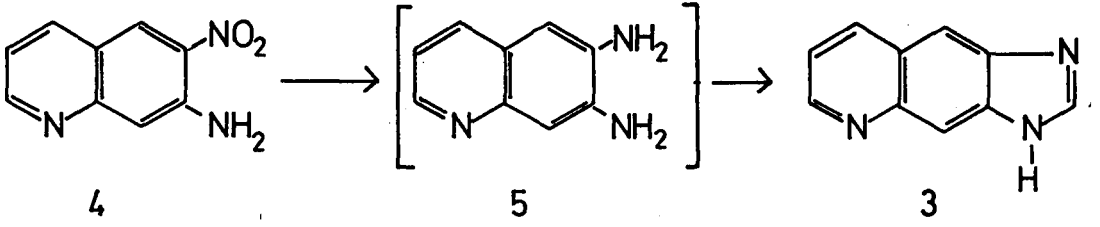
dığı sentezlerde 4-konumu bir sübstitüentle bloke edilmiş 5-aminobenzimidazol türevlerinden imidazo [4,5-g] kinolin türevleri elde edilmiştir (Lebensted and Schunack, 1975). Buna karşılık 4-konumu subtitüent içermeyen 5-aminobenzimidazol türevlerinden ise imidazo [4,5-f] kinolin türevleri elde edilmiştir (Ishiwata, et al., 1969; Spencer, et al., 1975). Burada halka kapanmasının seçimli olarak benzimidazol halkasının C(4) konumundan olması; rezonans hibridi yazıldığında, halkanın 4 konumundan kapanmasında oluşan ara ürün δ kompleksinin, C(6) konumundan oluşan ara ürüne göre termodinamik olarak da-



ha kararlı olmasından dolayıdır. Buradan da halkalaşma konumunun elektron yoğunluğundan çok ara ürün kararlılığına dayandığı düşünülebilir (Ishiwata and Shiokawa, 1969).

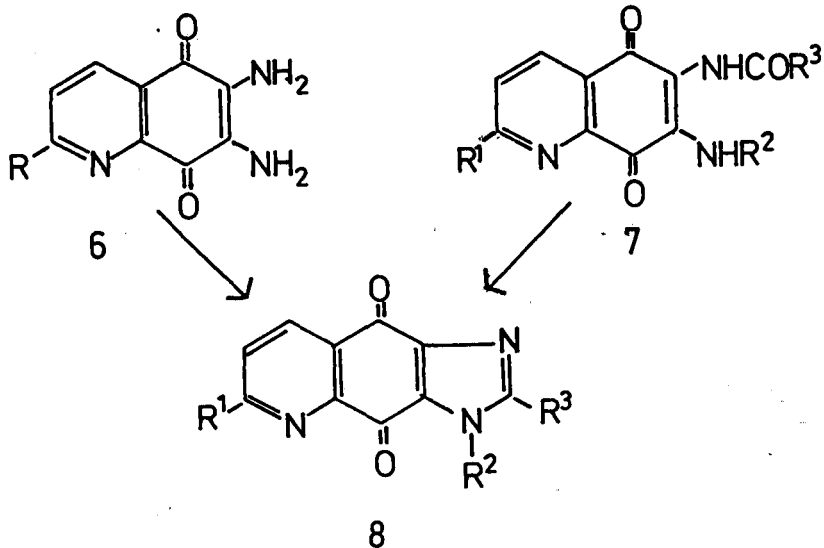
1.1.3. Başlangıç maddesi kinolin türevi olan sentezler

6,7-Diamino kinolin (5) türevlerinin açillenmesi ve halka kapanması, geniş olarak kullanılan bir sentetik yol olup imidazo [4,5-g] kinolin (3) halka sistemini verir. Bu yöntemde başlangıç maddesi 6,7-diamino kinolin önceden hazırlanıp kullanılabilirdiği gibi, nitro-amino veya dinitro türevlerinin *in situ* indirgenmesi ile de kullanabilmektedir. Bu yöntem ile



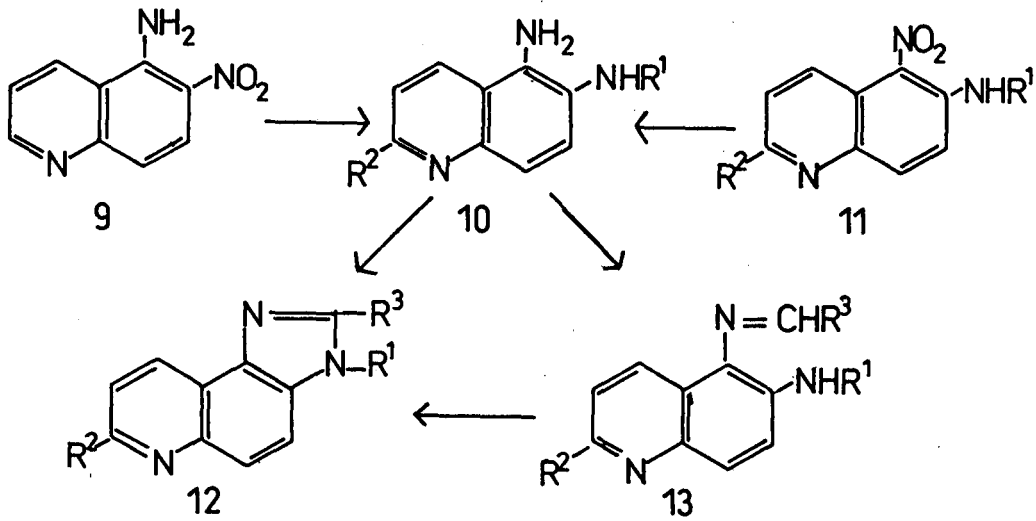
1(3)H-imidazo [4,5-g] kinolin sentezi (3), 7-amino-6-nitrokinolin(4) 'in *in situ* katalitik indirgenmesinden 6,7-diamino kinolin (5) oluşumu ve formik asitle kondensasyonu sonucu yüksek bir verimle gerçekleştirilmiştir (Lebensted and Schunack, 1975).

Benzer bir halka kapanma reaksiyonu da 6,7-diaminokinolin-5,8-kino- non (6) türevlerinin sulu asetik asitli ortamda aromatik ve heterosiklik aldehytlerle kondense olarak iyi bir verimle imidazo [4,5-g] kinolin-4,9-ki- non(8) türevlerini vermesidir (Schellhammer, et al., 1963). Bu reaksiyon



yöntemine alternatif bir sentez de, 6-açıl amino-7-aminokinolin-5,8-kinon(7) türevlerinin alkali katalizlenmesi ile halka kapanmasıdır (7 → 8).

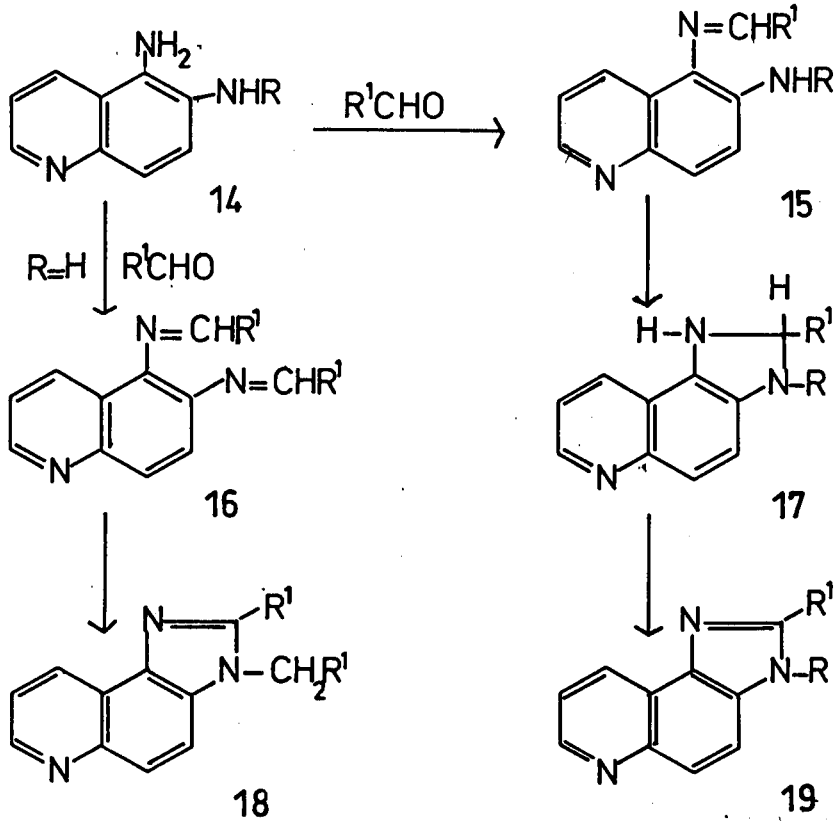
5,6-Diaminokinolin türevlerinin açılleyici halka kapama reaksiyonları, imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için verimli bir kaynak oluşturmuştur. Örneğin 5,6-diaminokinolin (10, $R^1 = R^2 = H$) ve onun N(6) alkil ($R^1 = \text{alkil}$), N(6) aril ($R^1 = \text{aril}$) türevleri ile formik asit, asetik asit veya asetik anhidrit ile hidroklorik asitli ortamda geriçeviren soğutucu altında kaynatılması ile yüksek verimle imidazo [4,5-f] kinolin (12, $R^1 = H$,



alkil veya aril; $R^2 = H$; $R^3 = H$ veya metil) türevleri elde edilmiştir (Simonov, et al., 1967; Kamel et al., 1973). Açılleyici kondensasyonlarda; 5,6-diaminokinolin (10) substratlarının önceden oluşturulması gerekmez. Reaksiyon ortamında 6-amino-5-nitro veya 5-amino-6-nitro kinolin indirgenbilir ve indirgenen bu ürün izole edilmeksizin halka kapatılabilir. Örneğin 5-amino-6-nitro kinolin(9)'in kalay klorür ile formik asit veya asetik asitli ortamda imidazo [4,5-f] kinolini (12, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = H$ veya Me) vermesi, 5,6-diaminokinolin veya açıl türevi (10, $R^1 = H$ veya açıl, $R^2 = H$) ara ürünü üzerinden oluşur (Huisgen, 1948). Bu şekilde 6-amino-5-nitro (11) kinolin hidroklorik asitli ortamda katalitik olarak indirgenmiş ve izole edilmeksizin asetik anhidritle reaksiyonu sonucu yüksek bir verimle imidazo [4,5-f] kinolin (12) elde edilmiştir (Ishiwata, et al., 1969).

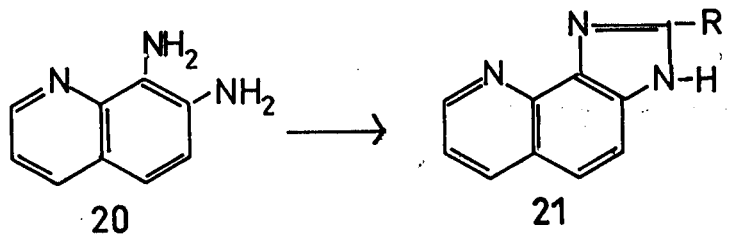
İmidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin sentezinde, halka kapanmasını sağlayan uygun maddeler karboksilik asit ve onların anhidritleri ile sınırlandırılmamıştır. Örneğin oksitleyici ajan Cu(II) asetatlı ortamda

aldehitler ile halka kapanması sonucu 5,6-diamino kinolin türevlerinden imidazo [4,5-f] kinolin türevleri elde edilmiştir (Weidenhagen, et al., 1938; Porzharskii, et al., 1973). Bu yöntemin alkil, aril ve heteroaril aldehitlerle uygulanabilirliği ve yüksek verimli olması yaygın bir kullanımı sağlamıştır. Mekanizmasına bakılacak olursa, önce 5,6-diaminokinolin (14) ile aldehitin kondensasyonu sonucu Schiff bazı oluştuğu (15), bunu halka kapanması ile imidazolin (17) ara ürünü ve oksidasyon basamaklarının takip ettiği görülür (14 → 15 → 17 → 19). Bis kondensasyon ürünleri (18) ise ara ürün bis Schiff bazlarının oluşumu (16) ve oksidasyon

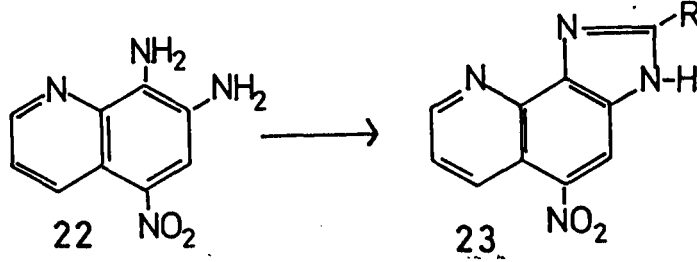


ile halka kapanması sonucu elde edilmiştir (14 → 16 → 18).

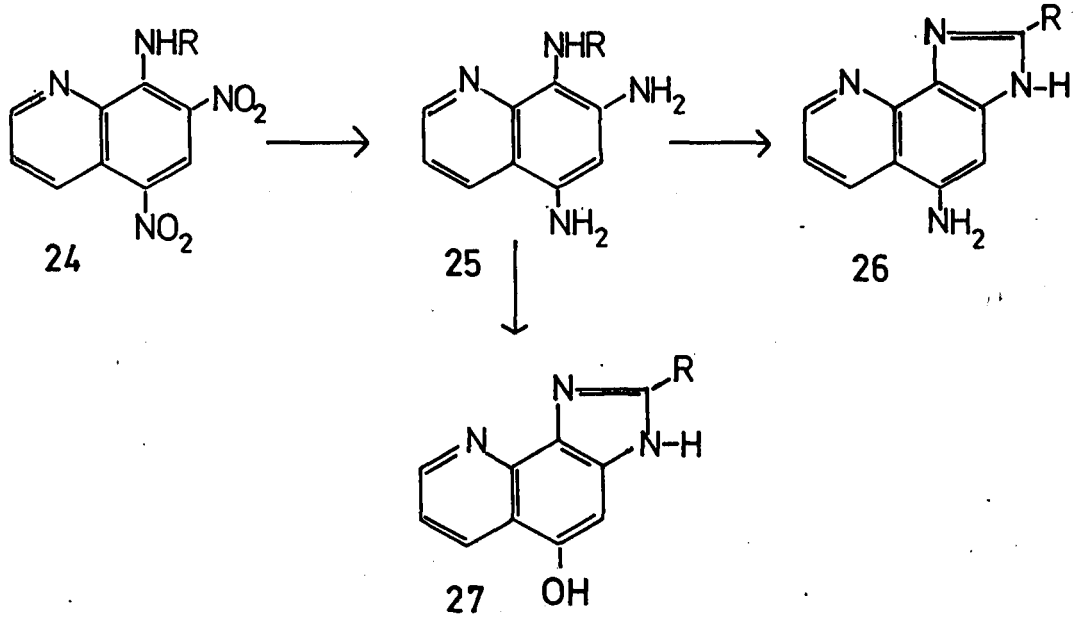
İmidazo [4,5-h] kinolinler (21) ise kelat oluşturuca ajanlar olmaları nedeni ile dikkat çekmişlerdir (Case, 1967; Henning and Tauchnitz, 1970). Bu türevler genel olarak 7,8-diaminokinolin(20) 'in nitrillerle pclifosforik asit katalizli ortamda kondensasyonu sonucu elde edilmişlerdir (Case, 1967).



Daha verimli bir reaksiyon da 7,8-diamino-5-nitrokinolin (22)nin karboksilik asid ile polifosforik asidle katalizlenmiş halka kapanmasıdır (22 → 23).



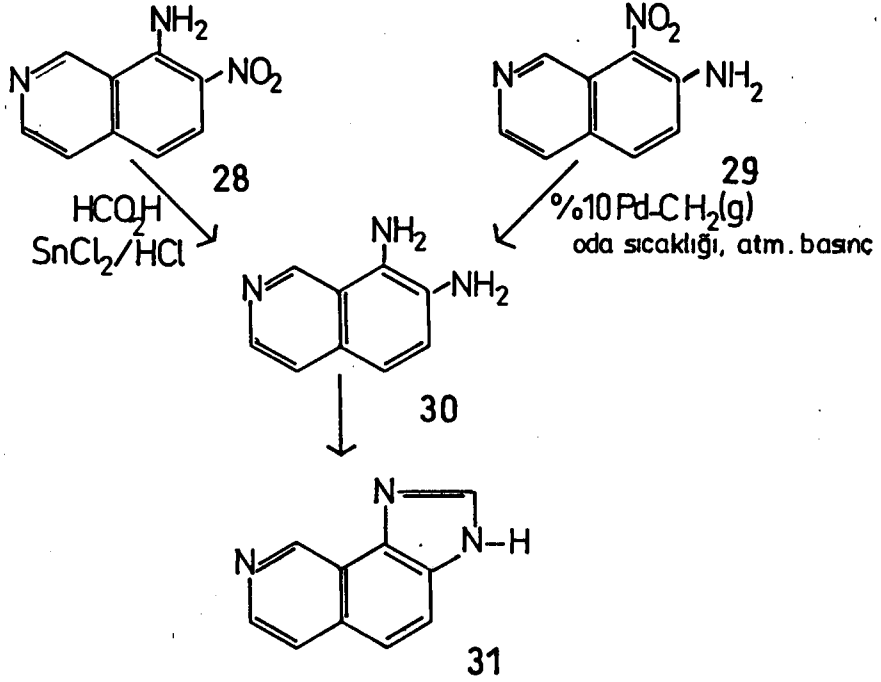
Benzer bir yöntemle; 5,7-dinitro-8-amino kinolin(24)lerin *in situ* kalay klorürle indirgenmesinden oluşan 5,7,8-triaminokinolin(25)ler ile karboksilik asidlerin kondensasyonundan 5-aminoimidazo [4,5-h] kinolin(26)ler elde edilmiştir (24 → 25 → 26) (Hennig and Tauchnitz, 1970).



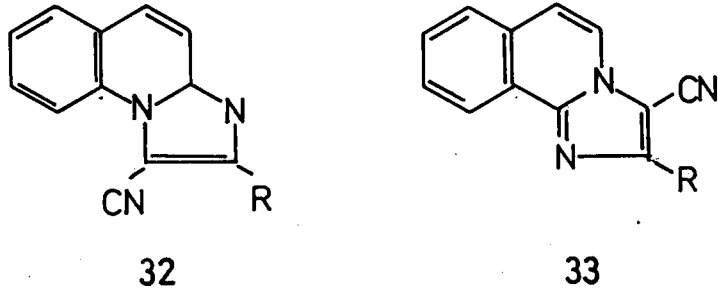
Bazı durumlarda (özellikle trifloro asetik asid, fenil asetik asid veya benzoik asid'in kullanıldığı durumlarda) 5-amino grubunun hidrolizi sonucu 5-hidroksi imidazo [4,5-h] kinolin(27) ler elde edilmişlerdir (24 → 25 → 27). Bütün bu reaksiyonlarda verim, bu tip diğer imidazokinolin sentezlerindeki göre düşüktür.

İmidazo [4,5-h] izokinolin (31) halka sistemi ise, 7,8-diaminoisokinolin(30)'in formik asidle kondensasyonu sonucu sentezlenmiştir (30 → 31). Burada 7,8-diaminoisokinolin (30); 8-amino-7-nitroisokinolin (28) veya 7-amino-8-nitrokinolin(29)'in kalay klorürle veya katalitik indirgenmesi

ile hazırlanmıştır (28 → 30 veya 29 → 30) (Lebensted and Schunack, 1974).

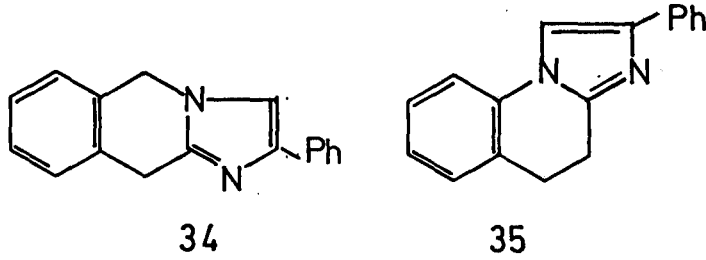


İmidazo [1,2-a] kinolin türevlerinin sentezi



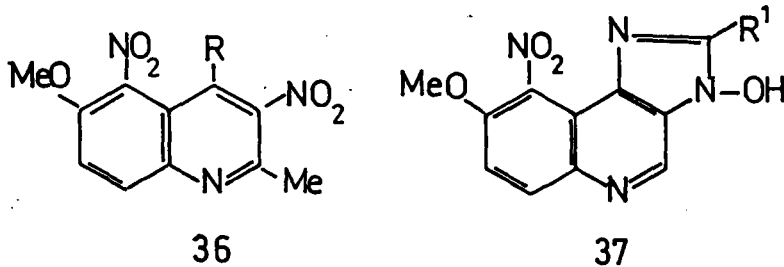
Kinolin-1-oksit ile 3-aminokrotonitril veya 3-aminosinnamonitrilin BzCl içeren ortamdaki reaksiyonu, imidazo [1,2-a] kinolin-1-karbonitril (32) (R=Me, Ph) ve 2-sübstitüe kinolin türevlerini vermiştir. Bu reaksiyon, izokinolin-2-oksit ile yapıldığında ise, imidazo[2,1-a] izokinolin-2-karbonitril (33) (R= Me, Ph) i vermiştir (Hiroshi; et al., 1979).

İmidazo [1,2-b] izokinolin ve 4,5-dihidroimidazo [1,2-a] kinolin sentezi



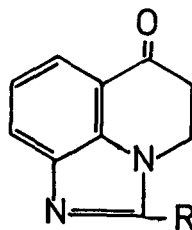
Fenilaçilizokinolinyumbromür'ün AcOH içinde NH_4OAc ile reaksiyonundan imidazo [1,2-b] izokinolin (34) elde edilmiştir. Bu bileşiğin (34) oluşum mekanizması fenilaçilizokinolinyumbromürün 1-konumuna AcO^- hücumu ile başlar ve sonuçta 1,2-dihidroizokinolinin 3-konumunda nükleofilik substitüsyon meydana gelir. Burada önce AcO^- ın kaybı ve prototropik kayma, daha sonra imidazol halkasının aromatikliği sağlanır. Benzer yolla 1-fenil açilkinolinyum bromürden ise 4,5-dihidro imidazo [1,2-a] kinolin (35) elde edilmiştir (Cookson, et al., 1976).

2H-İmidazo [4,5-c] kinolin sentezi



Kinolin ($\text{R}=\text{Cl}$) 36'in benzilamin veya etanolamin ile kondensasyonu 36($\text{R}=\text{NHCH}_2\text{Ph}, \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) bileşiğini vermiştir. Bu bileşiğin alkali ortamda glisin ile kondensasyonu Na_2CO_3 çözeltisinde 2H-imidazo [4,5-c] kinolin 37 ($\text{R}^1=\text{Ph}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CO}_2\text{H}$) bileşiğini meydana getirmiştir (Abbasi, et al., 1980).

4,5-Dihidroimidazo [4,5,1-i] kinolin-6-on sentezi



38

Polifosforik asit içeren ortamda $o\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ 'nin $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$ ile ısıtılması; 2,3-dihidro 4(1H)-8-nitrokinolini, bu bileşikten hidrojen atılmasıyla 8-nitro-4(1H)-8-aminokinolini vermiştir. AcOH ve EtCO_2H ile 2,3-dihidro-4(1H)-8-aminokinolin'in halka oluşturması sonucu 4,5-dihidroimidazo [4,5,1-ij] kinolin-6-on ($\text{R}=\text{Me}$, Et) elde edilmiştir (Chothia, et al., 1976).

1. 2. İmidazokinolin Türevlerinin Reaksiyonları

Bu bölümde İmidazo [4,5-f] kinolin (2) ve imidazo [4,5-h] kinolin (21) türevlerinin elektrofillerle ve nükleofillerle olan reaksiyonları; yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonları incelenecektir.

1.2.1. Elektrofillerle olan reaksiyonlar

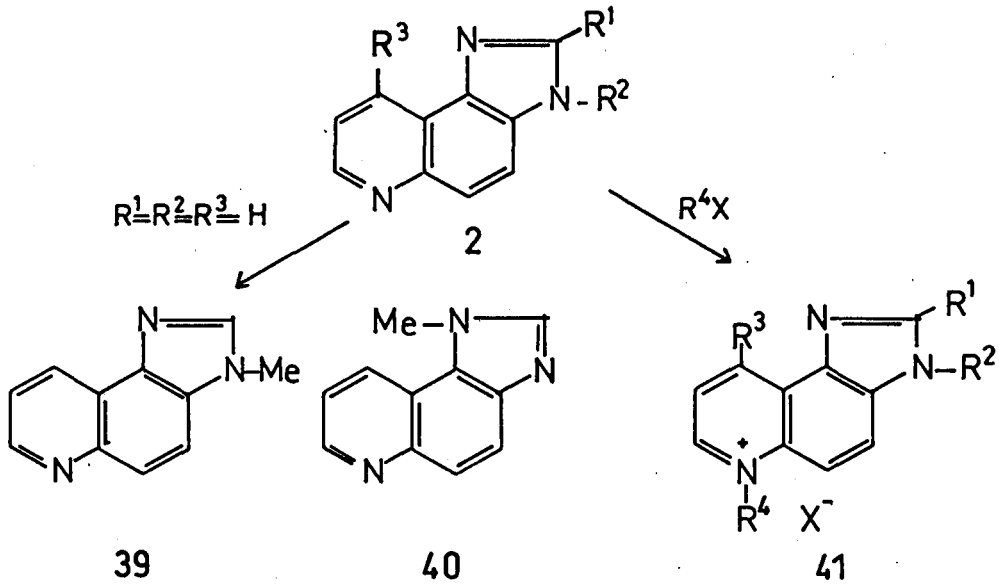
Protonlama

İmidazo [4,5-h] kinolin (21) lerde ilk protonlama imidazol halkasında olurken (Henning and Tauchnitz, 1970) imidazo [4,5-f] kinolin (2)lerde ilk protonlanma piridin halkasında N(6)da olmaktadır (Pozharskii and Oleinikova, 1973). Bu durum imidazo [4,5-h] kinolin'in C(2) konumundaki sübstitüentlerinin bazlık üzerine etkilerinin araştırılması, Moleküler Orbital hesaplamaları ve imidazo [4,5-f] kinolinin pK_a çalışmaları ile ortaya çıkmıştır. Yapı olarak benzer halka sistemine sahip olan bu moleküllerde protonlanmanın neden böyle olduğu henüz açıklanmamıştır.

Alkilleme ve arilleme

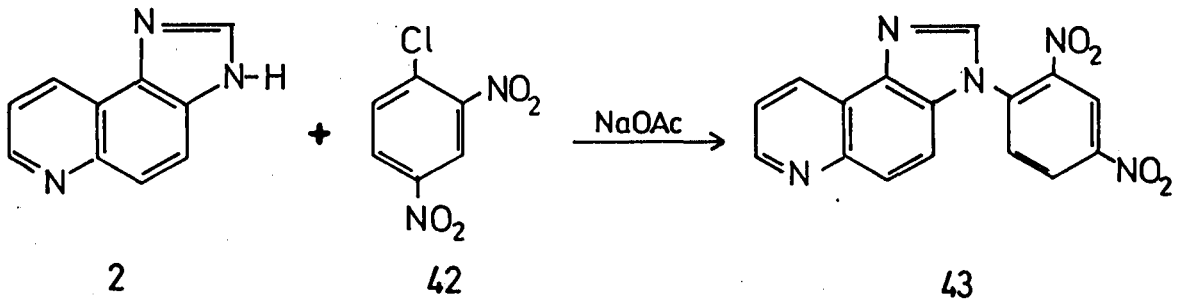
İmidazo [4,5-f] kinolinlerin alkillenmeleri önemli ölçüde reaksiyon şartlarına bağlıdır (Mertel, 1961). Bazık ortamda alkillenme imidazol halkasındaki asidik NH 'ın proton vermesi ve imidazol halkasında N(1) ve/veya N(3) alkillenme ile olur. Örneğin; 1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'in (2; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$) feniltrimetilamonyumhidroksit ile ısıtılarak yüksek verimli kolaylıkla ayrılabilen N(3) ve N(1) metil türevleri (39 ve 40) elde edilmiştir (Simonov; et al., 1967).

Nötr ortamda ise alkillenme imidazo [4,5-f] kinolin (2)'in kinolin



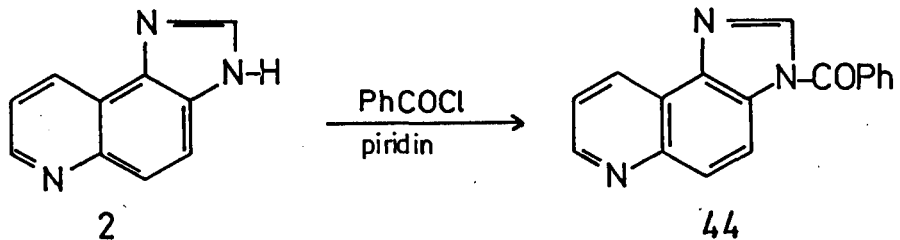
halkasındaki N(6) dan olur ve katerner tuz meydana gelir. Bu şekilde metil iyodür ile benzen içinde veya metilbensensülfonatla etanol içinde ısıtılarak çok yüksek verimli N(6)-metil imidazo [4,5-f] kinolinyum tuzları (41; $R^4=me$; $X=I$ veya $PhSO_3$) sentezlenmiştir (2 \rightarrow 41). Otoklav şartlarında, imidazo [4,5-f] kinolin'in alkil klorür veya iyodür ile ısıtılması da aynı ürünleri vermiştir (Gandino and Katritzky, 1970).

1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin türevleri, bazik şartlarda aktive edilmiş aril halojenürlerle arillendirilirler (2+ 42 \rightarrow 43). Arillenme, imidazol halkasının N(3) konumunda olur (Kamel and Sherif, 1973).

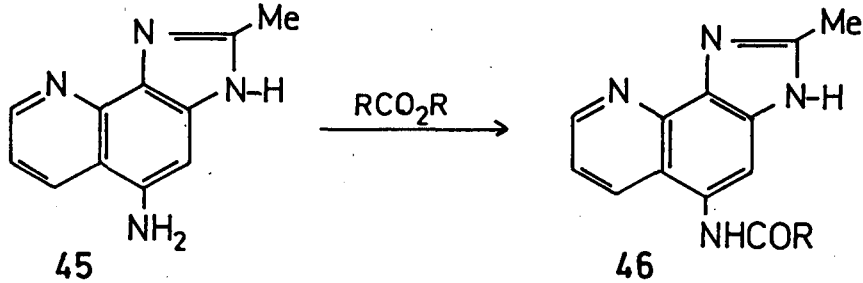


Açılleme

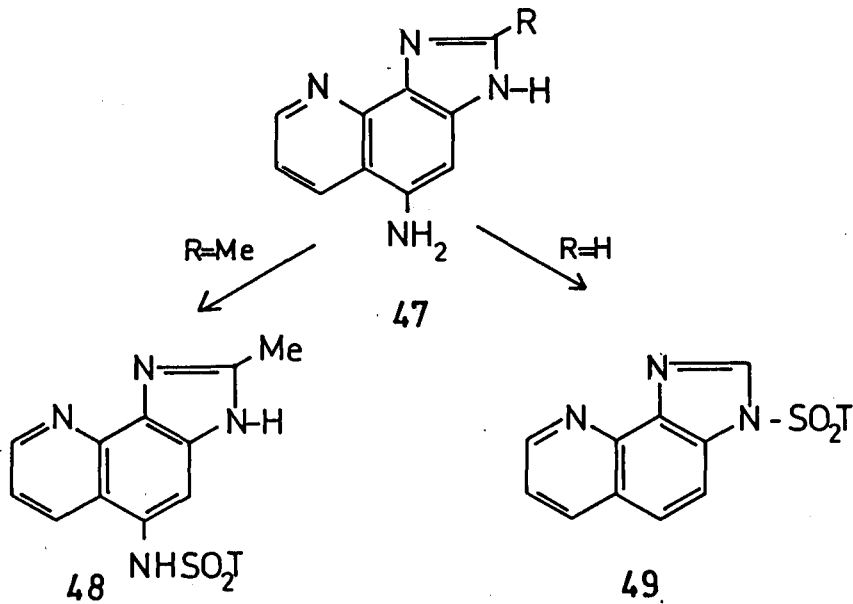
1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolinler, bazik ortamda asid klorürler ile imidazol halkasının N(3) konumundan kolaylıkla açillendirilirler (2 \rightarrow 44) (Weidenhagen and Weeden, 1938).



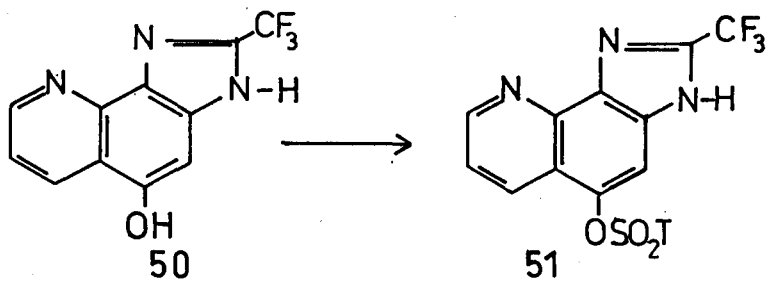
5-amino-2-metilimidazo [4,5-h] kinolin (45)in esterlerle açillenmesi ise imidazol halkasındaki azot atomunda olmayıp amino grubunda olmaktadır (45 → 46) Henning, et al., 1975).



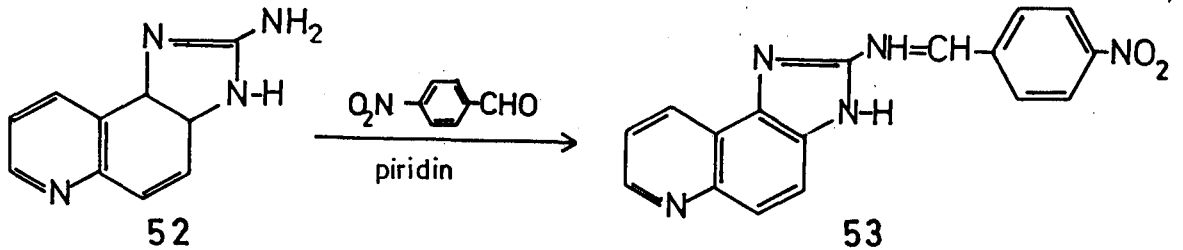
Bu durumdan farklı olarak sodyum karbonatlı ortamda toluen-p-sülfoniklorürle olan reaksiyonda tosilleme, N(3) (49) veya 5 amino grubunda (48) olur (47 → 49 veya 47 → 48).



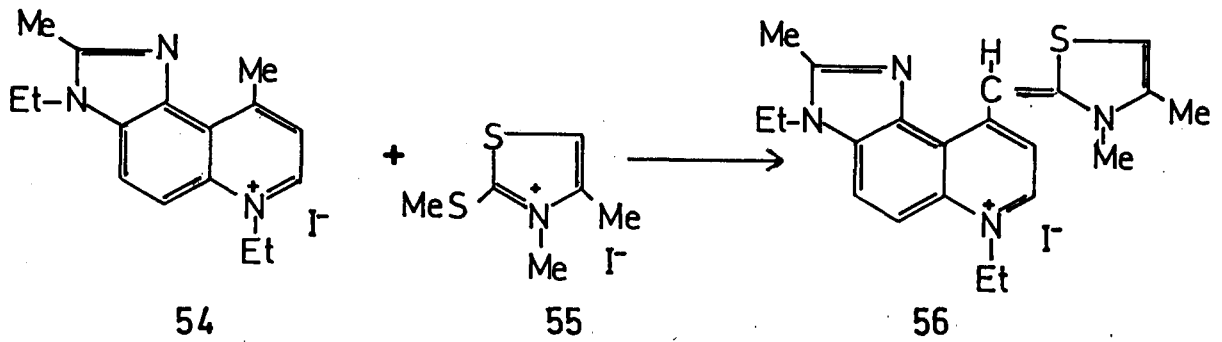
5-Hidroksi-2-triflorometil imidazo [4,5-h] kinolin (50) ise sadece hidroksi grubundan tosillenir (50 → 51); (Hennig and Tauchnitz, 1970).



2-Amino-N1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin (52) in amino grubu, piridinli ortamda p-nitrobenzalhit ile kondense olarak azometin (53) verir (Ishiwata and Shiokawa, 1969).



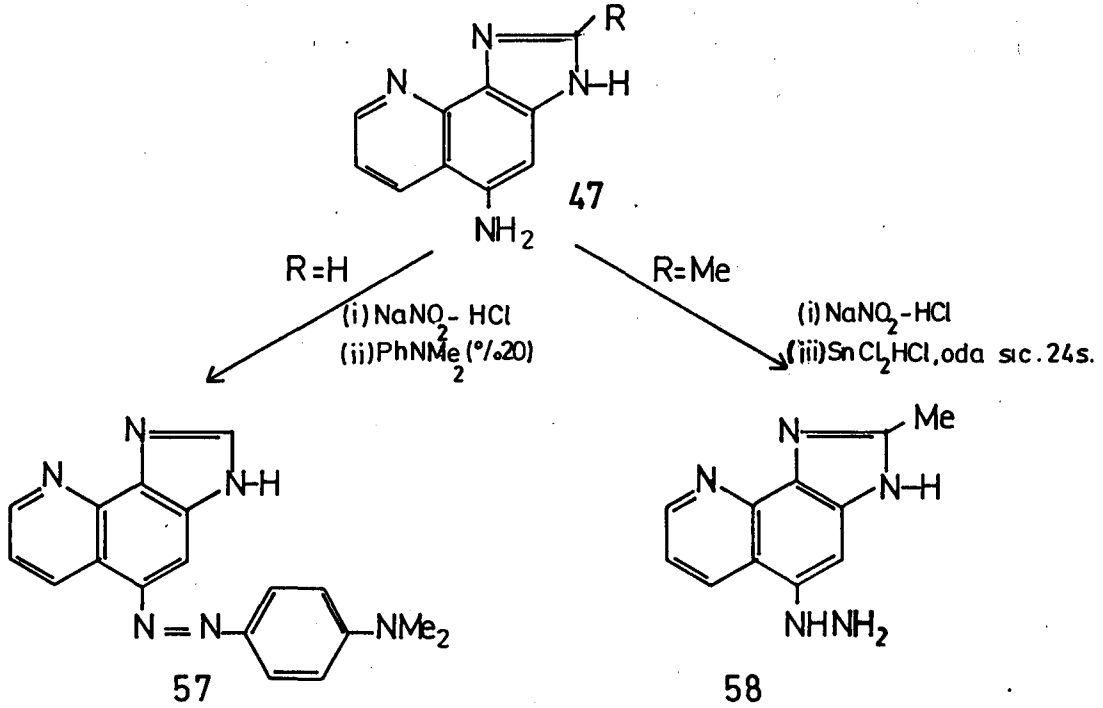
İmidazo [4,5-f] kinolinlerde, katerner merkeze α veya γ konumundaki alkil grupları beklenen metilen reaktivitesini göstererek bazik ortamda proton verir ve oluşan karbon iyon elektrofilik karbon reaktifi ile aldol tipi kondensasyon oluşturur ($54+55 \rightarrow 56$). Bu tip yöntem imidazo [4,5-f]



kinolin içeren syanin boyalarının genel sentezi için temel oluşturur (Gandino and Katritzky, 1970).

Nitrolama ve diazolama

Bu moleküller için Friedel-Crafts açılmesindeki gibi elektrofilik substitüsyonların (nitrolama, halojenleme, vb.) sistematik bir çalışması yoktur. Ancak bir çalışmada imidazo [4,5-f] kinolin (2) in nitrolanmasının başarısızlıkla sonuçlandığı belirtilmiştir (Pozharskii and Oleihikova, 1973). Diğer bir çalışmada da imidazo [4,5-h] kinolin'in 5-konumundaki amino substitüenti (47) ile diazonyum tuzlarının oluştuğu ve bu tuzların aktive edilmiş arenlerle eşleştiği (57) ve indirgenerek hidrazinlerine (58) dönüştürüldüğü rapor edilmiştir (Hennig and Tauchnitz, 1970).

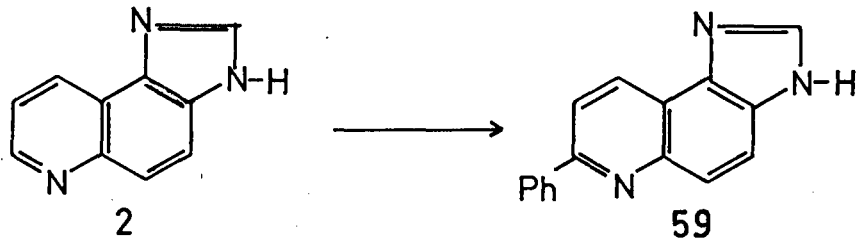


1.2.2. Nükleofillerle olan reaksiyonlar

Teorik çalışmalarla, ionize olmamış imidazo [4,5-f] kinolin(2) lerde C(2) ve C(7) konumlarının nükleofiller için duyarlı noktalar olduğu saptanmış ve C(2) konumunun daha reaktif olduğu belirlenmiştir (Khristich, et al., 1971). N(6)-süstitüe imidazo [4,5-f] kinolinyum katyonunda ise C(7) konumunun en fazla artı yüke ve en düşük anyon lokalizasyon enerjisine sahip olması, bu konumun nükleofilik süstitüsyon için en uygun olmasını sağlamıştır. Elektrofilik süstitüsyonlar ise imidazo [4,5-f] kinolinlerde N(6) konumunu yeğlemiştir. Moleküler Orbital çalışmaları ile, C(2) konumunda -M ve -I süstitüenleri (mezomerik ve indüktif olarak elektron çeken substitüentler) olan imidazo [4,5-h] kinolin (21) lerde C(5) konumunun nükleofiller için uygun olabileceği hesaplanmış ve bu hesaplamalar deneysel sonuçlar ile doğrulanmıştır (Hennig and Tauchnitz, 1970).

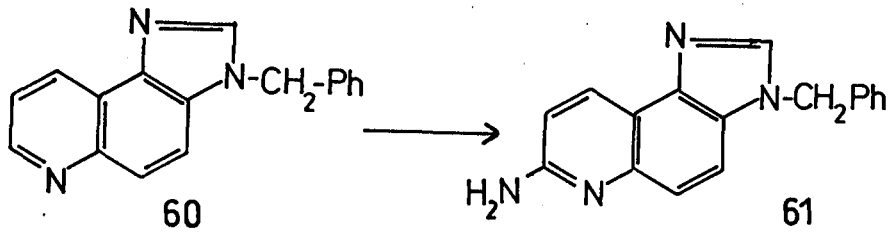
Arilleme

İmidazo [4,5-f] kinolin(2)lerin C(7) konumundan fenillendirilebileceği teorik çalışmalar ile saptanmış ve bu reaksiyon deneysel olarak fenil lityum ile gerçekleştirilmiştir ($2 \rightarrow 59$) (Khristich, et al., 1971).

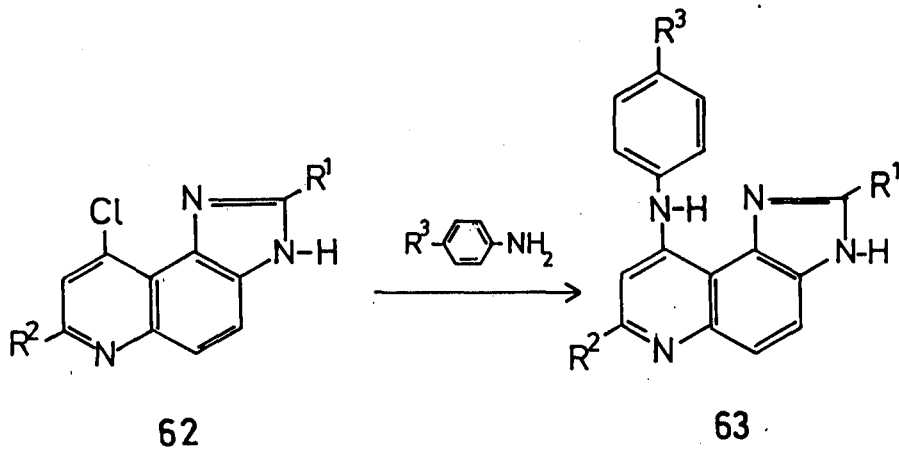


Aminleme

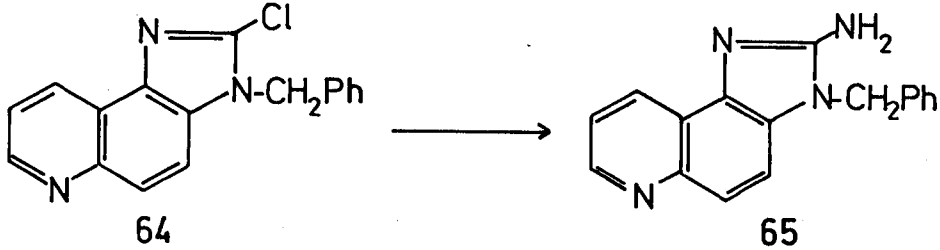
3-Benzilimidazo [4,5-f] kinolin (60) düşük bir verimle dimetilamin içinde sodamid ile 7-konumundan aminlenir (61) (Khristich, et al., 1971).



γ - Halojenopiridinlerdeki nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarındaki halojen atomunun arilaminlerin sübtitüsyonunu sağlamasına benzer olarak; 9-kloro-imidazo [4,5-f] kinolin (62) ler, arilaminler ile 9-aril imidazo [4,5-f] kinolin (63) leri vermiştir (Mertel, 1961). Aşağıdaki reaksiyonda olduğu gibi kloroimidazo [4,5-f] kinolinlerin para-sübtitüe aminler ile ethanol veya dimetil formamid gibi uygun bir çözücü içinde ısıtılması ile yüksek verimle (63) ürünü elde edilmiştir.



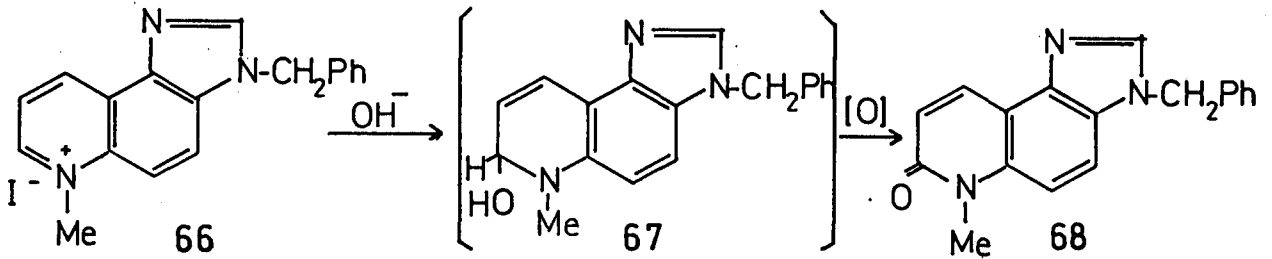
Nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında, imidazo [4,5-f] kinolin'in C(2) konumundaki klor atomu aktif bir merkez oluşturur. Örneğin 2-kloro-3-benzil-imidazo [4,5-f] kinolin (64) in bakır-katalizlenmiş reaksiyonunda amonyakla 2-amino-3-benzilimidazo [4,5-f] kinolin (65) vermesi gibi (Khrstich and Simonov, 1966). 2-Amino-imidazo [4,5-f] kinolin



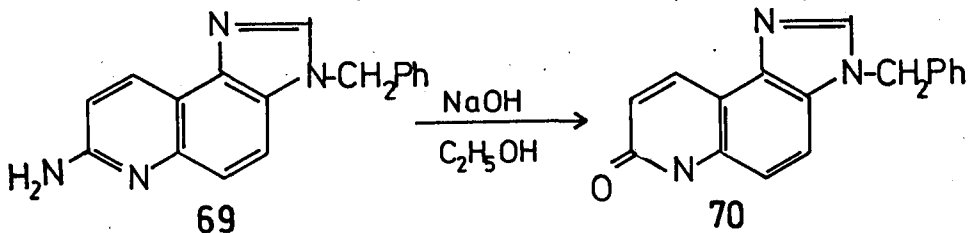
türevleri direkt aminleme ile elde edilemediğinden bu tip sentezlerin sentetik bir önemi vardır. Çünkü aminleme imidazo [4,5-f] kinolinlerde seçimli olarak C(7) konumunda gerçekteşir (Khrstich, et al., 1966).

Hidroksilleme

Bugüne dek imidazo [4,5-f] kinolin türevleri aminlemede olduğu gibi direkt hidroksillenmemişlerdir. Ancak N(6)-süstitüe imidazo [4,5-f] kinolinium tuzları (66) C(7)konumundan hidroksit iyonu ile reaksiyon vererek psüdo bazlarını oluşturmuşlardır. Bu bazlar da ferrisiyanür ile in situ okside olarak imidazo [4,5-f] kinolin 7(6)-on (68) u vermişlerdir.

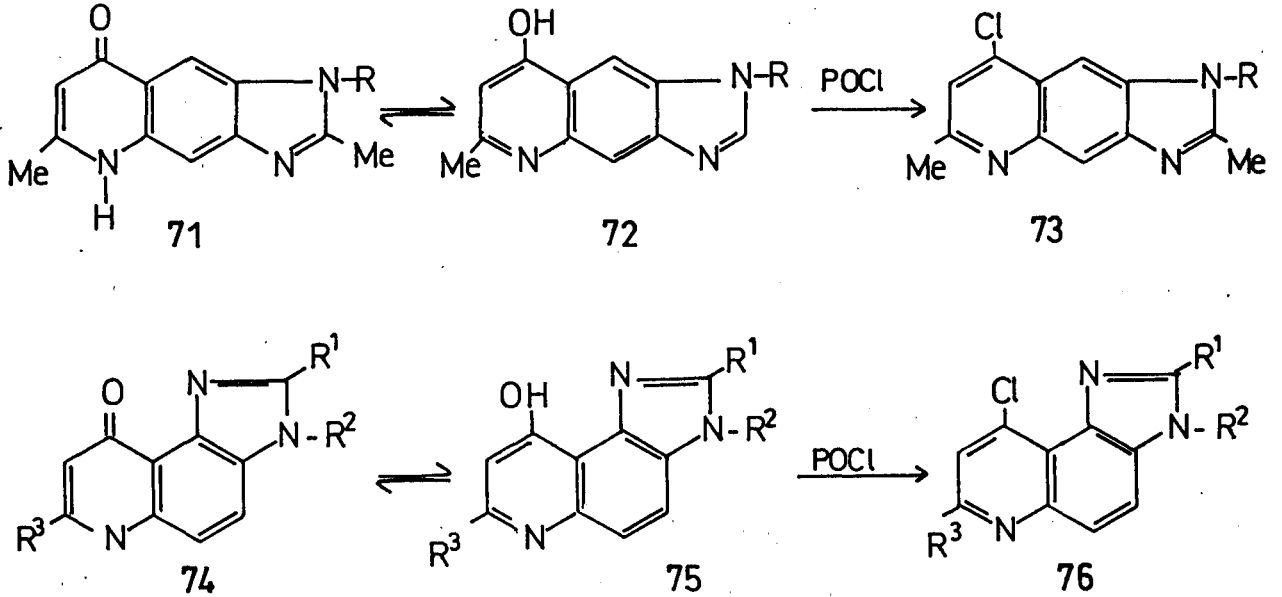


İmidazo [4,5-f] kinolinin C(7) konumundaki bir süstitüentinin hidroksilleyiçi yer değiştirme reaksiyonuna örnek olarak, amin türevinin %40 ethanol sodyum hidroksit içinde ısıtılarak imidazo [4,5-f] kinolinon'un elde edilmesi verilebilir (69 \rightarrow 70)(Khrstich, et al., 1971).

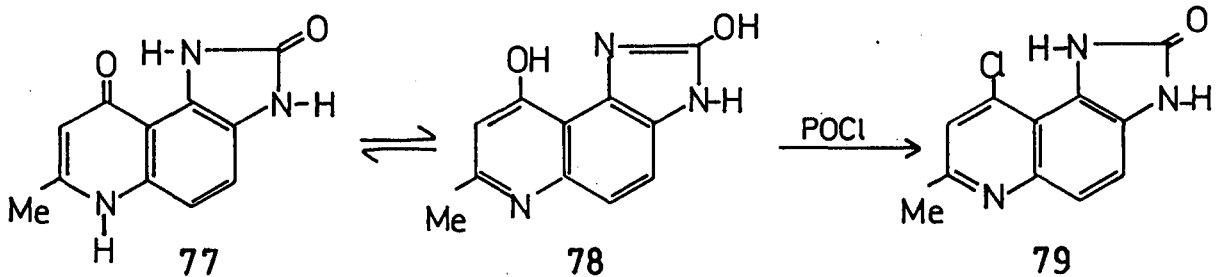


Halojenleme

1(3)H - İmidazo [4,5-g] kinolin-8 (5H)-on (71) ve 1(3)H- imidazo [4,5-f] kinolin-9(6H)-on (74) bileşikleri hidroksi bileşikleriyle (72 ve 75) tatomerik denge halindedirler ve kinolin-4-on gibi davranarak fosfor oksiklorürle halojenlenerek 8-kloroimidazo [4,5-g] kinolin (73) i ve 9-kloroimidazo [4,5-f] kinolin(76)i oluştururlar (Spencer, et al., 1975).



Burada ilgi çeken bir nokta da imidazo [4,5-f] kinolin-2,9-dion (77) un tatomerik dengeye (77 \rightleftharpoons 78) sahip olması ve fosfor oksiklorürle reaksiyonu sonucu sadece kinolin halkasından klorlanarak, monokloroürünü (79) oluşturmasıdır (Spencer, et al., 1976).

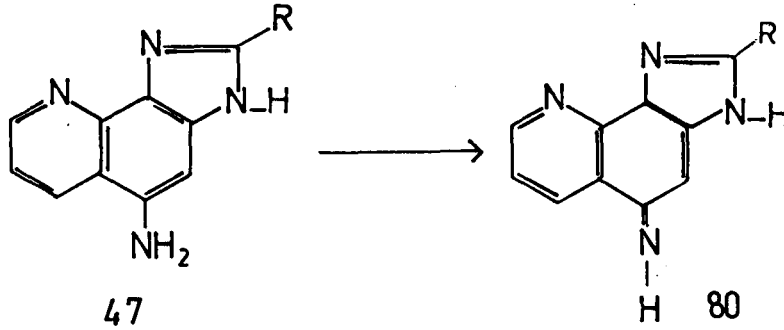


1.2.3. Yükseltgeme reaksiyonları

Literatürde imidazo kinolinlerinin yükseltgenmesi ile ilgili çok az bilgi vardır. N(9)-Süstitüe imidazo [4,5-f] kinolinyum tuzlarının hidrokisit iyonu etkisi ile psödo bazları oluşturması ve ferrisiyanür ile yükseltgenmesinden imidazo [4,5-f] kinolin-7(6H)-on'un elde edilmesi

imidazo [4,5-f] kinolin halka sisteminin yükseltgenme olayındaki kararlılığını göstermiştir.

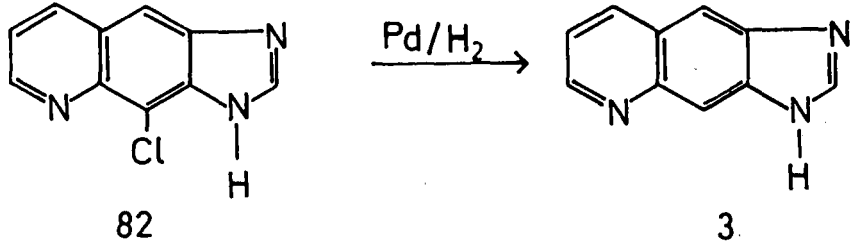
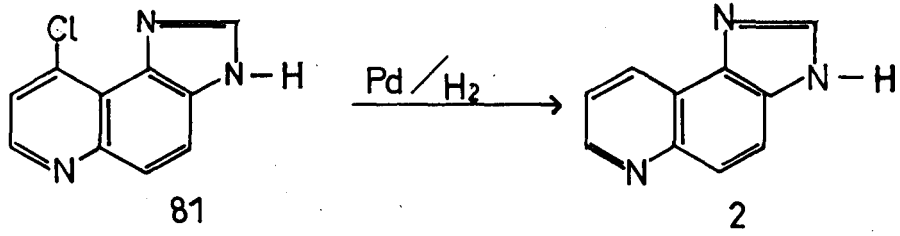
Polarografik çalışmalar da, 5-amino - 1(3)H-imidazo [4,5-h] kinolin (47)lerin elektron-transfer yükseltgenmesi ile kinon diminlere (47 → 80)



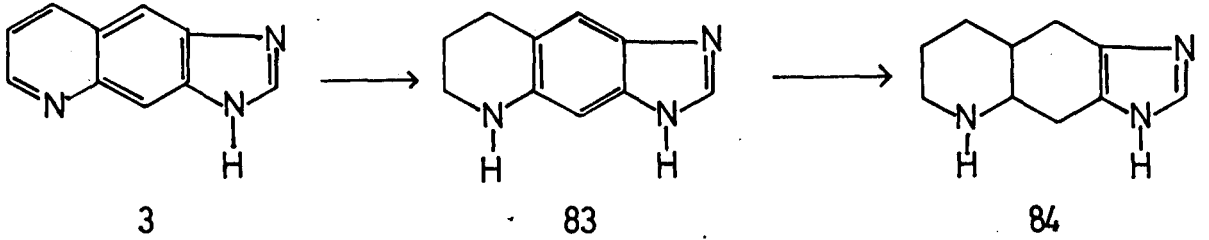
dönüşümünü göstermiştir. Bu tür oksidasyonların kolaylaştırılması, N(1) ve C(2) süstitüentlerinin elektronik karakterleri ile önemli ölçüde ilgilidir. Ayrıca çözücünün karakteri de önemlidir. Yükseltgenme kolaylığı N(1) ve C(2) süstitüentlerinin elektron verme özelliği ile artar ve asetonitrilden çok dimetilsülfoksit içinde daha kolaylıkla olur. Bunun nedeni de dimetil sülfoksitin bazikliğinin daha büyük olması ve N-H disosiyasyonu kolaylaştırarak oksidasyonu sağlamasıdır (Hennig, et al., 1971). 5-Amino- 1(3)H-imidazo [4,5-h] kinolin ile 5-nitro türevlerinin redoks davranışlarını karşılaştırmak oldukça farklıdır, çünkü bu bileşikler polarografik oksidasyonlarda bozulmaktadırlar.

1.2.4. İndirgeme reaksiyonları

İmidazo [4,5-f] kinolin (2), imidazo [4,5-g] kinolin (3) ve imidazo [4,5-h] izokinolin (21) halka sistemlerinin katalitik hidrojenlenmeye karşı davranışları ile ilgili çalışmalar çoktur ve bu çalışmaların her birinde aynı yol izlenmiştir (Lebensted and Schunacak, 1975; Ishiwata and Shio-kawa, 1969). İmidazo [4,5-f] ve imidazo [4,5-g] kinolin halka sistemleri normal sıcaklık ve basınçta palladyum veya nikel katalizörleri ile hidrojenlendirmeye karşı kararlıdırlar ve bu şartlar altında klor gibi süstitüentler, hidrojenle yer değiştirirler ve halka sisteminde hiç bir indirgeme olmaz (81 → 2 ve 82 → 3).



Normal sıcaklık ve basınçta radyum katalizörünün kullanılması imidazo [4,5-g] kinolinlerde seçimli olarak piridin halkasını indirger (3 → 83) Eğer zorlayıcı şartlar uygulanırsa, benzen halkası da indirgenir (83 → 84).

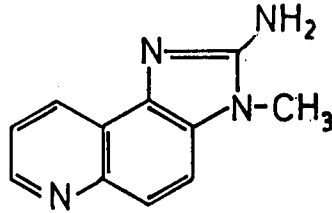


Aynı şekilde imidazo [4,5-f] kinolin ve imidazo [4,5-h] izokinolinler de indirgenir. Bütün bu indirgemeler sırasında imidazol halkası bozulmadan kalır (Lebensted and Schunack, 1974, 1975).

1.3. İmidazokinolin Türevlerinin Kullanımı

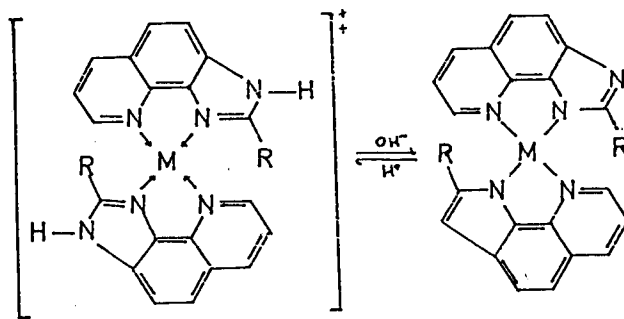
İmidazokinolinler üzerinde yapılan biyolojik etki çalışmaları özellikle son yıllarda yoğunlaşmış ve bu türevlerin biyolojik etkiye olan ilişkileri incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda imidazo [4,5-f] kinolin türevleri "potent antelmintic" (etkili kurt dökücü) (Snyder, et al., 1977); imidazo [4,5-g] kinolin türevlerinin kinonları ise "tüberculostatic agents" (vereme karşı ajan) (Schellhammer, et al., 1963) olarak patentlenmiştir. İmidazo [4,5-h] kinolin çekirdeğinin de bir "anticancer agent" (kansere karşı ajan) olduğu belirtilmiştir (Kremer and Laszlo, 1967). Ayrıca 7-metilimidazo [4,5-f] kinolin'in 9-arilamino sübtitüe türevlerinin gram pozitif

gram negatif organizmalara karşı antibakteriyal aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Snyder, et al., 1977). İmidazo [4,5-f] kinolin'in başka bir türevi olan 2- amino-3-metil-imidazo [4,5-f] kinolin bileşiğinin etkili



mutajenik aktiviteye sahip olduğunun saptanması ve ızgarada pişmiş balıktan metanol ekstraktı ile elde edilen bir mutajenin kütle, N.M.R. ve U.V. spektrumları ve kromatografik davranışlarının bu bileşik ile aynı olduğunun belirlenmesi bu türev üzerinde yoğun çalışmalar yapılmasına neden olmuştur (Turesky, et al., 1986). İmidazo [1,2-a] kinolin türevlerinin antibakteriyel ve antikanserojen; imidazo [4,5-i] kinolin türevlerinin de analjezik ve lokal anestetik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Wright, 1968; Geneste, et al., 1978).

İmidazokinolin türevlerinin başka bir kullanımı da boya malzemeleri alanıdır. İmidazo [4,5-f] kinolin kromoforu syanin boyalarında yer alırken (Gandino and Katritzky, 1970), imidazo [4,5-h] kinolin türevleri de kelat ajanları (Case 1967; Hannig and Tauchnitz, 1970) ve "boya-bağlayıcı" ajanlarında birleştirici olarak dikkati çekmektedir. N-1(3)H-imidazo



[4,5-h] kinolinler elektron veren bir merkeze [N(9)] ve tuz oluşumu sağlayan [N(1)H] bir merkeze sahip olması nedeniyle metal iyonlarıyla [Cu(I), Cu(II), Fe(II), Co(II)] yüklü ve nötr kompleksleri oluşturmuşlardır (Schilt and Kluge, 1968; Hennig, et al., 1975).

2. ASİTLİK SABİTLERİ VE ASİTLİK FONKSİYONLARI

Asitlik sabitleri, çözeltilerdeki maddelerin proton kaybetme veya kazanma eğilimlerini belirtir. Bir asit veya bazın kuvvetinin ölçüsünü ifade eden asitlik sabiti " K_a " ile veya bu sabitin eksi logaritması " pK_a " ile tanımlanır. Buradaki asit veya baz kavramı Lowry-Bronsted tanımına uymakta olup proton veren maddeler asit, alan maddeler baz kabul edilmiştir. Arrhenius tanımında ise proton veren maddeler asit, hidroksit veren maddeler baz; Lewis tanımında da serbest elektron çifti alan maddeler asit verenler de baz olarak tanımlanmıştır. Burada sadece proton veren veya alan bileşikler üzerinde durarak organik moleküllerin yapılarının asitlik ve bazlıkları üzerinde durulacaktır.

Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler

Y-H şeklinde organik bir molekülün asitliğini etkileyen faktörler şunlardır:

1. Y-H arası bağ kuvveti
2. Y'nin elektronegatifliği
3. Rezonans
4. Çözücünün yapısı

Bu faktörlerden ilki, Y-H bağ enerjisinin büyüklüğüne göre H kopmasının kolay veya güç olması ile ilgilidir. İkinci faktörün önemi, CH_3-H ile CH_3O-H moleküllerinin pK_a 'larının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkar. Oksijenin karbondan daha elektronegatif olması nedeniyle metanolün pK_a 'sının 16 olmasına karşılık, metanın pK_a 'sı 43 tür. Üçüncü faktörün önemi ise CH_3O-H ile $HCOOH$ moleküllerinin pK_a 'larının karşılaştırılması ile anlaşılabilir. Metanolün pK_a 'sının 16 olmasına karşılık formik asidin pK_a 'sının 3,77 oluşu sadece karbonil grubunun, elektronegatif olmasından ötürü, O-H arası bağı gevşeteceği şeklinde açıklanamaz. Burada en önemli faktör rezonans faktörüdür ve bu yol ile metonat anyonu sağlamlaşmasıdır. Dördüncü faktör olan çözücü, özellikle su olduğu zaman asitlik derecesini et-

kileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır. Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı, yani tekrar birleşememe derecesi artar (Oskay, 1975).

Heterosiklik maddelerin bazlıkları ise yapılarındaki heteroatoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda azot, oksijen ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron çeken bir grup yerleştirilmiş gibi düşünülebilir. Bunun sonucu olarak da heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır denilebilir.

Asitlik sabitlerinin önemi

İyonlaşma sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Bu sabitler maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar ve heterosiklik kimyada uygulamaları çoktur. İyonlaşma sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tatomerik 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 çözünmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH'sı maddenin pK_a değerinin iki birim üzerine ayarlanması ile en yüksek verim elde edilebilir.

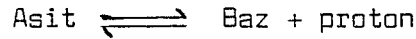
İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asid veya zayıf baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membranlardan geçişi, dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında asitlik sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asid ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik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

2.1. Asitlik Sabitlerinin Hesaplanması

Bir asit veya bazın bir çözücü içinde iyonlaşma derecesi o asid veya bazın kuvvetini belirler. İyonlarına tamamen ayrılan bir asid veya baz kuvvetli asid veya kuvvetli baz olarak tanımlanırken, asid veya bazın karakteri çözücünün bazikliğine veya asidliğine dayanır. Burada sulu ortamdaki

iyonlaşma sabitinin belirlenmesi üzerinde durulacaktır. Sulu çözeltilerde tuzların tamamen iyonlaşmasına karşın, organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar ve iyonlaşma sabitleri hesaplanabilir. İyonlaşma yüzdesi iki etkene bağlıdır. i) asit veya bazın iyonlaşma sabiti ii) seçilen pH. İyonlaşma kütlelerin tesiri Kanunu ile açıklanabilir.

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

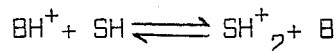
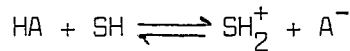


şeklinde yazılır. Böyle bir dengedeki asit ve bazlar konjuge asit-baz çifti olarak tanımlanır. Denge genellikle bir çözücü (SH) içinde incelenmekle beraber basit yöntemlerde dengedeki maddelerin solvasyona uğradığı göz önüne alınmaz ve denge



şeklinde yazılır. Burada elektrik yükleri asit ve bazların nötral veya yüklü yazılabileceğini belirtmek için konulmamıştır.

Genellikle karşılaşılan asit tipleri nötral HA ve artı yüklü BH⁺ (nötral bazın konjuge asidi) olarak iki grupta toplanır.



Yukarıdaki (2.1.1) eşitliğindeki denge için denge sabiti şöyle yazılabilir.

$$K_a = \frac{a_{\text{X}} \cdot a_{\text{SH}_2}}{a_{\text{HX}}} \quad (2.1.2)$$

Burada ölçümün seyreltik çözeltilerde yapıldığı ve çözücünün aktivitesi sabit olarak kabul edilmiştir. Eşitlikte aktivite "a" yerine eşiti olan "C, γ" yazılabilir.

$$K_a = \frac{[\text{X}] \gamma_{\text{X}}}{[\text{HX}] \gamma_{\text{HX}}} \cdot a_{\text{SH}_2} = \frac{[\text{X}]}{[\text{HX}]} \cdot H_{\text{X}} \quad (2.1.3)$$

Fiziksel yöntemler ile çoğunlukla konsantrasyon ölçülebildiğinden K_a 'yı direkt olarak saptayacak bir yöntem yoktur. Eşitlik (2.1.3) de görülen H_x bir asitlik fonksiyonudur ve tanıma göre pH ölçeği dışında kalan asitlik sabitlerinin hesaplanmasında kullanılır. Seyreltik çözeltilerde aktivite sabitleri bire yaklaşacağından eşitlik (2.1.2) aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$K_a = \frac{[X][H^+]}{[HX]} \quad (2.1.4)$$

Eşitliğin her iki tarafının eksi logaritmesi alınır

$$pK_a = pH - \log \frac{[X]}{[HX]} \quad (2.1.5)$$

eşitlik (2.1.5) elde edilir ki burada pK_a 'nın çözücüye bağlı olmayıp, termodinamik bir sabit olduğu kabul edilmiştir.

2.2. Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

İyonlaşma sabitlerini saptamak için çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi diğer yöntemlere oranla en uygun ve en hızlı yöntemdir. Bu yöntemde cam ve kalomel elektrotları en uygun elektrot çiftidir. Ancak uygulanabileceği pK_a aralığı 1.25 ile 11 arasındadır. Özel elektrotlar ile daha yüksek pK_a değerleri üzerinde de çalışılabilmekle beraber uygulanabilirliği oldukça güçtür.

Elektrot yerine indikatör kullanarak da potansiyometrik titrasyon yapılabilirse de çok seyrek kullanılan bir yöntemdir.

Potansiyometrik titrasyon yöntemi ile iyonlaşma sabiti ortalama 20 dak. içinde saptanabilmesine karşın Ultraviole spektrofotometri yöntemi ile bir tam gün çalışması ile belirlenir. Fakat spektrofotometrik yöntem çok az madde gerektirmesi ve çok duyarlı olması nedeni ile tercih edilir. Ayrıca az çözünen maddelere uygulanabilmesi ve çok düşük pH ve çok yüksek pH değerleri arasında çalışılabilir. Bu yöntemde protonlanmış ve protonlanmamış halde iken madde aynı dalga boyunda aynı spektrumu vermemesi gerekir.

Ultraviole-görünür bölge spektrofotometrik yöntemin uygulanmasında Lambert-Beer kurallarının her iki türe de uyduğu varsayılarak

$$A = A_I + A_m \quad (2.2.1)$$

A : Maddenin seçilen dalga boyundaki soğurması (Absorbans)

A_I : İyonize türün soğurması

A_m : Moleküler " "

yazılabılır. Lambert-Beer Kanununa göre A'nın değeri eşitlik (2.2.2) ile verilmiştir.

$$A = \xi l c \quad (2.2.2)$$

ξ : Molar soğurma katsayısı

l: Ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı

c: Çözeltinin derişimi (molarite)

İyonlaşan kısım F_I olursa, iyonlaşan türün derişimi $c \cdot F_I$ olur. Böylece iyonlaşan kısmın soğurması eşitlik (2.2.3) ile verilebilir.

$$A_I = \xi_I F_I l c \quad (2.2.3)$$

Aynı eşitlik, moleküler tür için de yazılıp,

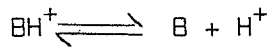
$$A_m = \xi_m F_m l c \quad (2.2.4)$$

eşitlik (2.2.2) de yerine konursa eşitlik (2.2.5) elde edilir.

$$\xi l c = \xi_I F_I l c + \xi_m F_m l c$$

$$\xi = \xi_I F_I + \xi_m F_m \quad (2.2.5)$$

Asitlik sabiti saptanacak olan madde için denge sabiti yazılıp düzenlenirse



$$[BH^+] = \frac{1}{K_a} [B] [H^+]$$

elde edilir.

$$F_I = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$\xi = \xi_I \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} + \xi_m \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$[H^+] (\xi - \xi_I) = K_a (\xi_m - \xi) \quad (2.2.6)$$

Elde edilen son eşitliğin logaritması düzenlenirse,

$$pH = pK_a + \log \frac{\xi - \xi_m}{\xi_I - \xi}$$

eşitliği elde edilir. pH yerine çalışılan asitlik fonksiyonuna göre H_- veya H_0 yazılabilir. (H_- ve H_0 bölüm 2.3'de açıklanmıştır).

Raman Spektroskopisi ve Nükleer Manyetik Rezonans Yöntemleri de pK_a değerlerinin saptanmasında kullanılan yöntemler arasındadır. Ancak bu yöntemde gereken madde miktarının çok olması ve duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile fazla kullanılmamaktadır.

İyonlaşma sabitinin belirlenmesinde spektrofotometriden daha az potansiyometrik yöntemden daha fazla zaman alan başka bir yöntemde iletkenlik yöntemidir. Çok iyonlu maddelerin ikinci ve üçüncü pK_a ' larının tayini için uygun olmayan bir yöntemdir. Çok zayıf tek protonlu asitler pK_a ' sı 11 den büyük olanlar için çok uygundur.

Çeşitli pH'lardaki çözünürlük'ün ölçülmesi de yukarıdaki yöntemlerin uygulanamadığı yerlerde yaklaşık pK_a değerini saptamada kullanılır.

2.3. Asitlik Fonksiyonları

Heterosiklik maddelerin pK_a ' larının saptanmasında önemli bir yeri olan Ultraviole Spektrofotometre yöntemini iyi açıklayabilmek için asitlik fonksiyonlarının bilinmesi gerekir. Normal olarak asitlik bazlık denilince akla pH değerleri gelir ve bu 0-14 arasında değişir. Örneğin 0,1 N hidroklorik asit çözeltisinin pH değeri birdir. Ancak daha derişik çözeltiler için pH değerlerinden söz edilemez. Aynı durum baz çözeltileri için de geçerlidir. pH dışında kalan bu bölgelerde asitlik-bazlık ölçüsü olarak asitlik fonksiyonları geliştirilmiştir. Bunlardan en tanınmış olanları H_0 ve H_- fonksiyonlarıdır. Bu fonksiyonlar üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır (Hammett and Deyrup, 1932).

Çok zayıf bir organik baz serisinin, değişik kuvvetlerdeki asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem şöyle özetlenebilir;

Zayıf bir BH^+ bazının iyonlaşması için eşitlik (2.1.3) düzenlenirse eşitlik (2.3.1) elde edilir. Bu eşitlikteki H_0 bir asit fonksiyonudur.

$$pK_a = \log \frac{[BH^+]}{[B]} - H_0 \quad (2.3.1)$$

İndikatör olarak primer aminleri kullanan Hammett ve Deyrup ilk olarak H_0 asit fonksiyonunu ve dolayısı ile kuvvetli asit çözeltilerinin asitlik ölçü birim cetvelini düzenlemişlerdir(2.3.1) eşitliğine göre $\log I = \frac{[BH^+]}{[B]}$ ile H_0 arasında çizilecek bir grafik eğimi $m=1$ olan bir doğru verir ve $\log I = 0$ olduğu noktada $pK_a = H_0$ olacağından herhangi bir organik maddenin pK_a 'sı bulunabilir.

Daha sonraki çalışmalar ile H_0 fonksiyonunun tek asit fonksiyonu olmadığı, yapıları değişik indikatörlerin değişik asit fonksiyonları olduğu ortaya çıkmıştır. Bu indikatörler için $m=1$ yerine daha küçük veya daha büyük değerler bulunmuştur. Örneğin triarilkarbinoller (Deno, et al., 1955) için H_R , tersiyer aromatik aminler için (Arnett, et al., 1964) H_0 , amidler için (Katritzky and Waring, 1963) H_A , indoller (Rochester, 1970) için H_I asit fonksiyonları tayin edilmiştir.

Yates (Yates, 1967) bütün asitlik fonksiyonları ile H_0 arasında

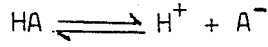
$$H_x = mH_0$$

şeklinde bir ilgi olduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0=0$ noktasından geçtiğini ortaya atmıştır. Bundan dolayı baz Hammett bazı olmadıkça $\log I$ değerinin H_0 asitlik fonksiyonuna karşı çizilecek grafiği $\log I=0$ değerinde pK_a 'yı değil yarı protonlanma değerini verir. Bu $H_0^{1/2}$ ile gösterilir. Buna göre pK_a değeri aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir.

$$pK_a = mH_0^{1/2}$$

m değerlerinin her asitlik fonksiyonu için değişik olması, çeşitli indikatör serilerindeki aktiflik katsayılarının değişik olması ve katyonlarının farklı ölçülerde solvasyona uğramasından kaynaklanmaktadır. Genellikle eğimleri $m=0,85-1,15$ arasında olan bazlar "Hammett Bazları" olarak kabul edilir. Bu bakımdan $H_0^{1/2}$ nun saptanması kadar m 'in de saptanması önemlidir.

Kuvvetli bazik çözeltilerde yapılan ölçümler için uygun asitlik fonksiyonu ilk defa Hammett tarafından önerilmiştir (Hammett, 1940). Bu öneriye göre solvasyon ihmal edilerek 0.1 M veya daha derişik sulu alkali metal hidroksit çözeltilerindeki ölçümlerde



şeklinde bir denge verilmiş ve yeni bir fonksiyon olarak da aşağıdaki eşitlik önerilmiştir.

$$H_- = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Seyreltik çözeltilerde pH ile H_- birbirine yaklaşırlar. Kısaca H_- fonksiyonu çözücünün bir asitden proton alabilme gücünün ölçüsüdür, zayıf asidlerin kuvvetlerinin ölçülmesine ve kinetik mekanizmaların aydınlatılmasına ve incelenen çözeltinin fizikokimyasal yapısını açıklamaya yarar.

2.4. Asitlik Sabitleri ve Sıcaklık

Asitlik sabitlerinin saptanması genellikle 25°C'de yapılmaktadır. Bu sabitlerin sıcaklık ile değışmesi birçok araştırmalar tarafından incelenmişse de bunların arasında en yaygın uygulanan Katritzky grubu tarafından önerilen ve aşağıdaki eşitlikle ifade edilen öneridir (El-Anani, et al., 1971).

$$pK_T = pK_{298.15} - \frac{(T-298.15)}{1.36 T} (114 pK_{298.15} + 2.28)$$

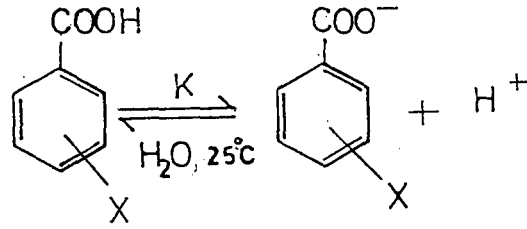
2.5. Hammett Eşitliğı ve Uygulamaları

Hammett Eşitliğı, organik kimyaya ilişkin birçok alanda reaktivite ile moleküler yapı arasındaki ilgileri kantitatif olarak açıklamakta kullanılan bir eşitliktir. Asitlik sabitlerinin en önemli kullanım alanlarından olan bu eşitlik en çok tartışılan ve uygulanan konular olmuş ve bu eşitliğı esas alarak yapılan değışiklikler ile başka eşitlikler üzerinde de çalışılmıştır.

Organik reaksiyonların mekanizmalarının aydınlatılmasında bu eşitliğin önemi büyüktür. Diğere fizikokimyasal yöntemler ile birlikte kullanıldığında reaksiyonun izlediğı yol hakkında bir açıklama getirilebilir. Mo-

leküllerin yapılarındaki grupların birbirlerini ve reaksiyonları etkilediklerini bu etkilerin elektronik mi yoksa sterik mi olduğunun açıklaması ve bu etkinin reaksiyonun yönüne ve hızına yaptığı etkinin büyüklüğünün saptanması konuları bu eşitliğin en önemli uygulama alanıdır.

Hammett; benzoik asidin asitliği üzerine, benzen çekirdeği üzerinde bulunan m- ve p- sübstitüentlerinin etkilerini pK_a cinsinden incelemiştir. m- ve p- konumunda sübstitüentlerin sterik etkisi sözkonusu olmayacağından etki tamamen elektronik olacaktır. Bu elektronik etkilerin kantitatif ölçüsü benzoik asid ve bir sübstitüent taşıyan benzoik asidin pK_a 'ları arasındaki fark ile ifade edilebilir. Bu bir parametredir, δ , "sübstitüent sabiti" diye tanınır ve eşitlik (2.5.1)'deki şekilde tanımlanır (Johnson, 1973).



$$\delta_x = \log K - \log K_0 = pK_{a_0} - pK_a \quad (2.5.1)$$

Burada K, sübstitüent içeren benzoik asidin denge sabiti ve K_0 benzoik asidin denge sabitidir. Sulu çözeltilerde elde edilen bazı sonuçlar Çizelge (2.1.)'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Bazı benzoik asidlerin pK_a değerleri (H_2O , $25^\circ C$)

X	pK_a (meta)	pK_a (para)	δ_m	δ_p
NO_2	3,50	3,43	0,71	0,78
CH_3	4,28	4,38	-0,07	-0,17

Benzoik asidin pK_a 'sı 4.21 dir.

Metil grubu gibi elektron veren gruplar, denge sabitini küçültür ve pK_a değerleri sayısal olarak benzoik asitten büyük olduğundan δ nın değeri eksidir. Nitro grubu gibi, elektron çeken gruplar ise karboksi-

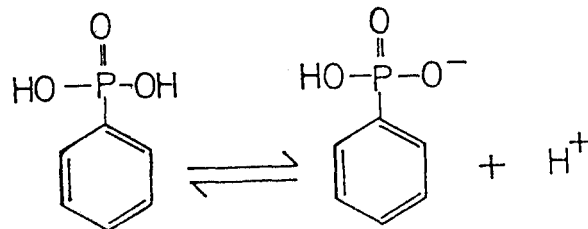
lat anyonunu kararlı yaptığı için K' 'nin değeri daha büyük ve pK_a değeri sayısal olarak benzoik asitinkinden daha küçük ve sonuç olarak σ 'nin değeri artıdır. Çizelge (2.2.) 'de eşitlik (2.5.1). 'i kullanarak elde edilen bazı süstitüent sabitleri verilmiştir (Jaffe, 1953).

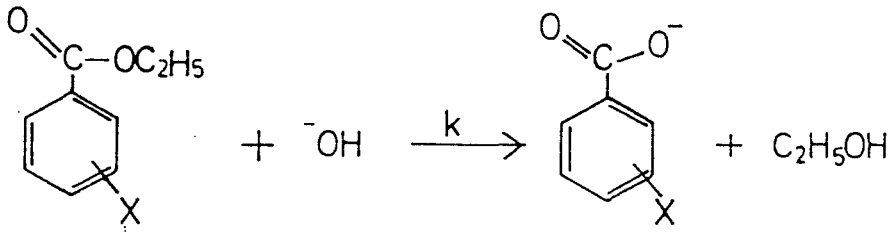
Çizelge 2.2 Bazı süstitüent sabitleri

Süstitüent	σ_m	σ_p
$-\text{CH}_3$	-0,07	-0,17
$-\text{C}_2\text{H}_5$	-0,07	-0,15
$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-0,07	-0,15
$-\text{C}_6\text{H}_5$	0,06	-0,01
$-\text{F}$	0,34	0,06
$-\text{Cl}$	0,37	0,23
$-\text{Br}$	0,39	0,23
$-\text{NO}_2$	0,71	0,78
$-\text{NH}_2$	-0,16	0,66
$-\text{COCH}_3$	0,38	0,50

Elde edilen bu değerlerden sonra, σ değerlerinin diğer reaksiyon ve denge durumları için de korelasyon verip vermediği araştırılmış ve çoğunlukla başarıya ulaşılmıştır. Aşağıdaki örnekte bu açıkça görülmektedir.

İlk örnek fenilfosforik asidin iyonlaşması ve ikinci örnek de etil benzoatın alkali ortamdaki hidrolizi (Johnson, 1973) olsun.

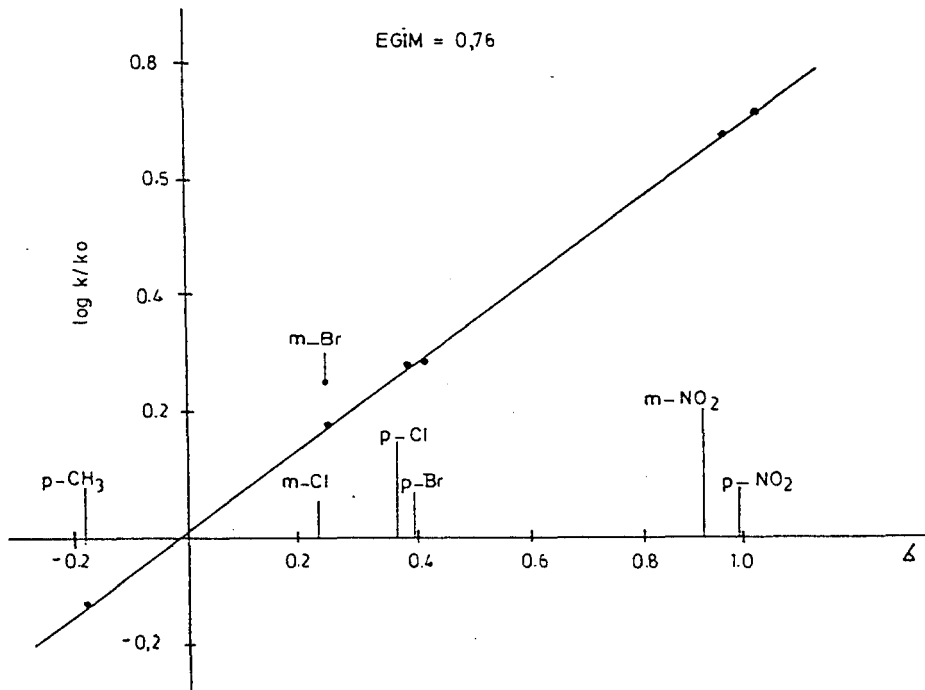




Deney verileri Çizelge (2.3.) ve (2.4.)' de, asid disosiyasyonu için $\log K/K_0$ ' a karşı ρ grafiği şekil 2.1.' de, hidroliz için $\log k/k_0$ ' a karşı ρ grafiği de şekil 2.2.' de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Fenilfosforik asidin iyonlaşması olayından seçilen veriler (H_2O , 25°C)

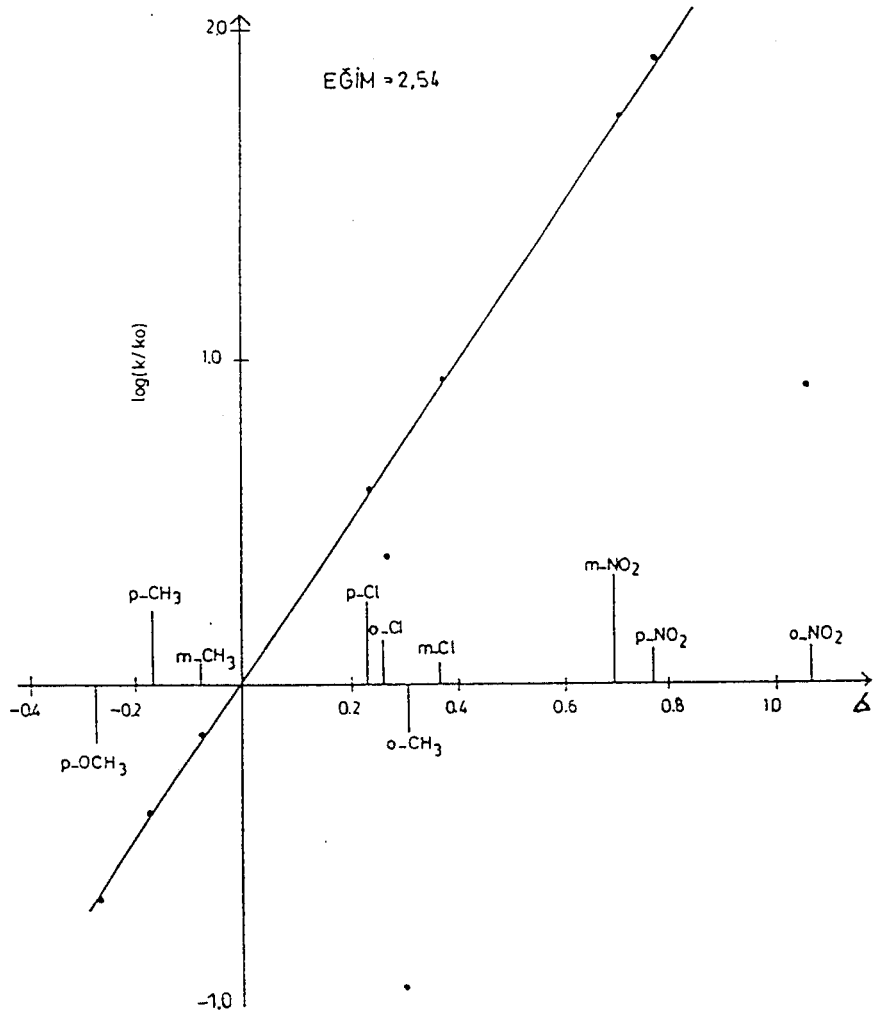
Substituent	pK_a	Süstitüent	pK_a
H	1.83	p-Br	1.60
m- NO_2	1.30	m-Cl	1.55
p- NO_2	1.24	p-Cl	1.66
m-Br	1.54	p- CH_3	1.98



Şekil 2.1. Fenilfosforik asidin ayrışması

Çizelge 2.4. Etilbenzoat için alkali hidrolizi verileri
(85 % sulu EtOH, 25°C)

Süstitüent.	$10^5 \text{ k/l mol}^{-1} \text{ sn}^{-1}$	Süstitüent	$10^5 \text{ k/l mol}^{-1} \text{ sn}^{-1}$
o-OCH ₃	7.8	p-Cl	267
p-OCH ₃	13.0	o-NO ₂	541
m-CH ₃	43.0	m-NO ₂	4290
p-CH ₃	28.0	p-NO ₂	7200
H	62.1	o-Cl	139
m-Cl	477		



Şekil 2.2. Etilbenzoat'ın hidrolizi

Her iki grafikte m- ve p- sübstitüentler için doğrusal sonuçlar vermiştir. Fakat Şekil 2.2' de görüldüğü gibi o -sübstitüentler doğrudan çok uzak yerlere düşmektedir. Bu gösterir ki sübstitüent ile reaksiyon merkezi arasında sterik etkileşme vardır ve elektronik etkileri örtmektedir. Bu büyüklük derecesi bir reaksiyondan diğerine değişmektedir.

Bu şekillerin doğrusal olması benzoik ve fenil fosforik asidin iyonlaşması ve etilbenzoatın alkali ortamdaki hidrolizi olaylarında m- ve p- sübstitüentlerin aynı etkiyi yaptığını göstermiştir. Elde edilen doğruların eğimleri, fosforik asidin iyonlaşması için 0.76 ve etil benzoatın alkali ile hidroliz için 2,54 olup ρ ile gösterilir ve "reaksiyon sabiti" olarak tanımlanır. Bu sabit, reaksiyonun veya dengenin sübstitüent etkilerine duyarlılığını belirtir. Tarif olarak benzoik asidin 25°C de suda iyonlaşması için reaksiyon sabiti ρ bire eşit alınmıştır.

Hammett eşitliği, uygulama sonuçlarından birisi olan reaksiyon sabiti ρ ile bir reaksiyon için yazılacak olursa

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \quad (2.5.2)$$

k= Sübstitüe molekülün verdiği reaksiyonun hız sabiti

k₀= Sübstitüe olmayan molekülün verdiği reaksiyonun hız sabiti

bir denge için yazılacak olursa,

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho \quad (2.5.3)$$

eşitlikleri elde edilir.

K: Sübstitüe molekülün verdiği reaksiyonun denge sabiti

K₀: Sübstitüe olmayan molekülün verdiği reaksiyonun denge sabiti

Hammett eşitliği olarak bilinen bu eşitlikler reaksiyon dengesi ile enerji değişikliğini birleştirdiğinden "Doğrusal serbest enerji değişimi ilgileri"ni belirler.

Reaksiyon sabiti ρ 'nun büyüklüğü ve işareti meydana gelen olayı yorumlamaya yardım eder. Bir denge için ρ değeri büyük ise halkaya direkt olarak bağlı olan atomun üzerindeki yükün büyük ölçüde bir değişmeye uğradığını gösterir. Halka ile reaksiyon merkezi arasına metilen grupları ek-

lendikçe ρ 'nun değeri düşer. Çizelge (2.5.) de, benzoik, fenilasetik ve fenilpropionik asitlerin iyonlaşmasında görüldüğü gibi.

Çizelge 2.5. Bazı reaksiyon sabitleri

<u>Denklemler</u>	<u>Çözücü</u>	<u>ρ</u>
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^- + \text{H}^+$	(H_2O 25°C)	1,00
	(%50 sulu etanol 25°C)	1,60
	(Etanol, 25°C)	1,96
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$	(H_2O , 25°C)	0,49
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$	(H_2O , 25°C)	0,21
<u>Reaksiyonlar</u>		
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^- + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(% 85 Etanol, 25°C)	2,54
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{-N}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_3\text{I} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3 + \text{I}^-$	(%90 Aseton, 35°C)	-3,30

Çözücünün değişmesi, Çizelge (2.5.) de de görüldüğü gibi ρ değerini değiştirmektedir. Dielektrik sabiti 79 olan sudan dielektrik sabiti 24 olan etanole doğru gidildikçe asit anyonlarının solvasyonu artar, iyonlaşma substitüentden daha çok etkilenir ve ρ nun değeri büyür.

Log k/k_0 veya log K/K_0 değerlerine karşı ρ grafiğinin eğimi ile bulunan ρ , negatîf ise reaksiyonun pozitif yüklü ara ürünü üzerinden, pozitif ise negatîf yüklü ara ürünü üzerinden yürüdüğünü gösterir.

Orjinal Hammett eşitliğinden bazı sapmalar olduğu gözlenmiştir. Bu sapmaların nedenleri farklı yapı ve reaksiyonlarda substitüentlerle reaksiyon merkezinin doğrudan konjugasyon içinde bulunması, moleküler tür veya iyonik türlerdeki kararlılık farklılıkları veya sterik faktörlerce reaksiyon merkezinin büyük bir etki altında kalmasından kaynaklanır. Eugibi nedenler ρ ile korelasyonun sağlanabilmesi için yeni ρ değerlerine gereksinim duyulmuş ve ρ^0 , ρ^- , ρ^+ , ρ^+ gibi işaretlerle gösterilen değerler türetilmiştir. Bu yeni ρ değerlerine olan gereksinim, büyük ölçüde ρ değerlerinin indüktif ve mezomerik etkilerin her ikisini de birlikte içermesinden kaynaklanmaktadır. Bu iki etkinin ρ 'ya olan katkılarını

Swain ve Lupton, bir dizi çalışma ile belirlemişlerdir (Swain and Lupton, 1968). Bir sübstitüent sabitinin indüktif ve mezomerik etkilere parçalanmasını eşitlik (2.5.4) ile vermişlerdir.

$$\sigma = fF + rR \quad (2.5.4)$$

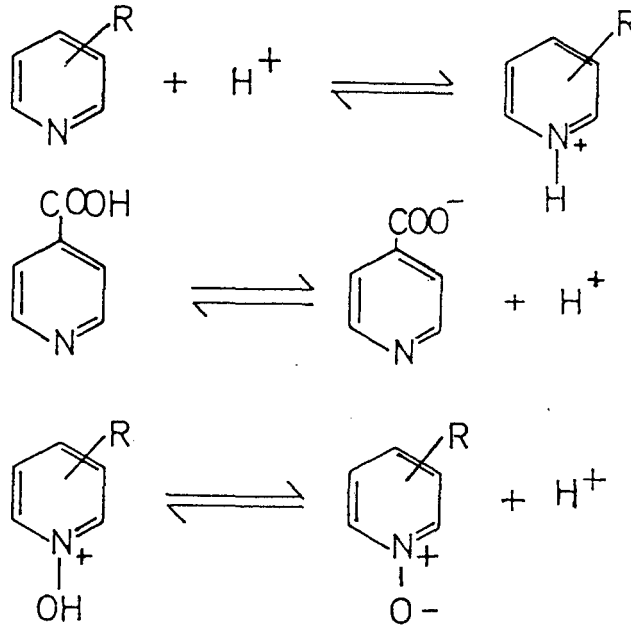
f : indüktif etkiye duyarlılık

r : mezomerik etkiye duyarlılık

F : saf indüktif sübstitüent sabiti

R : saf mezomerik sübstitüent sabiti

Heteroaromatik sistemlerde Hammett eşitliğine üç türlü yaklaşım önerilmiştir. Birinci yaklaşım, heteroatomun reaksiyon merkezi olarak alınması; ikinci yaklaşım, heteroatomun sübstitüent olarak kabul edilmesi ve üçüncü yaklaşım, reaksiyon merkezi ile sübstitüent arasında iletişim aracı olarak düşünülmüştür (Jaffe and Jones, 1964). Üç yaklaşım, piritidin üzerinde birer örnekle aşağıda gösterilmiştir.



Hammett eşitliğini kullanarak değerlendirilen pK_a değerleri reaksiyon mekanizması hakkında bilgi edinmemizi sağlar ki bu da özellikle uygulama alanında yeni yapılan bir ilacın aktif maddesinin organizmada hangi şartlarda (hangi ısı ve pH'da) ne gibi reaksiyonlar verebileceğini aydınlatması bakımından çok önemlidir.

3. MOLEKÜLER YAPILARIN VE ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİNDE UYGULANAN HESAPLAR

Kimyasal hesaplamalar, araştımalarda bilinen veya bilinmeyen moleküllerin yapıları, enerjileri ve diğer özelliklerini belirlemede önemli yer tutan yeni araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Bugün nükleer manyetik rezonans (nmr) spektroskopisi gibi sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla beraber hesaplamalar ve deneysel teknikler arasında bazı temel farklılıklar vardır: Hesaplamalar, henüz yapılmamış bir madde için veya gerçek şartlarda olmayacak bir madde için bilinen maddelerde olduğu gibi hesaplanabilir. Bugüne kadar yapılan hesapların çoğu bilinen kararlı bileşikler için ek bilgi sağlamak amacıyla yapılmıştır. Bu bakımdan tek bir hesaplama ile elde edilen bilgi ile kimyacının deneysel tekniklerden belediği arasında dikkate değer bir kıyaslama yapılabilir. Başka diğer metodlardan hangisi, moleküler oluşum ısısını, dipol momentini, iyonlaşma potansiyelini, yük yoğunluklarını, bağ derecelerini, siperin yoğunluklarını ve bunun gibi bilgileri bir deneyde verebilir? sorusu sorulabilir. Burada hesaplamaların sonuçları güvenilir olmayabilir buna karşın yaygın kullanılan metodların zayıf ve kuvvetli yönleri çok iyi bilinmektedir ve gerçek hassas hesapları yapılabilir denilebilir. Çok nadir durumların dışında bugün hesaplamaların sonuçları deneysel sonuçlardan daha güvenilirdir. Bir polisiklik alkanın oluşum ısısının ölçümü uzun ve güçtür, deneysel hassasiyet ve örnek saflığı gerektirir. Çok dikkatli deneysel çalışma ile elde edilen değerin doğruluğu hakkında bile bir garanti yoktur. Deneysel hassasiyeti belirlemek için farklı örneklerin ölçümlerinden alınan sonuçlar gibi birçok faktörler sonucu değiştirmeye yetecek hatalar getirilebilir. Büyük alkanlar için, en modern moleküler mekanik metodlar oluşum ısısını doğru değerinden en fazla 2 kcal mol^{-1} veya daha az bulmaktadır. Ve hesaplama doğru moleküler yapıyı bir yan ürün olarak vermektedir. Böyle bir hesabın toplam bedeli bir kaç dakika kompüter zamanı ve data hazırlamak için yarım saattir. Ancak bu istisnai bir örnektir. Genelde bu hassasiyet seviyesine birkaç hesap ile ulaşılır. Bununla beraber birçok durumlarda, kullanılan hesaplama metodları ile, iki yapı veya olası reaksiyon ara ürünleri arasında karar vermek gerektiğinde elde edilen sonuçlar kesin sonuca çok yakındır.

Moleküler mekanik metodlarından genellikle daha az doğru olan moleküler orbital (MO) hesapları bile küçük moleküller için deneysel hassasiyet ile rekabet etmekte veya daha iyi olmak durumundadır. Ancak bu tür performans için komputer zamanında çok büyük yatırım yapmak gerekmektedir. Böyle hesaplamaları içeren metodlar normal bir yerde 10 yılı alır, burada paket programlar kullanarak daha pratik hesaplar yapılmaktadır. Bunlar bugünün standartlarındaki kimyasal amaçlı programlar olup henüz tam mükemmel değildirler, fakat kimyasal araştırmalarda ek olarak elde edilebilen bir dizi sonuçlar bunların güvenilir olmasını sağlamıştır. Daha önemlisi, araştırma konularında sadece yapılabilir, çalışılabilir bileşikler için olan pratik sınırı ortadan kaldırmıştır. Bu bakış kendi başına deneysel araştırma için yeni teşebbüsler sağlayabilecek ve belki de hesapsız keşfedilmeden kalan yeni alanların açılmasına neden olacağı iddia edilmektedir(Clark, 1985).

3.1. Organik Moleküllere Uygulanan Hesaplama Yöntemleri

Atom ve molekül özelliklerinin, hesaplanmasında iki temel yaklaşım vardır: ab initio yöntemi ve EHM, MNDO, CNDO gibi yarı ampirik yöntemler (Mingos, 1977). Tamamen kuramsal olan ab initio yöntemi, incelenen sistemdeki tüm etkileşimleri gözönüne aldığı için elde edilen sonuçlar çok iyidir. Yarı ampirik yöntemler daha büyük moleküllere uygulanabilmeleri nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Hesaplamalarda başlangıç olarak Schrödinger Eşitliği alınır.

$$H\psi = E\psi \quad (3.1)$$

Burada H Hamilton işlemcisi, sistemi tanımlayan dalga fonksiyonu, E de sistemin enerjisidir. N sayıda atom ve n sayıda elektron içeren herhangi bir molekül için moleküldeki tüm etkileşimler gözönüne alınarak, toplam Hamilton işlemcisinin açık ifadesi yazılırsa,

$$H_T = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_A^N M_A^{-1} \nabla_A^2 + \sum_{A < B} e^2 Z_A Z_B r_{AB}^{-1} - \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m^2} \sum_i^n \nabla_i^2 - \sum_A \sum_i e^2 Z_A r_{A_i}^{-1} + \sum_{i < j} e^2 r_{ij}^{-1} \quad (3.2)$$

elde edilir (Segal, 1977). M_A , A çekirdeğinin kütesini; m ve e sırasıyla elektronun kütesini ve yükünü; Z_A ve Z_B , A ve B çekirdekleri üzerindeki yükü, r_{ij} , i ve j elektronları arasındaki uzaklığı gösterir. İlk terim çekirdeklerin kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler arası etkileşmeyi, üçüncü terim elektronların kinetik enerjisini, dördüncü terim çekirdekler ve elektronlar arası etkileşmeyi son terim ise elektronlar arası etkileşmeyi gösterir.

(3.1.) Eşitliğinin tam çözümü çok elektronlu sistemler için olanaksızdır. Pratikte gerçek dalga fonksiyonu yerine yaklaşık dalga fonksiyonları kullanılır. Minimum enerji bulmak üzere varyasyon yönteminden yararlanılarak orbital katsayıları belirlenir (Wiberg, 1963). (3.1.) Eşitliğinin her iki tarafı Ψ ile çarpılıp integrali alındıktan sonra E tek olarak yazılırsa:

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (3.3)$$

elde edilir. Yaklaşık molekül orbitalleri, moleküler orbital (MO) yöntemine göre atom orbitallerinin doğrusal birleştirilmesi ile oluşturulmaktadır.

$$\Psi = \sum_i a_i \phi_i \quad (3.4)$$

Bu eşitlikte a_i atom orbitali ile ilgili olan katsayıyı ϕ atom orbitalini gösterir. Enerji eşitliğine Ψ nin değeri yazılırsa

$$E = \frac{\int (\sum_i a_i \phi_i)^* H (\sum_j a_j \phi_j) d\tau}{\int (\sum_i a_i \phi_i)^* (\sum_j a_j \phi_j) d\tau} \quad (3.5)$$

$$E = \frac{\sum_i \sum_j a_i a_j \int \phi_i H \phi_j d\tau}{\sum_i \sum_j a_i a_j \int \phi_i \phi_j d\tau} \quad (3.6)$$

(5) ve (6) eşitlikleri elde edilir. Altındaki kısaltmalar

$$H_{ij} = \int \phi_i H \phi_j d\tau \quad (3.7)$$

$$S_{ij} = \int \phi_i \phi_j d\tau \quad (3.8)$$

yapıldıktan sonra (3.7) eşitliğinde yerleştirilmesiyle

$$E = \frac{\sum_i \sum_j a_i a_j H_{ij}}{\sum_i \sum_j a_i a_j S_{ij}} \quad (3.9)$$

elde edilir. E'nin en küçük değeri olabilmesi için a_i ve a_j uygun değerlerde olmalıdır. Bunun için katsayılara göre enerjinin türevi alınıp sıfıra eşitlenmelidir.

$$\left(\frac{\partial E}{\partial a_i} \right)_{a_i} = 0 \quad \left(\frac{\partial E}{\partial a_j} \right)_{a_j} = 0$$

Bunun sonucunda

$$\sum_i a_i (H_{ij} - ES_{ij}) = 0 \quad i=1,2,\dots,n \quad (3.10)$$

$$\sum_j a_j (H_{ij} - ES_{ij}) = 0 \quad j=1,2,\dots,n \quad (3.11)$$

varyasyon eşitlikleri elde edilir. Simultane eşitliklerinin yazılmasıyla

$$\begin{aligned} a_1(H_{11} - ES_{11}) + a_2(H_{12} - ES_{12}) + a_3(H_{13} - ES_{13}) &= 0 \\ a_1(H_{21} - ES_{21}) + a_2(H_{22} - ES_{22}) + a_3(H_{23} - ES_{23}) &= 0 \end{aligned} \quad (3.12)$$

$$a_1(H_{31} - ES_{31}) + a_2(H_{32} - ES_{32}) + a_3(H_{33} - ES_{33}) = 0$$

eşitlikleri elde edilir. Sekular determinant olarak adlandırılan $(H_{ij} - ES_{ij})$ kısmının ayrılarak determinant şeklinde yazılıp çözülmesiyle enerji değerleri elde edilir. Bulunan enerji değerlerinin kullanılmasıyla orbital katsayıları hesaplanır.

(3.2) Eşitliğinde açık ifadesi yazılan Hamilton işlemcisinin doğrudan hesaplamayla çözülmesi çok zordur. Bu nedenle doğrudan hesaplama yönteminde bile bazı kabuller yapılmaktadır. Doğrudan hesaplama yolundaki ilk çabalar Fock ve Slater tarafından yapılmıştır. (Fock 1930; Slater 1930). Fock ve Slater, Pauli ilkesini de sağlayan yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem "Hartree-Fock" (HF) yöntemi olarak bilinmektedir (Mc Glynn, et al, 1972). Doğrudan hesaplamaya dayalı olan ab initio yönteminin molekülle uygulanması ise Roothaan tarafından yapılmıştır (Wiberg, 1963 b; Harris and Wamselb, 1976).

3.1.1. RHF (Roothaan - Hartree - Fock) Yöntemi

Doğrudan hesaplamaya dayalı bir yöntem olan RHF'da moleküldeki tüm etkileşimler gözönüne alınmaktadır. Toplam Hamilton işlemcisi yazılırken Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılır. Çekirdeğin kütlesi elektronun kütlesine göre çok büyüktür. Bu nedenle çekirdek hareket edinceye kadar elektron çok defalar hareket etmiş olur. Bunun sonucu çekirdeğin kütlesi sabit alınır ve sadece elektronun hareket ettiği kabul edilirse,

$$H = \sum_i \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_j \frac{Z_m e^2}{r_{im}} + \sum_{i < j} \sum \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3.1.1.)$$

eşitliği elde edilir. ∇_i Laplacian işlemcisini, m çekirdeğin kütlesini, Z_m , m çekirdeğinin yükünü; e elektronun yükü; r_{im} , m çekirdeği ve i elektronu arasındaki uzaklık; r_{ij} i ve j elektronları arasındaki uzaklığı gösterir. Birinci terim elektronun kinetik enerjisini, ikinci terim m çekirdeği ve i elektronu arasındaki çekimden doğan potansiyel enerjiyi, üçüncü terim i ve j elektronları arasındaki itmeyi gösterir. Çekirdek elektron etkileşimleri çekirdeğin sabit olması nedeniyle yazılabilmektedir. Elektron-elektron itme teriminin yazılması her iki koordinatında hareketli olması nedeniyle çok güçtür. Bu nedenle uygulanan yöntemlerin bir çoğunda yaklaşık tek elektron işlemcisi olarak bilinen "Hartree-Fock" işlemcisi kullanılır.

$$H \cong F = H^0 + \sum_j (2J_j - K_j) \quad (3.1.2)$$

H^0 (3.1.1.) eşitliğindeki tek elektronun kinetik enerjisini ve çekirdek elektron etkileşmesini içermektedir. (3.3.1) eşitliğinde yazılan elektron-elektron etkileşmesi, (3.1.2) eşitliğinde iki terimin toplamı şeklinde yazılmaktadır. J_j elektronlar arası itmeyi vermektedir. Hartree, bu terimi tek bir elektronu ele alarak sistemdeki diğer yüklerin oluşturduğu ortalama alanla etkileşimi şeklinde yazmıştır (Wiberg, 1963 b).

$$\int \psi_n(j)^2 \frac{e^2}{r_{ij}} d\tau_j = J_j \quad (3.1.3)$$

Alt indeks olan "n" molekül orbitali "j" ise bu orbitaldeki tek elektronu göstermektedir.

K_j bir elektronun iki farklı atom orbitalinde bulunabilmesi sonucu sisteme kazandırdığı enerjiyi gösterir. Bu takas (exchange) integrali olarak adlandırılır. Hartree-Fock işlemcisine göre Schrödinger eşitliğinin tekrar yazılmasıyla

$$F \psi_i = E \psi_i \quad (3.1.4)$$

elde edilir ve normalizasyon koşulu

$$\int \psi^2 d\tau = 1$$

olduğundan enerji

$$E_i = \int \psi_i H \psi_i d\tau \quad (3.1.5)$$

eşitliği ile verilir. Pauli ilkesine uygun bir dalga fonksiyonu kullanılırsa enerji

$$E = 2 \sum_m E_m + \sum_m \sum_n (2J_{mn} - K_{mn}) \quad (3.1.6)$$

şeklinde olur.

$$E_m = \int \psi_m(i) H^0 \psi_m(i) d\tau_i \quad (3.1.7)$$

Coulomb integrali,

$$J_{mn} = \iint \psi_m^{(i)} \psi_m^{(i)} \frac{e^2}{r_{ij}} \psi_n^{(j)} \psi_n^{(j)} d\tau_i d\tau_j \quad (3.1.8)$$

Takas integrali,

$$K_{mn} = \iint \psi_m^{(i)} \psi_n^{(i)} \frac{e^2}{r_{ij}} \psi_m^{(j)} \psi_n^{(j)} d\tau_i d\tau_j \quad (3.1.9)$$

şeklinde açık olarak yazılabilir. HF eşitliğinin çözümü küçük molekül sistemleri için bile çok güçtür.

Roothan, HF orbitallerini yaklaşım yaparak çözmüştür. Roothan yönteminde de orbitaller atomik orbitallerin doğrusal birleştirilmesiyle elde edilmektedir.

$$\psi_M = \sum_j a_{Mj} \phi_j \quad (3.1.10)$$

Varyasyon yönteminin uygulanmasıyla yukarıda verilen (3.10) ve (3.11) eşitliklerine şekilsel olarak benzeyen Roothan eşitlikleri elde edilir.

$$\sum_j a_{Mj} (F_{ij} - E_M S_{ij}) = 0 \quad j = 1, 2 \dots n \quad (3.1.11)$$

$$|F_{ij} - E_M S_{ij}| = 0 \quad (3.1.12)$$

$$F_{ij} = H_{ij}^0 + \sum_k \sum_j P_{kj} (ij, k1) - \frac{1}{2} (ik, j1) \quad (3.1.13)$$

$$(ij, k1) = \iint \phi_i(1) \phi_j(1) \frac{e^2}{r_{12}} \phi_k(2) \phi_1(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (3.1.14)$$

$$H_{ij}^0 = \int \phi_j H^0 \phi_j d\tau \quad (3.1.15)$$

$$P_{k1} = 2 \sum a_{mk} a_{m1} \quad (3.1.16)$$

(3.1.11)den (3.1.14)'e kadar olan eşitlikler Roothan eşitlikleridir. Bu eşitliklerin çözülmesi için ψ_M 'nin kesin olarak bilinmesi gerek-

lidir. Ψ_M bilinmediği için çözüm şöyle yapılır.

- Öncelikle temel set olarak ifade edilen $\Psi_M^0 = \sum a_i^0 M_i \theta_i$ alınır.
- (3.1.13) rolü eşitliğin çözümüyle F_{ij} bulunur.
- Bilinen F_{ij} eşitliği kullanılarak (3.1.12) eşitliğinin E hesaplanır.
- Yukarıda belirtilen işlemlere bulunan enerji değeri belirli bir hassasiyet sınırına gelinceye kadar devam edilir.

Tekrarlama işlemi katsayılar kendileri ile uyumlu oluncaya kadar devam ettiği için bu yönteme "Üzuyumlu Alan, SCF" yöntemi denir.

Doğrudan hesaplamalı yöntem, moleküldeki etkileşimlerin herbiri dikkate alınarak uygulanır. Bu nedenle elde edilen sonuçlar güvenilirdir. Fakat molekülün 3 veya 4 atomlu olması durumunda bu yöntemin uygulanması çok güçleşmektedir. Bundan dolayı bazı etkileşimler ihmal edilir ve bazılarınin yerine deneysel parametrelerin getirilmesiyle hesaplama yapılır.

Bu çalışmada sentezlenen molekülün büyük olması nedeni ile model madde üzerinde organik molekülündeki ab initio self-consistent field molecular orbital hesaplamaları yapmak için düzenlenmiş olan Monstergauss paket programı kullanılmıştır. Birçok basis set içeren bu büyük programın bir parçası olan STO-3G basis seti model molekül üzerinde uygulanmış ve sonuçlar incelenen moleküllere simule edilmiştir. Geometri optimizasyonu yapılmamıştır.

Hesaplamalar 1(3)H-İmidazo[4,5-f]kinolinde ilk protonlanmanın piri-din halkasında mı yoksa imidazol halkasında olduğunu araştırmak amacıyla model madde üzerinde farklı konumlar protonlanarak molekülün enerji değerleri hesaplanmıştır. En kararlı yapı en düşük enerjiye sahip olan molekül olacağı düşüncesi ile ilk protonlanma konumu belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca bu çalışmada yer alan pK_a değerleri ile heteroatom elektron yoğunlukları arasındaki korelasyon, yarı ampirik yöntemler arasında en eski ve kolay anlaşılabilen Hückel molekül orbital yöntemi ile araştırılmıştır. Bu nedenle burada Hückel yöntemi incelenecektir.

3.1.2. HMO (Hückel Molecular Orbital) Yöntemi

HMO yöntemi uygulanan yöntemler arasında en basit olanıdır.

(Streitweiser, 1961) Sadece π elektronu bulunan organik moleküllere uygulanabilmektedir. π ve σ orbitallerinin simetri özelliklerinin farklı olması nedeni ile etkileşmediğini kabul eder. σ elektronları çekirdeğe daha

yakın olduğu için bunların iç kabuk elektronları gibi tepkimeye girmedikleri düşünülür. Bu yöntemde tek elektron Hamilton işlemcisi kullanıldığı için elektron-elektron etkileşimi gözönüne alınmamaktadır. Eşitlik (3.10) da verilen H_{ij} ve S_{ij} terimleri şu şekilde sadeleştirilir.

$$H_{ij} = \alpha \quad i=j \quad \text{ise,}$$

$$H_{ij} = \beta \quad i \text{ ve } j \text{ komşu atomlar ise}$$

$$H_{ij} = 0 \quad i=j \quad i \text{ ve } j \text{ komşu atom değilse}$$

$$S_{ij} = 1 \quad i=j$$

$$S_{ij} = 0 \quad i \neq j$$

α , Coulomb integralidir ve karbonda 2p orbitalinde bulunan bir elektronun enerjisini gösterir. Eğer karbon yerine başka bir heteroatom var ise α 'nın değeri değişmektedir. β , Rezonans integrali olarak adlandırılır ve iki komşu atomun etkileşmesi sonucu oluşan enerji değişimini gösterir. S_{ij} örtüşme integralini simgelemektedir. Bu yöntemde Hamilton işlemcisinin niteliği üzerinde durulmaz. α , β 'nin çözümü deneysel parametrelerden elde edilir. Varyasyon yöntemiyle ve atomik orbital katsayıları hesaplanır. HMO yönteminde komşu atomlar arası örtüşme ihmal edilmektedir. Bu yaklaşımlar hesaplamayı çok kolaylaştırır. Ancak molekül grubu ile her özellik için farklı parametreler gerektirmesi nedeni ile ve yalnız π sistemleri için kullanılabilir olmasından dolayı uygulandığı alan sınırlıdır.

Bu yöntemlerle yapılan hesapların sonuçları ve data hazırlama ile ilgili bilgiler denel bölümde verilmiştir.

4. DENEYSEL İŞLEMLER

4.1. Deneysel İşlemlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler, Aygıtlar

Deneysel işlemlerde kullanılan kimyasal maddeler Merck, Aldrich ve Riedel marka olup satın alındığı şekilleriyle arıtılmadan kullanılmıştır.

Moleküler yapı aydınlatması spektroskopik teknikler (U.V., I.R., N.M.R.) ve mikroelementel analiz ile yapılmıştır.

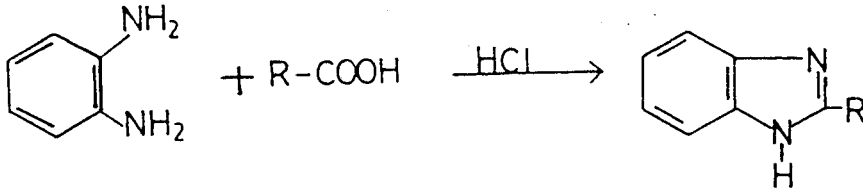
U.V. spektrumları, 150-20 Hitachi spektrofotometre (Anadolu Üni.Fen Ed. Fak.); I.R. spektrumları, 270-30 Hitachi spektrofotometre (Anadolu Üni.Fen Ed. Fak.); N.M.R. spektrumları, Bruker Ac 80 MHz'lik (ODTÜ, Kimya Böl.) Bruker AC-200 (Tübitak, Gebze) spektrofotometreleri ile alınmıştır. Mikro elementel Analizler; Carlo-Erba 1106 (Tübitak, Gebze), Hawlett-Packard model 185 (ODTÜ, Kimya Böl.). C,H,N Analiz aletleri ile yapılmıştır. Erime noktaları, Buchi Erime Noktası Tayin Cihazı (Anadolu Üni.Fen Ed.Fak.) ile saptanmıştır (Düzeltilmemiştir). Çözeltilerin pH ölçümlerinde, Crison 2001 pH metresi (Anadolu Üni.Fen Ed.Fak.) kullanılmıştır. Hesaplamalar, Interdata 7/16 Bilgi-İşlem Sistemi, Basic dilinde yapılmış olan en küçük kareler programı ile Sharp PC-1430 programlı hesap makinasıyla (Bkz. Ek=1) ve Anadolu Üniversitesi IBM merkezinde Sayın Doç.Dr. E.Cebe'den aldığımız program ve Gaussian-86 paket programı ile yapıldı.

4.2. Sentezler

Bu çalışmada, 2-sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin (R=hidrojen, fenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil) sentezleri ilk kez gerçekleştirildi.

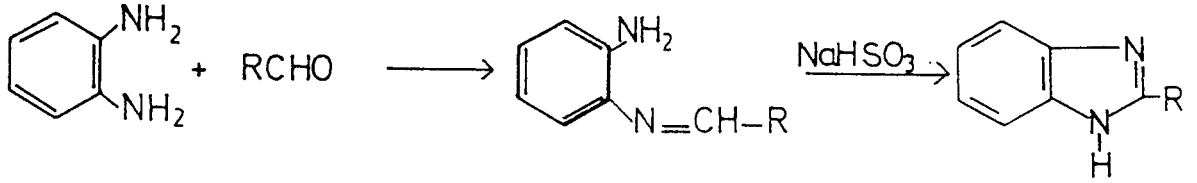
Bölüm I'de belirtildiği gibi İmidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin sentezleri, başlangıç maddesi olarak benzimidazol türevi (Ishiwata and Shiockawa, 1968) veya kinolin türevi kullanarak (Reddy and Veeranagarah, 1984) genellikle iki ayrı yöntemle yapılmaktadır. Yukarıda belirtilen türevlerin sentezlerinde başlangıç maddesi olarak benzimidazol türevleri kullanıldı ve önce benzimidazol türevleri sentezlendi. Sentezlenen benzimidazol türevleri önce nitrolandı ve bu nitrolu ürünler hidrojenle indirgenerek amino türevleri elde edildi. İndirgenen bu türevler krotonaldehit ve derişik HCl ile reaksiyona sokularak 7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri sentezlendi.

Benzimidazol türevlerinin sentezlerinde en yaygın kullanılan yöntem Phillips Yöntemi olup (Phillips, 1928) hidroklorik asit katalizörlüğünde, 1,2-arilendiaminin bir karboksilik asit ile birlikte kaynatılması esasına dayanır.



2-Konumunda; hidrojen, 3-piridil, 4-piridil taşıyan benzimidazol türevleri sırasıyla formik asit, nikotinic asit, γ -pikolinik asit kullanılarak sentezlendi. Ancak 3-piridil ve 4-piridil benzimidazol türevlerini elde edebilmek için altı gün gibi uzun süre kaynatmak gerekti. 2-piridil benzimidazol türevi ise α -pikolinin, kükürt ve 1,2-fenilendiaminle piridin içerisinde H_2S çıkışı bitene kadar kaynatılarak Willgeredot-Kindler yöntemi ile elde edildi.

2-Konumunda; fenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil taşıyan benzimidazol türevlerini elde etmek için de 1,2-arilendiamin ile bir aldehitin şift bazı ara basamağından sonra sodyumbisülfid gibi oksitleyici madde etkisiyle halka kapatılması esasına dayanan yöntem (Stephens and Bower, 1949) kullanıldı.

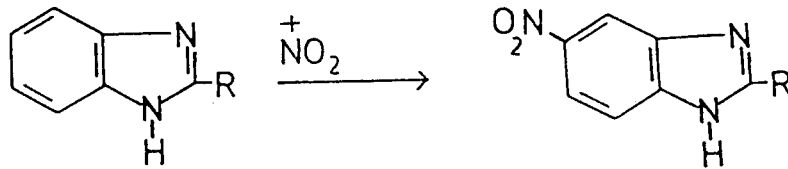


Burada daha sonraki nitrolama basamağı düşünülerek başlangıç maddesi 5-nitro-1,2-arilendiamin alınmış ve sırasıyla benzaldehit, p-tolualdehit, p-anisaldehit MeOH içerisinde kaynatılarak yukarıda belirtilen 2-aril-benzimidazol türevleri elde edildi.

Ürünler EtOH/ H_2O karışımı ile yeniden kristallendirildi.

Benzimidazol türevlerinin nitrolanması

Benzimidazol türevlerinin sülfürik asit-nitrik asit karışımında $0-5^\circ\text{C}$ de nitrolanması ile 5-nitro türevleri elde edildi.

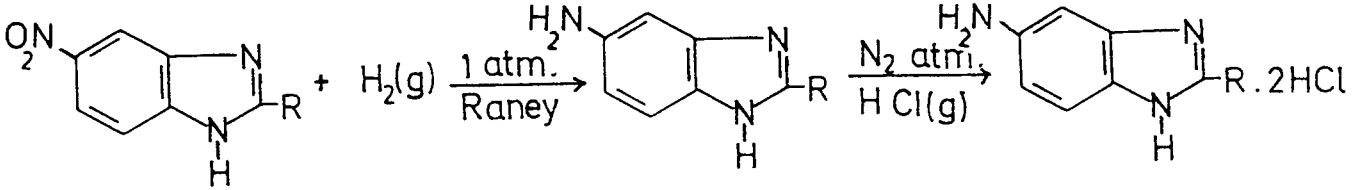


Benzimidazol türevlerinin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları

Wright ve Preston tarafından geniş bir şekilde incelenmiş ve benzen halkasında sübstitüent taşımayan benzimidazolde elektrofilik sübstitüsyonun 5(6)-konumda oluştuğu gözlenmiştir (Wright, 1951; Preston, 1974). Bu konuda yapılan kinetik çalışmaları da (Sterba, 1966; Öğretir, 1986) bu bulguyu desteklemektedir.

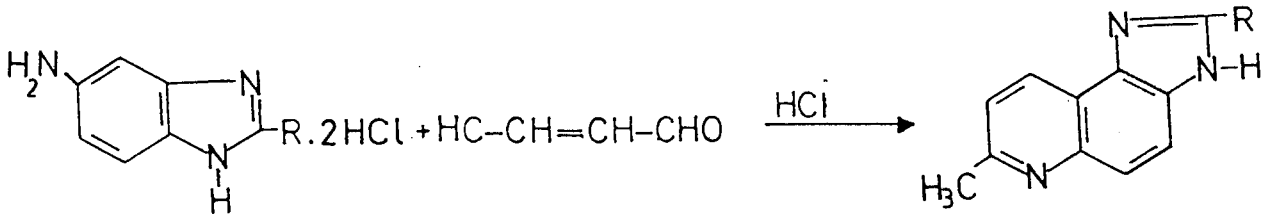
5-Nitrobenzimidazol türevlerinin indirgenmesi

Nitrolu benzimidazol türevi, mutlak etanol içinde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında Raney Ni katalizörlüğünde hidrojenlendirildi. Katalizör azot atmosfer altında vakumla süzülerek gözeltiden uzaklaştırıldı. Filtrat HCl(g) ile doyuruldu. Oluşan çökelek süzülerek alındı ve mutlak EtOH ile yıkandı.



2-Sübstitüe-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin sentezi

2-Sübstitüe-5-amino-benzimidazol türevleri *in situ* oluşturulan kroton aldehit ile der. HCl'li ortamda 6 saat kaynatıldı ve süzüldü. Filtrat der. NH₄OH ile bazik yapılarak bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Su ile yeniden kristallendirildi (Ishiwata and Shiokawa, 1968).



Benzimidazol: Literatüre göre sentezlendi; (Philips, 1928). E.N. 168-171^D (Lit. E.N. 171^D).

5-Nitrobenzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Fisher and Hess, 1903). E.N. 202-204^D (Lit.E.N.204-206^D).

7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin: 5-Nitrobenzimidazol (4gr) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Nikeli katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgendi. Katalizör

lizör azot atmosfer altında vakumla süzülerek çözüldü. Çözeltideki 5-amino-benzimidazol azot atmosfer altında HCl gazı ile doyuruldu ve 5-aminobenzimidazol.2HCl (4.05 gr) oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak EtOH ile yıkandı. Elde edilen bu ürün alınarak 60 ml derişik HCl'de çözüldü ve 6 ml asetaldehit buz banyosunda yavaş yavaş eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra ısı yavaş yavaş yükseltilerek, 3 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bu işlemin sonunda süzülerek alınan filtrat buz banyosunda yavaş yavaş der. NH_4OH ile bazik yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün sıcak suda çözüldü ve aktif kömürle temizlendi. Kirlili beyaz amorf toz. Verim 1,52 gr % 32,6 (5- NH_2 benzimidazol.2HCl tuzu üzerinden) E.N. 89-90^o.

N.M.R. δ ($\text{DMSO}-d_6$): 2,69(3H,s), 7,50 (1H,d), 7,75 (1H,d), 7,96(1H,d), 8,39(1H,s), 8,7(1H,d)

I.R. (KBr disk) : 3700-2500 (N-H ger.), 1590-1540-1500-1430 (aromatikliğe ait C=C ve C=N geril.), 1390-1280 (N-H eğilme), 820-640 (=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

Mikro analiz: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan: C,55,59; H,6,32; N,17,72; bulunan: C,55,44; H,6,20; N,16,90.

2-Fenil-5-nitro benzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Subba and Ratnam, 1959). E.N. 294-296^o (Lit. E.N. 297).

2-Fenil-7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin: 2-Fenil-5-nitrobenzimidazol (1,5 gr) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Ni katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgenildi. Katalizör azot atmosfer altında vakumla süzülerek çözüldü. Çözeltideki 2-fenil-5-aminobenzimidazol azot atmosfer altında HCl gazı ile doyuruldu ve 2-fenil-5-aminobenzimidazol.2HCl oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak etanol ile yıkandı. Elde edilen bu ürün (0,8272 gr) alınarak 30 ml derişik HCl'de çözüldü ve buz banyosunda (0,6 ml) paraldehit ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra ısı yavaş yavaş yükseltilerek 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bu işlemin sonunda alınan filtrat buz banyosunda yavaş yavaş der. NH_4OH ile bazik yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün etanol/su karışımında aktif kömürle temizlendi. Süzüntüye su ilave edilerek çöktürüldü. Sarı amorf toz.

Verim 0,988 gr. % 95,4 (2-fenil-5-aminobenzimidazol.2HCl üzerinden)
E.N. 96-98⁰.

N.M.R. δ (DMSO- d_6) : 2,70 (3H,s), 7,6(5H,m), 7,75(1H,d), 8,20(1H,d), 8,80(1H,d)

I.R. (KBr disk) : 3700-2500(N-H ger.), 1630-1468-1372-1328(aromatikliğe ait C=C ve C=N geril.), 1050(C-N geril.), 650-820(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

Mikroanaliz : $C_{17}H_{13}N_3 \cdot 2,5H_2O$ için hesaplanan: C,67,11; H, 5,92; N, 13,82
bulunan: C,67,90; H,5,37; N, 13,84.

2-(4-Metilfenil)-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi (Subba and Ratnam, 1959). E.N. 212-214⁰ (Lit.E.N. 215⁰).

2-(4-Metilfenil)-7-metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin: 2-(4-Metilfenil)-5-nitrobenzimidazol (1gr) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Ni katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgendi. Katalizör azot atmosfer altında vakumla süzülerek çözeltiden uzaklaştırıldı. Çözeltideki 2-(4-metilfenil)-5-aminobenzimidazol azot atmosferde HCl gazı ile doyuruldu ve 2-(4-metilfenil)-5-aminobenzimidazol. 2HCl oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak etanol ile yıkandı. Elde edilen bu ürün (0,4 gr) alınarak 20 ml derişik HCl'de çözüldü ve buz banyosunda (0,2 ml) paraldehit eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra ısı yavaş yavaş yükseltilerek 5,5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı ve soğuduktan sonra süzüldü. Filtrat buz banyosunda yavaş yavaş derişik NH_4OH ile bazik yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün oluşan çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün etanol/su karışımında aktif kömürle temizlendi. Koyu sarı amorf toz. Verim 0,499 gr. % 94,83 (2-(4-metilfenil)-5-aminobenzimidazol. 2HCl üzerinden) E.N.114-116⁰.

N.M.R. (DMSO- d_6) : 2,43(3H,S), 2,70(3H,S), 7,40(2H,dd), 7,6(1H,d),7,75(1H,d), 7,8(1H,d), 8,20(2H,dd), 8,75(1H,d).

I.R. (KBr disk) : 3600-2600(N-H ger.), 1638-1480-1372 (aromatikliğe ait C=C ve C=N geril.), 818-684(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

Mikroanaliz $C_{18}H_{15}N_3 \cdot 5,5H_2O$ için hesaplanan: C,58,06; H,6,98; N,11,29
bulunan: C, 57,47; H,6,66; N, 10,54.

2-(4-Metoksifenil)-5-nitrobenzimidazol. Literatüre göre sentezlendi (Subba and Ratnam, 1959). E.N. 231-233⁰ (Lit.E.N. 234⁰).

2-(4-Metoksifenil)-7-metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin: 2-(4-Metoksifenil)-5-nitrobenzimidazol (1gr) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Ni katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgendi. Katalizör azot atmosfer altında vakumla süzülerek çözeltiden uzaklaştırıldı. Çözeltideki 2-(4-metoksifenil)-5-aminobenzimidazol azot atmosferde HCl gazı ile doyuruldu ve 2-(4-metoksifenil)-5-aminobenzimidazol.2HCl oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak etanol ile yıkandı. Elde edilen bu ürün (0,7 gr) 25 ml derişik HCl'de çözüldü ve buz banyosunda (0,4 ml) paraldehit eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra ısı yavaş yavaş yükseltilerek 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı ve soğuduktan sonra süzüldü. Filtrat buz banyosunda yavaş yavaş derişik NH_4OH ile bazik yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün oluşan çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün etanol/su karışımında aktif kömürle temizlendi. Koyu sarı amorf toz. Verim 0,473 gr. % 61,13 (2-(4-metoksifenil)-5-aminobenzimidazol.2HCl üzerinden) E.N.104-106⁰. N.M.R. δ (DMSO- d_6): 2,7(3H,s), 3,90(3H,s), 7,2(2H,dd), 7,5(1H,d), 7,7(1H,d), 7,8(1H,d), 8,2(2H,dd), 8,7(1H,dd).

I.R.(KBr disk): 3600-2300 (N-H ger.), 1635-1600-1480-1430 (aromatikliğe ait C=C ve C=N geril.), 1022(C-N geril.), 830-730(=C-H düzlem dışı eğil) cm^{-1} .

Mikro analiz: $C_{18}H_{15}N_3O_3 \cdot 0,5H_2O$ için hesaplanan: C,61,36 ; H,6,25; N,11,93; bulunan: C,61,58; H,5,90; N 13,03.

2-(2-Piridil)-benzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Takuzo and Masataka, 1974) E.N. 215-217⁰. (Lit.E.N. 216-218⁰)

2-(2-Piridil)-5-nitrobenzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Takuzo and Masataka, 1974). E.N. 226-228⁰. (Lit.E.N. 229 - 230⁰).

2-(2-Piridil)-7-metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin ; 2-(2-Piridil)-5-nitrobenzimidazol (1,98 gr) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Ni katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgendi. Katalizör azot atmosferde vakumla süzülerek çözeltiden uzaklaştırıldı. Çözeltideki 2-(2-piridil)-5-amino benzimidazol azot atmosferde HCl gazı ile doyuruldu ve 2-(2-piridil)-5-amino benzimidazol.3HCl oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak etanol ile yıkandı. Elde edilen bu üründen 0,5 gr alınarak 30 ml derişik HCl'de çözüldü ve 0,5 ml asetaldehit buz banyosunda yavaş yavaş eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra 4 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bu işlemin so-

nunda süzülerek alınan filtrat buz banyosunda yavaş yavaş derişik NH_4OH ile bazik yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün metanolde çözüle- rek aktif kömürle temizlendi ve su ile çöktürüldü. Çok açık sarı amorf toz. Verim 0,1305 gr % 25,9(2-(2-piridil)-5-amino benzimidazol üzerinden) E.N. 204-206⁰.

N.M.R. δ (DMSO- d_6): 2,68(3H,s), 7,52(1H,d), 7,54(1H,dd), 7,90(1H,d), 7,92(1H,dd) 8,35(1H,d), 8,77(1H,d), 8,9(1H,d).

IR(KBr disk): 3650-2700(N-H ger.), 1590(N-H eğilme), 1520-1440-1380-1340 (Aromatikliğe ait C=C ve C=N geril.), 820-720(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

Mikro analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ için hesaplanan: C,59,44; H,5,88; N,17,33 bulunan: C,59,86; H,4,27; N,19,94.

2-(3-Piridil)-benzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Porai and Kharkharova, 1955). E.N. 242-244⁰. (Lit.E.N. 280-282⁰).

2-(3-Piridil)-5-nitrobenzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Porai and Kharkharova, 1955). E.N. 267-268. (Lit. E.N.269-270⁰).

2-(3-Piridil)-7-metil-1(3H)-imidazol [4,5-F] kinolin: 2-(3-Piridil)-5-nitrobenzimidazol (0,6 gr) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Ni katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgendi. Çözeltideki 2-(3-piridil)-5-aminobenzimidazol azot atmosferde HCl gazı ile doyuruldu ve 2-(3-piridil)-5-aminobenzimidazol.3HCl oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak etanol ile yıkandı. Elde edilen bu üründen 0,3 gr alınarak 20 ml derişik HCl'de çözüldü ve 0,3 ml asetaldehit buz banyosunda yavaş yavaş eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bu işlemin sonunda süzülerek alınan filtrat buz banyosunda yavaş yavaş derişik NH_4OH ile bazik yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün metanolde çözüle- rek aktif kömürle temizlendi ve su ile çöktürüldü. Açık sarı amorf toz. Verim 0,070 gr. % 23,05 (2-(3 piridil)-5-aminobenzimidazol üzerinden) E.N. 125-126⁰.

N.M.R. δ (DMSO- d_6): 2,7 (3H,S), 7,55 (1H,d), 7,62(1H,q), 7,78(1H,d), 8,0(1H,d) 8,57(1H,d), 8,69(1H,d), 8,8(1H,d), 9,43(1H,S).

I.R.(KBr disk): 3700-2600(N-H ger.), 1520-1480-1440, 1380(aromatikliğe ait, C=C ve C=N geril.), 820-710(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

Mikroanaliz: $C_{16}H_{12}N_4 \cdot 3,5H_2O$ için hesaplanan: C,59,44; H,5,88; N,17,33; bulunan: C,59,53; H,5,64; N,17,05.

2-(4-Piridil)-benzimidazol: Literatüre göre sentezlendi:(Takuzo and Masataka, 1974). E.N. 215-216⁰.(Lit.E.N.217-218⁰).

2-(4-Piridil)-5-nitrobenzimidazol: Literatüre göre sentezlendi (Takuzo and Masataka, 1974). E.N. 248-250⁰. (Lit.,E.N. 251-253⁰).

2-(4-Piridil)-7-metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin: 2-(4-piridil)-5-nitrobenzimidazol (0,6 gr.) mutlak etanolde çözüldü ve aktive edilmiş Raney Ni katalizörlüğünde oda sıcaklığında ve atmosferik basınç altında hidrojen gazı ile indirgendi. Çözeltideki 2-(4-piridil)-5-aminobenzimidazol azot atmosferde HCl gazı ile doyuruldu ve 2-(4-piridil)-5-aminobenzimidazol.3HCl oluştu. Oluşan tuz süzülerek alındı ve mutlak etanol ile yıkandı. Elde edilen bu üründen 0,3 gr alınarak 20 ml derişik HCl'de çözüldü ve 0,3 ml asetaldehit buz banyosunda yavaş yavaş eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra 6 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Bu işlemin sonunda süzülerek alınan filtrat buz banyosunda yavaş yavaş derişik NH_4OH ile bazık yapıldı ve bir gece buzdolabında beklemeye bırakıldı. Ertesi gün çökelek süzülerek alındı ve su ile yıkandı. Ürün etanolde çözümlenerek aktif kömürle temizlendi ve su ile çöktürüldü. Sarı amorf toz. Verim, 0,065 gr. %21,5 (2-(4-piridil)-5-aminobenzimidazol üzerinden) E.N. 105-108⁰.

N.M.R. (δ (DMSO- d_6)): 2,71(3H,s), 7,57(1H,d), 8,0(1H,d), 8,21(1H,d), 8,78(4H,dd)

I.R.(KBr disk): 3700-2600(N-H ger.), 1620(N-H eğilme), 1500-1440-1390-1350 (aromatikliğe ait C=C ve C=N geril.), 1010(C-N geril.), 820-580(=C-H düzlem dışı eğil.) cm^{-1} .

Mikroanaliz: $C_{16}H_{12}N_4 \cdot 3,5H_2O$ için hesaplanan; C,59,44; H,5,88; N, 17,33; bulunan: C,58,62; H,4,97; N,17,05.

4.3. 2-Substitüe-7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Saptanması

Çalışmalarda proton alma ve verme sabitleri ultraviyole-görünür bölge spektrofotometre yöntemiyle saptandı (Albert and Serjent , 1971; Johnson and Katritzky et.al., 1965). (Bak bölüm 2).

Ölçümlerde kullanılan tampon çözeltiler, hidroklorik asit, borik asit

asetik asit, sodyum hidroksit ve potasyum dihidrojen fosfat çözeltileriyle hazırlanıp kesin pH değerleri pH metre ile saptandı. Değişik yüzdelerle sahip sülfürik asit çözeltileri, derişik sülfirik asitin distile suyla seyreltilmesiyle elde edildi ve kesin yüzdeleri dansiyometre ile belirlendi. Ancak % 90 üzerindeki sülfürik asit çözeltilerinin yüzdeleri ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle saptandı. Aynı şekilde, bazik bölgede kullanılmak üzere hazırlanan çeşitli normalite değerlerine sahip sodyum hidroksit çözeltilerinin kesin normaliteleri de ayarlı hidroklorik asit çözeltisiyle saptandı.

Asitlik sabiti ölçümü için önce ölçümü yapılacak maddenin uygun bir çözücünde 10^{-3} molar civarında bir stok çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 1 ml alarak 10 ml'lik bir balon jojeye aktarıldı ve tartıldı. Daha sonra yüzdeleri değişik asitler ile 10 ml'ye tamamlandı. Her balon joje 10 ml'ye tamamlandıktan sonra tekrar tartıldı ve aradaki farktan ilave edilen asidin ağırlığı bulundu. Böylece çözeltinin son asit yüzdesi hesaplandı. Tampon çözeltilerinde ise pH metre ile ilaveden önceki ve sonraki pH'lar ölçüldü. Çözeltilerin soğurmaları, 1 cm'lik hücrelerde çözücünden gelecek herhangi bir soğurmayı gidermek amacı ile aynı çözücünün kullanıldığı referans çözelti yanında çift ışınlı spektrofotometrede okundu.

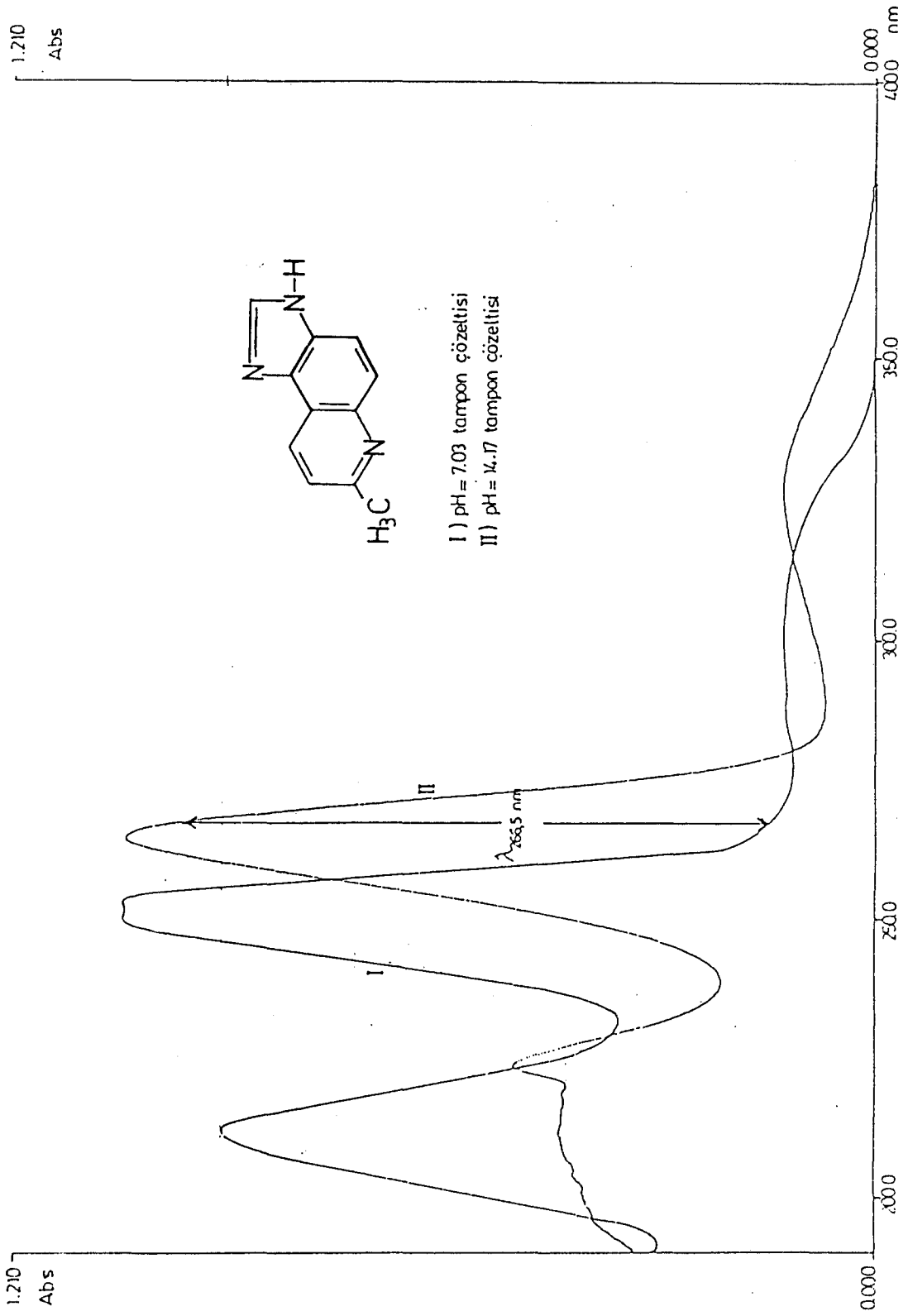
Ölçümün yapıldığı dalga boyu maddenin protonlanmış durumdaki molar sönüm katsayısı ile proton almamış durumdaki molar sönüm katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçildi (Şekil 4.1.). Seçilen dalga boyunda ölçülen soğurma değerlerinden eşitlik (2.2.2) kullanılarak elde edilen molar sönüm katsayıları ile H_0 (veya pH) değerleri arasında bir grafik çizildi (Şekil 4.2.). Elde edilen S şeklindeki eğrinin uçları doğrusal olarak uzatılarak, tamamen protone olmuş ve proton almamış molekülün molar sönüm katsayıları saptandı.

Eşitlik (4.3.1) kullanılarak iyonlaşma oranları hesaplandı. Burada Δ göz çalışılan dalga boyunda herhangi bir H_x değerindeki molar sönüm katsayısı olup Beer-Lambert eşitliğinden hesaplandı.

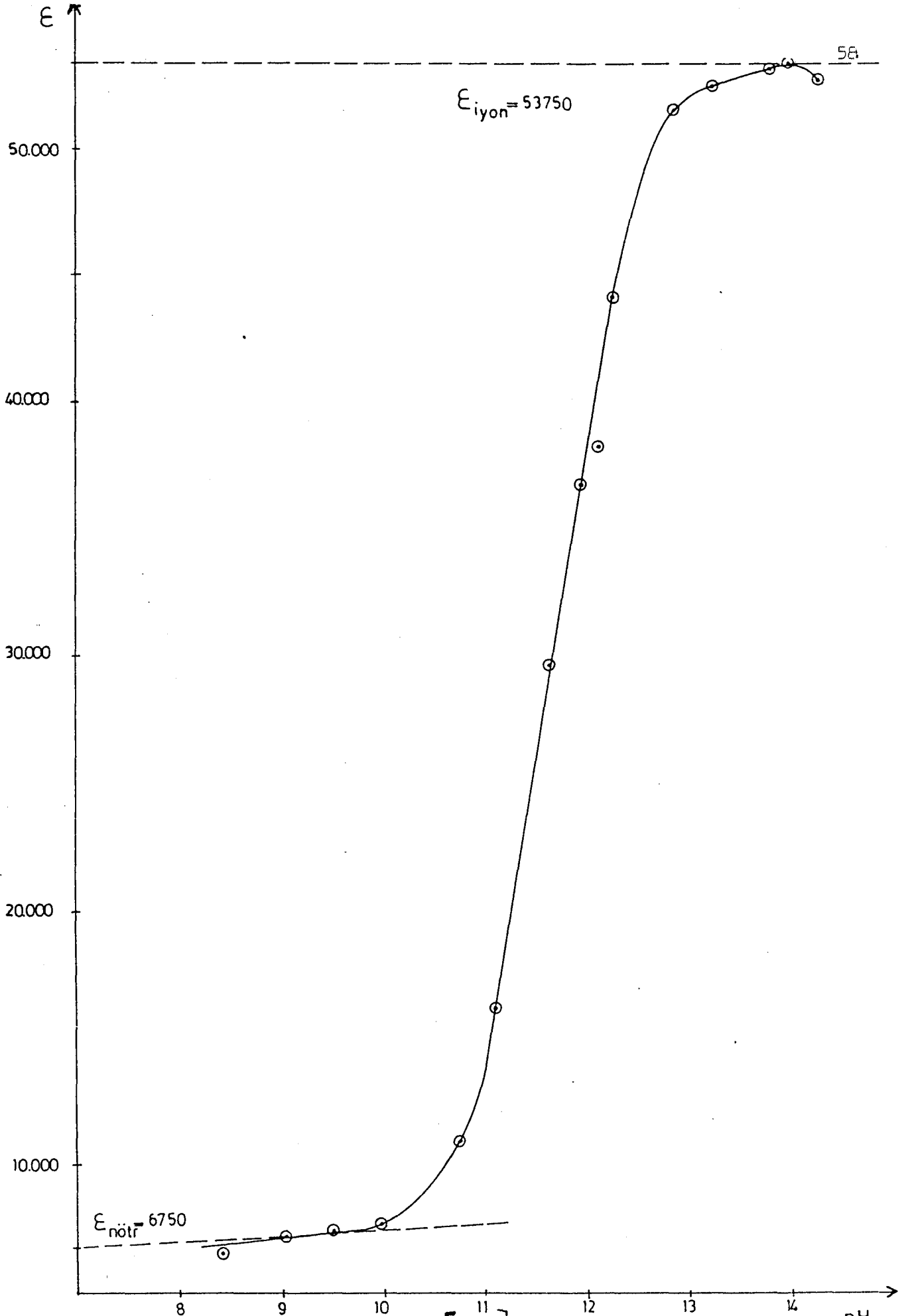
$$I = \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{A_{göz} - A_{nötr}}{A_{iyon} - A_{göz}} = \frac{\epsilon_{göz} - \epsilon_{nötr}}{\epsilon_{iyon} - \epsilon_{göz}} \quad (4.3.1)$$

Log I değerlerine karşı çizilen H_0 veya pH grafiğinden eğimi m olan ve Log I = 0 noktasında yarı protonlanma değerini veren bir doğru elde edildi (Şekil 4.3.). Yarı protonlanma değeriyle eğimin çarpımı pK_a değerini verdi.

İncelenen maddeler için, maksimum molar soğurma katsayıları, ölçümün yapıldığı dalga boyları, yarı protonlanma değerleri, Log I- H_0 (veya pH) grafiğinin eğimi ve bulunan pK_a Bölüm-5'de verildi.



Şekil 4.1. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin pK_a sınır septanması



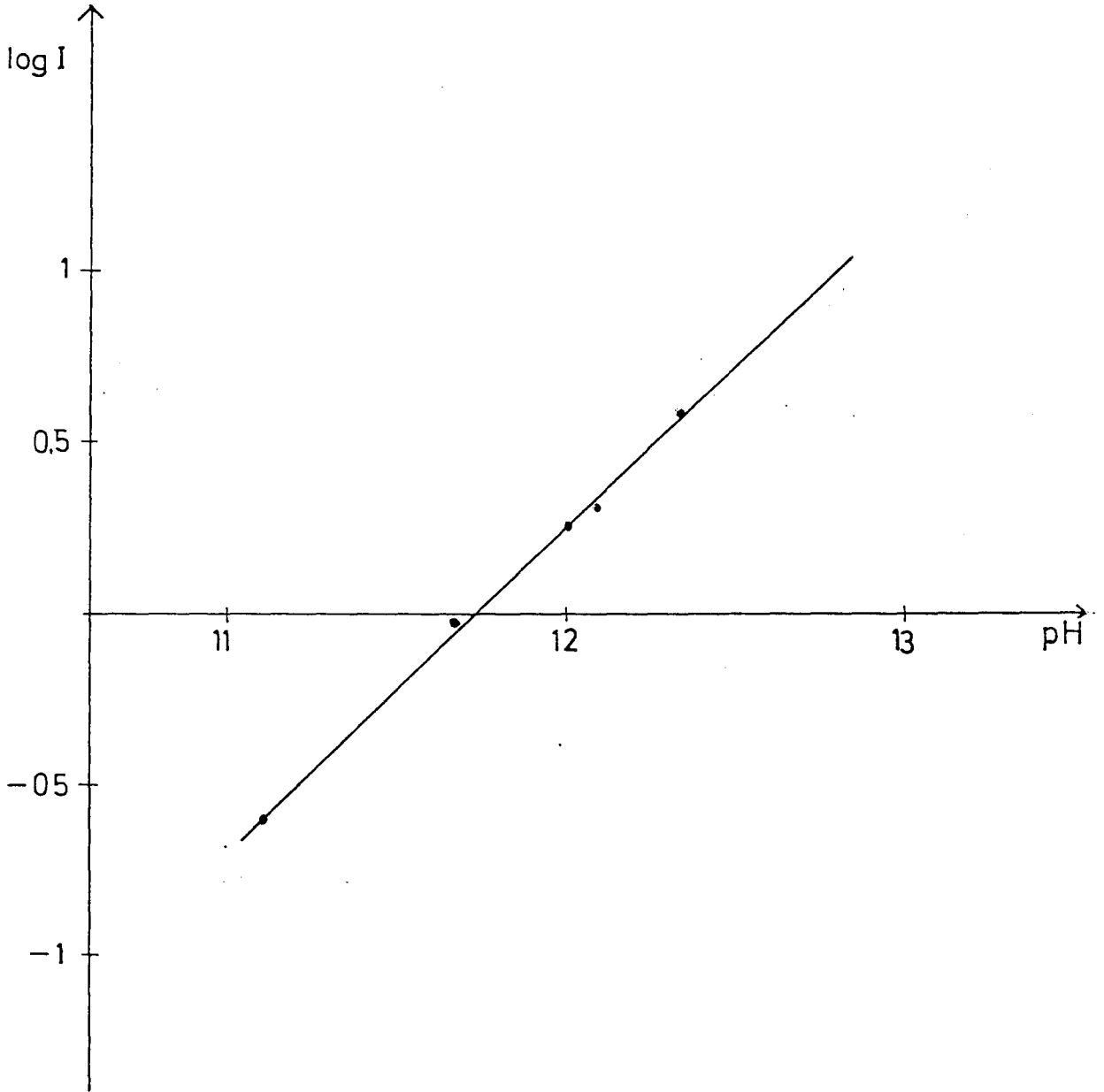
Şekil 4.2. 7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolinin pK_a sınığın saptanması pH

Çizelge 4.1. 7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolinin pK_a 'sının saptanması

pH	$A_{266,5 \text{ nm}}$	ϵ_{max}	$\text{Log}(\epsilon_{\text{göz}} - \epsilon_{\text{nötr}} / \epsilon_{\text{iyon}} - \epsilon_{\text{göz}})$
8,41	0,126	6563	
9,03	0,135	7031	
9,50	0,143	7448	
9,91	0,147	7656	
10,75	0,211	11000	
11,10	0,310	16146	-0,602
11,66	0,572	29792	-0,017
11,99	0,707	36823	0,25
12,10	0,734	38229	0,307
12,31	0,850	44271	0,597
12,88	0,996	51875	
13,25	1,00	52500	
13,83	1,025	53385	
<u>H₋</u>			
14,0	1,032	53750	
14,3	1,035	53906	

$$\epsilon_{\text{nötr}} = 6750$$

$$\epsilon_{\text{iyon}} = 53750$$



Şekil 4.3. 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'in pK_a 'sının saptanması

Korelasyon Katsayısı: 0,999

Eğim = 0,953

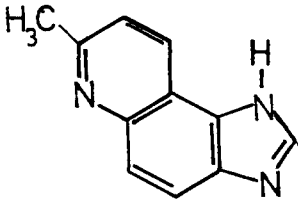
İntersept = 11,73

$$pK_a = mH_x^{1/2} = (0,953) (11,73)$$

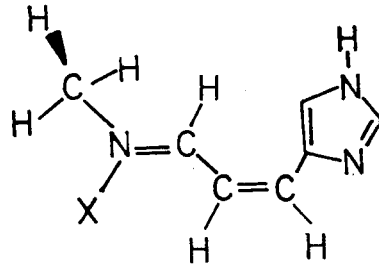
$$pK_a = 11,17$$

4.4. 2-Sübstitüe-7-Metil-1(3)H-İmidazo [4,5-f] kinolin Türevlerine Uygulanan Hesaplar

Bu çalışmada, ab initio MO yöntemiyle Gaussian 86 paket programındaki STO-3G basis seti ile 7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f]kinolin için (büyük molekül olması nedeni ile) model ile simulasyon yaparak geometri optimizasyonu yapmadan hesap yapılmıştır. Burada amaç, molekülde protone olabilecek azotlardan öncelikle hangisinin protonlanabildiğini saptamaktır. Bunun için molekülün farklı protonlandığında enerji değerleri hesaplandı ve enerji değeri düşük olan molekülün daha kararlı olacağı ve protonlanmanın öncelikle bu konumda olacağı düşünüldü. Bu hesaplamalarda data verebilmek için molekülün geometrisi z-matrix şeklinde yazıldı. Z-matrix yazılırken 1 numaralı atom x,y,z koordinat sisteminin merkezine, 2 numaralı atom X eksenine, 3 numaralı atom da bu düzleme gelecek şekilde yerleştirildi ve molekülün bağ uzunlukları, bağ açıları ve torsional açıları belirtildi. Optimizasyon yaptırmadan enerji değeri hesaplandı. Aşağıda 7-me-1(3)H-imidazo [4,5-f]kinolin için kullanılan model ve Z-matrix yazılışı gösterilmektedir.

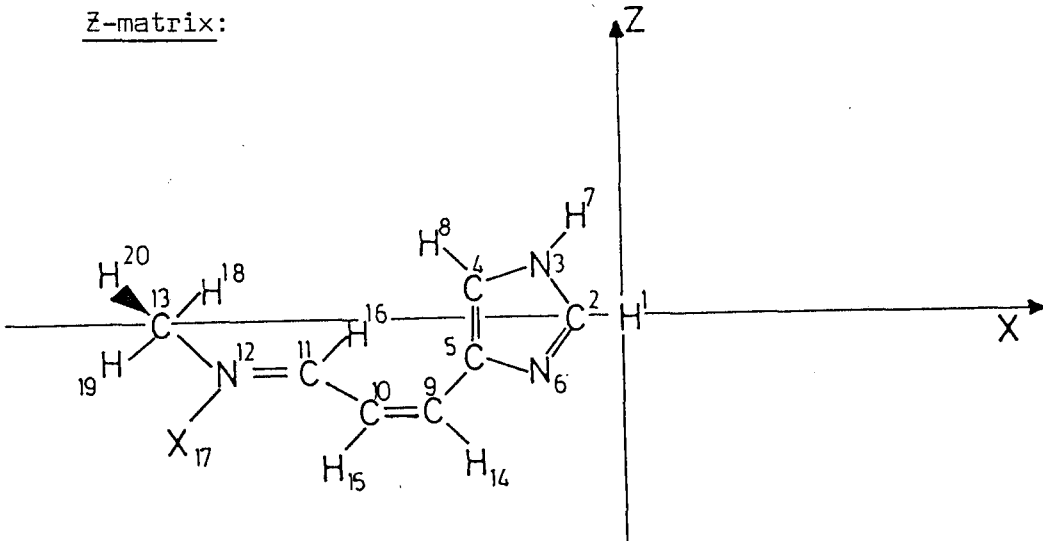


7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin



Model molekül

Z-matrix:



Data

Değişkenler:

H						C2H1=1,08	N32H1 =120,0	
C	1	C2H1				C2N3=1,39	C9C5C4=120,0	
N	2	C2N3	1	N3C2H1		C4N3=1,39	C10C9C5=118,0	
C	3	C4N3	2	C4N3C2	1	180	C5C4=1,35	C11C10C9=118,0
C	4	C5C4	3	C5C4N3	2	0,0	C5N6=1,28	N12C11C10=118,0
N	5	C5N6	4	N6C5C4	3	0,0	N3H7=1,0	C13N12C11=120,0
H	3	N3H7	2	H7N3C2	1	0,0	C4H8=1,0	H14C9C5 = 121,0
H	4	C4H8	3	H8C4N3	7	0,0	C9C5=1,45	H15C10C9=121,0
C	5	C9C5	8	C9C5C4	8	0,0	C11C10=1,45	H16C11C10=117,0
C	9	C10C9	5	C10C9C5	4	0,0	N12C11=1,27	XN12C11=120,0
C	10	C11C10	9	C11C10C9	5	0,0	C13N12=1,48	H18C13N12=11,0
N	11	N12C11	10	N12C11C10	9	180,0	H14N12=1,48	H19C13N12=109,0
C	12	C13C12	11	C13N12C11	10	180,0	H15C10=1,0	H20C13N12=109,0
H	9	H14C9	5	H14C9C5	4	180,0	H16C11=1,0	C4N3C2 =118,0
H	10	H15C10	9	H15C10C9	14	0,0	XN12 =1,0	C5C4N3 =119,0
H	11	H16C11	10	H16C11C10	15	180,0	H18C13=1,0	H7N3C2=119,0
X	12	XN12	11	XN12C11	16	180,0	H19C13=1,0	H8C4N3=120,0
H	13	H18C13	12	H18C13N12	11	0,0	H20C13=1,0	N6C5C4=119,0
H	13	H19C13	12	H19C13N12	11	120,0		
H	13	H20C13	12	H20C13N12	11	-120,0		

Program çalıştırılarak hesaplanan enerji değeri, $E=-427,491324334$ Hartree olarak bulunmuştur.

Ayrıca yarı ampirik yöntemlerden Hückel Moleküler Orbital Yöntemi (bilindiği gibi π elektronu bulunan organik moleküllere uygulanmaktadır.) (Steitwieser, 1961) ile 7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'in ve diğer türevlerin MO enerji özdeğerleri, dalga fonksiyonları, elektron ve yük yoğunlukları hesaplandı. Buradan elde edilen elektron yoğunlukları (diğer türevler için de hesaplanarak) ile pK_a değerleri arasında korelasyon araştırıldı (Bkz.bölüm 5). HMO yönteminin uygulanması aşağıdaki işlemleri içerir.

- Pullman parametreleri kullanılarak katsayılar determinantının oluşturulması
- Bu determinantın açılması
- Elde edilen denklemin köklerinin bulunması
- Moleküler orbitaller için atomik orbitallerin katsayılarının hesaplanması.

Katsayılar determinantının bilgisayar programı ile çözümünden elde edilen enerji değerleri Şekil 4.4. de gösterildi.

Enerji seviyeleri ($E=\alpha-\beta X$)		MO	Bağ tipi
$E_{15} = \alpha - 2,309\beta$	↑ Enerji	--	ψ_{15} π
$E_{14} = \alpha - 1,797\beta$		--	ψ_{14} π
$E_{13} = \alpha - 1,464\beta$		--	ψ_{13} π
$E_{12} = \alpha - 1,286\beta$		--	ψ_{12} π
$E_{11} = \alpha - 1,157\beta$		--	ψ_{11} π
$E_{10} = \alpha - 0,836\beta$		--	ψ_{10} π
$E_9 = \alpha - 0,597\beta$		--	ψ_9 π
$E_8 = \alpha + 0,613\beta$		--	ψ_8 π
$E_7 = \alpha + 0,763\beta$		$1\downarrow$	ψ_7 π
$E_6 = \alpha + 1,260\beta$		$1\downarrow$	ψ_6 π
$E_5 = \alpha + 1,264\beta$		$1\downarrow$	ψ_5 π
$E_4 = \alpha + 1,642\beta$		$1\downarrow$	ψ_4 π
$E_3 = \alpha + 2,103\beta$		$1\downarrow$	ψ_3 π
$E_2 = \alpha + 2,584\beta$		$1\downarrow$	ψ_2 π
$E_1 = \alpha + 3,319\beta$		$1\downarrow$	ψ_1 π

Şekil 4.4. 7-Metil-imidazo [4,5-f] kinolin molekülünde π elektronlarının enerji seviyeleri.

Molekül orbital dalga fonksiyonları aşağıda verildi.

$$\psi_1 = 0,005\phi_1 + 0,002\phi_2 + 0,002\phi_3 + 0,004\phi_4 + 0,005\phi_5 + 0,011\phi_6 + 0,033\phi_7 + 0,085\phi_8 + 0,219\phi_9 + 0,074\phi_{10} + 0,029\phi_{11} + 0,021\phi_{12} + 0,009\phi_{13} + 0,04\phi_{14} + 0,478\phi_{15}$$

$$\psi_2 = 0,565\phi_1 + 0,276\phi_2 + 0,261\phi_3 + 0,325\phi_4 + 0,187\phi_5 + 0,158\phi_6 + 0,221\phi_7 + 0,119\phi_8 + 0,062\phi_9 + 0,082\phi_{10} + 0,150\phi_{11} + 0,306\phi_{12} + 0,420\phi_{13} - 0,051\phi_{14} - 0,036\phi_{15}$$

$$\Psi_3 = -0,439\phi_1 - 0,244\phi_2 - 0,161\phi_3 - 0,034\phi_4 + 0,106\phi_5 + 0,256\phi_6 + 0,433\phi_7 + 0,374\phi_8 + 0,247\phi_9 + 0,245\phi_{10} + 0,268\phi_{11} + 0,318\phi_{12} - 0,032\phi_{13} - 0,106\phi_{14} - 0,092\phi_{15}$$

$$\Psi_4 = -0,427\phi_1 - 0,018\phi_2 + 0,311\phi_3 + 0,449\phi_4 + 0,463\phi_5 + 0,310\phi_6 + 0,047\phi_7 - 0,131\phi_8 - 0,205\phi_9 - 0,266\phi_{10} - 0,232\phi_{11} - 0,115\phi_{12} - 0,004\phi_{13} + 0,056\phi_{14} + 0,0617\phi_{15}$$

$$\Psi_5 = -0,043\phi_1 + 0,311\phi_2 + 0,429\phi_3 + 0,065\phi_4 - 0,009\phi_5 - 0,077\phi_6 - 0,088\phi_7 + 0,408\phi_8 + 0,432\phi_9 + 0,242\phi_{10} - 0,126\phi_{11} - 0,402\phi_{12} - 0,294\phi_{13} - 0,087\phi_{14} - 0,119\phi_{15}$$

$$\Psi_6 = 0,331\phi_1 + 0,02\phi_2 + 0,267\phi_3 + 0,253\phi_4 - 0,061\phi_5 - 0,329\phi_6 - 0,354\phi_7 - 0,337\phi_8 + 0,029\phi_9 + 0,381\phi_{10} + 0,451\phi_{11} + 0,187\phi_{12} + 0,139\phi_{13} - 0,006\phi_{14} - 0,08\phi_{15}$$

$$\Psi_7 = 0,246\phi_1 - 0,293\phi_2 - 0,420\phi_3 + 0,156\phi_4 + 0,462\phi_5 + 0,196\phi_6 - 0,312\phi_7 - 0,121\phi_8 + 0,237\phi_9 + 0,347\phi_{10} + 0,028\phi_{11} - 0,325\phi_{12} + 0,036\phi_{13} - 0,031\phi_{14} - 0,064\phi_{15}$$

$$\Psi_8 = 0,101\phi_1 - 0,333\phi_2 - 0,124\phi_3 + 0,341\phi_4 - 0,137\phi_5 - 0,425\phi_6 - 0,123\phi_7 + 0,366\phi_8 + 0,189\phi_9 - 0,217\phi_{10} - 0,322\phi_{11} + 0,020\phi_{12} + 0,457\phi_{13} - 0,021\phi_{14} - 0,052\phi_{15}$$

$$\Psi_9 = -0,117\phi_1 + 0,029\phi_2 + 0,092\phi_3 - 0,105\phi_4 - 0,339\phi_5 + 0,307\phi_6 + 0,155\phi_7 - 0,45\phi_8 + 0,313\phi_9 + 0,277\phi_{10} - 0,479\phi_{11} + 0,008\phi_{12} + 0,319\phi_{13} + 0,029\phi_{14} - 0,148\phi_{15}$$

$$\Psi_{10} = -0,228\phi_1 + 0,569\phi_2 - 0,294\phi_3 - 0,229\phi_4 + 0,331\phi_5 - 0,048\phi_6 - 0,291\phi_7 - 0,018\phi_8 + 0,284\phi_9 - 0,232\phi_{10} - 0,090\phi_{11} + 0,307\phi_{12} + 0,125\phi_{13} + 0,0581\phi_{14} - 0,181\phi_{15}$$

$$\Psi_{11} = -0,206\phi_1 + 0,420\phi_2 - 0,321\phi_3 + 0,089\phi_4 - 0,105\phi_5 + 0,032\phi_6 + 0,068\phi_7 + 0,167\phi_8 - 0,321\phi_9 + 0,326\phi_{10} - 0,0567\phi_{11} - 0,26\phi_{12} + 0,291\phi_{13} - 0,220\phi_{14} + 0,459\phi_{15}$$

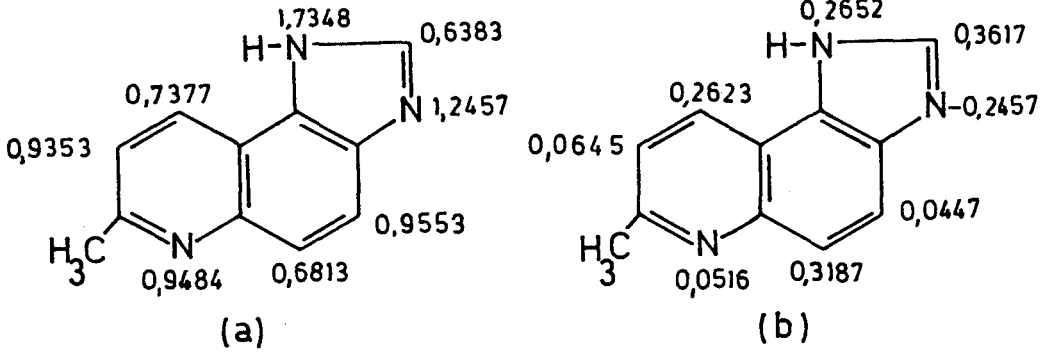
$$\Psi_{12} = 0,0686\phi_1 - 0,108\phi_2 + 0,194\phi_3 - 0,243\phi_4 - 0,217\phi_5 + 0,523\phi_6 - 0,455\phi_7 + 0,246\phi_8 + 0,059\phi_9 - 0,232\phi_{10} + 0,304\phi_{11} - 0,159\phi_{12} + 0,356\phi_{13} - 0,011\phi_{14} + 0,019\phi_{15}$$

$$\Psi_{13} = 0,065\phi_1 - 0,214\phi_2 + 0,261\phi_3 - 0,302\phi_4 + 0,244\phi_5 - 0,055\phi_6 - 0,164\phi_7 - 0,009\phi_8 + 0,165\phi_9 + 0,054\phi_{10} - 0,244\phi_{11} + 0,303\phi_{12} - 0,036\phi_{13} - 0,385\phi_{14} + 0,609\phi_{15}$$

$$\Psi_{14} = 0,028\phi_1 + 0,107\phi_2 - 0,214\phi_3 + 0,40\phi_4 - 0,308\phi_5 + 0,148\phi_6 + 0,041\phi_7 - 0,225\phi_8 + 0,457\phi_9 - 0,377\phi_{10} + 0,22\phi_{11} - 0,020\phi_{12} - 0,226\phi_{13} - 0,248\phi_{14} + 0,310\phi_{15}$$

$$\Psi_{15} = 0,068\phi_1 + 0,025\phi_2 - 0,11\phi_3 + 0,309\phi_4 - 0,259\phi_5 + 0,288\phi_6 - 0,406\phi_7 + 0,215\phi_8 - 0,218\phi_9 + 0,221\phi_{10} - 0,29\phi_{11} + 0,457\phi_{12} - 0,355\phi_{13} + 0,063\phi_{14} - 0,059\phi_{15}$$

Söz konusu molekül için hesaplanan elektron ve yük yoğunlukları Şekil 4.5'de verildi.



Şekil 4.5. 7-Metil- imidazo [4,5-f] kinolin'de (a) elektron yoğunlukları
(b) yük yoğunlukları

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Sentezler

Bu çalışmada incelenen 2-Sübstitüe-7-metilimidazo [4,5-f] kinolin türevleri bölüm 4.2.'de belirtildiği gibi Doebner-von Miller yöntemi ile 2-sübstitüe-5-aminobenzimidazol türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanılmasıyla sentezlenmişlerdir. Literatürde sadece 2-metil türevinin bu yöntemle sentezlendiği rapor edilmiştir (Ishiwata and Shiokawa, 1968). 5,6-Diaminokinolinin başlangıç maddesi olarak kullanılması ve Phillips yöntemi ile 2-konumunda fenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil ve 3-piridil türevlerinin sentezlediği rapor edilmiştir (Reddy and Veeranagarah, 1984). İncelenen maddelerin orijinalliği 7-konumundaki metil grubunun ilavesi ve Doebner-von Miller yönteminin bu sentezlerde ilk kez kullanılmış olmasıdır. Ayrıca 2-konumunda 2-piridil ve 4-piridil içeren 7-metilimidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin sentezine literatürde rastlanmamıştır.

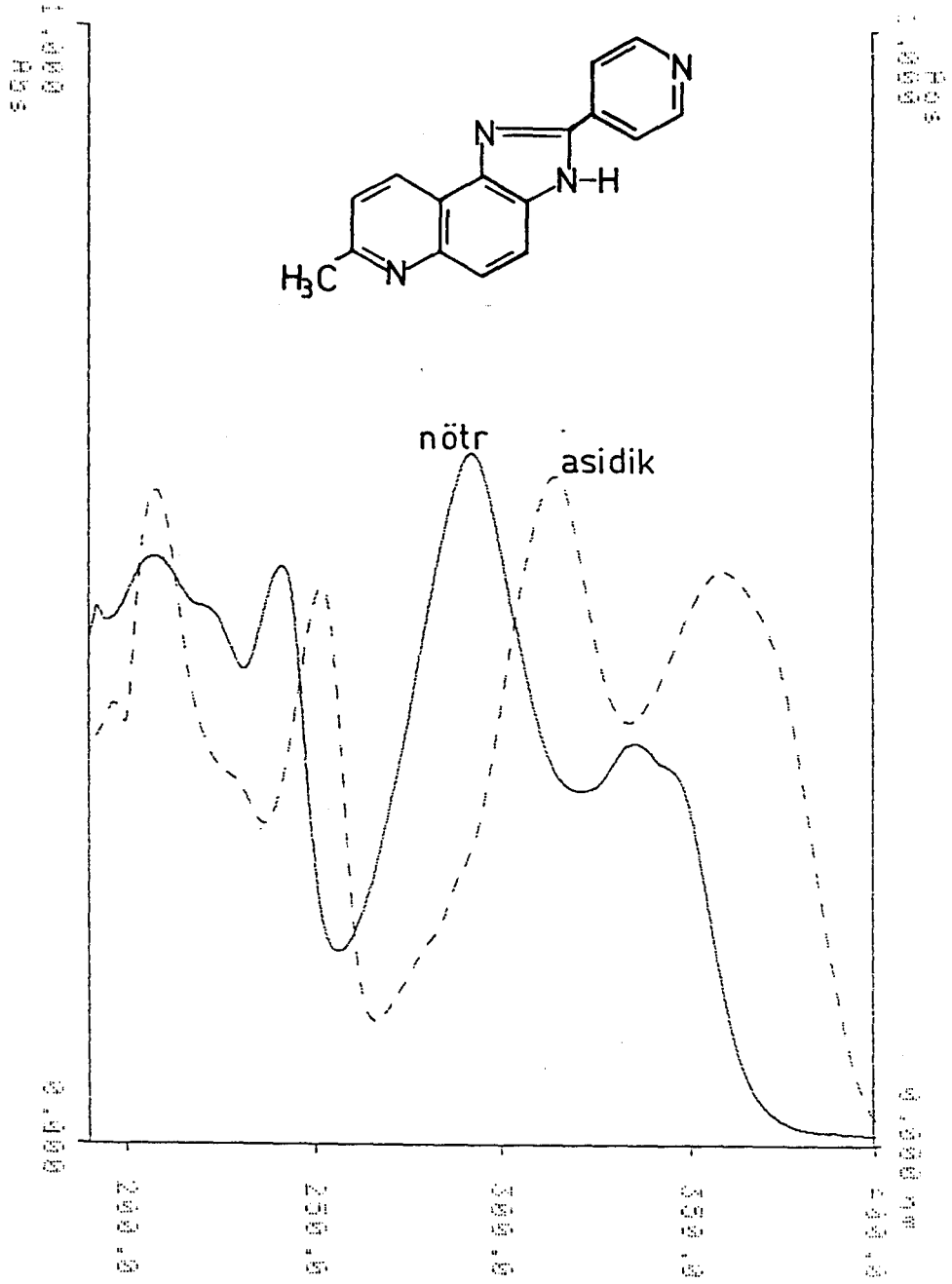
Bu çalışmada Doebner-von Miller yönteminin tercih edilmesi Philllips yönteminde başlangıç maddesi olarak kullanılan 5,6-diaminokinolin türevlerinin sentez güçlüğüdür. Uygulanan yöntemde nitrolu benzimidazol türevlerinin indirgenmesi Sn/HCl ile denenmiş kalay kompleksi oluşumu halka kapama basamağında sorun olmuş ve bu nedenle hidrojen gazı-katalizör susuz ortam ve azot atmosferi yolu yeğlenmiştir.

Elde edilen ürünlerin yapıları I.R., N.M.R, ve U.V. spektrumları ve mikroelementel analizi ile kanıtlanmıştır (Bak. bölüm 4.2.).

Literatürde 2-propil imidazo [4,5-f] kinolin türevi için IR(KBr): 3600-2500 cm^{-1} (İntermoleküler hidrojen bağı) değerleri verilmiştir (Reddy and Veeranagarah, 1984). I.R. spektrumlarında N-H gerilimi için 3700-3100 cm^{-1} de pik beklenir, ancak hidrojen bağı söz konusu olduğunda pik yayvan hale gelerek daha düşük frekansa kaymaktadır. Sentezlenen 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde sübstitüent, hidrojen, fenil, 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil olduğunda IR spektrumlarında $\bar{\nu}$, sırası ile 3700-2500, 3700-2500, 3600-2600, 3600-2600, 3650-2700, 3700-2600, 3700-2500 cm^{-1} olarak görülmüştür. Literatür ile uyumlu olan bu sonuçlardan da görüldüğü gibi burada da intermoleküler hidrojen bağ söz konusudur. Ancak bu türevlerden 2-piridil türevinde benzimidazol türevinde olduğu gibi intramoleküler hidrojen bağı olma olasılığı da gözönünde tutulmalıdır (Hisano et.al., 1974).

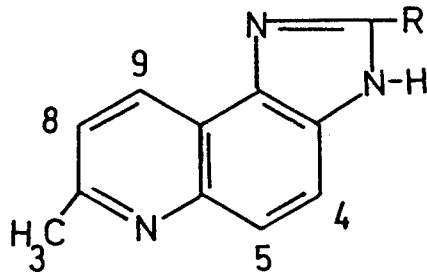
İmidazo [4,5-f] kinolin türevleri için karakteristik olarak 250 ve 320 nm civarında iki maksimum olduğunu mevcut UV verileri belirtmektedir (Ishiwata and Shiokawa, 1969). Bu çalışmada sentezlenen türevler için de bu dalga boylarında maksimumlar gözlenmiş ve asidik çözeltilerde (bathochromic shift) kırmızıya kayma görülmüştür (Bak Şek. 5.1 ve Çiz. 5.2, 5.3, 5.4) Literatürde imidazo [4,5-f] kinolinin asidik çözeltide alınan UV spektrumunda uzun dalga boyu bandında görülen (bathochromic shift) kırmızıya kayma N(6) sübstitüe katerner tuzunda da aynen görüldüğü belirtilmiştir. Bu gözlemlerden imidazo [4,5-f] kinolinlerde ilk protonlanmanın N(6)da olduğu ve uzun dalga boyu bandının kinolin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. N(6) Protonlanma ve katernizasyonun imidazol halkasının bazlığını azaltacağı bilinmektedir ve bu nedenle imidazol halkasındaki geçişten oluştuğu sanılan kısa dalga boyu bandında (hypsochromic shift) maviye kayma beklenirken kırmızıya kayma (bathochromic shift) gözlenmiş ve bu kısa dalga boyu bandının da $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Ayrıca imidazo [4,5-f] kinolinlerin N(6) katerner tuzları metanol çözeltisinde floresans etki göstermişler ve floresans spektralarında yüksek intensiteli 458 ila 496 nm civarındaki bandlarla karakterize edilmişlerdir. N(6) Sübstitüe imidazo [4,5-f] kinolinyum tuzlarının bu özelliği temel ve uyarılmış hallerde katerner tuzdaki N(6)'nin benzer hibritleşmesinden dolayı enerji absorblamadığı ve sistemler arasında çapraz geçişler (intersystem crossover) ile temel hale dönmesi şeklinde açıklanmıştır (Khristich and et. al ., 1970).

Şekil 5.1'de 2-(4-piridil)-7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin'in nötr (pH=7) ve asidik (pH=1,10) ortamlarda alınan spektrumları görülmektedir. Spektrumda imidazo [4,5-f] kinolin'lerin 250 ve 320 nm civarında beklenen karakteristik piklerinin yanında 350 nm civarında bir pik daha görülmektedir. Bu pikin konjugasyonu artıracak yönde etkisi olan 2-konumundaki 4-piridil sübstitüentinden kaynaklandığı düşünülebilir. Çizelge 5.2'den de görüldüğü gibi sözkonusu pik 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin hariç diğer 2-sübstitüe türevlerde gözlenmiştir. Ayrıca bütün türevlerde şekil 5.1'de görüldüğü gibi asidik ortamda kırmızıya kayma gözlenmiştir.



Şekil 5.1. 2-(4-Piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin'in nötr (pH=7) ve asidik (pH=1,10) ortamdaki U.V. spektrumları

Literatürde imidazo [4,5-f] kinolinler için N.M.R. verisi olarak kinolin halkasındaki benzenoid (H(4)H(5) ve H(8)H(9)) protonlara ait pikler belirtilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen moleküllerin N.M.R. verileri Çizelge 5.1'de



görülmektedir. Beklendiği gibi benzenoid protonlara ait pikler dublet olarak gözlenmiş, 7-metil-imidazo[4,5-f] kinolin türevinde benzenoid protonlardan başka 2-konumunda sübstitüent olmadığından $\delta = 8,39$ da bir singlet, 2-sübs-titüe türevlerde ise bu singlet doğal olarak yok olmuş fenil ve piridil halkalarına ait pikler görülmüştür. 4-Metilfenil türevinde, metil için $\delta = 2,43$ da bir singlet, 4-metoksifenil türevinde de $\delta = 3,90$ da bir singlet verileri saptanmıştır. Şekil 5.1 de 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin'in, şekil 5.2 de 2-(4-piridil)-7-metilimidazo [4,5-f] kinolin N.M.R. spektrumları görülmektedir.

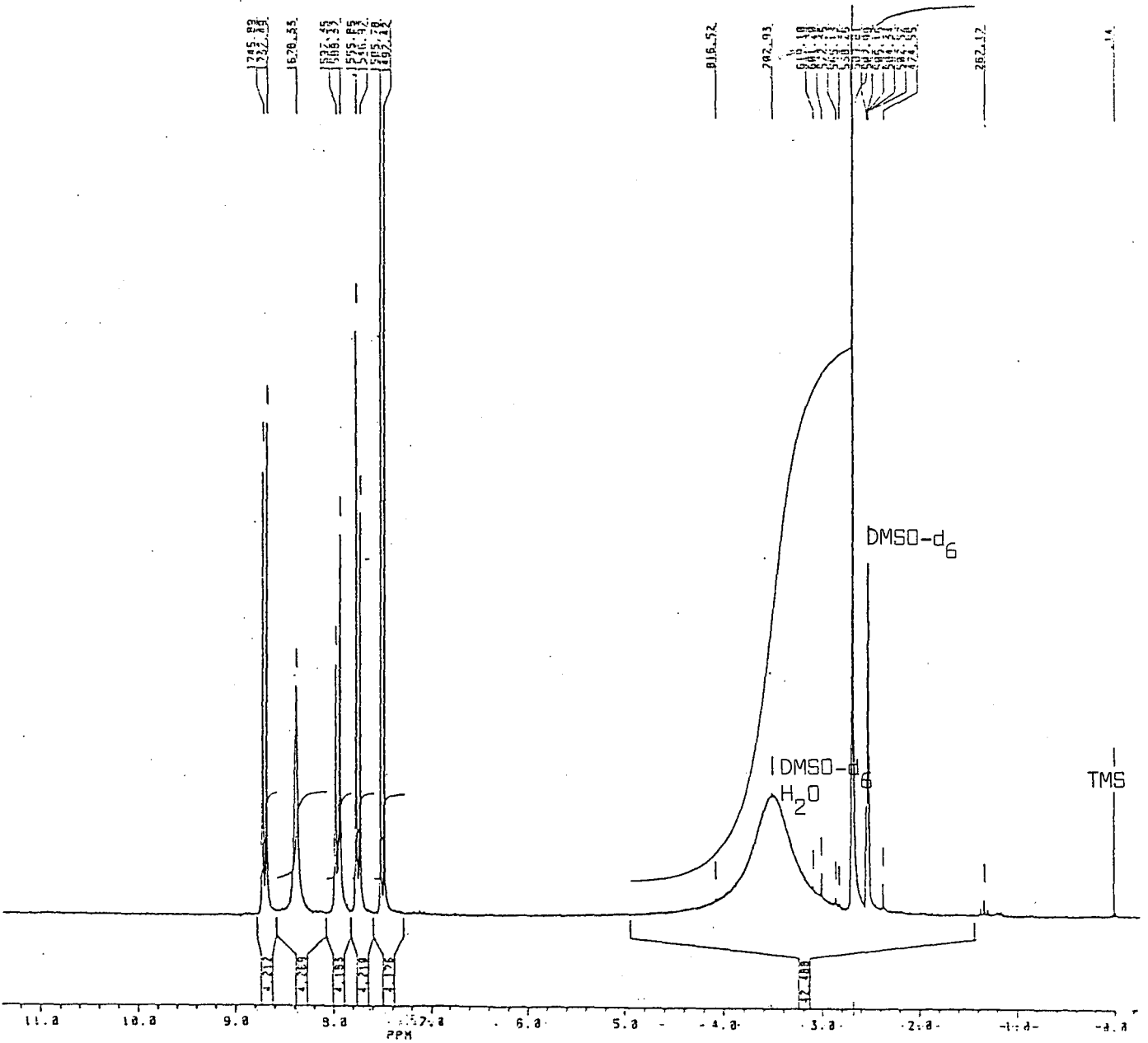
Çizelge 5.1. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin N.M.R. verileri

No	Sübstitüent	Kinolin halkası					Me ^a	Sübstitüent halkası						
		H(2) ^a	H(4) ^b	H(5) ^b	H(8) ^b	H(9) ^b		H(2')	H(6')	H(3')	H(4')	H(5')		
I	Hidrojen	8,39	7,75	7,96	7,50	8,7	2,69							
II	Fenil	-	7,90	8,20	7,75	8,30	2,70	<u>H(2')</u> <u>H(6')</u>		<u>H(3')</u> <u>H(4')</u> <u>H(5')</u>				
III	4-Metilfenil	-	7,90	8,20	7,75	8,30	2,70	8,75 (dd)		<u>H(3')</u> <u>H(5')</u>		<u>Me</u>		
IV	4-Metoksifenil	-	7,8	8,20	7,70	8,30	2,7	8,72 (dd)		7,2(dd)		<u>MeO</u>		3,90(s)
V	2-Piridil	-	7,70	7,8	7,52	7,90	2,68	<u>H(3')</u> <u>H(4')</u>		<u>H(5')</u> <u>H(6')</u>				
VI	3-Piridil	-	7,62	7,78	7,55	8,0	2,7	8,9(d)8,35(t)		7,92(q) 8,77(d)				
VII	4-Piridil	-	7,8	8,0	7,57	8,21	2,71	<u>H(2')</u>		9,43(s)8,8(d)		8,57(q) 8,69(d)		
								<u>H(3')</u> <u>H(5')</u>		<u>H(2')</u> <u>H(6')</u>				
								8,8(d)		8,78 (d)				

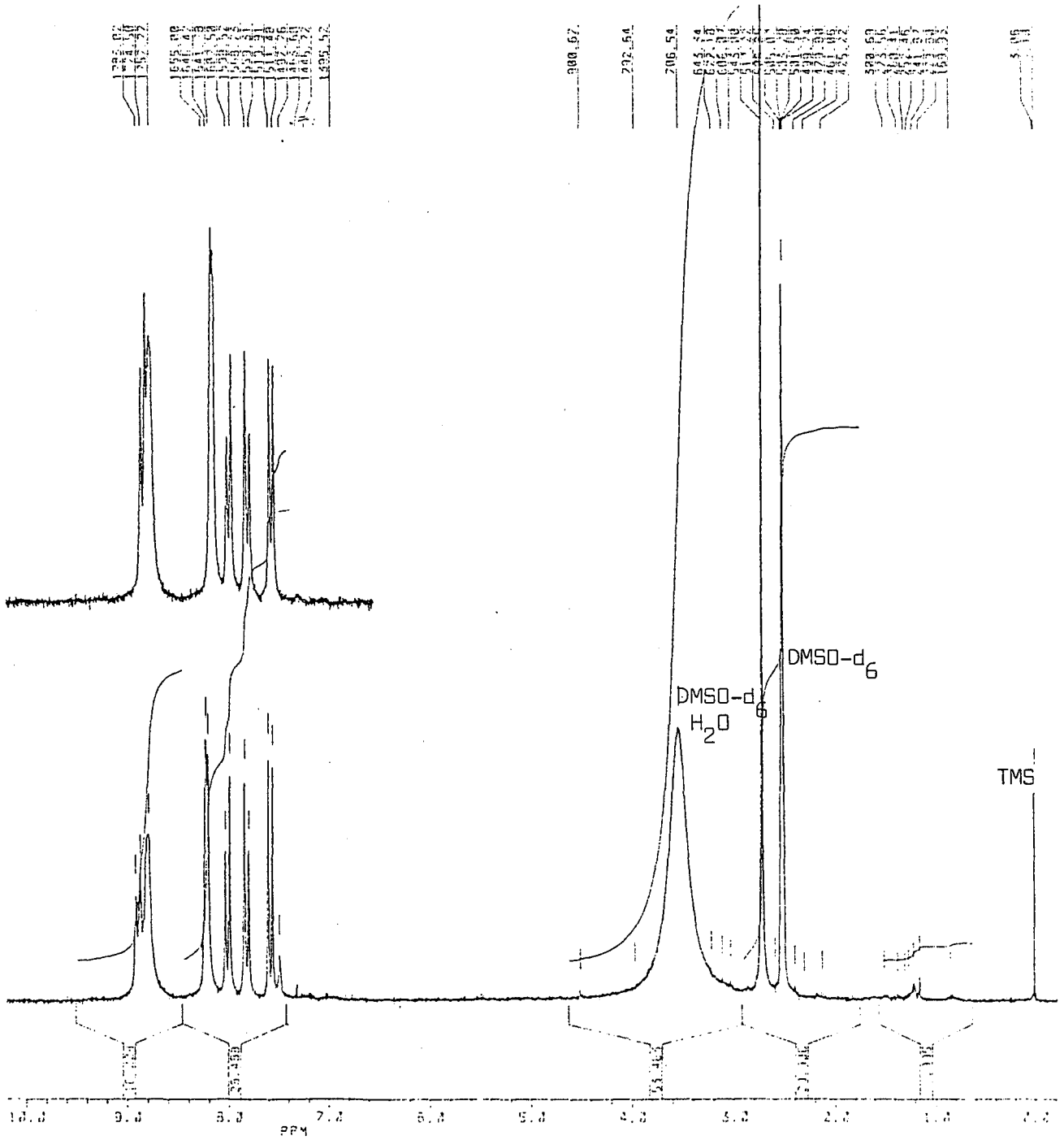
Kimyasal kayma değerleri δ olarak verilmiştir

Çözücü olarak DMSO-d₆ kullanılmıştır.

a=singlet , b=doublet



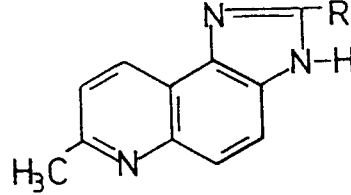
Şekil 5.2 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin N.M.R. spektrumu



Şekil 5.3 2-(4-Piridil)-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolinin N.M.R. spekturumu

Asitlik sabitleri

İmidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin yapısal formüllerine bakıldığında; moleküllerin kinolin ve imidazol halkalarından oluştuğu ve iki proton alma bir proton verme merkezine sahip olduğu görülür. Literatürde 3-metilimidazo



[4,5-f] kinolin ($pK_a=4,55$) ve 2,3-dimetilimidazo [4,5-f] kinolin ($pK_a=4,84$) için pK_a değerleri verilmiş ve 5,6 benzokinolin ($pK_a=5,15$) den daha az bazik olduğu belirtilmiştir. 3,6-Dimetil-imidazo [4,5-f] kinolinium katyonunda, imidazol halkasının protonlanmasına ait pK_a değeri 1,86 olarak saptanmış ve imidazol halkasının bazlılığının ($pK_a=6,95$) bu ölçüde azalmasını kinolin halkasındaki azotun önceden protonlanmış olmasına bağlanmıştır. Ayrıca 3-metilimidazo [4,5-f] kinolin ($pK_a=4,55$) ve 2-metilimidazo [4,5-f] kinolin ($pK_a=4,84$) türevlerinin pK_a değerlerinin birbirine yakın olması imidazo [4,5-f] kinolinlerde ilk protonlanmanın kinolin halkasında olduğunu ortaya koymaktadır. Aksi takdirde 2-metil sübstitüentinin (bazlılığı artırıcı bir sübstitüent) pK_a değeri üzerinde daha dramatik bir etkisi olacaktır (Khrstich, et all; 1971). Ayrıca imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin UV spektrumlarında kinolin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan uzun dalga boyu bandında asidik ortamda gözlenen kırmızıya kayma (bathochromic shift), aynen N(6)-sübstitüe katerner tuzlarında görülmesi ilk protonlanmanın kinolin halkasında olduğunu vurgulamaktadır. Bunun yanında imidazol halkasındaki geçişlerden kaynaklandığı iddia edilen kısa dalga bcyu bandında da maviye kayma beklenirken kırmızıya kayma gözlenmiştir.

Bu çalışmada, 7-metilimidazo [4,5-f] kinolin için proton alma pK_a değerleri 6,83 ve 2,83 olarak saptanmıştır. Görüldüğü gibi 7-metilimidazo [4,5-f] kinolin ($pK_a=6,83$, birinci protonlanma için), yukarıda bahsedilen 2-metil türevinden ($pK_a=4,55$ birinci protonlanma için) daha baziktir. Kinolin halkasındaki bu ilk protonlanma için pK_a değerlerinin farklı olması

metil sübstitüentine ve konumuna bağlanabilir. Bilindiği gibi metil indüktif elektron verici (I^+) etkiye sahiptir ve proton alma merkezine olan bağ sayısı arttıkça etkisi zayıflar. Metil 2-konumunda yer aldığında kinolin halkasındaki protonlanma merkezine daha uzak olmasından indüktif elektron itici etkisinin (I^+) oldukça zayıf, 7-konumunda yer aldığında ise kinolin halkasındaki azota komşu karbonda yer almasından dolayı indüktif elektron itici etkinin (I^+) daha fazla olacağı açıktır. Bu durumda 7-metil türevinin, 2-metil türevine göre daha bazik olması doğaldır ve bu iki türevin pK_a değerlerinin farklılığının ilk protonlanmanın kinolin azotunda gerçekleştiğini vurgulamaktadır. Literatürdeki yorum ile uyum içinde olan bu sonuç ayrıca bu çalışmada MO hesapları ile desteklenmiştir.

7 - Metilimidazo [4,5-f] kinolin için ölçülen ikinci pK_a değeri ($pK_a = 2,83$) birinci pK_a değerine ($pK_a = 6,83$) göre oldukça düşük olması, birinci protonlanma sonucu oluşan kinolinyumun, imidazol halkasından elektron çekmesine bağlanabilir.

Diğer 2-sübstitüe-7-metilimidazo [4,5-f] kinolin türevleri için birinci, ikinci ve üçüncü proton alma, proton verme asitlik sabitleri saptanmış ve sırasıyla Çizelge 5.2, 5.3, 5.4, 5.5'de verilmiştir.

Birinci proton alma

Söz konusu türevler için, birinci proton alma asitlik sabitlerinin yer aldığı Çizelge 5.2'deki sonuçlardan da görüldüğü gibi, molekül (I), molekül (II)den 0,68 pK_a birimikadar daha baziktir. 2-konumunda yer alan fenil halkasının mezomerik olarak elektron çekici (M^-) etkisi ile elektron yoğunluğunun azalttığı düşünülürse bu beklenen bir sonuçtur. Molekül (III)'ün molekül (II)'ye göre biraz daha bazik (0,24 pK_a birimi) olması ise 2-konumdaki fenil halkasının para konumunda yer alan metilin indüktif elektron itici (I^+) etkisinden olduğu söylenebilir. 2-konumdaki fenil halkasında para sübstitüe metoksi olan molekül (IV)'ün, molekül (III)'e göre (0,24 pK_a) birim daha bazik olması, metoksinin (indüktif elektron çekici (I^-) etkisinin yanında) mezomerik olarak elektron itici (M^+) etkisinin baskın olmasına ve halkaya elektron sağlamasına bağlanabilir. Molekül (V)'in diğer moleküllere göre çok daha az bazik olması, 2-konumdaki 2-piridil sübstitüentinin mezomerik ve indüktif elektron çekici (M^-, I^-) etkisinden kaynaklanmaktadır. Bilindiği gibi mezomerik ve indüktif olarak elektron çeken grupların asitliği artırıcı fakat bazlığı azaltıcı etkileri vardır. Molekül (VI)da 2-

Çizelge 5.2. 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin birinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları

Türev No	Süstitüent	λ_{max} (nm) (Log ϵ)		$H_o^{1/2}$	ϵ_m^d	pK _a	λ (nm) ^e
		Nötral Molekül ^a	Monokasyon ^b				
I	Hidrojen	211,2(4,68)	206,2(4,63)	5,84	1,17	6,83	246,9
		251,4(4,74)	249,8(4,76) ^{omuz}				
		306,7(3,81)	254,8(4,79)				
II	Fenil	221,8(3,59)	206,6(3,84)	5,16	0,96	4,96	331
		242,9(3,56)	237,1(3,47)				
		286,5(3,76)	288,1(3,88)				
		333,5(3,33) ^{omuz}					
III	4-Metilfenil	210,3(4,61)	206,4(4,67)	5,40	0,97	5,24	300
		243,3(4,44)	240,0(4,38)				
		287,7(4,60)	292,6(4,71)				
		336,8(4,24) ^{omuz}					
IV	4-Metoksifenil	212,4(4,40)	207,8(4,45)	5,60	1,08	6,05	303
		242,1(4,19)	247,7(4,14)				
		289,9(4,41)	301 (4,52)				
		332,3(4,13)					
V	2-Piridil	203,3(4,57)	204,1(4,69)	1,84	1,02	1,88	359,1
		240 (4,45)	236,8(4,42)				
		295,1(4,54)	295,8(4,66)				
		330,3(4,33)	313,4(4,57)				
		344,8(4,30) ^{omuz}	357,5(4,32)				
VI	3-Piridil	206,1(4,50)	206,6(4,47)	2,93	1,12	3,28	253
		241,5(4,40)	251,9(4,30)				
		289,2(4,49)	295,3(4,48)				
		331,4(4,17)	335,7(4,14) ^{omuz}				
		342,1(4,12) ^{omuz}					
VII	4-Piridil	204,2(4,65)	205,3(4,49)	4,40	1,02	4,49	252
		240,2(4,59)	249,9(4,41)				
		291,5(4,66)	312,2(4,49)				
		334,3(4,42)	359,1(4,42)				
		345,4(4,39) ^{omuz}					

^a Ölçüm pH=7,03 de yapılmıştır. ^b Ölçüm pH= 1,10 da yapılmıştır.

^c Yarı protonlanma değerleri ^d Eğim ^e Ölçüm ve hesapların yapıldığı dalga bcyu

konumundaki 3-piridil sübstitüenti mezomerik ve indüktif elektron çekici (M^- , I^-) etkisine bağlı olarak diğer moleküllere göre (molekül (V) hariç) daha asidik özellik göstermiştir. Ancak molekül (V)'e göre daha bazik olması ise, m-konumundaki azotun indüktif elektron çekici etkisi (I^-) nin, o-konumundaki etkiden daha az olmasından dolayıdır. Molekül (VII)'de, 2-konumundaki 4-piridil sübstitüentinin indüktif elektron çekici (I) özelliğinin oldukça azalmış olması, bu molekülün, molekül(V) ve (VI) ya göre daha bazik olmasına neden olmuştur.

İkinci proton alma

İkinci proton alma sabitleri Çizelge 53. de verilmiştir. Daha önceden belirtildiği gibi ikinci proton alma merkezi imidazol halkasındaki azottur. Sonuçlara bakıldığında, molekül(I)'in pK_a değerinin birinci proton alma pK_a , değerine göre ($4pK_a$ birimi) oldukça düştüğü görülmektedir ki bu da beklenen bir sonuçtur. Zira kinolin halkasındaki ilk protonlanma sonucu oluşan katerner azot'un mezomerik ve indüktif olarak elektron çekici (M^- , I^-) etkisi, asitliğin bu derece artmasına neden olmaktadır. Molekül (II)'nin bazlığında molekül (I)'e göre ($3,32 pK_a$ birimi) fenil halkasının mezomerik elektron çekici (M^-) etkisinden dolayı azalmıştır. Molekül(III) de ise 2 konumundaki fenil halkasının para konumunda yer alan metilin indüktif elektron itici (I^+) etkisi bazlığı molekül (II)'ye göre $1,44 pK_a$ birimi arttırmıştır. Molekül(IV)ün molekül(III)'e göre daha bazik ($0,53 pK_a$ birimi) olması ise 2-konumundaki fenil halkasındaki p-sübstitüe metoksinin mezomerik elektron verici (M^+) etkisinden kaynaklanmaktadır. Molekül(V)de 2-konumundaki 2-piridil'in indüktif elektron çekici etkisi (I^-) nin diğer moleküllere göre daha fazla olması bu molekülü en az bazik yapmıştır. Molekül (VI) ve (VII) ise molekül (V) hariç diğer moleküllere göre, 3- ve 4-piridil sübstitüentinin indüktif elektron çekici (I^-) etkisinden dolayı daha az baziktir. Bu beklenen bir sonuç olup; proton alma merkezine olan bağ sayısı arttıkça (orto > meta > para doğrultusunda) indüktif etkinin azalmasına bağlı olarak (V > VI > VII) sıralaması ile azaldığı görülmüştür.

Çizelge 5.3. 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin ikinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları

Türev No	Süstitüent	$\lambda_{\max}(\text{nm})(\log \epsilon)$		$1/2 \frac{c}{H_0}$	m^d	pK_a	λ_{\max}^e (nm)
		Monokatyon ^a	Dikatyon ^b				
I	Hidrojen	204,5(4,44)	199,3(3,97)	2,62	1,08	2,83	266,5
		250,1(4,51) _{omuz}	250,6(4,59) _{omuz}				
		254,5(4,54)	256 (4,61)				
		315,1(3,78)	314,9(3,84)				
II	Fenil	202,8(3,98)	203,2(3,96)	-0,45	1,10	-0,49	331
		237,8(3,55)	237,7(3,61)				
		288,7(3,91)	293,2(3,92)				
III	4-Metilfenil	204,8(4,73)	204,6(4,71)	0,84	1,13	0,95	300
		239 (4,42)	239,9(4,41)				
		293,3(4,73)	297,2(4,74)				
IV	4-Metoksifenil	206,6(4,48)	206,7(4,42)	1,46	1,05	1,53	303
		244,2(4,16)	246,9(4,11)				
		301,2(4,54)	304,5(4,50)				
V	2-Piridil	201,6(4,73)	218,4(4,69)	-1,79	1,02	-1,83	275,8
		236,8(4,42)	300,9(4,26)				
		295,7(4,65)	338 (4,06)				
		312 (4,56)					
		355,4(4,32) _{omuz}					
VI	3-Piridil	201,1(4,20)	216,7(4,17)	0,22	1,01	0,22	355
		251,7(3,98)	234,2(4,12)				
		294,8(4,18)	293,9(4,29)				
		341,2(3,79) _{omuz}	332,9(3,93) _{omuz}				
VII	4-Piridil	200,7(4,52)	218 (4,47)	0,03	1,03	0,03	370
		249,2(4,39)	239,7(4,58)				
		310,9(4,48)	301 (4,65)				
		357,5(4,40)	341,5(4,46)				

^a Ölçüm % 1,72 H₂SO₄ de yapılmıştır. ^b Ölçüm %56,56 H₂SO₄ de yapılmıştır.

^c Yarı proton alma değerleri, ^d Eğim, ^e Ölçüm ve hesapların yapıldığı dalga boyları.

Üçüncü proton alma

Üçüncü proton alma sabitleri Çizelge 5.4'de verilmiştir. Sonuçlardan da görüldüğü gibi üçüncü protonlanma sadece molekül(V), (VI) ve (VII) için söz konusudur. Üçüncü protonlanma merkezi bu moleküllerin 2-konumundaki piridile ait azottur. İmidazol ve kinolin halkalarındaki azotların önceden protonlanmaları sonucu oluşan dikatyon halindeki molekül, dcğal olarak 2 konumundaki piridil halkasından mezomerik ve indüktif olarak elektron çekmesi (M^-, I^-), halkayı elektronca fakir hale getirmiş ve bazlığı oldukça azalmıştır. Bazlığın, 2-konumundaki 2-, 3- ve 4-piridil sübstitüentindeki azotun konumuna göre indüktif etki azalmasına bağlı olarak büyüdüğü ve beklendiği gibi (V), (VI), (VII) sıralamasını takip ettiği görülmektedir.

Çizelge 5.4. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin üçüncü proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları

Türev No	Sübstitüent	λ_{max} (nm)(log ϵ)		$H_0^{1/2}$	$\frac{c}{m}$	pK_a	λ (nm) ^e
		Dikatyon ^a	Trikatyon ^b				
V	2-Piridil	218,4(4,65)	232,5(4,54)	-7,64	0,95	-7,26	275,8
		262,5(3,81)	259,8(4,29)				
		300,9(4,26)	301,5(4,71)				
		338 (4,06)	337,3(4,50)				
VI	3-Piridil	216,7(4,17)	195,2(4,22)	-5,47	0,93	-5,09	355
		234,2(4,12)	231,9(3,99)				
		293,9(4,29)	292,4(4,17)				
		332,9(3,93)	332,3(3,79)				
VII	4-Piridil	218 (4,47)	198,2(4,64)	-3,53	0,77	-2,72	247
		239,7(4,58)	238,7(4,49)				
		301 (4,65)	299,4(4,57)				
		341,5(4,46)	341,3(4,36)				

^a Ölçüm %56,56 H_2SO_4 'de yapılmıştır. ^b Ölçüm %95,7 H_2SO_4 de yapılmıştır.

^c Yarı protonlanma değerleri, ^d Eğim ^e ölçüm ve haspların yapıldığı dalga boyları,

Tüm proton alma olaylarında $\log I-H_0(pH)$ grafiklerinde eğim bir civarında olduğundan incelenen tüm türevlerin Hammett bazı olarak davrandığı söylenebilir.

Proton verme

Proton verme asitlik sabitleri Çizelge 5.4 de verilmiştir. Sonuçlardan da görüleceği gibi molekül (II), molekül (I) den $0,55 pK_a$ birimi kadar daha asidiktir. İndüktif ve mezomerik olarak elektron çekici (I^-,M^-) fenil grubunun asitliği büyütmesi beklenen bir sonuçtur. Molekül (III) de ise 2-konumundaki fenile para sübstitüe metil, indüktif elektron itici (I^+) özelliğinden dolayı asitlik molekül(II) ye göre $0,81 pK_a$ birim azalmıştır. 2-Konumu p-metoksifenil sübstitüe olan molekül (IV) ise metoksinin indüktif elektron çekici (I^-) etkisinin yanında mezomerik olarak elektron itici (M^+) ve para konumunda mezomerik etkinin baskın olmasından asitlik molekül (III)'e göre $0,27 pK_a$ birim azalmıştır. 2-Konumunda piridil sübstitüenti olan türevlerde de beklendiği gibi diğer türevlere göre asitlik artmıştır. Bilindiği gibi azot atomunun eşleşmemiş elektron çiftinin halka ile rezonansı söz konusu olmayabilir ancak elektronegativite özelliğinden dolayı azot atomunun indüktif olarak elektron çekici (I^-) olduğunu belirtmek gerekir. Buna göre molekül (V),(VI),(VII) nin sözkonusu diğer türevlerden daha asidik olmaları doğaldır. 2-Pridil sübstitüe türevinde, indüktif elektron çekici (I^-) etkinin diğer 3- ve 4-piridil sübstitüe türevlerine göre daha fazla olacağı ve elektron yoğunluğunun azaltması dolayısıyla asitliğin artması beklenebilir. Burada molekül içi hidrojen bağı yapma olasılığı da düşünülmelidir ve bu bağ oluşumu söz konusu olduğunda protonun verilmesi güçleştiğinden beklenen ölçüde asitlik artışı görülmemiştir. 2-Konumunda 4-piridil sübstitüe olan molekül (VII) de ise indüktif elektron çekme etkisi (I^-) azaldığı ve molekül (V) deki gibi molekül içi hidrojen bağı yapma ihtimali olmadığından proton vermesi kolaylaşmış ve molekül (V) ve (VI)ya göre daha asidik özellik göstermiştir. Molekül (V) nın, molekül (VI)'e göre ($0,13 pK_a$ birimi) biraz daha asidik olması molekül (V) deki indüktif elektron çekici (I^-) etkinin biraz daha fazla olmasına bağlanabilir.

Çizelge 5.5. 2-Sübstitüe-7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinin proton verme sabitleri ve U.V. sonuçları

Türev No	Sübstitüent	λ_{max} (nm) (log ϵ)		$H_0^{1/2} \frac{c}{m}$	m^d	pK_a	λ (nm) ^e
		Anyon ^a	Nötral molekül ^b				
I	Hidrojen	233,1(4,42)	211,2(4,68)	11,72	0,953	11,17	266,5
		264,9(4,74)	251,4(4,74)				
		327,6(3,83)	306,7(3,81)				
II	Fenil	224,8(5,59)	221,8(3,56)	10,29	1,032	10,62	301
		258,6(3,50)	242,9(3,56)				
		300,9(3,44)	286,5(3,76)				
		336,8(0,815)	333,5(3,33) ^{amuz}				
III	4-Metilfenil	233,8(5,25)	210,3(4,61)	11,23	1,018	11,43	300
		257,9(4,38)	243,3(4,44)				
		301 (4,67)	287,7(4,60)				
		339,2(4,30)	336,8(4,24)				
IV	4-Metoksifenil	223,7(5,11)	212,4(4,40)	11,70	1,00	11,70	303
		257,5(4,19)	242,1(4,19)				
		310,5(4,48)	289,9(4,41)				
		340,5(4,13)	332,2(4,13) ^{amuz}				
V	2-Piridil	213,8(4,07)	203,3(4,57)	10,90	0,933	10,17	359,1
		255,8(3,55)	240 (4,45)				
		305,7(3,95)	295 (4,54)				
		359,9(3,64)	330,3(4,33)				
VI	3-Piridil	221 (4,72)	206,1(4,50)	10,92	0,944	10,30	257
		257,3(4,31)	241,5(4,40)				
		302,6(4,52)	289,2(4,49)				
		347,8(4,20)	331,4(4,17)				
VII	4-Piridil	225,6(4,72)	204,2(4,65)	10,64	0,927	9,86	252
		255,5(4,37)	240,2(4,59)				
		305 (4,56)	291,5(4,66)				
		353,4(4,37)	334,3(4,42) ^{amuz}				

^a Ölçüm pH= 14,17 çözeltilisinde yapılmıştır. ^b Ölçüm pH=7,03 çözeltilisinde yapılmıştır. ^c Yarı proton verme değerleri. ^d Eğimler ^e Ölçüm ve hesapların yapıldığı dalga boyu

Hammett ilişkileri

Bilindiği gibi Hammett Grafiklerinin esas kullanım alanı yeni bir sübstitüent için ρ değeri ve yeni bir reaksiyon için ρ değerinin hesaplanabilmesinin önerilebilmesidir. Bu eşitlik m- ve p-'sında sübstitüent içeren benzoik asidin iyonizasyonu için $\rho=1$ alınarak kurulmuş bir eşitliktir. Bu çalışmada, modifiye Hammett Eşitliği kullanılarak birinci proton alma için 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin molekülünde 2-metilkinolin halkasına f kenarından bağlanmış imidazol halkasının etkisi hesaplanmış ve bu etki gözönüne alınarak 2-konumundaki sübstitüentlerin ρ_{hes} değerleri bulunmuştur. Hammett Eşitliği,

$$\Delta pK_a = \rho \rho$$

şeklinde yazılıp, 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin için modifiye Hammett Eşitliği uygulandığında,

$$\Delta pK_a = pK_a(2\text{-Me-kinolin}) - pK_a(7\text{-Me-imidazo [4,5-f] kinolin}) = \rho (\rho_{imidazol} + \rho_{f})$$

$$\Delta pK_a = 5,41 - 6,83 = 5,46 (\rho_{imidazol} + 0)$$

$$\rho_{imidazol} = -0,26$$

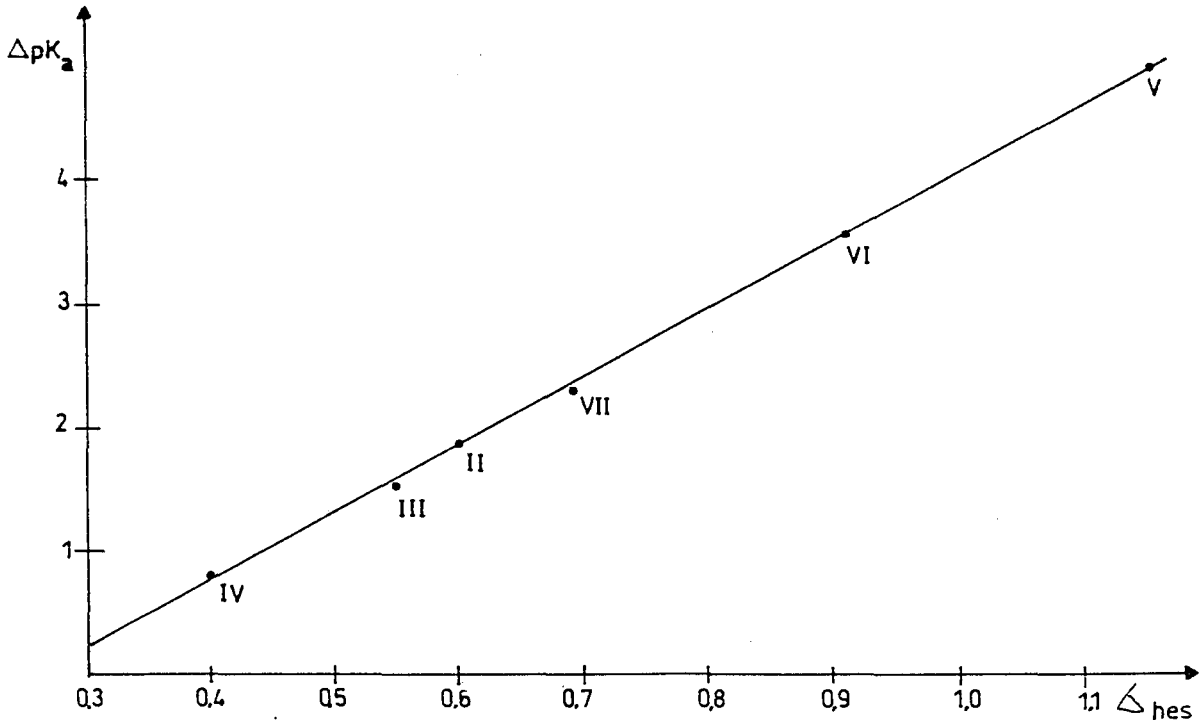
değerleri bulunmuş ve imidazol halkasının kinolin halkası üzerinde -0,26 birimlik elektron zenginliğini artıracak yönde elektronik katkısı olduğu görülmüştür.

7-Metil imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde 2-konumundaki sübstitüentlerin, kinolin halkasındaki birinci proton alma merkezine olan etkilerini görebilmek için ρ değerleri hesaplanırken imidazol halkasının katkısı düşünülerek her hesaplamada bu sabit değer katkısı hesaba alınmıştır. Sonuçlar ΔpK_a değerleri ile birlikte Çizelge 5.6 da verilmiştir. ρ_{hes} değerlerine karşı ΔpK_a grafiği çizilmiş ve Şekil 5.4 de verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi korelasyon katsayısı 0,999 olan bir doğru elde edilmiş ve doğrunun eğimi 5,49 olarak bulunmuştur. Bu eğim reaksiyon sabiti ρ' ya karşılık gelmektedir. Bilindiği gibi reaksiyon sabiti ρ , pozitif ve polariteden etkilenecek reaksiyonlarda birden büyük bir değeri olmaktadır. Burada elde edilen ρ değerinin pozitif olması elektron çeken gruplar tarafından etkilendiğini göstermektedir. pK_a değerlerine bakıldığında 2-konu-

mundaki sübstitüentlerin elektron çekici olarak davrandığı ve ρ değeri ile uyum içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca ρ değerinin birden oldukça büyük olması, polariteye karşı çok duyarlı olduğunu göstermektedir. Çizelge 5.6 da verilen δ_{hes} değerlerine bakıldığında; en fazla elektron çeken sübstitüentin en yüksek δ_{hes} değeri ile 2-piridil, en az elektron çeken sübstitüentin ise en düşük δ_{hes} değeri ile 4-metoksifenil sübstitüentinin olduğu görülmektedir. Burada 2-piridilin elektron çekici etkisi ve metoksi grubunun elektron verici etkisi gözlenmiştir. 2-Piridil'den sonra en fazla elektron çeken 3-piridil görülmektedir ki m-konumundaki nitro grubunun elektron çekmesi gibi düşünüldüğünde bu sonuç doğaldır. 4-Piridil yapısında yer alan azot'un etkisi ile fenilden biraz daha fazla elektron çekici davranmıştır. 4-Metilfenil ise metilin elektron itici etkisinden dolayı fenile göre biraz daha az, elektron çekici etki göstermiştir. Beklendiği gibi gözlenen δ_{hes} değerleri, $\Delta pK_a - \delta_{hes}$ grafiğinde bir doğru vermiştir.

Çizelge 5.6. 2-Sübstitüe-7-metil imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde birinci proton alma için δ_{hes} değerleri

Türev No	Sübstitüent	pK_a	ΔpK_a	δ_{hes}
I	Hidrojen	6,83	0	
II	Fenil	4,97	1,86	0,60
III	4-Metilfenil	5,24	1,59	0,55
IV	4-Metoksifenil	6,05	0,78	0,40
V	2-Piridil	1,88	4,95	1,16
VI	3-Piridil	3,28	3,55	0,91
VII	4-Piridil	4,50	2,33	0,69



$$\Delta pK_a = 5,49 \Delta_{\text{hes}} - 1,43 \quad (\text{Kor. Katsayı} \approx 0,999)$$

Şekil 5.4. 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde birinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta_{\text{hes}}$ grafiği

İkinci proton alma merkezine süstitüent etkisini incelemek üzere Modifiye Hammett Eşitliği kullanılarak 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin molekülünde, benzimidazol'e 2-metil piridinyum etkisi hesaplanmış ve bu etki gözönüne alınarak 2-konumundaki süstitüentlerin Δ_{hes} değerleri bulunmuştur. Modifiye Hammett Eşitliği aşağıdaki şekilde uygulandığında,

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{benzimidazol}) - pK_a(7\text{-Me-imidazo [4,5-f] kinolin}) = f(\Delta_{2\text{-Me-piridinyum}} + \Delta_R)$$

$$\Delta pK_a = 5,53 - 2,83 = 1,48 (\Delta_{2\text{-Me-piridinyum}} + 0)$$

$$\Delta_{2\text{-Me-piridinyum}} = 1,84$$

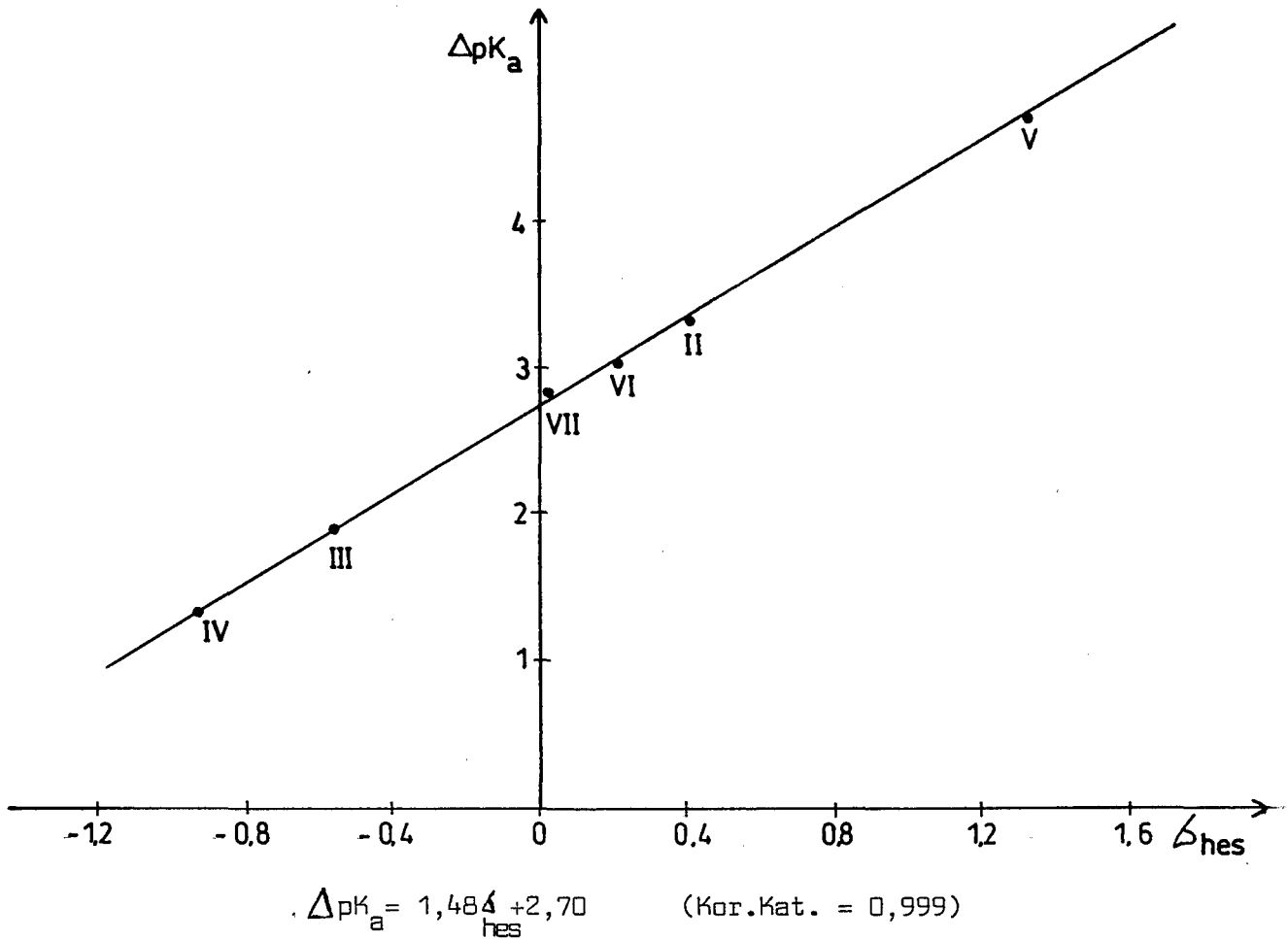
değeri bulunmuş ve 2-Me-piridinyum halkasının benzimidazol halkası üzerinde 1,84 birimlik elektron zenginliğini azaltacak yönde elektronik katkısı olduğu görülmüştür. Bu beklenen bir sonuçtur zira piridin halkasındaki ilk protonlanma sonucu oluşan katerner azot benzimidazol halkasından elektron sağlama eğilimindedir.

2-Konumundaki sübstitüentler için Δ_{hes} değerleri hesaplanırken 2-Me-piridinyum'un katkısı düşünülmüş ve her hesaplamada bu sabit değer hesaba katılmıştır. Sonuçlar ΔpK_a değerleri ile birlikte Çizelge 5.7 de verilmiştir. pK_a değerlerine karşı Δ_{hes} grafiği çizilmiş ve Şekil 5.5 de verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi korelasyon katsayısı 0,999 olan bir doğru elde edilmiş ve doğrunun eğimi 1,48 olarak bulunmuştur. Reaksiyon sabiti ρ olan bu eğimden de anlaşılacağı gibi reaksiyon elektron çeken gruplar tarafından etkilenmiştir. İkinci proton alma pK_a değerlerine bakıldığında, sübstitüentlerin pK_a değerlerini düşürdüklerini ve reaksiyon sabitine ρ uyumlu olarak elektron çeken grupların etkisi görülmüştür.

Çizelge 5.7 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H--imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde ikinci proton alma için Δ_{hes} değerleri

Türev No	Sübstitüent	pK_a	ΔpK_a	Δ_{hes}
I	Hidrojen	2,83	0	
II	Fenil	-0,49	3,32	0,42
III	4-Metilfenil	0,95	1,88	-0,56
IV	4-Metoksifenil	1,53	1,3	1,93
V	2-Piridil	-1,83	4,66	1,33
VI	3-Piridil	-0,22	3,05	0,23
VII	4-Piridil	0,03	2,81	0,07

Çizelge 5.7'ye bakıldığında; Δ_{hes} değerlerine göre 4-metoksifenil ve 4-metilfenil sübstitüentlerinin elektron verici olarak diğer sübstitüentlerin ise elektron çekici olarak davrandığı görülmektedir. Bu beklenen bir sonuç olup metil ve metoksi gruplarının elektron itici etkisinden kaynaklanmaktadır. 4-Metoksifenil'in, 4-metilfenile göre biraz daha fazla elektron verici olması metoksinin mezomerik etkisindedir. Sübstitüentler arasında en fazla elektron çekici olarak 2-piridil görülmektedir. 2-Piridil sübstitüentinde azotun reaksiyon merkezinde daha yakın



Şekil 5.5. 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde ikinci proton alma $\Delta pK_a - \Delta \sigma_{hes}$ grafiği

olması ve indüktif elektron çekici etkisinin 3-piridil ve 4-piridil süstitüentlerine göre daha fazla olmasından dolayı en fazla etki bu süstitüente gözlenmiştir. Reaksiyon merkezine olan bağ sayısı artıka elektron çekme etkisinin azalmasına bağılı olarak sırasıyla 3-piridil ve 4-piridil süstitüentlerinde azalan elektron çekici etki görülmektedir.

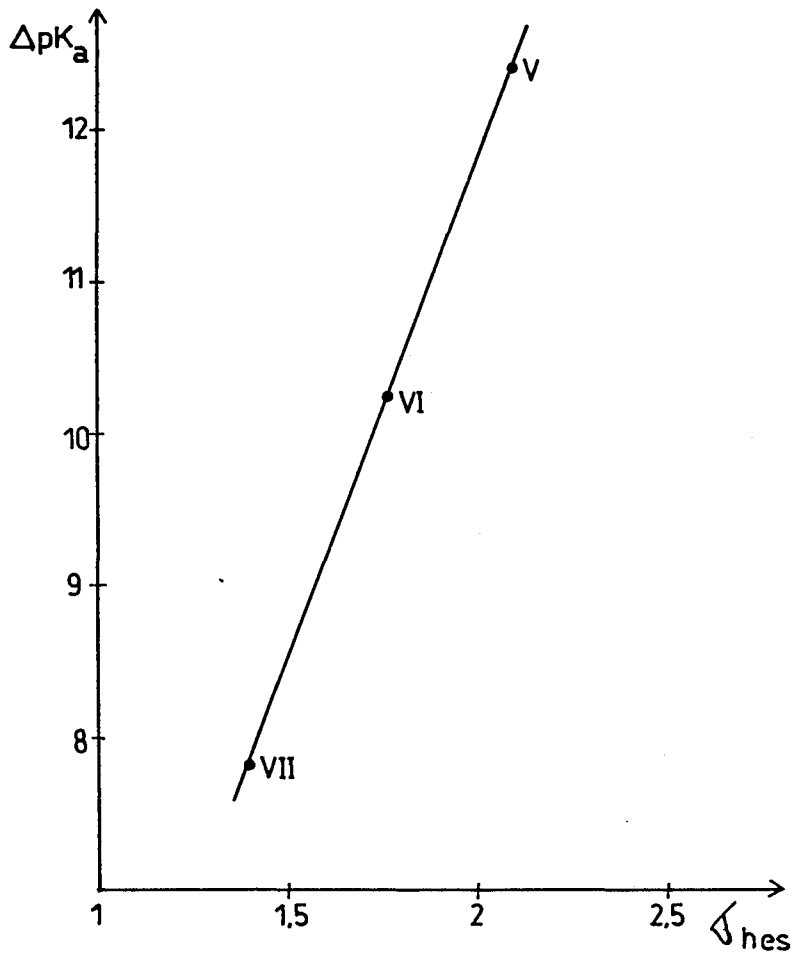
Üçüncü protonlanma yapısal formülünden de görüldüğü gibi sadece 2-piridil türevleri için söz konusudur. 7-Metilimidazo [4,5-f] kinolin molekülünde üçüncü proton alma merkezi olmadığından ΔpK_a değerleri hesaplanırken 2-piridil türevlerinde piridin reaksiyon merkezi olarak düşünölmüş ve ΔpK_a değeri aşğıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{piridin}) - pK_a(\text{dikaterner 7-Me-imidazo [4,5-f] kinolin}) = \rho \Delta \sigma_{hes}$$

Çizelge 5.8'de ΔpK_a ve Δ_{hes} değerleri verilmiştir. Bu değerler kullanılarak Şekil 5.6'daki $\Delta pK_a - \Delta_{hes}$ grafiği çizilmiştir.

Çizelge 5.8 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde üçüncü proton alma için Δ_{hes} değerleri

Türev No	Süstitüent	pK_a	ΔpK_a	Δ_{hes}
V	2-Piridil	-7,26	12,42	2,15
VI	3-Piridil	-5,09	10,25	1,78
VII	4-Piridil	-2,72	7,88	1,37



Şekil 5.6. 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde üçüncü proton alma için $\Delta pK_a - \Delta_{hes}$

Şekil 5.6'da görüldüğü gibi, $\Delta pK_a - \Delta_{hes}$ grafiğinin eğimi 5.82 ve korelasyon katsayısı 0,999 bulunmuştur. Δ_{hes} Değerlerinden de anlaşıldığı gibi, üçüncü proton alma merkezine dikatyon halindeki 7-metil-imidazo[4,5-f] kinolin elektron çekici etki göstermiştir. Katerner haldeki iki azotun oldukça fazla elektron çekici etki göstermesi ve asitliği oldukça arttırması beklenen bir sonuçtur.

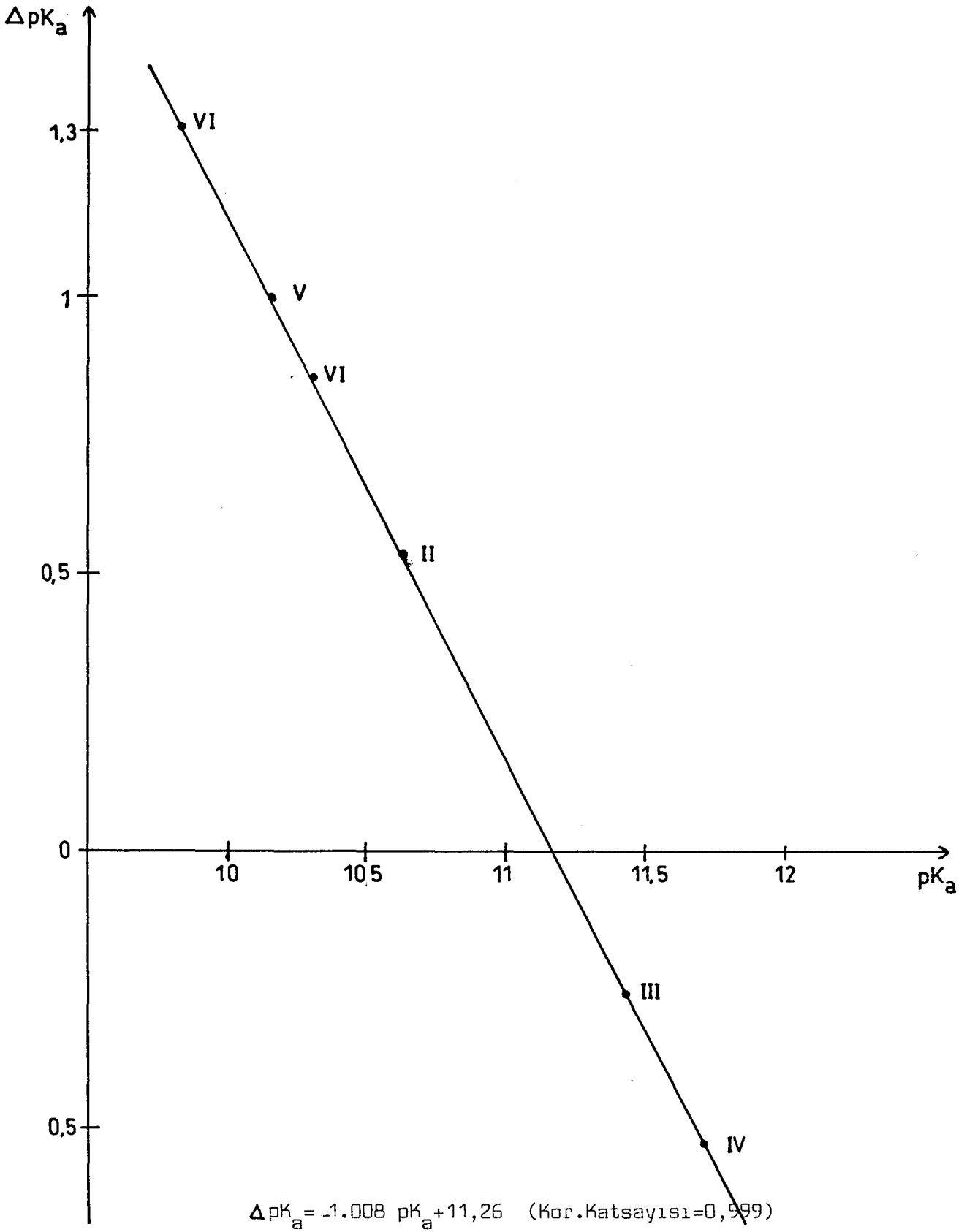
2-Süstitüe-7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde proton verme için pK_a ve ΔpK_a değerleri Çizelge 5.9'da görülmektedir. Süstitüent etkilerini görebilmek için ΔpK_a değerlerine karşı pK_a değerleri ile çizilen grafik Şekil 5.7'de verilmiştir.

Çizelge 5.9 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde proton verma için pK_a ve ΔpK_a değerleri

Türev No	Süstitüent	pK_a	ΔpK_a
I	Hidrojen	11,17	
II	Fenil	10,62	0,55
III	4-Metilfenil	11,43	-0,26
IV	4-Metoksifenil	11,70	-0,53
V	2-Piridil	10,17	1
VI	3-Piridil	10,31	0,86
VII	4-Piridil	9,88	1,31

Şekil 5.7'ye bakıldığında eğimi bir, korelasyon katsayısı 0,999 olan bir doğru görülmektedir. Burada 4-piridil türevi tam konjugasyona sahip olmasından dolayı en asidik, 4-metoksifenil türevi de metoksinin elektron verici etkisiyle en az asidik türev olarak görülmektedir. 4-Metilfenil türevi, 4-metoksifenil türevine göre biraz daha (0,81 pK_a birimi) asidik olması metilin metoksiye göre daha az elektron verici olmasındandır.

Elektron verici etki gösteren bu iki türev grafikte pK_a eksenini altında görülmektedir. Fenil ve piridil türevleri elektron çekici etki göstererek asitliği arttırmışlar ve grafikte pK_a ekseninin üst kısmında yer



Şekil 5.7. 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde proton verme için $\Delta pK_a - pK_a$ grafiği

almışlardır. Piridil türevlerine göre daha az elektron çekici etki-
siyle fenil'den daha az asidik olması doğaldır. 3-Piridil türevinin
nitrolo türev gibi davranarak fenilden daha (0,31 pK_a birimi) asidik
olduğu görülmektedir. 2-Piridil türevinin indüktif olarak elektron
çekici etkisinin fazla olması bu türevi 3-piridile göre (0,14 pK_a biri-
mi) daha asidik yapmıştır.

Literatürde moleküllerin asidik ve bazik ortamdaki reaksiyon hız
sabitlerini alarak uyumlu ρ değerine bölünerek orto konumundaki sübsti-
tüentlerin polarite etkinlik sabitleri bulunabileceği rapor edilmiş-
tir (Wiberg, 1963). Bu çalışmada da literatürde hız sabitlerine dayana-
rak verilen eşitlik burada denge sabitleri ile değiştirilerek aşağıdaki
modifiye eşitlik elde edilmiş ve bu eşitlik kullanılarak 7-metil-imidazo

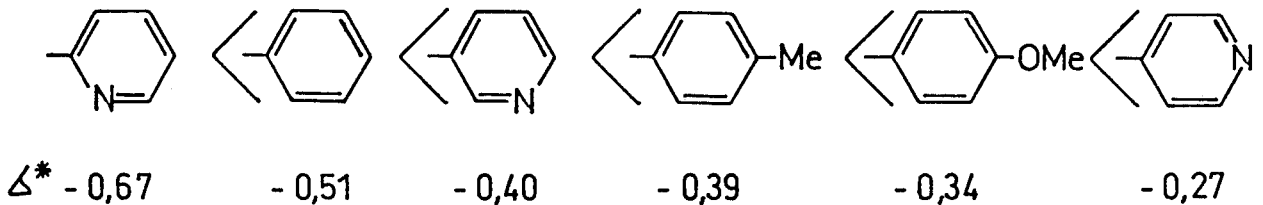
$$\delta^* = \frac{1}{\rho} \left[\log \left(\frac{K}{K_0} \right)_{\text{proton verme}} - \log \left(\frac{K}{K_0} \right)_{\text{proton alma}} \right]$$

[4,5-f] kinolin molekülü üzerindeki sübstitüentler için bu sabitlerin
hesaplanması yapılmış ve bulunan değerlerin korelasyonu araştırılmıştır.

δ_{hes} Değerleri toplam değerlik olduğu düşünülerek birinci ve ikinci
proton alma olayları için polarizasyon etkinlik değerleri hesaplanan de-
ğerlerden çıkartılarak sadece diğer etkinlikleri içeren $\delta_{\text{göz}}$ değerle-
ri

$$\delta_{\text{hes}} = \delta_{\text{göz}} + \delta^*$$

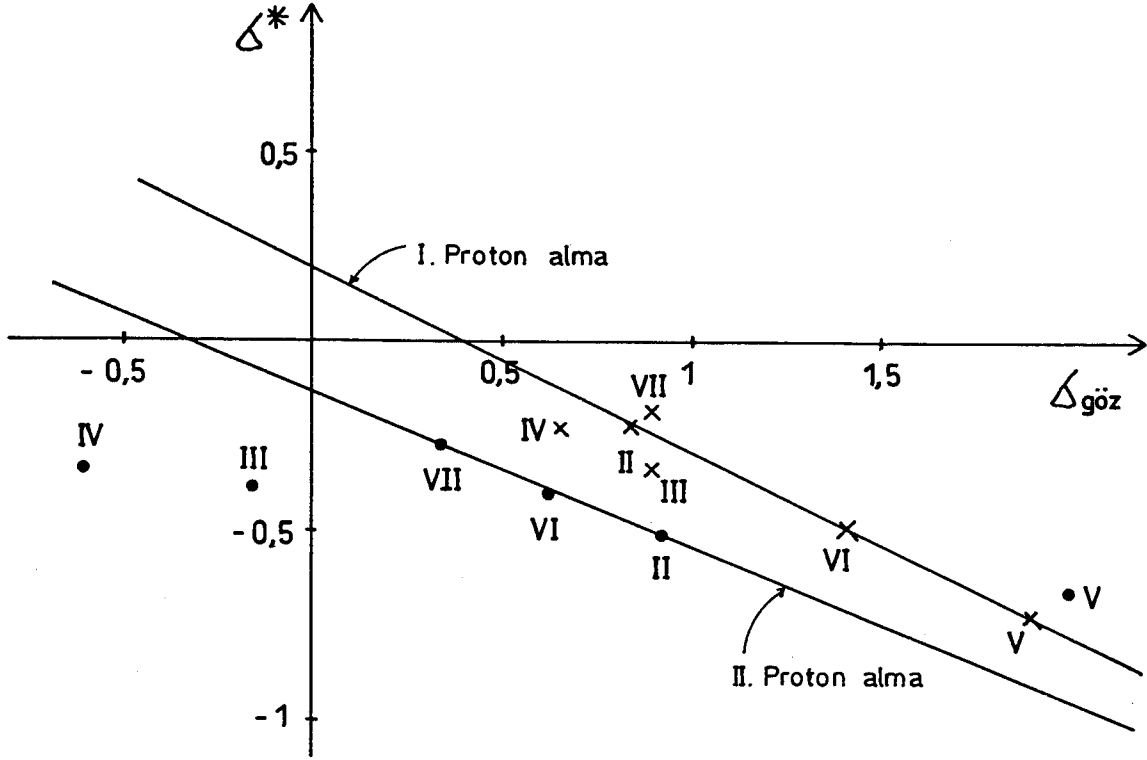
ri bulunmuştur. Aşağıdaki dizinde ve Çizelge 5.10 dan görüleceği gibi
polarizasyon her iki olay için 4-piridil sübstitüentinde en fazla, 2-
piridil'de ise en düşük olarak bulunmuştur. Bu da beklenen bir sonuçtur.



Zira 2-piridil sübstitüenti imidazol halkasındaki azota bağlı hidrojenle intramoleküler hidrojen bağı yapma olasılığı nedeni ile polarizasyonu ve dönmesi engellenmiştir. δ^* değerlerinin, $\delta_{göz}$ değerlerine karşı çizilen grafikte (Şekil 5.8) birinci proton almada, ortadaki II, V ve VI no'lu üç molekül referans alınarak düşünüldüğünde V no'lu molekülün 2-piridil sübstitüentinin hidrojen bağı yapması nedeni ile doğru üzerine gelecek şekilde polar etkinlik göstermediği; ikinci proton almada ise II, VI ve VII no'lu moleküller referans alındığında, III ve IV no'lu moleküllerin beklenenden daha az, V no'lu molekülün de beklenenden daha fazla polar etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Sübstitüentlerin proton alma merkezine olan uzaklıkları gözönüne alındığında bu beklenen bir sonuçtur.

Çizelge 5.10 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için birinci ve ikinci proton almada δ^* ve $\delta_{göz}$ değerleri

Türev No	Sübstitüent	Birinci proton alma		İkinci proton alma	
		δ^*	$\delta_{göz}$	δ^*	$\delta_{göz}$
II	Fenil	-0,24	0,84	-0,51	0,93
III	4-Metilfenil	-0,34	0,89	-0,39	-0,17
IV	4-Metoksifenil	-0,24	0,64	-0,34	-0,59
V	2-Piridil	-0,72	1,88	-0,67	2,0
VI	3-Piridil	-0,49	1,40	-0,40	0,63
VII	4-Piridil	-0,19	0,88	-0,27	0,34



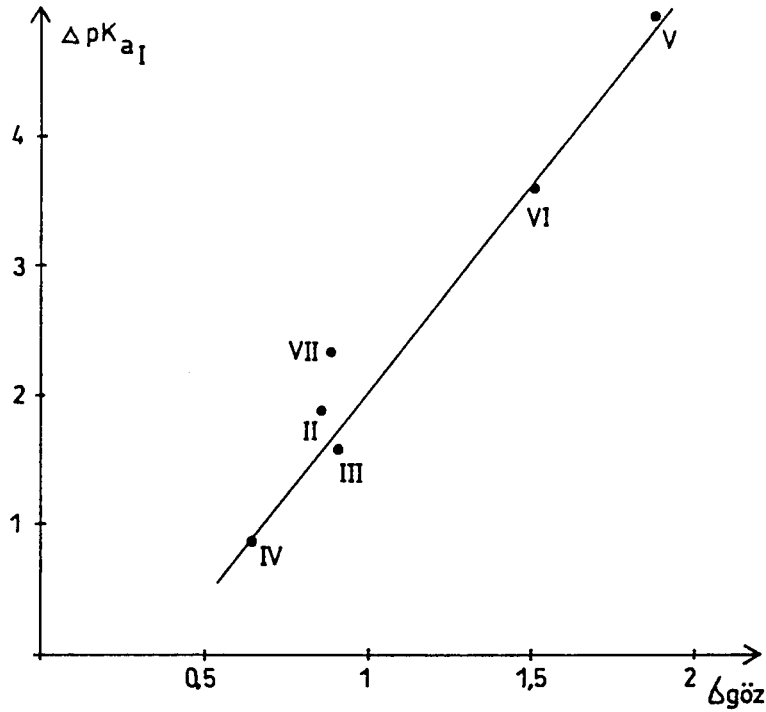
$$\Delta_{I.(pa)}^* = -0,461 \Delta_{göz} + 0,15 \quad (\text{Kor.Katsayısı} = 0,999)$$

$$\Delta_{II.(pa)}^* = -0,407 \Delta_{göz} - 0,136 \quad (\text{Kor.Katsayısı} = 0,998)$$

Şekil 5.8. 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için Δ^* - $\Delta_{göz}$ grafiği

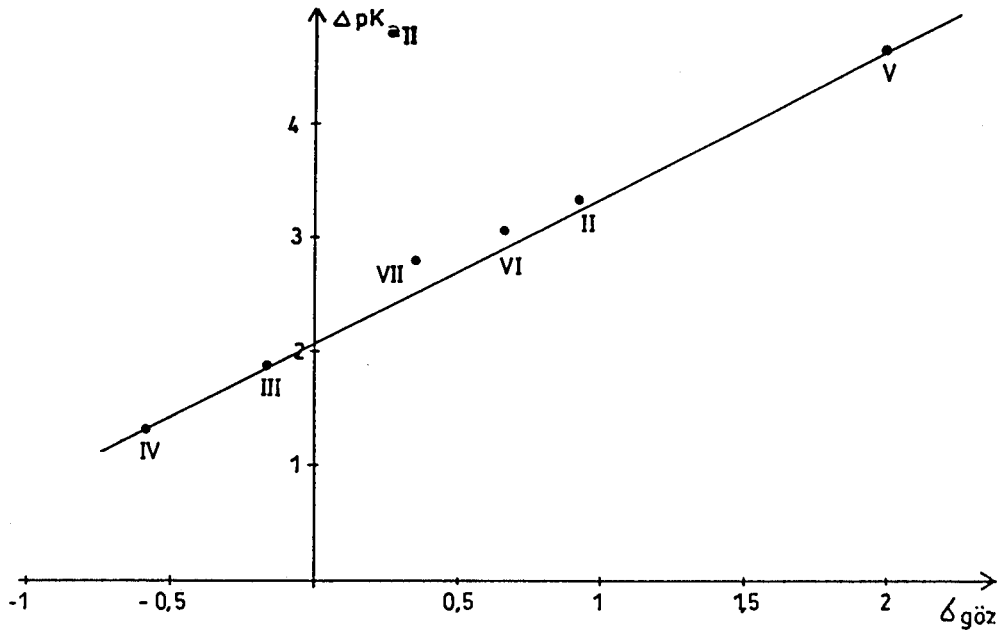
Birinci ve ikinci proton alma olaylarında diğer etkinliklerin farklı etkilerini görmek üzere her iki olay için ΔpK_a değerlerine karşı $\Delta_{göz}$ grafikleri çizilerek Şekil 5.9 ve 5.10 da verilmiştir.

Grafiklerden (Şekil 5.9 ve 5.10) de görüldüğü gibi sırası ile birinci protonlanma için eğimi 3,31, ikinci protonlanma için eğimi 1,30 olan korelasyonları iyi iki doğru elde edilmiştir. Bu doğruların eğimlerinin karşılaştırılması ile ikinci protonlanmada sterik faktörün daha baskın, aksine diğer faktörlerin ise birinci protonlanmada daha baskın olduğu görülmektedir. Süstitüentlerin ikinci proton alma merkezine yakınlığı göz önüne alındığında bu beklenen bir sonuçtur.



$$\Delta pK_{a_I} = 3.311 \Delta_{göz} - 1,195 \quad (\text{Kor.Katsayısı} = 0,994)$$

Şekil 5.9 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\Delta pK_{a_I} - \Delta_{göz}$ grafiği



$$\Delta pK_{a_{II}} = 1,300 \Delta_{göz} + 2,115 \quad (\text{Kor.Katsayısı}=0,998)$$

Şekil 5.10 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H- imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\Delta pK_{a_{II}} - \Delta_{göz}$ grafiği

Ayrıca literatürde (Wiberg, 1963) orto konumundaki sübstitüentlerin $\delta_o (\equiv \delta^*)$ değerlerinin bulunması için hız sabitlerine dayanarak verilen eşitlik denge sabitleri ile değiştirilerek aşağıdaki modifiye eşitlik elde edilmiş ve bu eşitlik kullanılarak 7-metil-imidazo [4,5-f]

$$\log \left(\frac{K}{K_o} \right) = \rho^* \delta^* + \delta E_s$$

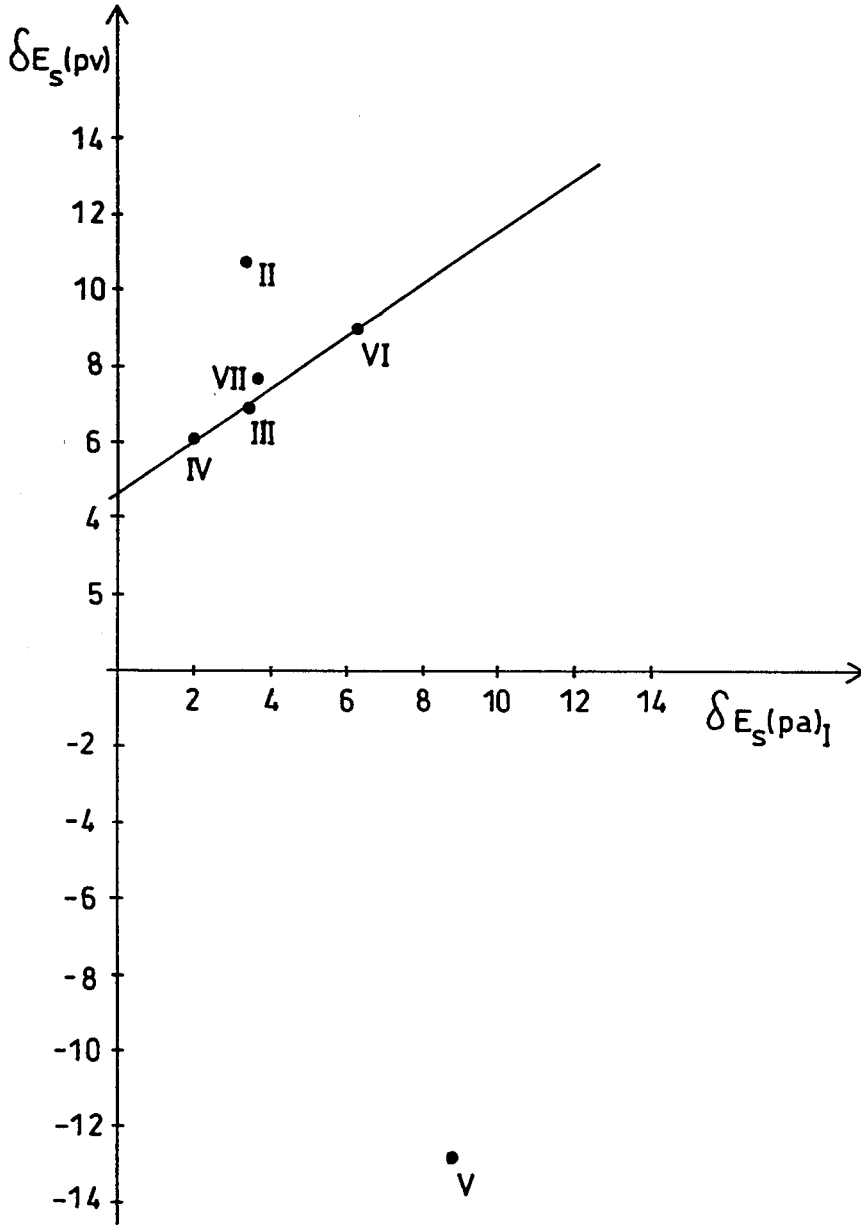
kinolin türevlerinin sterik faktör (E_s) değerleri hesaplanmaya çalışılmıştır. Ancak δ değeri bu olay (proton alma ve verme) için belli olmadığından veriler δE_s şeklinde Çizelge 5.11 de verilmiştir.

Çizelge 5.11 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için δE_s değerleri

Türev No	Sübstitüent	Birinci proton alma δE_{sI}	İkinci proton alma δE_{sII}	Proton verme δE_s
II	Fenil	3,17	13,6	10,81
III	4-Metilfenil	3,45	9,86	7,71
IV	4-Metoksifenil	2,09	8,07	6,24
V	2-Piridil	8,88	-8,94	-12,6
VI	3-Piridil	6,23	11,19	9
VII	4-Piridil	3,37	8,38	6,88

δE_s (pv) proton verme değerlerine karşı, δE_s (pa)_I birinci proton alma değerleri çizildiğinde eğimi 0,656 olan korelasyonu 0,96 olan Şekil 5.11 deki doğru elde edilmiştir. Burada da beklenildiği gibi her iki olay (proton verme ve alma) için, V no'lu molekülde 2-piridil sübstitüenti intra

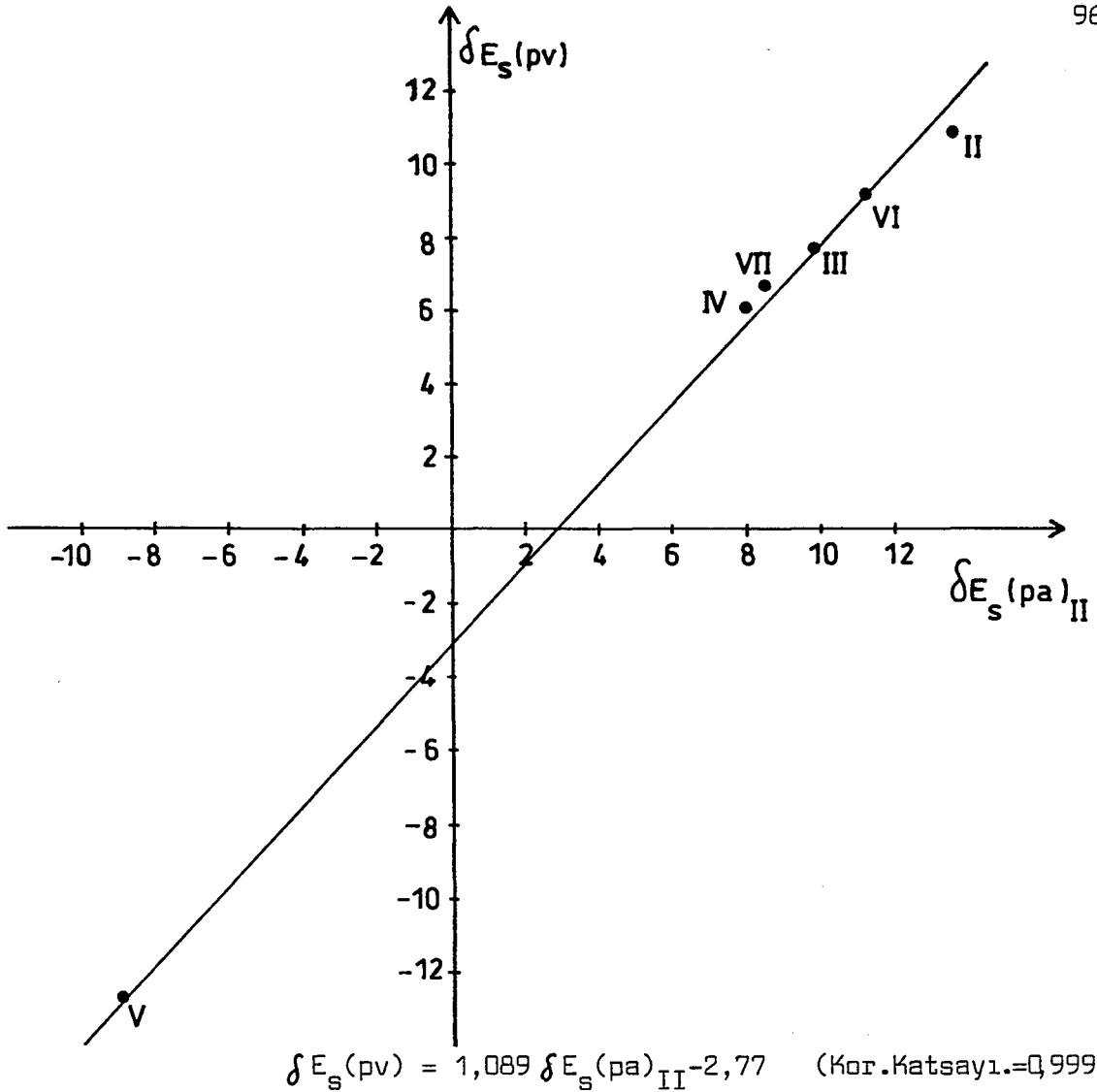
moleküler hidrojen bağı yapma olasılığı nedeni ile sterik engellemeyi en fazla yapmış II no'lu molekülde ise fenil sübstitüenti serbest dönme ile sterik engeli en az olan olarak bulunmuştur.



$$\Delta E_S(pv) = 0,656 \Delta E_S(pa)_I + 4,976 \quad (\text{Kor.Katsayısı} = 0,96)$$

Şekil 5.11 2-Sübstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\Delta E_S(pv) - \Delta E_S(pa)_I$ grafiği

(pv) : Proton verme, (pa)_I: Birinci proton alma



Şekil 5.12 2-Süstitüe-7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $\delta E_s(pv) - \delta E_s(pa)_{II}$ grafiği.

(pv): Proton verme, (pa)_{II}: İkinci proton alma

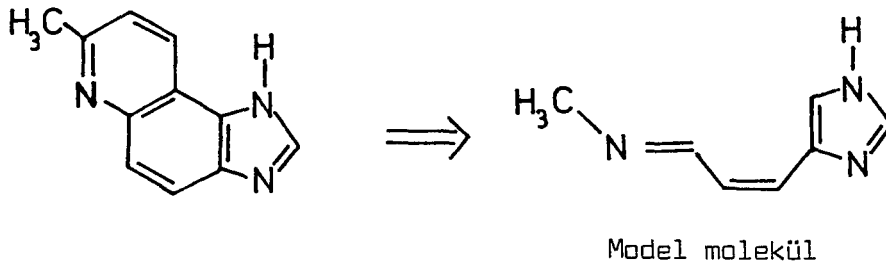
$\delta E_s(pv)$ proton verme değerlerine karşı $\delta E_s(pa)_{II}$ ikinci proton alma değerlerinin çizilmesiyle elde edilen grafikten görüleceği gibi (Şekil 5.12) eğim bir olduğundan her iki olayda da süstitüentlerin sterik etkilerinin aynı olduğu söylenebilir.

İkinci proton alma olayında sterik engellemelerin birinci proton almaya göre 1,65 kez daha fazla olması süstitüentlerin konumu nedeni ile beklenen bir sonuçtur. Ancak bu olaylar için δ değerlerinin farklı olabileceği düşünülürse bu yargı değişebilir. Fakat bu iki olay arasında bir korelasyon olduğu inkâr edilemez. Farklı δ değerleri ile ancak birbirine oranları yani doğrunun eğimi değişecektir. İleride bu konu daha geniş olarak ele alınması düşünülmektedir.

Moleküler Orbital Hesapları

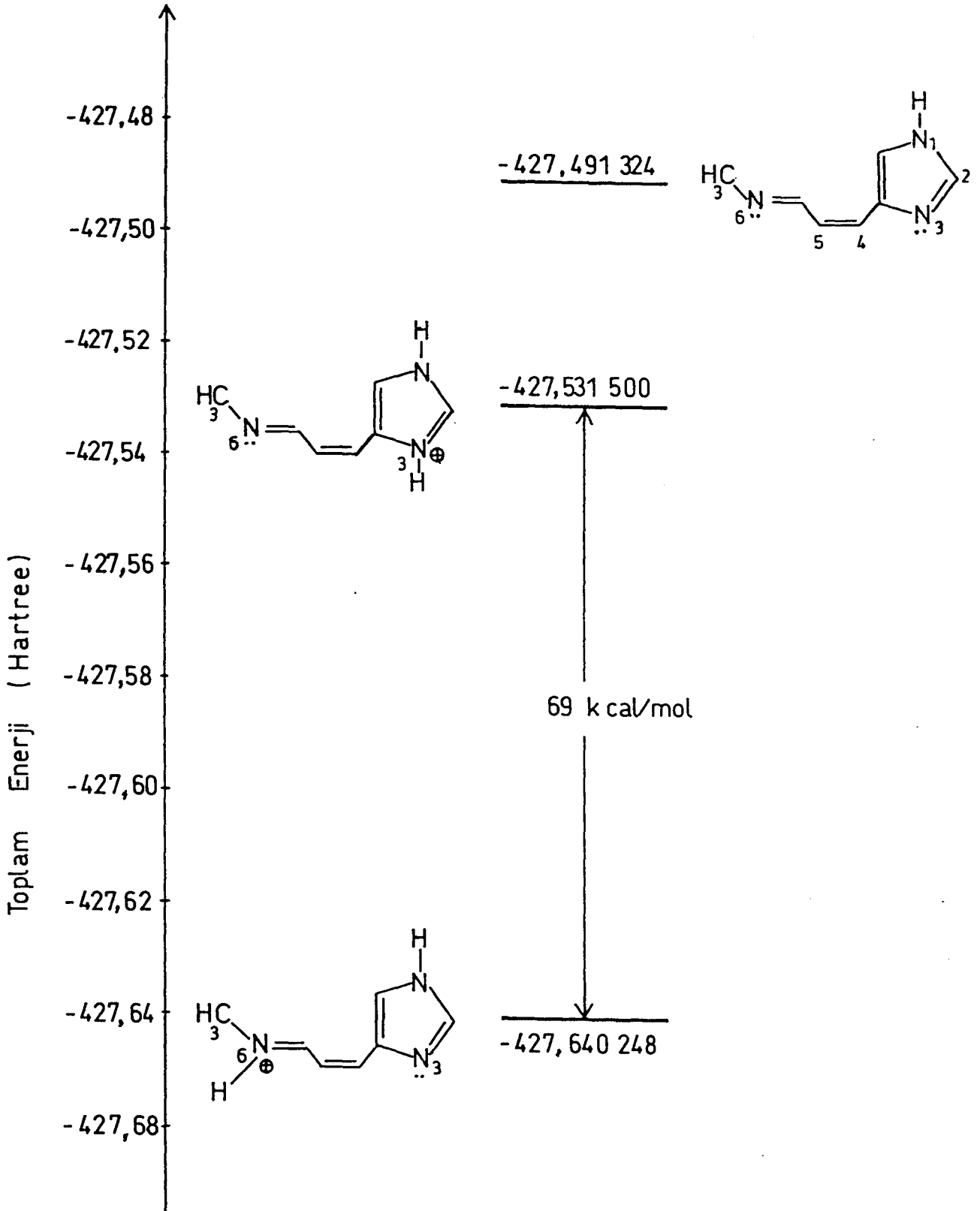
Moleküler Orbital Hesaplamaları, bu çalışmada yer alan asitlik sabitleri saptanmasından farklı bir yaklaşımdır. Ancak literatürde belirtildiği gibi birbirini tamamlayıcı olması bakımından önem kazanan bu teorik hesaplamalar ile deneysel sonuçlar arasında bir korelasyon kurulmaya çalışılmıştır.

7-Metil-imidazo [4,5-f] kinolin molekülünde, proton almada molekülün yapısında yer alan azotlardan hangisinin öncelik taşıdığını belirlemek üzere Gaussian-86 paket programını kullanarak STO-3G basis seti ile enerji değerleri hesaplanmıştır. Ancak 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin'in büyük bir molekül olması nedeni ile simülasyon yapılarak model molekül üzerinde hesaplamalar yapılmıştır.

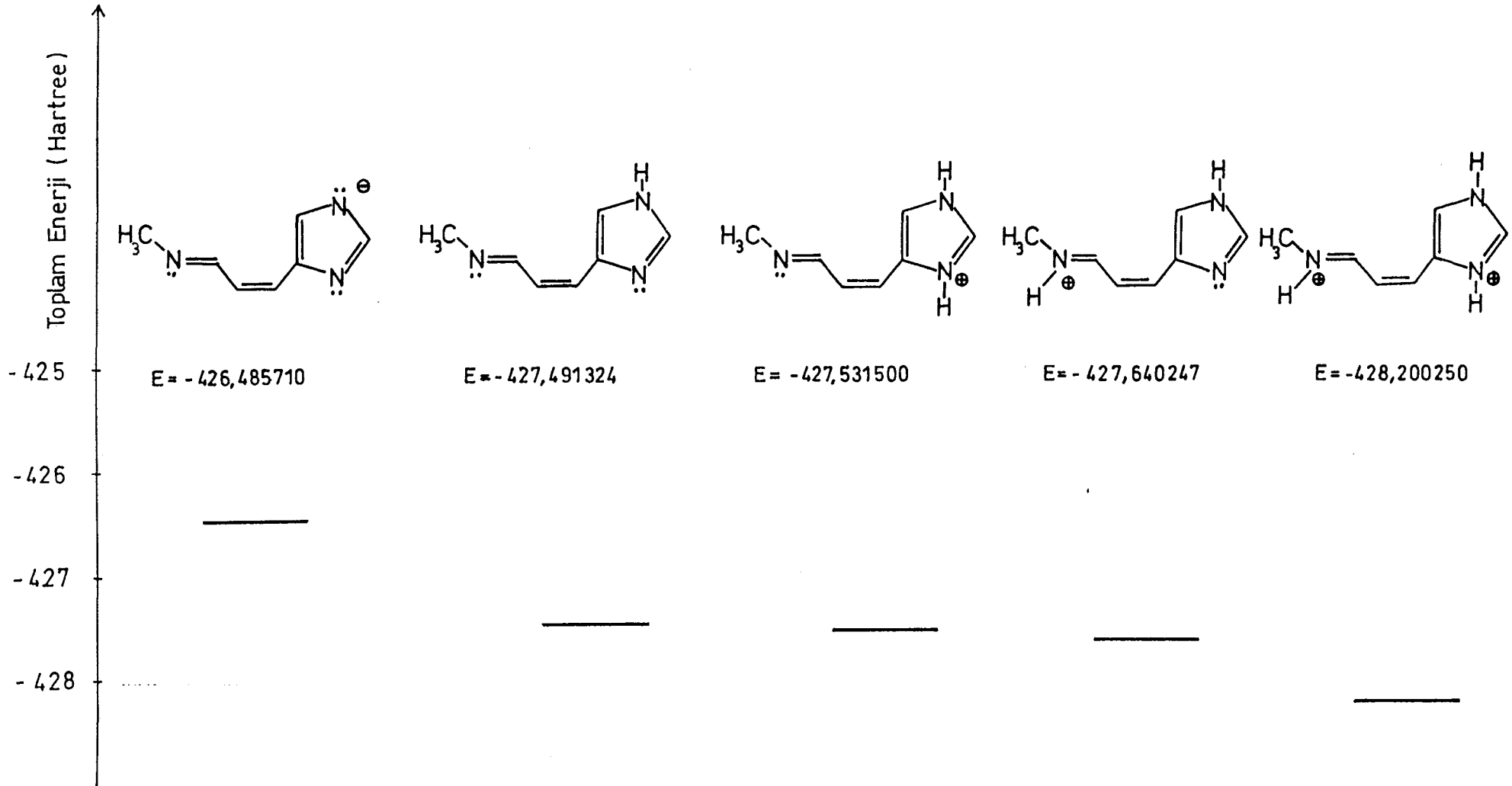


Bu hesaplamalarda önce model molekülün enerji değeri hesaplanmış ve sırası ile N(3) konumu protonlandığında ve N(6) konumu protonlandığında ayrı ayrı enerji değerleri hesaplanmıştır. Şekil 5.13 den de görüleceği gibi N(6) konumu protonlandığında bulunan enerji değeri, N(3) konumu protonlandığında bulunan enerji değerinden 69 kcal/mol daha azdır. Buradan enerji değeri daha düşük olan molekülün daha kararlı olacağı düşüncesi ile ilk protonlanmanın N(6) konumunda olduğu sonucuna varılabilir. Bu sonuç, literatürdeki (Khrstich, et al., 1970) U.V. çalışmalarından varılan sonuç ile uyumlu olup, ilk protonlanmanın kinolin halkasında olduğunu belirtmektedir.

Ayrıca Şekil 5.14 te görüldüğü gibi, model molekül üzerinde sırası ile proton verme halinde, N(3) protonlandığında, N(6) protonlandığında, N(3) ve N(6)'nın her ikisinin de protonlandığında enerji değerleri ayrı ayrı hesaplanarak tek bir grafikte toplanmıştır. Burada proton verme halinde enerji değerinin en yüksek, N(3) ve N(6)'nın protonlandığında bulunan enerji değerinin ise en düşük olduğu bulunmuştur.



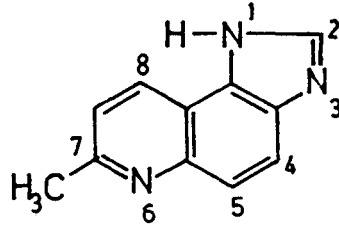
Şekil 5.13 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin için model molekülde protonlanma konumuna göre enerji farkı



Şekil 5.14 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin için model molekülde hesaplanan enerji değerleri

7-Metil-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için HMO yöntemi ile elektron yoğunlukları(q) hesaplanarak, deneysel olarak saptanan asitlik sabitleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Ayrıca proton alma merkezleri arasında elektron yoğunluğu fazla olan merkezin öncelik taşıyacağı düşünülerek proton alma merkezlerinin sıralaması saptanmaya çalışılmıştır. Ancak bu yöntemle saptanan birinci proton alma merkezi bazı türevlerde (I, II, VI ve VII no'lu moleküllerde) diğer yöntemlerle saptananlardan farklılık göstermiştir. Aşağıda proton alma ve verme ile ilgili azotlara ait elektron yoğunlukları verilmiştir (Bkz. Çizelge 5.12).

Çizelge 5.12 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevlerinde N atomlarındaki elektron yoğunlukları (q_N)



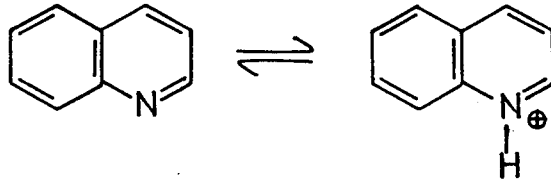
Molekül No	R(Süstitüent)	$q_{N(1)}$	$q_{N(3)}$	$q_{N(6)}$	$q_{N(R)}$
I	Hidrojen	1,7348	1,2457	0,9484	
II	Fenil	1,7529	1,1257	1,0650	
III	4-Metilfenil	1,6581	0,8167	0,9297	
IV	4-Metoksifenil	1,6622	0,8237	0,9282	
V	2-Piridil	1,0180	1,1970	1,2118	0,3459
VI	3-Piridil	1,7531	1,1236	1,0668	1,1565
VII	4-Piridil	1,7504	1,1490	1,0388	1,0731

Çizelge 5.12 deki elektron yoğunluklarına göre, III, IV ve V no'lu moleküllerde N(6) daki elektron yoğunluğu N(3) tekine göre fazla olduğundan N(6)'nın önce protonlanacağı düşünülebilir fakat diğer türevler için

aynı şey söylenemez. Literatürde (Katritzky, 1963) benzer olarak pirazol ve imidazol türevleri için yapılan elektron yoğunlukları ile reaktivite arasında bir korelasyon görülemediği belirtilmiştir. Bu nedenle burada da proton alma merkezlerinin sıralamasında elektron yoğunlukları esas alınmamıştır. Ancak diğer çalışmalar ile ilk protonlanma merkezi olarak belirtilen N(6)'nın elektron yoğunlukları ile asitlik sabitleri arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

Literatürde, bir heteroatoma bağlı protona ilişkin asit-baz dengesinin π -enerjideki değişmeyi kapsadığı ve bu enerji değişimlerinin de HMO yöntemi ile hesaplanabildiği ve deneysel olarak saptanan asitlik sabitleri ile hesaplanan π -enerji farklarına paralel olması beklendiği belirtilmiştir (Streitwieser, 1961).

Örneğin kinolin'in protonasyonunda π -enerji değişimi aşağıdaki şekilde yazılabilir. Burada ΔE_{π} ; π -enerji değişimini; q_N elektron

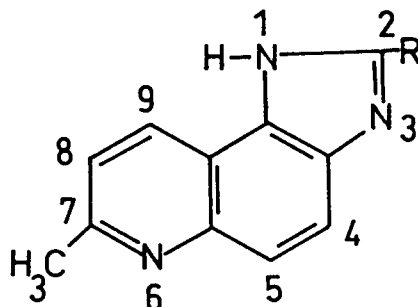


$$\Delta E_{\pi} \cong q_N (h_{N^+} - h_N) \beta$$

yoğunluğunu; h , Coulomb integralini, β rezonans integralini göstermektedir. Eşitlikten de anlaşılacağı gibi burada π -enerji değişimine etken olan q_N değeridir. Eğer q_N bir olsaydı böyle heterosiklik maddelerin hepsinin aynı bazikliğe sahip olması gerekirdi. Bu yaklaşımla, pK_a değerlerine karşı q_N değerleri çizildiğinde doğrusal bir korelasyon elde edilmelidir.

Bu bilgilerin ışığında, 7-metil-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için de böyle bir korelasyon araştırılmıştır. Çizelge 5.13'te proton alma ve verme ile ilgili pK_a değerleri ve elektron yoğunlukları verilmiştir.

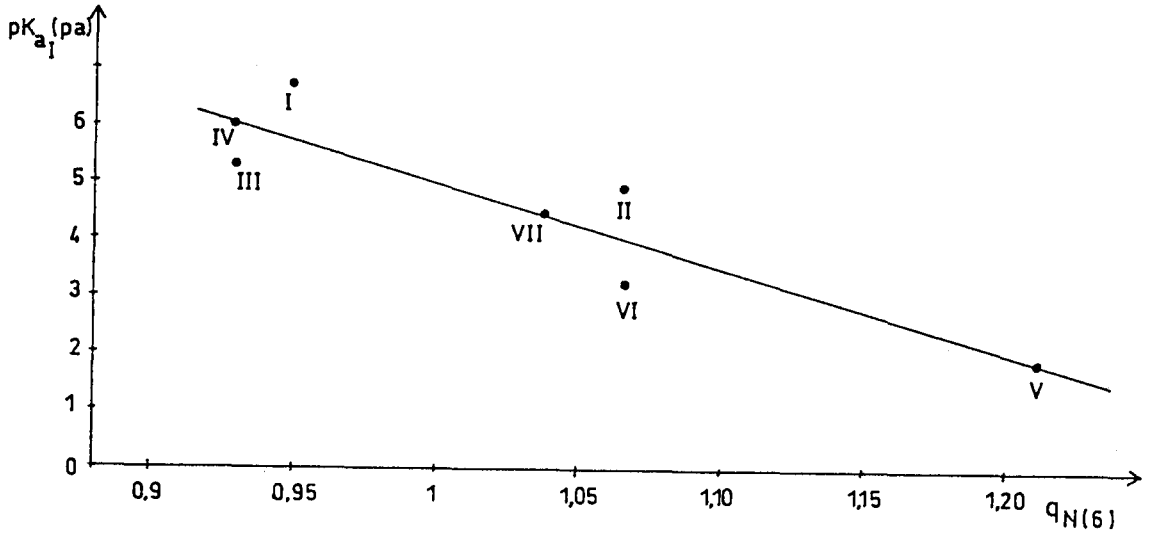
Çizelge 5.13 7-Metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için birinci proton alma ve verme ile ilgili merkezlerin elektron yoğunlukları (q_N) ve pK_a değerleri



Molekül No	R(Süstitüent)	$q_{N(6)}$	$pK_{aI}(pa)$	$q_{N(1)}$	$pK_a(pv)$
I	Hidrojen	0,9484	6,83	1,7348	11,17
II	Fenil	1,0649	4,97	1,7529	10,62
III	4-Metilfenil	0,9297	5,24	1,6581	11,43
IV	4-Metoksifenil	0,9282	6,05	1,6622	11,70
V	2-Piridil	1,2118	1,88	1,0180	10,17
VI	3-Piridil	1,0668	3,28	1,7531	10,31
VII	4-Piridil	1,0388	4,50	1,7504	9,88

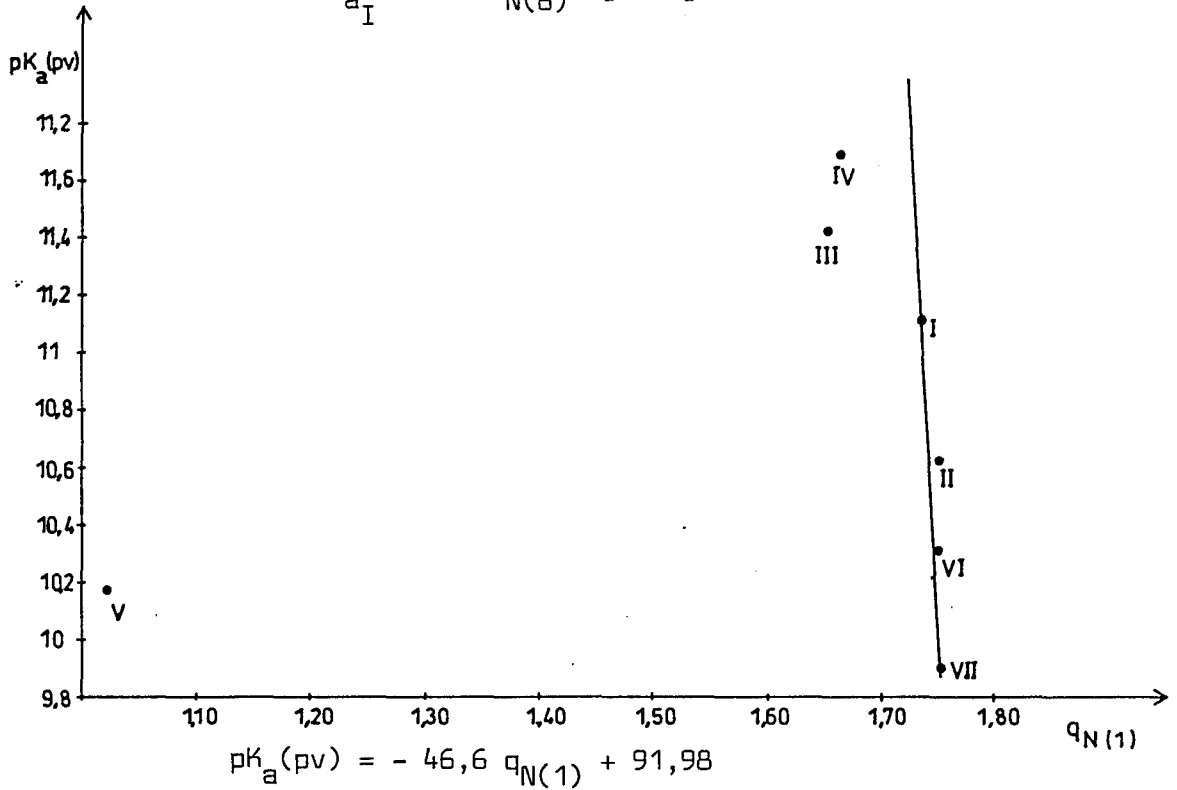
(pa): Proton verme, (pv): Proton verme

Şekil 5.15 'te birinci proton alma pK_a değerlerine karşı, kinolin halkasındaki azotun elektron yoğunluğu $q_{N(6)}$, çizilmiştir. Beklenildiği gibi doğrusal bir korelasyon elde edilmiştir.



$$pK_{a_I} (pa) = -14,7 q_{N(6)} + 19,76 \quad (\text{Kor. Katsayısı} = 0,999)$$

Şekil 5.15 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f]kinolin türevleri için $pK_{a_I} (pa) - q_{N(6)}$ grafiği



$$pK_a (pv) = -46,6 q_{N(1)} + 91,98$$

Şekil 5.16 2-Süstitüe-7-metil-1(3)H-imidazo [4,5-f] kinolin türevleri için $pK_a (pv) - q_{N(1)}$ grafiği

Şekil 5.16'da proton verme pK_a değerlerine karşı, imidazol halkasındaki $q_{N(1)}$ in elektron yoğunluğu çizilmiştir. Burada doğrusal bir korelasyon görülmekle beraber, V no'lu bileşik doğrudan epey saptmıştır. Bu sapmanın nedeni 2-konumundaki 2-piridil'in, N(1)deki hidrojenle intramoleküler hidrojen bağı yapma olasılığı olarak düşünülebilir.

Çalışmaların devamında, incelenen türevlerin X-ray analizleri ile geometri optimizasyonu yapılarak, semi-empirical yöntemlerle moleküllerin enerji değerlerinin hesaplanması, dipol momentlerinin belirlenerek hidrojen bağı yapma özellikleri üzerinde durulması düşünülmektedir.

Ayrıca söz konusu türevlerin nitrolama kinetikleri ve biyolojik aktiviteleri incelenebileceği gibi bu gruptan yeni türevler sentezlenerek, asitlik sabitleri ölçümleri, nitrolama kinetikleri ve yukarıda bahsedilen teorik hesaplar yapılabilir.

EK AÇIKLAMALAR

(EK - 1)

Bilgisayar Programı

```
1 PRINT"NOKTA SAYISIN GIRIN="; INPUT N
2 DIM X(N), Y(N)
3 FOR I=1 TO N
4 PRINT"X="; : INPUT X(I)
5 PRINT"Y="; : INPUT Y(I)
6 NEXT I
7 X1=0
8 X2=0
9 XY=0
10 Y1=0
11 Y2=0
12 FOR I=1 TO N
13 X1=X1+X(I)
14 X2=X2+X(I)^2
15 Y1=Y1+Y(I)
16 Y2=Y2+Y(I)^2
17 XY=XY+X(I)*Y(I)
18 NEXT I
19 P1=N*XY-X1*Y1
20 P2=SQR(N*X2-X1^2)
21 P3=SQR(N*Y2-Y1^2)
22 P=P2*P3
23 R=P1/P
24 PRINT"KORELASYON KATSAYISI";R
25 PRINT"Y=MX+N DOĞRUSU İSE 2 ENTER, Y=MX İSE 1 ENTER GIR"
26 INPUT Z
27 IF Z=1 THEN 29
28 IF Z=2 THEN 34
29 A1=XY/X2
30 A1=INT(A1*1000+.5)/1000
31 PRINT"ELDE EDİLEN DOĞRU DENKLEMİ"
32 PRINT"Y=";A1;"X"
33 END
34 D=N*X2-X1*X1
35 A0=(Y1*X2-XY*X1)/D
36 A1=(N*XY-X1*Y1)/D
37 A0=INT(A0*1000+.5)/1000
38 A1=INT(A1*1000+.5)/1000
40 IF A0 > 0 THEN GOTO 42
41 IF A0 < 0 THEN GOTO 44
42 PRINTY"Y=";A1;"X+"; A0
43 END
44 PRINTY"Y="; A1"X"; A0
45 END
```

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Abbasi, M.M., Nasr, M., Zoorob, H.H.: Base induced cyclization of some quinolines. Formation of fused nitrogen heterocyclic ring system. *Monatsh. Chem.* 111(4): 963-969, 1980.
2. Albert, A. and Serjeant : The determination of ionization constants. Chapman and Hall Ltd., London, 1971.
3. Alaimo, R.J., Spencer, C.F., Sheffer, J.B., Storrin, R.J., Hatton, C.J. and Kohls, R.E.: İmidazo [4,5-f]kinolines. 4. Synthesis and antihelminthic activity of a series of imidazo [4,5-f] quinolin-9-ols. *Journal of Medicinal Chemistry*, 21 : 298-300, 1978.
4. Arnett, E.M., Mach, G.W. *J.Amer. Chem. Soc.* 86: 2671 (1964)
5. Case, F.H. : The preparation of 2-sübstituted benzimidazole derivatives containing the feroin group. *J.Heterocycl. Chem.* 4(1): 157-159, 1967.
6. Cebe, M., ve Cebe , E.: Bazı Organik maddelerin HMO kuantum kimyasal yöntemiyle molekül sel yapılarının belirlenmesi , UV ve IR Spektroskopi sonuçlarıyla karşılaştırılması. E.Ü. Fen Fakültesi Dergisi, İzmir, 1977, s.353-373.
7. Chothia, D.S., Dike, S.Y., Engineer, A.B., Merchant, J.R.: Reaction of nitroanilines with acrylic acids. *Indian J. Chem. Soc* B.14 8(5) 323-325, 1976.
8. Clark, T. : A Handbook of computational chemistry. A Wiley-Interscience Publication John Wiley and Sons New York, 1985, pp 1-2.
9. Cookson, R.F., Nowotnik, D.P., Parfitt, R.T., Airey, J.E., Kende, A.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 2 : 201-204, 1976.
10. El-Anani, A., Jones, P.E. Katritzky, A.R. *J.Chem.Soc.(B)*, 2363, 1971.
11. Fischer, O. and Hess, W., *Ber.* 36 : 3967, 1903.
12. Fock, V. : Introduction of applied quantum chemistry, S.P.McGlynn, L.G. Vanquichkenborne, L.G., Kiroshita and D.G.Carol, Hold Rinehard and Winstone Inc., New York 1972. p.19.
13. Fries, K., Modrow, E., Racke, B., Weber, K.: Bicyclic compounds and their comparison with naphthalene III. *Ann.* 454: 121-324, 1927.
14. Gandino, M. and Katritzky, A.R.: Applications of proton resonance Spectroscopy to structural problems. XXXV. Cyanine dyes derived from imidazolo [4,5-f] quinoline. *Ann.Chim.(Rome)* 60(6): 462-465, 1970.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

15. Geneste, P., Kamenka, J.M., Vidal, Y., Fauguet, J.P., Morel, E., Muller P., Warolin, C.: Studies on the imidazo [4,5,1-jk] [1,4] benzodiazepine and imidazo [1,5,4-ef] [1,5] benzodiazepine series. *Eur.J.Med.Chem.-Chim Ther.* 13(1): 53-59, 1978.
16. Hammett, L.P., Deyrup, A.J. *J.Amer. Chem.Soc.* 54 : 2721, 4239, 1932.
17. Hammett, L.P.: *Physical Organic Chemistry*. Mc Graw-Hill Book Co. Inc. New York, N.Y., 1940.
18. Harris J.M. and Wamser, C.c.: *Fundamental of Organic Mechanisms*, John Wiley and Sound New York, 1976. a:pp.10 b:pp.35-37.
19. Hennig, H., Tauchnitz, J.: Coordination tendency of acidic amino groups X. Simple preparation of the amphoteric ligand system 3(1)H-imidazo [4,5-h] quinoline from 5-nitro-7,8 diamino-quinoline. *J.Prakt. Chem.* 312(6): 1191-1193, 1970.
20. Hennig, H., Tauchnita, J., Guertler, O., Hoffmann, H., Schindler, W.: Coordination tendency of acidic amino groups. XVI. Electrochemical determination of redox behaviour of some 3(1)H-imidazo [4,5-h] quinolines. *J.Prakt. Chem.* 313(4): 781-784, 1971.
21. Hennig, H., Tauchnita, J., Koehler, G., Schindler, W.: Chelate-forming dye couplers III. Synthesis and properties of blue-green couplers with imidazo [4,5-h] quinoline as the complex-forming group. *J. Prakt. Chem.* 317(5): 853-860, 1975.
22. Hennig, H., Tauchnitz, J., Witmann, B., Schindler, W.: Chelate-forming color couplers. Synthesis and properties of yellow couplers with imidazoquinoline as the complex-forming group. *Z.Chem.* 15(3): 113-114, 1975.
23. Hiroshi, Y., Hiroshi, E., Takao, S.: Studies on quinoline and isoquinoline derivatives IV. Reaction quinoline and isoquinoline N-oxides with 3-aminocrotonitrile and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 27(4): 1004-1008, 1979.
24. Holme, J.A., Hongslo, J.K., Soederlund, E., Brunborg, G., Christensen, T., Alexander, J., Dybing, E.: *Mutat.Res.* 187(4): 181-190, 1987.
25. Horst, H., Tauchnit, J., Wittmann, B., Schindler, W.: Chelate-forming color couplers. 2. Synthesis and properties of yellow couplers with imidazoquinoline as the complex-forming group. 2. *Chem.* 15(3): 113-114, 1975.
26. Huisgen, R. *Annalen*, 559 : 101, 1948.
27. Ishiwata, S., Shiokawa, S.: Syntheses of benzimidazoles and related compounds. II. Syntheses of 3H-imidazo [4,5-f] and 1H-imidazo [5,4-g] quinolines. *Chem.Pharm. Bull.* 17(12): 2455-2460, 1969.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

28. Ishiwata, S., Shiokawa, Y.: Synthesis of benzimidazoles and its related compounds. Synthesis of benzimidazoles and 7-substituted 1(3)H-imidazo [4,5-f] quinolines. Chem.Pharm.Bull., 17(6): 1153-1157, 1968.
29. Jaffe, H.H., Chem. Rev. 53: 191, 1953.
30. Jaffe, H.H., Jones, H.L.: Advanced in Heterocyclic Chemistry. Ed. A.R. Katritzky, Academic Press, 1964. 3 .
31. Johnson, C.D., Katritzky, A.R., Ridgewell, B.J., Shakir, N. and White, A.M. Tetrahedron, 21: 1055, 1965.
32. Johnson, C.D.: The Hammett Equation. Cambridge University Press, 1973.
33. Kamel, M., Sherif, S., Issa R.M.: Triazolo-and imidazo [4,5-f] quinolines, Tetrahedron, 29(1):221-225, 1973.
34. Kasai, H., Nishimura, S., Wakabayashi, K., Nagao, M., Sugimura, T.: Chemical Synthesis of 2-Amino-3-methyl imidazo [4,5-f] quinoline, a Potent Mutagen Isolated from Broiled Fish. Proc.Japan Acad., 56(8): 382-384, 1980.
35. Katritzky, A.R., Waring, A.J., Yates, K. Tetrahedron 19: 465, 1963.
36. Katritzky, A.R.: Physical methods in heterocyclic chemistry. Academic Press, New York and London, 1963. 1: 140-141.
37. Khristich, B.I., Simonov, A.M.: Conversions of imidazole ring systems VI. Properties of haphth 1,2-d imidazol and imidazo [4,5-f] quinoline derivatives. Khim Geterotsikl. Soedin. 4: 611-613, 1966.
38. Khristich, B.I., Knyazhanski, M.I., Osipov, O.A., Asmaev, O.T. and Simonov, A.M.: Imidazo [4,5-f] quinoline II. U.V. absorbtion and luminescence of imidazo [4,5-f] quinoline and its quaternary salts. Khim. Geterotsikl. Soedin. 2 : 234-237., 1970.
39. Khristich, B.I., Kruchinin, V.A., Pozharskii, A.F., Simonov, A.M.: Effect of aza group basicity on nucleophilic substitution reactions in imidazo [4,5-f] quinolines. Khim. Geterotsikl. soedin., 7(6): 814-817, 1971.
40. Kremer, W.B., Laszlo, J.: Comparison of biochemical effects of isopropylidene azastreptonigrin (NSC.62709) with streptonigrin (NSC-45383): Cancer Chemother. Rep. 51(n): 19-24, 1967.
41. Lebensted, E., Schunack, W.: Structure-activating relationship of histamine analogs. 6. İmidazo [4,5-f] quinolines and 5-amino 4,5, 6,7- tetrahydro benzimidazol. Arch. Pharm. 307(11): 894-896, 1974.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

42. Lebensted, E., Schunack, W.: Structure-activity relations of histamine analogs, Imidazo [4,5-g] quinolines. Arch. Pharm., 308(12): 977-980, 1975.
43. Mc Glynn: Introduction to applied quantum chemistry, S.P. McGlynn, L.G. Vanquickborne, M.Kiroshita and P.G. Carol, Hold Rinehard and Winstone Inc. NewYork 1972. A 16-18: p.97-98.
44. Mertel, H.E.: in "Pyridine and derivatives" Part 2, Klingsberg E., Ed., Wiley-Interscience. NewYork, 1961, Chap.6, p.345.
45. Mingos, D.M.P.: Recent developments in theoretical organometallic chemistry. Advance in organa metallic chemistry, F.G.A. Stone and R. West (Eds.) Academic Press, NewYork, 1977. 15: 1-51.
46. Narang, K.S. and Ray, J.N.: Chemotherapy (antimalarials). I.Derivative of glyoxalinoquinoline. J.Chem.Soc., 976-80, 1931.
47. Nistimura, S. and Yamaizumi, Z.: Analysis of novel potent mutagens produced by broiling foods by gas chromatography mass spectrometry. Shitsuryn Bunseki, 29(2): 151-60, 1981.
48. Norman, R.O.C.: Principles of Organic Synthesis. Chapman and Hall. NewYork, 1978. pp.680-681.
49. Oskay, E.: Organik kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1983, s 469-471.
50. Öğretir, C. and Demirayak, Ş.,: Benzimidazol studies IV. Chimica Acta Turcica, 14: 199-211, 1986.
51. Paquette, L.: Principles of modern heterocyclic chemistry. W.A. Benjamin, Inc., NewYork, 1968, pp. 274-277.
52. Phillips, M.A.; J.Chem.Soc., 2393, 1928.
53. Porai-Koshist B.A. and Kharkharova G.M.: Synthesis and properties of some derivatives of benzimidazole. Reaction of o-phenylene - diamine with some carboxylic acids. Zhur. Obsheei Khim. 25 : 2138-43, 1955.
54. Pozharskii F.T., Oleinikova, L.Y.: Synthesis and reactions of 2-(2-furyl) and 2- B-(2-furyl)vinyl imidazolo [4,5-f] quinolines Khim. Geterotsikl Soedin. 4:440-442, 1973.
55. Preston, P.N., Chem. Rev., 74: 279, 1974.
56. Reddy, R.P. and Veeranagarah: A facile synthesis of 2-substituted imidazo [4,5-f] kinolines. Indian Journal of Chemistry, 23B : 673-674, 1984.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

57. Rochester, C.H.: Acidity Functions. Academic Press, London, 1970.
58. Rowland, I.R., Mallett, A.K., Cole, C.B., Fuller, R.: Mutagen activation by hepatic fractions from conventional germfree and mono-associated rats. Arch. Toxicol. Suppl. 11: 261-263, 1967.
59. Schellhammer, C.W, Peterson S., Domagk, G.: Quinone derivatives. U.S. Patent 3,084, 165; Chem. Abstr., 59: 13956, 1963.
60. Schilt, A.A., Kluge, K.R.: New chromogens of the ferroin type.III. Some 2-substituted benzimidazole derivatives. Talanta, 15(10): 1055-1058, 1968.
61. Simonov, A.M., Kristich, B.I., Poludnenko, V.G.: Conversions in imidazo [4,5-f] quinoline series. I. Action of methylating agents on imidazo 4,5-f quinoline and its 3-substituted derivatives. Khim.Geterotsikl. Sedin. 5: 927-930, 1967.
62. Slater, J.C.: Introduction to applied quantum chemistry. S.P Mc Glynn, L.G. Varquickborne, M.Krochita and D.G.Carol, Hold Rinehard and Winstone Inc., NewYork 1972, p.19.
63. Snyder, H.R., Spencer, C.F. Freedman, R.: Imidazo [4,5-f] quinolines III: Antibacterial 7-Methyl-9-(substituted arylamino) imidazo [4,5-f] quinolines. Journal of Pharmaceutical Sciences, 66 : 1204-1206, 1976.
64. Snyder, H.R., Spencer, C.F., Freedman, R.: Imidazo [4,5-f] quinolines. III. Antibacterial 7-methyl-9-(substituted arylamino) imidazo quinolines. J.Pharm. Sci. 66(8): 1204-1206, 1977.
65. Spencer, C.F., Snyder, H.R., Alaimo, R.J.: 9-Chloro-(or hydroxy)-2 and/or 7-substituted-imidazo [4,5-f] quinolines (1). J. of Heterocycl. Chem., 12: 1319-1321, 1975.
66. Spencer, C.F., Snyder, H.R.: U.S. Patent 3,947, 434; Chem.Abstr. 85: 33014, 1976.
67. Sterba, V., Arient, J. and Navratil, F., Collection Czech. Chem. Commun, 31 : 113, 1966.
68. Streitwieser, A.: Molecular orbital theory for organic chemist. John Wiley and Sons, Inc. NewYork-london, 1961, pp.419-424.
69. Subba Rao N.V. and Ratnam C.V.: Studies in the formation of heterocyclic rings containing nitrogen. VII. Condensation of 4-nitro-o-phenylenediamine with aromatic aldehydes. Proc. Indian Acad. Sci. 49 A: 193-9, 1959.
70. Swain, G.G., Lupton, E.C. J.: J.Amer.Chem.Soc.90: 4328, 1968.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

71. Takuzo H. and Masataka I.: Acidic properties of benzimidazoles and substituents effects. I. correlation between acid dissociations and hydrogen bondings of some benzimidazoles. Chem. Pharm.Bull. 22: 1023-1927, 1974.
72. Turesky, R.J., Skipper, P.L., Tannenbaum, J.R., Coles, B., Ketterer, B.: Sulfamate formation is a major route for detoxification of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in the rat. Carcinogenesis 7(9): 1483-1485, 1986.
73. Weidenhagen, R., Weeden, U.: İmidazoles. VII. New imidazolo compounds of the heterocyclic series. Ber. 71B: 2347-2360, 1938.
74. Wiberg, K.B.: Physical organic chemistry, John Wiley and sound, NewYork, 1963, a: pp 42-49, b: pp.11-117.
75. Wright, W.B.: Central nervous system depressants. II.2-Amino-alkyl-3,3a,4,5-tetrahydroimidazo [1,5-a] quinolin-1(2H)-ones. J.Med.Chem. 11(6): 1161-1164, 1968.
76. Yates, K., Clelland, R.A., J.Amer.Chem.Soc.89: 2686, 1967.