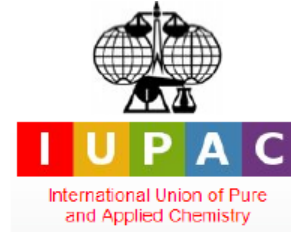
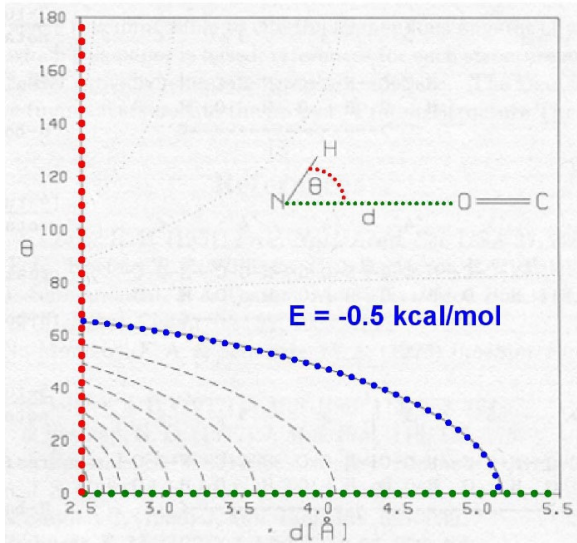
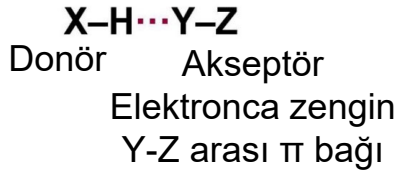


## Hidrojen Bağları



### Hidrojen bağı,

bir molekül veya fragmandaki **H** atomu ile (H'in bağlı olduğu atom H'dan daha elektronegatif), aynı veya farklı bir moleküldeki atom veya atom grubu arasında oluşan bağa denir.



### Kriterler

- Hidrojen bağı oluşumunda yer alan kuvvetler elektrostatik orijindir. Donör ile akseptör arasında gerçekleşen yük transferinden kaynaklanan yük transferi dispersiyondan kökenli kısmi kovalent bağ oluşumunu sağlar.

- Kalıcı multipoller arasında elektrostatik kuvvetler
- Kalıcı ve indüklenmiş multipoller arasında indüktif kuvvetler
- London dispersiyon kuvvetleri

Temelde sadece dispersiyon ile bağlanma varsa H Bağı yoktur.

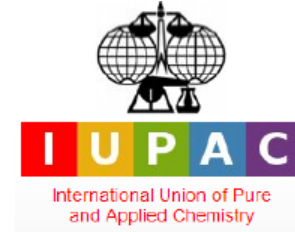


- Kovalent X-H bağı polarize olur. H ile Y arasındaki bağ kuvveti X'in elektronegativitesinin artmasıyla artar.



- Bağ açısı  $180^\circ$ 'ye yakındır.
- Bağ uzunluğu kısaltıldıkça, bağ kuvveti artar.

## Hidrojen Bağları

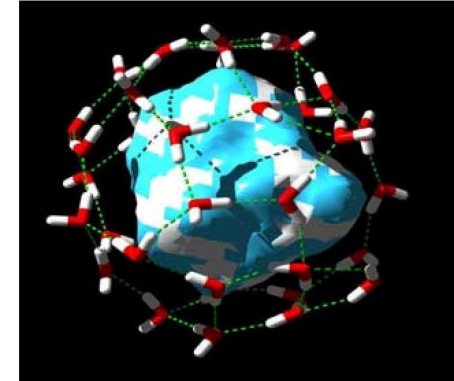
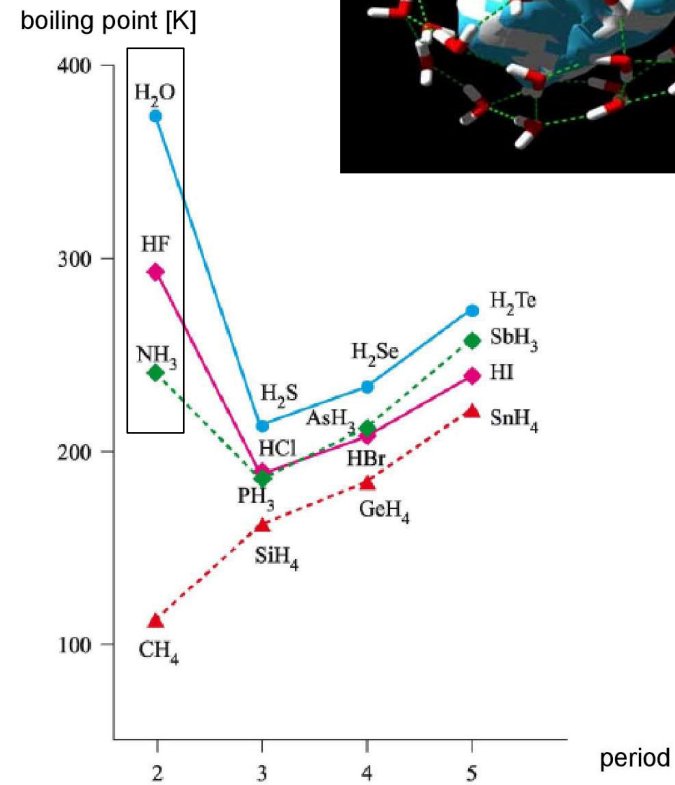
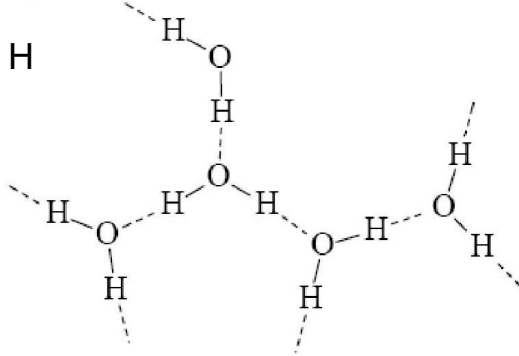


### Kriterler

- **IR** X-H Gerilim rekansında kırmızıya kayma (Dalga boyunun artması) ve IR absorpsiyonun artması
  - Karakteristik olarak **NMR**'da H için proton kabuğunun ortadan kalkması ve nükleer Overhauser gelişmeleri şeklinde görülür.
  - Deneysel olarak gözlemlenebilmesi için Hidrojen bağının Gibbs oluşum enerjisi, sistemin termal enerjiden büyük olmalıdır.
  - X-H'nin **pK<sub>a</sub>** ve Y-Z'nin **pK<sub>b</sub>** değerleri Hidrojen bağının enerjisiyle korelasyon gösterirler.
  - Hidrojen bağları proton transfer reaksiyonlarına katılır.  $X-H \cdots Y \longrightarrow X \cdots H-Y$
- Bu tür reaksiyonlarda kısmen aktive edilmiş prekürsörler olarak ele alınabilirler.
- Hidrojen bağı ağı yönelimli özellikler gösterir ve kristal yapılarının paketlenme modlarını etkiler.
  - Hidrojen bağlarında donör ile akseptör arasındaki yük transfer ölçüsü etkileşme enerjisi ile güçlü korelasyon göstermektedir. Bu özellikten rasyonel ilaç tasarımında sıklıkla faydalanılmaktadır.

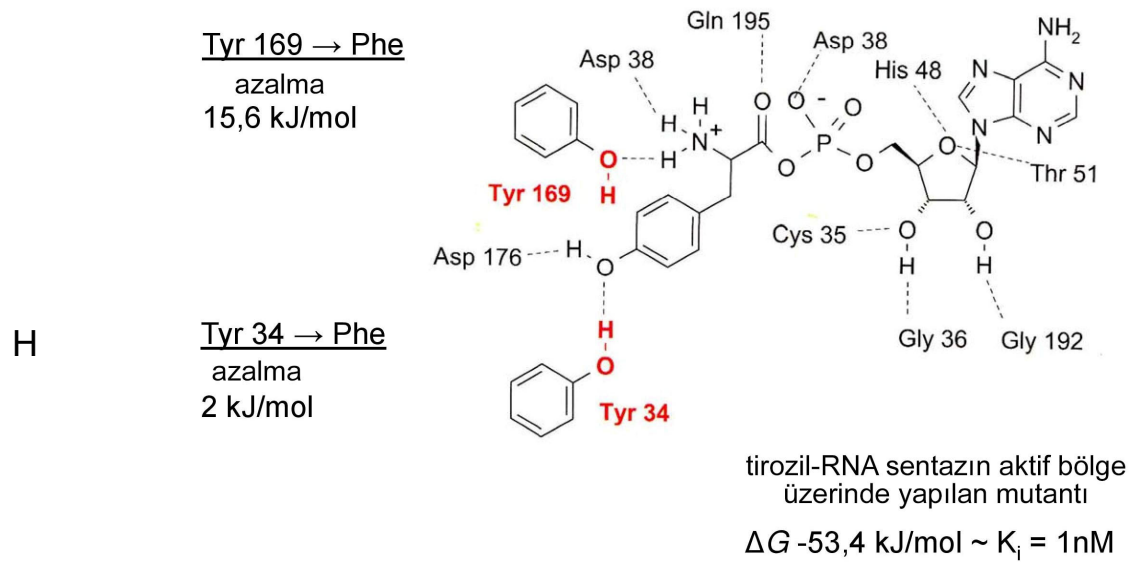
## Hidrojen Bağları – Kaynama Noktası

|                  | Fp.  | Kp.  |
|------------------|------|------|
| CH <sub>4</sub>  | -184 | -164 |
| SiH <sub>4</sub> | -184 | -111 |
| NH <sub>3</sub>  | -78  | -33  |
| PH <sub>3</sub>  | -134 | -88  |
| H <sub>2</sub> O | 0    | 100  |
| H <sub>2</sub> S | -86  | -60  |



## Hidrojen Bağları – Bağlanmaya Katkı

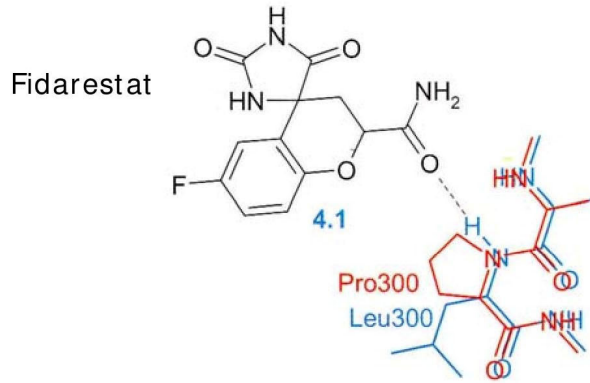
Hidrojen bağları serbest bağlanma enerjisi üzerinde farklı düzeyde katkı gösterirler.



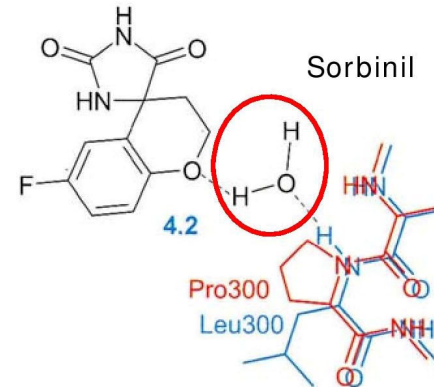
Klebe, Wirkstoffdesign  
Fersht, Nature, 314, 235

## Hidrojen Bağları – Bağlanmaya Katkı

Hidrojen bağları serbest bağlanma enerjisi üzerinde farklı düzeyde katkı gösterirler.



$$\begin{aligned}\Delta\Delta G: & 7,8 \text{ kJ/mol} \\ \Delta\Delta H: & 6,9 \text{ kJ/mol} \\ -T\Delta\Delta S: & 0,9 \text{ kJ/mol}\end{aligned}$$

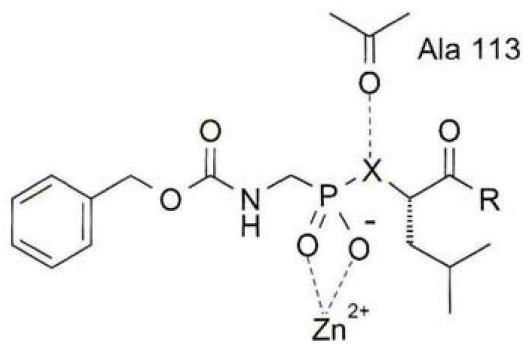


$$\begin{aligned}\Delta\Delta G: & -0,8 \text{ kJ/mol} \\ \Delta\Delta H: & 5,1 \text{ kJ/mol} \leftarrow \text{H-bond} \\ -T\Delta\Delta S: & -5,9 \text{ kJ/mol} \leftarrow \text{H}_2\text{O}\end{aligned}$$

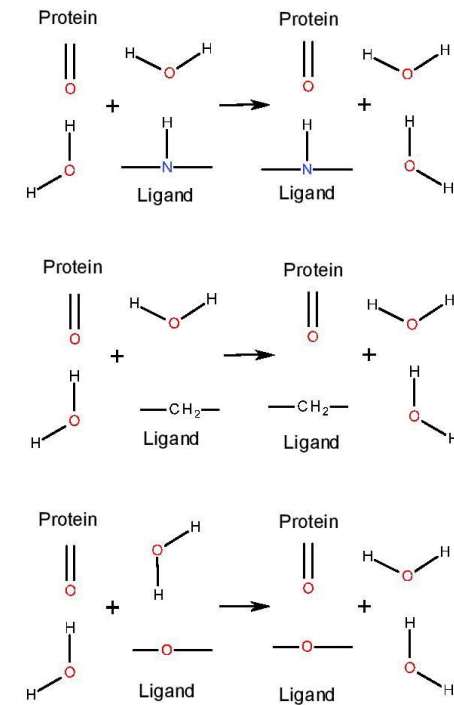
Aldoz redüktazın protein mutantlarının kıyaslaması

## Hidrojen Bağları – Bağlanmaya Katkı

Hidrojen bağları serbest bağlanma enerjisi üzerinde farklı düzeyde katkı gösterirler.



| R      | $K_i$ in $\mu\text{M}$ |     |                    |
|--------|------------------------|-----|--------------------|
|        | X= -NH-                | -O- | -CH <sub>2</sub> - |
| OH     | 0,76                   | 660 | 1,4                |
| Gly-OH | 0,27                   | 230 | 0,3                |
| Phe-OH | 0,08                   | 53  | 0,07               |
| Ala-OH | 0,02                   | 13  | 0,02               |
| Leu-OH | 0,01                   | 9   | 0,01               |

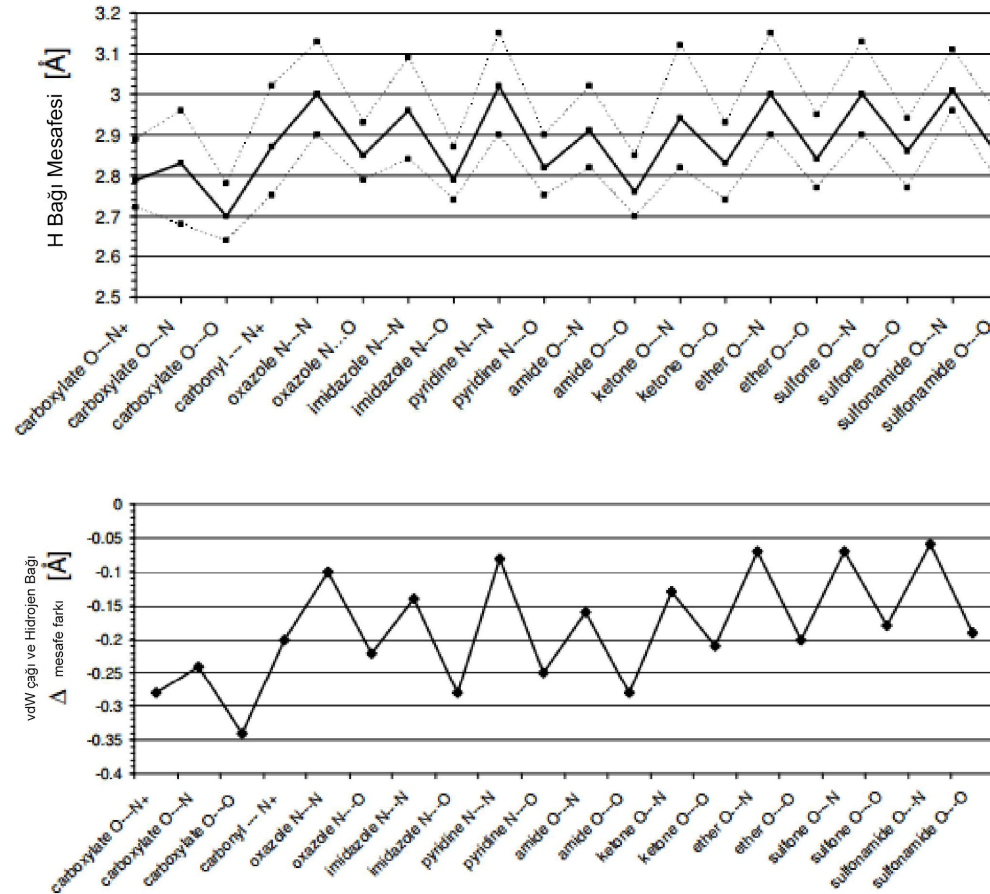


termolizin inhibitörlerinin kıyaslaması

## Hidrojen Bağları – Moleküler Tasarım

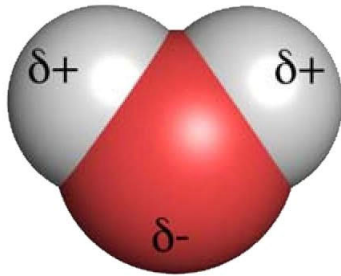
- **Afiniteye katkı konak ve konuk içeriğiyle doğrudan ilişkili**
- Hidrojen bağları her zaman bağlanma yöresine spesifikliğı sağlamakta etkilidirler ancak her zaman serbest enerji değişimi için aynı katkıyı sağlayamayabilirler. (Desolvasyon)
- **Moleküler tasarımda temel soru** – Hangi donör ve akseptörlerle etkileşim yapılmalıdır?’dır.
- Enerji ile ilgili sonuçlara bakıldığında H bağ donörünün aktif bölgeye girişı sonucu meydana gelen değişim H bağ akseptörünün bölgeye girişı sonucu meydana gelen değişime göre çok daha keskindir.
- Bir  $\text{H}-\text{OH}$  grubunun hidrofobik bir aktif bölgeye bağlanması için dışarıdan alınması gereken enerji. **4,3-5,3 kcal/mol** (desolvasyon etkisi)
- Protein iskeletindeki bir hidrojen bağının kaldırılması serbest enerjide çok küçük bir kayba neden olur.

## Hidrojen Bağları

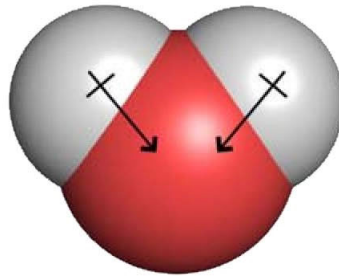




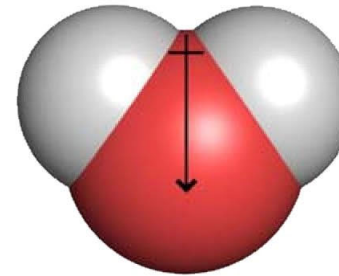
## Dipol Etkileşmeler



Su



Bağ dipolleri

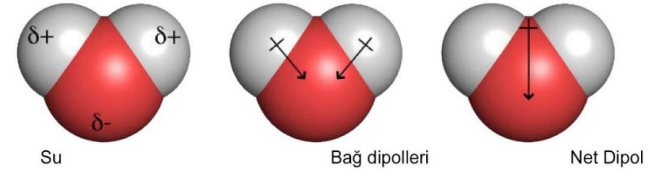


Net Dipol

- Dipol - Dipol Etkileşmeleri (Keesom Kuvveti)
- Dipol - İndüklenmiş Dipol Etkileşmeleri (Debye Kuvveti)
- Dipol - Yük Etkileşmeleri
- Değişken Dipol Etkileşmeler (Dağıtıcı Etkileşme, London Kuvveti)

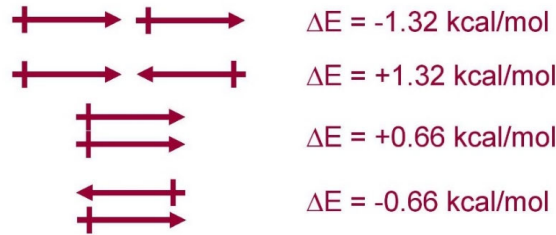
[www.olgac.net](http://www.olgac.net)

## Dipol Etkileşmeler



### • Dipol - Dipol Etkileşmeleri (Keesom Kuvveti)

İki dipol arası etkileşim enerjisi + veya – olabilir. Coulomb Kanunu ile hesaplanabilir.  
1 Debye'lik iki dipolün etkileşim enerjileri aşağıda verilmiştir. [  $r = 5 \text{ Å}$ ,  $\epsilon = 4$  ], fall off  $1/r^3$



### • Dipol - İndüklenmiş Dipol Etkileşmeleri (Debye Kuvveti)

Kalıcı dipole sahip bir molekül, yakınındaki ikinci bir molekülde başka bir dipolü indükleyebilir.

#### Etkileşimin gücü

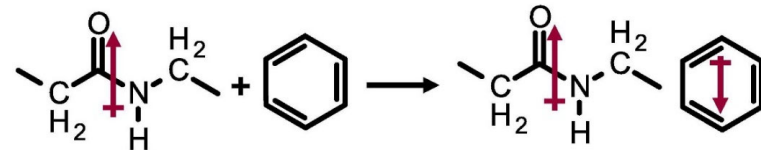
-İlk molekülün dipol momentine

-İkinci molekülün polarlaşabilmesine bağlıdır.

$\pi$  elektronu bulunan moleküller (Benzen, Fenil alanin) daha polarlanabilir.

Her zaman etkileyici, 0,5 kcal/mol.  $1/r^4$

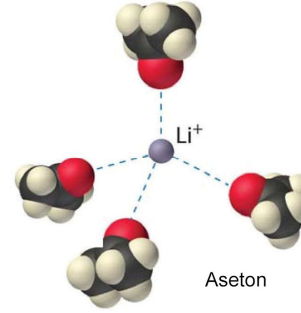
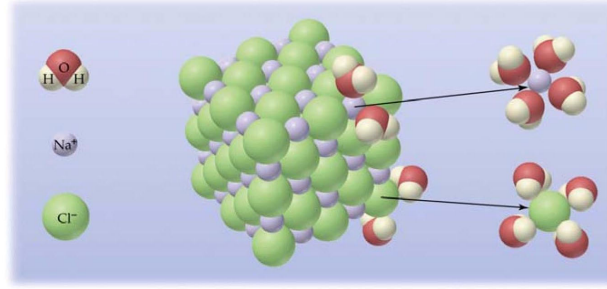
[www.olgac.net](http://www.olgac.net)



## Dipol Etkileşmeler

- **Dipol - Yük Etkileşmeleri**

Kalıcı dipolü olan bir molekül yüklü atomlarla etkileşebilir.  
Ör.  $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ , Suda iyi çözünür



- **Değişken Dipol Etkileşmeler (Dağıtıcı Etkileşme, London Kuvveti)**

Değişken/titreşen dipollere sahip moleküllerde görülür. Bu tür moleküller yakınlaştıklarında Çiftlenirler

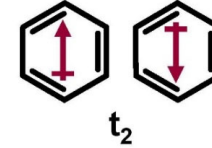
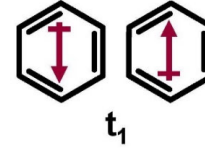
**Bu bağın gücü**, moleküllerin polarlanabilme gücü ile ilişkilidir.

Pekçok polar ve nonpolar bileşikte görülebilir.

Enerji değişimine katkısı çok düşüktür. 0,05 kcal/mol

Ancak aynı molekülde birden fazla kez bulunabileceğinden göz ardı edilmemesi gerekir.

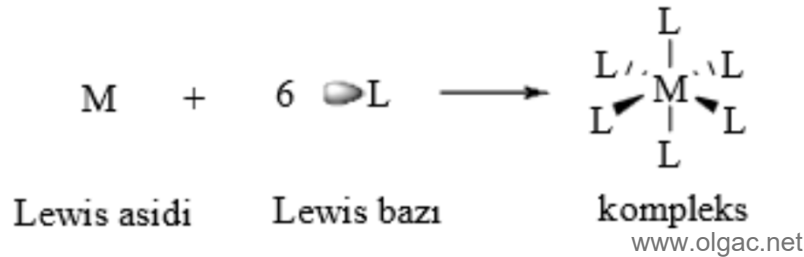
$1/r^6$



## Metal Kompleksleşmesi

Bir merkezi atomun (pozitif yüklü bir geçiş elementi), ligand ile koordine edilmesiyle oluşan bileşiğe **kompleks** denir.

Koordinasyon bileşiği oluşum reaksiyonu, ortaklaşa kullanmak üzere merkez atomun elektron çifti alıcı, ligandların ise elektron çifti verici oldukları dikkate alınırsa, bir Lewis asit-baz reaksiyonu Gibi düşünülebilir.



- transition metals, e.g.  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+} \rightarrow$  d-orbitals

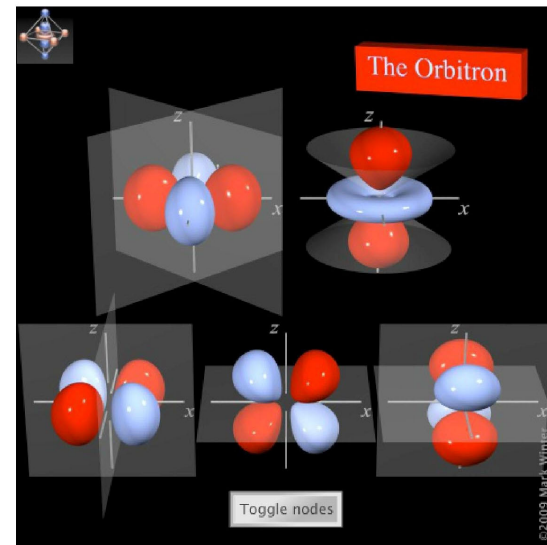
**d Block and f Block Elements**

| Period | 1A (1) | 2A (2) | TRANSITION ELEMENTS d block |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 3A (13) | 4A (14) | 5A (15) | 6A (16) | 7A (17) | 8A (18) |
|--------|--------|--------|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1      | H      | He     |                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |         |         |         |         |         |         |
| 2      | Li     | Be     |                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    | B       | C       | N       | O       | F       | Ne      |
| 3      | Na     | Mg     |                             |    |    |    |    |    |    |    |    |    | Al      | Si      | P       | S       | Cl      | Ar      |
| 4      | K      | Ca     | Sc                          | Ti | V  | Cr | Mn | Fe | Co | Ni | Cu | Zn | Ga      | Ge      | As      | Se      | Br      | Kr      |
| 5      | Rb     | Sr     | Y                           | Zr | Nb | Mo | Tc | Ru | Rh | Pd | Ag | Cd | In      | Sn      | Sb      | Te      | I       | Xe      |
| 6      | Cs     | Ba     | La                          | Hf | Ta | W  | Re | Os | Ir | Pt | Au | Hg | Tl      | Pb      | Bi      | Po      | At      | Rn      |
| 7      | Fr     | Ra     | Ac                          | Rf | Db | Sg | Bh | Hs | Mt |    |    |    |         |         |         |         |         |         |

**INNER TRANSITION ELEMENTS f block**

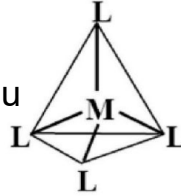
|       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |        |        |        |        |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 58 Ce | 59 Pr | 60 Nd | 61 Pm | 62 Sm | 63 Eu | 64 Gd | 65 Tb | 66 Dy | 67 Ho | 68 Er  | 69 Tm  | 70 Yb  | 71 Lu  |
| 90 Th | 91 Pa | 92 U  | 93 Np | 94 Pu | 95 Am | 96 Cm | 97 Bk | 98 Cf | 99 Es | 100 Fm | 101 Md | 102 No | 103 Lr |

d block elements  
f block elements  
Periodic table  
Transition elements  
Inner transition elements

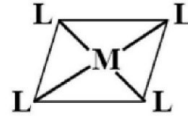


## Metal Kompleksleşmesi Koordinasyon Geometrileri

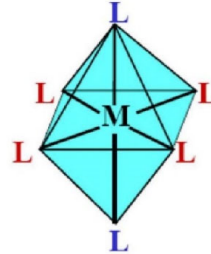
- Tetrahedral Koordinasyon
- $D^7/d^{10}$  elektron konfigürasyonu
- Ör.  $Zn^{+2}$



- Kuadratik Düzlemsel Koordinasyon
- $D^8$  elektron konfigürasyonu
- Ör.  $Pt^{+2}$



- Oktahedral Koordinasyon
- Sık Görülür.
- Ör.  $Fe^{+3}$



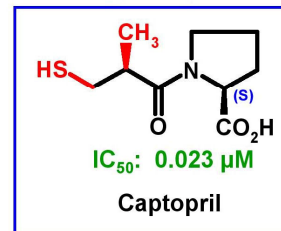
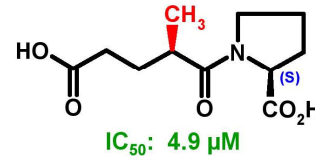
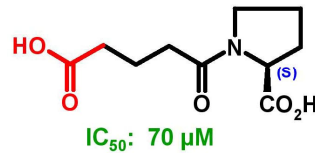
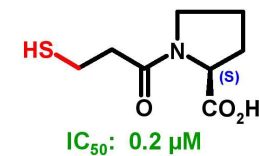
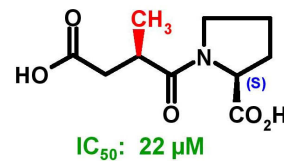
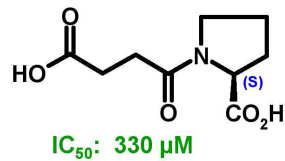
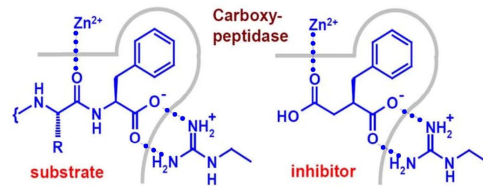
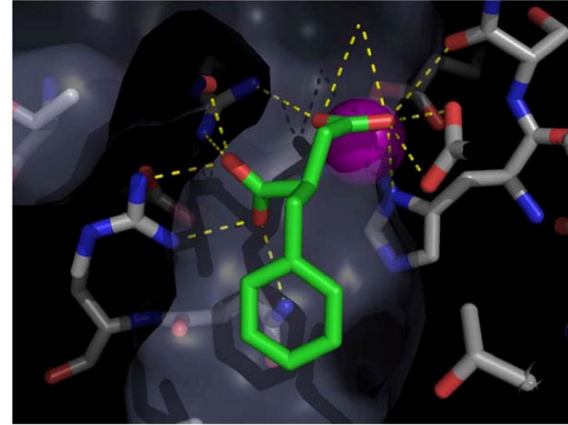
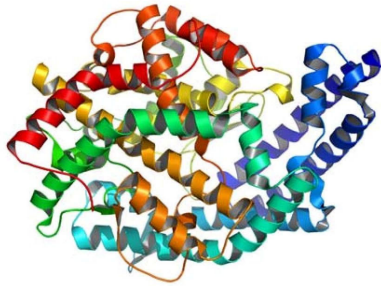
Pearson / HSAB Konsepti

Metal Atomu ve Ligandların Sınıflandırılması

|         | Bazlar                                                                                                                                                                              | Asitler                                                                                                                                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sıkı    | $NH_3, R-NH_2, N_2H_4, H_2O, OH^-, O^{2-}, R-OH, RO^-, R_2O, CO_3^{2-}, R-COO^-, NO_3^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-}, ClO_4^-, F^-, Cl^-$<br><b>Elektronların Polarlanabilirliği Düşük</b> | $H^+, Li^+, Na^+, K^+, Ba^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ti^{4+}, Zr^{4+}, VO^{3+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Mn^{2+}, Mn^{4+}, Mn^{7+}, Fe^{3+}, Co^{3+}, Al^{3+}, Ga^{3+}, In^{3+}$<br><b>Güçlü Polarlaşma</b> |
| orta    | $N^{3-}, N_2, Ph-NH_2, NO_2^-, Br^-, C_5H_5N, SO_3^{2-}$                                                                                                                            | $Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Rh^{3+}, Ir^{3+}, Ru^{3+}, Sn^{2+}, Pb^{2+}$                                                                                                                 |
| yumuşak | $H^-, R^-, CN^-, CO, SCN^-, R_3P, R_2S, RS^-, S_2O_3^{2-}, I^-$<br><b>Elektronların Polarlanabilirliği Yüksek</b>                                                                   | $Pd^{2+}, Pt^{2+}, Cu^+, Ag^+, Hg^+, Hg^{2+}, Tl^+, Me^0$<br><b>Zayıf Polarlaşma</b>                                                                                                                       |

## Metal Kompleksleşmesi

- Karboksipeptidaza benzerlikten yola çıkarak
  - ACE inhibitörlerinin geliştirilmesi

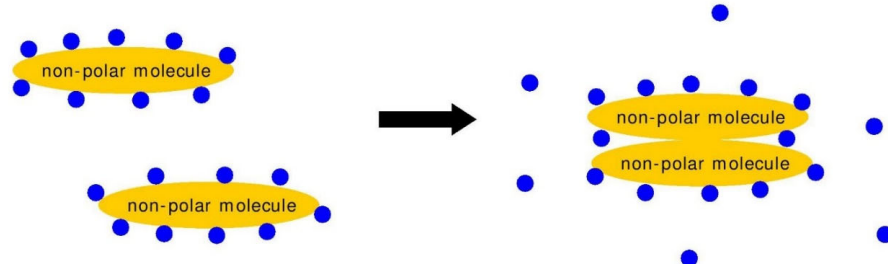
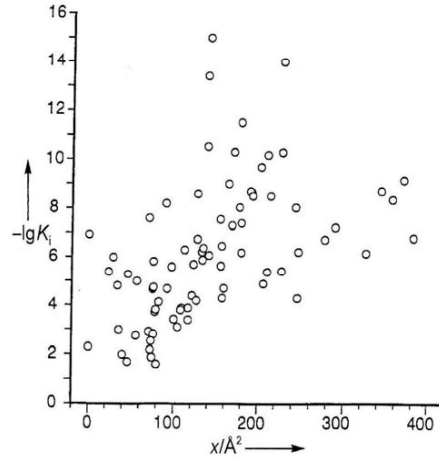


www.olgac.net

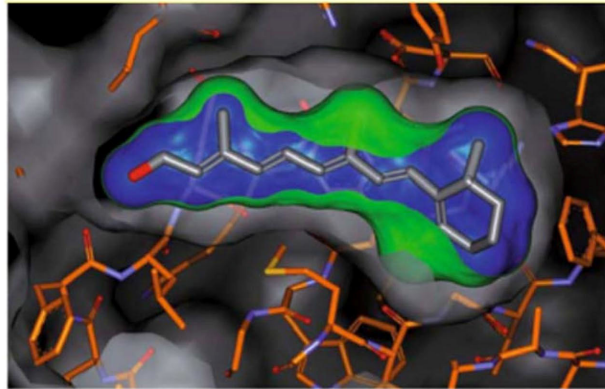
## Hidrofofik Etki

- Sudaki nonpolar moleküller «Su Kafesi»
- İki nonpolar molekülün etkileşebilmesi için bu istenmeyen su moleküllerinin uzaklaştırılması gerekir.

- lipofilik yüzeydeki tahmini oranı
- $\sim 50$  to  $200$  J/mol her  $\text{\AA}^2$



## Hidrofofik Etki



- lipofilik yüzeydeki tahmini oranı
- ~ 50 to 200 J/mol her Å<sup>2</sup>

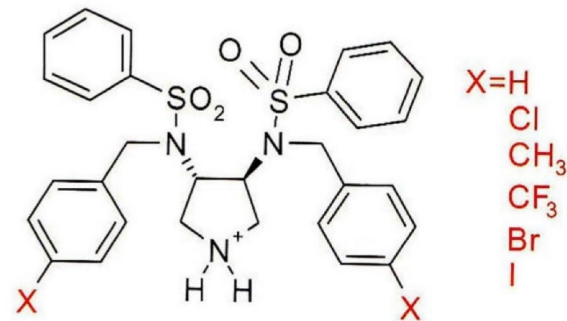
$$K_i = 190 \text{ nM}$$

$$\Delta G = -39,8 \text{ kJ/mol}$$

$$\text{lipo. Oberfl.} = 250 \text{ Å}^2$$

$$\Rightarrow -159 \text{ J/mol pro Å}^2$$

## Retinol / retinol bağlayıcı protein



$$-65 \text{ J/mol/ Å}^2$$

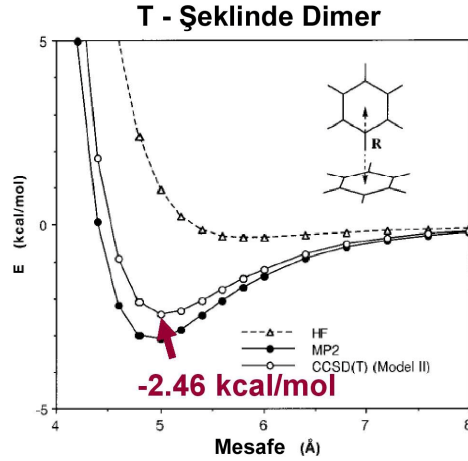
## HIV proteaz inhibitör



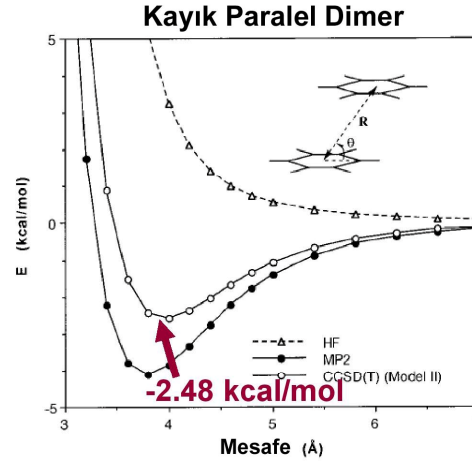
## $\pi$ - $\pi$ Etkileşimleri

Aromatik halkalar elektrostatik ve dağıtıcı etkileşimlerin kombinasyonu ile etkileşebilirler.

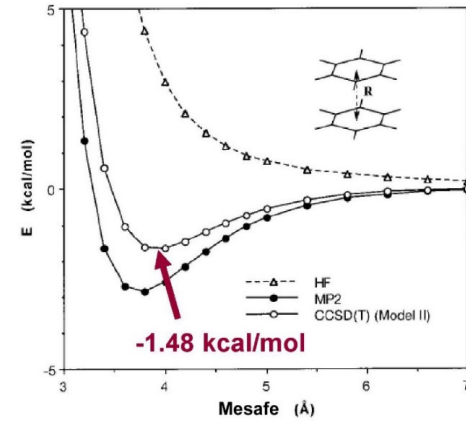
Etkileşim önemli ölçüde oryantasyon bağımlıdır. (Paralel veya T şeklinde)



Neredeyse eş enerjili.  
Deneyel verilerle bağdaşır.



Tsuzuki *et al.* JACS 124, 104 (2001)  
Grover *et al.* J. Phys. Chem. 91, 3233 (1987)



### Genel Gözlemler / Eğilimler

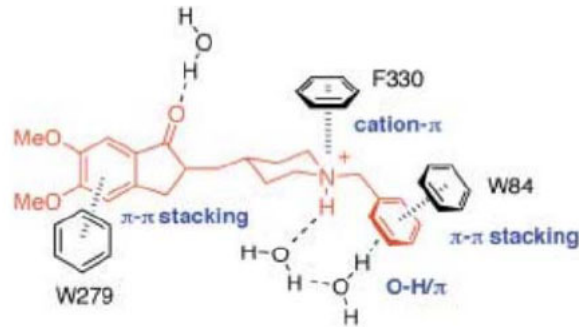
Halkanın duruşu elektronca fakir ve elektronca zengin halkalar arasında yük transferindendir.

Elektronca fakir halka zengin olana yönelir.

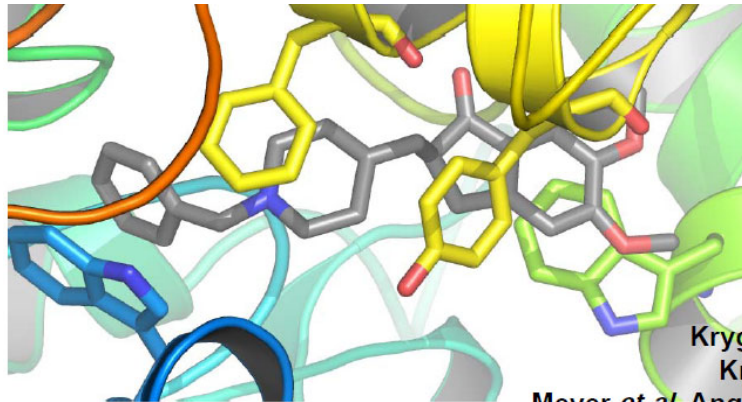
$\pi$  etkileşimleri yüklü ve dipol moleküler ile de gerçekleşir.

www.olgac.net

## π - π Etkileşmeleri

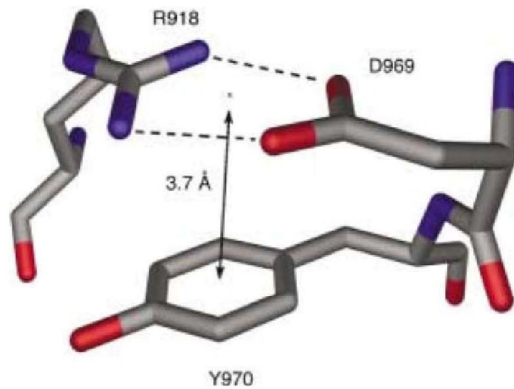


Asetilkolinesteraz aktif bölgesi içerisinde  
(Anti Alzheimer ilaç) E2020'nin bağlanma  
Modu (1EVE)

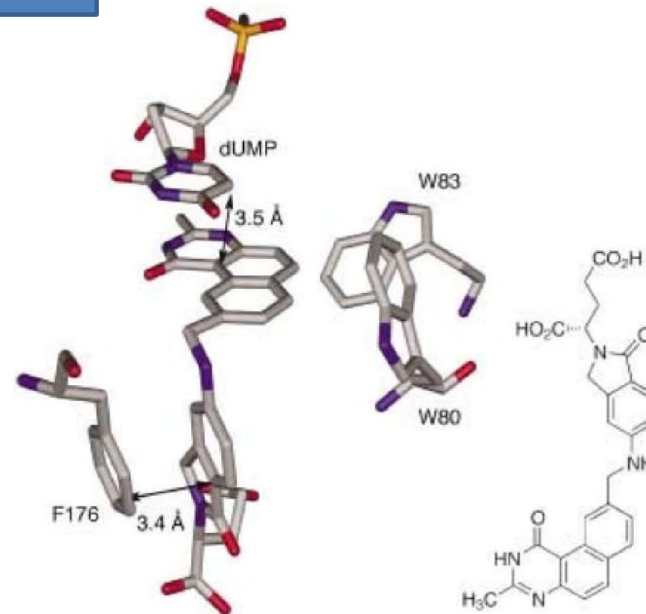


Kryger *et al.*, J. Physiol. 92, 191 (1998)  
Kryger *et al.*, Structure 7, 297 (1999)  
Meyer *et al.* Angew. Chem. Int. Ed., 42, 1210 (2003)  
[www.olgac.net](http://www.olgac.net)

## π - π Etkileşmeleri



1GKK



1TSD

Weichsel *et al.* Nat. Struct. Biol. 2, 1095 (1995)  
 Prates *et al.* Structure 9, 1183 (2001)  
 Meyer *et al.* Angew. Chem. Int. Ed., 42, 1210 (2003)

## CH - $\pi$ Etkileşimleri

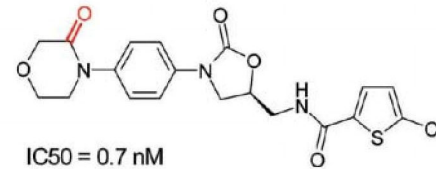
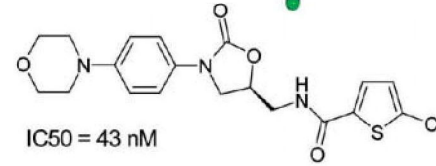
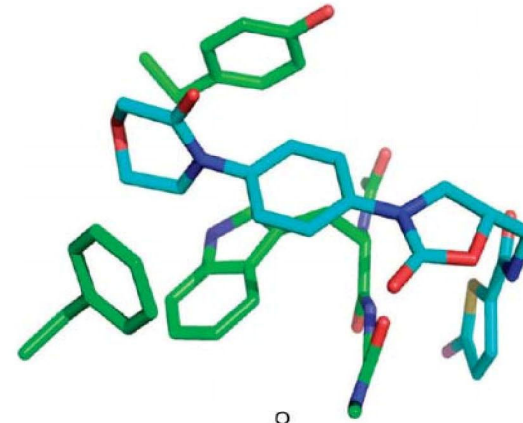
Moleküler modelleme teknikleriyle aydınlatılması  
mümkün olan aromatik aromatik yaklaşımı sonrası  
alifatik aromatik

Etkileşimlerin gerçekleştiğini ve sistemin serbest  
Enerjisinin düşürülmesinde etkili olduğu görülmüştür.

Karbonilin morfolin halkasındaki N'un yanında yapıya  
Katılmasıyla 60 kat düşük  $IC_{50}$  değeri elde edilmiştir.

Rivaroxaban

(2W26)



Roehrig *et al.* J. Med. Chem. 48, 5900 (2005)

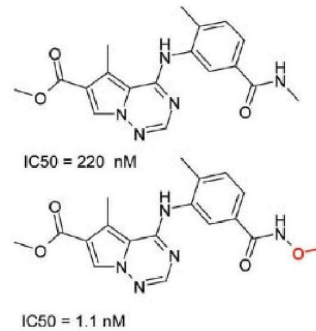
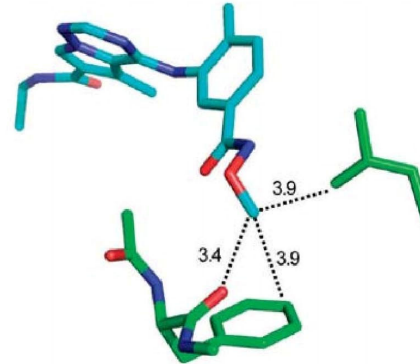
Bissantz *et al.* J. Med. Chem. 53, 5061 (2010)

## CH - $\pi$ Etkileşmeleri

### Görülen Etkileşmeler

CH – Karbonil

CH –  $\pi$



Hynes *et al.*, J. Med. Chem. 51, 4 (2008)

Bissantz *et al.* J. Med. Chem. 53, 5061 (2010)

Metil grubunun aktiviteye 200 katlık katkısı

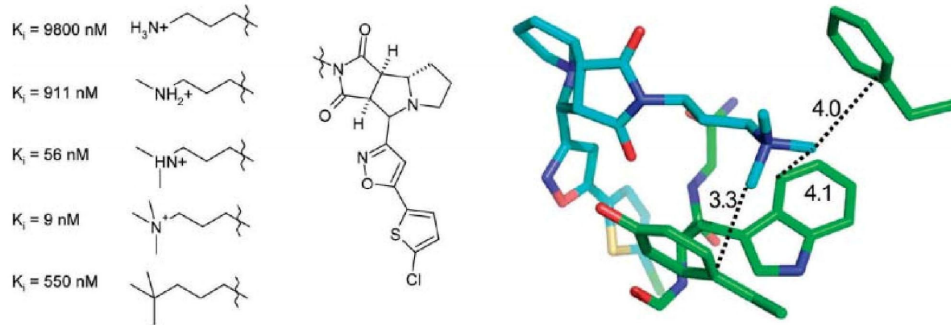
P38 MAP Kinaz  
www.olgac.net  
(2RG5)

## Katyon - $\pi$ Etkileşmeleri

**Katyon ...  $\pi$  Etkileşmelerine protein yapılarında sıklıkla rastlanılmaktadır.**

Genellikle **Arjinin** amino asiti bu etkileşimi göstermeye meyillidir.

Serbest enerji değişimine katkısı **(-0,8 - ,0,5 kcal/mol)**



Salonen *et al.*, Angew. Chem., Int. Ed. 48, 811 (2009)

Bissantz *et al.*, J. Med. Chem. 53, 5061 (2010)

## Katyon - $\pi$ Etkileşmeleri

Alkylammonium ions and aromatic rings

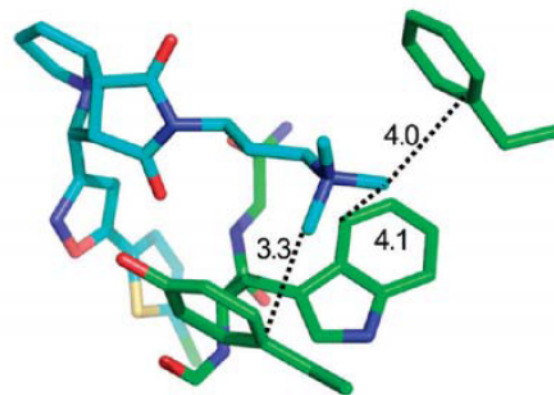
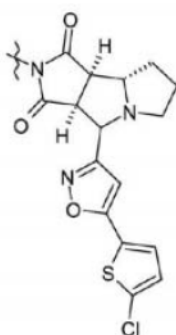
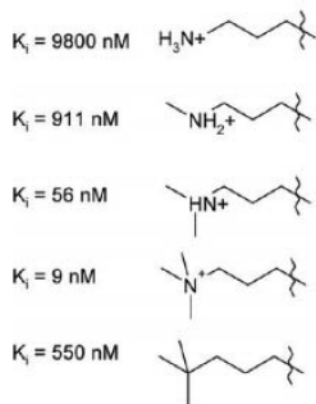
→ special class of alkyl-aryl interaction.

A (formally) positively charged nitrogen is a particularly strong electronegative substituent → strongly attractive interaction!

In medicinal chemistry: rarely permanently charged quaternary ions!

(→ at least one proton on the nitrogen atom)

→ but: desolvation cost of ammonium NH groups by far outweigh the energy gain of a direct  $\text{NH} \cdots \pi$  interaction

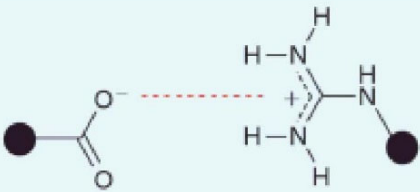
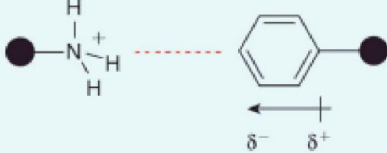
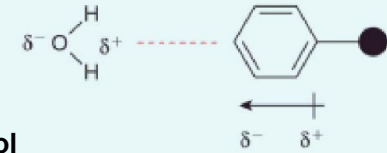
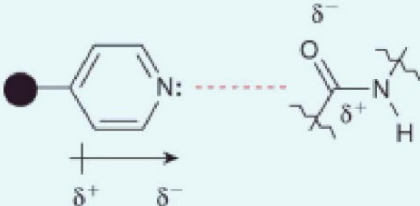
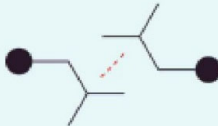


Salonen *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.* 48, 811 (2009)

Bissantz *et al.*, *J. Med. Chem.* 53, 5061 (2010)

[www.olgac.net](http://www.olgac.net)

## Özet Olarak

|                                                |                                                                                     |                                               |                                                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| $\Delta G$ of $-20$ to $-40$ kJ/mol<br>$1/r$   |   | $\Delta G$ of $-2$ to $-10$ kJ/mol<br>$1/r^4$ |    |
| <b>İyon İyon</b>                               |                                                                                     | <b>Yük İndüklenmiş Dipol</b>                  |                                                                                       |
| $\Delta G$ of $-12$ to $-20$ kJ/mol<br>$1/r^2$ |   | $\Delta G$ of $-2$ kJ/mol<br>$1/r^6$          |    |
| <b>İyon Dipol</b>                              |                                                                                     | <b>Dipol İndüklenmiş Dipol</b>                |                                                                                       |
| $\Delta G$ of $-4$ to $-12$ kJ/mol<br>$1/r^3$  |  | $\Delta G$ of $-2$ to $-4$ kJ/mol<br>$1/r^6$  |    |
| <b>Dipol Dipol</b>                             |                                                                                     | <b>Dispersiyon</b>                            |                                                                                       |
|                                                |                                                                                     | $\Delta G$ of $-4$ to $-30$ kJ/mol            |  |
|                                                |                                                                                     | <b>H Bağı</b>                                 |                                                                                       |