KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİANSERİN VE MİRTAZAPİN MOLEKÜLLERİNİN DENEYSEL VE TEORİK İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS

Fizikçi Ayşe ERBAY ŞAHİNTÜRK

Anabilim Dalı: Fizik

Danışman: Doç. Dr. Seda GÜNEŞDOĞDU SAĞDINÇ

KOCAELİ, 2011

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİANSERİN VE MİRTAZAPİN MOLEKÜLLERİNİN DENEYSEL VE TEORİK İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fizikçi Ayşe ERBAY ŞAHİNTÜRK

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 01 HAZİRAN 2011

Tezin Savunulduğu Tarih: 24 HAZİRAN 2011

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Seda GÜNEŞDOĞDU SAĞDINÇ
(.....)

Üye
Doç.Dr. Erdoğan TARCAN
(.....)

Üye
Yrd.Doç.Dr. Yusuf ATALAY
(.....)

KOCAELİ, 2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Piperazin sınıfında tetrasiklik yapıya sahip mirtazapin [MIR] {(±)1,2,3,4,10,14b-hekzabidro-2-metil-dibenzol[c,f] pirazino [1,2-a]azepin} ve mianserin [MIA] {(±)-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hekzahidrodibenzo [*c*,*f*] pirazino [1,2-*a*] azepin} antidepresan ilaçların etken maddeleridir. İlk olarak mirtazapin molekülünün yapısı incelendi. Teorik (B3LYP/6-311G(d,p) ve 6-31G(d,p)) geometrik parametreler belirlendi ve deneysel parametrelerle karşılaştırıldı. Ardından mianserin ve mianserin HCl moleküllerinin yapısı incelendi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Bu iki molekülün B3LYP/6-311G(d.p) metodu ile hesaplanan geometrik parametreleri mianserinin X-ışını parametreleri ile karşılaştırıldı. Daha sonra mirtazapin ve mianserin moleküllerinin yapıları karşılaştırıldı, elektronik özellikleri ve dipol momentleri incelendi. Mirtazapin ve mianserinin yapılarını incelemek ve karşılaştırmak amacıyla, deneysel (FT-IR, ATR ve FT-Raman) ve teorik (yoğunluk fonksiyoneli (DFT) hesaplamaları) olarak titreşim spektrumları incelendi ve elde edilen bulgular karşılaştırıldı.

Moleküllerin deneysel ve teorik incelenmesi konusundaki çalışmamın seçimi, planlanması ve yürütülmesi süresince bilgi birikimi ve ilgisini benden esirgemeyen, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan çok değerli hocam Doç. Dr. Seda GÜNEŞDOĞDU SAĞDINÇ' a teşekkür ederim.

Bu tez kapsamında yapılan deneysel çalışmalar, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2010/050 nolu 'Mirtazapin ve Mianserin HCl Moleküllerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi' adlı projeyle desteklendi. Bu destekten dolayı KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ' ne teşekkürlerimi sunarım.

FTIR ölçümlerini yaptığımız Kocaeli Üniversitesi Kimya Bölümüne, ATR ölçümlerini yapmamızı sağlayan Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nalan TEKİN'e ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Hacer Pir'e teşekkürlerimi sunarım.

Akademik hayatıma başlamamda beni yönlendiren, yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Sevgi Özdemir KART'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, beni bu günlere getiren aileme ve benim için çok kıymetli abim Ayhan ERBAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi, eğitim hayatımda maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan eşim Adem ŞAHİNTÜRK'e ithaf ediyorum...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET x
ABSTRACT xi
1.GİRİŞ 1
2. MOLEKÜLER SPEKTROSKOPİ 4
2.1. Elektromanyetik Spektrum 6
2.2. Kızılötesi spektroskopisi 7
2.2.1. Klasik kuram 9
2.2.2. Kuantum kuramı 10
2.3. Raman Spektroskopisi 11
2.3.1. Klasik kuram 11
2.3.2. Kuantum kuramı 13
2.4. Titreşim Spektrumları 14
2.5. Moleküler Titreşimler 17
2.5.1. Gerilme titreşimleri 18
2.5.2. Bükülme titreşimleri 18
2.5.2.1. Düzlem içi açı bükülme titreşimleri. 19
2.6. Grup Frekansları 21
2.6.1. Grup frekanslarına etkiyen faktörler 21
2.6.1.1. Molekül içi etkiler 22
2.6.1.2 Molekül dışı etkiler 23
3. KUANTUM KİMYASAL HESAPLAMALAR 25
3.1. Kuantum Mekaniği 25
3.1.1. Schrödinger denklemi 25
3.2. Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı 27
3.3. Moleküler Spektroskopide Kuramsal Hesaplamalar 29
3.3.1. Yarı deneysel (semi empirical) metot 29
3.3.2. Ab-initio moleküler orbital yöntemleri 29
3.3.3. Hartree-Fock öz uyumlu alan teorisi (HF-SCF) 31
3.3.4. Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT) 32
3.3.4.1. B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi 37
3.4. Atomik Orbitallerin Lineer Kombinasyonu ve Moleküler Orbital (LCA/MO) Metodu 38
3.5. Temel Setlerin Seçimi ve Adlandırılması 40
3.6. Geometrik Optimizasyon ve Potansiyel Enerji Yüzeyi (PES) 42
3.7. Gaussian 03W Programı 43
3.8. GaussView 3.0 44
4. DENEYSEL ÇALIŞMA 46
4.1. Kızılötesi Spektroskopisi 46

4.1.1. Kızılötesi spektroskopisinde numune hazırlama yöntemleri 48
4.1.2. Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR) 50
4.1.3. ATR (Attenuated total reflectance (Azalan tam yansıtma) spektroskopisi) 52
4.2. Raman Spektroskopisi..... 53
4.2.1. Raman spektroskopisi yöntemi 54
4.2.1.1. Uyarıcı kaynak 54
4.2.1.2. Numune aydınlatma sistemi..... 54
4.2.1.3. Monokromatör 55
4.2.1.4. Değerlendirme sistemi 55
4.2.2. Raman spektroskopisinde numune hazırlama yöntemleri..... 57
4.3. Ölçeklendirme Faktörü 59
4.4. Örneklerin Elde Edilmesi..... 60
4.5. Kızılötesi Spektrumlarının Kaydedilmesi..... 60
4.6. Raman Spektrumlarının Kaydedilmesi 60
5. BULGULAR VE TARTIŞMA 61
5.1. Mirtazapin Molekülünün Yapısı 61
5.2. Mianserin Molekülünün Yapısı..... 67
5.3. Mirtazapin ve Mianserinin Yapılarının Karşılaştırılması 74
5.4. Mirtazapin ve Mianserin Moleküllerinin Elektronik Özellikleri 76
5.5. Mirtazapin ve Mianserin Moleküllerinin Dipol Momentleri 79
5.6. Mirtazapin Molekülünün Titreşim Spektrumu..... 79
5.7. Mianserin Molekülünün Titreşim Spektrumu..... 87
5.8. Mirtazapin ve Mianserinin Titreşim Spektrumlarının Karşılaştırılması 93
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 100
KAYNAKLAR 102
EKLER..... 107
ÖZGEÇMİŞ 108

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Mirtazapin ve mianserin moleküllerinin yapısı 2
Şekil 2.1: Molekülün enerji seviyeleri 5
Şekil 2.2: Elektromanyetik spektrumun yaklaşık dalga boyu aralıkları ve boyutları .. 6
Şekil 2.3: Raman saçılmasının kuantum mekaniksel olarak gösterimi 14
Şekil 2.4: Diatomik bir molekül için harmonik ve anharmonik modelde potansiyel enerjinin şematik gösterimi 16
Şekil 2.5: Moleküler titreşim türleri 20
Şekil 3.1: DFT hesaplamasının şematik gösterimi 36
Şekil 3.2: Temel setlerin adlandırılması 42
Şekil 3.3: Potansiyel enerji yüzeyi ve potansiyel enerji yüzeyindeki eyer noktası 43
Şekil 4.1: Çift ışın demetli IR soğurma spektroskopisinin şeması 47
Şekil 4.2: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopi şeması 51
Şekil 4.3: Tam yansıma düzeneği ve tipik bir ATR cihazı 52
Şekil 4.4**:** Raman spetroskopisinin değerlendirme sistemi 56
Şekil 4.5**:** Raman spektrometre sistemi 57
Şekil 5.1: Mirtazapin sakarin hidrat ve susuz mirtazapinin X-ışını tek kristal yapıları 62
Şekil 5.2: Su moleküllerinin mirtazapin hemihidratın kristal yapısı [010] boyunca yerleşimi 63
Şekil 5.3: Mirtazapin molekülünün teorik elde edilen minimum enerjili yapısı 64
Şekil 5.4: Mianserin, mianserin HCl ve mianserin HBr nin X-ışını tek kristal yapıları 68
Şekil 5.5: Mianserinin Dreiding modeli ile belirlenen iki düzlem arasındaki açının gösterimi 70
Şekil 5.6: Mianserin molekülünün iki olası formu 71
Şekil 5.7: Mianserin ve mianserin HCl nin teorik elde edilen minimum enerjili yapıları 74
Şekil 5.8: Mirtazapin ve mianserinin hesaplanan optimize geometrilerinin karşılaştırılması 75
Şekil 5.9 Mmirtazapin ve miaserinin sandalye tipi yapıları 75
Şekil 5.10: Mirtazapin ve mianserin moleküllerinin teorik elde edilen HOMO ve LUMO ları 78
Şekil 5.11: Mirtazapinin ölçeklendirilmiş teorik deneysel raman spektrumu 84
Şekil 5.12: Mirtazapinin deneysel ATR spektrumu 85
Şekil 5.13: Mirtazapinin deneysel FT-IR spektrumu 85
Şekil 5.14: Mianserin HCl nin deneysel ATR spektrumu 88
Şekil 5.15: Mianserin HCl nin deneysel FT-IR spektrumu 88
Şekil 5.16: Mianserin HCl nin teorik ve deneysel raman spektrumu 89
Şekil 5.17 Mianserin ve mirtazapinin teorik kızılötesi ve raman spektrumu 93
Şekil 5.18: Mianserin HCl ve mirtazapinin deneysel kızılötesi spektrumu 94
Şekil 5.19: Mianserin HCl ve mirtzapinin deneysel FT-Raman spektrumu 95
Şekil 5.20: Mianserin HCl ve mirtzapinin teorik kızılötesi spektrumu 98

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Elektromanyetik spektrum bölgeleri..... 7
Tablo 2.2: Bazı grup frekansları..... 22
Tablo 4.1: Bazı metot ve temel setler için verilen skala faktörleri 60
Tablo 5.1: Mirtazapinin deneysel ve optimize geometrik parametrelerinin karşılaştırılması 65
Tablo 5.2: CSD den alınan mianserin, mianserin HCl ve mianserin HBr parametreleri 69
Tablo 5.3: Mianserin ve mianserin HCl nin hesaplanan geometrik parametrelerin mianserinin X-ışını parametreleri ile karşılaştırılması..... 73
Tablo 5.4: Mirtazapin ve mianserin molekülleri için hesaplanan E_{HOMO}- E_{LUMO}, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ ve toplam enerji değerleri..... 76
Tablo 5.5: Mirtazapin ve mianserinin hesaplanan dipol moment değerlerinin deneysel gözlenen değerlerle karşılaştırılması..... 79
Tablo 5.6: Mirtazapin molekülünün deneysel ve teorik titreşimsel dalgasayıları ve işaretlemeleri..... 81
Tablo 5.7: Mianserin ve mianserin HCl nin deneysel ve teorik titreşimsel dalga sayıları ve işaretlemeleri 90
Tablo 5.8: Mirtazapin ve mianserin HCl nin kızılötesi ve raman spektrumlarının karşılaştırılması 96

SİMGELER

a	: Moleküle ait sabit
A	: Işığın soğurulma miktarı, asimetrik
c	: Işık hızı
C_0, C_1, C_2	: Deneysel parametrelerden türetilmiş sabitler
CC	: Korelasyon katsayısı
C_{DFT}	: DFT sabiti
C_{HF}	: Hartree-Fock sabiti
C_{ik}	: Moleküler orbital açılım katsayısı
D_e	: Spektroskopik ayrışma enerjisi
d_e	: Denge mesafesi
$d\tau$	: Hacim elemanı
$\vec{E}$	: Elektrik alan vektörü
E_0	: Sıfır nokta enerjisi
$E_{dön}$	: Molekülün dönme enerjisi
E_{elek}	: Molekülün elektronik enerjisi
E_J	: Coulomb enerjisi
E_V	: Nükleer çekim enerjisi
E_{XC}	: Değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi
E_{tit}	: Molekülün titreşim enerjisi
E_T	: Molekülün kinetik enerjisi
E_X	: Değiş-tokuş enerjisi
E_{DFT}^{XC}	: DFT değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi
E_{B3LYP}^{XC}	: B3LYP değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi
E_{LDA}^{X}	:Yerel değiş-tokuş enerjisi
E_{B88}^{X}	: Becke 88 değiş-tokuş enerjisi
E_{B3LYP}	: B3LYP enerjisi
E_{LYP}^{C}	: LYP korelasyon enerjisi
E_{VWN3}^{C}	: Vosko, Wilk ve Nusair korelasyon enerjisi
E_{Karma}^{XC}	: Karma değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi
E_{HF}^{X}	: Hartree-Fock değiş-tokuş enerjisi
$E[\rho]$	: Elektron yoğunluğunun elektronik enerjisi
G	: Gaussian fonksiyonlar
$\hat{H}$	: Moleküler hamiltonyeni
h	: Planck sabiti
$\hbar$	: h Planck sabitinin 2π'ye bölümü

I	: Geçen ışının şiddeti
I_0	: Gelen ışının şiddeti
k	: Kuvvet sabiti
m_1	: Lineer bir moleküldeki birinci atomun kütlesi
m_2	: Lineer bir moleküldeki ikinci atomun kütlesi
n	: Titreşim kuantum sayısı
N	: Elektron sayısı
r	: Bağ uzunluğu
r_0	: Denge uzaklığı
μ_{ind}	: Sistemin indirgenmiş kütlesi
$\bar{\mu}$	: Molekülün elektriksel dipol momenti
ε	: etkin dielektrik sabiti, orbital enerjisi
χ_e	: Anharmoniklik sabiti
$\bar{\nu}$	: Dalga sayısı
ν	: Gerilme titreşimleri, Frekans
ν_s	: Simetrik gerilme titreşimleri
ν_{as}	: Asimetrik gerilme titreşimleri
ρ	: Düzlem içi açı bükülme, elektron olasılık yoğunluğu
ρ_r	: Sallanma titreşimi
ρ_t	: Kıvırma titreşimi
ρ_ω	: Dalgalanma titreşimi
δ	: Bükülme titreşimleri
δ_s	: Makaslama titreşimi
γ	: Düzlem dışı açı bükülme titreşimleri
τ	: Burulma titreşimi
Q_k	: Genelleştirilmiş koordinat
ϕ	: Atomik orbital
ψ_i	: Moleküler orbital
ψ	: Dalga fonksiyonu
$\psi^{(n)}$	: n. seviye titreşim dalga fonksiyonu
$\psi^{(m)}$	: m. seviye titreşim dalga fonksiyonu
$\vec{\pi}$	: İndüklenmiş elektriksel dipol moment
α	: Molekülün kutuplanabilme yatkınlığı
ν_{tit}	: Molekülün titreşim frekansı
ΔC_s	: Asimetri parametresi
ΔE	: Molekülün iki enerji seviyesi arasındaki fark
Δn	: Enerji seviyeleri
$\rho(r)$	: r uzayında toplam elektron yoğunluğu
$\rho(r_1)$	: r_1 uzayında toplam elektron yoğunluğu
$\rho(r_2)$	: r_2 uzayında toplam elektron yoğunluğu
S	: Simetrik
T	: Geçirgenlik

U	: Potansiyel enerji
V_{XC}	: Değiş-tokuş korelasyon potansiyel enerjisi
ω	: Dihedral açı
∇^2	: Laplace operatörü

Kısaltmalar

Ar	: Argon
ATR	: Azalan Tam Yansıtma Spektroskopisi
AM1	: Austin Model 1
B3LYP	: LYP korelasyon enerjili 3 parametreli Becke karma metodu
B3LYP/6-31G(d,p)	: Temel set
B3LYP/6-311G(d,p)	: Temel set
CCD	: Entegre devre ya da çip
CO_2	: Karbondioksit
CS_2	: Karbon sülfür
CCl_4	: Karbon tetraklorür
$CHCl_3$	: Metil klorür
CSD	: Kristal yapı verileri (Cambridge Crystallographic DataBase)
DFT	: Density Functional Theory (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi)
ESR	: Elektron Spin Rezonans
FT-IR	: Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi
FT-Raman	: Fourier Transform Raman Spektroskopisi
Gaussian-View 3.0	: Gaussian View 3.0 paket programı
Gaussian 03W	: Gaussian 03 paket programı
GTO	: Gaussian Tipi Atomik Orbital
HBr	: hidrobromür
HCB	: Hekzaklorbütadien
HCl	: hidroklorür
He	: Helyum
HF-SCF	: Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi (Hartree-Fock Self Consistent Field)
HOMO	:En üst dolu moleküler orbital
HT	: Hidroksitriptamin
IR	: Kızılötesi Spektroskopisi
KBr	: Potasyum bromür
Kr	: Kripton
LCAO	: Atomik Orbitallerin Lineer Kombinasyonu (Lineer Combination of Atomic Orbitals) ,
LUMO	: En düşük boş moleküler orbital
NaCI	: Sodyum klorür
Nd:YAG	: Neodim katkılı itriyum alüminyum granat (neodymium-doped yttrium aluminum garnet)
Ne	: Neon
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
MIA	: Mianserin
MIR	: Mirtazapin
MNDO	: Modified Neglect of Diatomic Overlab (Diatomik üst üste binmenin değişen ihmali)
MO	: Moleküler Orbital

PES	: Potansiyel Enerji Yüzeyi
pH	: Hidrojenin gücü (Power of hydrogen)
PM	: Çoklu foton tüp
PM3	: Parametrization Method 3
SiC	: Silisyum karbür
STO	: Slater Tipi Atomik Orbital
TIBr-TII	: Talanyum bromoiyodür
VCD	: Lokal Yoğunluk Yaklaşımı
Y_2O_3	: Itriyum oksit
ZnSe	: Çinko selenit
ZrO_2	: Zirkonyum oksit

MİANSERİN VE MİRTAZAPİN MOLEKÜLLERİNİN DENEYSEL VE TEORİK İNCELENMESİ

Ayşe ERBAY ŞAHİNTÜRK

Anahtar Kelimeler: Mirtazapin, mianserin, DFT, B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G(d,p), kızılötesi spektroskopisi, FT-Raman, elektronik spektroskopi

Özet: Tedavi edici aktif moleküllerin kimyasal yapılarındaki küçük değişimler biyolojik özelliklerde dikkate değer değişimlerle sonuçlanabilir. Yeni geliştirilen antidepresan mirtazapinin kimyasal yapısı mianserininki ile yakından ilişkilidir.

Mirtazapinin {(±)1,2,3,4,10,14b-hekzabidro-2-metil-dibenzol[c,f] pirazino [1,2-a]azepin} ve mianserinin {(±)-2-metil-1,2,3,4,10,14b- hekzahidrodibenzo[c,f] pirazino[1,2-α] azepin} tetrasiklik antidepresan ilaçlardır ve depresyon tedavisinde kullanılırlar.

Bu çalışmada, mirtazapin, mianserin ve mianserin HCl nin moleküler yapıları DFT (B3LYP/6-31G(d,p) and B3LYP/6-311G(d,p)) metodu ile incelendi. Mirtazapin ve mianserin moleküllerinin dipol momentleri ve elektronik özelliklerinin karşılaştırması teorik belirlendi. Mianserinin molekül yapısı, mianserin HCl ve mirtazapin ile karşılaştırıldı.

Mirtazapin ve mianserin HCl nin FT-Kızılötesi ve FT-Raman spektrumları sırasıyla 4000-400 cm^{-1} ve 3500-50 cm^{-1} aralığında kaydedildi. Gözlenen IR dalgasayıları hesaplanan titreşim spektrumlarının ışığı altında analiz edildi. Hesaplanan ve deneysel sonuçlar temel alınarak ve mianserin ve mirtazapin moleküllerinin karşılaştırması, temel titreşim modlarının işaretlemeleri incelendi. Ölçeklendirilmiş hesaplanan dalga sayıları deneysel değerlerle çok iyi uyum gösterdi.

THE EXPERIMENTAL AND THEORETICAL INVESTIGATION OF MIRTAZAPINE AND MIANSERIN MOLECULES

Ayşe ERBAY ŞAHİNTÜRK

Keywords: Mirtazapine, mianserin, DFT, B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G(d,p), infrared spectroscopy, FT-Raman, electronic spectroscopy

Abstract: Minor changes in the chemical structures of therapeutically active molecules can result in remarkable changes in biological properties. The chemical structure of the novel antidepressant mirtazapine is closely related to that of mianserin.

Mirtazapine {(±)1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methyldibenzo[c,f] pyrazino [1,2-a] azepine} and mianserin {(±)-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro dibenzo[c,f] pyrazino[1,2-α] azepine} are drug of the tetracyclic antidepressant and are used the treatment of depression.

In this study, molecular structures of mirtazapine, mianserin and mianserin HCl were investigated using DFT (B3LYP/6-31G(d,p) and B3LYP/6-311G(d,p)) calculations. The comparison of dipole moments and electronic properties of mirtazapine and mianserin were determined theoretically. Molecular structure of mianserin was compared with that of mianserin HCl and mirtazapine.

The FT-Infrared and The FT-Raman spectra of mirtazapine and mianserin HCl were recorded in the region 4000-400 cm^{-1} and 3500-50 cm^{-1}, respectively. The observed IR wave numbers were analysed in light of the computed vibrational spectra. On the basis of the comparison between calculated and experimental results and the comparison with mirtazapine and mianserin molecules, assignments of fundamental vibrational mode are examined. The scaled calculated wavenumbers showed very good agreement with the experimental values.

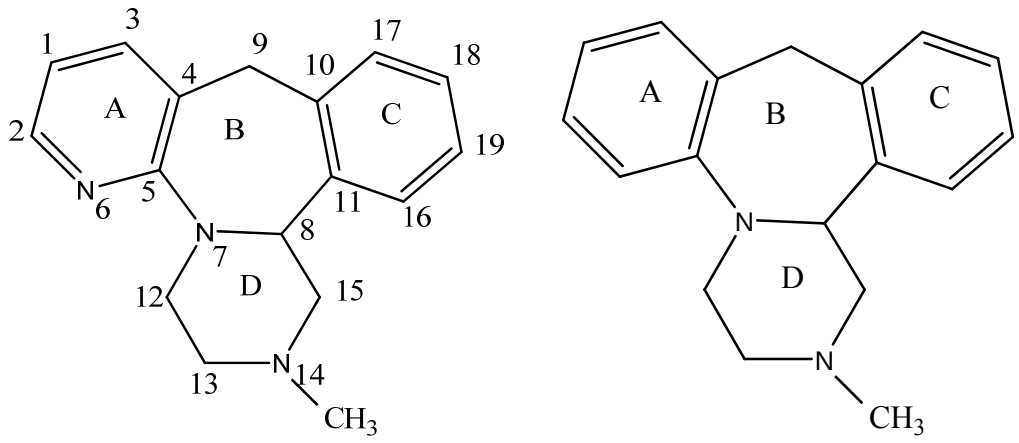
1. GİRİŞ

Tedavi edeci aktif moleküllerin kimyasal yapılarında küçük değişimler biyolojik özelliklerinde önemli değişimlerle sonuçlanabilir. Yapısal olarak birbiri ile ilişkili antidepresantlar olan desipramin ve imipramin arasında, imipramin ve klorimipramin arasında, nortriphin ve amitriptilin arasında farmakolojik ve klinik farklılıklar göstermektedir [1]. Yine bu grupta bulunan tez kapsamında çalışılan, mianserin ve mirtazapin birbiri ile yapısal olarak benzerdir.

Mirtazapin molekülü {(±)-1,2,3,4,10,14b-hekzahidro-2metildibenzol[c,f]pirazino [1,2-a]azepin} bir noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan (NaSSA) dır [2,3], bunun yanı sıra anksiyete giderici ve uyku düzenleyici etkisi de vardır. Antihistaminik etkisi ve 5-HT_2 reseptörlerini bloke etmesi, ilacın uykuyu düzenleyici etkinliğinde rol oynamaktadır. Remeron, Minelza, Mirtaron, Velorin gibi ilaçların etken maddesi olan mirtazapin, 1996 da Organon uluslararası ilaç şirketi tarafından tanıtıldı (Şekil 1.1a) [4].

Mianserin, {(±)-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hekzahidrodibenzo[*c*,*f*]pirazino[1,2-*a*]azepin} ağır depresyon tedavisinde, özellikle anksiyete ve uykusuzluk tedavisinde kullanılan antidepresandır (Şekil 1.1b) [5]. Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalarda antihistaminik özelliklere de sahip olduğu bulundu [6].

Hidroklorik asit veya HCl, mide sindirim sürecinde önemli bir rol oynar. Bir asit olarak, sindirim için uygun pH kurmaya yardımcı olur. Önemli sindirim enzimleri sadece HCl ile aktif hale getirilebilir ve gıda üzerinde zararlı mikroorganizmaları öldürmek için yardımcı olur. Bu yüzden, diğer birçok ilaç gibi mianserin ilaç etken maddesi olarak mianserin HCl olarak kullanılması tercih edilir. Mianserin piyasada HCl tuzu ile birlikte ilaç etken maddesi olarak Tolvon, Norval ve Bolvidon gibi ilaçlarda kullanılmaktadır.



a) Mirtapazin b) Mianserin

Şekil 1.1: Mirtazapin ve mianserin moleküllerinin yapısı

Mirtazapin ve mianserin molekülleri, tetrasiklik piperazinoazepinlerdir. Mirtazapinin moleküler formülü $C_{17}H_{19}N_3$ dür. Mirtazapin, kremsi beyaz kristal toz halindedir ve çok az miktarda suda çözünür. Moleküler ağırlığı 265.36 g /mol dur ve erime noktası 114-116 ^oC dir. Mianserinin moleküler formülü $C_{18}H_{20}N_2$ dir. Mianserin beyaz kristal toz halindedir ve çok az miktarda suda çözünür. Molekül ağırlığı 264.36 g/mol dür. Mianserin HCl molekülünün moleküler formülü ise $C_{18}H_{20}N_2$. HCl dir. Mianserin gibi beyaz kristal toz halindedir ve çok az şekilde suda çözünür. Molekül ağırlığı 300.83 g/mol dür.

Mirtazapinin iki enantiyomeri vardır ve herikisinin antidepresan etkiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir; S(+) enantiyomeri alfa-2 ve 5-HT2 reseptörlerini ve R(-) enantiyomeri ise 5-HT3 reseptörlerini bloke etmektedir [7]. Mianserinin de iki enantiyomeri vardır ve S(+) enantiyomeri antipod R(-) mianserinden yaklaşık olarak 200-300 kez daha aktiftir [8].

Mianserin HCl, HBr veya hidrobromik asit, HCl gibi kuvvetli asittir. Mianserinin HBr X-ışını ile yapı incelenmesi çalışmasına da literatürde rastlandı [9]. X-ışını ile kristal yapısı incelenen moleküllerin geometrik yapı verileri yaygın olarak Cambridge kristallografik veri bankasında (CSD) bulunmaktadır. CSD de mirtazapinin kristal yapısına rastlanmadı, ancak mirtazapin sakarin hidratın X-ışını tek kristal yapısı YANNAD referans kodu ile verildi. CSD de ayrıca mianserin

hidrokloridin ise X-ışını tek kristal yapısı referans kodu HIJDEJ ile, bromide tuzunun referans kodu MIANSB ile saf mianserinin referans kodu BUCVAW ile verildi [10].

Daha önceki çalışmalarda mirtazapinin piridin halkasındaki bir azotu ile mianserinin içinde bulunan metil grubunun görünüşte basit izosterik yerdeğiştirmesi bu antidepresanların biyolojik özellikleri üzerine etkileri olup olmadığı saptanmaya çalışıldı [11]. Bilinen çeşitli antidepresanların (setralin ve maprotilin gibi) moleküler yapılarının aydınlatılması için moleküllerin titreşim spektrumlarının ayrıntılı incelenmesine rağmen [12,13], mirtazapin ve mianserinin ayrıntılı Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) ve Fourier Dönüşümlü Raman Spektroskopisi (FT-Raman) çalışmalarına literatürde rastlanmadı. Ancak (-)-mirtazapinin deneysel ve teorik spektrumunun birbirine çok benzer piklerini elde edebilmek için titreşimsel dönme dikroism (Vibrational circular dichroism- VCD) yöntemi ile teorik olarak elde edildi [14].

Tez kapsamında, mirtazapin ve mianserin moleküllerinin yapıları, deneysel olarak FT-IR ve FT-Raman spektroskopileri ile incelendi. Bu amaçla, deneysel olarak incelenen mirtazapin ve mianserin moleküllerinin titreşim spektrumları B3LYP/6-311G(d,p) ile elde edilen teorik spektrumları ile karşılaştırıldı. İncelenen mianserin ve mirtazapin yapıları için, literatürdeki [3,5] kristal yapı verilerinden yararlanıldı. Bu moleküllerin yapısı ve elektronik özellikleri için teorik hesaplama metodu olan yoğunluk fonksiyoneli teorisi (Density Functional Theory-DFT) ile B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-311G(d,p) seviyeleri kullanıldı. Minimum enerjili yapılarında enerjileri, dipol momentleri ve geometrik parametreleri bulunup ve aynı şekilde ligandda bulunan değerle karşılaştırılarak yorumlandı.

2. MOLEKÜLER SPEKTROSKOPİ

Moleküler spektroskopi, elektromanyetik ışımanın molekülle olan etkileşimini inceler [15]. Moleküller, atomlardaki gibi, uygun enerjili fotonlarla etkileştiklerinde, bu fotonları soğurarak uyarılmış duruma geçerler ve uyarılmış durumda olan moleküller, kararsız durumdan üzerlerinde bulunan fazla enerjiyi dağıtarak kurtulmaya çalışır. Bunun sonucunda molekül simetrisi, bağ uzunluğu, bağlar arasındaki açılar, bağ kuvvetleri, molekül içi ve moleküller arasındaki kuvvetler gibi moleküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında bilgiler elde edilir [16].

Elektromanyetik dalganın molekülle etkileşmesi, elekromanyetik dalganın elektrik alan bileşeninin molekülün elektrik özellikleriyle veya elektromanyetik dalganın manyetik alan bileşenin molekülün manyetik özellikleriyle etkileşmesi sonucu meydana gelir. Bir molekül bir elektromanyetik alan içine yerleştirildiği zaman alandan moleküle enerji transferi yalnızca Bohr'un rezonans koşulu sağlandığı zaman gerçekleşir ve

$$\Delta E = h\upsilon \qquad (2.1)$$

eşitliği ile verilir. E_1, alt enerji düzeyinin enerjisi ve E_2, üst enerji düzeyinin enerjisi olmak üzere ΔE, kuantize olmuş iki durum arasındaki E_2-E_1 enerji farkıdır. Planck sabiti h olup değeri 6.62×10^{-34} J.s dir. Molekül E_1 den E_2 ye uyarıldığı zaman elektromanyetik dalga soğurulur, E_2 den E_1 e geçtiği zaman ise aynı frekansta elektromanyetik dalga yayınlanır.

Moleküllerde birden fazla atom ve çok sayıda elektron bulunduğundan, moleküler spektroskopi, atomik spektroskopiye göre daha karmaşıktır. Çünkü molekül içinde bulunan ve birbirine bağlı atomların yaptıkları ortak titreşim ve dönme hareketlerinin yanında, elektron uyarılmalarına da sahiptir. Bu nedenle, bir molekülün hareketini tanımlarken molekülün ötelenme, dönme, titreşim ve elektron hareketlerini

tanımlamak gerekir. Serbest bir molekülün toplam enerjisi, $E_{ötelenme}$, $E_{çekirdek\text{-}dönme}$, $E_{dönme}$, $E_{titreşim}$, $E_{elektron}$ enerjilerinin toplamı biçiminde yazılır. Burada ötelenme enerjisi sürekli bir enerji olduğundan, spektroskopide gözlenmez. Çekirdek-dönme enerjisi ise çok küçük olduğundan, öteki enerjilerle karşılaştırıldığında göz ardı edilir [17]. Sonuç olarak, serbest bir molekülün toplam enerjisi Born-Oppenheirmer yaklaşımına göre dönme, titreşim ve elektronik enerjilerinin toplamı,

$$E_{top} = E_{dön} + E_{tit} + E_{elek} \tag{2.2}$$

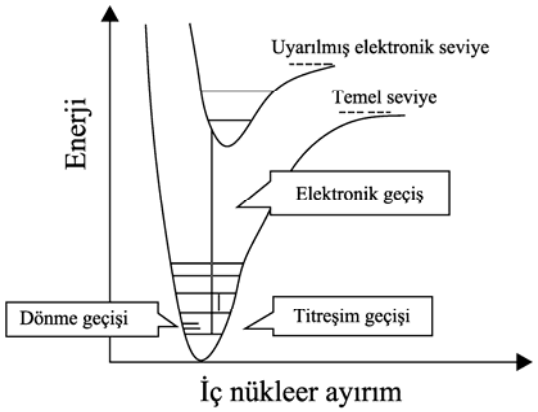
biçiminde yazılabilir (Şekil 2.1). Buradaki toplam enerji, bir moleküldeki elektron, dönme ve titreşim enerjilerinin birbirinden bağımsız olduğu yaklaşımına göre yazılmaktadır. Bir moleküldeki toplam enerji değişimi ise,

$$\Delta E_{top} = \Delta E_{dön} + \Delta E_{tit} + \Delta E_{elek} \tag{2.3}$$

olarak verilir. Bu enerji değişimlerinin birbirlerine göre oranları ise,

$$\Delta E_{elek} \equiv \Delta E_{tit}.10^{3} \equiv \Delta E_{dön}.10^{6} \tag{2.4}$$

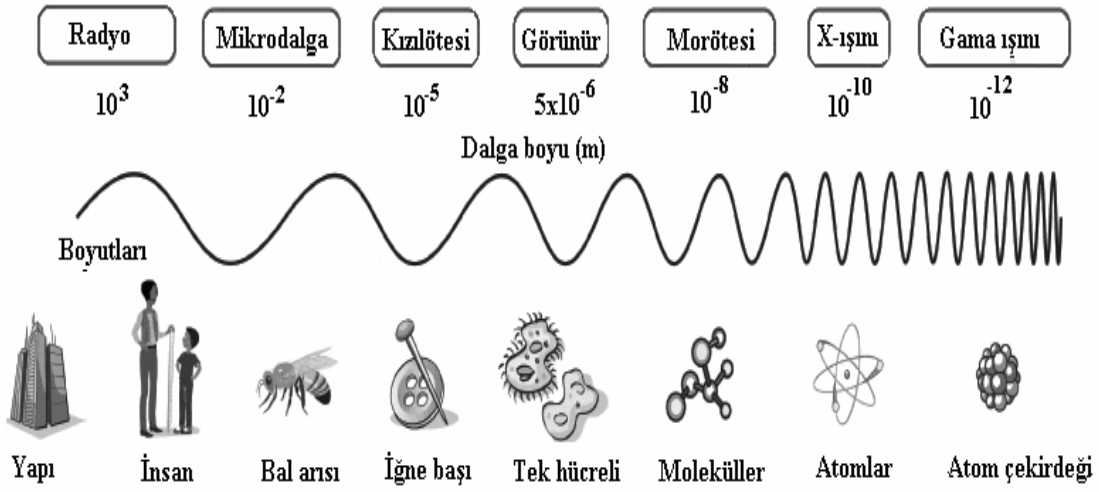
olmaktadır [18].



Şekil 2.1: Molekülün enerji seviyeleri

2.1. Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik dalgalar ivmelendirilmiş elektrik yükleri tarafından oluşturulurlar. Yayınlanan elektromanyetik dalgalar birbirine ve yayılma doğrultusuna dik olarak hareket eden elektrik ve manyetik alanlardan ibarettir. Bu nedenle elektromanyetik dalgalar enine dalgalardır ve elektromanyetik spektrum olarak adlandırılan bu geniş dalga boyu aralığı, ışın türlerini oluşturma ve algılama yöntemlerine göre farklı bölgelere ayrılır (Şekil 2.2) (Tablo 2.1).



Şekil 2.2: Elektromanyetik spektrumun yaklaşık dalga boyu aralıkları ve boyutları

1. Radyo Dalgaları Bölgesi: Elektromanyetik dalganın manyetik alan bileşeni ile elektron spinlerinin (ESR) veya çekirdek spinlerinin (NMR) toplam manyetik momentinin etkileşmesi bu bölgede spektrum verir. Frekans aralığı $3x10^{6}$-$3x10^{10}$ Hz dir.

2. Mikrodalga Bölgesi: Elektromanyetik dalganın elektrik alan bileşeni ile molekülün dipol momenti etkileşir. Molekülün dönme enerji seviyeleri arasındaki geçişler bu bölgede spektrum verir. Frekans aralığı $3x10^{10}$-$3x10^{12}$ Hz dir.

3. Kızılötesi (İnfrared) Bölgesi: Elektromanyetik dalganın elektrik alan bileşeni ile molekülün dipol momenti etkileşir. Molekülün titreşim enerji seviyeleri arasındaki geçişleri bu bölgede spektrum verir. Frekans aralığı $3x10^{12}$-$3x10^{14}$ Hz dir.

4. Görünür Işık ve Morötesi Bölgesi: Atom veya molekülün dış kabuğundaki elektronların geçişleri ile oluşan bir spektrum verir. Frekans aralığı $3x10^{14}$-$3x10^{16}$ Hz dir.

5. X-ışınları Bölgesi: Atomun veya elektronun iç orbitalleri arasındaki geçişler bu bölgede spektrum verir. Frekans aralığı $3x10^{16}$-10^{19} Hz dir.

6. Gama Işınları Bölgesi: Çekirdek enerji seviyeleri arasındaki geçişler gama ışınları bölgesinde incelenir. Frekans aralığı 10^{19}-10^{22} Hz dir.

Tablo 2.1: Elektromanyetik spektrum bölgeleri

Elektromanyetik spektrum bölgeleri	Dalga boyu (m)	Frekans(Hz)	Foton enerjisi	Spektroskopi türü
Radyo dalgaları	10^{3}-10^{-1}	$3x10^{6}$-$3x10^{8}$	1 neV	NMR ve NQR
Mikrodalga	10^{-1}-10^{-3}	$3x10^{10}$-$3x10^{12}$	120 μeV	ESR ve moleküler dönme
Kızılötesi	10^{-3}-10^{-6}	$3x10^{12}$-$3x10^{14}$	120 meV	Moleküler dönme ve titreşim
Görünür-morötesi	10^{-6}-10^{-8}	$3x10^{14}$-$3x10^{16}$	2 eV-12 eV	Elektronik geçişler (dış)
X-ışınları	10^{-8}-10^{-11}	$3x10^{16}$-10^{19}	25 keV	Elektronik geçişler (iç)
Gama ışınları	10^{-11}-10^{-15}	10^{19}-10^{22}	25 MeV	Nükleer geçişler

2.2. Kızılötesi spektroskopisi

Kızılötesi (IR) spektroskopisi, moleküler titreşimleri analize eden spektroskopik bir tekniktir. Katılar, sıvılar, gazlar, tozlar ve polimerler bu yöntemle çalışılabilirler [19]. Bu spektroskopi dalında, örnek kızılötesi bölgede tüm frekansları içeren elektromanyetik dalga ile ışınlanır, geçen veya soğurulan ışın incelenir. Örnek ile etkileşen ışının soğurulma miktarı,

$$A = -\log_{10}(I / I_0) \qquad (2.5)$$

ile geçme T miktarı

$$T = I / I_0 \qquad (2.6)$$

eşitliği ile ifade edilir. Burada I_0, gelen kızılötesi ışının şiddeti ve I, ise örnekten geçen kızılötesi ışının şiddetidir.

Kızılötesi ışınını soğurabilmesi için bir molekülün titreşim veya dönme hareketi sonucunda, molekülün dipol momentinde net bir değişme meydana gelmelidir. Sadece bu şartlar altında, ışının değişen elektrik alanı ile molekül etkileşebilir ve moleküldeki hareketlerin birinin genliğinde bir değişmeye neden olur.

Örneğin, hidrojen klorür gibi bir molekülün etrafındaki yük dağılımı, klorun hidrojenden daha çok elektron yoğunluğuna sahip olması nedeniyle simetrik değildir. Bu nedenle hidrojen klorürün belli bir dipol momenti vardır (μ=1.60x10^{-19} x 1.27x10^{-10}= 2.03x10^{-29} C.m=6.08 D, deneysel olarak 1.03 D) ve bu moleküle polar molekül denir. Dipol moment, yük merkezleri arasındaki uzaklık ve yük farkının büyüklüğündeki farka bağlıdır. Hidrojen klorür molekülü titreşirken, dipol momentinde bir değişme olur ve ışının elektrik alanı ile etkileşebilecek bir alan meydana gelir. Işının frekansı molekülün doğal titreşim frekansına uyarsa, moleküler titreşimin genliğinde bir değişme meydana getiren net bir enerji alışverişi gerçekleşir; bu da ışının soğurması demektir. Benzer şekilde, asimetrik moleküllerin ağırlık merkezi etrafında dönmesi, ışınla etkileşebilen periyodik bir dipol değişimi meydana getirir. Polar bağlar genellikle IR aktiftir.

Kızılötesi soğurma bandının şiddeti, titreşim sırasında oluşan dipol momenti değişmesinin hızının karesi ile orantılıdır [20]. H_2, O_2, N_2 gibi iki atomlu moleküllerin gerilme titreşimleri sırasında ve asetilen, C_2H_2, gibi simetri merkezi olan moleküllerin simetrik gerilme titreşimleri sırasında molekülün yük dağılımı yani dipol momenti değişmez bu yüzden bu tür moleküllerin bu titreşim enerjilerini moleküle uygun enerjili fotonlar soğurtarak değiştirmek mümkün değildir.

Kızılötesi ışımanın dalga sayısına bağlı olarak kızılötesi spektrum yakın, orta ve uzak kızılötesi bölge olmak üzere üç bölgeye ayrılır:

1. Yakın kızılötesi bölgesi (12800-4000cm^{-1}): Molekül titreşimlerinin üst ton ve harmonikleri gözlenir. Bu bölgede su, karbondioksit, kükürt, düşük molekül ağırlıklı hidrokarbonlar ve tarım endüstri ile ilgili moleküller incelenebilir. Yakın kızılötesi bölgede yapılan bu ölçümler genellikle katı veya sıvı numunelerin yansıtma ölçümlerine veya gazların geçirgenlik özelliğine dayanır.

2. Orta kızılötesi bölgesi (4000-400cm^{-1}): Temel titreşimler genellikle bu bölgeye düşer. Bu sebeple kızılötesi spektroskopide en çok kullanılan bölgedir. Orta kızılötesi soğurma ve yansıma spektrometre, organik ve biyokimyasal maddelerin yapılarının aydınlatılmasında oldukça önemli bir yöntemdir.

3. Uzak kızılötesi bölgesi (400-10cm^{-1}): Ağır atomların titreşim frekanslarının ve örgü titreşimlerinin incelendiği bölgedir [21]. Uzak kızılötesi bölgesi metal-ametal bağlarını içerdiği için özellikle anorganik bileşiklerin yapılarının aydınlatılması açısından önemlidir.

Molekül ve kızılötesi ışın arasındaki etkileşim, klasik kuram ve kuantum kuramı olmak üzere iki kısımda incelenebilir:

2.2.1. Klasik kuram

Kızılötesi (IR) spektroskopisinde, incelenecek madde IR radyasyonuyla ışınlanır. Bunun sonucunda sistemin titreşim frekansına eşit frekanstaki radyasyonu soğurur. Moleküle ait elektriksel dipol moment $\vec{\mu}$ nün kartezyen koordinatlarda incelendiğinde $\vec{\mu}_x$, $\vec{\mu}_y$ ve $\vec{\mu}_z$ olmak üzere üç bileşeni olduğu görülür. Molekül, üzerine düşen ν frekanslı bir ışını soğurduğunda, molekülün $\vec{\mu}$ elektriksel dipol momenti veya dipol momentinin bileşenlerinden en az biri bu frekansla titreşecektir. Bu titreşim ise spektrumun kızılötesi bölgesine düşer.

Molekülün dipol momenti basit harmonik yaklaşıma göre, Q titreşim normal koordinatının bir fonksiyonu olarak denge konumu etrafında Taylor Serisine açılırsa;

$$\vec{\mu} = \vec{\mu}_0 + \sum \left\{ \left(\frac{\partial \vec{\mu}}{\partial Q_k} \right)_0 Q_k \right\} + \frac{1}{2} \sum_k \left\{ \left(\frac{\partial^2 \vec{\mu}}{\partial Q_k^2} \right) Q_k^2 \right\} + \ldots \tag{2.7}$$

şeklinde olduğu görülür. Küçük genlikli salınımlar için, Q_k nın birinci dereceden terimini alıp, yüksek dereceden olan terimler ihmal edilirse,

$$\vec{\mu} = \vec{\mu}_0 + \sum \left\{ \frac{\partial \vec{\mu}}{\partial Q_k} \right\}_0 Q_k \tag{2.8}$$

haline gelir. Klasik teoriye göre titreşimin aktif olabilme şartı, molekülün dipol momentinin veya bileşenlerden en az birinin değişimin sıfırdan farklı olmasıdır [22].

$$\left(\frac{\partial \vec{\mu}_i}{\partial Q_k} \right)_0 \neq 0 \qquad (i = x, y, z) \tag{2.9}$$

2.2.2. Kuantum kuramı

Kuantum mekaniğine göre, n ve m gibi iki titreşim enerji düzeyi $\psi^{(n)}$ ve $\psi^{(m)}$ dalga fonksiyonları ile belirtildiğinde, $\vec{\mu}_{nm}$ geçiş dipol momentinin veya bileşenlerinden en az birinin sıfırdan farklı olması durumunda geçiş gerçekleşir,

$$\vec{\mu}_{nm} = \int \psi^{(n)} \vec{\mu}\ \psi^{(m)} d\tau \neq 0 \tag{2.10}$$

burada $d\tau$, hacim elemanıdır. Eşitlik (2.8), (2.10) da yerine konulursa;

$$\vec{\mu}_{nm} = \int \psi^{(n)} \psi^{(m)} d\tau + \sum_k \left\{ \left(\frac{\partial \overrightarrow{\mu_i}}{\partial Q_k} \right)_0 \int \psi^{(n)} Q_k \psi^{(m)} d\tau \right\} \tag{2.11}$$

elde edilir. Burada ilk terimdeki $\psi^{(n)}$ ve $\psi^{(m)}$ ortogonaldir ve yalnızca $m \neq n$ olduğunda sıfırlanır. Dolayısı ile alt titreşimsel enerji düzeyinden üst titreşimsel enerji düzeyine geçiş şartı;

$$\vec{\mu}_{nm} = \left(\frac{\partial \overrightarrow{\mu_i}}{\partial Q_k} \right) \int \psi^{(n)} Q_k \psi^{(m)} d\tau \tag{2.12}$$

ile verilir. Tabandan uyarılmış enerji düzeyine geçiş olasılığı $|\mu_{nm}|^2$ ile orantılıdır. Molekülün elektriksel dipol momentindeki değişimin sıfırdan farklı olması durumunda, titreşim kızılötesi spektrumda gözlenir.

2.3. Raman Spektroskopisi

Tek dalga boylu bir ışın saydam bir ortamdan geçtiği zaman ışının bir kısmı ortamdaki moleküller tarafından her yöne saçılır. 1928 yılında Hintli fizikçi C.V. Raman bazı moleküller tarafından saçılan ışının küçük bir kısmının dalga boyunun, gelen ışının dalga boyundan farklı olduğunu ve dalga boyundaki bu kaymaların saçılmaya neden olan moleküllerin kimyasal yapısına bağlı olduğunu buldu [23]. Raman spektrumları, incelenecek olan maddenin şiddetli bir monokromatik ışık kaynağı ile aydınlatılması sonucu elde edilir. Işık kaynağı olarak genellikle lazer kaynakları kullanılır. Aydınlatma sırasında saçılan ışının spektrumu, görünür bölgede çalışan uygun bir spektrometre ile elde edilir. Kızılötesi spektrumundan elde edilen veriler ile Raman spektrumundan elde edilenler birbirini tamamlarlar. Raman olayı klasik ve kuantum kuram olmak üzere iki şekilde incelenir.

2.3.1. Klasik kuram

Klasik elektrodinamiğe göre, elektromanyetik dalganın ν frekanslı elektrik alan ifadesi;

$$E = E_0 \sin(2\pi\nu_{tit} t) \tag{2.13}$$

ile verilir. Bu elektriksel alan molekül ile etkileşmeden önce molekülün elektriksel dipol momenti yoksa etkileşmeden sonra bir elektriksel dipol moment kazanır. Başlangıçta elektriksel dipol momenti varsa, etkileşmeden sonra değişir. İndüklenen $\vec{\pi}$ dipol moment elektromanyetik dalganın elektrik alanı ile orantılıdır.

$$\vec{\pi} = \alpha \, \vec{E} \tag{2.14}$$

Burada $\vec{\pi}$ indüklenmiş elektriksel dipol moment vektörü, $\vec{E}$ ise uygulanan elektrik alan vektörüdür. α katsayısı da molekülün kutuplanabilme yatkınlığı (polarizabilitesi) dır. Kutuplanabilme yatkınlığı, molekülün titreşimi ile değişebilir. Bu sebeple molekülün bir ν_{tit} için α katsayısı denge konumu etrafında Taylor serisine açılırsa;

$$\alpha = \alpha_0 + \left\{ \left(\frac{\partial \alpha}{\partial Q} \right)_0 Q \right\} + \frac{1}{2} \left\{ \left(\frac{\partial^2 \alpha}{\partial Q^2} \right)_0 Q^2 \right\} + \ldots \tag{2.15}$$

olur [17]. Burada α_0 denge konumunda kutuplanma yatkınlığı, Q ise bir titreşim koordinatıdır ve

$$Q = Q_0 \sin(2\pi \nu_{tit} t) \tag{2.16}$$

α kutuplanma yatkınlığının denge konumu civarındaki küçük titreşimleri için (2.15) ifadesindeki ikinci ve daha yüksek mertebeden terimler ihmal edilir ve (2.13), (2.14), (2.15) eşitlikleri kullanılarak, indüklenen elektriksel dipol moment ifadesi;

$$\pi = \left[\alpha_0 + \left(\frac{\partial \alpha}{\partial Q} \right)_0 Q_0 \sin(2\pi \nu_{tit} t) \right] E_0 \sin(2\pi \nu_{tit} t) \tag{2.17}$$

haline gelir. Eşitlik (2.17) trigonometrik özdeşliklerle düzenlenirse;

$$\pi = \alpha_0 E_0 \sin(2\pi\nu\ t) + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial\alpha}{\partial Q}\right)_0 Q_0[\cos 2\pi(\nu - \nu_{tit})t - \cos 2\pi(\nu + \nu_{tit})t] \quad (2.18)$$

bulunur. İfadedeki anti-stokes $(\nu + \nu_{tit})$ ve stokes $(\nu - \nu_{tit})$ frekanslarındaki saçılmalar Raman saçılmasıdır. Bir titreşimin Raman da gözlenebilmesi için, molekülün kutuplanma yatkınlığının değişmesi gerekir.

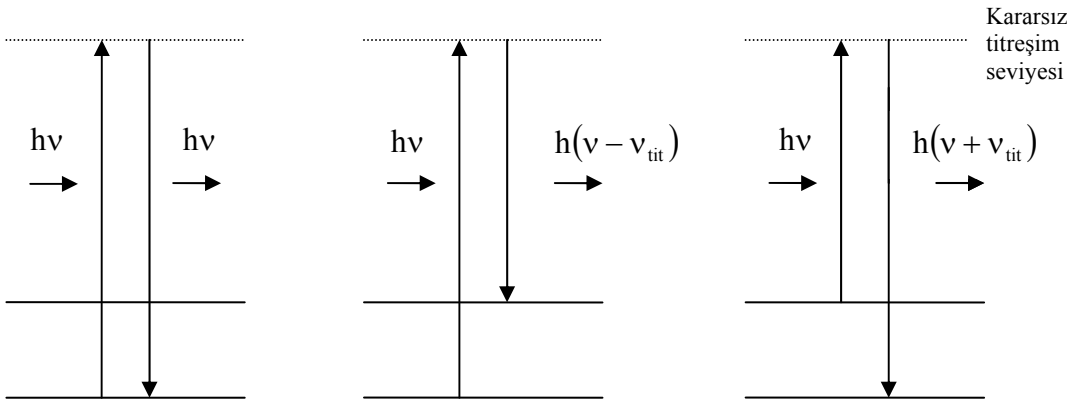
2.3.2. Kuantum kuramı

$\psi^{(m)}$ ve $\psi^{(n)}$ dalga fonksiyonları ile belirtilen iki titreşim enerji düzeyi arasında Raman geçişinin olabilmesi için $\vec{\pi}_{nm}$ geçiş momenti veya bileşenlerinden en az biri sıfırdan farklı olmalıdır ve

$$\vec{\pi}_{nm} = \int \psi^{(n)} \vec{\pi} \psi^{(m)} d\tau = \vec{E} \int \psi^{(n)} \alpha \psi^{(m)} d\tau \neq 0 \quad (2.19)$$

ile verilir. Bir başka açıdan bakıldığında, örnek moleküller ν frekanslı elektromanyetik dalganın $h\nu$ enerjili fotonlarıyla etkileştiğinde, esnek ve esnek olmayan çarpışma yapabilir. Esnek çarpışma sırasında enerji kaybı olmaz ve moleküller tarafından saçılan fotonun enerjisi $h\nu$ olur. Buna Rayleigh saçılması denir (Şekil 2.3a). Esnek olmayan çarpışma ise $h\nu$ enerjili foton ile moleküller arasında enerji alış verişi olur. Bu durumda örnek moleküllerin titreşim ve dönü enerji düzeyleri değişebilir. Böylece saçılan fotonun enerjisi $h(\nu + \nu_{tit})$ veya $h(\nu - \nu_{tit})$ olur [21].

Taban enerji düzeyinde bulunan bir molekül $h\nu$ enerjisi alarak, üst kararsız titreşim enerji seviyesine uyarılır ve $h(\nu - \nu_{tit})$ enerjili foton yayınlayarak geçiş yapar. Buna Stokes saçılması denir (Şekil 2.3b). Birinci uyarılmış titreşim enerji düzeyinde bulunan molekül ise $h\nu$ enerjisi alarak daha üst kararsız titreşim enerji seviyesine uyarılır, $h(\nu + \nu_{tit})$ enerjili foton yayınlayarak taban titreşim enerji seviyesine geçer. Buna Anti-Stokes saçılması denir (Şekil 2.3c) [24].



(a) Rayleigh Saçılması (b) Stokes Saçılması (c) Anti-Stokes Saçılması

Şekil 2.3: Raman saçılmasının kuantum mekaniksel olarak gösterimi

Eğer molekül simetri merkezine (terslenme merkezi) sahipse, IR aktif titreşimler Raman inaktif, Raman aktif titreşimler IR inaktif olup bu 'karşılıklı dışlama kuralı' (rule of mutual exclusion) olarak bilinir [25].

2.4. Titreşim Spektrumları

Titreşim spektrumları, titreşim enerji düzeyindeki bir molekülün atomlarının bir titreşim seviyesinden başka bir seviyeye geçerek enerjisini değişmesidir. Titreşim enerji seviyeleri kimyasal bağın kuvvetine, bağ uzunluklarına, bağ açılarına ve titreşimin şiddetine bağlıdır. İki atomlu bir molekülü kütle yay sistemine benzetebiliriz. Böylece atomlardan biri sabit diğeri hareketli olup titreşim hareketi yapacağından sistem harmonik titreşici kabul edilebilir. Basit harmonik hareket için potansiyel enerji ifadesi aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$U = \frac{1}{2} k x^2 \tag{2.20}$$

Kuantum mekaniksel olarak ise molekülün titreşim enerji seviyeleri $\Delta n = \pm 1$ değerler alarak,

$$E_{tit} = \left(n + \frac{1}{2} \right) h\nu \tag{2.21}$$

enerji değerlerine sahip olur. Burada n, titreşim kuantum sayısıdır ve $n = 0,\ 1,\ 2,\ ...$ tamsayı değerlerini alır. $n = 0$ için $E = \frac{1}{2} h\nu$ enerjisine molekülün sıfır nokta enerjisi denir. Harmonik olmayan terimleri birleştiren bir model ideal değerlerden sapmaları ve bir bağdaki iki atomik merkezin titreşimi sırasındaki enerji-uzay ilişkisini açıklamak için kullanılır. Temel ve birinci enerji düzeyi arasındaki geçişler harmonik olmayan terimlerden etkilenmez. Ama birinci enerji düzeyinin ötesindeki geçişler daha yüksek frekanslı titreşimler olduğundan üst ton adı verilen daha zayıf titreşimlerin artmasına sebep olur (Şekil 2.4). h Planck sabitini, ν ise titreşim frekansını göstermektedir ve

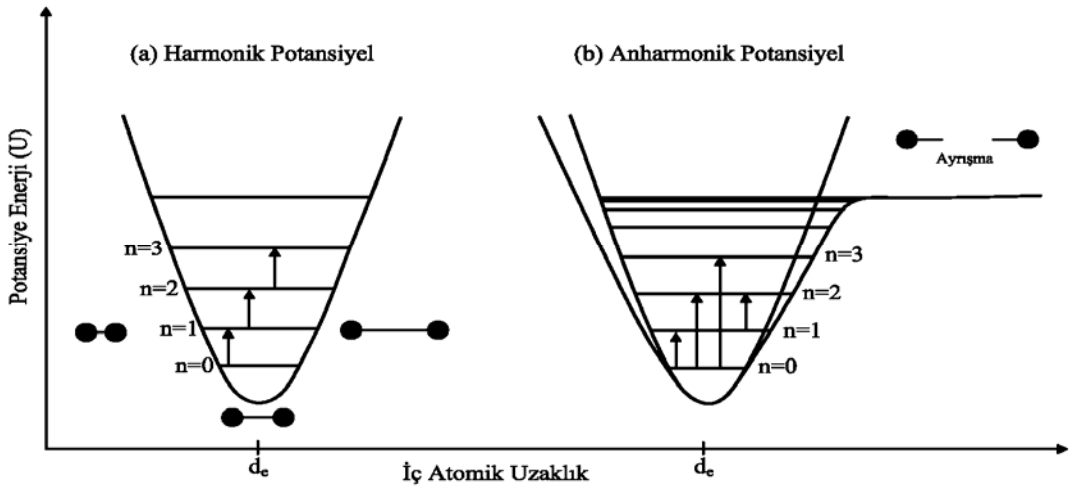
$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu_{ind}}} \tag{2.22}$$

eşitliği ile ifade edilir. Burada k kuvvet sabiti, μ_{ind} ise sistemin indirgenmiş kütlesini gösterir ve aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$\mu_{ind} = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2} \tag{2.23}$$

Burada m_1, lineer bir moleküldeki birinci atomun kütlesi, m_2 ise ikinci atomun kütlesidir. Titreşim spektroskopisinde frekans (s^{-1}) ve enerji (eV) birimleri yerine genelde dalga sayısı birimi (cm^{-1}) kullanılır ve aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$\overline{\nu} = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{k}{\mu_{ind}}} \tag{2.24}$$



Şekil 2.4: Diatomik bir molekül için (a) harmonik ve (b) anharmonik modelde potansiyel enerjinin şematik gösterimi ($d_e =$ denge mesafesi)

Titreşim enerjisi arttıkça moleküller arasındaki titreşim, basit harmonik hareketten sapar ve anharmonik titreşime neden olur. Anharmonik salınıcı için potansiyel enerji ifadesi Morse potansiyelidir ve aşağıdaki şekilde tanımlıdır.

$$U = D_o\left[1 - e^{-a(r-r_0)}\right]^2 \tag{2.25}$$

Burada D_o spektroskopik ayrışma enerjisi, a moleküle ait bir sabit, r bağ uzunluğu, r_0 denge uzaklığıdır. Anharmonik seviyelerin enerjisi ise $\Delta n = \pm 1, \pm 2, \ldots$ değerlerini alarak enerji;

$$E_{tit} = h\nu\left(n + \frac{1}{2}\right) - \chi_e h\nu\left(n + \frac{1}{2}\right)^2 \tag{2.26}$$

ile verilir. Burada, χ_e anharmoniklik sabitidir $(\chi_e \cong 0.01)$. Boltzmann olasılık dağılımına göre, moleküller oda sıcaklığında genel olarak taban titreşim enerji düzeyinde bulunur, çok az bir kısmı uyarılmış enerji düzeyindedir. Kızılötesi spektrumunda en şiddetli bandlar, taban titreşim seviyesinden birinci titreşim seviyesine olan $(\nu_{0\to1})$ geçişte gözlenir. Bu geçişler sebebiyle gözlenmiş olan

frekanslara temel titreşim frekansları denir. Temel titreşime ek olarak üst ton, birleşim ve fark bandlarıda gözlenir. Temel titreşim frekansı iki veya daha fazla katı olduğu durumlarda üst ton geçişleri $(\nu_{0\rightarrow 2,3,\ldots})$, iki veya daha fazla temel titreşim frekansının toplamı ve fark olarak ortaya çıkan frekanslar ise birleşim ve fark bandlarını $\nu_{1\rightarrow 2,3,\ldots}$ oluşturur. Bu bandların şiddetleri, temel titreşim bandına oranla oldukça düşüktür. Üst tonlar, birleşim ve fark bandları, fermi rezonansı etkisiyle spektrumda ek band olarak gözlenebilirler. Üst ton, birleşim ve fark bandları temel bandlardan daha azdır. Bunlar kızılötesi spektrumlarında grup frekans bandların yerinin kaymasına neden olur.

Titreşim spektrumları deneysel olarak kızılötesi veya Raman spektrumları şeklinde gözlenirler. Bu nedenle titreşim enerjilerindeki değişimler, kızılötesi veya Raman spektroskopik yöntemleriyle incelenebilir. Kızılötesi ve Raman spektroskopilerinin her ikisi de moleküllerdeki titreşim enerji seviyeleri arasındaki geçiş enerjilerini belirlemek için kullanılmasına rağmen, temel prensipleri farklıdır. Kızılötesi spektroskopisi, uyarıcı ışınla molekülün dipol momentinin değişmesi gerçeğine, Raman spektroskopisi ise morötesi veya görünür ışıkla molekülün polarlığının değişmesi gerçeğine dayanır.

2.5. Moleküler Titreşimler

Elektromanyetik ışımaların madde ile etkileşmesi sonucu, moleküllerin titreşimlerinde bir değişim söz konusu olur. Bu tür etkileşme moleküler titreşim spektroskopisinin konusunu oluşturur. Elektromanyetik ışınımın madde ile etkileşmesi, madde molekülerinin enerji düzeyleri arasında geçişlere neden olur. Yani molekül enerji soğurarak uyarılmış olur. Moleküler titreşimler, molekülde bağ uzunluklarının ve bağ açılarının değişmesine neden olur. Molekül titreşimleri kızılötesi ve Raman spektroskopisi yöntemleri ile incelenir. Bir atomik bağın basit titreşimini tanımlamak için molekülü bir bütün olarak ele almak gerekir. Sonsuz sayıda titreşim tamamen yapısı bozulmuş bir modele sebep olur. Bunun yerine, molekülün bütün atomlarının aynı frekans ve aynı fazda basit harmonik hareket yaptıkları titreşimler sonucu oluşan temel titreşimler veya normal modlar olarak

bilinen üç katlı koordinat eksenleri temel alan temel titreşimlerin minimum setine göre model tanımlanır. Uzayda herhangi bir nokta belirlemek için üç koordinat gerekir. N adet noktayı belirlemek için ise her biri için üç koordinatlı toplam 3N tane bir koordinat takımı gerekir. Her bir koordinat, çok atomlu bir moleküldeki atomların biri için bir serbestlik derecesine karşılık gelir. N sayıdaki atomdan oluşan bir molekül için serbestlik derecesi 3N olup 3 dönü ve 3 öteleme dikkate alındığında molekülün toplam titreşim kipi 3N-6 (iç koordinatlar) tanedir. Eğer molekül lineer ise moleküler eksen etrafındaki dönü dikkate alınmaz bu durumda molekülün 3N-5 tane titreşim kipi vardır (CO_2 molekülü).

Moleküler titreşimler, temel olarak gerilme ve bükülme titreşimleri olmak üzere ikiye ayrılır [26].

2.5.1. Gerilme titreşimleri (ν)

Atomlar arası bağların periyodik olarak uzama ve kısalma hareketine gerilme titreşimi denir.

a) Simetrik gerilme (ν_s): Bağ uzunlukları aynı anda uzayıp kısalıyorsa bu titreşim hareketine simetrik gerilme denir (Şekil 2.5a).

b) Asimetrik gerilme (ν_{as}): Bağ uzunluğundan biri uzadığında diğeri kısalıyorsa bu titreşim hareketine asimetrik gerilme denir (Şekil 2.5b). Asimetrik titreşimin frekansı simetrik titreşim frekansından daha büyük olduğundan enerjisi de büyüktür.

2.5.2. Bükülme titreşimleri (δ)

İki bağ arasındaki açının periyodik olarak değişim hareketidir. Yer değiştirme vektörleri bağ doğrultusuna diktir. Atomların hareketi ile bir düzlemin (simetri düzleminin) yok edilmesi hareketi olarak tanımlanabilir. Düzlem içi ve düzlem dışı açı bükülme titreşimleri olmak üzere ikiye ayrılır.

2.5.2.1. Düzlem içi açı bükülme titreşimleri (ρ)

İki bağ arasındaki veya bir bağ ile bir grup arasındaki açı yer değiştirir. Bağ uzunluğu ve açının değeri değişmez.

a) Makaslama (δ_s) : İki bağ arasındaki açının bağlar tarafından kesilmesi ile periyodik olarak oluşan değişim hareketidir. Yerdeğiştirme vektörleri bağa dik doğrultuda ve zıt yöndedir (Şekil 2.5c).

b) Sallanma (ρ_r) : Açı bükülmesinin özel bir durumudur. Bir grup atomun aralarındaki açıyı bozmadan aynı yönde hareket etmesidir. Yer değiştirme vektörleri birbirini takip edecek yöndedir. Bağ uzunluğu ve bağ açısının değeri değişmez (Şekil 2.5d).

2.5.2.2. Düzlem dışı açı bükülme titreşimleri (γ)

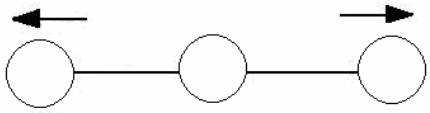
En yüksek simetriye sahip düzleme dik doğrultudaki açı değişimidir (Şekil 2.5h).

a) Dalgalanma (ρ_ω): Bir bağ ile bağ tarafından tanımlanan bir düzlem arasındaki açının değişim hareketidir. Molekülün tüm atomları denge durumunda düzlemsel ise, bir atomun bu düzleme dik hareket etmesidir (Şekil 2.5e).

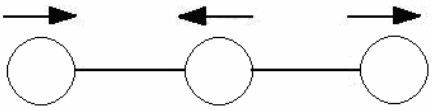
b) Kıvırma (ρ_t): Düzlemsel ve doğrusal olmayan moleküllerde, bağların atomlar tarafından deforme olmadan bükülmesidir. Yer değiştirme vektörleri, bağ doğrultusuna diktir (Şekil 2.5f).

c) Burulma (τ): İki düzlem arasındaki açının bir bağ veya açıyı deforme ederek, periyodik olarak değişmesi hareketidir. Bu hareket düzlem dışıdır (Şekil 2.5g).

Gerilme titreşimleri (ν)

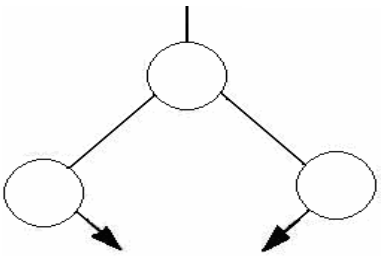


a) Simetrik gerilme (ν_s)

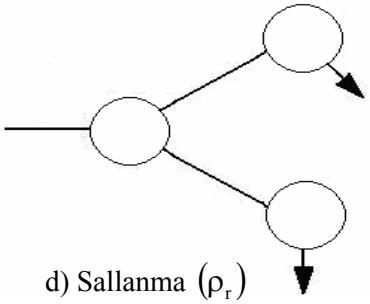


b) Asimetrik gerilme (ν_{as})

Düzlem içi açı bükülme titreşimleri (ρ)

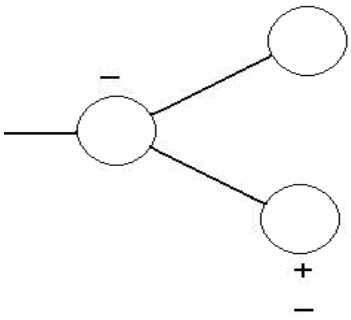


c) Makaslama (δ_s)

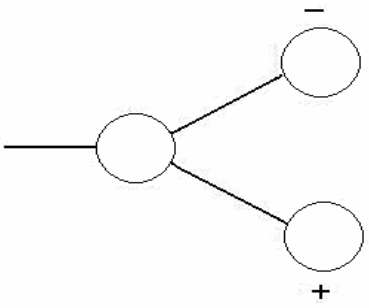


d) Sallanma (ρ_r)

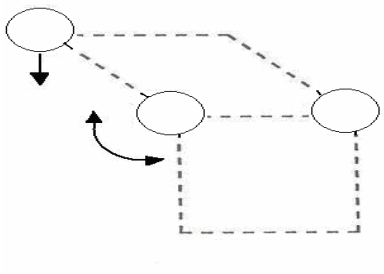
Düzlem dışı açı bükülme titreşimleri (γ)



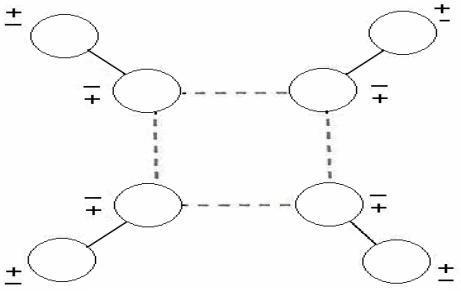
e) Dalgalanma (ρ_ω)



f) Kıvırma (ρ_t)



g) Burulma (τ)



h) Düzlem dışı açı (γ)

Şekil 2.5: Moleküler titreşim türleri

2.6. Grup Frekansları

Moleküllerin titreşimsel spektrumlarını yorumlayabilmek için grup frekanslarının önemli bir yeri vardır. Kızılötesi ve Raman spektrumları incelenirken aynı grubun bulunduğu değişik moleküllerde grubun karakteristik kızılötesi bandının, moleküle ait geri kalan kısmı ne olursa olsun, yaklaşık olarak aynı frekansta soğurma verdikleri gözlenmiştir. Moleküllerin temel titreşimleri aynı, genlikleri farklı ise; bu fark bazı grupların molekülün geri kalan kısmından bağımsız olarak hareket etmesine sebep olur [27]. Bu gruplar molekülün diğer atomuna kıyasla hafif atomlar ($–CH_3$, C=O) veya ağır atomlar (≡C–Br, ≡C–F) içeren gruplardır.

Bağ kuvveti sabitlerinin molekülden moleküle değişmemesi sonucu grup frekansı sabit kalmaktadır. Karışık bir molekülün karakteristik grup frekanslarından oluşan kızılötesi spektrumunun incelenmesi, kızılötesi spektroskopisinin yapı analizinde önemli bir yöntem olduğunu ortaya koyar.

Gerilme (stretching) ve bükülme (bending) hareket şekillerinde, bükülme kuvvet sabiti gerilme kuvvet sabitinden daha küçüktür. Bu nedenle gerilme titreşiminin neden olduğu frekans bölgesi bükülme titreşiminin neden olduğundan daha yüksek bölgededir. Aynı atoma bağlı bağların aynı anda gerildiği ve büküldüğü titreşim kipleri de mümkündür. Aynı grubun bulunduğu çeşitli moleküllerde çevre düzeni farklı olduğundan dolayı grup frekanslarında da küçük değişmeler söz konusudur. Tablo 2.2' de bazı grupların grup frekansları verilmiştir.

Moleküllerin normal titreşimlerini iskelet ve karakteristik grup titreşimleri olarak iki gruba ayırabiliriz. İskelet titreşimleri genellikle 1400-700 cm^{-1} dalga sayısı aralığında gözlenir. Grup titreşim frekansları iskelet titreşim frekanslarından daha yüksek veya daha düşük frekanslardır.

2.6.1. Grup frekanslarına etkiyen faktörler

Grup frekanslarına etkiyen faktörler molekül içi ve molekül dışı olmak üzere iki kısımda incelenir [29].

Tablo 2.2: Bazı grup frekansları [28]

Grup	Gösterim	Titreşim Dalga Sayısı Aralığı (cm^{-1})
-O-H gerilme	ν (OH)	3640-3600
-N-H gerilme	ν (NH)	3500-3380
-C-H gerilme (aromatik halka)	ν (CH)	3100-3000
-C-H gerilme	ν (CH)	3000-2900
$-CH_3$ gerilme	ν (CH_3)	2962±10 ve 2872±5
$-CH_2$ gerilme	ν (CH_2)	2926±10 ve 2853±10
-C≡C gerilme	ν (CC)	2260-2100
-C≡N gerilme	ν (CN)	2200-2000
-C≡O gerilme	ν (CO)	1800-1600
$-NH_2$ bükülme	δ (NH_2)	1600-1540
$-CH_2$ bükülme	δ (CH_2)	1465-1450
$-CH_3$ bükülme	δ (CH_3)	1450-1375
C-CH_3 bükülme	ρ_r (CH_3)	1150-850
-S=O gerilme	ν (SO)	1080-1000
-C=S gerilme	ν (CS)	1200-1050
-C-H düzlem dışı açı bükülme	γ (CH)	650-800

2.6.1.1. Molekül içi etkiler

Molekül içi etkiler titreşimsel çiftlenim (coupling), komşu bağ etkisi ve elektronik etki olmak üzere üç kısma ayrılır.

Titreşimsel çiftlenim (coupling) bir molekülde frekansı birbirine yakın iki titreşim veya bir atoma bağlı iki titreşim arasında görülür. Buna örnek olarak iki atomlu C=O molekülü verilebilir. Bu molekülde gerilme titreşimi teorik olarak 1871 cm^{-1} de gözlenmesi gerekirken (Bu hesap CO_2 den elde edilen kuvvet sabiti kullanılarak yapılmıştır), CO_2 molekülünün kızılötesi spektrumuna baktığımızda 1871 cm^{-1} de bir pik gözlenmeyip 1340 cm^{-1} ve 2350 cm^{-1} olmak üzere iki gerilme titreşim

gözlenmektedir. Bunun nedeni, CO_2 molekülündeki titreşimlerin birbirlerini etkilemeleri ve iki C=O bağı olmasıdır. Bu olaya titreşimsel çiftlenim denir.

Komşu bağ etkide önemli olan bağlar arasındaki kuvvet sabitidir. Bir bağa komşu olan bağın kuvvet sabitinin küçülmesi, o bağın kuvvet sabitinin de küçülmesine sebep olduğundan, bağın titreşim frekansı da düşer. Buna komşu bağ etkisi denir. Bunun tersi de doğrudur. Örneğin, nitril (R–C=N, R: alkali radikal) bileşiklerinde R yerine halojenler geldiği zaman titreşim frekansının düştüğü görülmektedir.

Elektronik etki bağın elektron yoğunluğunda değişiklik meydana getiren etkilerdir. Bunlar indüktif ve rezonans etkisi olmak üzere iki kısımda incelenebilir. İndüktif etki bağın elektron yoğunluğunu artıran pozitif ve azaltan negatif etkiden oluşur. Bu etki, diğer gruplardaki elektron dağılımının elektrostatik etkisinin, bir gruba olan etkisi olarak tanımlanabilir. Rezonans etkisi ise, sadece elektronların yerlerinin birbirinden farklılık gösterdiği yapılar olarak tanımlanabilir. Bu yapılarda yalnız elektronlar hareket etmekte, çekirdek sabit kalmaktadır [30].

2.6.1.2. Molekül dışı etkiler

Bir maddenin spektrumu en iyi gaz fazında iken alınır. Bunun nedeni madde gaz halinde iken moleküller arası uzaklık fazla olduğundan, molekül normal titreşimini yapar. Ancak madde sıvı halde iken molekül yakınında bulunan başka moleküllerden etkilenebilir. Bu etkilenme dipolar (çift kutupsal) etkilenme ve hidrojen bağı ile etkilenme olmak üzere iki çeşittir. Polar bir molekülün pozitif ucuyla diğer bir molekülün negatif ucunun birbirlerini çekmeleri dipolar etkileşmedir. Örneğin aseton molekülünün ($(CH_3)_2$–C=O) gaz halindeki titreşim frekansı 1738 cm^{-1}, sıvı haldeki aynı titreşimin frekansı 1715 cm^{-1} de gözlenmiştir [31]. Bunun nedeni sıvı haldeyken dipol olan iki C=O grubunun birbirlerini çekmeleridir. Böylece bağların polarlığı daha da artar ve karbonil grubunun bağ derecesi düşer. Bu halde meydana gelen kaymalar 25 cm^{-1} civarındadır.

Polar çözücülerde, çözünen ve çözücü arasında etkileşim olmaktadır. Dolayısıyla değişik çözücülerde değişik dalga boylarında bantlar oluşabilmektedir [31].

Hidrojen bağından ileri gelen kaymalar, dipolar etkilerden ileri gelen kaymalardan daha büyüktür. Hidrojen bağı ile etkilenme bir molekülün A–H molekülü ile diğer molekülün donörü olan ve üzerinde ortaklanmamış elektron çifti bulunan B atomu arasındaki etkileşme olarak tanımlanır. (A–H···B). A; hidrojenden daha elektronegatif bir atom ihtiva eder. Burada H···B bağı, normal kovalent bağa göre çok zayıf olduğundan kızılötesi bölgede 300 cm^{-1} in altında gözlenir. Buna örnek olarak karboksilli asitler verilebilir. Bunlar polar olmayan çözücüler ile derişik çözeltilerinde dimer moleküllerden oluşurlar. Bu dimerleşmenin nedeni iki molekül arasında iki hidrojen bağının meydana gelmesidir. Bu tür hidrojen bağları O–H bağının titreşim dalga sayısını, 3560-3500 cm^{-1} den 3000-2500 cm^{-1} e yaklaşık 1000 cm^{-1} kadar düşürür. Hidrojen bağı sonucu aynı zamanda O–H bağının soğurma bandında da genişleme gözlenebilir.

Hidrojen atomu etrafındaki kuvvet alanı A–H···B bağının oluşumu sonucunda değiştiğinden, A–H titreşim bantları da değişebilir. Hidrojen bağı A–H bağını da zayıflattığı için gerilme titreşim frekansı da düşer. Buna karşılık H···B bağı nedeniyle bükülme frekansı yükselir. Örneğin primer amidlerde ($R–NH_2$-C=O) C=O gerilme titreşimleri ve NH bükülme titreşimlerinin frekansları hidrojen bağına imkan sağlayan bir ortamda çalışıldığı zaman yaklaşık 40 cm^{-1} düşer. C=O gerilme titreşimleri çok seyreltik çözeltilerde 1690 cm^{-1} de, parafin KBr içinde ise 1650 cm^{-1} gözlenmektedir, çünkü bu ortamda amid molekülleri arasında hidrojen bağı meydana gelir. Buna karşılık seyreltik çözeltilerde 1620-1590 cm^{-1} de gözlenen N–H gerilme titreşimleri 1650-1620 cm^{-1} e yükselebilmektedir [29].

3. KUANTUM KİMYASAL HESAPLAMALAR

Bilgisayar destekli kuantum kimyasal hesaplar teorik kimyanın bir dalıdır. En önemli amacı moleküllerin toplam enerji, dipol moment, optimize geometri ve titreşim dalga sayıları gibi özelliklerinin hesaplanacağı verimli programların oluşturulmasını sağlamaktır. Bu tür hesaplamaların temelini kuantum mekaniği oluşturur.

3.1. Kuantum Mekaniği

3.1.1. Schrödinger denklemi

De Broglie'nin, parçacıkların dalga özelliği ile ilgili ortaya attığı teori birçok bilim adamını etkilemişti. Bunlardan biride Avusturyalı fizikçi Erwin Schrödinger idi. Schrödinger, Zürih Üniversitesi sempozyumlarından birinde Bohr yörüngeleri ve Broglie'nin çalışmasıyla ilgili konuşmasını bitirdikten sonra sempozyumun hazırlayıcısı Peter Debye "Aptalca konuşuyorsun Schrödinger. Dalgalardan bahsediyorsun ama hiçbir dalga denklemin yok." dedi [32].

Yaklaşık bir yıl sonra Schrödinger'in bir dalga denklemi vardı. Schrödinger bu denklemini bilinen bir klasik dalga denklemi yerine De Broglie'nin, bir taneciğin dalga boyu durumunu koyarak elde etmişti. Zaten bu dalga denklemi fiziğin diğer temel ilkelerinden çıkarılamazdı, çünkü zaten kendisi bir temel ilkeydi. Buluş, büyük bir heyecanla karşılandı. Denklem hidrojen atomunun, harmonik osilatörün ve birkaç fiziksel sistemin daha tam çözümünü başarıyla gerçekleştirdi [33].

Doğadaki her şey hem parçacık hem de dalga karakteri gösterir. Bu durumu açıklamak için klasik yöntemler yetersiz kalır. Enerjinin kesikli olması, parçacıkların girişimi veya tünelleme gibi konuların açıklanmasında kuantum mekaniği ve onun temel denklemi olan Schrödinger denklemine ihtiyaç vardır.

Kuantum mekaniği ile bir molekülün enerjisini ve buna bağlı diğer fiziksel özelliklerini tayin etmek için Schrödinger eşitliğini çözmek gerekir. Schrödinger denkleminin çözümü ψ dalga fonksiyonunu verir. Sistemin bütün fiziksel özellikleri bu dalga fonksiyonundan çıkarılabilir.

Molekülün kararlı bir düzeyinin enerjisi zamandan bağımsız Shrödinger ifadesinin çözümüyle bulunur.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \tag{3.1}$$

Burada H toplam enerjiyi ifade eden hamilton operatörü, E düzeyin enerjisi ve ψ ise dalga fonksiyonudur. Dalga fonksiyonu moleküldeki tüm çekirdek ve elektronların kartezyen koordinatları ve spin koordinatlarının fonksiyonudur.

∇^2 Laplace operatörü, V potansiyel enerji operatörü ve $\hbar$, h Planck sabitinin 2π ye bölümü ($\hbar = h/2\pi$) olmak üzere Hamiltoniyen operatörü,

$$H = \left[\frac{-\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V\right] \tag{3.2}$$

olarak tanımlanır. Buna göre V potansiyeli içerisinde hareket eden ve ψ dalga fonksiyonu ile tanımlanan bir parçacık için Schrödinger denklemi şu şekilde verilir;

$$i\hbar\frac{\partial\Psi(r,t)}{\partial t} = \frac{-\hbar^2}{2m}\nabla^2\psi(r,t) + V\psi(r,t) \tag{3.3}$$

Yukarıda verilen denklem bir parçacık için geçerlidir. İzole edilmiş bir molekül için tam hamiltoniyen işlemcisi çekirdeklerin ve elektronların kinetik enerji operatörlerini, tüm yüklü parçacıklar arasındaki etkileşimleri ve çekirdeklerle elektronların spinlerine bağlı tüm magnetik moment etkileşimlerini içerir. Bu yüzden Schrödinger denkleminin tam çözümü sadece bir elektronlu atomlar için mümkündür. Schrödinger denkleminin birden fazla elektron içeren bir sistem için çözülebilir

kılınabilmesi için bazı yaklaşımların yapılması gerekir.

Hamiltoniyen işlemcisi, çekirdek ve elektronların kinetik ve potansiyel enerjileri cinsinden şöyle yazılabilir;

$$E_{Top} = T_ç + T_e + V_{çe} + V_{ee} + V_{çç} \tag{3.4}$$

Burada E_{Top} sistemin toplam enerjisi, $T_ç$ çekirdeğin kinetik enerjisi, T_e elektronların kinetik enerjisi, $V_{çe}$ çekirdek-elektronlar arasındaki çekim enerjisi, V_{ee} elektron-elektronlar arasındaki itme enerjisi, $V_{çç}$ çekirdek-çekirdek arasındaki itme enerjisidir. Hidrojen, helyum atomu gibi küçük sistemler dışında herhangi bir atom veya molekülün zamandan bağımsız Schrödinger ifadesi analitik olarak çözülemez. Bu zorluğu aşmak için bazı yaklaşımlar kullanılarak Schrödinger ifadesi basit hale getirilir.

3.2. Born-Oppenheimer Yaklaşıklığı

Born-Oppenheimer yaklaşımı, Schrödinger denkleminin çözümünde kullanılan yaklaşımlardan ilkidir ve Born-Oppenheimer yaklaşımına göre elektronik hareketler ve çekirdek hareketleri ayrı olarak incelenir. Molekülün dalga fonksiyonu $\vec{r}$ elektronların pozisyonları ve $\vec{R}$ çekirdeklerin pozisyonlarını göstermek üzere aşağıdaki şekilde yazılır.

$$\Psi_{molekül}\left(\vec{r},\vec{R}\right) = \Psi_{elektron}\left(\vec{r},\vec{R}\right)\Psi_{çekirdek}\left(\vec{R}\right) \tag{3.5}$$

Bir çekirdeğin kütlesi (protonun kütlesi) (1.673×10^{-27} kg), bir elektronun kütlesinden (9.11×10^{-31} kg) 1840 kat daha fazla olduğu için bu yaklaşımı yapmak uygundur. Çekirdek elektronlara göre çok yavaş hareket eder ve elektronlar, nükleer konumdaki değişimlere o anda tepki gösterirler. Bu nedenle bir moleküler sistemdeki elektron dağılımı, elektronların hızlarına değil de, çekirdeklerin konumuna bağlıdır. Diğer bir görüşe göre; çekirdek elektronlara sabitlenmiş gibi görünür ve elektronik hareket,

sabit çekirdek alanı içinde meydana geliyormuş gibi ifade edilebilir. Bu yaklaşıma göre moleküler sistem için Hamiltoniyen aşağıdaki gibi yazılır:

$$\hat{H} = T_{elek}\left(\vec{r}\right) + T_{çek}\left(\vec{R}\right) + V_{elek}\left(\vec{r}\right) + V_{çek}\left(\vec{R}\right) + V_{çek-elek}\left(\vec{R},\vec{r}\right) \qquad (3.6)$$

Born-Oppenheimer yaklaşımı; problemin iki kısmının birbirinden bağımsız iki çözümüne izin verir. Bu durumda çekirdeğin kinetik enerjisi elektronun kinetik enerjisi yanında ihmal edilebilir. Bu yaklaşımda çekirdekler arası etkileşim nükleer hamiltoniyene dahil edilir. Nükleer hamiltoniyen dışında kalan kısım elektronik hamiltoniyen (H_e) olarak adlandırılır ve çekirdeğin etkisinde hareket eden elektronlar ile elektronlar arasındaki etkileşimleri göz önüne alır. Bu nedenle çekirdekler için kinetik enerji teriminin ihmal edildiği elektronik Hamiltoniyen oluşturulabilir. Bu Hamiltoniyen nükleer hareket için Schrödinger denkleminde kullanılır ve çekirdeğin öteleme, dönü ve titreşim seviyelerini ifade eder. Nükleer Schrödinger denkleminin çözümü, molekülün titreşim spektrumlarının belirlenmesi için gereklidir. Born-Oppenheimer yaklaşıklığına göre molekülün toplam enerjisi $E=E_e+E_ç$ şeklinde ifade edilebilir.

Molekülün toplam enerjisi, elektronik ve çekirdek kısımları ayrı ayrı yazılarak gösterilir. Molekülün çekirdek enerjisini de öteleme, dönü ve titreşim olarak üçe ayırabiliriz. Öteleme enerjisi kuantumlu değildir, çünkü molekül herhangi bir hızla hareket edebilir. Bu yüzden ihmal edilebilir. Titreşim enerji seviyeleri aralığı, dönü enerji seviyeleri aralığının yaklaşık 1000 katı olduğu için titreşim-dönü enerjileri etkileşmeleri ihmal edilebilir. Böylece molekülün çekirdek enerjisi $E_ç=E_{tit}+E_{dön}$ şeklinde yazılabilir. Born-Oppenheimer yaklaşıklığına göre molekülün toplam enerjisi ise aşağıda verildiği gibi ifade edilir.

$$E_{top}=E_{tit}+E_{dön}+E_{elek} \qquad (3.7)$$

Born-Oppenheimer yaklaşımını uyguladığımızda zamandan bağımsız Schrödinger ifadesini aşağıdaki şekilde yazabiliriz.

$$H_{elektron}\Psi_{elektron}\left(\vec{r},\vec{R}\right)=E_{efektif}\left(\vec{R}\right)\Psi_{elektron}\left(\vec{r},\vec{R}\right) \quad (3.8)$$

Burada $E_{efektif}\left(\vec{R}\right)$, efektif elektronik enerjidir ve $\vec{R}$ çekirdek koordinatlarına bağlıdır. İşte bilgisayar destekli kuantum kimyasal hesaplarda çeşitli metodlar kullanılarak ve yaklaşımlar yapılarak zamandan bağımsız Schrödinger ifadesi çözülür. En çok kullanılan metodlardan birisi yoğunluk fonsiyoneli teorisidir (DFT).

3.3. Moleküler Spektroskopide Kuramsal Hesaplamalar

Kuantum mekaniğine göre çok küçük sistemler için bir molekülün enerjisini veren Schrödinger denkleminin tam çözümü mümkün değildir. Bu nedenle modellemelerle yaklaşık çözümler yapılır. Elektronik yapı metotları, yarı deneysel metotlar ve ab-initio metotlar olarak ikiye ayrılır.

3.3.1. Yarı deneysel (semi empirical) metot

Yarı deneysel metotlar, hesaplamayı kolaylaştırmak için deneysel verilerden türetilmiş parametreleri kullanır. Araştırılmak istenen moleküler sistem için elde edilebilir. Schrödinger denkleminin yaklaşım formunu çözerler. Yarı deneysel hesaplamalar moleküler sistemlerin yapıları ve enerjileriyle ilgili olarak nitel tahminler sağlar. AM1, MINDO/3 ve PM3 gibi bazı yarı deneysel metotlar vardır.

3.3.2. Ab-initio moleküler orbital yöntemleri

Ab-initio Latince kökenli bir kelime olup “başlangıçtan itibaren” anlamına gelir. Ab-initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır. Bu yöntemler ile yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. Ab-initio metotlar moleküler mekanik ve yarı deneysel metotların tersine, ilgilenilen molekül için ışık hızı, Planck sabiti, elektronların kütlesi gibi temel fiziksel sabitler haricinde deneysel değerler kullanmadan Schrödinger dalga denkleminin yaklaşık bir çözümüne dayanır [34]. Tek elektronlu hidrojen atomu için bu denklemi çözmek mümkün olsa da çok

elektronlu sistemlerde çözüm çok zor olduğundan, Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan (HF-SCF) ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) gibi farklı matematiksel yaklaşımlar kullanılır.

Molekülün elektronik enerjisi ise kuantum mekaniksel formda;

$$E_{elek} = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \tag{3.9}$$

ile verilir. Burada E_T , kinetik enerji terimidir ve elektronların hareketinden kaynaklanır. E_V, çekme ve itme potansiyel enerjisidir ve çekirdek-elektron çekim ve çekirdek-çekirdek itme durumu nedeniyle oluşur. E_J, itme potansiyel enerji terimidir. E_{XC} ise iki ayrı terimin toplamından oluşur ($E_{XC} = E_X + E_C$). E_X değiş-tokuş, E_C ise korelasyon enerji terimidir ve elektron-elektron etkileşimlerinin kalan diğer kısımlarını içerir. Kuantum mekaniksel dalga fonksiyonunun antisimetriliği sebebiyle, aynı spinli değiş-tokuş enerji terimi oluşur. Farklı spinler arasındaki etkileşme sonucunda ise korelasyon enerji terimi oluşur.

Ab-initio hesaplamalarının avantajı, geniş aralıklı sistemler için kullanışlı olması, deneysel sonuçlara dayanmaması ve bozulmuş ya da uyarılmış durumları hesaplayabilmesidir. Birçok sistem için yüksek kalitede sonuçlar sağlar ve kullanılan molekül küçüldükçe doğruluk oranı artar. Dezavantajları ise pahalı bir yöntem olması, çok büyük miktarda bilgisayar işlem gücü gerektirmesi ve bilgisayarda fazla yer kaplamasıdır. Ayrıca hesaplama süresi de moleküler mekanik yöntemlere göre çok daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir; ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur. Hesaplama süresi, molekülü veya moleküler sistemi içeren elektron sayısına bağlıdır.

Ab-initio metotları olan Hartree-Fock ve yoğunluk fonksiyoneli teorisi metotları moleküllerin yapılarının tayin edilmesi, spektroskopik, elektronik ve lineer olmayan optik özellikler gibi moleküler özellikleri araştırmak için ideal metotlardır. Bu metotların son yıllarda oldukça popüler olmalarının nedeni, hiçbir deneysel veriye

ihtiyaç duymadan kullanılabilmeleridir. Enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu ψ ye bağlı ise bu model Hartree-Fock modeli olarak bilinir ve model korelasyon eğrisini dikkate almaz. HF modelinde, elektron-elektron etkileşimleri için ortalama bir potansiyel temel alınır. Bu metot, molekül frekanslarının hesaplanması ve molekül geometrisinin tayini için uygundur. DFT modelinde ise enerjinin açık ifadesi molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron yoğunluğu olan ρ ya bağlıdır. Bu metot, molekül özelliklerinin tayininde çok daha doğru sonuçlar verir.

3.3.3. Hartree-Fock öz uyumlu alan teorisi (HF-SCF)

Hartree-Fock hesaplamalarında molekülün dalga fonksiyonu, temel fonksiyonlarından yaralanarak oluşturulur, Schrödinger dalga denklemi çözülür ve enerji özdeğeri bulunur. Varyasyon yöntemi kullanılarak enerji minimize edilir ve en uygun enerji özdeğerleri ve frekansları saptanır. Bu hesaplamaları Hartree-Fock SCF (Self Consistent Field) teorisi yardımıyla gerçekleştirebiliriz. Türkçe karşılığı "Öz Uyumlu Alan Teorisi"dir. Hartree- Fock hesaplamalarında merkezi alan yaklaşıklığı kullanılır. Merkezi alan yaklaşıklığında Coulomb elektron-elektron itmesi ilk başta hesaplara dahil edilmez ve bu itmenin net etkisi daha sonra düzeltme olarak hesaba katılır. Bu metodun ardındaki varsayım şudur; herhangi bir elektronun, kendisinin dışındaki tüm elektronların ve çekirdeğin oluşturacağı ortalama küresel potansiyel alanı içinde hareket edeceği kabul edilir [35].

Bu teori ilk başta çok elektronlu atomlar için üretilmiş ve daha sonra molekülde de uygulanmıştır. Schrödinger denklemi atom içindeki bir elektron için çözülür ve ortalama küresel potansiyel bulunur. Bu yöntem atomdaki tüm elektronlar için tekrarlanır. Hesaplamaların bir döngüsü sonucunda geliştirilmiş dalga fonksiyonlarının bir setine sahip oluruz. Bu geliştirilmiş dalga fonksiyonları da ortalama küresel potansiyel hesabı için kullanılır ve bu çeşit hesaplamalar tekrar tekrar yapılır. Bu döngü, bize minimum enerjiyi verecek dalga fonksiyonunu bulana dek devam eder [35]. Sistemin Hamiltonyeni,

$$H = \sum_{j=1}^{N} H_j + \sum_{j<k} \frac{e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{jk}} \qquad (3.10)$$

ile verilir. Burada ilk terim N elektronlu sistemin çekirdek hamiltoniyenidir. Çekirdek hamiltoniyeni elektronların kinetik enerjisi ile elektron-çekirdek arasındaki etkileşim potansiyel enerjisinden oluşur. İkinci terim j ve k elektron çifti arasındaki uzaklıktır.

3.3.4. Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT)

Moleküler sistemin temel hal özelliklerini incelemede kullanılan Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT), 1920 lerdeki Thomas Fermi Dirac ve 1950 lerdeki Slater'ın çalışmaları gibi kuantum mekanik çalışmalardan çıkartılan metotlara dayanır. Geçen kırk yıl üzerinde popülaritesinde büyüme olan HF metodunun alternatifi olan DFT, 1964 te Hohenberg ve Kohn tarafından ileri sürülen teori [36] üzerine inşa edilmiştir. 1970 lerde katıhal hesaplamaları için kullanılan popüler bir metottu. Kuantum kimyasında 1990 lara kadar yeteri derecede doğru bir metot olarak kabul edilmedi. Bugünlerde ise DFT hem katıhalde hem de kuantum kimyası alanında yaygın bir şekilde kullanılan bir metottur. Ancak bu metot molekülün sadece temel hal özelliklerini hesaplamakta, uyarılmış hallerdeki özelliklerini hesaplamamaktadır. Bununla beraber, özellikle çok atomlu moleküller üzerinde geniş temel setli kesin hesaplamaları yapma zorluğu gibi sınırlamalara sahiptir.

DFT metotlarının en büyük üstünlüğü elektron korelasyonlarınının hesaplamalara katılması ve elde edilen sonuçların deney sonuçlarıyla daha iyi bir uyum içinde olmasıdır. Ayrıca daha az hesaplama gerektirmektedir. DFT varyasyonel bir metottur.

DFT, elektron sisteminin enerjisinin elektron olasılık yoğunluğu terimleri içinde yazılabilineceğine dayanır. Diğer bir ifadeyle sistemin elektron yoğunluğu ile enerjisi arasında birebir ilişki vardır. Dalga fonksiyonu yaklaşımında N tane elektron içeren bir sistemde her bir elektron için 3 tane olmak üzere (spini de katarsak 4) 3N tane koordinat vardır. Elektron yoğunluğu ise N-1 tane koordinat üzerinden integrali alınmış dalga fonksiyonunun karesidir. Diğer taraftan yoğunluk, sistemdeki elektron sayısından bağımsız olarak sadece 3 koordinata bağlı düşünülebilir. Dalga fonksiyonunun karmaşıklığı elektron sayısı ile artarken elektron yoğunluğu sistemin

büyüklüğünden bağımsız olarak aynı sayıda değişkene bağlıdır. Farklı yoğunlukların farklı temel hal enerjileri verdiği ispatlanmasına rağmen tek problem bu iki niceliği birbirine bağlayacak fonksiyoneldir. Dolayısıyla DFT metotlarının amacı elektron yoğunluğunu enerji ile ilişkilendirecek fonksiyoneller üretmektir [37,38]. Burada terim olarak fonksiyon ve fonksiyonelin arasındaki farka dikkat etmek gerekir. Fonksiyon değişkenler setinden sayı üreten bir reçete iken fonksiyonel değişkenlere bağlı fonksiyondan sayı üreten reçetedir. Böylece dalga fonksiyonu ve elektron yoğunluğu fonksiyon iken enerji, dalga fonksiyonuna veya elektron yoğunluğuna bağlı fonksiyoneldir.

Kohn-Sham denklemi olarak bilinen denklem, elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak ifade edilen elektronlar tarafından oluşturulan potansiyel dışında zamandan bağımsız Schrödinger denklemine benzer bir formdadır.

Kohn ve Sham, daha iyi bir kinetik enerji elde etmek için, problemin içerisine yoğunluk yerine etkileşmeyen orbitalleri yeniden dahil ettiler. Tam olarak etkileşen sistemin temel durum yoğunluğuna tamamen eşit olan temel durum yoğunluğu için etkileşmeyen bir referans sistemi kullanarak, herhangi bir N–temsil edilebilir yoğunluğun orbitallere ayrışabileceğini göstermeyi başardılar. Bunlara Kohn-Sham orbitalleri denir ve bu orbitaller kullanılarak kinetik enerji operatörünün beklenen değeri, etkileşimsiz kinetik enerjidir.

$$E_{KE}[\rho(r)] = \sum_{i=1}^{N} \int \psi_i(r) \left(-\frac{\nabla^2}{2} \right) \psi_i(r) dr \tag{3.11}$$

$E_H[\rho(r)]$ Hartree elektrostatik enerjisi, Schrödinger denklemlerini çözmek için Hartree yaklaşımını kullanır ve elektronik hareketleri tanımlayamadığı için hemen ihmal edilir. Hartree yaklaşımında, bu elektrostatik enerji (bütün olası çift etkileşmeleri üzerinden toplandığında) iki yük yoğunluğu arasında klasik etkileşmeden ortaya çıkar ve

$$E_H[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} \, dr_1 \, dr_2 \tag{3.12}$$

ile verilir. Burada $\rho(r_1)$ ve $\rho(r_2)$, r_1 ve r_2 uzayında toplam elektron yoğunluğudur.

N elektronlu bir sistemin en doğru temel seviye enerjisi $E(\rho)$ için Kohn ve Sham tarafından verilen ifade aşağıdaki gibidir.

$$E(\rho) = -\frac{\hbar^2}{2m_e}\sum_{i=1}^{n}\int \psi_i^{*}(r_1)\nabla_1^2\psi_i(r_1)dr_1 - \sum_{i=1}^{n}\int\frac{Z_1e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_1}\rho(r_1)dr_1 + \frac{1}{2}\int\frac{\rho(r_1)\rho(r_2)e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{12}}dr_1dr_2 + E_{xc}(\rho) \quad (3.13)$$

Burada ψ_i, Kohn-Sham tek elektron orbitalleri (i = 0,1,2,3,. . . . ., n olmak üzere), ρ (r), merkeze göre r uzaklıktaki bir noktada temel seviye yük yoğunluğu ise

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{n}|\psi_i(r)|^2 \quad (3.14)$$

ile verilir. E(ρ) ifadesindeki birinci terim elektronların kinetik enerjilerinin toplamını, ikinci terim elektron-çekirdek çekim etkileşmesini, üçüncü terim r_1 noktasındaki toplam yük dağılımı ile r_2 noktasındaki toplam yük dağılımı arasındaki Coulomb etkileşmesini göstermektedir. Son terim $E_{XC}(\rho)$, ρ elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olup tüm klasik olmayan elektron-elektron etkileşmelerini hesaplamaya dahil eden sistemin değiş-tokuş korelasyon enerjisidir. Toplam tüm Kohn-Sham orbitalleri üzerinden yapılır. Bu orbitaller bir defa hesaplandığında bu toplamın alacağı değerde hesaplanabilir.

$E(\rho)$ enerjisi ve bu enerji ifadesi içinde yer alan ψ_i Kohn-Sham orbitalleri Kohn-Sham denklem setinin çözümüyle elde edilirler. Kohn-Sham denklemleri varyasyon prensibinin, ρ(r) yük yoğunluğu ile E(ρ) elektronik enerjisine uygulanmasıyla türetilirler. Bir elektron orbitalleri $\psi_i(r)$ için Kohn – Sham denklemleri,

$$\left\{-\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla_1^2 - \sum_{I=1}^{N}\frac{Z_1e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{I1}} + \int\frac{\rho(r_2)e^2}{4\pi\varepsilon_0 r_{12}}dr_2 + V_{XC}(r_1)\right\}\psi_1(r_1) = \varepsilon_i\psi_i(r_1) \quad (3.15)$$

ile verilir. Burada ε_i, Kohn-Sham orbital enerjileri, $V_{XC}(r_1)$ değiş-tokuş korelasyon

potansiyelidir. $V_{XC}(r)$ potansiyeli, $E_{XC}(\rho)$ değiş-tokuş potansiyel enerjisinin türevidir ve

$$V_{XC}(r) = \left(\frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \right) \tag{3.16}$$

ile verilir. E_{XC} (ρ) biliniyorsa $V_{XC}(r)$ hesaplanabilir. Kohn-Sham denkleminin çözülmesiyle elde edilen Kohn - Sham orbitalleri $\rho[r]$ yoğunluk fonksiyonunun hesaplanmasına olanak sağlar.

Kohn-Sham denklemleri öz uyumlu alan yaklaşımıyla çözülürler. Molekül sistemi için atomik yoğunlukların bir süperpozisyonu kullanılarak ρ yoğunluk fonksiyonunu tahmin edilir. $E_{XC,}$ yoğunluğa fonksiyonel bağımlılığı için yaklaşımlar kullanarak hesaplanır, daha sonra da V_{XC} r nin bir fonksiyonu olarak elde edilir. Başlangıç Kohn-Sham orbital seti Kohn-Sham denklem seti kullanılarak belirlenir. Elde edilen bu orbital seti $\rho[r]$ ifadesi kullanılarak iyileştirilmiş elektron yoğunluğu hesaplanır. Bu işlemler yoğunluk ve değiş-tokuş korelasyon enerjisi istenilen düzeyde iyileştirilene kadar devam eder. Her bir döngüde Kohn-Sham orbitalleri sayısal olarak hesaplanabilir veya bir baz fonksiyon kümesi terimleri içinde ifade edilebilir. Değiş-tokuş korelasyon enerjisini yaklaşık olarak belirlemek için çeşitli ifadeler geliştirilmiştir. DFT hesaplamasında ortaya çıkan hatanın ana kaynağı, E_{XC} için yaklaşık bir ifade kullanılmasından kaynaklanır.

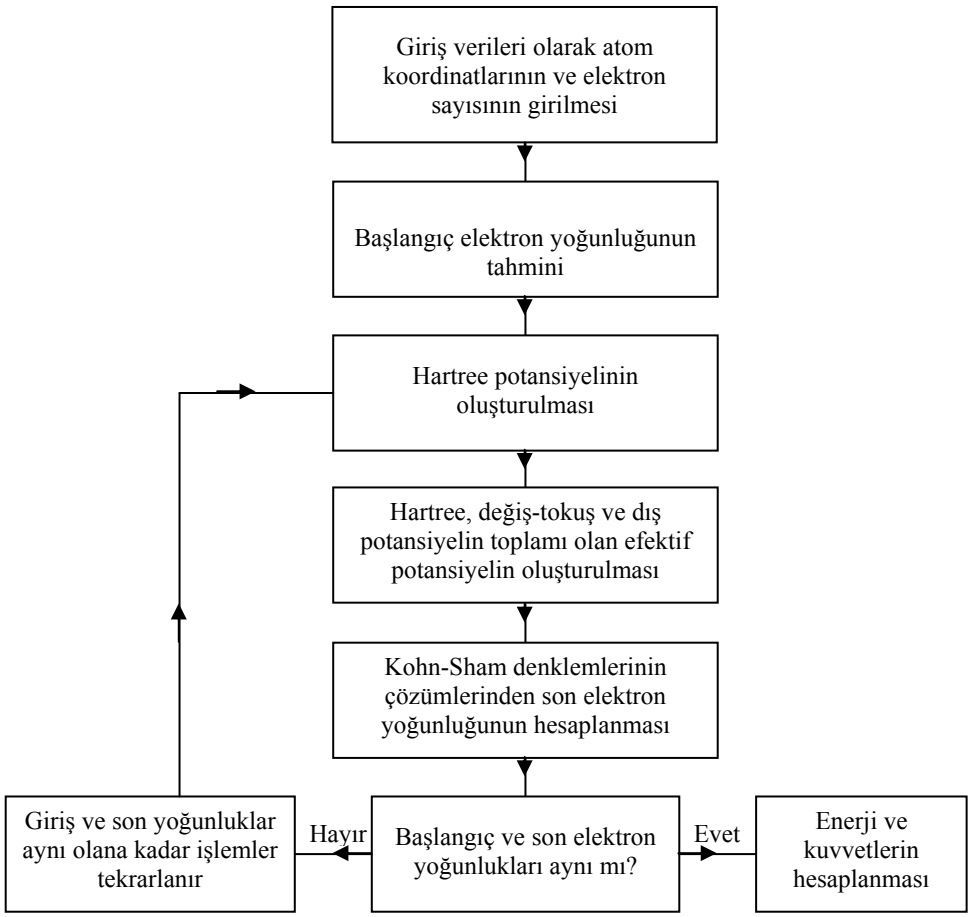
Lokal yoğunluk yaklaşımı (LDA) içinde E_{XC} ifadesi,

$$E_{XC} = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \tag{3.17}$$

gibidir. Burada $\varepsilon_{XC}[\rho(r)]$ sabit yoğunluktaki homojen elektron gazı içinde elektron başına değiş-tokuş korelasyon enerjisidir. Homojen elektron gazı içinde sonsuz sayıda elektron, elektronötralliği korumak için değişmeyen ve sürekli bir pozitif yük dağılımının olduğu uzayda sonsuz bir hacim içinde hareket ederler. Ancak gerçek moleküller böyle ideal bir ortamda hareket etmezler ve homojen değillerdir. Bu

sebeple homojen olmamaktan kaynaklanan özelliğinin sağlanması amacıyla ρ nun türevini içeren lokal olmayan düzeltme teriminin E_{XC} ifadesine ilave edilmesi gereklidir.

Aşağıda DFT hesaplamasının şematik gösterimi verilmektedir:



Şekil 3.1: DFT hesaplamasının şematik gösterimi

E_{XC} (ρ) nun tam olarak nasıl hesaplanacağı bilinmediği için yaklaşık ifadeler kullanılarak hesaplanmaktadır. DFT metotlarının kendi içlerinde birbirlerinden farklılaştığı nokta E_{XC} enerji teriminin hesaplanmasında kullanılan ifadelerdedir.

DFT metotlarından bazıları BLYP, B3LYP, B3PWD91 ve SVWN5 dir. DFT metotları hesaplamalarında standart baz kümeleri kullanılabilmektedir.

3.3.4.1. B3LYP karma yoğunluk fonksiyoneli teorisi

Dalga mekaniğine dayanan HF teorisi kinetik enerji için uygun bir ifade verir; fakat değişim enerjisi için iyi sonuç vermez ve bu metotla korelasyon enerjileri hesaplanamaz. DFT modelleri ise değişim ve korelasyon enerjilerini daha iyi hesaplar ve böylece tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT modelleri yerine, bu modellerin her ikisinin enerji ifadelerinin, toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmaları sonucu, karma modeller üretilmiştir. Bu modeller toplam enerji, bağ uzunlukları, iyonizasyon enerjileri gibi birçok büyüklükleri saf modellerden daha iyi hesaplamaktadır.

Literatürde, kinetik enerji fonksiyonelleri (H28, TF27,…), değişim enerji fonksiyonelleri (F30, D30,…) ve korelasyon enerji fonksiyonelleri (LYP,VWN,…) gibi enerji fonksiyonelleri çok sık karşılaşılan fonksiyonellerdir.

Bir karma modelde bu enerji ifadeleri birleştirilerek yeni bir enerji ifadesi elde edilebilir. Becke, değişim ve korelasyon enerjisi E_{XC} için aşağıdaki karma modeli ortaya çıkarmıştır.

$$E_{Karma}^{XC} = C_{HF}E_{HF}^{X} + C_{DFT}E_{DFT}^{XC} \tag{3.18}$$

Burada C' ler sabitlerdir. Becke'nin önerdiği karma modeller, BLYP ve B3LYP dir. Bu karma modellerin en iyi sonuç verenlerinden biri; LYP korelasyon enerjili üç parametreli Becke karma metodu B3LYP'dir. Bu modelde değişim ve korelasyon enerjisi;

$$E_{B3LYP}^{XC} = E_{LDA}^{X} + C_0\left(E_{HF}^{X} - E_{LDA}^{X}\right) + C_1\Delta E_{B88}^{X} + E_{VWN3}^{C} + C_2\left(E_{LYP}^{C} - E_{VWN3}^{C}\right) \tag{3.19}$$

ile verilir. Burada E_{LDA}^{X} ; yerel değiş-tokuş enerjisi, E_{B88}^{X} ; Becke 88 değiş-tokuş enerjisi, E_{VWN3}^{C}; Vosko, Wilk ve Nusair korelasyon enerjisi, C_0, C_1 ve C_2 katsayıları deneysel değerlerden türetilmiş sabitlerdir. Sabitlerin değerleri sırası ile 0.2, 0.7 ve 0.8 dir. B3LYP modelinde bir molekülün toplam elektronik enerjisi,

$$E_{B3LYP} = E^{T} + E^{V} + E^{J} + E^{XC}_{B3LYP} \quad (3.20)$$

ile verilir. Burada E_{B3LYP} ; B3LYP enerjisi, E^{V} ; çekirdek-elektron çekme ya da çekirdekler arası itme potansiyel enerjisi, E^{J} ; elektron-elektron itme terimi, E^{XC}_{B3LYP} ; B3LYP değiş-tokuş ve korelasyon enerjisidir [39,40].

3.4. Atomik Orbitallerin Lineer Kombinasyonu ve Moleküler Orbital (LCA/MO) Metodu

Molekül sistemini tanımlayan toplam dalga fonksiyonu ψ antisimetrik olmalıdır. Bir elektronik dalga fonksiyonu için, elektronların fermiyon olmasından kaynaklanan dalga fonksiyonunun antisimetrik olması fiziksel bir gerekliliktir. Moleküldeki her bir elektron için tek elektron dalga fonksiyonunu tanımlamalıyız. Molekül içindeki her elektron (x_i, y_i, z_i) koordinatlarının bir fonksiyonu olan $\Phi_i(x_i, y_i, z_i)$ tek elektron moleküler orbital dalga fonksiyonuyla tanımlanır. Bu moleküler orbitallerden toplam dalga fonksiyonu ψ yi oluşturmanın en basit yolu, n elektronlu sistem için tek elektron moleküler orbital dalga fonksiyonlarının Hartree çarpımı ile birbirleriyle çarpılarak bir kombinasyon oluşturulmasıdır. Bu çarpım,

$$\psi\left(\vec{r}\right) = \Phi_1\left(\vec{r_1}\right).\Phi_2\left(\vec{r_2}\right).....\Phi_n\left(\vec{r_n}\right) \quad (3.21)$$

ile verilir. Burada, Hartree çarpımıyla oluşturulan dalga fonksiyonu yetersiz kalmaktadır, çünkü iki elektron orbitallerini değiştirdiğinde dalga fonksiyonunda bir işaret değişimi olmaz; oysaki toplam dalga fonksiyonumuz iki elektronun yerdeğişimine göre antisimetrik olmalıdır. En basit antisimetrik dalga fonksiyonu moleküler orbitallerin kombinasyonu ile oluşmuş bir determinanttır.

Yapılması gereken şey moleküldeki her bir atomun atomik orbitallerinin lineer kombinasyonu şeklinde tek elektron moleküler orbitalleri oluşturmaktır. Bu nedenle bu metodun adı atomik orbitallerin lineer kombinasyonu olan LCAO-MO (Lineer Combination of Atomic Orbitals) olarak adlandırılır. Moleküldeki her bir elektronun

moleküler orbital fonksiyonu, atomik orbital fonksiyonlarının belirli orandaki katkılarıyla oluşturulur ve elektron için oluşturulmuş dalga fonksiyonu

$$\Phi_i = \sum_k C_{ik}.\psi_k \tag{3.22}$$

gibidir. Burada Φ_i i. elektronun tek elektron moleküler orbitali, ψ_k k. atomik orbital dalga fonksiyonu, C_{ik} i. elektronun tek elektron moleküler orbitaline k. atomik orbital dalga fonksiyonun katkısını gösterir.

Atomik orbital fonksiyonlarının, moleküldeki tek elektron moleküler dalga fonksiyonuna katkısı varyasyon metodu kullanılarak elde edilir. Atomik orbital dalga fonksiyonları Slater Tipi Atomik Orbital (STO) ve Gaussian Tipi Atomik Orbital (GTO) olarak iki çeşittir. Molekül için en etkili atomik orbitali tanımlayarak, tek elektron moleküler orbitali en iyi biçimde tanımlamış oluruz.

Elektronun spin durumlarını da hesaba katarak, tek elektron spin-orbital moleküler dalga fonksiyonunun tanımlanmasıyla molekülün toplam elektronik dalga fonksiyonunu oluştururuz. Antisimetrik özelliğe sahip toplam elektronik dalga fonksiyonu LCAO-MO yaklaşımı ile oluşturulmuş tek elektron spin-orbital moleküler dalga fonksiyonlarının çarpımıyla oluşturulur. Artık N elektronlu bir sistemin N/2 moleküler orbitalinin belirlenmesiyle ve daha sonra elektronların bu orbitallerin içine farklı spinli yerleştirilmeleriyle bir kapalı kabuk dalga fonksiyonunu kurabiliriz. N elektronlu bir sistemin toplam elektronik dalga fonksiyonu Slater determinantı formundadır ve

$$\psi_e = \frac{1}{\sqrt{N!}}.\begin{vmatrix} \phi_1^{\alpha}(1) & \phi_1^{\beta}(1) & \phi_1^{\alpha}(1) & \phi_1^{\beta}(1) & \cdot & \cdot & \phi_{N/2}^{\alpha}(1) & \phi_{N/2}^{\beta}(1) \\ \phi_1^{\alpha}(2) & \phi_1^{\beta}(2) & \phi_2^{\alpha}(2) & \phi_2^{\beta}(2) & \cdot & \cdot & \phi_{N/2}^{\alpha}(2) & \phi_1^{\alpha}(2) \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \phi_1^{\alpha}(N) & \phi_1^{\beta}(N) & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \phi_{N/2}^{\alpha}(N) & \phi_{N/2}^{\beta}(N) \end{vmatrix} \tag{3.23}$$

ile verilir. Determinantta ilk sıranın yerdeğişimi, iki elektronun yerdeğişimine uyar ve determinant işaret değiştirir. Toplam elektronik dalga fonksiyonu, iki elektronun yer değişimi için antisimetrik olmalıdır ki bu determinant bu kuralı sağlamaktadır.

Spin-orbital dalga fonksiyonları normalize edilmiştir. LCAO-MO yaklaşımı kullanılarak molekülün toplam elektronik dalga fonksiyonu daha da geliştirilerek, molekülün elektronik enerjisini gerçeğe daha yakın değerlerde hesaplanmasına olanak sağlar [41-43].

3.5. Temel Setlerin Seçimi ve Adlandırılması

Kuramsal hesaplamaların amacı moleküllerin özelliklerini matematiksel olarak açıklamaktır. Bu özelliklerin en önemlilerinden bir tanesi moleküler orbitallerdir. Bu orbitallere yaklaşımlar için temel setler kullanılır. Temel setler atomik orbitallerin matematiksel tanımıdır. Genel bir ifadeyle temel setler; elektronların bulunabileceği yerleri matematiksel olarak hesaplayan sayılar tablosudur. Bir moleküler orbital; (i) moleküllerin atomlardan oluşması, (ii) aynı cins atomların farklı cins moleküllerde benzer özellikler göstermeleri nedeni ile atomik orbitallerin çizgisel toplamları olarak yazılabilir.ψ_i moleküler orbitali ile $ø_\mu$ atomik orbitalleri arasındaki bağıntı,

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^{N} c_{\mu i} \Phi_\mu \qquad (3.24)$$

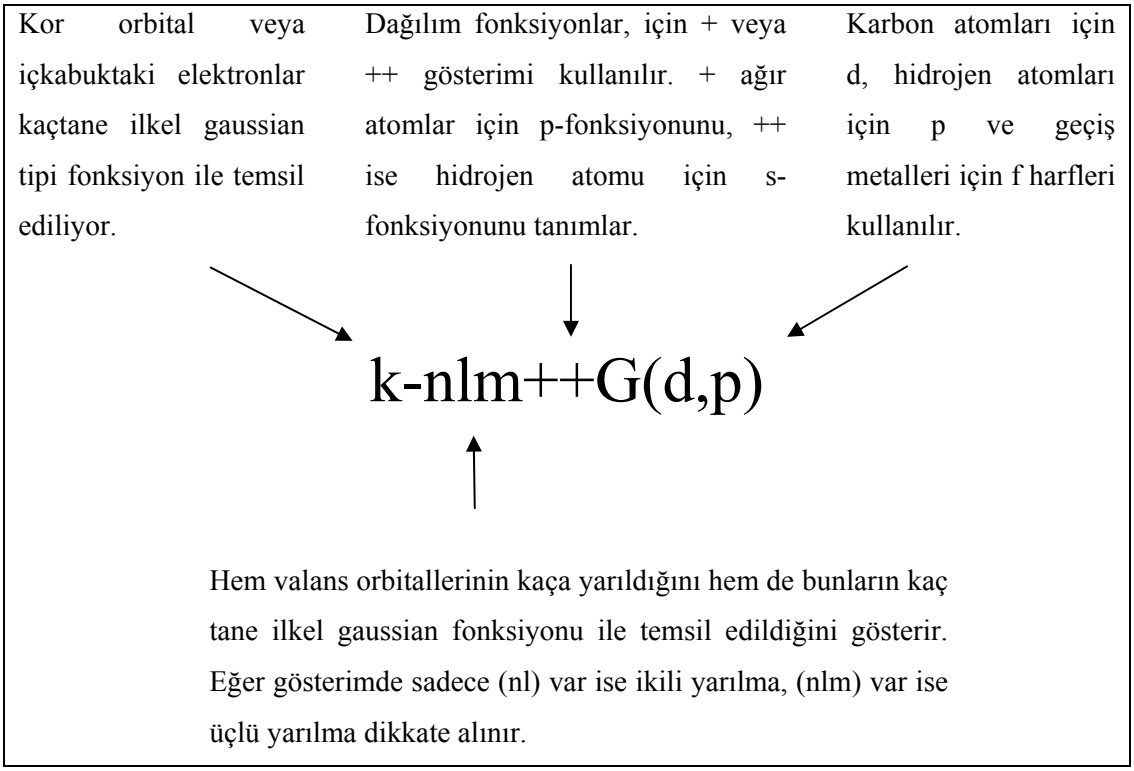
ifadesi ile verilir. Burada $c_{\mu i}$, moleküler orbital açılım katsayıları Φ_μ , atomik orbitalleri ise temel fonksiyonlar olarak adlandırılır. Atomik orbitaller için birçok temel set önerilmiştir. Minimal temel setler orbitallerin en temel durumlarını tanımlarlar, herhangi bir atom için gerektiği sayıda temel fonksiyon içerirler; fakat molekülleri oluşturan atomların atomik orbitallerinde büyüklük, şekil veya yük bakımından önemli değişiklikler olması da özel tanımlamalar gerektirir. Bunun için temel sete polarize ve difüze fonksiyonlar eklenerek genişletilmiş temel set tanımlanmıştır. Genişletilmiş temel setler, molekülün yüksek dereceden orbitallerini hesaba katarak, moleküler yük dağılımındaki, komşu atomların etkileşmesinden

kaynaklanan şekil ve boyut değişikliklerini tanımlar, böylece orbitallerin çok daha detaylı bir şekilde ifade edilmesini sağlarlar.

Molekül içindeki çekirdekler diğer çekirdeklerin etrafındaki polarize elektron yoğunluğunu bozduğundan, serbest atomların s, p, d, f … gibi orbitallerinden daha esnek olan moleküler orbitallerin oluşturulması gerekir. Bunu sağlamanın en iyi yolu temel fonksiyonlarına daha yüksek açısal momentum kuantum sayısı eklemektir. Eklenen bu temel fonksiyonlara polarize fonksiyonlar denir. Bunlara örnek olarak 6-31G(d) ve 6-31G(d,p) temel fonksiyonları verilebilir. Polarizasyon fonksiyonları karbon atomları için ‘d’, hidrojen atomları için ‘p’ ve geçiş metalleri için ‘f’ isimlerini alırlar.

Elektron yoğunluğu çekirdekten uzak sistemler, yalın çifti moleküller, eksi yüklü sistemler (anyonlar), düşük iyonlaşma enerjili sistemler, uyarılmış haller için atomik orbitaller daha geniş bir uzay bölgesini kaplayacaklarından, yalnızca sıkıştırılmış temel setlerin kullanılması yetersiz kalmaktadır. Yetersizliklerin giderilebilmesi için dağınık fonksiyonlar (difüze) kullanılır. Dağınık fonksiyonlu temel setler orbitallerin uzayda daha geniş yer işgal etmesine izin verir. Dağınık fonksiyonlarının dahil edilmesi ‘+’ veya ‘++’ işaretleriyle olur. Hidrojen dışındaki ağır atomlar için ‘+’ işareti, hem ağır atomlar hem hidrojen atomları için ‘++’ işareti ile gösterilir. 6-31+G(d) temel seti, 6-31G(d) temel setinde ağır atomlara difüze fonksiyonu ilave edilmiş şeklidir. 6-31++G(d) temel seti ise hidrojen atomuna da difüzyon fonksiyonu ilave eder. Eğer anyonlar ile ilgileniliyorsa difüze fonksiyonunun kullanılması tavsiye edilir. Çift difüze fonksiyonlu temel setler (++) özellikle hidrürler ile çalışılıyorsa kullanışlıdır. Program verilerinde bulundurulan ve literatürde değişik şekillerde gösterilen çok sayıda temel set vardır. Herbir temel setin nasıl okunacağını anlamak önemlidir. k-nlmG temel set bölünmüş (split)-valans tipi temel set olarak bilinir. Bu gösterimde k, kor orbital veya iç kabuktaki elektronların kaç tane ilkel gaussian tipi fonksiyon ile temsil edildiğini gösterir. nlm ise hem valans orbitallerinin kaça yarıldığını hem de bunların kaç tane ilkel gaussian fonksiyonu ile temsil edildiğini gösterir. Eğer gösterimde sadece (nl) var ise ikili yarılma, (nlm) var ise üçlü yarılma dikkate alınır. Daha önce belirtildiği gibi temel set gösteriminde G den önce difüze fonksiyonlar için + veya ++ gösterimi kullanılır. Polarize

fonksiyonları belirtmek için G den sonra parantez içinde d, df, p, pd harfleri kullanılır (Şekil 3.2).



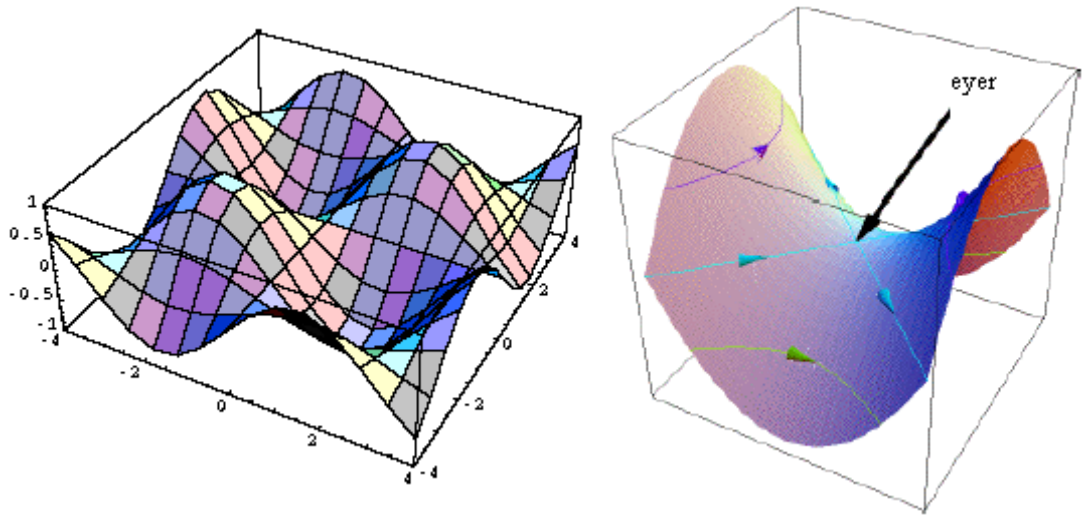
Şekil 3.2: Temel setlerin adlandırılması

Genelde atomik orbitali daha iyi tanımlamak için çok sayıda temel fonksiyona ihtiyaç duyulur. Örneğin, bir molekül sistemin elektriksel özellikleri (dipol moment, polarizebilite, vb.) hesaplanırken temel setlere dağınık ve polarize fonksiyonlar eklenerek (6-31+G(d), 6-31++G(d), 6-31++G(d, p) ve 6-311++G(d, p), bunun gibi) doğruluğu arttırılır. Ancak kullanılan temel fonksiyon sayısı fazlalaştıkça daha fazla hesaplama süresi ve daha fazla bilgisayar hafızası gerekir, bu nedenle yapılacak bir hesaplamada amaçlanan sonuca en uygun temel set seçilmelidir.

3.6. Geometrik Optimizasyon ve Potansiyel Enerji Yüzeyi (PES)

Bilgisayarlı hesaplama tekniğinde hesaplamalar moleküle ait belirli bir geometri oluşturularak başlar. Bir koordinat sistemindeki atomlar arasındaki yer değiştirmeler, molekülün enerjisiyle birlikte diğer birçok özelliklerinde kayda değer değişmelere

neden olur. Molekülün yapısındaki değişiklikler sonucunda enerjinin koordinata bağımlılığı "potansiyel enerji yüzeyi (PES)" olarak tanımlanır (Şekil 3.3a). Bu bağımlılık moleküler yapı ile molekülün enerjisi arasındaki ilişkidir. Bir molekül için potansiyel enerji eğrileri veya yüzeyi bilinirse denge durumundaki geometriye karşılık gelen minimum enerjili noktaları bulunabilir. Bir molekülün potansiyel enerji yüzeyi 3N-6 boyuta sahiptir (doğrusal moleküllerde 3N-5). Bir molekülün potansiyel enerji yüzeyi çok sayıda minimum ve maksimum içerir. Tek bir molekül için farklı minimumlar farklı konformasyonlara veya izomerlere karşılık gelir.



Şekil 3.3: a) Potansiyel enerji yüzeyi b) Potansiyel enerji yüzeyindeki eyer noktası [44]

Potansiyel enerji yüzeyinde, bir yönde yerel minimum diğer yönde ise yerel maksimum olan noktalar vardır, bunlara eyer noktaları (saddle point) denir (Şekil 3.3b). Eyer noktaları iki kararlı yapı arasındaki geçiş haline karşılık gelir.

3.7. Gaussian 03W Programı

Bu çalışmada moleküler mekanik, yarı-deneysel ve ab-initio yöntemlerini içeren, çok sayıda teori ve temel set seçeneğine sahip olan oldukça kapsamlı bir program olan Gaussian 03W [45] paket programı kullanılmıştır.

Program kullanılırken öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir. Gaussian 03W [45] programında en çok kullanılan teori düzeylerinin kısaltmaları şöyledir: HF (Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi), B3LYP (Becke tipi 3-parametreli Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (Lee-Yang-Parr korelasyon modelini kullanır)), MP2 (2. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi), MP4 (4. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi), QCISD(T) (2. derece Konfigürasyon Etkileşmesi (tekli, ikili, üçlü)).

Bir sonraki adım ise bir temel set kümesi belirlemektir. Temel set fonksiyonları ve teori düzeyleri ile ilgili bilgiler önceki kısımlarda geniş olarak ele alınmıştır.

Gaussian 03W [45] programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometri optimizasyonları yapılabilir ve enerjiye bağlı olan titreşim frekansları, kuvvet sabitleri ve dipol momentleri hesaplanabilir. Program potansiyel enerji yüzeyinde dolaşarak minimumlar, geçiş halleri ve tepkime güzergâhını tarayabilir, molekül dalga fonksiyonunun kararlılığını test edebilir. Ayrıca IR ve Raman spektrumları, termokimyasal özellikleri, bağ ve tepkime enerjileri, molekül orbitalleri, atom yükleri, çok kutuplu momentler, NMR ve manyetik duyarlılık titreşimsel şiddetleri, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, kutuplanabilirlik ve hiper kutuplanma, elektrostatik potansiyel ve elektron yoğunluğu gibi pek çok özelliğin atomlar ve moleküller için hesaplanmasına olanak tanır. Tüm bu özellikler gaz fazında, çözelti içinde ve kristal yapılarında hesaplanabilir. Hesaplamalarda atom veya molekülün temel hali ya da uyarılmış hali kullanılabilir.

3.8. GaussView 3.0

GaussView programı, bir molekülün üç boyutlu tasarımını yaparak molekülün özelliklerinin görsel olarak tanımlanmasına, bu değerler üzerinde değişiklik yapılabilmesine ve giriş (input) dataları oluşturarak hesaplamaların başlatılmasına imkân veren, Gaussian paket programlarına dâhil edilmiş olan bir grafik ara yüzüdür [41]. Bu program molekülleri görsel hale getirip onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize, moleküllerde değişiklik yapmamıza ve Gaussian programında çalışılmış bir molekül için hesaplanmış olan sonuçları

grafiksel olarak incelememize olanak sağlar. Bu sonuçlar; optimize edilmiş moleküler yapılar, moleküler orbitaller, elektrostatik potansiyel yüzeyi, atomik yükler, IR, Raman, NMR, VCD spektrumları, titreşim frekanslarına bağlı normal mod animasyonları gibi sıralanabilir.

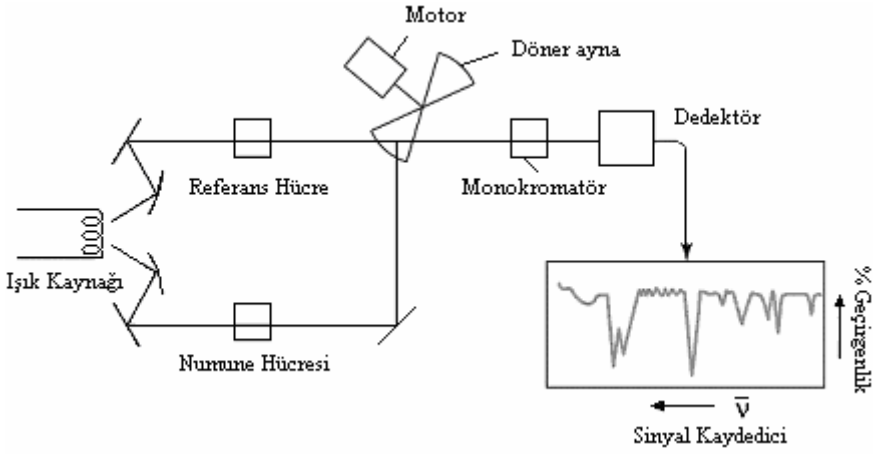
4. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu bölümde kızılötesi ve raman spektrumlarını kaydetmek için kullanılan spektrometre, spektrumların kaydedilmesi, numunelerin elde edilmesi ve grup frekansları hakkında bilgi verilmektedir.

4.1. Kızılötesi Spektroskopisi

Kızılötesi spektroskopisinde, numune kızılötesi bölgede ($3x10^{12}$-$3x10^{14}$ Hz) tüm frekansları içeren elektromanyetik dalga ile ışınlanır. Geçen ya da soğurulan ışık incelenir. Bu yöntem görünür bölge ve mikrodalga bölgesi arasında kalan enerjinin moleküller veya molekül içi gruplar tarafından soğurulmasının ölçümüne dayalı bir yöntemdir. Titreşim geçişlerinde ışınan veya soğurulan fotonların enerjileri 0.1 eV mertebesinde olup kızılötesi bölgesinde yer alırlar. Kızılötesi spektroskopisinde, incelenen moleküller kızılötesi bölgede tüm frekansları içeren elektromanyetik dalgaya maruz bırakılır. Soğurulan kızılötesi ışınımı incelenir. Molekülün titreşimi sırasında değişen bir elektriksel dipol momenti varsa molekül, kızılötesi bölgedeki elektromanyetik dalganın elektrik alanı ile etkileşebilir. Etkileşme sonucunda molekül ile elektromanyetik dalga arasında bir enerji alışverişi olur ve kızılötesi bölgede molekülün titreşim frekansları gözlenir. Kızılötesi spektrumları ile iki türlü bilgi elde edinilebilir. Birincisi; moleküllerin yapısında fonksiyonlu gruplar bulunur. Bilinmeyen maddenin kızılötesi spektrumunu değerlendirmek ve güvenirliği fazla olan soğurma bantlarından yapıdaki fonksiyonlu grupların varlığına veya yokluğuna karar verilir. İkincisi ise iki molekülün aynı olup olmadığı incelenebilir. Bu bilinmeyen maddenin, bilinen bir madde ile aynı olup olmadığına karar vermek amacı ile her ikisinin kızılötesi spektrumlarının tamamen üst üste çakışabilir olup olamadığını denemek içindir. Kızılötesi spektroskopisinde elde edilen temel ölçüm, ışığın dalga boyuna (dalga sayısına) karşı ölçülen şiddetin bir çizimi olan kızılötesi spektrumudur. Bir kızılötesi spektrumu elde etmek için kullanılan cihaz ise kızılötesi spektrometresidir.

Bir kızılötesi spektrometresinin çalışma prensibi, örnek içinden geçen kızılötesi ışın demetinin referans ışınla karşılaştırılmasına dayanır (Şekil 4.1). Kızılötesi bölgede soğurmanın ölçümünde üç farklı tip cihaz kullanılır. Bunlar; çift ışın demetli, Fourier dönüşümlü ve atmosferdeki bir çok organik maddelerin soğurma, emisyon ve yansımasını ölçen dispersif olmayan spektrometrelerdir. 1980 lere kadar kızılötesi ölçümlerinde en yaygın kullanılan cihazlar çift ışın demetli spektrometrelerdi. Fakat günümüzde Fourier dönüşümlü spektrometreler daha avantajlı oldukları için bu cihazların yerini almaktadır. Ucuzlukları göz önüne alınarak çift ışın demetli cihazlar halen kullanılmaktadır.



Şekil 4.1: Çift ışın demetli IR soğurma spektroskopisinin şeması

Bir kızılötesi spektroskopinin temel bölümleri ışık kaynağı, monokromatör ve dedektördür. Kaynak; bütün kızılötesi spektrometrelerinde kızılötesi ışının kaynağı, elektrik akımıyla akkor haline kadar ısıtılan, ısıtıldıkları zaman siyah cisim ışıması yapan ve yüksek sıcaklıklarda bozunmayan katı maddelerdir. Nerst çubuğu (% 85 ZrO_2, % 15 Y_2O_3), Globar kaynağı, Akkor telli ışın kaynağı, civa arkı, Tungsten telli lamba, karbondioksit lazer ışın kaynağı gibi ışık kaynakları vardır. Globar kaynağı, elektrik akımı yoluyla 1500 K e kadar ısıtılmış SiC çubuğudur [46]. Monokromatör; kızılötesi spektrometrelerinde monokromatör görevini yapmak üzere optik ağlar veya prizmalar kullanılır. Dedektör; örnek belli bir frekansta soğurma yaptığında, dedektörde örnekten ve referanstan gelen ışıma demetlerinin şiddetleri

arasındaki fark genliği bu farkla orantılı olarak alternatif sinyal oluşur. Sinyali olan amplifikatör bunu kaydediciye bağlı sisteme gönderir. Kızılötesi radyasyonun tespiti için, içindeki gazın soğurulmuş IR radyasyonuyla ısıtıldığı Golay hücresi ya da bolometre gibi ısıl dedektörler kullanılabilir. Ancak en hassas radyasyon alıcıları kızılötesi bölgeye duyarlı hale getirilmiş özel fotoiletken dedektörler ile, arzulanan dalga boyu aralığı, hassasiyet, cevap zamanı ve diğer parametreleri uygun hale getirilmiş, uygun yarıiletken malzemelerden üretilmiş olan fotodiyotlardır [47].

İyi bir kızılötesi elde etmek için önce cihazın etkinliğini ve duyarlığını kontrol etmek gerekir. Bu iş, cihazın el kitabını edinerek gerekli ayarlamaları yapmaktan ve uygun bir standart madde kullanarak dalga sayısı $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) veya dalga boyu, λ (μm) eksenini kalibre etmekten ibarettir. Kalibrasyon amacıyla, örnek ışıma demeti yoluna bir polistren film yerleştirilerek spektrumu alınır.

4.1.1. Kızılötesi spektroskopisinde numune hazırlama yöntemleri

Bileşiklerin kızılötesi spektrumlarının alınması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler bileşiğin gaz, sıvı, katı veya çözelti halinde oluşuna göre değişir. Fakat bileşiğin fiziksel durumuna göre moleküller arası etkileşmeler değişeceğinden gaz, saf sıvı, çözelti veya katı fazda alınan spektrumlarda frekans kaymaları ve/veya farklı bandlar ortaya çıkar. Bu nedenle spektrumun hangi yöntemle alındığı (Potasyum bromür (KBr) tableti, saf sıvı, çözelti, gaz) mutlaka belirtilmelidir.

Gazlar: Gaz örneği, yaklaşık 10 cm uzunluğunda bir gaz hücresine alınarak örneğin ışıma yolu üzerine yerleştirilir. Hücrenin ışıma yolu üzerindeki pencereler kızılötesi geçirgen olan Sodyum klorür (NaCl) den yapılmıştır.

Sıvılar: Sıvı örneklerin spektrumunu almanın en basit yolu bir tuz diski üzerine bir-iki damla sıvı damlatarak, diğer bir diski bunun üstüne bastırarak ince bir sıvı filmi oluşturmak ve bir disk taşıyıcı içine koyarak cihazın örnek bölmesine yerleştirmektir. Filmin kalınlığı diskleri sıkıştırmak için uygulanan basınca bağlıdır ve yaklaşık 0.1-0.3 mm kadardır. Örnek uçucuysa veya spektrum incelenecek bölgede soğurganlığı azsa iki disk arasına bir Teflon ayırıcı yerleştirmek ve böylece tuz

diskinin hacmini arttırmak olanağı vardır. NaCl diskleri çok kullanılır, fakat hücre pencereleri olarak da adlandırabileceğimiz bu diskler aynı zamanda CaF_2, KBr, AgCl, CsBr den de yapılır.

Katılar: Katı örneklerin spektrumunu almak için kullanılan üç yöntem, KBr tableti hazırlanması, pasta hazırlanması ve NaCl diski üzerinde katı filmi oluşturulmasıdır. Katı örneğin en güvenilir spektrumunu elde etmek için 0.5-1 mg madde, 100-200 mg iyice kurutulmuş KBr ile karıştırılır ve bir agat havanda dövülerek veya bir elektrikli çalkalayıcı da toz haline getirilir. Işımanın saçılmasını önlemek için parçacık büyüklüğü ışımanın dalga boyundan, yaklaşık 2 μm den küçük olmalıdır. Karışım paslanmaz çelikten bir cihaz içinde iki disk arasına konularak bir vakum pompası ile havası boşaltılır ve bir hidrolik preste 4500 kg cm^{-2} lik bir basınçla birkaç dakika basılır. Basınç sonucu yaklaşık 13 mm çapında ve 0.3 mm kalınlığında ve örneğin KBr içinde yaklaşık % 0.1-2 lik çözeltisinden ibaret bir KBr tableti hazırlanır. Tablet, örnek bölmesine yerleştirilir. Spektrumda 3450 cm^{-1} ve 1640 cm^{-1} de gözlenebilecek piklerin işlem sırasında diskin nem kapmasından ileri geldiği unutulmamalıdır. KBr tableti hazırlama işlemi güç olduğu gibi düzgün ve geçirgen bir tablet elde etmek de zordur ve presten örnek bölmesine nakledilirken kolayca kırılabilir. İşlem için çeşitli minipresler de geliştirilmiştir. Hazırlanan tabletin soğurganlığı oldukça fazla olduğundan örneğe gelen ışıma demetinin büyük bölümü soğurulabilir ve kalem, spektrum kalınlığının altına %0 geçirgenliğe iner. Bu nedenle, özellikle yüksek frekans bölgesinde referans ışıma demeti önüne bir attenüatör yerleştirilerek referans ışıma demetinin de şiddeti azaltılabilir ve kalem tekrar %100 geçirgenliğe, kâğıdın üstüne alınır. Fakat bu yolla piklerin yarılması da biraz azaltılmış olur.

Katı örneklerin spektrumunu elde etmenin daha basit bir yolu 2-5 mg katıyı agat havanda toz ederek 1-2 damla bir mineral yağ ile, örneğin Nujol (sıvı parafin) pasta haline getirmektir. Nujol 2900 cm^{-1} ve 1400 cm^{-1} civarındaki bölgeler dışında geçirgendir. Fakat 2900 cm^{-1} bölgesinde bütün organik bileşikler soğurma yaptığından (C-H gerilmesi), bu bölge önemli olmayabilir. Nujol pastasının spektrumu, tuz diskleri arasında ince bir film halinde alınır. Pasta için kullanılan diğer sıvılardan Fluorolube, bir klorfluorhidrokarbon olup 2009 cm^{-1} de geçirgen ve 1300 cm^{-1} in altında soğurgandır; hekzaklorbutadien (HCB) olup 1650 cm^{-1} in

üstünde ve 1500-1250 cm^{-1} arasında geçirgendir. Çeşitli pasta yapıcı sıvılar kullanılarak alınan spektrumlarla bütün kırmızı ötesi bölgesini analizi yapılabilir. Özellikle, Nujol pastası spektrumunu almadan bir katı için 3500-3800 cm^{-1} de gözlenen bandların katıya ait olduğu söylenemez, çünkü KBr diski için bu bölge KBr ün içerebileceği sudan dolayı şüpheli bölgedir.

Çözeltiler: Katıların ve sıvıların en kaliteli kızılötesi spektrumları çözeltileri halinde alınır. Çözeltilerin spektrumu için 0.1-1 mm kalınlığında geçirgen pencereler ile kapatılmış ve kurşun veya politetrafluoroetilenden yapılmış çözelti hücreleri kullanılır. Bir çözelti hücresi, şırıngaya alınmış % 0.05-10 luk çözelti ile doldurulur ve örnek bölmesindeki yerine yerleştirilir. Bunun için örneği çözen ve spektrum alınacak bölgede soğurgan olmayan bir çözücü seçmek gerekir. Fakat kızılötesi bölgesinin tümünde soğurgan olmayan bir çözücü yoktur. Kızılötesi bölgesinin tümünde spektrum kaydı için değişik çözeltiler kullanılır diğer taraftan çözücü seçiminde çözünen ve çözücü arasında bir etkileşme olmamasına da dikkat etmek ve spektroskopik saflıkta çözücü kullanmak gerekir [46].

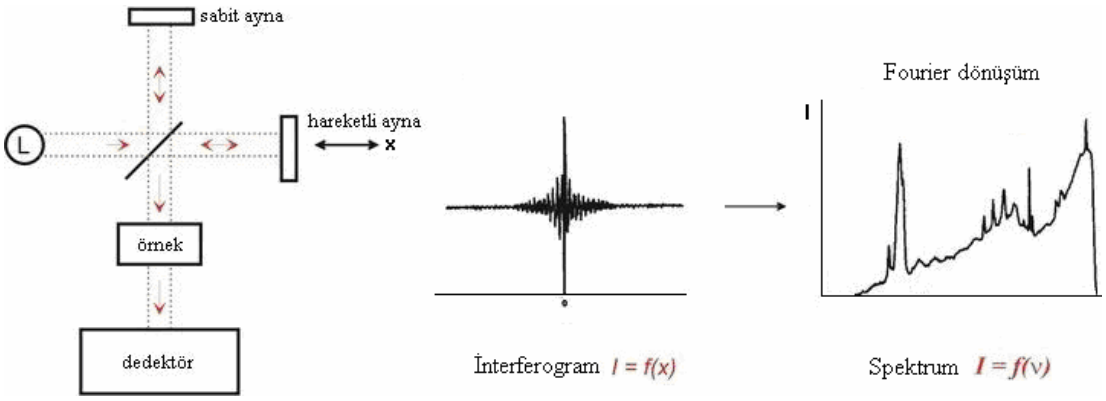
4.1.2. Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR)

Farklı periyotlu iki veya daha fazla sinüzoidal dalganın toplamından oluşan desene Fourier toplamı veya Fourier sentez deseni adı verilir. Bu işlemin terside mümkündür. Yani karmaşık şekilli bir dalga farklı periyotlu ve genlikli sinüzoidal dalgalara ayrılabilir. Algılama matematiksel bir yöntem olup zaman uzayından frekans uzayına dönüşüm yapılabilir.

Kızılötesi spektrometrelerinin spektrum kayıt hızının düşüklüğü, dalga boyu kalibrasyonu ve duyarlığın azlığı gibi bazı sorunları olduğu bilinir. Kaynaktan çıkan ışımanın hepsi örnekten geçip dedektöre gitmediği fakat yarığın darlığı nedeniyle kaybolduğu için duyarlık azalır [46].

Günümüzde, kızılötesi spektrumunun kaydı için yeni bir yöntem uygulanmaktadır. Kızılötesi ışıması, iki demete ayrılmakta ve demetin biri veya ikisi örnekten geçirilmekte, fakat bir demetin diğerinden daha uzun bir yol izlemesi sağlanmaktadır.

İki demetin birleştirilmesi, demetteki her dalga boyu tarafından oluşturulan girişim ağlarının toplamı olan bir girişim ağı verir. İki demet arasındaki fark sistematik olarak değiştirilirse, girişim ağları da değişerek ışıma yolları farkına bağlı olarak değişen ve dedektörde kaydedilen bir elektriksel sinyal oluşturulur. Bu amaçla Michelson interferometresi kulanılır ve elde edilen sinyallerin kaydı interferogram olarak adlandırılır; bu nedenle yöntem interferometrik kırmızı ötesi spektrometresi olarak da bilinir. Bu sinyal analog-sayısal dönüştürücü tarafından sayısal bilgilere dönüştürülür. İnterferogramın Fourier transformasyonu dönüşümü spektrometereye bağlanmış bir bilgisayarda yapılır ve kırmızı ötesi spektruma benzer şekilde dalga boyuna karşı soğurma kaydedilir (Şekil 4.2) [46].



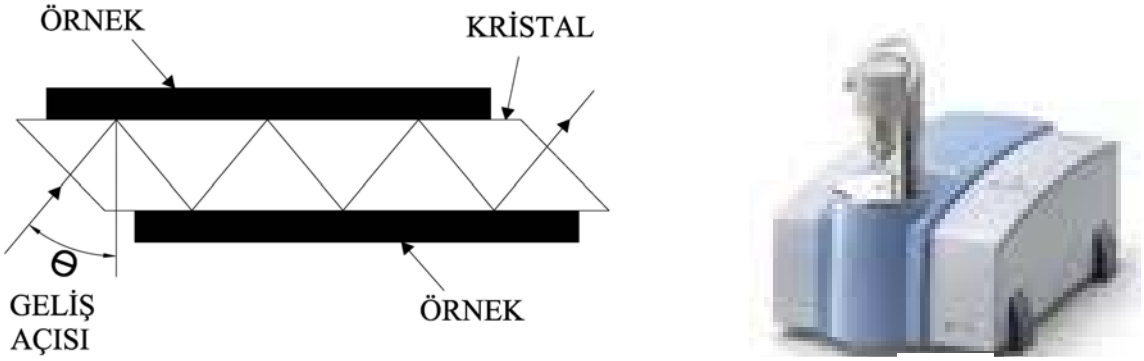
Şekil 4.2: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopi şeması

FT kızılötesinin eski yönteme göre pek çok üstünlükleri vardır. Her dalga boyunu tek tek taramak gerekmediği için spektrum birkaç saniyede kaydedilir. Ayrıca yarık ve prizma kullanılmadığı için duyarlık değişmeden yüksek ayırmalı (İng.resolution) bir spektrum elde edilir; yani özetle hız, duyarlık açısından FT kırmızıötesinin belirgin bir üstünlüğü olduğunu belirtmek gerekir. Diğer taraftan spektrum dijital şekilde de kaydedildiğinden bir karışımın analizinde bileşenlerden birinin spektrum verileri karışımın spektrum verilerinden çıkarılarak diğer bileşen(ler)in spektrum verileri elde edilebilir. IR spektrumu ekranda görülebilir veya bir yazıcıdan alınabilir [46].

4.1.3. ATR (Attenuated total reflectance (Azalan tam yansıtma) spektroskopisi)

Katı örnekler için yaygın bir metot alkali metal halejönür ile pelet metodu (KBr veya disk metodu) olarak bilinir. Örnek hazırlamada bu metodun zorlukları vardır ve rutin olarak iyi kalitede spektrum elde etmek için sık sık hünerli bir teknisyen gerektirir. Bu metot ile verimsiz örnekleme tekniği spektral artifektlere ve bozukluklara yol açabilir, bu da halojen veya halojen tuzlarının açığa çıkmasına sebep olabilir. Basınç uygulama işlemi, özellikle bir madde polimerik formdan daha fazla olduğunda, spektrumun görünümünü de değiştirebilir. Bu özellikle belirli eczacılık (farmasötik) ürünlerinde bir problemdir [48].

Bazı katı ve sıvı maddelerin kızılötesi spektrumları, kırılma indisi yüksek bir malzeme içinde ışığın tam yansımasından yararlanılarak değişik bir biçimde elde edilebilir. Bu uygulamada genellikle Talanyum bromoiyodür (TlBr-TlI) karma kristali veya çinko selenit (ZnSe) kristali kullanılır. Şekil 4.3 de tam yansıma yöntemini uygularken kullanılabilecek düzenek ve tipik bir ATR cihazı gösterilmektedir [49].



a) b)

Şekil 4.3: a) Tam yansıma düzeneği, b) tipik bir ATR cihazı

İncelenecek örnek bu malzeme ile dıştan temas halindedir. Bu olayda ışık ara yüzeyden tam yansırken içinde örnek bulunan tarafa birkaç mm kadar girmekte ve kristale yeniden girmekte ve kristale yeniden geri dönüp yoluna devam etmektedir.

Işığın örnekle etkileştiği her ara yüzey bölgesinde soğurma olanağı doğmakta ve böylece örneğin kızılötesi spektrumu elde edilebilmektedir. Bu yönteme iç yansıma spektroskopisi (IRS) veya tam yansıma spektroskopisi (ATR) adı verilir [49].

4.2. Raman Spektroskopisi

Raman spektrumları, bir numuneyi görünür alan veya yakın-kızılötesi monokromatik ışından oluşan güçlü bir lazer kaynağıyla ışınlanma yoluyla elde edilir. Işınlanma süresince saçılan ışınım spektrumu uygun bir spektrometre ile belirli bir açıdan (genellikle 90 derece) ölçülür. Raman çizgilerinin şiddetleri en fazla kaynağın şiddetinin % 0.001 i kadardır. Bu yüzden bunların belirtilmesi ve ölçümü kızılötesi spektrumlarından biraz daha güçtür. Moleküllerin şiddetli bir monokromatik ışın demeti ile etkileşmesi sırasında ışık absorpsiyonu olayı gerçekleşmiyorsa ışık saçılması olayı meydana gelir. Işık saçılması sırasında saçılan ışığın büyük bir kısmının enerjisi madde ile etkileşen ışığın enerjisine eşit olur ve bu tür elastik saçılma olayına Rayleigh saçılması denir. Elastik saçılma olayının yanında saçılan ışığın çok az bir kısmı elastik olmayan saçılma olayı ise Raman saçılması adını alır. Rayleigh saçılması olayında Raman saçılmasına göre 10^4-10^5 kez daha şiddetli bir saçılmış ışık oluşur. Ancak Rayleigh saçılması tek bir pik verir ve titreşim geçişleri hakkında bilgi vermez. Raman saçılması sırasında saçılan ışığın enerjisinde molekül ile etkileşen ışığınkine göre oluşan fazlalık veya azlık ışıkla etkileşen molekülün titreşim enerji düzeyleri arasındaki enerji farkları kadardır. Bu nedenle Raman saçılmasının spektroskopik incelenmesi ile de moleküllerin titreşim enerji düzeyleri hakkında bilgi edinilebilir. Bu tür bir spektroskopik yöntem Raman spektroskopisi adını alır. Bu yöntemde molekül ile etkileşen ışığın dalga boyuna göre saçılan ışığın dalga boyunda oluşan farklar ölçülür. Bu farklar Raman kayması olarak adlandırılır [50]. Raman spektroskopisi bu kaymalara dayanır. Diğer bir deyimle Raman spektroskopisinde önemli olan kullanılan ışının frekansı değil bu frekansla Raman frekansları arasındaki farklardır. Bu farklar bir madde için karakteristik veya parmak izi gibidir. Şu anda iyice anlaşılmış olan Raman saçılımının teorisi söz konusu olgunun kızılötesi absorbsiyonuyla ilişkili kuantlaşmış titreşimsel değişimlerle aynı türden değişimlerden kaynaklandığını göstermektedir. Böylece gelen ve saçılan görünür ışığın dalga boyları arasındaki fark orta-kızılötesi bölgesindeki dalga

boylarına karşı gelmektedir. Gerçektende verilen bir tür için Raman saçılım spektrumu ile kızılötesi absorpsiyon spektrumu çoğu kez birbirine yakın benzerlik gösterir.

4.2.1. Raman spektroskopisi yöntemi

Raman spektrometresi uyarıcı kaynak, numune aydınlatma ve saçılan ışığı toplayan sistem, numune tutucu, monokromatör ve sonuç sisteminden (dedektör + amplifikatör + çıkış cihazı) meydana gelir [51].

4.2.1.1. Uyarıcı kaynak

Raman analizlerinde uyarıcı kaynak olarak genelde Ar^+ (351.1 – 514.5 nm), Kr^+ (337.4 – 676.4 nm) ve He – Ne (632.8 nm) gibi sürekli dalga gaz lazerleri kullanılır. Gaz lazerleri genellikle elektromanyetik spektrumun görünür bölgesinde çalışırlar. Sürekli dalga gaz lazerlerinden başka boya lazerleri de Raman analizlerinde sıklıkla kullanılırlar. Boya lazerleri özellikle Raman uyarıcısının dalgaboyu aralığını genişletmek amacıyla kullanılırlar [51].

4.2.1.2. Numune aydınlatma sistemi

Raman saçılması zayıf olduğundan, lazer hattı doğrudan numune üzerine odaklanmalı ve saçılan ışık düzgünce toplanmalıdır. Lazer demetinin kolaylıkla odaklanması amacıyla, numune aydınlatma sistemi kullanılır ve lazer odaklanması için uygun bir nokta seçilir. Uyarılma ve saçılan ışığın numuneden toplanması, 90^0 ve 180^0 saçılma geometrisine sahip optik konfigürasyonlar sayesinde başarılır. Raman spektrumunda, cam, kuvars ya da numune yüzeyinden meydana gelebilecek florasan etkinin oluşmaması için analizin yapılacağı oda mümkün olduğunca karanlık tutulmalıdır [51].

4.2.1.3. Monokromatör

Monokromatöre gelen Raman sinyalleri burada dalgaboylarına göre ayrılır. Tekli bir monokromatörde, spektrometrenin etrafında sıçrayan bir ekstra ışın, saçılan Raman ışığının üzerini kısmen kaplar. Bu da, numunenin yüzeyinden kırılmamış bir ışının oluşmasına sebep olur. Bunun gibi ekstradan oluşan ışınımların azaltılması amacıyla, birinci ışının ikinci ısından temizlendiği birbiri ardına konmuş iki spektrometre kullanılmıştır. Bu olay, ikili monokromatörlerin yapısını oluşturur [51].

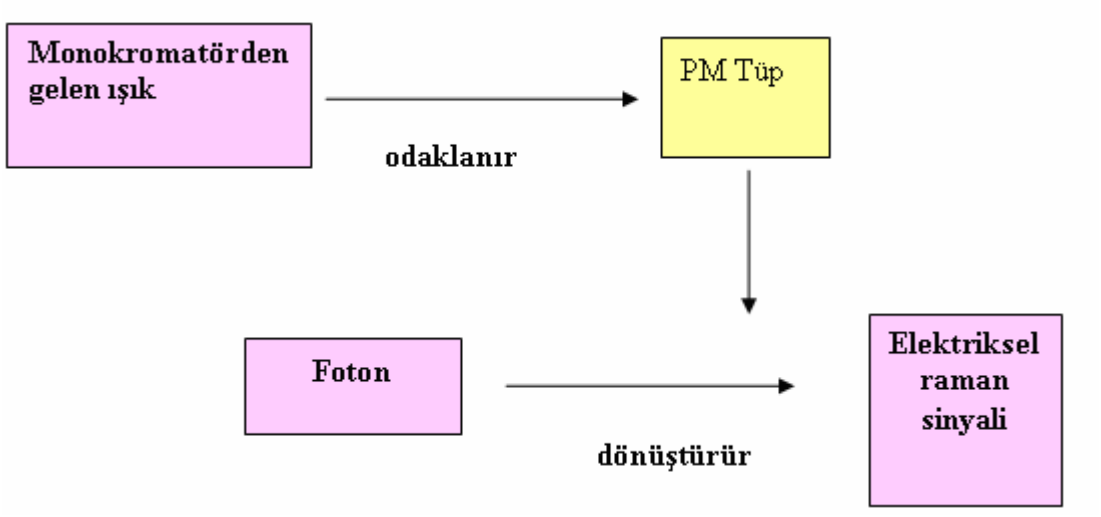
4.2.1.4. Değerlendirme sistemi

Raman sinyallerinin zayıf olmasından dolayı, değerlendirme ve amplifikasyon işlemlerinde birçok problemle karşılaşılır. Önceleri yapılmış birçok çalışmada uzun zaman alan fotografik değerlendirme sistemi kullanılmıştır. Bu durum, güçlü lazer kaynaklarının ve hassas değerlendirme tekniklerinin gelişmesiyle değişmeye başlamıştır [51].

Raman sinyallerinin değerlendirilmesi aşamasında en sık kullanılan değerlendirme tekniği foton sayma yöntemidir. Foton sayma yönteminde, monokomatörün çıkış deliğinden gelen saçılmış Raman fotonları toplanır ve gelen fotonları elektriksel sinyale çeviren çoklu foton tüpe (PM) odaklar. Bir PM tüpü; fotokatot, elektron çoğaltıcı ve anottan oluşur. Fotokatoda fotonlar çarptığı zaman, fotokatot elektronları gönderir. Elektron çoğaltıcı serilerinden her biri bir elektronla çarpıştığı zaman ikincil elektronları gönderir. Anot ise, bütün bu elektronları toplar ve çıkış sinyali olarak gönderir [51].

PM tüpten gelen elektron çarpışmaları (Raman sinyalleri), dogru akım amplifikasyonu ya da foton sayma metodu ile değerlendirilir. Foton sayma metodunda, ayrı ayrı fotonların fotokatoda ulaşmasıyla oluşan elekron çarpışmaları ölçülür [51].

Değerlendirme sisteminin genel işleyişi Şekil 4.4 te özetlenmektedir:

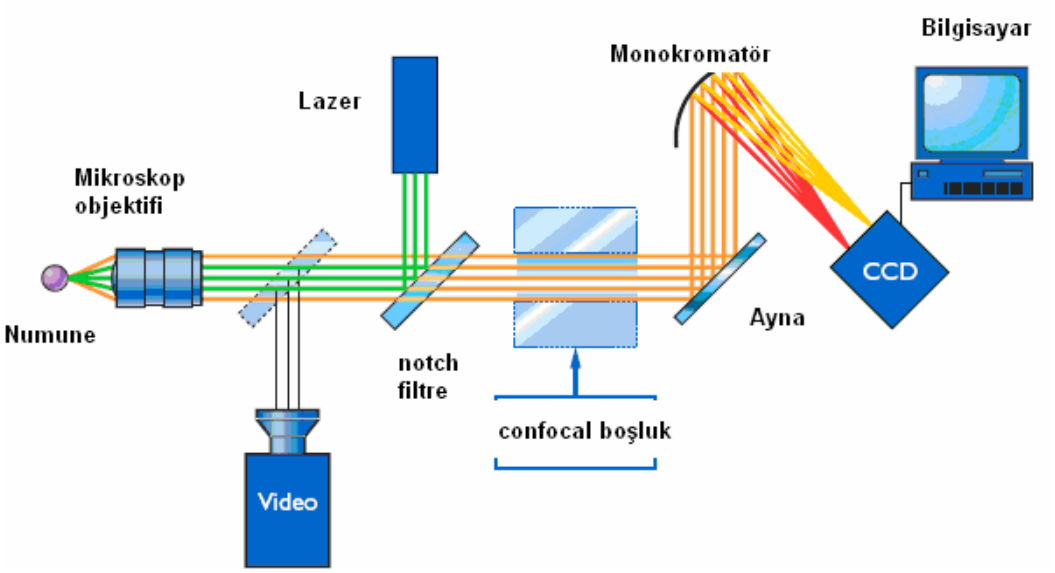


Şekil 4.4**:** Raman spetroskopisinin değerlendirme sistemi

Yukarıdaki bölümlerde açıklanan cihazın başlıca elemanları ve çalışma prensibi Şekil 4.5 te verilmiştir.

Şekil 4.5 te gösterilen sistemin isleyişi ise kısaca şu şekildedir: Lazer tarafından numune yüzeyine gönderilen ışık yeşil renkte, inelastik olarak numuneden saçılan ışık ise turuncu renkteki çizgilerle gösterilmiştir. Uyarılma lazer ışığının notch filtresine gönderilmesiyle başlar. Özel bir filtre olan notch filtresi, sadece lazer tarafından gönderilen ışığı yansıtırken diğer dalgaboylarındaki ışığı ise geçirir. Yansıtılan ışık bir objektif yardımıyla numune üzerine odaklanır.

Numune yüzeyinden yansıyan ve saçılan ışık daha sonra aynı objektif tarafından toplanır ve ışık demeti notch filtresine yönlenir. Notch filtresi bu sefer sadece inelastik çarpışmalardan kaynaklanan Raman saçılmasına ait olan ışığın geçişini sağlar, lazer tarafından gönderilen fotonları geçirmez. Raman saçılmasına ait olan ışık demeti dalgaboylarına göre ayrıldığı monokromatöre gelir ve değerlendirilen Raman sinyalleri CCD – kamera üzerinde bir spektrum görüntüsü verir.



Şekil 4.5**:** Raman spektrometre sistemi [52]

4.2.2. Raman spektroskopisinde numune hazırlama yöntemleri

Raman spektroskopisi yöntemiyle katı, sıvı ve gaz örnekler incelenebilir. Katı ve sıvı örnekler bir kapiler cam veya kuartz tüpte tutularak spektrumu çekilir. Lazer ışıması ile temasta olan örnek bozulmuyorsa, oluşan yerel sıcaklık artışlarını önlemek için örneğin döndürülmesi veya bir pompadan gönderilen bir sıvı ile soğutulması gerekebilir [49].

Raman spektroskopisi yöntemiyle daha çok nitel analiz yapılır. Bu amaçla izlenen yol, kızılötesi spektrumlarının yorumunda izlenene benzer. Bir molekülün Raman ve kızılötesi spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi ile nitel analiz daha kolaylaşır. [49].

Molekülün yapısında bulunan –C=C–, –C≡C–, –N=N–, –S–S–, –C–O–C– türü titreşimler ile halkalı bileşiklerde gözlenen halka daralması-halka genişlemesi titreşimin, oldukça şiddetli Raman hatlarının gözlenmesine yol açar. Böylece kızılötesi spektrumunda şiddeti az olan bu bantlar, Raman yöntemiyle rahatça ölçülebilir [49].

Katı numunelerin Raman spektrumları çoğu kez ufak bir oyuğu ince toz edilmiş numune ile doldurarak alınır. Polimerler genellikle numune ön işlemlerine uğratılmaksızın doğrudan incelenebilirler. Seyreltik gaz numuneler gibi pek alışılmamış zayıf saçıcılar için hücre bazen lazer kaynağının aynaları arasına yerleştirilir. Bunun sonucunda şiddetlendirilmiş uyarım gücü ortaya çıkar. Gaz numunelerden Raman spektrumları oluşturmak için diğer bir yol ışın yolu uzatılmış gaz hücresidir. İki ucuna aynalar yerleştirilmiş silindirik cam bir tüp numune gazıyla doldurulur. Uyarıcı lazer demeti aynalardan birindeki ufak bir pencereden geçirilir ve bunun ardından gaz numuneden defalarca geçer. Numune tüpüne ve uyarıcı lazer demetine dik olarak oluşan Raman saçılımı bundan sonra büyük bir mercek aracılığıyla spektrometrenin giriş yarığının üzerine odaklanır.

Sıvı numuneler için kullanılan sistemlerde bir lazer kaynağından gelen tek bir çizgiyi geçiren ve diğer çizgileri geçirmeyen (>%99,9) dar bant-geçirimli bir girişim filtresine sahiptir. Kullanılan örnek tüpünün boyutları Raman ışınlarının tüpün duvarlarda yansımasının ayrıntılı şekilde gösterilmesi için büyütülmüştür. Aslında tutucu yaklaşık 5 cm uzunluğunda 1 mm dış çaplı bir kapilerdir. Raman spektroskopinin kızılötesine göre numune hazırlamada temel üstünlüğü, suyun zayıf bir Raman saçıcısı fakat kuvvetli bir kızılötesine ışını absorplayıcısı olması özelliğinden gelir. Böylece sulu çözeltiler kızılötesine ile değil Raman spektroskopiyle incelenebilir. Bu üstünlük, biyolojik ve inorganik sistemler için ve su kirliliği sorunlarına ilişkin çalışmalarda özellikle önemlidir. Buna ek olarak metal-ligand bağlarının titreşim enerjileri genellikle kızılötesinin deneysel olarak çalışılması güç olan 100-700 cm^{-1} aralığında yer alır. Ancak bu titreşimler Raman aktiftir ve değerleri bu aralıkta yer alan pikler kolaylıkla gözlenir.

Kızılötesi spektroskopisinde kullanılan CS_2, CCl_4, $CHCl_3$ gibi organik çözücüler Raman spektroskopisinde de kullanılabilir. Ancak bu çözücülerin kendi Raman kaymaları değerlerinin bilinmesi gereklidir. Raman spektroskopisi yönteminin kızılötesi spektroskopisi yöntemine göre bir üstünlüğü, aynı aletle yakın kızılötesi, hem orta kızılötesi, hem de uzak kızılötesi bölgelerindeki bilgilerin elde edilebilmesidir. Bilindiği gibi, kızılötesi spektroskopisinde bu üç bölge için aletin parçalarının ayrı ayrı özelliklere sahip olması, yani farklı spektrometrelerin

kullanılması gerekir. Yakın kızılötesi ve uzak kızılötesi spektrofotometrelerinin bulunmadığı laboratuarlarda Raman spektrofotometresi ile gerekli spektroskopik bilgiler edinilebilir [49].

Raman spektroskopisi için titreşimsel seçim kuralı, küçük bir değişimle kızılötesi spektroskopisi ile aynıdır. Burada, elektrik dipol operatörü μ, polarizabilite α ile yer değiştirmelidir. Çünkü bu, molekül ve radyasyon alanı arasındaki enerji değişiminden sorumlu bir özelliktir. Titreşim Raman spektrumlarının oluşabilmesi için, söz konusu titreşim, molekülün (α) kutuplaşabilmesini (polarizabilite) değiştirmelidir. Çünkü kutuplaşabilme değişirse, o titreşim frekansında indüklenmiş moment de değişecektir. Titreşimler yüzünden molekülün biçimi değişmeli fakat dipol moment oluşturmamalıdır. Titreşim IR spektrumlarının oluşması için dipol moment oluşması gereklidir. Bu yüzden IR bölgede elde edilen frekanslar büyük olasılıkla Raman bölgesinde elde edilmeyecek ve tersi olarak Raman bölgesinde aktif olan spektrumlar IR de görülmeyecektir. Hem polarizabiliteyi hem de dipol momenti değiştiren bir titreşim olursa, o zaman molekül hem IR aktif ve hem de Raman spektrumları verebilir. Raman ve IR spektrumları birbirini tamamlar ve molekül yapısı saptanmasında ikisi birlikte başarıyla kullanılabilir.

4.3. Ölçeklendirme Faktörü

Gaussian veya HyperChem gibi moleküler modelleme programları ile Hartree-Fock ve diğer metotlarla yapılan frekans hesaplamalarında meydana gelen sistematik hataların ortadan kaldırılması için frekans değerlerinin düzeltilmesi gerekir. Bunun için elde edilen frekans değerleri kullanılan metoda özgü ölçeklendirme faktörleri ile çarpılarak frekans değerleri düzenlenir ve böylece gerçeğe daha yakın sonuçların elde edilmesi sağlanır.

Tablo 4.1 de frekans, sıfır nokta enerjisi ve bu değerlerin elde edilmesinde kullanılan termal enerji için bazı hesaplama türlerine ait ölçeklendirme faktörleri listelenmiştir [53]. Ölçeklendirme faktörlerinin doğru biçimde uygulanmasıyla, deneysel spektrumları olmayan yeni moleküllerin titreşim frekans değerleri doğruya yakın biçimde hesaplanabilir.

Tablo 4.1: Bazı metot ve temel setler için verilen skala faktörleri

Metot	Frekans	Sıfır nokta/Termal enerji
HF/3-21G	0.9085	0.9409
HF/6-31G(d)	0.8929	0.9135
BLYP/6-31G(d)	0.9940	1.0119
B3LYP/6-31G(d,p)	0.9613	0.9804
B3LYP/6-311G(d,p)	0.9682	-

4.4. Örneklerin Elde Edilmesi

Katı haldeki mirtazapin ve mianserin HCl, Sigma-Aldrich Kimyasal Şirketi, USA dan saf halde alınmıştır.

4.5. Kızılötesi Spektrumlarının Kaydedilmesi

Moleküllerin kızılötesi spektrumu Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya laboratuarında bulunan Shimadzu FTIR 8001 PC spektrometresi ile KBr tekniği kullanılarak ve Bruker Tensor 27 Diamond ATR Spektrometresi kullanılarak 4000-400 cm^{-1} aralığında kaydedildi. FTIR spektrofotometre, polistren bandları ile kalibre edildi.

4.6. Raman Spektrumlarının Kaydedilmesi

Mianserin ve mianserin HCl moleküllerinin FT-Raman spektrumu, 4.0 cm^{-1} spektral genişlikli ve 200 $cm^{-1}dak^{-1}$ tarama hızlı bir Bruker-FRA-106 spektrometresi ile 3500-50 cm^{-1} bölgesindeki uyarılmalar için bir Nd:YAG lazer (9394.8 cm^{-1}) kullanılarak ODTÜ Merkez Laboratuarında kaydedildi.

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde, öncelikle mirtazapin molekülünün yapısı incelendi. Teorik (B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) metodları) geometrik parametreler belirlendi ve deneysel parametrelerle karşılaştırıldı. Ardından mianserin ve mianserin HCl moleküllerinin yapısı incelendi ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Bu iki molekülün B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanan geometrik parametreleri mianserinin X-ışını parametreleri ile karşılaştırıldı. Mirtazapin ve mianserin moleküllerinin yapıları karşılaştırıldı, elektronik özellikleri ve dipol momentleri incelendi.

Mirtazapin (MIR) ve mianserinin (MIA) yapılarını incelemek ve karşılaştırmak amacıyla, deneysel (FT-IR, ATR ve FT-Raman) ve teorik (yoğunluk fonksiyoneli (DFT) hesaplamaları) olarak titreşim spektrumları incelendi ve elde edilen bulgular karşılaştırıldı.

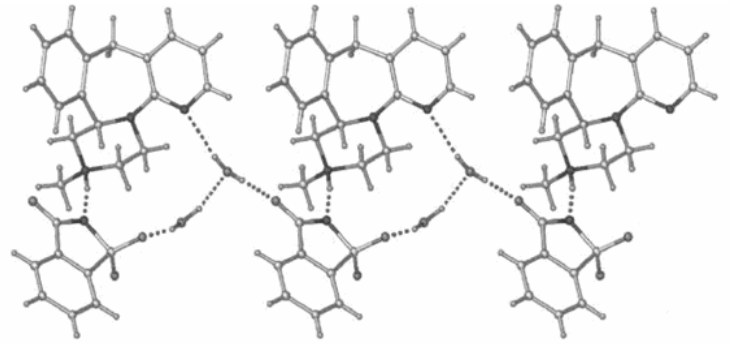
5.1. Mirtazapin Molekülünün Yapısı

Mirtazapin molekülü [MIR] {(±)1,2,3,4,10,14b-hekzabidro-2-metil-dibenzol[c,f] pirazino [1,2-a]azepin} piperazin sınıfında tetrasiklik bir antidepresandır. Bu molekülün kristal halde yapısı daha önce üç farklı çalışmada incelendi [54-56]. Bunların ikisi mirtazapin sakarin molekülünün yapısı [54], mirtazapinin susuz kristal halinin yapısıdır [56]. Son zamanlarda, organik karboksilik asitli mirtazapin, bunun farklı tuzları ve mirtazapin hemihidratın da kristal yapıları [55] incelendi ve X-ışını kırınımı ile karakterize edildi.

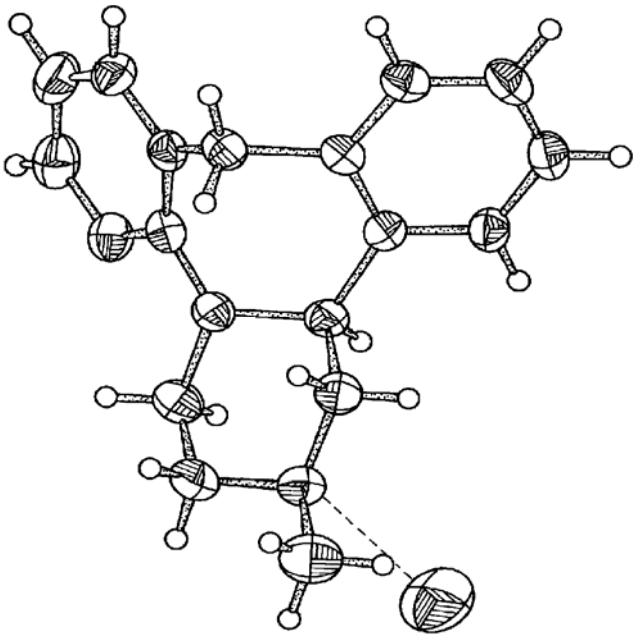
Mirtazapin sakarin hidratın $(C_{17}H_{20}N_3).(C_7H_4NO_3S).(H_2O)$ kristal yapı verileri Cambridge kristalografik yapı veri tabanında (CSD) X-ışını tek kristal yapısı YANNAD [10] referans kodu ile verildi. Bu molekülünün birim hücresi monoklinik

ve uzay grubu $P2_1/c$ olan a=9.5791(12) Å, b=26.733(3) Å, c =9.4055(12) Å yapısındadır (Şekil 5.1a) [54].

(a)



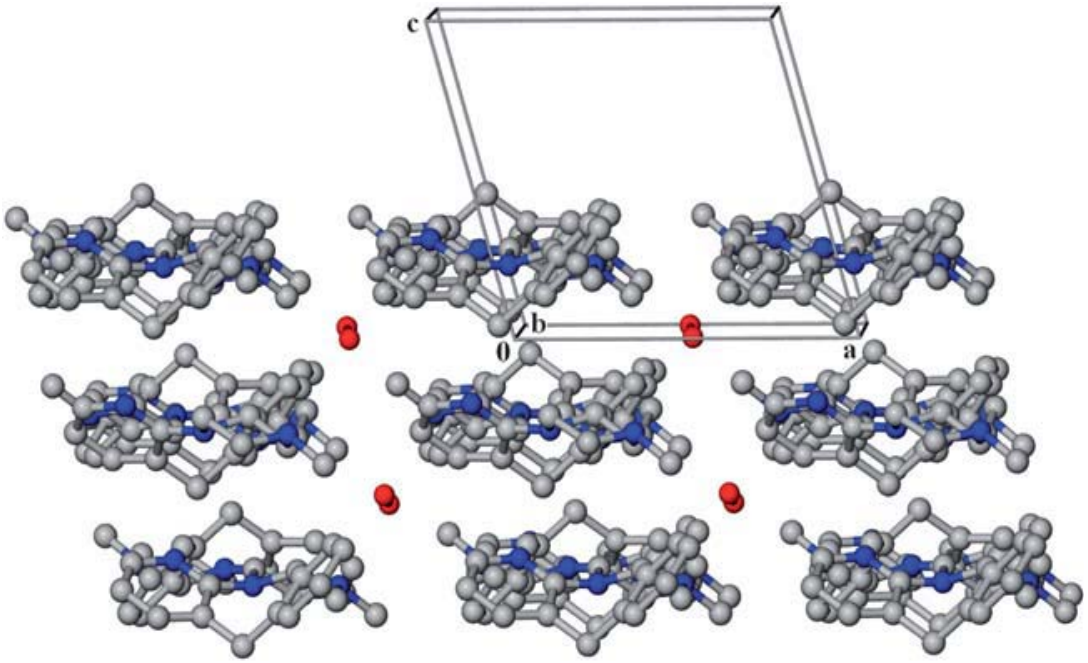
(b)



Şekil 5.1: (a) Mirtazapin sakarin hidrat ve (b) susuz mirtazapinin X-ışını tek kristal yapıları

İkinci çalışmada ise, Iishi ve Imamiya [56] tarafından, mirtazapinin susuz kristal hali atmosferik basınç altında 25^0C de %75 nemli hava ortamında bulunduğunda, ağırlığının 0.6% sından daha fazla hidroskopik bir seviyeye sahip olmadığını gösterildi. Susuz mirtazapin kristalinin birim hücresi monoklinik ve uzay grubu $P2_1/\alpha$ olan a=9.006(1), b=17.309(2), c=9.801(1) Å yapısındadır (Şekil 5.1b).

Bipul Sarma ve arkadaşları [55] tarafından yapılan çalışmada ise mirtazapinin kristal yapısı incelendi. Bu çalışmada daha önce yapılan çalışmaların eksiklerinden bahsedildi ve mirtazapinin sulu kristalinin özellikleri açıklandı. Mirtazapinin kristalizasyonu X-ışını kırınımı (uzay grubu P21/c) ile konformasyonundan sonra, mirtazapin hemihidratın blok şeklindeki kristalleri oluşturuldu. Suyun H atomu, Şekil 5.2 de görüldüğü gibi elektron yoğunluğu haritasında yerleştirilmedi. Mirtazapin molekülü üzerinde kuvvetli hidrojen bağı donor grupları yoktur ve su ilaç molekülleri ile bağlanmak için bir köprü olarak hareket eder. Buna rağmen, suyun H pozisyonlarındaki zorluk, bu molekülü hidrojen bağı analizi için bilgi edilemeyen bir yapı yapar. Su, ekseninin altındaki kanallarda yerleşir. Suyun O atomu için izotropik yerdeğiştirme, diğer bir iyi büyükte X-ışını kristal yapısında ağır bir atom için 0.133(2)Å büyüklüğündedir.

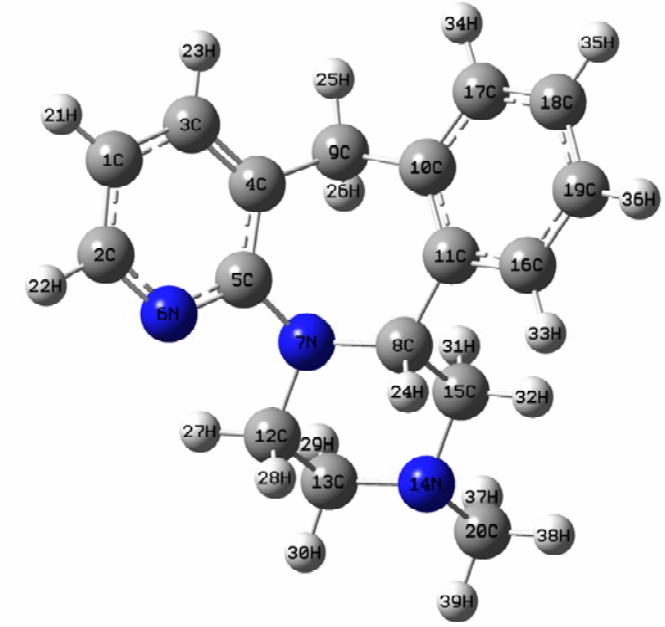


Şekil 5.2: Su moleküllerinin mirtazapin hemihidratın kristal yapısı [010] boyunca yerleşimi

O1 atomu diğer O atomundan 1.75 Å ile ayrılır. Oksijen için van der Waals yarıçapı 1.52 Å dur, diğer Oksijen atomundan 1.75 Å uzak olması fiziksel olarak kabul edilemez. Tersinme merkezinin karşısındaki iki O1 in her biri çevresini 0.5 ile

doldurduğu işaretlendi. Böylece bir tek birim hücre 4 mirtazapin ve 2 su molekülü içerir. Bu ise bir hemihidrat sitokiyometrisi verir.

Bu çalışmada, mirtazapinin CSD den alınan mirtazapin sakarin hidratın kristal yapı verilerinden izole edilmiş yapısı, sınırsız (unrestricted) UB3LYP metodu kullanılarak 6-31G(d,p) temel seti ile molekülün minimum enerjili yapısını elde etmek için kullanıldı. Ayrıca mirtazapinin hiç bir kısıtlama yapılmaksızın sınırlı (restricted) RB3LYP metoduyla 6-31G(d,p) ve 6-311G(d,p) temel setleri kullanılarak minimum enerjili hali de elde edildi. Şekil 5.3 te mirtazapinin RB3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle elde edilen minimum enerjili durumu verildi.



Şekil 5.3: Mirtazapin molekülünün B3LYP/6-311G(d,p) ile elde edilen minimum enerjili yapısı

Optimize edilen mirtazapinin geometrik parametreleri (bağ uzunlukları, bağ açıları ve düzlem açıları) için hesaplanan sonuçlar deneysel kristal geometrileri ile birlikte Tablo 5.1 de listelendi. Hesaplanan bağ uzunlukları değerleri, deneysel değerlerle karşılaştırıldığında bu değerlerin daha uzun oldukları görüldü. Bunun nedeni ise teorik değerler gaz halde izole moleküller için yapılır, deneysel değerler ise katı halde moleküllerden elde edilir. CSD den alınan verilerle, yoğunluk fonksiyoneli ile

Tablo 5.1: Mirtazapinin deneysel ve optimize geometrik parametrelerinin karşılaştırılması [bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (^{0}) ve dihedral açıları (^{0})]

Bağ uzunlukları(Å)	Deney[a]	Deney[b]	RB3LYP 6-31G(d,p)	RB3LYP 6-311G(d,p)	UB3LYP 6-31G(d,p)	Bağ açıları (^{0})	Deney[a]	Deney[b]	RB3LYP 6-31G(d,p)	RB3LYP 6-311G(d,p)	UB3LYP 6-31G(d,p)
C1-C2	1.372	1.380	1.390	1.387	1.390	C1-C2-N6	123.83	123.6	123.63	123.52	123.60
C1-C3	1.386	1.375	1.399	1.397	1.398	C2-N6-C5	117.12	117.7	118.26	118.46	118.28
C3-C4	1.380	1.378	1.389	1.386	1.389	C4-C5-N6	123.36	123.0	122.74	122.60	122.76
C2-N6	1.345	1.337	1.340	1.338	1.340	C3-C4-C5	117.52	117.2	117.60	117.63	117.57
C4-C5	1.403	1.406	1.416	1.414	1.416	C1-C3-C4	119.87	120.5	119.95	119.97	119.98
C5-Nl6	1.338	1.334	1.338	1.335	1.338	C2-C1-C3	118.27	117.9	117.75	117.76	117.75
C5-N7	1.411	1.395	1.406	1.405	1.407	C3-C4-C9	123.81	122.9	123.42	123.30	123.37
N7-C8	1.479	1.475	1.481	1.481	1.481	C5-C4-C9	118.66	119.9	118.97	119.06	119.06
N7-C12	1.465	1.460	1.467	1.467	1.467	C4-C5-N7	118.11	119.3	118.80	118.89	118.88
C12-C13	1.515	1.497	1.525	1.524	1.525	N6-C5-N7	118.32	117.4	118.19	118.25	118.10
C8- C15	1.529	1.530	1.545	1.543	1.544	C5-N7-C12	115.65	117.6	116.16	116.16	116.18
C13-N14	1.490	1.442	1.459	1.458	1.460	C5-N7-C8	119.43	123.5	121.45	121.47	121.54
N14-C15	1.492	1.460	1.458	1.457	1.458	N7-C8-C15	107.56	106.6	107.74	107.79	107.71
C8-C11	1.519	1.508	1.526	1.525	1.525	C8-C15-N14	109.63	110.6	111.24	111.22	111.37
C4-C9	1.495	1.498	1.508	1.506	1.508	C15-N14-C13	110.51	110.8	110.89	111.05	112.11
C9-C10	1.511	1.510	1.515	1.514	1.515	C12-C13-N14	110.68	112.8	110.58	110.60	110.87
C10-C11	1.395	1.395	1.407	1.404	1.407	N7-C12-C13	109.48	109.5	109.64	109.71	109.65
C10-C17	1.390	1.385	1.400	1.398	1.400	C8-N7-C12	109.27	109.5	110.07	110.15	109.85
C11-C16	1.397	1.399	1.403	1.400	1.402	N7-C8-C11	118.50	119.5	118.75	118.85	118.91
C17-C18	1.381	1.378	1.393	1.391	1.393	C15-C8-C11	108.57	110.3	109.39	109.38	109.21
C16-C19	1.383	1.373	1.393	1.390	1.393	C8-C11-C16	116.10	116.3	115.99	116.01	115.98
C18-C19	1.377	1.375	1.394	1.391	1.394	C8-C11-C10	124.95	125.1	125.31	125.35	125.25
						C4-C9-C10	109.05	110.1	110.35	110.34	110.37
						C9-C10-C17	119.77	120.2	119.96	119.88	120.00
						C9-C10-C11	120.60	120.2	120.61	120.68	120.59
						C10-C17-C18	121.15	121.2	121.56	121.56	121.53
						C17-C18-C19	119.56	119.5	119.34	119.32	119.37
						C18-C19-C16	120.16	120.3	119.48	119.49	119.49
						C19-C16-C11	120.81	120.9	121.76	121.78	121.69
						C17-C10-C11	119.45	119.5	119.27	119.28	119.25
						C10-C11-C16	118.85	118.6	118.57	118.54	118.65

[a] Ref [55], [b] Ref [56] dan alındı.

Tablo 5.1 (devam): Mirtazapinin deneysel ve optimize geometrik parametrelerinin karşılaştırılması [bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (^{0}) ve dihedral açıları (^{0})]

Dihedral Açılar (^{o})	Deney[a]	Deney[b]	RB3LYP 6-31G(d.p)	RB3LYP 6-311G(d.p)	UB3LYP 6-31G(d.p)	Dihedral Açılar (^{o})	Deney[a]	Deney[b]	RB3LYP 6-311G(d.p)	RB3LYP 6-31G(d.p)	UB3LYP 6-31G(d.p)
C1-C2-N6-C5	1.463	0.3	-0.677	-0.592	-0.665	C13-C12-N7-C8	-62.98	60.9	-60.95	-60.73	-61.78
C2-N6-C5-C4	-2.155	2.4	-1.787	-1.802	-1.776	C12-N7-C8-C15	64.52	-63.4	60.16	60.00	61.25
N6-C5-C4-C3	1.241	-3.2	2.915	2.819	2.890	C5-N7-C8-C11	-35.62	25.5	-34.18	-34.08	-33.41
C1-C3-C4-C5	0.440	1.5	-1.604	-1.469	-1.588	C12-N7-C8-C11	-171.98	170.9	-174.87	-174.91	-173.94
C2-C1-C3-C4	-1.077	1.0	-0.618	-0.695	-0.614	N7-C8-C11-C10	-26.59	31.3	-26.87	-26.650	-27.34
N6-C2-C1-C3	0.119	-2.0	1.870	1.830	1.850	N7-C8-C11-C16	157.05	-152.9	157.19	157.07	156.78
C1-C3-C4-C9	-178.81	-177.6	177.54	177.43	177.61	N14-C15-C8-C11	169.39	-167.8	171.25	171.23	171.86
N6-C5-C4-C9	-179.47	175.9	-176.27	-176.13	-176.34	C15-C8-C11-C16	-79.96	83.2	-78.65	-78.62	-79.14
C4-C9-C10-C17	-115.13	115.8	-117.22	-117.33	-117.14	C15-C8-C11-C10	96.41	-92.6	97.29	97.67	96.74
C4-C9-C10-C11	59.96	-60.9	58.142	58.13	58.22	C8-C11-C16-C19	175.83	-174.9	174.93	175.10	174.91
C9-C10-C17-C18	175.55	-178.1	175.58	175.51	175.62	C8-C11-C10-C17	-175.78	175.7	-174.85	-174.97	-174.85
C9-C10-C11-C16	-174.61	176.8	-174.41	-174.27	-174.47	C1-C3-C4-C9	-178.81	-177.6	177.54	177.43	177.61
C10-C17-C18-C19	-1.044	1.5	-1.041	-1.019	-1.037	N6-C5-C4-C9	-179.47	175.9	-176.27	-1.971	-176.34
C10-C11-C16-C19	-0.770	1.2	-1.294	-1.450	-1.253	C3-C4-C9-C10	108.15	-111.2	110.17	110.32	110.21
C17-C18-C19-C16	0.763	-0.2	0.747	0.806	0.719	C5-C4-C9-C10	-71.09	69.7	-70.70	-70.80	-70.61
C18-C19-C16-C11	0.142	-1.1	0.422	0.431	0.427	C4-C9-C10-C17	-115.13	115.8	-117.22	-117.33	-117.14
C17-C10-C11-C16	0.494	0.1	0.991	1.222	0.927	C4-C9-C10-C11	59.96	-60.9	58.14	58.13	58.22
C11-C10-C17-C18	0.408	-1.4	0.156	-0.013	0.200	C9-C10-C17-C18	175.55	-178.1	175.58	175.51	175.62
C2-N6-C5-N7	-176.89	175.4	-175.79	-175.99	-175.81	C9-C10-C11-C16	-174.61	176.8	-174.41	-174.27	-174.47
C3-C4-C5-N7	175.98	-176.1	176.88	176.98	176.88	C10-C17-C18-C19	-1.044	1.5	-1.041	-1.019	-1.036
C4-C5-N7-C8	69.19	-60.2	65.581	65.143	65.09	C17-C18-C19-C16	0.763	-0.2	0.747	0.806	0.719
N6-C5-N7-C12	17.92	-16.5	18.303	18.210	17.59	C18-C19-C16-C11	0.142	-1.1	0.421	0.431	0.427
C5-N7-C8-C15	-159.12	151.2	-159.15	-159.16	-158.22	C19-C16-C11-C10	-0.770	1.2	-1.294	-1.450	-1.253
C5-N7-C12-C13	158.84	-151.3	156.08	156.15	155.35	C16-C11-C10-C17	0.494	0.1	0.991	1.222	0.927
N7-C8-C15-N14	-61.24	61.2	-58.36	-58.21	-57.71						
C8-C15-N14-C13	56.93	-56.6	57.25	57.16	55.11						
C15-N14-C13-C12	-54.86	53.6	-56.49	-56.38	-54.18						
N14-C13-C12-N7	57.61	-55.6	58.24	58.01	57.15						

[a] Ref [55], [b] Ref [56] dan alındı.

elde edilen bağ uzunluk değerleri karşılaştırıldığında, üç faklı hesaplamadan elde edilen korelasyon yaklaşık %97.70 dir. En büyük faklılık C-N14 bağ uzunluklarındadır (~0.040Å). Susuz mirtazapin hidratın kristal yapı verileri ile teorik değerler karşılaştırıldığında ise korelasyon %99.30 bulundu. Bağ açıları için ise deneysel değerlerle teorik değerlerin korelasyonuna bakıldı ve CSD den alınan verilerle teorik değerlerin %99.20 uyumlu olduğu ve susuz mirtazapinin deneysel değerleri ile karşılaştırıldığında ise %98.70 elde edildi. Dihedral açıları ise geniş bir yelpazede olduğundan birebir korelasyon (-180^{o} ile 180^{o} arasında) bulunmadı. Teorik olarak elde edilen moleküllerin geometrik parametrelerin deneysel değerlerle uyumundan bu verilerin mirtazapinin teorik titreşim spektrumlarının hesaplanmasında giriş verileri olarak kullanılmasının olası olduğu görüldü.

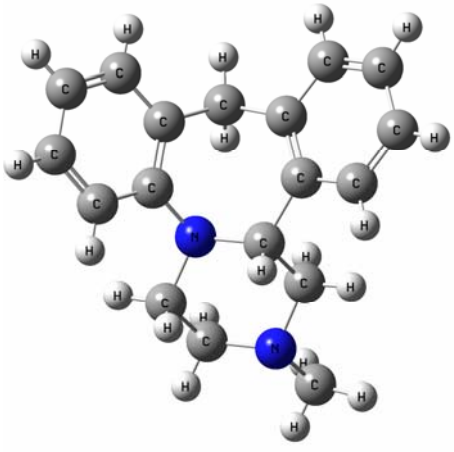
5.2. Mianserin Molekülünün Yapısı

Mianserin molekülü [MIA] {(±)-2-metil-1,2,3,4,10,14b-hekzahidrodibenzo[*c*,*f*] pirazino[1,2-*a*]azepin} mirtazapin gibi piperazin sınıfında tetrasiklik bir antidepresandır. Mianserin molekülünün literatürde üç farklı X-ışını tek kristal yapısına rastlandı [9, 57, 58]. Saf mianserinin referans kodu BUCVAW ile mianserin hidroklorürün referans kodu HIJDEJ ile bromid tuzunun referans kodu MIANSB ile verilmektedir. Şekil 5.4 de bu üç farklı yapının X-ışını tek kristal yapıları gösterilmektedir [10].

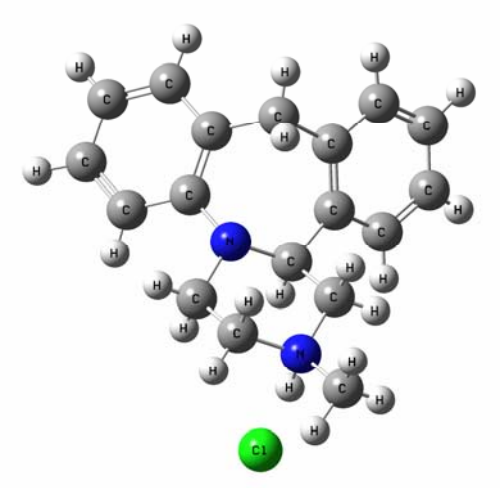
Mianserin, mianserin HCl ve mianserin HBr nin CSD den alınan kristal yapılarının geometrik yapı verileri Tablo 5.2 de verildi. Mirtazapinle mianserinin yapısının titreşim spektroskopi ile karşılaştırılmasında mianserinin tuzlarının kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesi için mianserin molekülü ile tuzlarının bağ uzunlukları ve açıları karşılaştırıldı. Mianserinin bağ uzunlukları ile mianserin HCl ve mianserin HBr nin değerleri arasındaki korelasyon hesaplandığında korelasyon katsayıları sırası ile %98.33 ve %76.39 olarak bulundu. Aynı şekilde bağ açıları için ise %98.07 ve %87.09 dur. Böylece mianserin molekülü ile mianserinin HCl ve HBr li yapıları karşılaştırıldığında mianserinin, mianserin HCl li yapıdaki geometrik parametrelerin mianserinin HBr den çok daha yakın olduğu görülüyor. Ayrıca,

korelasyondan mianserinin HCl tuzu mirtazapinin titreşim spektrumu ile karşılaştırılmak için kullanılabilir.

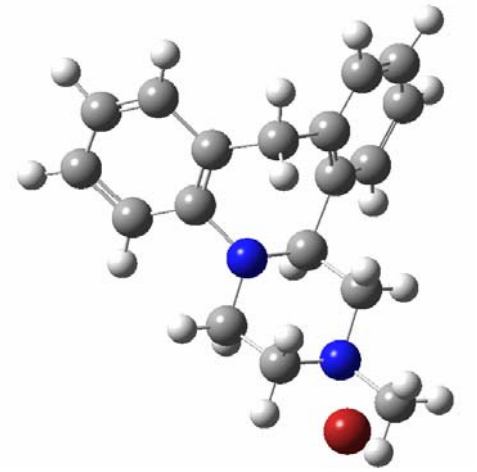
(a)



(b)



(c)



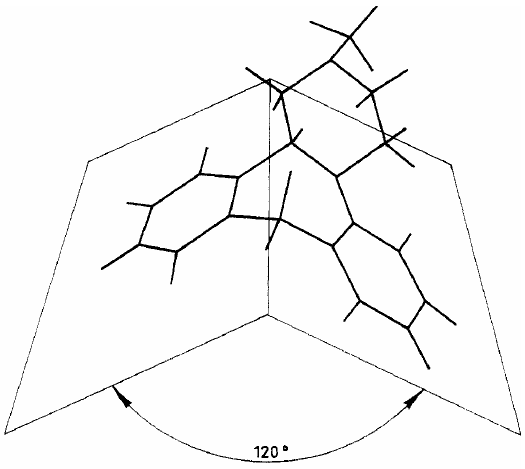
Şekil 5.4: a)Mianserin (Ref Kodu: BUCVAW b)mianserin HCl (Ref Kodu: HIJDEJ) ve c)mianserin HBr (Ref Kodu: MIANSB) X-ışını tek kristal yapıları [10]

Tablo 5.2: CSD den alınan mianserin [MIA], mianserin HCl [MIA HCl] ve mianserin HBr [MIA HBr] parametreleri [bağ uzunlukları (^{0}A), bağ açıları (^{0}), dihedral açılar (^{0})]

Bağ uzunluğu (Å)	MIA[(a)]	MIA HCl[(a)]	MIA HBr[(a)]	Bağ Açıları (^{0})	MIA	MIA HCl	MIA HBr	Dihedral Açıları (^{0})	MIA	MIA HCl	MIA HBr
C1-C3	1.381	1.380	1.337	C3-C1-C2	118.55	120.28	130.04	C3-C1-C2-C6	0.981	0.445	-6.728
C1-C2	1.370	1.376	1.382	C1-C2-C6	120.94	119.24	113.58	C1-C2-C6-C5	-0.161	0.204	0.186
C2-C6	1.382	1.372	1.434	C2-C6-C5	120.52	121.44	120.14	C2-C6-C5-C4	-0.156	-0.531	1.114
C6-C5	1.396	1.399	1.391	C6-C5-C4	118.87	119.14	124.09	C6-C5-C4-C3	-0.359	0.208	2.747
C4-C5	1.398	1.391	1.331	C5-C4-C3	118.92	118.83	118.06	C5-C4-C3-C1	1.225	0.433	-7.699
C3-C4	1.383	1.390	1.523	C4-C3-C1	122.18	121.07	113.44	C4-C3-C1-C2	-1.534	-0.771	10.32
C5-N7	1.423	1.423	1.500	C6-C5-N7	123.79	122.61	119.47	C2-C6-C5-N7	-175.20	173.59	176.16
N7-C12	1.471	1.465	1.433	C4-C5-N7	117.16	118.00	116.27	C3-C4-C5-N7	175.02	-174.18	-172.44
C12-C13	1.503	1.484	1.499	C5-N7-C12	115.23	115.72	119.77	C6-C5-N7-C12	23.15	-19.56	-26.53
N14-C13	1.452	1.474	1.425	N7-C12-C13	109.03	111.03	106.88	C4-C5-N7-C12	-151.98	154.62	148.90
N14-C15	1.461	1.479	1.505	C12-C13-N14	111.53	110.62	109.17	C6-C5-N7-C8	-110.76	112.87	114.61
C175C8	1.524	1.520	1.499	C13-N14-C15	109.33	109.29	108.68	C4-C8-N7-C8	74.11	-72.95	-69.96
C8-N7	1.465	1.471	1.450	N14-C15-C8	111.82	112.95	109.42	C5-N7-C12-C13	162.08	-161.30	-150.02
C8-C11	1.526	1.526	1.627	C15-C8-N7	108.31	107.77	107.68	C5-N7-C8-C15	-164.73	165.38	152.31
C11-C10	1.391	1.399	1.332	C8-N7-C15	118.71	118.19	119.59	N7-C12-C13-N14	59.26	-59.61	-64.81
C10-C9	1.508	1.506	1.657	C8-N7-C12	110.21	109.32	110.04	C12-C13-N14-C15	-57.44	54.79	61.29
C9-C4	1.503	1.495	1.508	N7-C8-C11	117.01	118.31	116.36	C13-N14-C15-C8	57.05	-55.31	-58.60
C10-C17	1.400	1.395	1.362	C8-C11-C10	125.18	124.45	122.91	N14-C15-C8-N7	-58.19	57.75	58.01
C17-C18	1.360	1.378	1.332	C11-C10-C9	122.06	121.87	122.50	C15-C8-N7-C12	59.26	-59.41	-63.12
C18-C19	1.381	1.369	1.326	C10-C9-C4	108.57	111.25	102.03	C8-N7-C12-C13	-60.24	62.28	65.48
C19-C16	1.379	1.389	1.435	C9-C4-C3	122.56	123.03	118.73	C11-C8-N7-C5	-41.85	43.19	32.88
C16-C11	1.382	1.385	1.354	C9-C4-C5	118.52	118.13	122.67	N7-C5-C4-C9	-5.681	4.85	-0.997
N14-Cl1	-	2.997	-	C8-C11-C16	116.11	116.02	114.11	C4-C9-C10-C17	-117.54	120.19	116.33
N7-Cl1	-	4.496	-	C9-C10-C17	119.06	120.26	118.44	C9-C10-C17-C18	176.01	-178.25	-175.08
N7-HBr	-	-	4.951	C10-C17-C18	121.65	122.69	118.44	C9-C10-C11-C16	-175.73	176.20	171.15
N14-HBr	-	-	3.148	C17-C18-C19	119.77	118.93	126.37	C12-N7-C8-C11	-177.86	178.40	177.70
				C18-C19-C16	119.13	119.81	114.20	N14-C15-C8-C11	173.89	-173.64	-176.60
				C19-C16-C11	122.03	121.49	119.01	N7-C8-C11-C10	-22.03	20.62	32.88
				C16-C11-C10	118.62	119.25	122.76	N7-C8-C11-C16	161.62	-165.59	-152.49
				C11-C10-C17	118.80	117.77	118.73	C15-C8-C11-C10	100.77	-101.68	-87.02
								C15-C8-C11-C16	-75.57	72.12	87.61
								C8-C11-C10-C17	-175.32	173.46	172.06
								C8-C11-C16-C19	175.94	-172.19	-173.96
								C11-C10-C17-C18	-0.772	-1.842	-1.547
								C10-C17-C18-C19	0.262	2.010	7.401
								C17-C18-C19-C16	0.057	-0.163	-8.505

[(a)]MIA, MIA HCl, MIA HBr Ref [10] dan alındı.

Mianserin ($C_{18}H_{20}N_2$) molekülü ortorombik ve uzay grubu Pbca olan a =19.023 (8) Å, b =16.842(11) Å, c=9.078(5) Å yapısındadır [58] (Şekil 5.4a). Van der Burg ve arkadaşları [58] mianserinin rasemik formunu sentezlendi ve mianserinin Dreiding modellerinin incelemesi ile aromatik çekirdek tarafından şekillenen düzlemler arası kesişim açısını 120^0 olarak belirlediler (Şekil 5.5). Bu tip bileşiklerin yapılarında yaklaşık 120^0 olan açılar yüksek antiserotonin aktivitesi için gereklidir. Bu çalışmada ise iki düzleminin (A ve B halkaları) arasındaki açı belirlenmeye çalışıldı. Ancak Gaussian 03 programında bu açıyı belirleyebilmek için herhangi bir seçenek bulunamadı.

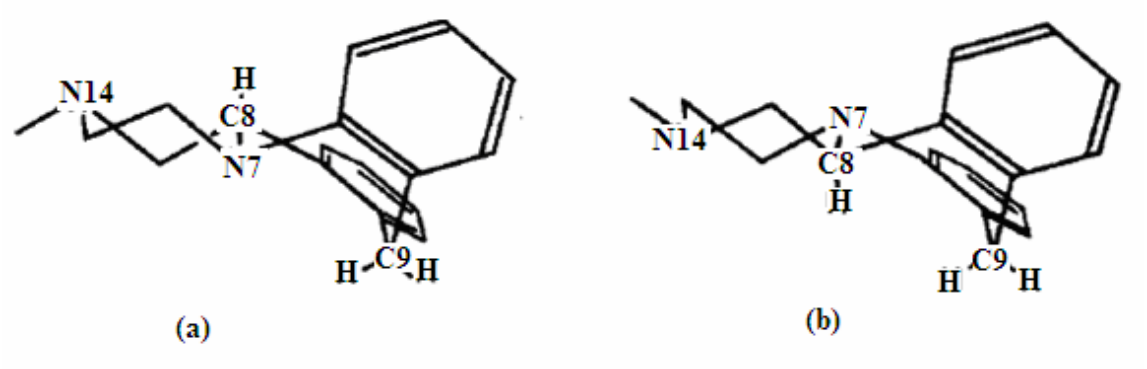


Şekil 5.5: Mianserinin Dreiding modeli ile belirlenen iki düzlem arasındaki açının gösterimi

Van der Burg ve arkadaşları [58], mianserinin spektroskopik verilerinin bir antipiperazino-azepine bağlantısı ile uyum içinde olduğunu gösterdi ve beklenti zincir-benzeri piperazino halkasıdır. Fakat bu ölçümler ne azepinin konformasyonel durumuyla ilgili sonuca götüren bulgu vermektedir ne de iki aromatik halka arasında oluşan dihedral açının tam olarak yerleşimini vermektedir. Bu çalışmada ayrıca, sandalye benzeri yapının iki olası yapısı verildi (Şekil 5.6).

(+)-Mianserin Hidroklorid ($C_{18}H_{21}N_2^+$. Cl^-) molekülü monoklinik ve uzay grubu $P2_1/a$ olan a=9.014 (2) Å, b=14.917(2) Å, c=12.412(2) Å yapısındadır [59].

Mianserin HCl, bir fenil halkasına bağlı bir piperazin içerir. İki halka buna rağmen bir azepino grubu boyunca birleşmiştir (Şekil 5.4 (b)).



Şekil 5.6: Mianserin molekülünün iki olası formu

Şekil 5.6 da mianserin molekülü için görüldüğü gibi her iki molekülün N7 atomunun tek çifti ve bitişik C8-hidrojeni arasında ters bir ilişki vardır. D-halkası enerjik olarak daha uygun ekvatoral konumda N-metil grubuyla bir sandalye şeklini alır [57]. N7 atomu trigonalden ziyade tetragonal bir yapıdadır. B halkasının metilen C9 köprüsü her iki molekülde C8-hidrojenine zıt konumdadır. Aromatik A ve C halkaları arasındaki açı mirtazapin için 115^0 ve mianserin için X-ışını analizi her ikisinde $106^o \pm 2.5^0$ [9] veya 111^0 [57] dir.

Yedi üyeli azepino halkası yaklaşık bir bot konformasyonu olduğu kabul edilir ve asimetri parametresi, T_0 =N7-C5-C4-C9=4.8(6)^0, T_1 =C10-C9-C4-C5=69.3(5)^0, $T_{1'}$ =C8-N7-C5-C4=-72.9(5)^0, T_2 =C11-C10-C9-C4=-56.1(6)^0, $T_{2'}$ =C5-N7-C8-C11=43.1(5)^0, T_3 =C8-C11-C10-C9=-10.2(7)^0, $T_{3'}$ =N7-C8-C11-C10=20.6(6)^0 değerleri için [59],

$$\Delta C_s(C11) = \left\{ \left[T_0^2 + \sum_{i=1}^{3} \left(T_i + T_{i'} \right)^2 \right] / 4 \right\}^{1/2} = 8.85^0$$

kadar ideal geometriden küçük bir kayma olduğunu gösterir. Mianserin HCl için B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile hesaplanan asimetri parametresi ise T_0 =5.3(5)^0, T_1 =70.0(6)^0, $T_{1'}$ =-71.4(6)^0, T_2 =58.4(0)^0, $T_{2'}$ =38.3(0)^0, T_3 =-10.4(5)^0, $T_{3'}$=25.6(0)^0 değerleri için $\Delta C_s(11)$=12.8(8)^0 bulundu. İki fenil halkası arası 62.9^0 açı ile bağlıdır. Klor iyonu, N14-Cl 2.996(4)Å ile protonlu N14 atomuna bir hidrojen bağı ile bağlıdır [59]. B3LYP/6-311G(d,p) ile hesaplanan değeri 2.881 Å olarak bulundu. Fenil (C4-C3) ve N7 ile piramidaliziyonu ile piperazinin dönmesi $\tau = |\omega_1 + \omega_2|/2 \quad (0^0 \le \tau \le 90^0)$ ve $\chi_N = \omega_2 - \omega_3 + \pi \quad [0^0 \le \chi_N \le 60^0]$ [60] açıları ile tanımlanır. Burada ω_1 =C8-N7-C5-C4, ω_2 =C12-N7-C5-C6 ve ω_3 =C8-N7-C5-C6 dihedral açılardır. Mianserin HCl için bu açılar ω_1 =-72.9(5)^0, ω_2 =-19.6(6)^0, ω_3 =112.9(4)^0 alınarak τ = 46.2(5)^0 ve χ_N=47.5(5)^0 ile tanımlandı [59]. Tez kapsamında yapılan hesaplamalar sonucunda B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile mianserin HCl için bu değerler ω_1 =-71.45^0, ω_2 =-22.59^0, ω_3 =112.55^0 alınarak τ = 47.02^0 ve χ_N =44.86^0 bulundu. Deneysel değerlerle bu değerler karşılaştırıldığında τ değeri için 0.077^0, χ_N değeri için 2.69^0 kadar fark olduğu belirlendi. N7-C5 arasındaki bağ uzunluğu 1.423(5)Å tek Csp^2- Nsp^3 bağının uzunluğu 1.44 Å [61] dan daha kısadır ve bu uzunluk N7-C5 bağı boyunca bazı birleşmeleri gösterir. Hesaplanan B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile mianserin HCl de N7-C5 arasındaki bağ uzunluğu 1.424 Å bulundu.

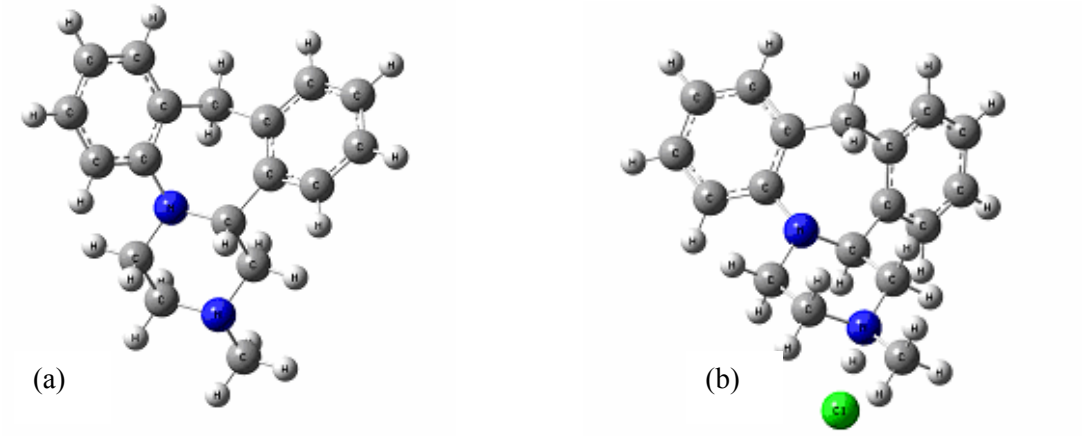
(+)-Mianserin hidrobromid ($C_{18}H_{21}N_2Br$) molekülleri küçük, renksiz birim hücresi ortorombik ve uzay grubu $P2_12_12_1$ olan a = 1299(1)pm, b = 1420(1)pm, c = 1002(1)pm yapısındadır [9]. H-Br nin iki olası durumu vardır. Van Rij ve arkadaşları [9] Cambridge kristallografik veri bankasındaki, sandalye şeklindeki piperazino halkalı yapıyı incelendiler (Şekil 5.6). Br iyonunun piperazino halkasının azotlarına olan uzaklıklar N(14)···Br=3.14(2)Å ve N(7)···Br= 4.95(2)Å olarak verildi [9]. Bu çalışmada hidrojen atomlarının molekül içindeki durumları belirlenmedi. Bundan dolayı kesin olarak piperazino halkasında protonlaşma hakkında bir şey söylenemez, ancak Br-iyonunun yerleşimi N(14) atomunun protonlaşmasını çok olası yapar. Sonuç olarak N(14)-H···Br van der Waals yarıçaplarının toplamından yaklaşık 1 Å daha kısadır [9].

Tablo 5.3: Mianserin ve Mianserin HCl nin B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanan geometrik parametrelerin mianserinin X-ışını parametreleri ile karşılaştırılması [bağ uzunlukları(Å), bağ açıları (^{0}) ve dihedral açıları (^{0})]

Bağ uzunluk(Å)	MIA[(a)]	MIA	MIA HCl	Bağ açı(Å)	MIA[(a)]	MIA	MIA HCl	Dihedral Açı(Å)	MIA[(a)]	MIA	MIA HCl
C1-C3	1.381	1.395	1.394	C3-C1-C2	118.55	119.36	119.43	C3-C1-C2-C6	0.981	0.314	-0.049
C1-C2	1.370	1.390	1.390	C1-C2-C6	120.94	120.23	120.22	C1-C2-C6-C5	-0.161	-0.436	0.529
C2-C6	1.382	1.394	1.394	C2-C6-C5	120.52	120.66	120.50	C2-C6-C5-C4	-0.156	-0.097	-0.290
C6-C5	1.396	1.400	1.399	C6-C5-C4	118.87	119.08	119.34	C6-C5-C4-C3	-0.359	0.745	-0.420
C4-C5	1.398	1.409	1.408	C5-C4-C3	118.92	119.54	119.40	C5-C4-C3-C1	1.225	-0.879	0.909
C3-C4	1.383	1.392	1.392	C4-C3-C1	122.18	121.14	121.11	C4-C3-C1-C2	-1.534	0.348	-0.676
C5-N7	1.423	1.420	1.424	C6-C5-N7	123.79	122.98	122.84	C2-C6-C5-N7	-175.20	-175.85	175.36
N7-C12	1.471	1.463	1.463	C4-C5-N7	117.16	117.81	117.71	C3-C4-C5-N7	175.02	176.72	-176.29
C12-C13	1.503	1.524	1.523	C5-N7-C12	115.23	116.16	116.17	C6-C5-N7-C12	23.15	23.88	-22.30
N14-C13	1.452	1.456	1.489	N7-C12-C13	109.03	110.46	110.07	C4-C5-N7-C12	-151.98	-151.93	153.42
N14-C15	1.461	1.457	1.491	C12-C13-N14	111.53	110.06	110.41	C6-C5-N7-C8	-110.76	-112.60	112.63
C175C8	1.524	1.544	1.542	C13-N14-C15	109.33	110.53	111.74	C4-C5-N7-C8	74.11	71.60	-71.65
C8-N7	1.465	1.480	1.481	N14-C15-C8	111.82	111.57	111.79	C5-N7-C12-C13	162.08	160.56	-157.40
C8-C11	1.526	1.526	1.525	C15-C8-N7	108.31	108.12	107.89	C5-N7-C8-C15	-164.73	-163.58	160.34
C11-C10	1.391	1.405	1.405	C8-N7-C15	118.71	119.23	119.22	N7-C12-C13-N14	59.26	58.37	-58.08
C10-C9	1.508	1.516	1.517	C8-N7-C12	110.21	110.65	109.88	C12-C13-N14-C15	-57.44	-57.50	53.22
C9-C4	1.503	1.509	1.509	N7-C8-C11	117.01	117.70	118.02	C13-N14-C15-C8	57.05	58.13	-53.88
C10-C17	1.400	1.398	1.398	C8-C11-C10	125.18	125.21	124.75	N14-C15-C8-N7	-58.19	-57.41	57.31
C17-C18	1.360	1.391	1.391	C11-C10-C9	122.06	121.01	121.12	C15-C8-N7-C12	59.26	57.76	-62.17
C18-C19	1.381	1.391	1.391	C10-C9-C4	108.57	109.80	109.67	C8-N7-C5-C4	-60.24	-59.40	63.65
C19-C16	1.379	1.391	1.391	C9-C4-C3	122.56	122.39	122.31	C1-C3-C4-C9	-41.85	-179.87	179.04
C16-C11	1.382	1.400	1.400	C9-C4-C5	118.52	118.07	118.28	C6-C5-C4-C9	-5.681	179.78	-178.63
N14-Cl1	-	-	2.881	C8-C11-C16	116.11	116.08	116.03	C3-C4-C9-10	-117.54	108.35	-108.13
N7-Cl1	-	-	4.505	C9-C10-C17	119.06	119.71	119.80	C5-C4-C9-C10	176.01	-70.66	70.02
				C10-C17-C18	121.65	121.68	121.59	C4-C9-C10-C11	-175.73	58.09	-58.39
				C17-C18-C19	119.77	119.33	119.51	C9-C10-C11-C8	-177.86	10.17	-10.57
				C18-C19-C16	119.13	119.43	119.49	C10-C11-C8-N7	173.89	-24.00	25.70
				C19-C16-C11	122.03	121.82	121.41	C11-C8-N7-C5	-22.03	-40.06	38.38
				C16-C11-C10	118.62	118.61	119.11	N7-C5-C4-C9	161.62	-4.248	5.498
				C11-C10-C17	118.80	119.10	118.87	C4-C9-C10-C17	100.77	-116.98	116.27
Korelasyon Katsayı (CC)		0.985	0.982			0.990	0.987				

[(a)] Ref [10, 57] dan alındı.

Mianserin, mianserin HCl ve mianserin HBr nin B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile elde edilen bağ uzunlukları mianseirinin X-ışını kristal yapısı [ref:BUCAW] [10] ile karşılaştırıldı [Ek-A]. Mianserin HCl nin her iki hesaplama yöntemi ile elde edilen değerleri mianserinin bağ uzunlukları ile uyumlu olduğu bulundu [Korelasyon katsayısı= 0.98]. Mianserin ve mianserin HCl nin B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile hesaplanan geometrik parametrelerin mianserinin X-ışını parametreleri ile karşılaştırılması Tablo 5.3 te verilmektedir. Şekil 5.7 de mianserin ve mianserin HCl nin B3LYP/6-311G(d,p) ile elde edilen minimum enerjili yapıları gösterildi.

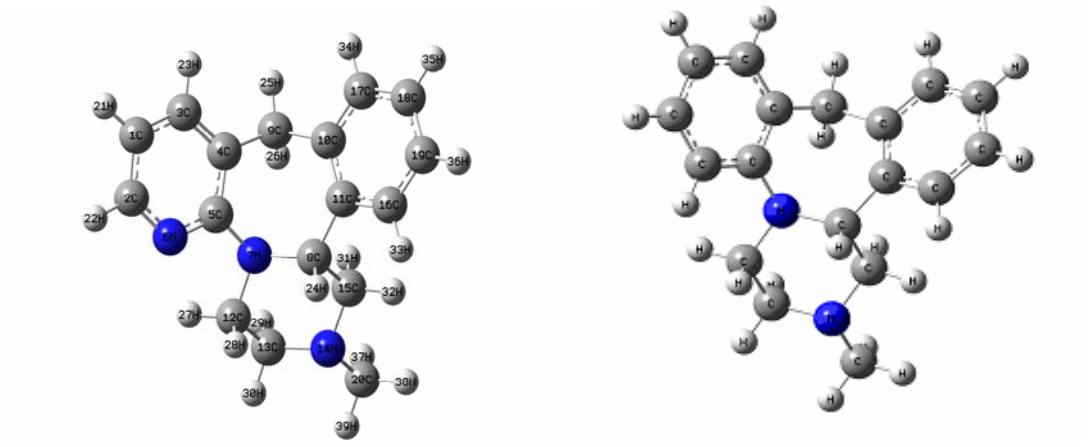


Şekil 5.7: (a) Mianserin ve (b) mianserin HCl nin B3LYP/6-311G(d,p) ile elde edilen minimum enerjili yapıları

5.3. Mirtazapin ve Mianserinin Yapılarının Karşılaştırılması

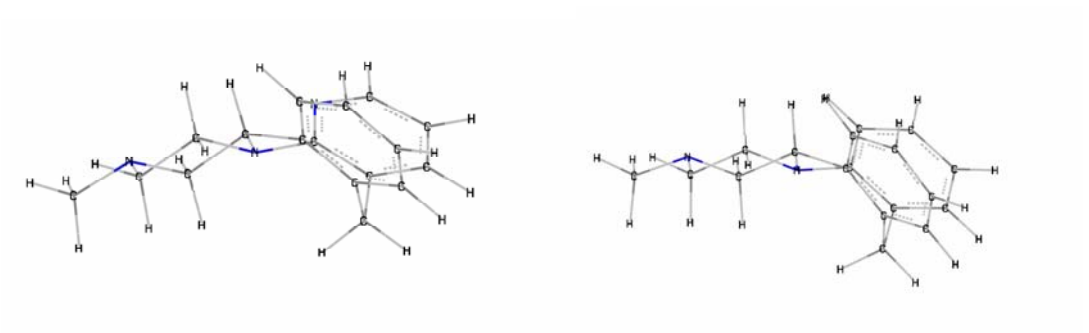
Mirtazapin ve mianserinin kristal yapıları ve kuantum mekaniksel metotlarla [B3LYP/6-31G(d,p) ve B3LYP/6-311G(d,p) yöntemleriyle] elde edilen parametreleri daha önceki bölümlerde (Tablo 5.2 ve Tablo 5.3) verildi. Bu çalışmanın amaçlarından biri olan mirtazapin ve mianserinin yapılarının karşılaştırılması bu bölümde yapılacaktır. Mirtazapin ve mianserinin B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle elde edilen molekül yapıları Şekil 5.8 de verilmektedir.

Kelder ve arkadaşları [11], mirtazapin ve mianserinin kimyasal olarak birbirlerine



Şekil 5.8: (a) Mirtazapin ve (b) mianserinin B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle optimize geometrilerinin karşılaştırılması

çok benzemelerine karşılık biyolojik özelliklerinde farklılıklar olduğunu gösterdiler ve moleküllerin S-enantiomerlerini karşılaştırdılar. Mirtazapin ve mianserinin çeşitli fizikokimyasal özelliklerini ölçtüler ve hesapladılar. Mirtazapinde N6 ile mianserinde C6 nın izosterik (Kimyasal bileşiklerde benzer elektronik düzenlemeler, halka eşdeğeri) yerdeğiştirmesinin, fizikokimyasal özelliklerine önemli etkileri vardır. İki molekülün fizikokimyasal özellikleri arasında deneysel ve hesaplanan farklar, mianserinin benzen halkası ile mirtazapinde piridin halkasının elektron-çekici özelliği ile karşılaştırılmasından kaynaklanır.



(a) (b)

Şekil 5.9: B3LYP/6-311G(d,p) metoduyla elde edilen (a) mirtazapin ve (b) mianserinin sandalye tipi yapıları

Rij ve Feil [9], mianserin molekülünün daha önce van der Burg [58] ve arkadaşları tarafından önerilen sandalye benzeri iki olası yapısından Şekil 5.6 daki S formunda olan yapının doğru olduğunu kanıtladılar. Tez kapsamında da moleküllerin B3LYP/6-311G(d,p) yöntemiyle elde edilen minimum enerjili yapılarından, mirtazapin ve mianserinin S formunda olduğu belirlendi (Şekil 5.9).

5.4. Mirtazapin ve Mianserin Moleküllerinin Elektronik Özellikleri

Mirtazapin ve mianserinin B3LYP/6-311G(d,p) metoduyla elektronik yapı parametreleri [en yüksek dolu moleküler orbital enerjisi (E_{HOMO}), en düşük boş moleküler orbital enerjisi (E_{LUMO}), $\Delta E_{HOMO-LUMO}$, toplam enerjileri] hesaplandı ve her iki molekül için bulunan değerler karşılaştırıldı (Tablo 5.4).

Bir sistemin toplam enerjisi iç, potansiyel ve kinetik enerjilerin toplamıdır. Toplam enerjinin minimum değeri, sistemin temel durum enerjisidir. Daha yüksek toplam enerjisi olan mianserini (-21977.20 eV) mirtazapinden (-22413.89 eV) daha karalı yapar. E_{HOMO}, molekülün elektron verme yeteneği ile ilgilidir. E_{LUMO} enerjisi ise, molekülün elektron alma yeteneğini gösterir.

Tablo 5.4: Mirtazapin ve mianserin molekülleri için B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi ile E_{HOMO}, E_{LUMO}, $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ ve toplam enerji değerleri (eV)

	MIR (eV)	MIA (eV)
E_{HOMO}	-5.72582	-5.59275
E_{LUMO}	-0.66096	-0.40518
$\Delta E_{HOMO-LUMO}$	5.06486	5.1876
Toplam enerji	-22413.89	-21977.20

Mianserinin mirtazapinden daha büyük $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ enerji aralığı olduğu için daha kararlı yapıya sahiptir. Bu yüzden mirtazapinin daha küçük aralığa sahip olması onu mianserinden daha reaktif yapar.

Mirtazapin ve mianserinin HOMO ve LUMO dağılımlarının gösterimi Şekil 5.10 da verildi. Şekilde hangi atomdan molekül orbitallerine ne kadar katkı olduğu tam

olarak görülmemektedir. Bunun için B3LYP/6-311G(d,p) yöntemi kullanılarak MIR ve MIA nın HOMO ve LUMO orbitallerine atomların yüzde katkısı aşağıdaki formülde verildi. Mirtazapin için moleküler orbitaller

$$\varphi_{HOMO}^{MIR} \approx 0.12*3p_Z^{C1} + 0.14*4p_Z^{C1} + 0.11*3p_y^{C4} + 0.11*4p_y^{C4} + 0.19*2p_Z^{N7} + 0.27*3p_Z^{N7} + 0.13*4s^{N7} + 0.33*4p_Z^{N7} + 0.13*4s^{C8} + 0.24*2p_Z^{N14} - 0.13*3s^{N14} + 0.35*3p_Z^{N14} - 0.18*4s^{N14} + 0.41*4p_Z^{N14}$$

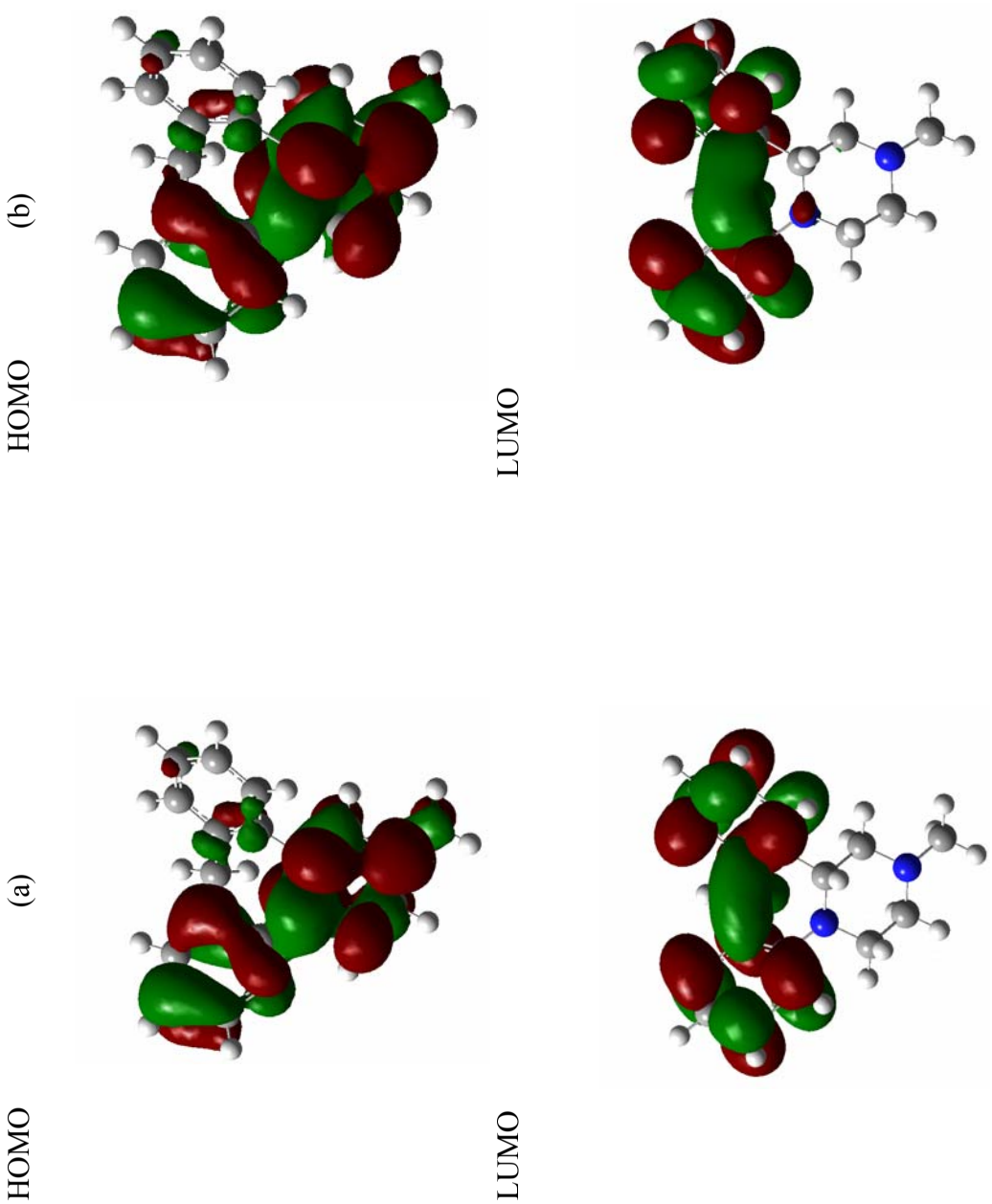
$$\varphi_{LUMO}^{MIR} \approx 0.12*4p_z^{C1} + 0.12*3p_z^{C2} - 0.15*4p_y^{C2} + 0.19*4p_z^{C2} - 0.11*2p_z^{C3} + 0.12*3p_y^{C3} - 0.16*3p_z^{C3} + 0.31*4p_y^{C3} - 0.30*4p_z^{C3} + 0.10*3p_z^{C4} - 0.27*4p_y^{C4} + 0.17*4p_z^{C4} - 0.11*2p_z^{N6} + 0.10*3p_y^{N6} - 0.15*3p_z^{N6} + 0.17*4p_y^{N6} - 0.25*4p_z^{N6} + 0.10*4s^{C8} + 0.18*4s^{C9} - 0.14*4p_x^{C11} + 0.10*4p_y^{C11} + 0.17*4p_x^{C16} - 0.20*4p_z^{C16} + 0.20*4p_x^{C17} - 0.11*4p_y^{C17} - 0.15*4p_z^{C17} + 0.13*4p_z^{C18}$$

ve mianserin için,

$$\varphi_{HOMO}^{MIA} \approx 0.12*3p_z^{C1} + 0.14*4p_z^{C1} + 0.11*3p_y^{C4} + 0.19*2p_z^{N7} + 0.28*3p_z^{N7} + 0.13*4s^{N7} + 0.32*4p_z^{N7} - 0.11*3p_Z^{C5} + 0.10*4p_y^{C6} + 0.24*2p_z^{N14} - 0.13*3s^{N14} + 0.35*3p_z^{N14} - 0.18*4s^{N14} + 0.40*4p_z^{N14}$$

$$\varphi_{LUMO}^{MIA} \approx -0.12*4p_z^{C1} + +0.13*4s^{C4} + 0.14*4p_y^{C4} + 0.12*4s^{C5} - 0.10*4p_y^{C6} + 0.13*4p_z^{C6} - 0.19*4s^{C9} + 0.12*4p_z^{C9} + 0.14*3p_x^{C11} - 0.14*3p_z^{C11} + 0.34*4p_x^{C11} - 0.15*4p_y^{C11} - 0.19*4p_z^{C11} + 0.13*4s^{C15} + 0.12*4p_y^{C15} - 0.12*4p^{C15} - 0.12*3p_x^{C16} + 0.10*3p_z^{C16} - 0.26*4p_x^{C16} + 0.23*4p_z^{C16} - 0.11*3p_x^{C17} + 0.10*3p_z^{C17} - 0.25*4p_x^{C17} + 0.13*4p_y^{C17} + 0.22*4p_z^{C17} + 0.10*2p_x^{C18} + 0.14*3p_x^{C18} - 0.13*3p_z^{C18} + 0.29*4p_x^{C18} - 0.13*4p_y^{C18} - 0.28*4p_z^{C18}$$

ile verilir. Eşitliklerden de görüldüğü gibi mirtazapin ve mianserinin HOMO orbitallerine en büyük katkı fenil halkalarının karbon atomlarından ve 7 üyeli azepino halkasındaki N7 ve piperazin halkasındaki N14 atomundan katkı gelir. Mirtazapinin C1, C2, C3, C4, N6, C8, C9, C11, C16, C17, C18 atomları ve LUMO larına ise en büyük katkı mianserinin ise C1, C4, C5, C6, C9, C11, C15, C16, C17, C18 atomlarındandır.



Şekil 5.10: a) Mirtazapin ve b) mianserin moleküllerinin 6-311G(d,p) metoduyla elde edilen HOMO ve LUMO ları

5.5. Mirtazapin ve Mianserin Moleküllerinin Dipol Momentleri

Kelder ve arkadaşları [11] mirtazapin ve mianserinin deneysel dipol momentlerini dioksan çözeltisinde ölçerek belirlediler. Bu çalışmada deneysel ve teorik olarak (AM1 metodu ile) mirtazapinin mianserinden daha büyük dipol momenti olduğu bulundu. Farklı yük dağılımları, dipol momentlerinin tamamen farklı yönelmelerinin sonucudur. Mirtazapinin daha yüksek dipol momenti, polarizabilitenin artmasına neden olur. Çalışılan moleküllerin daha önce ölçülen ve yarı deneysel metotla hesaplanan [11] dipol momentleri, yoğunluk fonksiyoneli teorisi ile hesaplanan değerlerle karşılaştırıldı (Tablo 5.5). Bu karşılaştırma sonucunda, DFT ile mirtazapin için elde edilen dipol momentler AM1 den daha iyi bir şekilde deneysel değerlerle uyumludur. Mianserin için ise, 6-311G(d,p) ve AM1 ile elde edilen değerler deneysel değerlerle daha uyumludur. Buradan da görüldüğü gibi DFT metodları yarı deneysel hesaplanan değerlerden daha iyi sonuç vermektedir.

Tablo 5.5: Mirtazapin ve mianserinin B3LYP/6-311G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p) ve AM1 yöntemleriyle hesaplanan dipol moment (D) değerlerinin deneysel gözlenen değerlerle karşılaştırılması

Dipol Moment (D)	Deneysel	B3LYP 6-311G(d,p)	B3LYP 6-31G(d,p)	AM1
MIR	2.63	2.1554	2.1652	1.68
MIA	0.82	0.9535	1.2309	0.69

5.6. Mirtazapin Molekülünün Titreşim Spektrumu

Yapılan literatür araştırmasında, mirtazapin molekülünün titreşim spektrumlarının ayrıntılı bir çalışmasına rastlanmadı. Daha önceki çalışmalarda Sarma ve arkadaşları [55] mirtazapin hemihidratın yapısının kızılötesi ve raman spektrumlarını inceledi. Bu molekülün kristal yapısında 4 mirtazapinle 2 su molekülünün hidrojen bağı yaptığını ve bir mirtazapin molekülün 0.5 su ile etkileştiğini gösterdiler. Ayrıca yapısında bulunan fonksiyonel grupların bazılarının [(O-H gerilme), N-H gerilme, N-H bükülme, C-H_3 gerilme ve piridin halkasının] titreşimlerini deneysel olarak belirlemeye çalıştılar.

Mirtazapinin kızılötesi spektrumunun teorik olarak incelenmesi ise Freedman ve arkadaşları [14] tarafından yapıldı. Bu çalışmada, titreşimsel dönme dikroism (VCD) yöntemiyle elde edilen teorik kızılötesi spektrumunun (1600-1000cm^{-1}) deneysel spektruma ne kadar uyduğu incelendi, ancak kızılötesi spektrumunun işaretlemesi yapılmadı.

Tez kapsamında ise ilk olarak mirtazapin molekülünün deneysel ve teorik işaretlemeleri yapılacaktır. Mirtazapin molekülünün deneysel FT-IR ve FT-Raman bandlarının işaretlemeleri ve relatif şiddetleri Tablo 5.6 da verilmektedir. Bütün titreşim bandlarının işaretlemelerini yapmak için teorik IR ve Raman spektrumlarının hesaplanması ve yorumlanması gerekmektedir. Böylece, mirtazapinin titreşim frekansları B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) seviyelerinde hesaplandı ve Tablo 5.6 da deneysel değerlerle birlikte incelendi. Molekülün ölçeklendirilmiş değerlerinin deneysel değerlerle uyumlu olduğu görüldü.

Mirtazapinin deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p)] Raman spektrumları birlikte Şekil 5.11 de gösterildi. Şekil 5.11 den görüldüğü gibi deneysel ve teorik Raman spektrumlarındaki titreşim bandlarının 3500-500 cm^{-1} arasındaki bölgede uyumlu olduğu, 500 cm^{-1} in altında ise band şiddetlerinde değişmeler olduğu gözlendi. Ayrıca mirtazapinin deneysel kızılötesi spektrumu Şekil 5.12 ve Şekil 5.13 te verildi.

Mirtazapin molekülü beş ana gruba sahiptir:
(a) bir piridin halkası (A halkası)
(b) 7 üyeli azepino halkası (B halkası)
(c) bir hidrofobik fenil halkası (C halkası)
(d) bir piperazin halkası
(e) metil (CH_3) grubu.

Bu çalışmada, bu fonksiyonel grupların adını kullanmak yerine işaretlemeler yapılırken A halkası, B halkası gibi kısaltmalar kullanıldı.

Tablo 5.6: Mirtazapin molekülünün deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) temel setleri] titreşimsel dalgasayıları ve işaretlemeleri (harmonik frekans (cm^{-1}), IR siddeti (km mol^{-1}), Raman (R) aktivitesi (Å amu^{-1}))

İşaretleme	Deneysel		Teorik 6-311G(d,p)						Teorik 6-31G(d,p)					
	IR	R	A[a]	B[b]	IR Şid.	Rel	R Akt.	Rel	A[a]	B	IR Şid.	Rel	R Akt.	Rel
$\nu_A(CH)_{HalkaA}$	-	3158vw	3192	3090	22.98	15	281.32	90.81	3211	3091	22.93	17	252.29	89.05
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	3057vw	-	3188	3087	27.06	17	309.79	100	3205	3085	28.42	22	283.32	100
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	3043vw	-	3173	3072	21.56	14	97.28	31.40	3190	3071	21.47	16	90.15	31.82
$\nu_A(CH)_{HalkaA}$	-	3026m	3159	3059	14.83	9	94.54	30.52	3177	3058	14.74	11	82.42	29.09
$\nu_S(CH)_{HalkaC}$	3016vw	3010m	3157	3057	2.59	2	88.97	28.72	3174	3056	2.69	2	84.91	29.97
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	-	-	3152	3052	9.48	6	13.94	4.50	3169	3051	9.94	8	16.33	5.76
$\nu_S(CH)_{HalkaA}$	2999vw	2999m	3143	3043	28.09	18	160.63	51.85	3160	3042	30.68	23	149.55	52.78
$\nu_A(CH)_{HalkaD}$	-	2975m	3123	3024	12.66	8	68.53	22.12	3139	3022	12.50	9	63.53	22.42
$\nu_A(CH_3)_{HalkaD}$	2966w	2965m	3092	2994	32.27	20	101.32	32.71	3113	2997	30.75	23	90.17	31.83
$\nu_A(CH_2)_{HalkaB}$	-	-	3082	2984	16.78	11	49.28	15.91	3097	2981	15.45	12	42.83	15.12
$\nu_A(CH)_{HalkaD}$	-	-	3071	2973	24.78	16	72.06	23.26	3084	2969	28.04	21	69.16	24.41
$\nu_A(CH)_{HalkaD}$, $\nu_A(CH_3)_{HalkaD}$	2932mw	2953vw	3052	2955	81.71	52	258.41	83.41	3068	2954	68.39	52	184.42	65.09
$\nu_S(CH)_{HalkaD}$	2914w	-	3049	2952	14.96	9	29.92	9.66	3065	2951	25.27	19	65.16	23.00
$\nu_A(CH_2)_{HalkaB}$	2900w	-	3023	2927	19.20	12	99.29	32.05	3035	2922	18.83	14	86.85	30.65
$\nu_A(CH_2)_{HalkaD}$	2876vw	2886m	2986	2891	53.30	34	78.01	25.18	3004	2892	46.56	35	62.13	21.93
$\nu_A(CH_3)_{HalkaD}$, $\nu_A(CH_2)_{HalkaD}$	2856mw	2833m	2947	2853	50.32	32	47.38	15.29	2958	2848	51.77	39	34.37	12.13
$\nu_S(CH)_{HalkaD}$, $\nu_S(CH_2)_{HalkaD}$	2804m	-	2914	2821	158.27	100	237.52	76.67	2936	2826	132.34	100	180.69	63.78
$\nu_S(CH_3)_{HalkaD}$, $\nu_S(CH_2)_{HalkaD}$	-	2765w	2899	2807	27.99	18	30.17	9.74	2920	2811	30.32	22	37.43	13.21
$\nu_S(CH_2)_{HalkaD}$	2708w	-	2894	2802	39.30	25	22.23	7.18	2914	2805	34.96	26	12.74	4.50
$\nu_A(CC)_{HalkaA,C}$	-	1596w	1645	1593	6.53	4	21.08	6.80	1660	1598	6.26	5	23.17	8.18
$\nu_A(CC)_{HalkaA,B,C}$	1587vs	-	1632	1580	63.60	40	46.04	14.86	1647	1586	60.73	46	47.05	16.61
$\nu_S(CC)_{HalkaC}$, $\delta(CH)_{HalkaC}$	1566m	-	1623	1571	2.01	1	14.08	4.55	1636	1575	2.00	2	14.73	5.20
$\nu_S(Halka_A)$	1497m	-	1607	1556	26.27	17	14.41	4.65	1620	1560	25.69	19	13.09	4.62
$\omega(CH)_{HalkaC}$	-	-	1525	1477	16.95	11	0.82	0.26	1536	1479	15.19	12	0.72	0.25
$\delta(CH)$, $\delta(CH_3)_{HalkaD}$	-	-	1508	1460	5.65	4	18.92	6.11	1520	1463	4.00	3	24.07	8.50
$\delta(CH_2)$, $\delta(CH_3)_{HalkaD}$	1468s	-	1506	1458	7.49	5	6.84	2.21	1520	1463	5.69	4	10.64	3.76
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	1499	1451	7.34	5	3.78	1.22	1508	1452	14.19	11	4.53	1.60
$\omega(CCH)_{HalkaA,}$ $\delta(CH_2)_{HalkaB,D}$	-	-	1489	1442	17.02	11	2.35	0.76	1500	1444	8.16	6	3.84	1.36
$\delta_S(CH_2)$, $\delta_S(CH_3)_{HalkaD}$	-	-	1486	1439	2.59	2	4.32	1.39	1498	1442	5.24	4	6.86	2.42
$\delta_S(CH_2)$, $\delta_S(CH_3)_{HalkaD}$	1445vs	1452w	1485	1438	144.25	91	10.57	3.41	1487	1432	175.15	133	11.61	4.10
$\omega(CCH)_{HalkaA,C}$,$\delta(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	1481	1434	8.98	6	2.76	0.89	1491	1435	9.08	7	3.20	1.13
$\omega(CCH)_{HalkaA,C,B,D}$	-	-	1478	1431	11.53	7	7.95	2.57	1496	1440	13.10	10	8.87	3.13
$\delta_S(CH_2)_{HalkaB}$	-	-	1472	1425	78.45	50	6.51	2.10	1479	1424	33.69	26	10.50	3.71
$\delta(CH)_2$, $\delta(CH_3)_{HalkaD}$	-	-	1459	1413	0.43	0	7.83	2.53	1470	1415	0.58	0	13.10	4.62
$\delta(CCH)_{HalkaD}$, $\delta(CH_2)_{HalkaD}$	1391m	-	1417	1372	27.62	17	2.53	0.82	1426	1373	29.68	22	4.30	1.52
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	1410	1365	1.10	1	3.97	1.28	1421	1368	3.59	3	5.18	1.83
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$	1360s	-	1392	1348	41.03	26	2.60	0.84	1400	1348	47.37	36	2.49	0.88

[a]: ölçeklendirilmemiş dalgasayıları
[b]: ölçeklendirilmiş dalgasayıları

Tablo 5.6 (devam): Mirtazapin molekülünün deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) temel setleri] titreşimsel dalgasayıları ve işaretlemeleri (harmonik frekans (cm^{-1}), IR şiddeti (km mol^{-1}), Raman (R) aktivitesi (Å amu^{-1}))

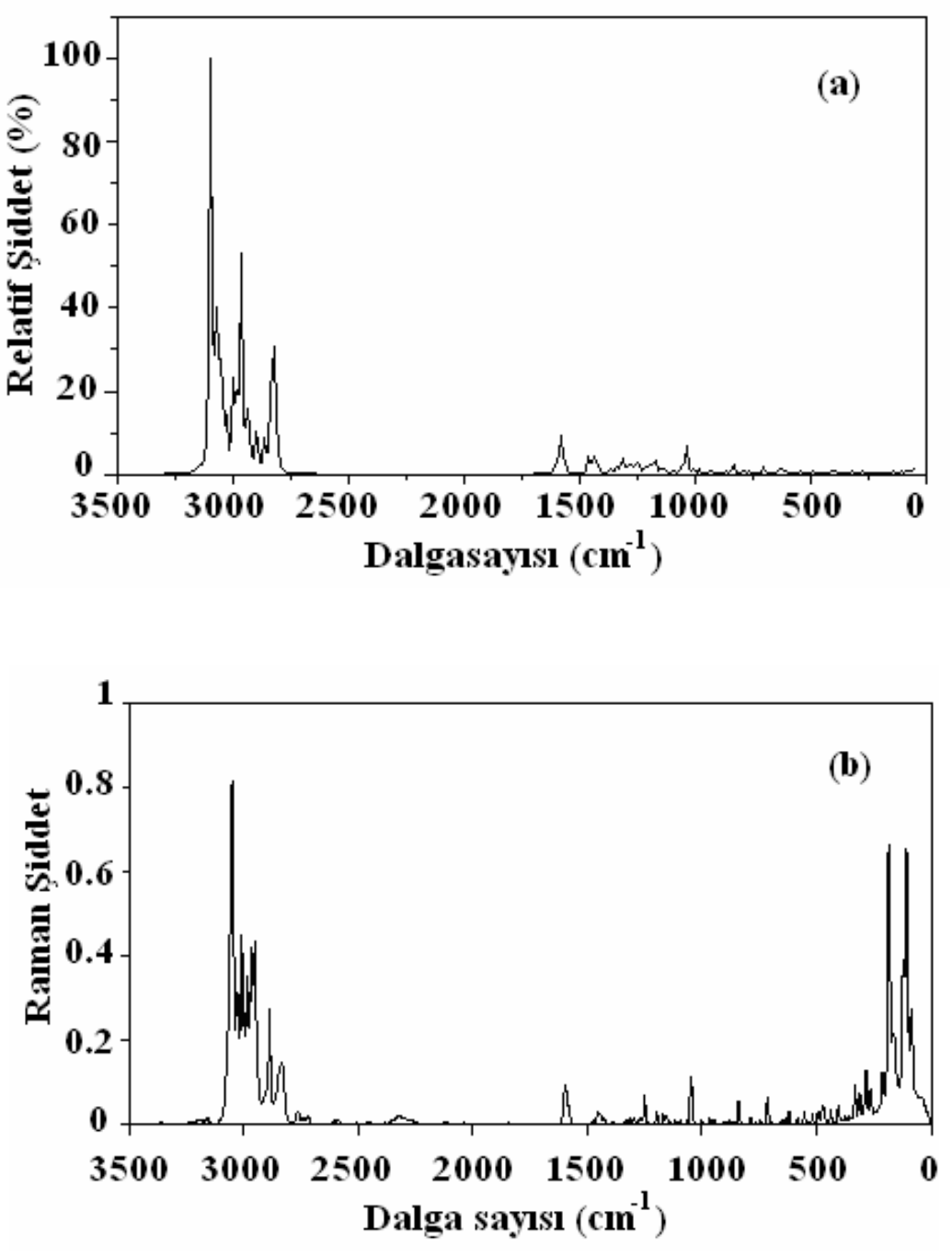
İşaretleme	Deneysel		Teorik 6-311G(d,p)						Teorik 6-31G(d,p)					
	IR	R	A[a]	B[b]	IR Şid.	Rel	R Akt.	Rel	A[a]	B	IR Şid.	Rel	R Akt.	Rel
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$, $\omega(CCH)_{HalkaD}$	1346m	-	1377	1333	20.97	13	8.66	2.80	1384	1332	37.64	29	10.84	3.83
$\delta(CH_2)_{HalkaB}$, $\omega(CCH)_{HalkaC}$	1337s	-	1358	1315	27.60	17	8.08	2.61	1366	1315	10.32	8	4.68	1.65
$\omega(CH_2)_{HalkaD,}$ $\nu(CN)_{HalkaD}$	1308mw	1315w	1349	1306	36.59	23	16.97	5.48	1360	1309	39.57	30	20.60	7.27
$\tau(CH_2)_{HalkaD,}$ ω $(CCH)_{HalkaD}$	-	-	1337	1294	20.88	13	3.44	1.11	1344	1294	18.92	14	5.36	1.89
$\nu(CC)_{HalkaC,}$ $\tau(CH_2)_{HalkaB,D}$	1288m	1296w	1327	1285	9.29	6	6.38	2.06	1339	1289	18.37	14	8.47	2.99
$\omega(CCH)_{HalkaD}$,$\nu(CN_{14})$,$\nu(CC)_{HalkaD}$	-	-	1319	1277	27.56	17	6.01	1.94	1327	1278	18.76	14	7.79	2.75
$\nu(C_5N_7)_{HalkaA}$,$\tau(CH_2)_{HalkaB}$	1265m	-	1306	1264	0.90	1	9.21	2.97	1324	1275	11.69	9	3.79	1.34
$\omega(CCH)_{HalkaA,}$ $\omega(CCH)_{HalkaB}$	-	-	1298	1257	2.38	2	5.47	1.77	1303	1254	2.08	2	5.69	2.01
$\omega(CCH)_{HalkaA,C,D}$	1254s	1249w	1286	1245	61.03	39	14.18	4.58	1294	1246	51.62	39	16.60	5.86
$\omega(CCH)_{HalkaD}$, $\tau(CH_2)_{HalkaD}$, $\nu(CN_{14})$	-	-	1279	1238	29.02	18	5.67	1.83	1285	1237	31.09	24	5.59	1.97
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$, $\nu(C_5N_7)_{HalkaD}$	1223m	-	1256	1216	24.27	15	5.10	1.65	1262	1215	23.43	18	5.91	2.09
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$, δ $(CCH)_{HalkaD}$	1205w	-	1245	1205	11.08	7	11.11	3.59	1250	1203	11.46	9	14.26	5.03
$\rho(CH_2)_{HalkaD}$, $\delta(CCH)_{HalkaB,C}$	1192m	1196vw	1225	1186	2.18	1	15.79	5.10	1231	1185	2.36	2	13.15	4.64
$\omega(CCH)_{HalkaA}$, $\rho(CH_2)_{HalkaD,B}$	-	-	1211	1172	7.39	5	8.53	2.75	1215	1170	6.56	5	12.29	4.34
$\omega(CCH)_{HalkaA,C,D}$	-	1170vw	1209	1171	1.02	1	6.93	2.24	1213	1168	3.15	2	3.94	1.39
$\omega(CCH)_{HalkaC,}$	-	-	*1186*	*1148*	*0.07*	*0*	*6.15*	*1.99*	*1191*	*1147*	*0.18*	*0*	*7.23*	*2.55*
$\omega(CCH)_{HalkaA,C,}$ $\tau(CH_2)_{HalkaB}$	-	-	1183	1145	5.50	3	0.89	0.29	1189	1145	3.98	3	3.54	1.25
$\omega(CCH)_{HalkaA}$ ν (CN_6)	1149m	-	1173	1136	38.12	24	7.36	2.38	1180	1136	34.81	26	7.92	2.80
$\omega(CCH)_{HalkaD}$, $\delta(CH_3)_{HalkaD}$	-	-	1157	1120	22.18	14	2.02	0.65	1165	1122	23.09	17	4.75	1.68
$\omega(CCH)_{HalkaA,B,C}$ $\nu(CN7)_{HalkaB}$	1138m	-	1146	1110	37.47	24	0.87	0.28	1153	1110	37.74	29	0.90	0.32
$\omega(CCH)_{HalkaA}$, $\nu(CN_6)$	1124s	-	1133	1097	16.21	10	2.97	0.95	1137	1095	16.81	13	3.91	1.38
$\omega(CCH)_{HalkaA,C,}$ $\omega(CCH)_{HalkaB,D}$	1113m	-	1117	1081	9.99	6	2.04	0.65	1122	1080	7.64	6	2.20	0.78
$\omega(CH_2)_{HalkaD}$, $\nu(CN14)$	1101mw	1091vw	1096	1061	3.91	2	1.96	0.63	1101	1060	2.86	2	2.13	0.75
$\rho(CCH)_{HalkaA,C}$ $\nu(CN)_{HalkaA}$	1074m	-	1089	1054	9.64	6	7.71	2.49	1094	1053	9.02	7	8.35	2.95
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$, $\delta(HCH)_{HalkaD}$	1047mw	1046m	1085	1050	17.32	11	1.31	0.42	1091	1050	15.12	11	1.81	0.64
$\omega(CCC)_{HalkaC}$	1020m	-	1070	1036	5.01	3	20.22	6.53	1076	1036	5.18	4	12.19	4.30
$\omega(CCC)_{HalkaD}$	995mw	-	1036	1003	27.02	17	9.70	3.13	1042	1003	23.04	17	7.40	2.61
$\Omega(CCC)_{HalkaA,C}$	962m	964w	1010	978	2.66	2	5.08	1.64	1014	976	2.71	2	6.09	2.15
$\gamma(CCH)_{HalkaA}$, $\delta(CH_2)_{HalkaB}$	-	-	992	960	0.13	0	0.07	0.02	987	950	0.10	0	0.07	0.02
$\Delta(CH_2)_{Halkalar}$	-	-	982	951	0.59	0	0.38	0.12	979	942	0.67	1	1.49	0.53
$\gamma(CCH)_{HalkaC}$, $\nu(CN)_{HalkaD}$, $\delta(CH_3)$	937m	-	972	941	4.38	3	3.79	1.22	973	937	3.75	3	2.65	0.94
$\gamma(CCH)_{HalkaA,C}$	-	-	964	933	3.36	2	3.11	1.00	964	928	3.66	3	4.70	1.66
$\gamma(CCH)_{Halkalar}$, $\delta(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	954	924	0.75	0	0.60	0.19	952	916	0.50	0	0.64	0.23
$\gamma(CCH)_{HalkaA}$, $\delta(CH_2)_{HalkaB}$	912m	-	949	919	7.22	5	1.36	0.44	951	916	7.46	6	1.34	0.47
$\Delta(CH_2)_{Halkalar}$	882w	-	925	896	8.33	5	0.87	0.28	928	893	6.61	5	1.39	0.49
$\tau(HCCH)_{HalkaC}$	862w	-	891	863	2.52	2	3.02	0.97	892	859	1.96	1	5.12	1.81
$\gamma(CCH)_{HalkaA,C}$	847m	839w	873	845	2.15	1	2.74	0.88	875	842	1.56	1	3.04	1.07
$\gamma(CCH)_{Halkalar}$, $\delta(CH_2)_{HalkaD}$	812mw	-	860	833	5.27	3	10.05	3.24	861	829	5.36	4	9.44	3.33
$(CH_2)_{HalkaD}$, (CCN_{14})	801w	-	820	794	9.79	6	3.98	1.28	824	793	8.73	7	4.37	1.54
$\tau(CCCC)_{HalkaD}$, $\tau(CCN_7H)_{Halka}$	789s	786w	812	786	2.21	1	3.37	1.09	813	783	3.88	3	3.17	1.12
$\tau(HCCH)_{Halka\ A}$	766vs	-	799	774	33.91	21	0.38	0.12	799	769	21.07	16	4.06	1.43

Tablo 5.6 (devam): Mirtazapin molekülünün deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) temel setleri] titreşimsel dalgasayıları ve işaretlemeleri (harmonik frekans (cm^{-1}), IR şiddeti (km mol^{-1}), Raman (R) aktivitesi (Å amu^{-1}))

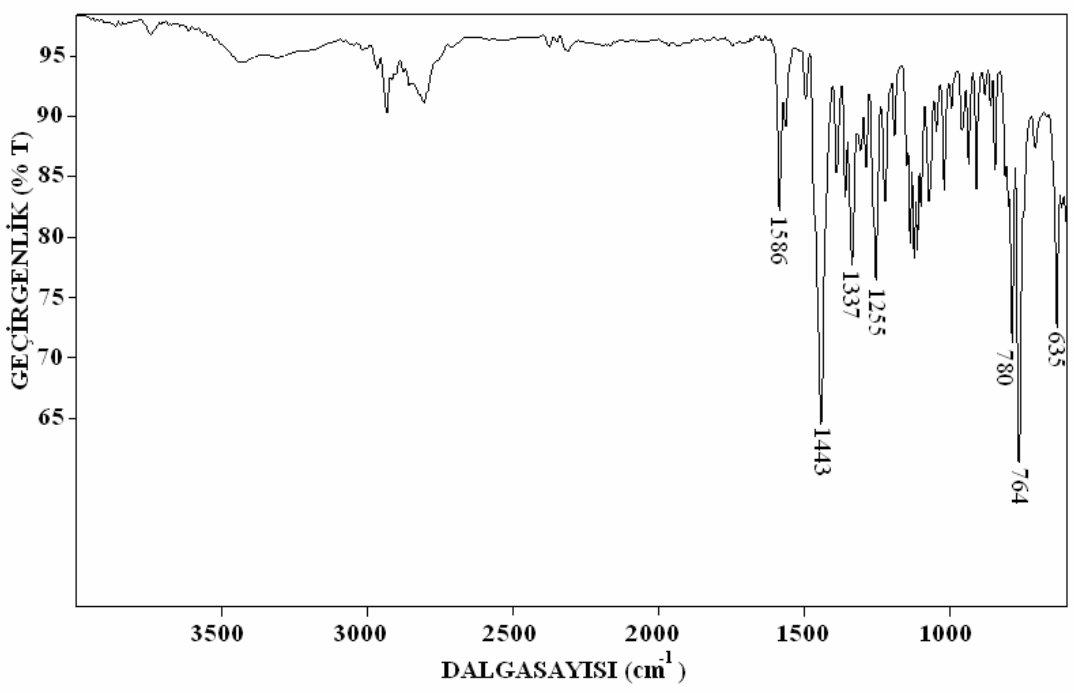
İşaretleme	Deneysel		Teorik 6-311G(d,p)						Teorik 6-31G(d,p)					
	IR	R	A[a]	B[b]	IR Şid.	Rel	R Akt.	Rel	A[a]	B	IR Şid.	Rel	R Akt.	Rel
$\gamma(CCNC)_{Halkalar}$	746w	-	787	762	1.24	1	3.76	1.21	785	756	1.29	1	2.16	0.76
$\tau(HCCH)_{HalkaA,C}$	710mw	715w	767	743	32.82	21	0.57	0.18	771	742	35.71	27	2.17	0.77
τ(Halkalar)	675vw	-	765	741	14.54	9	2.23	0.72	762	734	0.27	0	2.58	0.91
$\tau(CCCH)_{Halkalar}$, τ(Halkalar)	-	-	726	703	1.41	1	12.31	3.97	728	701	1.41	1	13.65	4.82
$P(CCC)_{HalkaC}$	648w	-	660	639	2.54	2	2.92	0.94	659	634	2.72	2	3.35	1.18
$\tau(CCCC)_{Halkalar}$, $\gamma(CCNC)_{Halkalar}$	637s	633w	649	628	13.88	9	4.9	1.58	649	625	10.71	8	4.68	1.65
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	620vw	617w	635	615	0.72	0	5.22	1.69	633	609	0.65	0	5.76	2.03
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	585vw	581w	595	576	2.11	1	3.49	1.13	594	572	1.77	1	3.77	1.33
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	573w	-	582	563	2.63	2	0.44	0.14	581	559	1.96	1	0.52	0.18
$\tau(HCCH)_{HalkaC,}$ $(CCCC)_{HalkaC}$	555w	552w	560	542	3.88	2	3.61	1.17	560	539	2.90	2	3.85	1.36
$\tau(HCCC)_{HalkaD,A,}\gamma(CCNC)_{Halkalar}$	521w	518w	528	511	1.27	1	0.97	0.31	528	508	1.15	1	1.02	0.36
$\gamma(Halka_D)$	507mw	493w	507	491	4.39	3	4.84	1.56	507	488	4.15	3	4.47	1.58
$\gamma(Halka_C)$	469mw	472w	483	468	4.13	3	1.00	0.32	483	465	3.06	2	0.96	0.33
$\gamma(Halka_{A,B,C})$	440mw	437w	476	461	1.59	1	1.09	0.35	477	459	0.60	0	1.09	0.38
$\gamma(Halka_D)$, $\gamma(Halka_C)$	426w	-	449	435	1.41	1	2.55	0.82	450	433	1.88	1	2.54	0.90
γ(iskelet)	402vw	403w	415	402	0.78	0	5.84	1.89	417	401	0.64	0	4.9	1.73
$\tau(CCCH)_{HalkaB, D}$	-	-	394	381	1.60	1	0.55	0.18	396	381	1.54	1	0.56	0.20
$\tau(CCCH)_{HalkaB, D}$	-	-	363	351	0.59	0	1.57	0.51	365	351	0.77	1	1.57	0.55
$\tau(CCCH)_{Halkalar}$	-	-	345	334	6.05	4	0.13	0.04	347	334	6.18	5	0.15	0.05
$\tau(Halka_D)$, $\tau(NCH_3)$	-	331w	332	321	2.44	2	3.85	1.24	333	321	2.15	2	4.36	1.54
$\gamma(CCCH)_{Halkalar}$	-	-	306	296	0.81	1	2.85	0.92	307	296	0.93	1	2.73	0.96
$\tau(Halka_D)$	-	283w	289	280	0.65	0	3.10	1.00	290	279	0.55	0	3.05	1.08
$\tau(Halka_D)$	-	264w	274	265	1.09	1	3.15	1.02	276	266	0.87	1	2.98	1.05
$\tau(CCCH)_{Halkalar}$	-	-	253	245	2.19	1	1.37	0.44	254	245	1.81	1	1.49	0.53
$\tau(CCCH)_{Halkalar}$	-	211w	234	227	0.35	0	0.53	0.17	240	231	0.31	0	0.42	0.15
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$	-	182s	175	169	6.18	4	3.71	1.20	176	169	5.80	4	3.52	1.24
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	-	161w	161	156	0.67	0	1.69	0.55	162	156	0.64	0	1.98	0.70
$\tau(HCCH)_{HalkaA, D}$	-	121w	148	143	0.24	0	3.88	1.25	149	143	0.31	0	4.67	1.65
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	-	107s	112	108	1.43	1	3.00	0.97	113	109	1.28	1	3.30	1.16
$\gamma(HCCH)_{HalkaC, D}$	-	87m	86	83	0.25	0	4.53	1.46	86	83	0.23	0	4.80	1.69
$\gamma(HCCH)_{HalkaA, C}$	-	-	64	62	0.25	0	9.63	3.11	64	62	0.18	0	10.55	3.72
$\gamma(HCCH)_{HalkaD}$	-	-	41	40	0.43	0	0.77	0.25	42	40	0.40	0	0.81	0.29

[a]: ölçeklendirilmemiş dalgasayıları, [b]: ölçeklendirilmiş dalgasayıları titreşimsel modlar: ν, gerilme; δ, makaslama; ρ: sallanma, w: dalgalanma, τ: bükülme, γ: düzlem dışı bükülme, İndisler: A, asimetrik; S, simetrik; s, kuvvetli; m, orta; w, zayıf; vw, çok zayıf

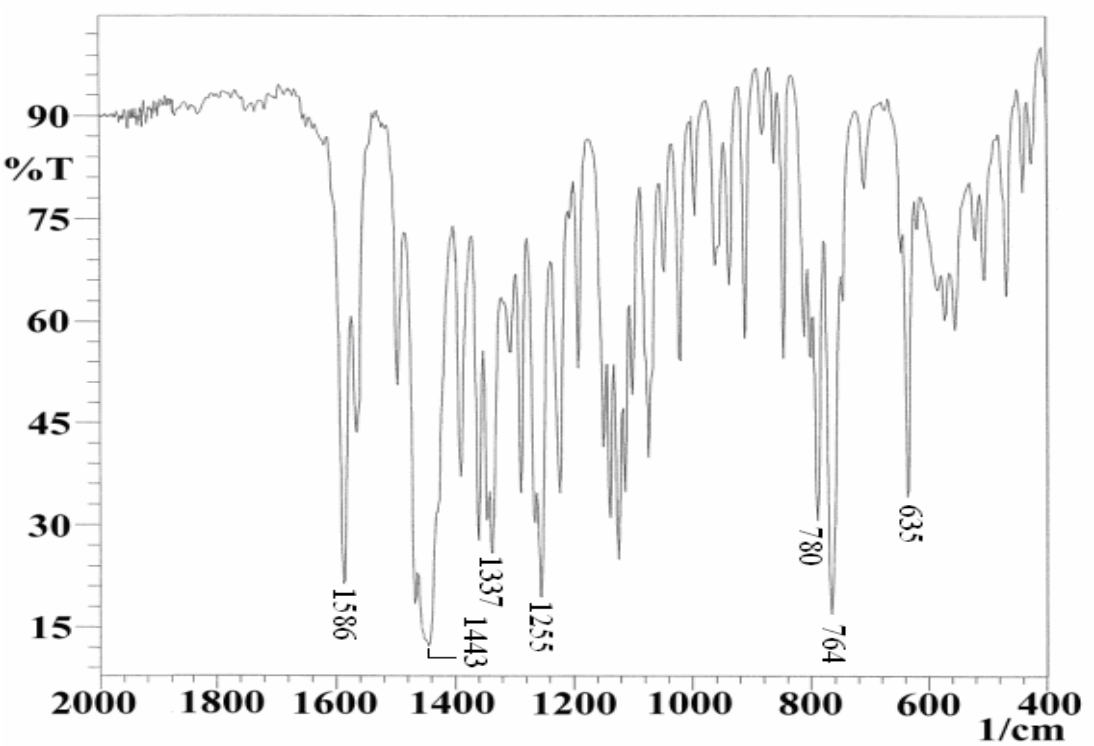
Genelde aromatik bileşikler, aromatik C-H gerilme titreşimlerinden dolayı 3100-3000 cm^{-1} arasında çoklu zayıf bandlar sergilerler [62]. Kızılötesi spektrumunda 3057, 3043, 3016 ve 2999 cm^{-1} de gözlenen bandlar C-H gerilme titreşimleri olarak işaretlendi. B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) ile hesaplanan bütün C-H titreşimleri deneysel spektrumdaki değerlerle iyi korelasyon sağlamaktadır.



Şekil 5.11: Mirtazapinin (a) ölçeklendirilmiş teorik ve (b) deneysel raman spektrumu



Şekil 5.12: Mirtazapinin deneysel ATR spektrumu



Şekil 5.13: Mirtazapinin deneysel FT-IR spektrumu

Mirtazapinde sadece bir CH_3 grubu vardır. C-H metil grup gerilme titreşimleri 3000-2900 cm^{-1} arasında yerleşir [63,64]. Bir azot atomuna bağlı bir metil grubunun gerilme bandı ise 2950-2780 cm^{-1} aralığında çıkar. Bu çalışmada kızılötesi spektrumunun 2966 ve 2856 cm^{-1} deki bandları ve Raman spektrumunun 2965 ve 2833 cm^{-1} deki bandları metil grubunun CH_3 gerilme titreşimleri olarak işaretlendi. Uygun hesaplanan frekanslar B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) yöntemlerinde sırasıyla 2994 ve 2853 cm^{-1} ile 2997 ve 2848 cm^{-1} de yaklaşık 3-30 cm^{-1} arasında daha yukarıdaki dalgasayılarına kaymıştır.

Molekülde birçok band üst üste binmiştir. Bu yüzden aynı frekansta birden çok fonksiyonel grup bulunmaktadır. CH_2 grubunun gerilme titreşim bandları 2900 ile 2700 cm^{-1} arasında geniş bir aralıkta genellikle diğer titreşim bandları ile birlikte işaretlenmiştir.

Benzen türevlerinde 1650 ve 1400 cm^{-1} arasındaki bandlar, genellikle C-C gerilme titreşimleri olarak işaretlenir [65]. 1587, 1566 ve 1497 cm^{-1} ki bandlar C-C gerilme titreşimleri olarak bulundu. Bu işaretlemeler literatürle uyumludur. Bu titreşim durumları, halkaya eklenen sübstitüentlerin doğası tarafından etkilenmez.

C-N gerilme frekansını belirleme, diğer titreşimlerle bu frekansların üst üste binmesinden dolayı oldukça zordur. Silverstein [64] aromatik aminler için CN gerilme soğrulmasını 1386-1266 cm^{-1} bölgesinde işaretledi. Bu çalışmada 1308, 1265 ve 1223 cm^{-1} deki orta şiddetteki bandlar, C-N gerilme titreşimleri olarak belirlendi.

Düzlem içi ve düzlem dışı C-H titreşimleri, sırasıyla 1300-1000 cm^{-1} ve 950-800 cm^{-1} arasında yerleşir [66-68]. Aromatik C-H düzlem içi bükülme modları farklı fonksiyonel gruplarla birlikte 1566 ve 1445 cm^{-1} de işaretlendi. Raman spektrumunda C-H düzlem içi titreşimler gözlendi. Düzlem dışı bükülme titreşimleri ise 937, 912, 847, 812 ve 746 cm^{-1} de işaretlendi.

Temel CH_2 için makaslama, dalgalanma, sallanma ve kıvırma titreşimlerinin frekans aralıkları 1500-800 cm^{-1} dedir [69]. 1391, 1360, 1346 ve 1337 cm^{-1} de ki bandlar CH_2 bükülme modları olarak işaretlendi. Ayrıca 1265, 1223 ve 1101 cm^{-1} de

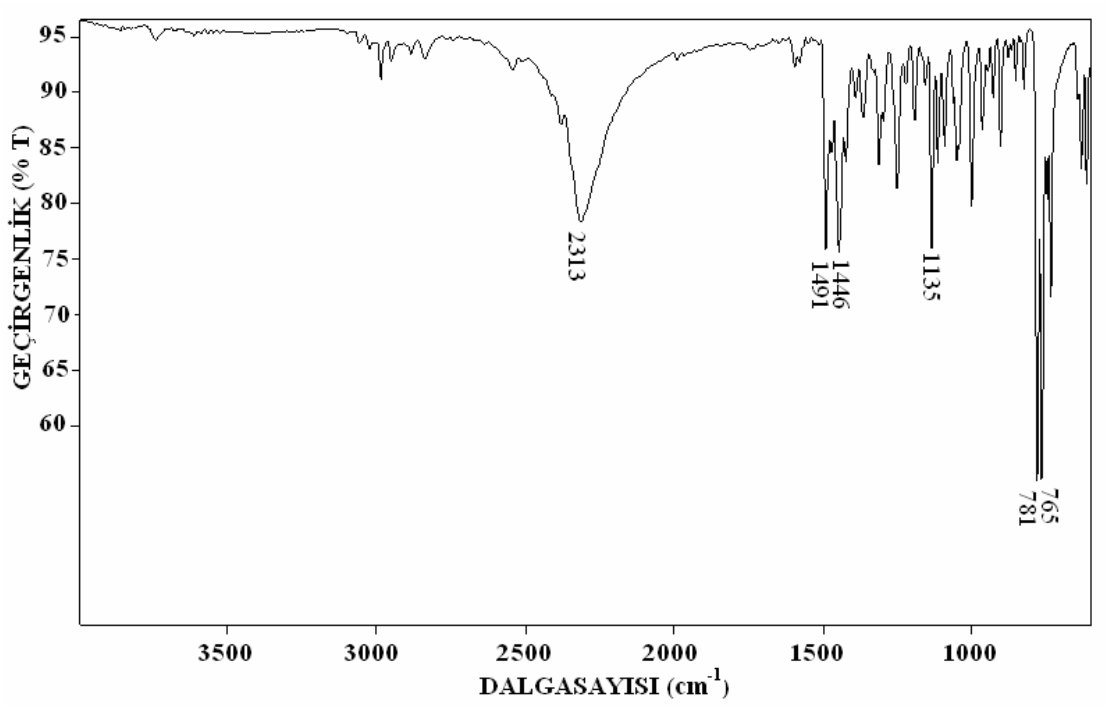
gözlenen bandlar CH_2 ile birlikte C-N titreşimleri olarak işaretlendi. Bir molekülde bulunan $–CH_2$ titreşimlerine ait bandların belirlenmesi eğer molekülde $–CH_3$ grubu da varsa oldukça zordur. Bir azot atomuna bağlı bir metil grubunun makaslama titreşimi 1445 cm^{-1} de ortaya çıkarken aynı dalga sayısında fenil halkasının $–CH_2$ titreşimi de belirlendi. Tabloda 400 cm^{-1} dalga sayısından daha düşük dalgasayılarında deneysel olarak gözlenemeyen ancak hesaplamalar sonucu bulunan titreşim modlarına ait dalga sayıları ve işaretlemeleri de verildi.

5.7. Mianserin Molekülünün Titreşim Spektrumu

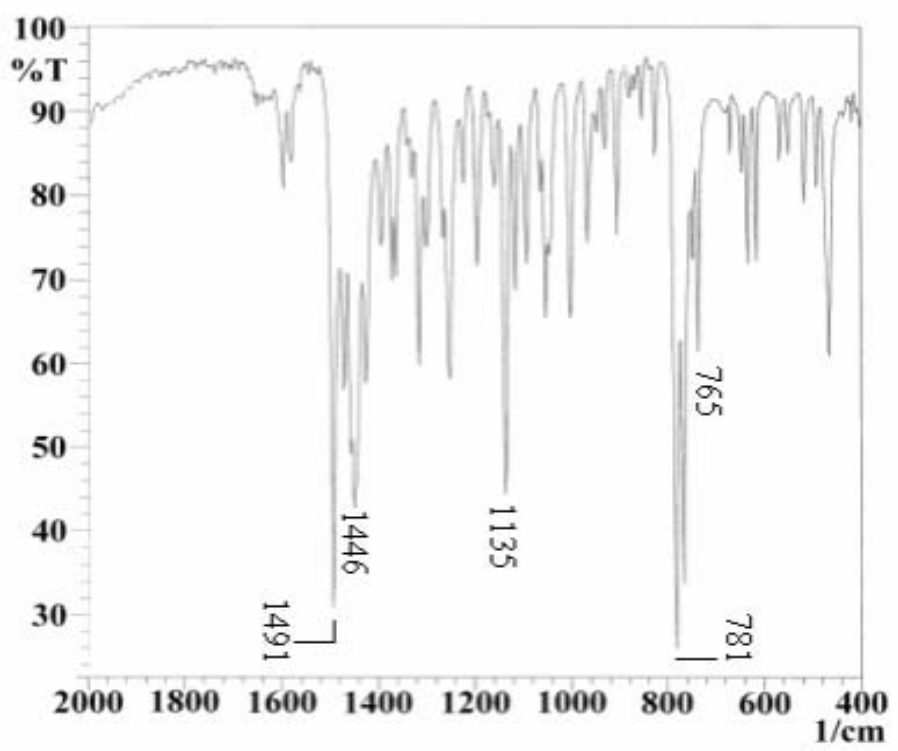
Mianserin ve tuzlarının titreşim spektrumlarına ait bilgilere literatürde rastlanmadı. Mirtazapin ve mianserinin titreşim spektrumlarının moleküler yapılarının incelenmesinde kullanılacağından, ilk olarak elimizde bulunan katı halde mianserin HCl nin kızılötesi (Şekil 5.14 ve Şekil 5.15) ve raman (Şekil 5.16) spektrumları deneysel ve teorik olarak incelendi. Daha sonra, Cl^- atomsuz mianserin molekülünün B3LYP/6-311G(d,p) kullanarak hesaplanan titreşim spektrumu da değerlendirildi. Tablo 5.7 de görüldüğü gibi, bu molekülün hesaplanan dalga sayıları ve şiddetleri mianserin HCl deki ile hemen hemen aynıdır. Faklı olan fonksiyonel gruplar da incelendi ve Tablo 5.7 de işaretlendi.

Mianserin HCl dört ana gruba sahiptir:
(a)7 üyeli azepino halkası (B halkası)
(b) iki hidrofobik fenil halkası (A ve C halkaları)
(c) bir piperazin halkası
(d) metil klorür.

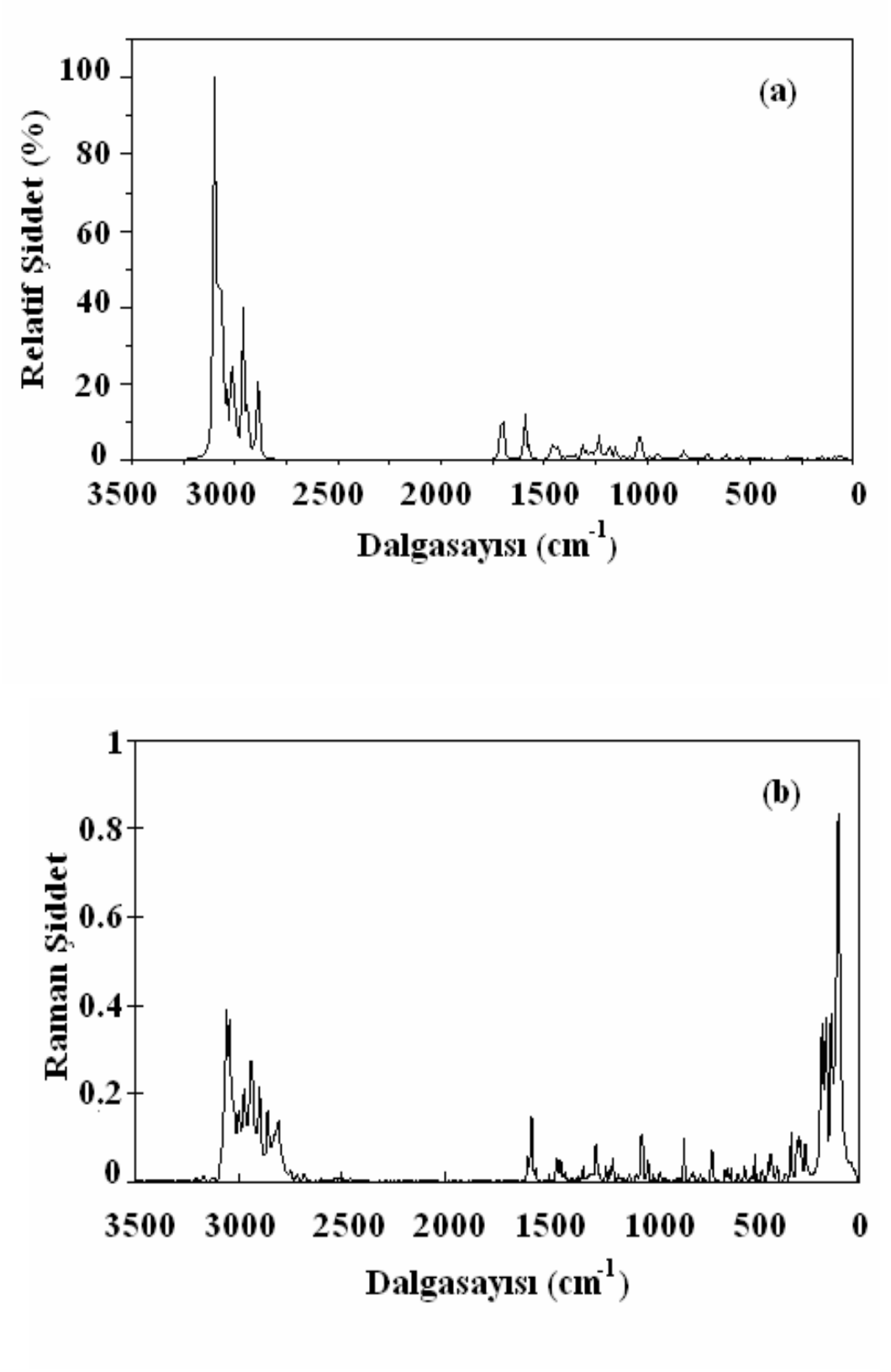
Piperazin halkasına bağlı bir CH_3 grubunun dışında, dört halkalı olan mianserin molekülünün her bir halkasında birden fazla CH ve CH_2 grupları vardır. Bu nedenle bu moleküldeki CH, CH_2 ve CH_3 gruplarının titreşimleri baskın olarak gözlenmektedir. Mianserin HCl nin FT-IR spektrumunda 3098, 3059, 3024, 3009 ve 2986 cm^{-1} deki ve FT- Raman spektrumunda 3060, 3045, 3002 ve 2973 cm^{-1} deki gözlenen bandlar CH gerilme bandları olarak işaretlendi. Bu bandların teorik



Şekil 5.14: Mianserin HCl nin deneysel ATR spektrumu



Şekil 5.15: Mianserin HCl nin deneysel FT-IR spektrumu



Şekil 5.16: Mianserin HCl nin (a) ölçeklendirilmiş teorik (B3LYP/6311G(d,p) temel seti) ve (b) deneysel raman spektrumu

Tablo 5.7: Mianserin ve mianserin HCl nin deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p)] titreşimsel dalga sayıları ve işaretlemeleri [harmonik frekans (cm^{-1}), IR şiddeti (km mol^{-1}), R aktivitesi ($Å^4.amu^{-1}$)]

Işaretleme	Deneysel		MIA HCl Teorik				MIA Teorik			
	IR	R	A[a]	B[a]	IR Şid.	R Akt.	A	B	IR Şid.	R Akt.
$\nu_A(CH)_{HalkaA}$	3098w	-	3196	3094	10.42	226.15	3195	3093	12.54	184.50
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	3059w	3060m	3191	3090	21.86	297.15	3187	3086	28.65	317.31
$\nu_A(CH)_{HalkaA}$	-	3045m	3186	3085	26.68	149.93	3183	3082	32.71	191.77
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	3024m	-	3176	3075	16.90	101.33	3172	3071	22.89	98.70
$\nu_A(CH)_{HalkaA}$	-	-	3170	3069	8.93	103.30	3165	3064	13.02	110.90
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	3009w	3002w	3160	3060	4.07	122.26	3156	3056	4.65	115.83
$\nu_A(CH)_{HalkaA}$	-	-	3159	3059	5.86	31.90	3155	3055	4.41	32.38
$\nu_A(CH)_{HalkaC}$	-	-	3156	3056	3.79	11.39	3150	3050	9.65	21.84
$\nu_A(CH)_{HalkaD}$	2986m	2973mw	3150	3050	4.13	62.57	-	-	-	-
$\nu_A(CH_3)_{HalkaD}$	2951m	2941m	3134	3034	9.59	84.20	3093	2995	32.57	97.81
$\nu_A(CH_2)_{HalkaB}$	-	2901mw	-	-	-	-	3087	2989	19.97	80.94
$\nu_A(CH_2)_{HalkaD}$	2885m	-	3125	3026	3.37	26.79	3075	2977	23.18	61.14
$\nu_A(CH_3)_{HalkaD,}$ $\nu_A(CH_2)_{HalkaD}$	2840m	2859w	3109	3010	9.70	80.83	3053	2956	78.48	244.36
$\nu_S(CH)_{HalkaD,}$ $\nu_S(CH_2)_{HalkaD}$	-	2810w	3100	3001	12.47	83.00	3050	2953	14.84	33.16
$\nu_S(CH_2)_{HalkaD}$	-	2716vw	3053	2956	30.54	233.95	2938	2845	106.77	66.72
ν (N^+H)	2312s	-	2555	2474	250	96.53	-	-	-	-
$\nu_A(CC)_{HalkaA,C}$	1595m	1605w	1646	1594	8.12	25.92	1645	1593	8.51	22.35
$\nu_A(CC)_{HalkaA,B,C}$	1579m	1588mw	1641	1589	12.80	47.59	1640	1588	13.88	50.40
$\nu_S(CC)_{HalkaC}$, $\delta(CCH)_{HalkaC}$	1556vw	1567vw	1623	1571	3.13	11.96	1622	1570	2.03	12.74
$\nu_A(CC)_{HalkaA,B,C}$	1541w	-	1621	1569	1.89	9.61	1620	1568	2.30	8.41
$\rho(CCH)_{HalkaA,B}$ $\delta(CCC)_{HalkaA,B}$	-	-	1528	1479	21.16	1.87	1526	1477	31.53	1.91
$\rho(CCH)_{HalkaA,C,}$ $\delta(CH)_{HalkaA,B}$	-	-	1524	1476	53.56	0.83	1522	1474	46.66	0.39
$\rho(CH_3)$, $\delta(N^+H)$	1493vs	-	1514	1466	32.76	2.11	-	-	-	-
$\delta(CH_2)$, $\delta(CH_3)_{HalkaD}$	1472m	1465w	1508	1460	20.26	9.80	1508	1460	5.17	18.27
$\delta_S(CH_2)_{HalkaD}$, $\rho(CH_3)$	1448s	1445w	1499	1451	34.18	13.14	1506	1458	8.34	6.71
$\delta_S(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	-	-	-	-	1495	1447	25.59	7.80
$\delta(CH_2)_{HalkaA,D}$ $\delta(NH^+)$ $\rho(CH_3)$	-	-	1488	1441	13.08	0.72	-	-	-	-
$\delta(CH_2)_{HalkaA,D,}$ $\rho(CH_3)$	-	-	-	-	-	-	1487	1440	1.56	3.65
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$,$\delta(NH^+)$, $\rho(CH_3)$	-	-	1487	1440	1.85	7.49	-	-	-	-
$\rho(CH_3)$, $\rho(CH_2)$	-	-	-	-	-	-	1485	1438	2.57	5.18
$\delta(CH)_{HalkaC}$, $\delta(NH^+)$	-	-	1481	1434	7.41	2.10	-	-	-	-
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$, $\delta(NH^+)$, $\rho(CH_3)$	1425m	1422vw	1477	1430	30.86	5.47	-	-	-	-
$\delta(CH)_{HalkaC}$	-	-	-	-	-	-	1480	1433	18.67	0.96
$\delta(CH_2)_{HalkaB}$	-	-	1475	1428	17.24	9.46	1472	1425	7.45	7.83
$\rho(CH_3)$, $\delta(CH_2)$	-	-	-	-	-	-	1459	1413	0.86	7.04
$\rho(CH_3)$, H…Cl	-	-	1447	1401	100.68	2.97	-	-	-	-
$\delta(CCH)_{HalkaD}$, $\delta(CH_2)_{HalkaD}$	1392mw	1392vw	1426	1381	10.58	3.38	1414	1369	0.03	4.87
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$	1369m	-	1414	1369	13.76	4.26	1413	1368	10.32	1.61

Tablo 5.7 (devam): Mianserin ve mianserin HCl nin deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p)] titreşimsel dalga sayıları ve işaretlemeleri [harmonik frekans (cm^{-1}), IR şiddeti ($km\ mol^{-1}$), R aktivitesi ($Å^4 .amu^{-1}$)]

Işaretleme	Deneysel		MIA HCl Teorik				MIA Teorik			
	IR	R	A[a]	B[a]	IR Şid.	R Akt.	A	B	IR Şid.	R Akt.
$\delta(CH)_{HalkaD}$, $\delta(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	1396	1352	52.97	6.01	1401	1356	30.75	1.02
$\delta(CH_2)_{HalkaB}$, $\omega(CCH)_{HalkaC}$	1337vw	1337vw	1389	1345	9.74	3.66	1381	1337	0.07	8.18
$\delta(CCH)_{HalkaC,D}$	1327w	-	1362	1319	5.79	4.19	1360	1317	1.66	3.06
$\delta(CH)_{HalkaD}$, $\nu(CN)_{HalkaD}$	-	-	-	-	-	-	1343	1300	13.24	12.88
$\omega(CH_2)_{HalkaD,}$ $\nu(CN)_{HalkaD}$	1314m	-	1352	1309	20.48	10.41	1339	1296	15.42	2.97
$\delta(CH)_{HalkaA,C,}$ $\rho(CH_2)_{HalkaD}$	-	-	1346	1303	27.85	15.15	-	-	-	-
$\delta(CCC)_{HalkaA,B,C}$	-	-	1331	1289	19.24	5.86	1332	1289	21.30	4.85
$\nu(C_5N_7)_{HalkaA}$, $\delta(CH_2)_{HalkaB}$	1263m	1275w	1326	1284	6.16	6.84	1325	1283	5.34	6.00
$\Omega(CCH)_{HalkaA,C,D}$	1250m	-	1310	1268	93.14	5.26	1317	1275	20.15	4.48
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$, $\nu(C_5N_7)_{HalkaD}$	1221w	1227w	1268	1228	196.41	33.75	1280	1239	59.65	12.28
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$, $\delta(N..H..Cl)$	-	-	1245	1205	5.43	8.25	1245	1205	14.00	16.12
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$, $\delta(CCH)_{HalkaB,C}$	1194mw	1192w	1226	1187	7.51	6.85	1223	1184	2.31	14.85
$\tau(CH_2)_{HalkaB}$, $\delta(CCC)_{HalkaA}$	-	-	1211	1172	7.02	4.91	1212	1173	2.43	8.16
$\omega(CCH)_{HalkaA,C,D}$	1157mw	1165vw	1205	1167	3.13	1.39	1207	1169	3.24	2.56
$\omega(CH)_{HalkaA,B,C}$ $\tau(CN_7)_{HalkaB}$	1136s	-	1174	1137	22.25	6.74	1174	1137	37.15	7.43
$\rho(CN)_{HalkaD}$, $\delta(CH_3)$	-	-	-	-	-	-	1159	1122	26.00	1.49
$\rho(CCN)_{HalkaD}$,$\delta(CH_3)$, $\delta(N.H..Cl)$	1115mw	-	1153	1116	48.2	3.01	-	-	-	-
$\rho(CCH)_{HalkaA,C,}$ $\omega(CCC)_{Halka}$	-	-	1135	1099	15.96	3.91	1134	1098	14.99	3.44
$\omega(CH_2)_{HalkaD}$, $\nu(CN14)$	1092mw		1118	1082	17.58	3.16	1118	1082	4.92	0.47
$\rho(CCH)_{HalkaA,C}$, $\nu(CN)_{HalkaA}$	1063w	1075w	1114	1079	2.66	1.38	-	-	-	-
$\rho(CH_2)_{HalkaD}$, $\nu(CN)_{HalkaD}$	-	-	-	-	-	-	1098	1063	3.76	1.87
$\delta(Halka_D)$	1053mw	1055ww	1081	1047	5.41	3.07	1088	1053	22.44	1.80
$\delta(CH_2)_{HalkaD}$, $\delta(HCH)_{HalkaD}$	1045sh	-	1075	1041	13.63	14.21	1079	1045	3.12	1.82
$\omega(CCC)_{HalkaA}$	-	1023w	1064	1030	6.57	7.11	1065	1031	3.25	19.02
$\omega(CCC)_{HalkaD}$	1001m	996vw	1063	1029	7.31	25.56	1036	1003	25.07	10.22
$\omega(CCC)_{HalkaA,C}$	966mw	963vw	987	956	0.66	0.10	981	950	0.23	0.14
$\gamma(CCH)_{HalkaC}$, $\nu(CN)_{HalkaD}$, CH_3	945w	-	982	951	7.91	6.37	-	-	-	-
$\gamma(CCH)_{HalkaD}$	930w	-	969	938	5.30	4.95	969	938	3.64	3.85
$\gamma(CCH)_{HalkaA}$, $\delta(CH_2)_{HalkaB}$	905mw	911vw	950	920	0.87	1.73	949	919	3.11	1.79
$\gamma(CCH)_{HalkalarA}$, $\delta(CH_2)_{HalkaB}$	-	-	947	917	4.04	1.39	945	915	3.81	0.40
$\delta(CH_2)_{Halkalar}$	878w	-	921	892	3.50	2.23	921	892	6.75	0.70
$\tau(HCCH)_{HalkaC}$	868vw	-	898	869	1.04	3.07	894	866	2.96	3.27
$\gamma(CCH)_{HalkaA,C}$	853w	848mw	881	853	1.15	1.50	877	849	0.99	1.22
$\gamma(CCH)_{Halkalar}$, $\delta(CH_2)_{Halkalar}$	-	-	863	836	3.65	3.09	869	841	0.83	0.92
$\gamma(CCH)_{Halkalar}$, $\delta(CH_2)_{HalkaD}$	825mw	-	846	819	??	16.78	844	817	2.04	15.02
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$	-	803vw	829	803	1.49	3.38	830	804	8.36	2.35
$\tau(CCCC)_{HalkaD}$, $\tau(CCN_7H)_{Halka}$	781vs	790vw	796	771	0.79	4.91	800	775	0.38	4.63
$\tau(HCCH)_{HalkaA}$	766vs	771vw	775	750	45.65	0.32	773	748	31.10	0.15
$\gamma(CCNC)_{Halkalar}$	745m	-	771	746	32.83	0.72	766	742	21.31	1.08
$\tau(CCCH)_{HalkaC}$	735m	-	764	740	5.24	2.31	765	741	25.32	1.68

Tablo 5.7 (devam): Mianserin ve mianserin HCl nin deneysel ve teorik [B3LYP/6-311G(d,p)] titreşimsel dalga sayıları ve işaretlemeleri [harmonik frekans (cm^{-1}), IR şiddeti (km mol^{-1}), R aktivitesi ($Å^4 .amu^{-1}$)]

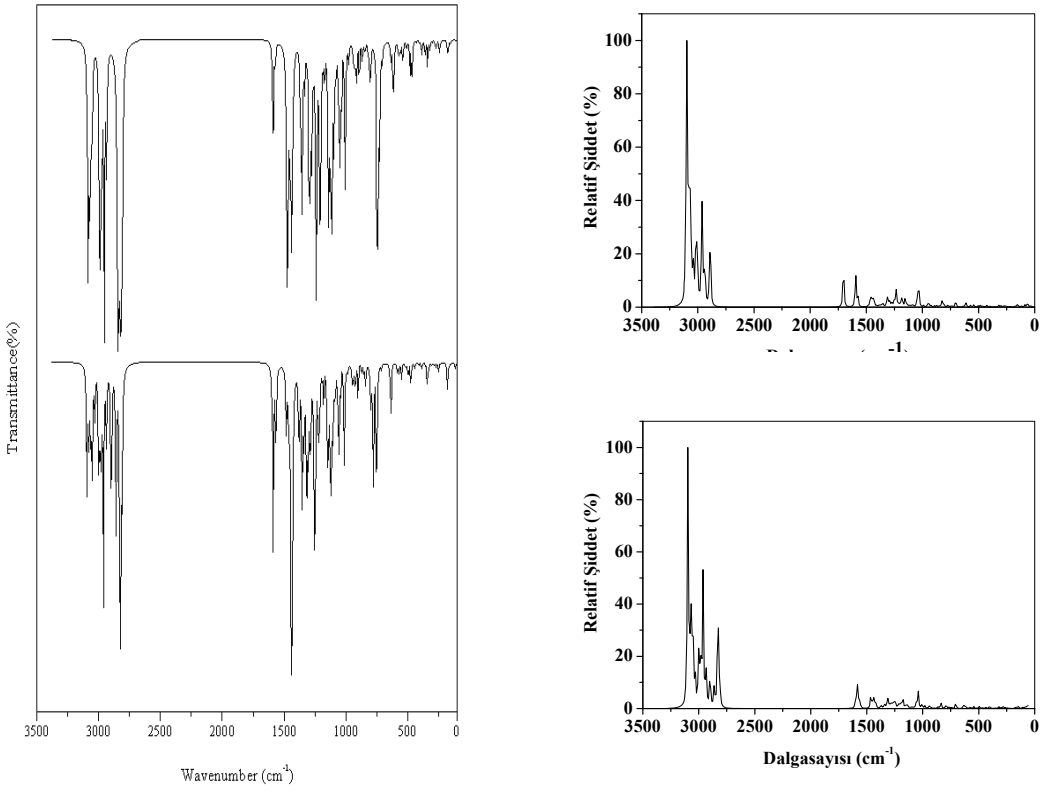
Işaretleme	Deneysel		MIA HCl Teorik				MIA Teorik			
	IR	R	A^a	B^a	IR Şid.	R Akt.	A	B	IR Şid.	R Akt.
$\tau(CCCH)_{HalkaA,C}$	-	713mw	752	728	20.18	0.90	751	727	19.79	0.76
τ(Halkalar)	669w	-	725	702	3.64	14.50	728	705	2.12	12.98
$\rho(CCC)_{HalkaC}$	646w	651vw	657	636	3.26	1.66	659	638	2.47	2.70
$\tau(CCCC)_{Halkalar}$, $\gamma(CCNC)_{Halkalar}$	633mw	637vw	639	619	6.91	3.28	641	621	9.34	3.16
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	616mw	622vw	628	608	6.78	8.11	629	609	6.19	8.13
$\tau(CCCC)_{Halkalar}$	567w	585vw	589	570	3.17	3.47	591	572	2.65	3.51
$\tau(HCCH)_{HalkaA,}$ $\tau(CCCC)_{HalkaA}$	-	-	575	557	1.62	0.41	577	559	2.15	0.51
$\tau(HCCH)_{HalkaC,}$ $\tau(CCCC)_{HalkaA}$	550w	556vw	558	540	3.85	4.55	557	539	3.69	4.84
$\tau(HCCC)_{HalkaD,A}$,$\gamma(CCNC)_{Halkalar}$	517mw	506w	519	502	3.85	2.50	528	511	1.23	1.54
$\gamma(Halka_D)$	492mw	-	498	482	4.52	3.71	499	483	5.43	3.13
$\gamma(Halka_A)$, $\gamma(Halka_B)$	-	-	482	467	5.23	1.67	482	467	1.64	0.97
$\gamma(Halka_A)$, $\gamma(Halka_B)$	-	-	476	461	4.98	0.35	478	463	5.86	1.07
τ(NH…Cl)	465m	469w	463	448	50.81	1.59	-	-	-	-
$\gamma(Halka_{A,B,C})$	-	442vw	439	425	0.28	3.25	441	427	0.24	3.14
$\gamma(Halka_D)$, $\gamma(Halka_C)$	434vw	429w	409	396	2.17	2.26	418	405	0.40	4.14
$\rho(CH_2)_{HalkaB,D}$	418vw	-	375	363	0.22	0.92	373	361	2.25	1.30
γ(iskelet)	-	399vw	355	344	1.80	0.98	349	338	3.76	0.16
$\tau(Halka_D)$, $\tau(NCH_3)$	-	331w	329	319	1.99	3.64	330	320	1.26	3.52
τ(iskelet)	-	304vw	308	298	0.70	3.14	311	301	0.32	3.34
$\tau(Halka_D)$	-	293w	287	278	5.63	1.74	288	279	0.55	2.07
$\tau(Halka_D)$	-	261mw	275	266	4.20	3.38	278	269	1.19	3.53
$\tau(CH_2)_{HalkaD}$	-	183m	261	253	17.90	1.32	253	245	1.82	1.48
$\tau(NH..Cl)_{HalkaD,}$	-	-	230	223	45.44	1.52	-	-	-	-
$\tau(CH_3)_{Halkalar}$	-	-	213	206	0.47	0.38	241	233	0.42	0.56
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	-	-	160	155	0.93	1.64	159	154	0.55	1.88
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	-	165m	155	150	0.86	4.85	153	148	0.05	4.89
$\tau(HCCH)_{HalkaA,D}$	-	135m	124	120	1.42	3.26	116	112	0.24	3.05
$\tau(HCCH)_{Halkalar}$	-	103vs	90	87	0.25	4.28	88	85	0.21	4.75
$\tau(CH)_{Halkalar}$	-	-	75	73	4.64	1.63	67	65	0.40	10.28
$\tau(CH)_{Halkalar}$	-	-	65	63	0.31	9.45	51	49	0.05	0.85
$\tau(NH…Cl)_{Halkalar}$	-	-	38	37	10.11	1.71				
$\tau(NH…Cl)_{Halkalar}$	-	-	29	28	7.24	1.65				

A^a: ölçeklendirilmemiş dalgasayıları, B^a: ölçeklendirilmiş dalgasayıları, titreşimsel modlar: ν, gerilme; δ, makaslama; ρ: sallanma, w: dalgalanma τ: bükülme, γ: düzlem dışı bükülme, İndisler: A, asimetrik; S, simetrik; s, kuvvetli; m, orta; w, zayıf; vw, çok zayıf.

spektrumlarına bakıldığında ise diğer bandlarla çiftlenmemiş olarak belirdiği gözlendi. 2000 cm^{-1} in üzerinde gözlenen CH, CH_2 ve CH_3 gerilme bandları ise literatürle ve ölçeklendirme çarpanı ile çarpıldıktan sonraki teorik değerlerle uyumlu olduğu gözlendi.

5.8. Mirtazapin ve Mianserinin Titreşim Spektrumlarının Karşılaştırılması

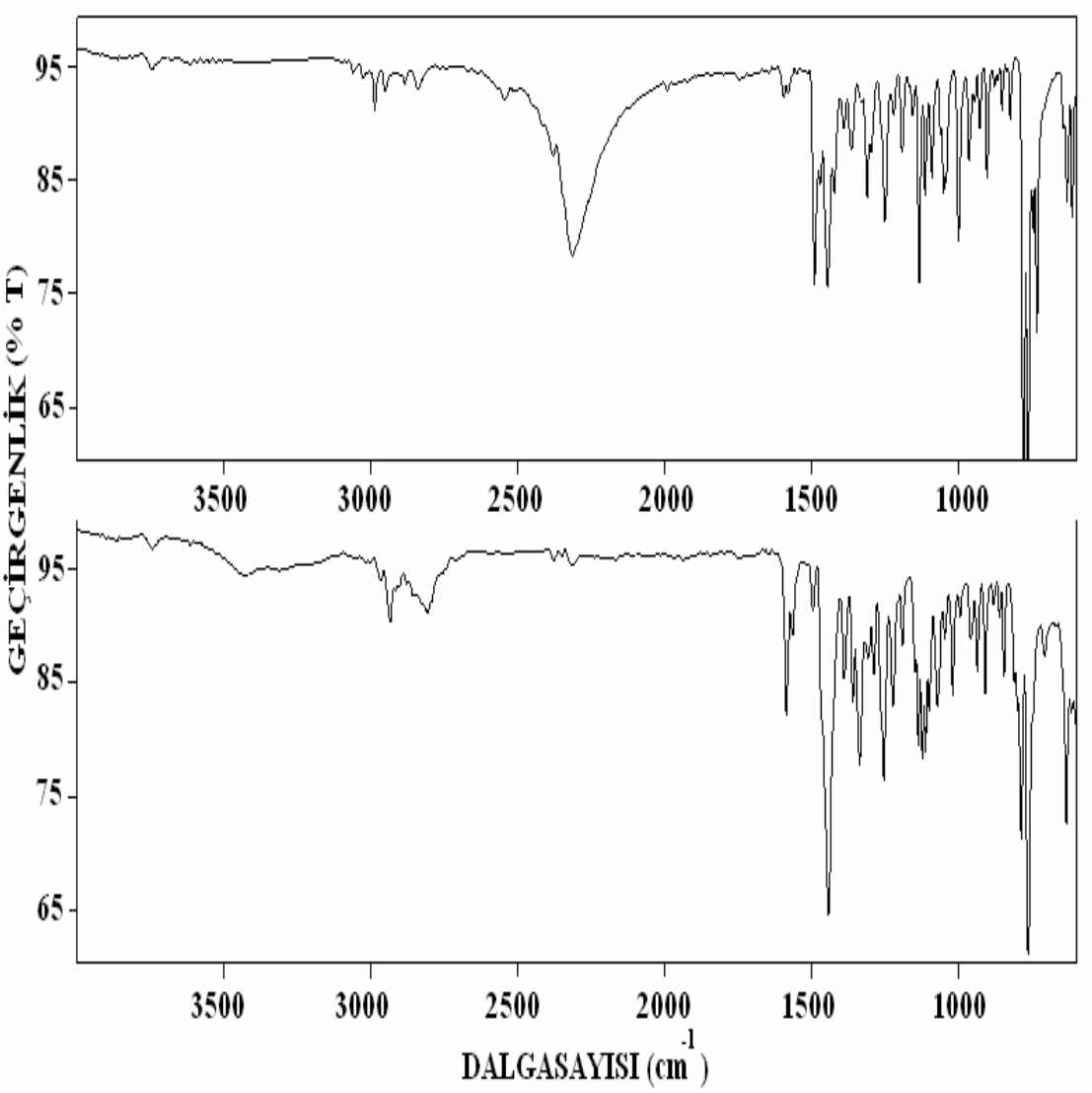
Bir molekülde eğer hidrojen bağı varsa, yeni bandlar H…Y (Y:Klor ve oksijen atomları gibi) hidrojen bağının gerilme ve bükülme titreşimlerini içerdiği görülebilir. Ayrıca Y atomunu içeren titreşimler, Y etrafındaki kuvvet alanı hidrojen bağının şekillenmesi sonucu olarak değiştiği için değişebilir [62]. Serbest NH bandının 3160 cm^{-1} bölgesinde gözlenmesinin aksine $NH^{+}…Cl^{-}$ nin gerilme bağları 2700-2300 cm^{-1} arasında belirir [62]. Şekil 5.17 de mirtazapin ve mianserin moleküllerinin deneysel ve teorik kızılötesi ve Raman spektrumları görülmektedir.



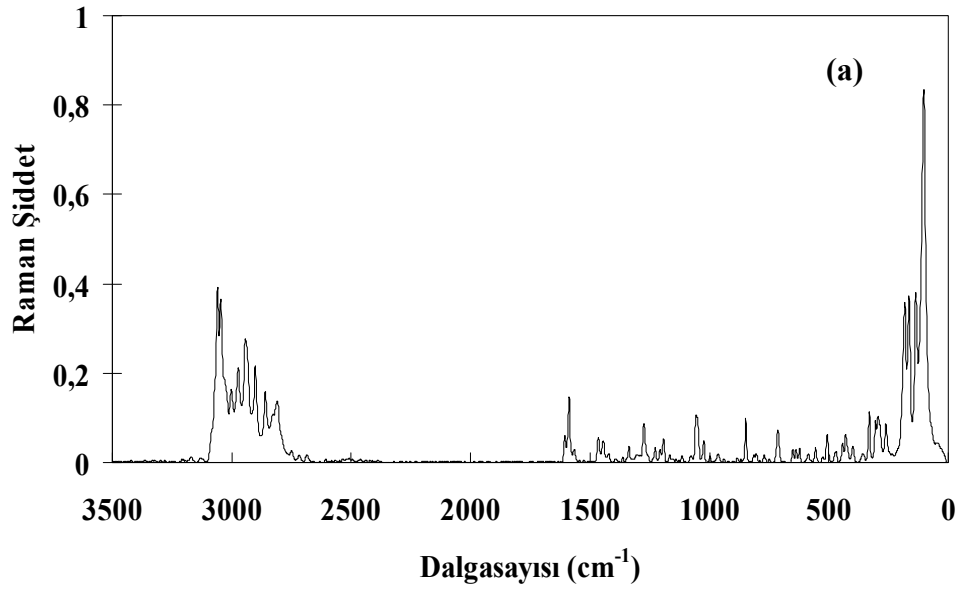
(a) (b)

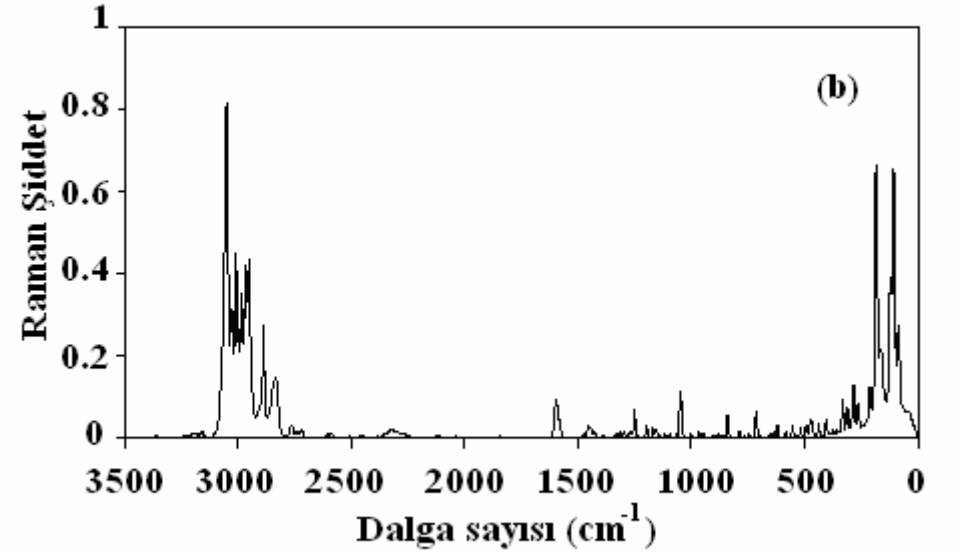
Şekil 5.17 Mianserin (üst) ve mirtazapinin (alt) teorik a) kızılötesi ve b) raman spektrumu

Deneysel olarak ise mirtazapin ve mianserin HCl nin spektrumları karşılaştırıldı ve daha önceki bölümde incelenen mianserin ve onun HCl tuzunun titreşim spektrumlarının işaretlemesi arasındaki farkın sadece, mianserin HCl deki N..H…Cl grubunun varlığından kaynaklandığı gözlendi. Bundan dolayı mirtazapinin ve mianserin HCl nin deneysel spektrumları karşılaştırılmasında bir sakınca olmadığı bulundu. Şekil 5.18 de deneysel olarak kızılötesi ve Şekil 5.19 de FT-Raman spektrumlarının karşılaştırılması görülmektedir.



Şekil 5.18: Mianserin HCl (üst) ve mirtazapinin (alt) deneysel kızılötesi spektrumu





Şekil 5.19: a)Mianserin HCl ve b)mirtzapinin deneysel FT-Raman spektrumu

Tablo 5.8 de deneysel olarak mirtazapin ve mianserin HCl nin FT-IR ve FT-Raman spektrumlarının işaretlemesi görülüyor. Bu tablodaki veriler daha önceki bölümlerde işaretlemelerini ayrı ayrı yaptığımız Tablo 5.6 ve Tablo 5.7 den alındı.

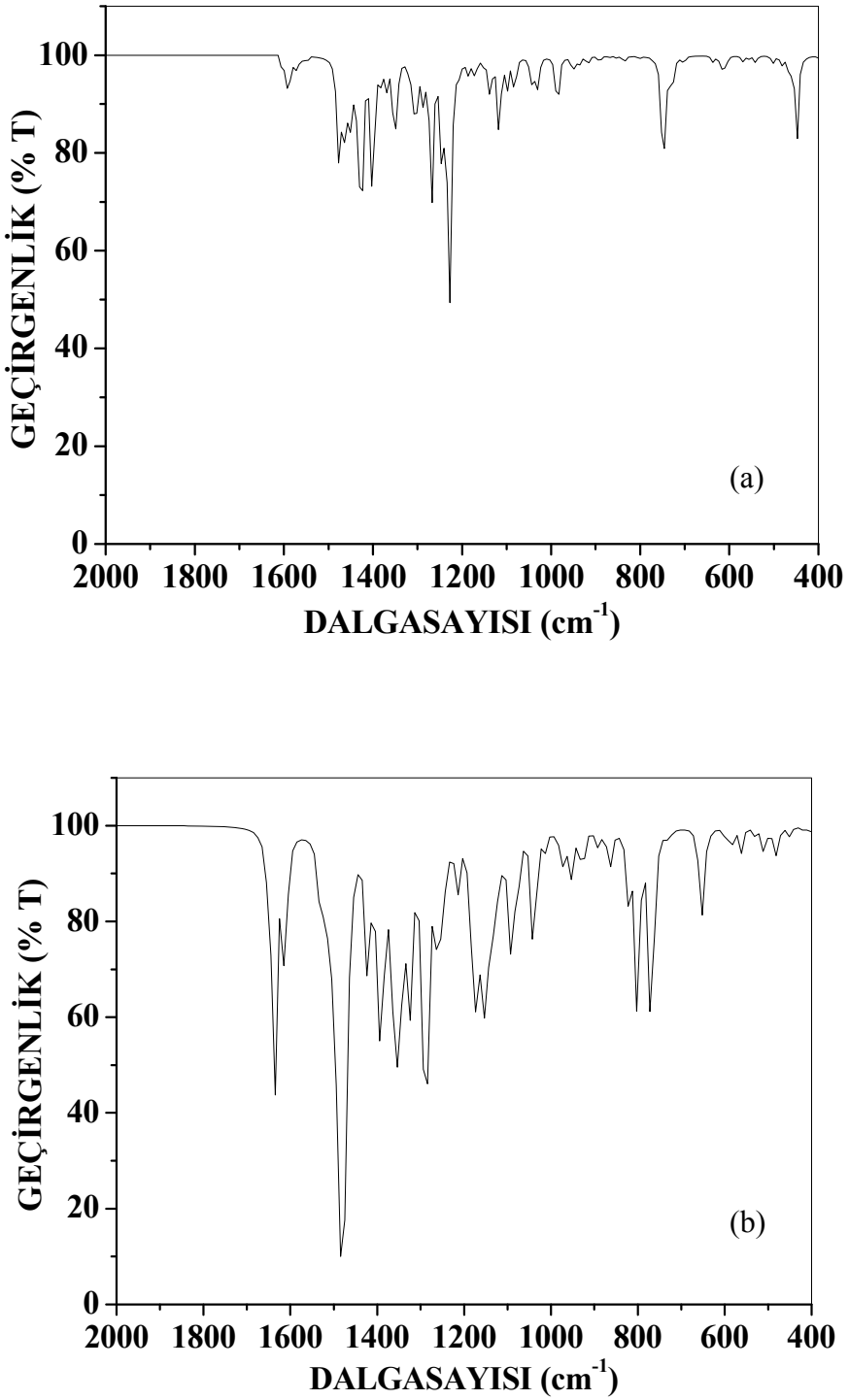
Tablo 5.8: Mirtazapin ve mianserin HCl nin deneysel kızılötesi ve raman spektrumlarının karşılaştırılması

No	MIR FT-IR	MIR FT-Raman	MIA FT-IR	MIA FT-Raman	İşaretleme
1	-	3158vw	3098w	-	$\nu_A(CH)_{halka\ A}$
2	3057vw	-	3059w	3060m	$\nu_A(CH)_{halka\ C}$
3	-	3026m	-	3045m	$\nu_A(CH)_{halka\ A}$
4	3043vw	-	3024m	-	$\nu_A(CH)_{halka\ C}$
5	3016vw	3010m	3009w	3002w	$\nu_S(CH)_{halka\ C}$
6	2999vw	2999m	-	-	$\nu_S(CH)_{halka\ A}$
7	-	2975m	2986m	2973mw	$\nu_A(CH)_{halka\ D}$
8	2966w	2965m	2951m	2941m	$\nu_A(CH_3)_{halka\ D}$
9	2932mw	2953vw	-	-	$\nu_A(CH)_{halka\ D}$, $\nu_A(CH_3)_{halka\ D}$
10	2914w	-	-	-	$\nu_S(CH)_{halka\ D}$
11	2900w	-	-	2901mw	$\nu_A(CH_2)_{halka\ B}$
12	2876w	2886m	2885m	-	$\nu_A(CH_2)_{halka\ D}$
13	2856m	2833m	2840m	2859w	$\nu_A(CH_3)_{halka\ D,}$ $\nu_A(CH_2)_{halka\ D}$
14	2804s	-	-	2810w	$\nu_S(CH)_{halka\ D,}$ $\nu_S(CH_2)_{halka\ D}$
15	-	2765w	-	-	$\nu_S(CH_3)_{halka\ D,}$ $\nu_S(CH_2)_{halka\ D}$
16	2708w	-	-	2716vw	$\nu_S(CH_2)_{halka\ D}$
17	-	-	2312s	-	$\nu(N^+H)$
18	-	1596w	1595m	1605w	$\nu_A(CC)_{halka\ A,C}$
19	1587vs	-	1579m	1588mw	$\nu_A(CC)_{halka\ A,B,C}$
20	1566m	-	1556vw	1567vw	$\nu_S(CC)_{halka\ C}$, $\delta(CCH)_{halka\ C}$
21	-	-	1541w	-	$\nu_A(CC)_{halka\ A,B,C}$
22	1497m	-	-	-	ν_S(halka A)
23	-	-	1493vs	-	$\rho(CH_3)$, $\delta(NH^+)$
24	1468s	-	1472m	1465w	$\rho(CH_3)$
25	1445vs	1452w	1448s	1445w	$\delta(CH_2)_{halka\ D}$, $\rho(CH_3)$
26	-	-	1425m	1422vw	$\delta(CH_2)_{halka\ D}$, $\delta(NH^+)$, $\rho(CH_3)$
27	1391m	-	1392mw	1392vw	$\delta(CCH)_{halka\ D}$, $\delta(CH_2)_{halka\ D}$
28	1360s	-	1369m	-	$\delta(CH_2)_{halka\ D}$
29	1346m	-	-	-	$\delta(CH_2)_{halka\ D}$, $\omega(CCH)_{halka\ D}$
30	1337s	-	1337vw	1337vw	$\delta(CH_2)_{halka\ B}$, $\omega(CCH)_{halka\ C}$
31	-	-	1327w	-	$\delta(CCH)_{halka\ C,D}$
32	1308mw	1315w	1314m	-	$\omega(CH_2)_{halka\ D,}$ $\nu(CN)_{halka\ D}$
33	1288m	1296w	-	-	$\nu(CC)_{halka\ C,}$ $\tau(CH_2)_{halka\ B,D}$
34	1265m	-	1263m	1275w	$\nu(C_5N_7)_{halka\ A}$, $\tau(CH_2)_{halka\ B}$
35	1254s	1249w	1250m	-	$\omega(CCH)_{halka\ A,C,D}$
36	1223m	-	1221w	1227w	$\tau(CH_2)_{halka\ D}$, $\nu(C5N7)_{halka\ D}$
37	1205w	-	-	-	$\tau(CH_2)_{halka\ D}$, $\delta(CCH)_{halka\ D}$
38	1192m	1196vw	1194mw	1192w	$\rho(CH_2)_{halka\ D}$, $\delta(CCH)_{halka\ B,C}$
39	-	1170vw	1157mw	1165vw	$\omega(CCH)_{halka\ A,C,D}$
40	1149m	-	-	-	$\omega(CCH)_{halka\ A}$ $\nu(CN_6)$
41	1138m	-	1136s	-	$\omega(CCH)_{halka\ A,B,C}$, $\nu(CN7)_{halka\ B}$
42	1124s	-	-	-	$\omega(CCH)_{halka\ A}$ $\nu(CN6)$
43	-	-	1115mw	-	$\rho(CCN)_{halka\ D}$,$\delta(CH_3)$,δ(N..H..Cl)
44	1113m	-	-	-	$\omega(CCH)_{halka\ A,C,}$ $\omega(CCH)_{halka\ B,D}$
45	1101mw	1091vw	1092mw	-	$\omega(CH_2)_{halka\ D}$, ν(CN14)
46	1074m	-	1063w	1075w	$\rho(CCH)_{halka\ A,C}$ $\nu(CN)_{halka\ A}$
47	-	-	1053mw	1055ww	$\delta(Halka_D)$
48	1047mw	1046m	1045sh	-	$\delta(CH_2)_{halka\ D}$, $\delta(HCH)_{halka\ D}$
49	1020m	-	-	1023w	$\omega(CCC)_{halka\ C}$
50	995mw	-	1001m	996vw	$\omega(CCC)_{halka\ D}$
51	962m	964w	966mw	963vw	$\omega(CCC)_{halka\ A,C}$
52	937m	-	945w	-	$\gamma(CCH)_{halka\ C}$,$\nu(CN)_{halka\ D}$, $\delta(CH_3)$

Tablo 5.8 (devam): Mirtazapin ve mianserin HCl nin deneysel kızılötesi ve raman spektrumlarının karşılaştırılması

No	MIR	MIR	MIA	MIA	İşaretleme
	FT-IR	FT-Raman	FT-IR	FT-Raman	
53	-	-	930w	-	$\gamma(CCH)_{\text{halka D}}$
54	912m	-	905mw	911vw	$\gamma(CCH)_{\text{halka A}}$, $\delta(CH_2)_{\text{halka B}}$
55	882w	-	878w	-	$\delta(CH_2)_{\text{halkalar}}$
56	862w	-	868vw	-	$\tau(HCCH)_{\text{halka C}}$
57	847m	839w	853w	848mw	$\gamma(CCH)_{\text{halka A,C}}$
58	812mw	-	825mw	-	$\gamma(CCH)_{\text{halkalar}}$, $\delta(CH_2)_{\text{halka D}}$
59	801w	-	-	803vw	$(CH_2)_{\text{halka D}}$
60	789s	786w	781vs	790vw	$\tau(CCCC)_{\text{halka D}}$, $\tau(CCN_7H)_{\text{halka}}$
61	766vs	-	766vs	771vw	$\tau(HCCH)_{\text{halka A}}$
62	746w	-	745m	-	$\gamma(CCNC)_{\text{halkalar}}$
63	-	-	735m	-	$\tau(CCCH)_{\text{halka C}}$
64	710mw	715w	-	713mw	$\tau(CH)_{\text{halka A,C}}$
65	675vw	-	669w	-	τ(halkalar)
66	648w	-	646w	651vw	$\rho(CCC)_{\text{halka C}}$
67	637s	633w	633mw	637vw	$\tau(CCCC)_{\text{halkalar}}$, $\gamma(CCNC)_{\text{halkalar}}$
68	620vw	617w	616mw	622vw	$\tau(HCCH)_{\text{halkalar}}$
69	567vw	581w	-	585vw	$\tau(CCCC)_{\text{halkalar}}$
70	573w	-	567w	-	$\tau(HCCH)_{\text{halkalar}}$
71	555w	552w	550w	556vw	$\tau(HCCH)_{\text{halka C,}}$ $\tau(CCCC)_{\text{halka A}}$
72	521w	518w	517mw	506w	$\tau(HCCC)_{\text{halka D,A}}$,$\gamma(CCNC)_{\text{halkalar}}$
73	507mw	493w	492mw	-	$\gamma(Halka_D)$
74	469mw	472w	-	-	$\gamma(Halka_C)$
75	-	-	465m	469w	$\tau(NH^+\ldots Cl^-)$
76	440mw	-	-	442vw	$\gamma(Halka_{A,B,C})$
77	426w	437w	434vw	429w	$\gamma(Halka_D)$, $\gamma(Halka_C)$
78	-	-	418vw	-	$P(CH_2)_{\text{halka B,D}}$
79	402vw	403w	-	399vw	τ(iskelet)
80	-	331w	-	331w	$\tau(Halka_D)$, $\tau(NCH_3)$
81	-	-	-	304vw	τ(iskelet)
82	-	283w	-	293w	$\tau(Halka_D)$
83	-	264w	-	261mw	$\tau(Halka_D)$
84	-	211w	-	-	$\tau(CCCH)_{\text{halkalar}}$
85	-	182s	-	183m	$\tau(CH_2)_{\text{halka D}}$
86	-	161w	-	165m	$\tau(HCCH)_{\text{halkalar}}$
87	-	121w	-	135m	$\tau(HCCH)_{\text{halka A, D}}$
88	-	107s	-	103vs	$\tau(HCCH)_{\text{halkalar}}$
89	-	87m	-	-	$\gamma(HCCH)_{\text{halka C, D}}$

Titreşimsel modlar: ν, gerilme; δ, makaslama; ρ: sallanma, w: dalgalanma τ: bükülme, γ: düzlem dışı bükülme, İndisler: A, asimetrik; S, simetrik; s, kuvvetli; m, orta; w, zayıf; vw, çok zayıf,



Şekil 5.20: a) Mianserin HCl ve b) mirtzapinin teorik kızılötesi spektrumu

Mirtazapinin deneysel kızılötesi spektrumunda 1149 cm^{-1} de görülen orta şiddetli dalgalanma CH titreşimi ile birlikte CN_6 gerilme bandı, mianserinde gözlenmemektedir. Mianserin HCl nin deneysel kızılötesi spektrumunda 2312 cm^{-1} de gözlenen şiddetli N^+H gerilme bandı, 1493 ve 1425 cm^{-1} de gözlenen N^+H deformasyon bandları, 465 cm^{-1} de gözlenen $NH^+ \ldots Cl^-$ bandı mirtazapinde gözlenmemektedir. Tablo da diğer bandların karşılaştırılması görülmektedir.

Mirtazapinin yapısında N_6 atomu yerine mianserinde C_6 atomu ile yerdeğiştirmiştir. Mirtazapinin FT-IR spektrumunda 1124 cm^{-1} de görülen band $C\text{-}N_6$ gerilme titreşimi olarak işaretlendi. Bu pik mianserinin spektrumunda gözlenmedi.

Mianserin HCl nin kızılötesi ve raman spektrumlarındaki piklerin çoğunun yeri ve şiddeti mirtazapin ile aynı aralıkta gözlendi. Örneğin, Şekil 5.18, Şekil 5.19, Şekil 5.20 ve Tablo 5.8 de CH, CH_2 ve CH_3 gerilme titreşimlerinin karşılaştırılmalarından iki molekül için titreşim pikleri hemen hemen aynı görülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada incelenen mirtazapin ve mianserin tuzları tetrasiklik antidepresan ilaçlarının etken maddeleridir. Katı haldeki bu moleküllerin yapıları ve elektronik özellikleri, teorik hesaplama metodu olan yoğunluk fonksiyoneli teorisi DFT metodu kullanılarak B3LYP/6-311G(d,p) ve B3LYP/6-31G(d,p) seviyeleri ile incelendi. Elde edilen minimum enerjili yapılar literatürde bulunan X-ışını yöntemi ile incelenen deneysel değerlerle karşılaştırıldı ve moleküllerin geometrik parametreleri deneysel değerlerle uyumlu olduğu bulundu.

Kimyasal yapıları birbirine çok benzeyen moleküller değişik farmakolojik özellikler gösterebilmektedirler. Bu çalışmada da birbirine çok benzeyen mianserin ve mirtazapin moleküllerinin bu farkı ortaya koymak amacıyla detaylı bir şekilde titreşim spektrumları deneysel olarak kızılötesi spektroskopisi ile 4000-400 cm^{-1} aralığında, FT-Raman spektroskopisi ile 3500-50 cm^{-1} aralığında incelendi. Teorik olarak ise geometri optimizasyonu ile elde edilen yapıların moleküler titreşim spektrumları (kızılötesi ve Raman spektrumları) aynı yöntemler kullanılarak hesaplandı. Moleküllerde bulunan temel titreşim frekansları ve şiddetleri belirlendi. Ölçeklendirilmiş değerlerinin deneysel değerlerle oldukça uyumlu olduğu görüldü. Bu çalışmada görüldü ki yapısal olarak sadece mianserindeki C6 atomu yerine mirtazapinde N6 atomunun olması farklı titreşimlerin meydana gelmesine sebep olduğu bulundu. Böylece bu moleküllerin farklı titreşimler göstermesi biyolojik aktivasyonlarında farklılıklar olabileceğini gösterdi.

Bu çalışmada mianserin molekülünün piyasada bulunmamasından dolayı mianserin ile mianserin HCl moleküllerinin titreşim spektrumları teorik olarak karşılaştırıldı ve ikisi arasındaki farkın NH…Cl bağından kaynaklandığı görüldü. Bu nedenle mirtazapin ile mianserin HCl nin titireşim spektrumlarının karşılaştırılması yapıldı. Sonuçların literatürle uyumlu olduğu belirlendi.

Tıpta ilaç etken maddesi olarak moleküllerden ziyade moleküllerin tuzları tercih edilmektedir. Bunun sebebi ise tuzların asidik özelliğinden dolayı sindirim enzimlerini aktive etmesi, vücut için uygun pH kurmaya yardımcı olması ve gıdaların üzerindeki zararlı mikroorganizmaları öldürmeye yardımcı olmalarıdır. Bundan sonraki çalışmalarda mianserin tuzları ile mirtazapin tuzlarının yapısı ve titreşim spektrumları karşılaştırılabilir.

KAYNAKLAR

[1] Hytell J., Citolopram: pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 6: 277-295, (1982).

[2] Menting JE, Honig A, Verhey FR, Hartmans M, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM, Int Clin Psychopharmacol 11, 165–175, (1996).

[3] Masand PS, Gupta S, Harvard Rev Psychiatry, 7:69–84, (1999).

[4] Hartmann P., M., M.,D., "Mirtazapine: A newer antidepressant", ***J Pharm Pharmacol.,*** 49, 403-11, (1997).

[5] Vargaftig B., B., Coignet J., L., de Vos C., J., Grijsen H., J. and Bonta I., L., "Mianserin hydrochloride: Peripheral and central effects in relation to antagonism against 5-hydroxytryptamine and tryptamine", ***Europen Journal of Pharmacology,*** 16, 336-346, (1971).

[6] Peet M., Behagel H., "Mianserin: A decade of scientific development", ***Br. J. Clin. Pharmac.,*** 5, 5S-9S, (1978).

[7]http://www.ilacprospektusu.com/ilac/31/minelza-30-mg-14-film-kapli-tablet **(Ziyaret tarihi: 27 Mayıs 2011).**

[8] Tybring G, Otani K, Kaneko S, Mihara K, Fukushima Y, Bertilsson L., "Enantioselective determination of mianserin and its desmethyl metabolite in plasma during treatment of depressed Japanese patients", ***Ther Drug Monit.,*** 17(5):516-21, (1995).

[9] Van Rij C. and Feil D., "The molecular and crystal structure of (+)-mianserin hydrobromide", ***Tetrahedron*****,** 29, 1891-1893, (1973).

[10] Cambridge Crystallographic DataBase, Cambridge Crystallographic Data Center, Cambridge UK, Coden, BUCVAW, HIJDEJ, MIANSB., YANNAD.

[11] Kelder J., Funke C., De Boer T., Delbressine L., Leysen D. and Nickolson V., "A comparison of the physicochemical and biological properties of mirtazapin and mianserin ", 49, *J.* ***Pharm. Pharmacol.,*** 403-411, (1997).

[12] Sagdinc, S., Kandemirli, F. ve Haman Bayari, S. "Ab initio and density functional computations of the vibrational spectrum, molecular geometry and some molecular properties of the antidepressant drug sertraline (Zoloft) hydrochloride", ***Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy,*** 66 (2): *405-412,*(*2*007).

[13] Yavuz A., E., Bayarı S., H. ve Kazancı N., "Structural and vibrational study of maprotiline", ***Journal of Molecular Structure***, 924-926, 313-321, (2009).

[14] Freedman T., B., Dukor R., K., Van Hoof P., J., C., M., Kellenbach E., R. and Nafie L., A., "Determination of the absolute configuration of (-)-mirtazapine by vibrational circular dichroism", ***Helvetica Chimica Acta,*** 85, 1160-1165, (2002).

[15] Karaağaç, D., "Hofmann-Td-Tipi Klatratların İnfrared Spektroskopik Bölgesinde İncelenmesi", ***Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi***, 91s, Eskişehir, (2006).

[16] Skoog. D. A., Holler, F. J. and Nieman, T.A., "Enstrümentel analizin ilkeleri", (Çev E.Kılıç, F. Köseoglu, H. Yılmaz). Bilim Yayıncılık, ***İstanbul***, 846s, (1998).

[17] Whiffen, D.H., 'Spectroscopy', 2. cilt, Longman, ***London***, 162-175, (1971).

[18] Banwell, C., N., McCash, E., M., "Fundamentals of Molecular Spectroscopy", ***Tata McGraw-Hill Publishing Company Limited, New Delhi,*** 308, (1996).

[19] Sağdınç S., "Ofloksasin Komplekslerinin ve Ofloksasin Famotidin İlaç Etken Maddelerinin İnfrared Spektroskopisi ve Teorik Hesaplama Yöntemleri ile İncelenmesi", Doktora Tezi, ***Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, İzmit, 8, (2004).

[20] Yıldız A., Genç Ö., Bektaş S., "Enstrümantal Analiz Yöntemleri", A-64, ***Hacettepe Üniversitesi Basımevi,*** 192, (1997).

[21] Chang, R., 'Basis Principles of Spectroscopy', Me GrawHill, ***New York***, 221-245, (1971).

[22] Herzberg, G., 'Molecular Spectra and Molecular Structure V.II, 1 st ed., Van Nostrand', ***New York***, 121-129 (1945).

[23] Akyüz, S., 'Bazı Hofmann Tipi Klatratlar ve Pyridine Komplekslerinin IR bölgede Spektroskopik incelenmesi', Doktora Tezi, ***Hacettepe Üniversitesi***, Ankara, (1973).

[24] Woodward, L. A., 'Introduction to the Theory and Molecular Vibrations and Vibrational Spectroscopy', 2. cilt, ***Oxford***, ***England***, 117-192 (1972).

[25] Nakamoto, K., 'Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds', Wiley, ***New York***, 156-179 (1986).

[26] Gans, P., 'Vibrating Molecules, 2nd ed., Chapman and Hall', ***London***, 26-42 (1971).

[27] Herzberg, G., "Molecular Spectra and Molecular Structure, II. Infrared and Raman Spectra of Polyatamic Molecules"**,** ***VRN Company***, 35, 190-241, (1945).

[28] Rao, C., "Chemical Application of Infrared Spectroscopy", ***Academic Press Inc.***, -50-85, (1963).

[29] Colthup, N., B. , Daly, L., H. , Wiberley, S., E., "Introduction to Infrared and Raman", ***Academic Press Inc.***, (1964).

[30] Davies, M., "Infrared Spectroscopy and Molecular Structure", ***Elsevier***, (1963).

[31] Albert., N., L. , Keiser., W., E. and Szymanski., H., A., "IR theory and practica of infrared spectroscopy", Second edition, ***Plenum press***, (1970).

[32] Parker, B., "Kuantumu Anlamak", ***Güncel Yayıncılık***, çeviri: Aklın E., 278, (2005).

[33] Türkpençe, D., "Kuantum Mekani÷ine Felsefi Bakış", ***Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilimdalı***, Yüksek Lisans Semineri, Samsun, (2006).

[34] Jensen, F., "Introduction to Computational Chemistry", ***John Wiley & Sons Ltd***., 26-38, (1999).

[35] Haken, H., and Wolf, H., C., "Atom ve Kuantum Fiziği", çeviri: Okur, İ., ***Değişim yayınları***, 345-350, (2000).

[36] Hohenberg, P., Kohn, W., "Inhomogeneous Electron Gas", ***Phys. Rev. B***, 136, 864 (1964).

[37] Parr R., G. and Yang W., "Density Functional Theory", ***Oxford University Press***, (1989).

[38] Bartolotti, L., J., Flurchick, K., "An Introduction to Density Functional Theory". ***Rev. Comp. Chem.***, *7*, 187-216, (1996).

[39] BAHAT M., Doktora tezi, ***Gazi Ünv. Fen Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, (2000).

[40] BECKE A.D., Density Functional Thermo chemistry III., The role of exact Exchange, ***J. Chem. Phys.***, 98, 5648, (1993).

[41] Foresman, B., J., "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods", Second Edition, ***Gaussian Inc.***, 261, (1996).

[42] Frisch, A. and Frisch, M., J., "Gaussian 98 User‟s Reference", ***Gaussian Inc.***, (1998).

[43] Frisch, E., Nielsen, A., B., Holdre, A., J., "GaussView User‟s Reference", Version 2.0, ***Gaussian Inc.***, (2000).

[44] Özdemir, M., "Benzosülfonikasit hidrazit‟in konformasyon analizi, titreşim ve kimyasal kayma de÷erlerinin DFT metotu ile hesaplanması", Yüksek lisans tezi, ***Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüs***, Ankara, 30-32, (2007).

[45] Frisch, M., J., Trucks, G., W., Schlegel, H., B., Scuseria, G., E., Robb, M., A., Cheeseman, J., R., Montgomery, J., A., Jr., Vreven, T., Kudin, K., N., Burant, J., C., Millam, J., M., Iyengar, S., S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G., A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J., E., Hratchian, H., P., Cross, J., B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R., E., Yazyev, O., Austin, A., J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J., W., Ayala, P., Y., Morokuma, K., Voth, G., A., Salvador, P., Dannenberg, J., J., Zakrzewski, V., G., Dapprich, S., Daniels, A., D., Strain, M., C., Farkas, O., Malick, D., K., Rabuck, A., D., Raghavachari, K., Foresman, J., B., Ortiz, J., V., Cui, Q., Baboul, A., G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B., B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R., L., Fox, D., J., Keith, T., Al-Laham, M., A., Peng, C., Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P., M., W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M., W., Gonzalez, C., and Pople, J., A., "Gaussian 03W" (Revision B.04), ***Gaussian Inc.***, (2003).

[46] Erdik E., "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", ***Gazi Kitabevi***, 97, (1993).

[47] Bransden B., H. And Joachain C., J., "Physics of Atoms and Molecules", ***Langman Group Limited, London***, (1983).

[48] Coates J., "Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach" Encyclopedia of Analytical Chemistry", ***John Wiley & Sons Ltd***, Chichester, 10815-10837, (2000).

[49] Yıldız A., Genç Ö., Bektaş S., "Enstrümantal Analiz Yöntemleri", A-64, ***Hacettepe Üniversitesi Basımevi,*** 192, (1997).

[50] Skoog, Holler, Nieman, 'Enstrümantal Analiz', Prof. Dr. Esma Kılıç, Prof. Dr. Esma Köseoğlu, Doç. Dr. Hamza Yılmaz, ***Ankara,*** 250-400, (1999)

[51] Ferraro, J.R. and Nakamato, K., "Introductory Raman Spectroscopy", ***Academic Pres***, London, (1994),

[52] **Raman Spectroscopy,** Philips Research: Materials Analysis
http://www.research.philips.com/technologies/misc/matanalysis/downloads/raman

[53] R. Coşkun, 'Bazı Sikloalkilamin moleküllerinin Titreşimlerinin Ab Initio ve DFT Metotları ile İncelenmesi', ***Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü***, Ankara, 35-45, (2004).

[54] Bhatt P., M., Ravindra N., V., Banerjee R. And Desiraju G., R., "Saccharin as a salt former. Enhanced solubilities of saccharinates of active pharmaceutical ingredients", ***The Royal Society of Chemistry,*** 1073-1075, (2005).

[55] Sarma B., Thakuria R., Nath N., K., and Nangia A., "Crystal structures of mirtazapine molecular salts", ***The Royal Society of Chemistry,*** 13, 3232-3240, (2011).

[56] Iishi E., Imamiya Y., "Anhydrous mirtazapine crystals and ,process for prepairing the same", ***Iishi et al.,*** 1-9, (2007).

[57] Van Meerssche M. et J. P. Dclercq, "Determination Par Difraction De R-X De La Structure De La Mianserine", ***Bull. Soc. Chim. Belg.,*** 92, 307-308, (1983)

[58] Van der Burg W. J., Bonta I. L., Delobelle J., Ramon C. And Vargaftig B., "A Novel Type of Substituted Piperazine with High Antiserotonin Potency", ***J. Med. Chem.,*** 13, 35, (1970).

[59] Dalpiaz A., Ferretti V., Gilli P. Ve Bertolasi V., "Stereochemistry of Serotonin Receptor Ligands from Crystallographic Data. Crystal Structures of NAN-190.HBr, 1-Phenylbiguanide, MDL 72222 and Mianserin.HCl and Selectivity Criteria towards 5-HT_1, and 5-HT_2 and 5-HT_3 Receptor Subtypes", ***Acta Cryst.,*** B52, 509-518, (1996).

[60] Dunitz J. D. And Winkler F. K., ***Acta Cryst.***, B31, 251-263, (1975).

[61] Ferretti V., Bertolasi V., Gilli P. & Gilli G., ***J. Phys. Chem.***, 13568-13574, (1993).

[62] N.B. Colthup, L.H. Daly and S.E. Wieberly, 'Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy', ***Academic Press***, USA, (1990).

[63] R.N. Singh, S.C. Prasad, ***Spectrochimica Acta,*** A 34, 39-46, (1974)

[64] R.M. Silverstein , G. Claytonn Bassler, T.C. Morril, Spectroscopic identification of organic compounds, John Wiley, ***New york***, (1991).

[65] D.N Sathyanarayana, "Vibrational Spectroscopy Theory and Application", New Age International Publishers, ***New Delhi***, 2004.

[66] V. Krishna Kumar, N.Prabavathi, ***Spectrochim Acta,*** Part A 71, 449-457, (2008).

[67] A. Altun, K. Golcuk, M. Kumru, ***Journal of molecular structure (theochem),*** 637, 155-158 (2003).

[68] S.J. Singh, S.C. Prasad, ***Spectrochimica Acta,*** A 34, 300-303, (1974).

[69]. D. Vedal, O. Ellestad, P. Klaboe, ***Spectrochim. Acta,*** 32A, 877-890, (1976).

EKLER

Ek-A

Tablo 1. Mianserin, mianserin HCl ve mianserin HBr moleküllerinin deneysel ve optimize geometric parametreleri [bağ uzunlukları (^{0})]

Bağ uzunlukları (Å)	BUCVAW	MIA 6-311 RB3LYP	MIA 6-31 RB3LYP	MIA HCl 6-311 RB3LYP	MIA HCl 6-31 RB3LYP	MIA HBr 6-311 RB3LYP	MIA HBr 6-31 RB3LYP
C1-C3	1.381	1.395	1.397	1.394	1.397	1.394	1,397
C1-C2	1.370	1.390	1.393	1.390	1.393	1.390	1,393
C2-C6	1.382	1.394	1.396	1.394	1.396	1.394	1,396
C6-C5	1.396	1.400	1.402	1.399	1.401	1.399	1,401
C4-C5	1.398	1.409	1.412	1.408	1.411	1.408	1,411
C3-C4	1.383	1.392	1.394	1.392	1.394	1.408	1,394
C5-N7	1.423	1.420	1.421	1.424	1.425	1.425	1,425
N7-C12	1.471	1.463	1.463	1.463	1.463	1.462	1,463
C12-C13	1.503	1.524	1.526	1.523	1.525	1.523	1,526
N14-C13	1.452	1.456	1.457	1.489	1.488	1.490	1,490
N14-C15	1.461	1.457	1.458	1.491	1.491	1.494	1,494
C175C8	1.524	1.544	1.545	1.542	1.543	1.541	1,543
C8-N7	1.465	1.480	1.480	1.481	1.482	1.481	1,483
C8-C11	1.526	1.526	1.527	1.525	1.526	1.526	1,524
C11-C10	1.391	1.405	1.408	1.405	1.408	1.405	1,407
C10-C9	1.508	1.516	1.517	1.517	1.518	1.517	1,518
C9-C4	1.503	1.509	1.510	1.509	1.511	1.509	1,511
C10-C17	1.400	1.398	1.400	1.398	1.400	1.398	1,400
C17-C18	1.360	1.391	1.393	1.391	1.394	1.391	1,394
C18-C19	1.381	1.391	1.394	1.391	1.394	1.391	1,394
C19-C16	1.379	1.391	1.393	1.391	1.393	1.391	1,393
C16-C11	1.382	1.400	1.402	1.400	1.402	1.400	1,402
N14-Cl1	-	-	-	2.881	2.863	-	-
N7-Cl1	-	-	-	4.505	4.433	-	-
N14-Br1		-	-			3.051	3,016
N7-Br1	-	-				4.653	4,438
CC		0.985	0.985	0.982	0.980	0.979	0.979

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Zonguldak'ın Kozlu ilçesinde doğdu. İlköğrenimine Zonguldak'ta başladı. İlköğretim, orta ve lise eğitimini Kocaeli'de tamamladı. Pamukkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünde lisans eğitimine başladı. Lisans üçüncü sınıfta Moleküler Dinamik Simülasyonu ile ilgili bir yayın ve iki bildiri yaptı. Lisans öğrenimini bölüm birincisi olarak tamamladıktan sonra 2009 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına kayıt oldu. Halen aynı bölümde yüksek lisans öğrenimini sürdürmektedir.