

Received: November 2018

Accepted: December 2018

**SENTEZLENMİŞ BAZI İLAÇ ETKEN MOLEKÜLLERİNİN ASİTLİK
SABİTLERİNİN TEORİK OLARAK İNCELENMESİ****Zeynep TURHAN IRAK*, Cemil ÖĞRETİR**¹ Iğdır Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği, Iğdır, Türkiye

*zeynepsilanturhan@hotmail.com

ÖZET

Çalışmada ketoprofen (1) ve etodolak (2) ilaç etken maddelerinin teorik olarak PA (proton affinitesi) ve pK_a 'larının (asitlik sabitleri) bulunması amaçlanmıştır. Sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin veri hesaplamalarında CACHE 6.1 paket programı ve AM1, PM3, PM5 ve MNDO yöntemleri kullanılmıştır. Yapılan gaz ve sıvı fazı çalışmalarında sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin nötr, olası proton alma ve proton verme modellerinin termodinamik hesapları yapılmıştır. Moleküllerin asitlik–bazlıkları ve nükleofilik–elektrofilik karakterleri ile aktiviteleri, girdiği reaksiyon tipleri arasında çok yakın bir ilişki olduğu için sözü edilen fiziksel parametre ve analitik sabitlerinin teorik incelemesinin önemli olduğu çalışılan moleküller detaylı bir şekilde incelenmiştir. Kullanılan yöntemler ile elde edilen proton affinite, nükleofiliklik ve asitlik sabitleri değerleri arasındaki paralellik elde edilen sonuçların güvenli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Teorik kimya, asitlik sabitleri, asetik asit, indolasetik asit, ilaç maddeleri

**THEORETICAL INVESTIGATION OF ACIDITY CONSTANTS OF SOME
SYNTHESIZED DRUG MOLECULES****ABSTRACT**

In the present study, it was intended to determine the theoretical values of PA (proton affinity) and pK_a values (acidity constants) of molecule 1 (ketoprofen) and molecule 2 (etodolac) which are active materials of the formerly mentioned drugs, to elucidate the activity pattern. CACHE 6.1 packet program has been used through out this study. The bases sets of AM1, PM3, PM5 and MNDO have been used. The gas and liquid phase calculation were performed, to

determine the thermodynamic parameters of the neutral, cationic and anionic models of two above mentioned molecules. Since there exists a very close relation between acidic–basic character of molecule and the type of reaction in which it takes place we have attempted to evaluate the calculated physical and thermodynamic parameter as well as the acidity constants to suggest a better synthetic pathway to increase the yield and the activity of studied compounds.

Key Words: Theoretical chemistry, acidity constants, acetic acid, indolacetic acid, drug substances

GİRİŞ

Günümüzde ilaç olabilecek yeni moleküllerin geliştirilmesi rastgele yapılarak şansa bırakılmamakta, sistematik ve rasyonel bir esasa dayandırılmaya çalışılmaktadır. Moleküler modifikasyon daha bilinçli yapılmakta ve önceden geliştirilmiş yapı–aktivite ilişkilerine dayandırılmaktadır.

Bir ilacın organizmada hedeflenen bölgeye ulaşabilmesi ve beklenen etkiyi gösterebilmesi için vücut sıvıları ile taşınabilmesi, engelleri geçebilmesi, vücuttaki depo yerlerine ulaşabilmesi, metabolik olaylara direnç gösterebilmesi, etki yerlerine nüfuz edebilmesi ve ayrıca etkisinin spesifik olması gereklidir.

Canlı organizmanın ilaca verdiği biyolojik tepki, canlı sistem ile ilaç arasındaki karşılıklı etkileşimin bir sonucudur. Bu karşılıklı etkileşimde etken maddenin çözünürlük, partisyon katsayısı, asitlik–bazlık, proteine bağlanma gibi fizikokimyasal özellikleri rol oynamakta, ayrıca ilacın etki ettiği hücresel bölgeye ait fizikokimyasal özelliklerin de olayda pay bulunmaktadır.

Polarlık; artı ve eksi yüklerin molekül içinde eşit olmayan dağılımından kaynaklanan bir özellik olup polarite derecesi bu yüklerin büyüklüğü ve aralarındaki uzaklık ile bağıntılıdır. Polar ve polar olmayan madde sınıfları arasında kesin bir sınır yoktur; çünkü fiziksel hali (katı, sıvı, gaz) ne olursa olsun her maddenin yapısından kaynaklanan az ya da çok bir polarlığı vardır ve bu polarlık, yüksek polariteli sınırı su, düşük polariteli sınırı heksan olan geniş bir polarlık spektrumu içinde yer almaktadır.

Oral yolla alınan bir ilacın kan ve dokulara taşınıp nihai kan ve doku seviyesine ulaşabilmesi, o ilacın çözünme hızına bağlıdır. İlaç, mide–bağırsak sisteminde çözünmeyen bir yapıda ise mide duvarını geçememekte, dolayısıyla kana ve dokulara ulaşmadan, değişmemiş halde, feçeşten atılmaktadır. Buna karşılık çözünebilen bir ilaç çözünmeden sonra mide–

bağırsak yolunun dışındaki dokuya gelmeden önce mide lümeninden ve ince bağırsak mukozasından geçmektedir. Diğer zar bariyerlerindeki gibi, mide–bağırsak zar sisteminden emilme de aktif ve pasif olmak üzere iki türlü olmakla birlikte genellikle pasif difüzyon yolu ile gerçekleşmektedir. İyonik ilaç maddelerinin polar çözücülerdeki çözünürlüğü; bir ilacın çözünürlüğü o ilacın başka bir madde içinde moleküler dispersiyona uğraması demek olduğuna göre, çözünme olayının meydana gelebilmesi için aynı moleküller arasındaki çekme kuvveti yerine, benzer moleküllerin oluşturduğu bir kuvvetin geçmesi söz konusudur.

İlaçların asit–baz özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Çünkü ilacın asitlik ya da baziklik derecesi, o ilacı farklı pH değerlerine sahip kopartman zarlarından geçişinde etkili olmaktadır (Ergenç, 1977).

Araştırmacılar kantitatif yapı–aktivite ilişkisine (QSAR) bağlı ilaç gelişimi için yıllardan beri girişimde bulunmuştur. Bu çabalar başladığında kolay kabul edilebilir bilgisayarlı kaynaklar mevcut olmadığı bilinmekte olup, bu yüzden, her şeyden önce biyolojik aktiviteleri ile birlikte yapısal tanımlamaları içeren girişimde bulunulmuştur. Ancak, yüksek hızlı bilgisayarlar ve grafik istasyonları yaygın olarak kabul edildiği için bu alanlar, rasyonel ilaç dizaynı veya bilgisayar destekli ilaç dizaynı olarak gelişmektedir. QSAR'nin ilaç dizaynına uygulanması Bevan ve arkadaşları tarafından tartışılmıştır. Bazı örnekler her şeyden önce istatistiksel korelasyona ve bazıları ise bilgisayara bağlı düşünmeye bağlıdır. QSAR'nin ilaç dizaynına 1-(X-fenil)-3,3-dialkiltriazin serisi örnek verilebilir. Bu bileşikler anti-tümör aktivitesi ile ilgilidirler, fakat bu bileşikler aynı zamanda mutojeniktir. QSAR yapılarının nasıl anti-tümör aktivitesini önemli ölçüde azaltmaksızın, mutojenitesi azalmasına uyarlanabileceğini anlamak için başvurulmuştur. QSAR moleküler modelleme ve protein kristalografisi ilaç dizaynında önemli ve değerlidir. QSAR ilaç modelleri, aşağıdaki yolların her birini biyolojik aktivitenin yapısal bağlılığını tanımlar.

- Fizikokimyasal parametreler (Hansch Analizi)
- İndikatör çeşitliliği farklı yapısal özellikleri (Free Wilson Analizi)
- Bileşiklerin 3 boyutlu moleküler özellik profilleri (Karşılaştırmalı moleküler alan analizi, CoMFA)

QSAR ile ilişkili ilaç dizaynı, son yıllarda birçok önemli ve yararlı kantitatif içerikli çalışmalar yapmıştır. Bu içerikler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Farklı fizikokimyasal özelliklerin rolü ilaç–reseptör için sorumlu olması
- Biyolojik sistem içindeki ilaç taşınması ve distillenmesi üzerindeki iyonlaşma ve lipofilisitin etkisinin anlaşılması

- Pasif taşıma için bir ilacın optimum lipofilisitinin içeriği örneğin gastrointestinal absorpsiyon veya kan-beyin bariyerin içerisinde transfer

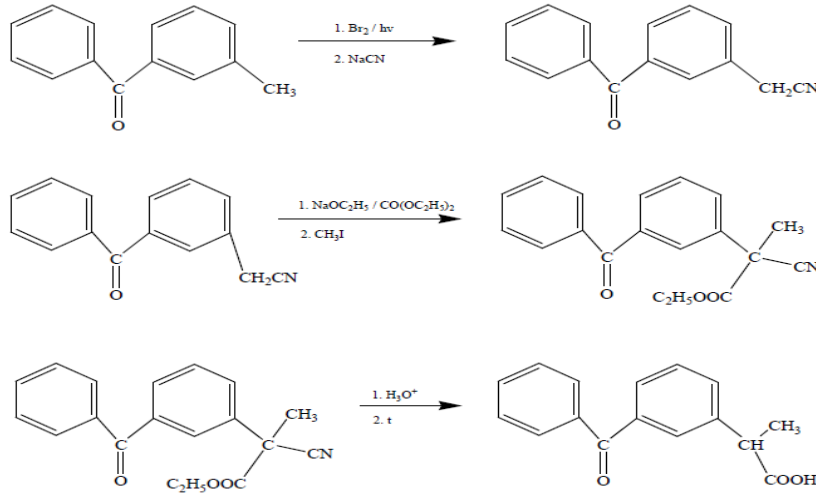
Asitler ve bazlar kimyanın en önemli konularından biridir, çünkü kimyasal reaksiyonların çoğu asit baz reaksiyonudur. Madde yapısı hakkındaki bilgiler ve genellemeler arttıkça, bilim adamları asidik ve bazik özellikler gösteren maddelerle, bu maddelerin yapısal özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmaya yöneldiler. Günümüzde geniş kapsamlı bir organik kimya bilgi birikiminin oluşmasında ve bu dalda yoğun bilimsel çalışmaların sürdürülmesinde, modern elektronik teorilerin katkısı çok büyüktür. Modern elektronik teorilerin yardımı ile organik kimyaya ilişkin bir çok alanda reaktivite ile moleküler yapı arasında korelasyon kurulması söz konusudur. Modern elektronik teorilerin ışığında, özellikle organik asitlerin ve bazların yapıları ile asitlik ve bazlık kuvvetleri arasında çok başarılı korelasyonlar kurulabilmektedir. Buna göre moleküler yapısı bilinen bir bileşiğin nedenli kuvvetli bir asit (veya baz) olacağı modern elektronik teorilerin yardımı ile önceden kestirilebilir. Temel yapıya bağlı olan gruptaki atomların konumları, özellikleri ve düzenlenmeleri asitliği ve bazlığı etkileyen temel etkenlerdir. Bu etkenler "yapısal etkenler olarak" bilinir. Asitliği ve bazlığı etkileyen temel yapısal etkenler beş ana sınıfta yer alırlar (Kaypak, 2005). Bunlar; rezonans (delokalizasyon veya konjugasyon) etki, indüktif etki, hidrojen bağlanması etkisi, hibritleşme etkisi (hibridizasyon) ve sterik etki'dir. Gerçekte ise bu temel etkenler sadece asitlik ve bazlık için geçerli değildir. Yapısal etkenler diğer tüm bileşiklerin reaktivitelerini etkileyen faktörlerdir.

Asit ve su arasındaki proton transfer tepkimesinin denge sabiti asitlik sabitidir (Solomons, 1996). İyonlaşma sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Bu sabitler maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar. İyonlaşma sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilişki vardır (Yarlıgan, 2001). 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 ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membranlardan geçişi dağılımı, taşınması ve reseptörlere

bağlanması olaylarında asitlik sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilişkilidir (Öğretir, 1979; Öğretir ve Demirayak, 1985). pK_a değerleri asit-baz titrasyonlarında, çözücü ekstraksiyonlarında ve kompleks oluşumları çalışmaları için önemlidir (Niazi ve ark., 2008). Bir bileşiğin pH değeri; o bileşiğin reaktivitesini, spektral özelliklerini, enzimlerin aktivite merkezlerini etkiler (Murlowska ve ark., 2005; Ghalami-Choobar ve ark., 2012). Bu nedenle literatürde asitlik sabiti değerlerinin semi-empirik yöntemlerle belirlenmesine ait birçok çalışma bulunmaktadır (Charif ve ark., 2007; Dissanayake ve ark., 2009; Ebead, 2010; Ghalami-Choobar ve ark., 2012). Asitlik sabitlerinin uygulandığı alanlar oldukça geniştir. Asitlik sabitleri bir molekülde bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır (Cookson, 1974). Asitlik sabitleri, asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereokimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerinde kullanılmaktadır. Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. Biyokimyada, enzimlerin aktif merkezlerinin saplanması kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır (Yarlıgan, 2001).

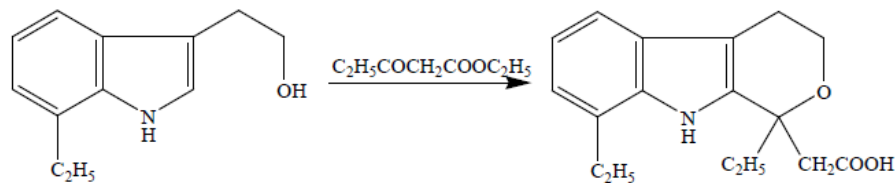
Çalışmada seçilen moleküllerden ilki IUPAC adı 2-(3-benzoilfenil)propiyonik asit olan ketoprofen (1) non-steroid antiinflamatuar ilaçların propiyonik asit alt grubuna ait olan arilkarboksilik asit türevi bir non-steroid antiinflamatuardır. Prostaglandin sentezini inhibe ederek; merkezi ve periferik analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkinlik gösterir; trombosit işlevini kısa süreli inhibe eder. Oral uygulama sonrasında, hızla emilir ve 1.21 saatte 7.72 mg l^{-1} 'lik maksimum plazma seviyesine ulaşır. Baskın hale gelen ketoprofen, plazma konsantrasyonu 45–90 dakikada pik yapar ve ilacın alımından üçüncü saatte normal formlar ile elde edilen plazma konsantrasyonlarını aşar. %99 plazma proteinin bağlanır. Sinoviyal sıvıya geçer; oral uygulamadan 4 saat sonra sinoviyal sıvıdaki konsantrasyonu serum konsantrasyonunu aşar. Kan-beyin engelini ve plasentayı geçer. Dağılım hacmi yaklaşık 7 lt 'dir. Ketoprofen, 3-metilbenzofenonun brominasyonu ve oluşan bromometil türevinin sodyum siyanür ile reaksiyonu sonucu ele geçen üründen hareketle elde edilir. Ele geçen 2-(3-benzoilfenil)asetonitrilin dietilkarbonat ve sodyum etoksitle kondenzasyonunu takiben alkilasyonu sonucu etil 2-(3-benzoilfenil)-siyanopropiyonat elde edilir.



Şekil 1. Ketoprofen' in sentezi

Bunun da asit hidrolizi ve dekarboksilasyonu ile ketoprofen oluşur (Şekil 1). Ketoprofen karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Dozun yaklaşık %1'i idrarla değişmeden atılır. Ana metabolit yolağı glükuronit konjügasyon ve az miktarda da hidroksilastondur. Dozun % 10–20' si safradan atılır. Metabolitleri farmakolojik olarak etkisizdir (Dalkara ve ark., 2000).

İkinci molekülün IUPAC adı 1,8-Dietil-1,3,4-trihidropiranol [3,4-b]indol-1-asetikası'tır. Etodolak (2), indol türevi, non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Etodolak antiinflamatuvar ve antipiretik özellik gösterir. Enflamasyonlu bir dokuda prostoglandin sentezini inhibe eder. Oral yoldan alındığında iyi absorbe olur. Yaklaşık bir saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. İlaç yüksek oranda proteine bağlanır, serbest fraksiyonu ise %1.2 – %4.7 arasında değişir. Biyoyararlanımı $68 \mu\text{g ml}^{-1}$ ' dir. Ortalama yarı ömrü 7 saat, dağılım hacmi 0.4 lt.kg^{-1} , plazma klerensi saatte 41 ml.kg^{-1} 'dir. Biyoyararlanımı antiasitlerle ve gıdalla değişmez. Etodolak, 3-(2-hidroksietil)-8-etilindolün benzen içerisinde, p-toluen sülfonik asit varlığında, etil 3-oksopentanoat ile reaksiyonu sonucu hazırlanır (Şekil 2).



Şekil 2. Etodolak'ın sentezi

Etodolak biyotransformasyonu sonucu büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İlacın

büyük çoğunluğu (%74) idrarla, yaklaşık %19'u feçesle atılır. Yaklaşık %20'si etodolak glükuronat, %46'sı hidroksi metabolitlerinin konjüatları halinde atılır (Dalkara ve ark., 2000).

MATERYAL VE YÖNTEM

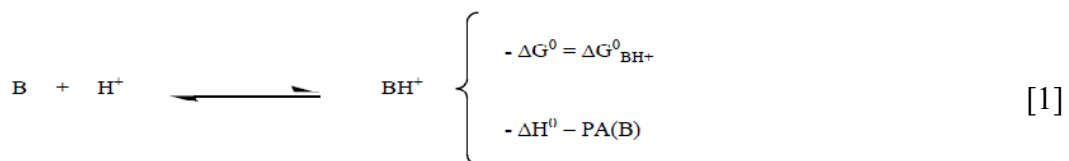
Yöntem

Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özellikleri deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Hatta bu hesaplamalar şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşikler için kolayca uygulanabilmekte ve istenen sonuçlar alınabilmektedir. Teorik veri, deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olabilmekte ve deneysel çalışma ile kıyaslamalı olarak kullanılabilir. Bu sayede deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir. Bu nedenle teorik çalışmalara olan ilgi her geçen gün artmaktadır.

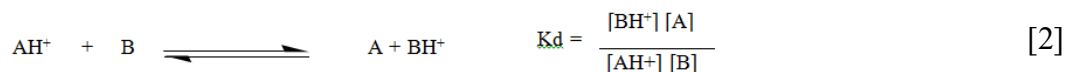
İlaç etken molekülleriyle yapılan bu çalışmada veri hazırlama ve molekül çizimleri için CS Chem Draw 2005, molekül orbital hesaplamaları için ise AM1, PM3, PM5 ve MNDO semi empirik yöntemlerini içeren CAChe 6.1 paket programı kullanılmıştır. Yapılan gaz fazı ve sıvı çalışmalarında sentezlenmiş bazı ilaç etken moleküllerinin nötr, olası proton alma ve proton verme modellerinin termodinamik hesapları yapılmıştır.

Gaz Fazında Proton Affinitelerinin Bulunması

Moleküler orbital hesaplamalarında, gaz fazı asitlik ve bazlık çalışmaları için nötr bir bazı B olarak alındığında protonlanma reaksiyonu Eşitlik 1'deki gibi yazılabilir.



Eşitlikten bazın negatif serbest enerji değişiminin konjuge asitin serbest enerji değişimine eşit olduğu, diğer taraftan bazın negatif entalpi değişiminin proton ilgisine eşit olduğu görülür. Proton transfer reaksiyonu ise Eşitlik 2' deki gibidir.



Gaz fazındaki bazlıklar için bazları A ve B veya asitler için asitleri aynı bazların konjuge asitleri olan AH^+ ve BH^+ olarak hayali değerlerle ifade edelim. A ve B bazları için Eşitlik 3 ve

4, asitler için ise Eşitlik 5 yazılır (Speranza, 1986).

$$\delta\Delta G^\circ = \delta G^\circ_A - \Delta G^\circ_B \quad [3]$$

$$\delta\Delta H^\circ = PA_{(B)} - PA_{(A)}$$

[4]

$$\delta\Delta G^\circ = \Delta G^\circ_{AH^+} - \Delta G^\circ_{BH^+}$$

[5]

ΔH° : Entalpi değişimi

ΔG° : Standart serbest enerji değişimi

Moleküllerin proton, affiniteleri proton–alan ve proton–verme (pK_a) için hesaplamalar, aşağıda verilen formüller yardımı ile bulunmuştur.

$$\delta\Delta H^\circ = [(\Delta H^\circ_{(BH^+)} + \Delta H^\circ_{(H_2O)}) - (\Delta H^\circ_{(B)} + \Delta H^\circ_{(H_3O^+)})] \quad [6]$$

$-\Delta H^\circ_B = PA$ eşitliğinden,

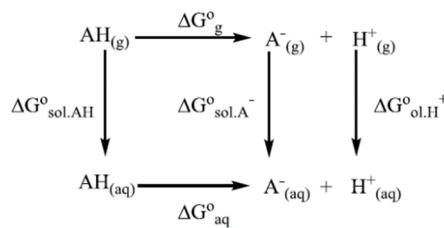
$$PA = [(\Delta H^\circ_{(H_3O^+)} - \Delta H^\circ_{(H_2O)}) + (\Delta H^\circ_{(B)} - \Delta H^\circ_{(BH^+)})] \quad [7]$$

denkliği türetilir. Bu denklikten proton affinitesi aşağıdaki şekilde yazılır.

$$PA = 367,2 + \Delta H^\circ_{(B)} - \Delta H^\circ_{(BH^+)} \quad (\text{Katritzky ve Szafran, 1989}) \quad [8]$$

Sıvı Fazında Asitlik Sabitlerinin Bulunması

Asitlik sabiti hesaplamaları birçok farklı yaklaşım ile yapılmaktadır (Liptak ve ark., 2001; Murlowska ve ark., 2005; Charif ve ark., 2007; Sadlej-Sosnowska, 2007; Dissanayake ve ark., 2009; Ghalami-Choobar ve ark., 2012). Protonlanmaya ilişkin genel mekanizma Şekil 3'deki gibi verilmektedir. (AH: asidik molekül, A^- : asidik molekülün konjuge bazı, H^+ : asit).



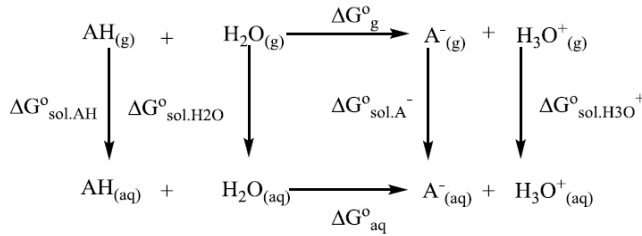
Şekil 3. Asitlik sabit termodinamik çevrim genel mekanizması

Moleküler orbital hesaplamalarında, gaz fazı asitlik ve bazlık çalışmaları için nötr bir bazı B olarak alındığında genel mekanizma ile pK_a hesaplamalarında Eşitlik 9 ve 10 kullanılmaktadır.

$$\text{Asitlik: } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}] \quad [9]$$

$$\text{Bazlık: } \delta\Delta G_{(B)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)}] \quad [10]$$

Su fazında protonlanmaya ilişkin mekanizma Şekil 4'deki gibi verilmektedir. Şekil 3'deki mekanizmanın su fazındaki düzenlenmiş halidir. Moleküler orbital hesaplamalarında, gaz fazı asitlik ve bazlık çalışmaları için nötr bir bazı B olarak alındığında su fazındaki pK_a hesaplamalarında Eşitlik 11 ve 12 kullanılır.



Şekil 4. Asitlik sabit termodinamik çevrimin su fazındaki mekanizması

$$\text{Asitlik} : \delta \Delta G_{(\text{BH}^+)} = [\Delta G_{(\text{B})} + \Delta G_{(\text{H}_3\text{O}^+)}] - [\Delta G_{(\text{BH}^+)} + \Delta G_{(\text{H}_2\text{O})}] \quad [11]$$

$$\text{Bazlık} : \delta \Delta G_{(\text{B})} = [\Delta G_{(\text{BH}^+)} + \Delta G_{(\text{H}_2\text{O})}] - [\Delta G_{(\text{B})} + \Delta G_{(\text{H}_3\text{O}^+)}] \quad [12]$$

Sulu çözeltide AM1 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O ' un oluşum ısıları $50.65 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ve $-64.39 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 'dir. Yine sırasıyla H_3O^+ ve H_2O 'un entropi değerleri $46.15 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ve $45.09 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ 'dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O için hesaplanan $\Delta G_{\text{H}_3\text{O}^+} = 36.90 \text{ kcal mol}^{-1}$ ve $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}} = -77.83 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 'dir.

Sulu çözeltide PM3 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O ' un oluşum ısıları $67.39 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ve $-58.03 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 'dir. Yine sırasıyla H_3O^+ ve H_2O 'un entropi değerleri $46.01 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ve $45.00 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ 'dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O 'un için hesaplanan $\Delta G_{\text{H}_3\text{O}^+} = 53.68 \text{ kcal mol}^{-1}$ ve $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}} = -71.44 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 'dir.

Sulu çözeltide PM5 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O 'un oluşum ısıları $46.32 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ve $-59.47 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 'dir. Yine sırasıyla H_3O^+ ve H_2O 'un entropi değerleri $45.86 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ ve $44.99 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ 'dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O 'un için hesaplanan $\Delta G_{\text{H}_3\text{O}^+} = 32.66 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ve $\Delta G_{\text{H}_2\text{O}} = -72.88 \text{ kcal.mol}^{-1}$ 'dir.

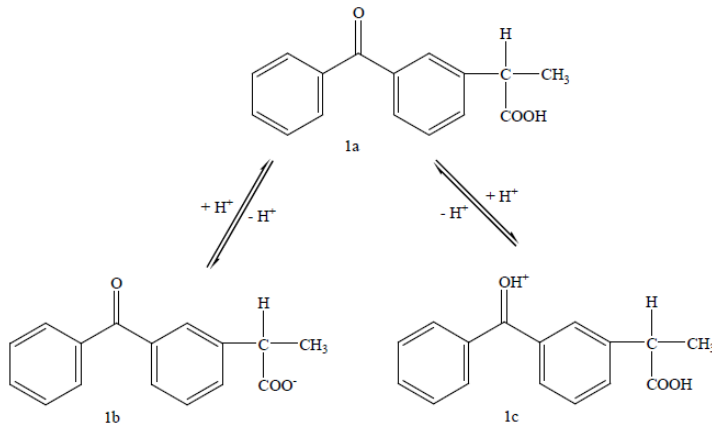
Çalışılan moleküllerin sulu fazda pK_a değerleri, Eşitlik 13 ve 14'den hesaplanır.

$$pK_a(\text{BH}^+) = \frac{\delta \Delta G_{(\text{BH}^+)}}{2,303RT} \quad [13]$$

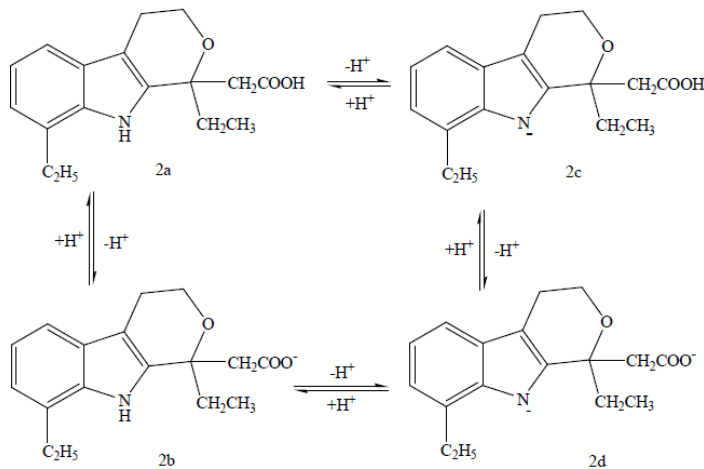
$$pK_a(\text{B}) = \frac{\delta \Delta G_{(\text{B})}}{2,303RT} \quad [14]$$

BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada molekül 1 (ketoprofen) ve molekül 2 (etodolak) ilaç etken maddelerinin teorik olarak PA ve pK_a 'larının bulunması amaçlanmıştır. Gaz fazında termodinamik parametreler kullanılarak semi-empirik yöntemlerle PA değerleri bulunmuştur. Yine gaz fazında semi-empirik yöntemlerle elde edilen nükleofilik değerleriyle PA değerlerinin paralelliği incelenmiştir. Sıvı fazda da termodinamik parametreler kullanılarak pK_a değerleri hesaplanmıştır. Bu amaçla ketoprofen ve etodolak moleküllerinin olası proton alma merkezleri sırasıyla Şekil 5 ve Şekil 6'da verilmiştir. Gaz fazında semi-empirik olarak bulunan oluşum ısıları kullanılarak hesaplanan PA değerleri ilgili formül yardımıyla bulunmuştur. PA, bazlık kuvvetinin ölçümüdür (Speranza, 1986). Teorik olarak incelenen ilaç etken moleküllerinin semi-empirik yöntemlerle bulunan oluşum ısıları, gaz fazı bulunan değerleri (Çizelge 1) kullanılarak proton affinite değerleri hesaplanmış ve Çizelge 2'de verilmiştir.



Şekil 5. Ketoprofen' in protonlanma ve deprotonlanma reaksiyonları



Şekil 6. Etodolak'ın protonlanma ve deprotonlanma reaksiyonları

Çizelge 1. CAChe gaz fazında AM1, PM3, PM5, MNDO metotları ile elde edilen termodinamik veriler

Molekül	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	ΔS (cal.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	Dipol moment (D)	Molekül	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	ΔS (cal.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	Dipol moment (D)
AM1				PM5			
1a	-79.414	136.5782	3.996	1a	-91.462	138.6974	4.642
1b	-97.144	132.7455	19.956	1b	-138.474	136.4788	20.360
1c	77.966	134.6926	7.032	1c	69.771	137.3883	6.394
2a	-104.009	147.1400	2.700	2a	-119.359	149.3829	3.132
2b	-123.584	144.0697	17.585	2b	-164.311	142.1247	18.820
2c	-134.257	140.3768	3.967	2c	-154.788	151.1426	2.873
2d	-93.116	142.3291	12.504	2d	-140.813	149.7114	14.228
PM3				MNDO			
1a	-81.724	141.9040	3.457	1a	-76.817	137.6207	3.536
1b	-106.672	138.4159	20.342	1b	93.637	137.5601	16.957
1c	83.471	137.5311	6.893	1c	82.009	137.4812	6.516
2a	-111.450	150.7982	2.799	2a	-100.261	148.0087	2.680
2b	-134.200	144.6196	18.716	2b	114.527	147.2006	18.943
2c	-143.813	142.9775	3.891	2c	-142.262	140.3115	4.036
2d	-109.344	136.6283	13.186	2d	-97.235	138.9001	13.883

Çizelge 2. CAChe gaz fazında AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotları ile hesaplanan proton affinite değerleri

Baz (B)	Konjuge Asit (BH ⁺)	PA (kcal. mol ⁻¹)			
		AM1	PM3	PM5	MNDO
1a	1c	209.819	202.005	205.787	208.374
1b	1a	349.471	342.252	320.188	350.380
2d	2c	408.341	401.669	381.175	412.227
2c	2a	336.952	334.837	331.771	325.199
2d	2b	397.668	392.056	390.698	384.492
2b	2a	347.625	344.420	322.248	352.934

$$PA = 367,2 + (\Delta H^{\circ}_{(B)} - \Delta H^{\circ}_{(BH^+)})$$

Ketoprofen için proton affinite değerlerine bakıldığında; 1a'dan 1c'ye ve 1b'den 1a'ya olan reaksiyonların proton affiniteleri değerlerine bakıldığında PA değerlerinin 1b'den 1a'ya olan reaksiyonda daha büyük olduğu görülür. Bu beklenen bir sonuçtur. Bunun nedeni 1b'nin COO⁻ grubundan dolayı eksi yüke sahip olması molekülün proton ilgisini artırır. 1b (deprotonlanmış molekül) molekülü ana molekül 1a (nötr molekül)'den daha güçlü bazdır. Etodolak molekülü için proton affinitelerine bakıldığında ise; dört reaksiyonun proton affiniteleri değerlerine bakıldığında 2d'den 2c'ye olan reaksiyonda PA değerinin daha büyük olduğu görülür. Bu da beklenen bir sonuçtur. 2d (azottan ve oksijenden deprotonlanmış

olduğundan) molekülündeki amin grubu ve karboksil grubu eksi yüke sahiptir. Bu durum eksi yük yoğunluğunu arttırdığından proton ilgisini artırır dolayısıyla bazlığı en fazla olur.

Bazlıkla nükleofiliklik ilişkilidir. Bir molekülün nükleofilikliği fazlaysa o kadar bazdır. Gaz fazında semi-empirik olarak bulunan E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerlerinden moleküllerin nükleofilikliği hesaplanır. Çizelge 3’de AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarıyla hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofiliklik değerleri verilmiştir.

Çizelge 3. CAChe gaz fazda AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarıyla hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofiliklik (η) değerleri

Molekül	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	η	Molekül	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	η
AM1				PM5			
1a	-9.90946	-0.58540	-9.3241	1a	-9.83451	-0.83953	-8.9950
1b	-4.48153	1.84195	-6.3235	1b	-5.15660	1.63595	-6.7926
1c	-13.48791	-5.94939	-7.5385	1c	-13.31645	-5.79650	-7.5199
2a	-8.36921	-0.00884	-8.3781	2a	-8.842331	-0.07095	-8.3524
2b	-4.61377	2.47257	-7.0863	2b	-5.22360	2.43235	-7.6560
2c	-3.54482	3.80659	-7.3514	2c	-3.70168	2.85271	-6.5544
2d	-0.96496	6.70822	-7.6732	2d	-1.19586	6.61986	-7.8157
PM3				MNDO			
1a	-9.98858	-0.55928	-9.4293	1a	-9.68779	-0.31165	-9.3762
1b	-4.43885	1.93209	-6.3709	1b	-4.43675	2.01830	-6.4551
1c	-13.57397	-6.15196	7.4220	1c	-13.30209	-5.92583	-7.3763
2a	-8.48657	-0.18518	-8.3014	2a	-8.59075	-0.27068	-8.3201
2b	-4.45096	2.24312	-6.6941	2b	-4.36057	2.06817	-6.4287
2c	-3.55593	3.72317	-7.2791	2c	-3.70439	3.67108	-7.3755
2d	-1.06134	6.58255	-7.6439	2d	-1.25363	6.33021	-7.5838

$$\eta = E_{HOMO} - E_{LUMO}$$

Çizelge 3’deki nükleofilik değerlerine bakıldığında Çizelge 2’deki proton affine değerleriyle paralellik gösterdiği gözlenmiştir. Ketoprofen molekülünde; AM1, PM3, PM5 ve MNDO metotlarında en büyük nükleofiliklik değerine 1b molekülü sahiptir ve proton affinitesiyle paralellik gözlenmiştir. Etodolak molekülünde ise AM1, PM3 ve MNDO metotlarında nükleofiliklik değeri en fazla olan 2b molekülü; PM5 metodunda ise 2c molekülüdür. Herhangi bir paralellik gözlemlenmemiştir.

Sıvı faz çalışmalarında kullanılan H_2O ve H_3O^+ ’a ait AM1, PM3 ve PM5 semi-empirik yöntemlerle hesaplanarak elde edilen ΔH_f ve ΔS değerleri ile $\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$ eşitliği kullanılarak hesaplanan ΔG_f değerleri Çizelge 4’de verilmiştir.

Moleküllerin AM1, PM3 ve PM5 semi empirik yöntemleri ile elde edilen termodinamik veriler ΔH_f ve ΔS kullanılarak hesaplanan ΔG_f değerleri ise Çizelge 5’de verilmiştir. Ayrıca çizelgede dipol moment değerleri de bulunmaktadır.

Çizelge 4. H₂O ve H₃O⁺ a ait CAChe sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 semi-empirik yöntemler kullanılarak elde edilen termodinamik veriler

Molekül	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	ΔS (cal.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	ΔG_f (kcal.mol ⁻¹)
AM1			
H ₂ O	-64.39	45.09	-77.83
H ₃ O ⁺	50.65	46.15	36.90
PM3			
H ₂ O	-58.03	45.00	-71.44
H ₃ O ⁺	67.39	46.01	53.68
PM5			
H ₂ O	-59.47	44.99	-72.88
H ₃ O ⁺	46.32	45.86	32.66

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

Çizelge 5. CAChe sıvı fazda hesaplanan AM1, PM3 ve PM5 semi-empirik yöntemler kullanılarak elde edilen termodinamik veriler

Molekül	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	ΔS (cal.K ⁻¹ .mol ⁻¹)	ΔG_f (kcal.mol ⁻¹)	Dipol moment (D)
AM1				
1a	-91.153	135.4620	-131.5210	6.67
1b	-174.393	125.3005	-211.7326	24.66
1c	28.152	134.0477	-11.7942	8.70
2a	-116.151	143.5986	-189.3020	4.27
2b	-197.861	143.1875	-240.5309	22.33
2c	-191.928	139.9200	-233.6242	4.24
2d	-271.286	136.6723	-312.9084	16.92
PM3				
1a	-92.823	119.5057	-128.4360	6.01
1b	-182.346	131.6315	-221.5722	25.09
1c	32.581	132.5377	-6.9152	9.67
2a	-122.205	151.0499	-167.2180	4.64
2b	-209.839	135.5491	-250.2326	22.90
2c	-200.648	140.2919	-242.4550	3.97
2d	-286.440	147.7599	-330.4725	18.05
PM5				
1a	-108.522	132.7463	-148.080	9.09
1b	-220.890	131.6841	-260.131	27.06
1c	16.296	125.1279	-20.992	9.53
2a	-136.250	147.8433	-180.307	5.08
2b	-246.866	146.8171	-330.192	24.46
2c	-219.119	140.3213	-260.321	3.48
2d	-328.730	142.5009	-371.195	19.65

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

Sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 yarı deneysel yöntemler ile elde edilen ve Çizelge 5'deki

termodinamik verileri kullanarak $\delta\Delta G_{f(BH^+)}$ değerleri ve pK_a değerleri hesaplanarak Çizelge 6'da verilmiştir.

Çizelge 6. CAChe sıvı fazda AM1, PM3 ve PM5 metotları ile edilen $\delta\Delta G_{f(BH^+)}$ ve pK_a değerleri

Baz (B)	Konjuge Asit (BH ⁺)	$\delta \Delta G_f$ (kkcal.mol ⁻¹)	pK_a (hes.)
AM1			
1a	1c	-5.067	-3.70
1b	1a	34.448	25.15
2d	2c	35.376	25.82
2c	2a	40.338	29.44
2d	2b	42.283	30.86
2b	2a	33.430	24.40
PM3			
1a	1c	3.529	2.58
1b	1a	31.914	23.29
2d	2c	37.032	27.03
2c	2a	49.813	36.36
2d	2b	44.810	32.71
2b	2a	42.040	30.68
PM5			
1a	1c	-21.368	-15.59
1b	1a	-6.332	-4.63
2d	2c	-4.540	-3.31
2c	2a	43.092	31.45
2d	2b	69.717	50.89
2b	2a	-44.165	-32.23

$$\delta\Delta G_{f(BH^+)} = [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(AH^+)}] - [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{f(A)}]$$

$$pK_a(BH^+) = \delta\Delta G_{f(BH^+)} / 2,303.RT$$

Ketoprofen molekülü, asetik asit türevidir. Deneysel pK_a değeri 4.45'dir (Drugbank, 2018). Molekül pK_a 'sı asetik asidin pK_a 'sıyla da değerlendirilebilir. Asetik asidin pK_a 'sı 4.74'tür (Sergent ve Dempsey, 1979). Çizelge 6'ya bakıldığında birinci molekül için PM5 metoduyla hesaplanan 1b'den 1a'ya proton alma reaksiyonunun pK_a değerinin -4.63 olduğu görülür. Unutulmamalıdır ki bu proton alma yönündeki asitlik sabitidir. Proton verme yönündeki pK_a değeri ters işaretli olur. Asetik asidin türevi olan ketoprofen molekülünde pK_a değerinde asetik aside oranla bir azalma olmuştur ve deneysel pK_a ile iyi bir korelasyon göstermiştir.

Etodolak molekülü, indol türevidir. Deneysel pK_a değeri 4.65 (Drugbank, 2018) olarak bilinmektedir. Etodolak'ın pK_a 'sını İndol molekülünün proton almış deneysel pK_a 'sıyla da

değerlendirebiliriz. İndolun proton alma pK_a değeri -2.4'tür. Çizelge 6'ya bakıldığında etodolak molekül için PM5 metoduyla hesaplanan 2d'den 2c'ya proton alma reaksiyonunun pK_a değerinin -3,31 olduğu görülür. Bu değer kabul edilebilir bir değerdir. İndol türevi olan molekülde pK_a değerinde indole oranla oldukça azalma olmuştur.

Moleküllerin 1b ve 2d formları aktif formlarıdır. Bu formların Na ve K tuzu şeklinde verilmesi ilacı daha aktif hale getirir. Metabolizma içerisinde bu formlarda olması beklenir.

Çalışmada hesaplanan sıvı fazda nükleofilik değerleri Çizelge 7'de verilmiştir. Çizelge 7'ye bakıldığında molekül 1 için nükleofiliklik değerlerinden AM1, PM3 ve PM5 metotlarıyla hesaplanan 1c molekülünün en fazla nükleofilikliği olduğu görülür. Molekül 2 için ise nükleofilik değerlerinden AM1 ve PM3'te 2d molekülünün PM5 metoduyla hesaplanan da ise 2c formunun nükleofilikliğinin fazla olduğu görülür. Bu değerlerle nükleofilisitenin bazlıklarıyla paralel olmadığı görülür.

Çizelge 7. CAChe sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 metotlarıyla hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofiliklik değerleri

Molekül	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	η
AM1			
1a	-9.94236	-0.76165	-9.1807
1b	-9.33927	-0.67235	-8.6669
1c	-10.31447	-2.39339	-7.9210
2a	-8.48595	-0.15330	-8.3327
2b	-8.37311	-0.04949	-8.3236
2c	-7.42248	0.51050	-7.9330
2d	-7.32511	0.60075	-7.9259
PM3			
1a	-9.97850	-0.58376	-9.3947
1b	-9.40631	-0.43941	-8.9669
1c	-10.32991	-2.48231	-7.8476
2a	-8.40557	-0.21141	-8.1942
2b	-8.32436	-0.12027	-8.2041
2c	-7.50092	0.42913	-8.0083
2d	-7.42218	0.50739	-7.9295
PM5			
1a	-9.89916	-1.1900	-8.7092
1b	-9.70548	-1.5406	-8.5514
1c	-10.17960	-2.2715	-7.9081
2a	-8.52529	-0.3130	-8.2123
2b	-8.46857	-0.1089	-8.3597
2c	-7.59278	-0.1629	-7.4299
2d	-7.50401	0.55591	-8.0906

$$\eta = E_{HOMO} - E_{LUMO}$$

SONUÇ

İlaçların asit–baz özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında yakı bir ilişki bulunmaktadır. Çünkü ilacın asitlik ya da bazlık derecesi, o ilacı farklı pH değerlerine sahip kompartman zarlarından geçişinde etkili olmaktadır.

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

Bazlık kuvvetinin ölçümü PA'dır. Ketoprofen için proton affinite değerlerine bakıldığında; PA değerlerinin 1b'den 1a'ya olan reaksiyonda; etodolak molekülü içinse 2d'den 2c'ye olan reaksiyonda PA değerinin daha büyük olduğu görülür. Bazlıkla nükleofiliklik ilişkili olduğuna göre bir molekülün nükleofilikliği ne kadar fazlaysa o kadar bazdır denilebilir. Ketopropende; tüm metotlarında en büyük nükleofilik değeri 1b molekülü sahiptir ve proton affinitesiyle paralellik göstermiştir. Bu paralellik etodolakda daha bazik etki gösteren 2d molekülünde görülmemiştir.

Ketoprofen molekülünün deneysel pK_a 4.45'dir ve asetik asit türevidir. 4.63 pK_a değeriyle PM5 metodunda en iyi korelasyonu sağlamıştır. Ayrıca beklenildiği gibi ketoprofen molekülünde pK_a değerinde asetik aside oranla bir azalma olmuştur.

Etodolak molekülünün deneysel pK_a 'sı 4.65'dir. İndol türevi olan molekülü indol molekülünün proton almış deneysel pK_a 'sıyla değerlendirildiğine indolun proton alma pK_a 'sına göre (-2.24) etodolak molekül için PM5 metoduyla hesaplanan alma reaksiyonun pK_a değerinde azalma olmuştur.

Tüm yapılan hesaplamalar sonucunda moleküllerin aktif formlarının 1b ve 2d olduğu söylenebilir. Bu formların Na ve K tuzu şeklinde verilmesi ilacı daha aktif hale getirir. Sonuç olarak çalışmaya konu olan moleküllerin metabolizma içerisinde bu formlarda olması beklenir.

AÇIKLAMA

19 Ocak 2011 tarihinde kaybettiğimiz hocam Sayın Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e adanmıştır.

KAYNAKLAR

- Adler, T. K., Albert, A. (1963). The Biological and Physical Properties of the azaindoles. Journal of medicinal chemistry, 6(5), 480-483.
- Charif, I. E., Mekelleche, S. M., Villemin, D., Mora-Diez, N. (2007). Correlation of Aqueous pK_a Values of Carbon

- Acids with Theoretical Descriptors: A DFT Study. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 818, 1-6.
- Cookson, R. F. (1974). The Determination of Acidity Constants. *Chemical Reviews*, 74 (1), 5–28.
- Dissanayake, D.P., Senthilnithy, R. (2009). Thermodynamic Cycle for the Calculation of Ab Initio pKa Values for Hydroxamic Acid. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 910, 93-98.
- Dalkara, S., Akgün, H. (2000). *Farmasötik Kimya, Cilt I. İkinci Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınevi, Ankara*, 578-581.
- Ebead, Y.H. (2010). The Role of the Medium On The Acid Dissociation Constants of Some Azo Dyes in View of Experimental and Theoretical Data. *Journal of Molecular Structure*, 982 (1–3), 100-106.
- Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö. (1997). *Farmasötik Kimya Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Basım ve Film Merkezi, İstanbul*, 5-9.
- Ghalami-Choober, B., Dezhampanah, H., Nikparsa, P., Ghiami-Shomami, A. (2012). Theoretical Calculation of the pK_a Values of Some Drugs in Aqueous Solution. *International Journal of Quantum Chemistry*, 112, 2275–2280.
- <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01009>, (01.12.2018).
- <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00749>, (01.12.2018).
- Liptak, M. D., Shields, G. C. (2001). Accurate pKa calculations for Carboxylic Acids using Complete Basis Set and Gaussian-n Models Combined with CPCM Continuum Solvation Methods. *Journal of the American Chemical Society*, 123, 7314-7319.
- Katritzky, A. R., Szafran, M. (1989). Heterocyclic Chemistry. *Journal Molecular Structure (Theochem)*, 179-191.
- Kaypak, N. P. (2005). Bazı Biyolojik Aktif Heteroaromatik Moleküllerin Sentezleri Asitlik Sabitlerinin Deneysel ve Teorik Olarak Saptanma. Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Murlowska, K., Sadlej-Sosnowska, N. (2005). Absolute Calculation of Acidity of C-Substituted Tetrazoles in Solution. *Journal of Physical Chemistry A*, 109, 5590-5595.
- Niazi, A., Zolgharnein, J., Davoodabadi, M. Z. (2008). Spectrophotometric Determination of Acidity Constant of Some Indicators in Various Micellar Media Solutions by Rank Annihilation Factor Analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70 (2), 343-349.
- Öğretir, C., DEMİRAYAK, Ş. (1985). Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Fizikokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. TBAG, Proje Anadolu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Eskişehir.
- Öğretir, C. (1979). Değişik Pirilo (3,4-d) Piridoizin Türevlerinin Asitlik Sabitlerini Bulunması ve Değerlendirilmesi. Doçentlik Tezi, Eskişehir Devlet Mühendislik Mimarlık Akademisi, Eskişehir.
- Sadlej-Sosnowska, N. (2007). Calculation of Acidic Dissociation Constants in Water: Solvation Free Energy Terms. Their Accuracy and Impact. *Theoretical Chemistry Accounts*, 118, 281-293.
- Serjeant, E. P., Dempsey, B. (1979). Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). IUPAC Chemical Data Series No. 23.
- Solomons, T. W. G. (1996). *Organic Chemistry*, 6th ed., John Wiley & Sons, USA.
- Speranza, M. (1986). The reactivity of heteroaromatic compounds in the gas phase. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, 40, 25-104.
- Yarlıgan, S. (2001). Bazı Piridazinon Türevleri Üzerinde Sentetik Deneysel Ve Teorik Çalışmalar. Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.