

2-ASETİLAMİNO-6-BENZOİL-4-KLOROFENOL KRİSTALİNİN YARI DENEYSEL MOLEKÜLER ORBİTAL YÖNTEMLER (PM3, AM1, MNDO) İLE MOLEKÜLER ŞEKİLLENİM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Fatma BAYSEN

Gazi Üniversitesi, Kırşehir Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü, Kırşehir/TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 11.11.2004

Yayına Kabul Tarihi: 30.12.2004

ÖZET

Bu çalışmada; analjezik ve antiinflamatuar ilaçların yapımında kullanılan ve kristal yapısı x-ışını kırınım yöntemi ile çözülen 2-asetilamino-6-benzoil-4-klorofenol ($C_{15}H_{12}NO_3Cl$) kristaline, HyperChem paket programında bulunan yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerden PM3 (Parametric Model 3), AM1 (Austin Model 1) ve MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) yöntemleri kullanılarak geometri optimizasyonu yapıldı. Geometri optimizasyonu ile moleküllerin minimum enerjiye sahip geometrik parametreleri elde edildi. Teorik olarak elde edilen bu parametreler, deneysel olarak elde edilen x-ışını kırınım değerleri ile karşılaştırıldı. Bunun sonucunda $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ kristalinde bağ uzunluk ve bağ açılarında AM1 yönteminin deneysel x-ışını kırınım sonuçları ile daha uyumlu olduğu görüldü. Moleküler yapının PM3, AM1 ve MNDO yöntemlerine göre geometri optimizasyonu sonucu, ilgili enerji değerleri hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: X-ışını Kırınım Yöntemi, Yarı Deneysel Moleküler Orbital Yöntemler, PM3, AM1, MNDO, Asetilamino, Benzoil, Klorofenol

INVESTIGATING THE MOLECULAR FORMATION PROPERTIES OF 2-ACETYLAMINO-6-BENZOYL-4-CHLOROPHENOL USING THE SEMI EMPIRICAL MOLECULAR ORBITAL METHODS (PM3, AM1, MNDO)

ABSTRACT

In this study in order to the geometry optimization of the 2-acetyl amino-6-benzoyl-4-chlorophenol crystal, which is used for forming analgesic and antiinflamatuar medicine and of which crystal structure was determined using x-ray diffraction method, PM3, AM1 and MNDO semi empirical molecular orbital methods found in the HyperChem program were used. By the geometry optimization geometric parameters of the molecules having the minimum energy were found. These values which were theoretically obtained were compared with the empirical values obtained by x-ray diffraction method. These results showed that for the $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ crystal, both in bond lengths and angles AM1 method was found to be consistent with the empirical x-ray diffraction data. By geometry optimization using PM3, AM1 and MNDO methods relevant energy values of the molecular structures were calculated.

Key Words: X-Ray Diffraction Method, Semi Empirical Molecular Orbital Methods, PM3, AM1, MNDO Acetyl amino, Benzoyl, Chlorophenol

1. GİRİŞ

Kristal, atom veya atom gruplarından oluşan yapısal bir desenin o kristale ait simetri işlemcileri ile üç boyutta tekrarı sonucu oluşan düzenli bir yapıdır. Bu periyodik düzen, x-ışınının kristal tarafından belirli doğrultularda saçılmasına sebep olur. Saçılan ışınlar arasında belirli faz farkları vardır ki, bunlar elektronların birim hücre içerisindeki dizilişlerine bağlıdır. Birim hücre; kristalin tüm özelliklerini aynen taşıyan en küçük yapı taşıdır.

Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda sentezlenen, analjezik (ağrı kesici) ve antienflamatuvar (iltihap giderici) ilaçların yapımında kullanılan ve kristal yapısı x-ışını kırınım metodu ile çözülen (Baysen, et al., 2004: 418), 2-asetilamino-6-benzoil-4-klorofenol ($C_{15}H_{12}NO_3Cl$) kristalinin moleküler şekillenim özellikleri, yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerden PM3, AM1 ve MNDO yöntemleri kullanılarak incelenmiştir.

Analjezik, ağrı kesici anlamına gelmekte olup, antaljik olarak da kullanılmaktadır. Antienflamatuvar terimi ise, iltihap gideren ilaçlar için kullanılmaktadır. İltihap organizmaya yapılan fiziksel, kimyasal ya da biyolojik (bakteri, asalak ya da virüs) herhangi

bir saldırıya karşı dokuların gösterdiği bir tepkidir. Bu durum, kullanılmakta olan iltihap giderici maddelerin, sayıca çokluğunu ve çeşitliliğini açıkladığı gibi, bunların etki mekanizmaları arasındaki farklılıkları da açıklar.

Ağrı kesici, iltihap giderici ilaçların insan sağlığı üzerinde tıpta büyük öneme sahip olması, bu çalışmanın yapılma nedenlerinden başlıcasıdır.

Herhangi bir molekülün fiziksel veya kimyasal özelliklerinin belirlenebilmesi için yapılan deneysel çalışmalar hem uzun zaman gerektirmekte, hem de zor ve pahalı olmaktadır. Bu nedenle bazı deneysel verilerden yararlanarak teorik hesaplar yapılır ve moleküle ait fiziksel ve kimyasal özellikler yaklaşık olarak belirlenebilir. Bu çalışmada da böyle bir yol izlenmiştir.

2. YÖNTEM VE BULGULAR

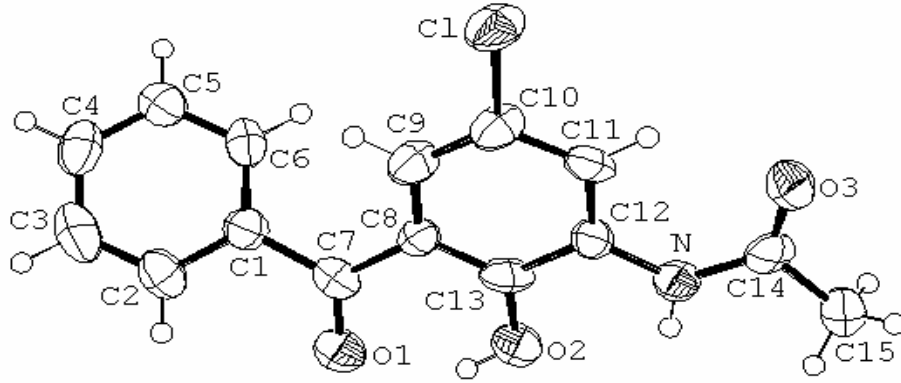
X-ışını kırınım metodu ile kristal yapısı çözülen (Baysen, et al., 2004: 418) ve kimyasal formülü $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ olan 2-asetilamino -6-benzoil-4-klorofenol kristaline ait şiddet verileri, Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü x-ışını laboratuvarındaki otomatik CAD-4 difraktometresinde toplandı (Enraf-Nonius, 1993). Toplanan verilere Lorentz ve polarizasyon düzeltmeleri yapıldıktan sonra ψ -scan yöntemi ile ampirik soğurma düzeltmesi uygulandı. Kristal yapılar SHELXS-97 programı (Sheldrick, 1997) kullanılarak direkt yöntemlerle çözüldü ve SHELXL-97 programı (Sheldrick, 1997) ile full-matrix en küçük kareler yöntemi kullanılarak artırıldı.

Kristale ait deneysel sonuçlar Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. (C₁₅H₁₂NO₃Cl) Kristaline Ait Deneysel Sonuçlar

Kristalin rengi/ şekli	Sarı / iğnemsiz
Kristal Boyutları (mm)	0,15x0,18x0,48
Formül Ağırlığı (a.k.b)	289,71
Kristal Sistemi	Ortorombik
Uzay Grubu	Pc2 ₁ b
Sıcaklık (° K)	293
a (Å)	4,536(6)
b (Å)	9,453(1)
c (Å)	31,649(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Birim Hücre Hacmi (Å ³)	1357,0(3)
Birim Hücredeki Molekül Sayısı Z	4
Yoğunluk (g/cm ³)	1,418
Lineer Soğurma Katsayısı μ (mm ⁻¹)	0,287
F(000)	600
Tarama Alanı θ (°)	2,57-31,42
Kullanılan Radyasyon MoK α Dalgaboyu (Å)	0,71073
Öçülen Yansıma Sayısı	917
Kullanılan Yansıma Sayısı $I > 2\sigma(I)$	459
Aritılan Parametre Sayısı	184
Öçümler	Enraf-Nonius CAD-4 Difraktometresi
Difraktometre Tarama Tipi	$\omega/2\theta$
Yapı Çözümü- Program	Direkt Yöntemler-SHELXS-97
Aritım- Program	En Küçük Kareler Yöntemi-SHELXL-97
Hidrojen Atomlarının Bulunması	Geometrik Hesap
R	0,0350
wR	0,0791
GooF	0,958
$(\Delta/\sigma)_{\max}$	0,039
$\Delta\rho_{\max}$ (eÅ ⁻³)	0,190
$\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	-0,158

Şekil 1. $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ Kristalinin ORTEP Çizimi. Termal Elipsoitler %50 Olasılıkla Çizilmiştir.



Kristalin molekül çizimi ORTEP-III (Farrugia, 1997) çizim programı ile yapıldı. Kristalin molekül şekli Şekil 1.'de verilmiştir. Kristal yapısı çözülen $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ kristalinin; bu çalışmada, yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerden PM3, AM1 ve MNDO yöntemleri kullanılarak moleküler şekillenim özellikleri incelendi. Sınırlandırılmış Hartree-Fock (RHF) içeren PM3, AM1, MNDO yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri kullanılarak moleküler yapıya geometri optimizasyonu yapıldı. Geometrik optimizasyonla moleküler yapıların minimum enerjili geometrisi HyperChem 6,03

demo program paketi (HyperChem Demo Release,1999) kullanılarak elde edildi. Tüm geometrik parametreler kristalografik sonuçlardan başlayarak optimize edildi. Minimum enerjili durumda yapıların geometrik parametreleri (bağ uzunlukları, bağ açıları, torsiyon açıları) incelendi. Moleküler yapının teorik olarak elde edilen geometrik parametreleri, deneysel olarak elde edilen x-ışını kırınım değerleri ile karşılaştırıldı. Deneysel verilere karşılık gelen teorik verilerin değerleri Tablo 2. ile Tablo 4. arasında verilmiştir.

Tablo 2. $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ Kristalinin Deneysel ve Teorik Olarak Elde Edilen Bağ Uzunlukları (Å)

	X-IŞINI	PM3	AM1	MNDO
CI-C10	1,740	1,687	1,701	1,751
O3-C14	1,219	1,225	1,244	1,227
C13-O2	1,353	1,359	1,373	1,353
C13-C8	1,395	1,410	1,404	1,428
C13-C12	1,404	1,423	1,438	1,441
C2-C1	1,384	1,395	1,402	1,415
C2-C3	1,389	1,391	1,394	1,406
C12-C11	1,379	1,393	1,403	1,408
C12-N	1,408	1,439	1,403	1,428
C7-O1	1,225	1,227	1,242	1,228
C7-C8	1,462	1,484	1,479	1,509
C7-C1	1,501	1,491	1,479	1,506
N-C14	1,380	1,425	1,390	1,422
C5-C4	1,374	1,391	1,395	1,406
C5-C6	1,383	1,390	1,394	1,406
C8-C9	1,405	1,400	1,404	1,417
C11-C10	1,412	1,395	1,400	1,409
C14-C15	1,500	1,508	1,512	1,525
C9-C10	1,360	1,384	1,388	1,400
C4-C3	1,385	1,391	1,395	1,406
C1-C6	1,402	1,396	1,400	1,413

Tablo 3. $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ Kristalinin Deneysel ve Teorik Olarak Elde Edilen Bağ Açılıları (°)

	X-IŞINI	PM3	AM1	MNDO
O2-C13-C8	123,0	123,1	123,6	124,7
O2-C13-C12	115,2	116,7	115,5	115,2
C8-C13-C12	121,6	120,1	120,8	120,1
C1-C2-C3	120,6	119,7	120,0	120,6
C11-C12-C13	118,9	119,3	118,2	120,0
C11-C12-N	123,8	120,6	122,8	117,6
C13-C12-N	117,3	120,0	119,0	122,4
O1-C7-C8	121,8	120,6	121,5	120,7
O1-C7-C1	118,4	120,3	120,7	120,8
C8-C7-C1	119,8	119,1	117,8	118,5
C14-N-C12	126,4	123,4	127,1	123,6
C4-C5-C6	120,7	120,1	120,2	120,3
C13-C8-C9	119,0	119,1	119,4	118,4
C13-C8-C7	118,2	120,6	121,8	123,7
C9-C8-C7	122,8	120,2	118,7	117,8
C12-C11-C10	118,7	119,8	120,2	119,1
O3-C14-N	123,0	120,3	123,0	119,5
O3-C14-C15	122,6	123,2	121,1	124,4
N-C14-C15	114,3	116,5	115,9	116,0
C10-C9-C8	118,7	120,1	120,0	120,8
C5-C4-C3	120,4	120,0	120,0	119,7
C4-C3-C2	119,4	120,2	120,1	120,2
C2-C1-C6	119,4	120,1	119,7	118,8
C2-C1-C7	118,7	119,9	118,9	120,2
C6-C1-C7	121,3	119,9	121,3	121,1
C5-C6-C1	119,4	119,8	120,0	120,5
C9-C10-C11	122,9	121,4	121,5	121,5
C9-C10-C1	119,8	119,5	119,6	119,4
C11-C10-C1	117,3	119,1	119,0	119,1

Tablo 4. $C_{15}H_{12}NO_3Cl$ Kristalinin Deneysel Ve Teorik Olarak Elde Edilen Torsiyon Açılımları (°)

	X-IŞINI	PM3	AM1	MNDO
O2-C13-C12-C11	-179,5	-179,7	179,5	178,5
C8-C13-C12-C11	3,8	1,2	1,6	-1,2
O2-C13-C12-N	-1,2	-2,6	0,4	-3,5
C8-C13-C12-N	-178,0	178,3	-177,6	176,8
C11-C12-N-C14	-5,1	-17,6	16,4	-95,4
C13-C12-N-C14	176,7	165,4	-164,5	86,6
O2-C13-C8-C9	178,5	179,2	180,0	-179,0
C12-C13-C8-C9	-5,0	-1,7	-2,3	0,7
O2-C13-C8-C7	2,1	-0,4	2,0	3,0
C12-C13-C8-C7	178,6	178,7	179,8	-177,4
O1-C7-C8-C13	13,7	7,8	29,2	54,8
C1-C7-C8-C13	-164,3	-171,5	-151,3	-126,5
O1-C7-C8-C9	-162,6	-171,8	-148,7	-123,3
C1-C7-C8-C9	19,5	8,9	30,8	55,4
C13-C12-C11-C10	-0,4	-0,1	0,1	1,0
N-C12-C11-C10	-178,5	-177,1	179,2	-177,1
C12-N-C14-O3	-1,0	20,2	-5,6	14,1
C12-N-C14-C15	179,2	-162,6	175,9	-170,0
C13-C8-C9-C10	2,8	1,2	1,3	0,1
C7-C8-C9-C10	179,0	-179,2	179,3	178,2
C6-C5-C4-C3	0,1	-0,1	-0,5	-0,4
C5-C4-C3-C2	-0,6	-0,2	-0,1	0,2
C1-C2-C3-C4	1,2	0,4	0,9	0,5
C3-C2-C1-C6	-1,4	-0,4	-1,0	-0,8
C3-C2-C1-C7	-172,9	-178,1	-179,1	-180,0
O1-C7-C1-C2	36,6	62,0	34,7	63,4
C8-C7-C1-C2	-145,4	-118,7	-144,9	-115,3
O1-C7-C1-C6	-134,8	-115,7	-143,4	-115,7
C8-C7-C1-C6	43,2	63,6	37,1	65,6
C4-C5-C6-C1	-0,3	0,2	0,4	0,0
C2-C1-C6-C5	0,9	0,1	0,4	0,6
C7-C1-C6-C5	172,3	177,8	178,4	179,7
C8-C9-C10-C11	0,5	-0,1	0,3	-0,3
C8-C9-C10-C1	179,4	179,7	-180,0	-180,0
C12-C11-C10-C9	-1,7	-0,5	-1,0	-0,2
C12-C11-C10-C1	179,4	179,8	179,2	179,3

Moleküler yapının PM3, AM1 ve MNDO yöntemlerine göre geometri optimizasyonu

sonucu bulunan enerji değerleri Tablo 5.'de verilmiştir.

Tablo 5. C₁₅H₁₂NO₃Cl Kristaline Ait Enerji Değerleri

	PM3	AM1	MNDO
Toplam Enerji (kcal/mol)	-76602,9	-83643,6	-83367,6
Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	-3588,1	-3578,2	-3584,0
İzole Atomik Enerji (kcal/mol)	-73014,8	-80065,4	-79783,6
Elektronik Enerji (kcal/mol)	-494036,1	-504555,3	-502700,7
Kor-kor İtme Enerjisi (kcal/mol)	417433,1	420911,6	419333,1
Oluşma Isı Enerjisi (kcal/mol)	-78,9	-68,9	-74,7

3. SONUÇ ve TARTIŞMA

C₁₅H₁₂NO₃Cl molekülünün, yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerden PM3, AM1 ve MNDO yöntemleri kullanılarak moleküler şekillenim özelliklerinin incelenmesi sonucu Tablo 2. ile Tablo 4. arasındaki değerlere bakıldığında AM1 yöntemine göre bulunan bağ uzunluk (CC (korelasyon katsayısı)=0,9908) ve bağ açılarının (CC (korelasyon katsayısı)=0,8265), deneysel x-ışını kırınımı sonuçları ile daha uyumlu olduğu görülmektedir.

Moleküler yapının PM3, AM1 ve MNDO yöntemlerine göre geometri optimizasyonu sonucu bulunan enerji değerlerine bakıldığında her üç yöntemde de oluşma ısı enerjisinin negatif değer aldığı görülmektedir. Oluşma ısı enerjisi negatif değerler aldığında, bu bileşiklerin elde edileceği kimyasal reaksiyonlar ekzotermik, pozitif değerler aldığında endotermik reaksiyonlar olarak adlandırılır. O halde C₁₅H₁₂NO₃Cl kristalinin eldesi ekzotermik reaksiyonlarla gerçekleşmiştir. Yani dışarıya ısı enerjisi verilmiştir. Açığa çıkan ısı ne kadar büyükse, o bileşiğin sentezi o kadar kolay olur.

4. KAYNAKLAR

- Baysen, F., Yağbasan, R., Kendi, E., Aslantaş, M., Ökçelik, B., Nacak Baytaş, S. and Baysen, E., 2004, *Crystal Structure of 2-Acetylamino-6-Benzoyl-4 Chlorophenol*, 35th Course of the International School of Crystallography–Diversity amidst Similarity: A Multidisciplinary Approach to Polymorphs, Solvates and Phase Relationships, 418, Erice-Italy.
- Enraf-Nonius, 1993, *CAD-4 Express Software Version 1.1 Enraf Nonius*, Delft, The Netherlands,.
- Farrugia, L.J., 1997, *ORTEP-III For Windows, Version 1.01 Beta*, University of Glasgow, Scotland U.K..
- HyperChem Demo Release 6.03 for Windows*, 1999, Hypercube Inc., U.S.A.
- Sheldrick, G.M., 1997, *SHELXS-97 Program for The Solution of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G.M., 1997, *SHELXL-97 A Program for The Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany.

