

Karışım Yöntemi

Bir modifiye Free-Wilson metodu olan Fujita-Ban modeli analizler ile Hansch modeli analizler arasındaki ilişkilerin matematiksel olarak tanımlanması üzerine, her iki modelin biraraya getirelerek kullanıldığı kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz çalışmalarına karışım (mixed) yöntemi adı verilmiştir [7, 9, 24].

Bu yöntemde, Fujita-Ban modeli çözümlenmeyi belirten eşitlik ile Hansch modeli denklemleri gösteren eşitlikler arasındaki ilişkilerden yararlanılarak, üç değişik kalıpta toparlanan matematiksel çözümler üretilmiştir. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde kullanılan bu karışım yöntemi çözümlenmeleri içeren kalıplar sırası ile şunlardır [7] ;

Kalıp I :

Karışım yöntemin uygulandığı ilk kalıpta, eşitlik 9/3'de yer alan Hansch'ın parabolik terimi ($k_1\pi^2$) ile eşitlik 9/4'de Fujita-Ban modelindeki yapısal parametreleri tanımlayan doğrusal (lineer) kısım ($\sum a_j x_j + \mu_H$) biraraya getirelerek eşitlik 9/21'de verilen karışım modeli hazırlanmış olur.

$$\log 1/C = k\pi^2 + \sum a_j x_j + \mu_H$$

9/21

Eşitlik 9/21'de verilen karışım modeli, Fujita-Ban denkleminde parabolik nitelikli fizikokimyasal parametrenin ilave edilmesi ile ortaya çıkarılmıştır. Eğer analizlenen serinin biyolojik etkisi nonlineer nitelikli lipofilik özelliklere bağımlı ise yapısal parametrelerin yanısıra bu şekilde bir etkileşim teriminin de yer aldığı denklem ile kantitatif yapı-etki ilişkileri çözümlenmeye çalışılır.

Kalıp II :

Karışım yönteminde kullanılan diğer bir kalıp da, Fujita-Ban modelinde yer alan yapısal parametreleri belirten kısım ($\sum a_j x_j$) ile Hansch modelindeki fizikokimyasal parametreleri tanımlayan kısmın ($\sum k_j \phi_j$) kombinasyonu sonucu oluşturulan ve eşitlik 9/22'de verilen doğrusal (lineer) denklemdir.

$$\log 1/C = \sum_i a_j x_j + \sum_j k_j \phi_j + k_0$$

9/22

Bu eşitlikte yer alan Fujita-Ban modeli yapısal parametreler analizlenen serideki molekülün X konumundaki süstitüentleri tanımlarken, Hansch modelini içeren lineer nitelikli fizikokimyasal parametreler ise molekülün Y konumunda bulunan süstitüentler için kullanılarak, molekülde yer alan iki değişik konumun birarada kantitatif yapı-etki ilişkileri çözümlenmeye çalışılır.

Kalıp III :

Karışım yönteminde kullanılan son kalıp ise, ilk iki karışım yönteminde kullanılan eşitliklerin biraraya getirildiği bir sistemi içerir.

Eşitlik 9/23 ile gösterilen bu karışım kalıbında, Fujita-Ban modeli ($\sum a_j x_j$) yapısal parametreler ile, Hansch modeli doğrusal ($\sum k_j \phi_j$) ve parabolik nitelikteki (π^2) fizikokimyasal parametreler birarada bulunur.

$$\log 1/C = k\pi^2 + \sum a_j x_j + \sum k_j \phi_j + k_0$$

9/23

Bu karışım yöntemini gösteren eşitlikte, yapısal parametreler molekülün X konumundaki sübstitüentleri, doğrusal nitelikli fizikokimyasal parametreler ise Y konumunda bulunan sübstitüentleri tanımlar. Bunlara ilave olarak, biyolojik aktivite üzerinde rol oynadığı düşünülen parabolik nitelikteki fizikokimyasal parametrenin de analizde yer alması sağlanır. Bu eşitlikte yer alan parabolik nitelikli fizikokimyasal parametre X ve Y konumlarında yer alan sübstitüentlerin toplam değerlerini taşıyıcı durumda kullanılır (Örneğin, π^2 teriminde yer alan π nin değeri $\pi_X + \pi_Y$ olacak şekilde hesaplanmalıdır).

Karışım yöntemi olarak tanımlanan analizlerde kullanılan bu eşitlikler, ilk bakışta biraz sofistike denklemler gibi görünselerde, gerçekte Fujita-Ban ve Hansch modeli analiz denklemlerinin değişik parçalarını biraraya toplayan basit kombinasyonlardır. Bu şekilde hazırlanan karışım yöntemi analiz denklemleri, gerek Hansch gerekse de Fujita-Ban modelinin tek başlarına yetersiz kaldıkları durumlarda kullanılarak, kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümlene olanağı sağlarlar.

Örneğin, parabolik nitelikli lipofilik özelliklerin aktiviteyi korele ettiği durumlarda, Fujita-Ban modelinin tek başına kullanılması olumlu sonuçlar üretemeyeceğinden, eşitlik 9/21 ve 9/23'de yer alan nonlineer nitelikli π^2 teriminin bu yapısal parametrelerle birlikte kullanıldığı karışım yöntem analiz denklemleri bu problemin aşılmasını sağlayarak, yapısal parametrelerin de bu tür analizlerde kullanılmasına olanak tanırlar.

Başka bir örnekte ise, eğer molekül üzerinde herhangi bir konum diğer konumlardaki çeşitlemelerle karşılaştırıldığında, Hansch analizini uygulamak için yeterli sayı ve karakterde sübstitüent taşıyamıyorsa, eşitlik 9/22 ve 9/23'de gösterilmiş olan karışım yöntemi analiz denklemlerinden birisi kullanılarak problemin çözümü sağlanır.

Karışım yönteminin uygulandığı analizlerde, molekülün taşıdığı aromatik sübstitüentlerin Hansch modelinde kullanılan fizikokimyasal parametrelerle, düz zincirde bulunan çeşitlemelerin ise yapısal parametreler aracılığı ile çözümlenmesi daha doğru olacaktır.