

**BAZI İLAÇLARIN YAPISINDA BULUNAN
BİYOLOJİK AKTİF PİRAZOLİN TÜREVLERİNDE
KUANTUM KİMYASAL ÇALIŞMALAR**

**BAHAR MUT
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
TEMMUZ 2006**

**QUANTUM CHEMICAL STUDIES
ON SOME BIOLOGICALLY ACTIVE
DRUG PRECURSOR
PYRAZOLINE DERIVATIVES**

BAHAR MUT

MSc Thesis

Department of Chemistry

July 2006

BAZI İLAÇLARIN YAPISINDA BULUNAN
BİYOLOJİK AKTİF PİRAZOLİN TÜREVLERİNDE
KUANTUM KİMYASAL ÇALIŞMALAR

BAHAR MUT

OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ YÖNETMELİĞİ UYARINCA
KİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA DALINDA
YÜKSEK LİSANS TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR.

DANIŞMAN : Yrd.Doç. Dr. Temir Ali DEMİR

TEMMUZ 2006

Bahar Mut' un YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Bazı ilaçların yapısında bulunan biyolojik aktif pirazolin türevlerinde kuantum kimyasal çalışmalar” başlıklı bu çalışma jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

.././2006

Üye: Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Üye: Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER

Üye: Yrd. Doç. Dr. Temir Ali Demir (Danışman)

Fen Bilimleri Yönetim Kurulu'nungün vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada bazı ilaçların yapısında bulunan biyolojik aktif pirazolin türevleri fizikokimyasal özellikleri semiempirik yöntemlerle hesaplandı.

Elde edilen bu fizikokimyasal veriler kullanılarak , AM1, PM3 ve PM5 yöntemleri için, bağıl kararlılıkları (RS) ve tautomerik denge sabitleri (K_T) hesaplandı.

Literatürde bulunan K_T değerlerine karşılık Mopac2002 (AM1, PM3, PM5) yarı deneysel yöntemleriyle elde edilen değerler için grafikler çizilip hangi metodun daha iyi sonuç vereceği araştırıldı.

SUMMARY

In this work physicochemical properties of some biologically active drug precursor pyrazoline derivatives were computed by using semiempirical methods.

Relative stabilities (RS) and tautomeric equilibrium constants for AM1, PM3 and PM5 methods were founded by using the obtained this physicochemical results.

Instead of to the experimental K_T values collected from literature and it was investigation which methods is better when the graphic is occurred with the values K_T obtained Mopac2002 (AM1, PM3, PM5) half-experimental methods.

TEŞEKKÜR

“Bazı ilaçların yapısında bulunan biyolojik aktif pirazolin türevlerinde kuantum kimyasal alıŐmalar” konulu alıŐma, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitsnde Yrd.Do.Dr.Temir Ali DEMİR’in danıŐmanlıėında yrtlmŐtir.

ÇalıŐmalarım süresince büyük ilgi ve desteğini gördüğüm yapıcı eleŐtirileri ve tecrübeleri ile beni yönlendiren danışman hocam sayın Yrd.Doç.Dr.Temir Ali DEMİR’e, herŐey için sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

ÇalıŐmalarım süresince beni yönlendiren hocam sayın Prof.Dr.Cemil ÖĞRETİR’e, ne kadar teşekkür etsem azdır.

Bu çalışmada bana ilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım sayın Yrd.Doç.Dr.Erol AÇIKKALP’e ve sayın ArŐ. Gör. Taner ARSLAN’a çok teşekkür ederim.

Bahar MUT

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1 Yarı deneysel hesaplamalarda kullanılan yöntemler.....	38
Tablo 6.2 Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan termodinamik değerleri ($\epsilon:1,00$).....	52
Tablo 6.3 Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan termodinamik değerleri ($\epsilon:78,4$).....	53
Tablo 6.4 İncelenen Pirazolin Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri ile Hesaplanan Bağlı Kararlılık (RS) Değerleri.....	54
Tablo 6.5 Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofillik değerleri.....	55
Tablo 6.6 Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofillik değerleri	56
Tablo 6.7 Çalışmada kullanılan zincir tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri.....	57
Tablo 6.8 Çalışmada kullanılan halka tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri.....	58
Tablo 6.9 Çalışmada kullanılan zincir tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri.....	59
Tablo 6.10 Çalışmada kullanılan halka tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri.....	60
Tablo 6.11 İncelenen zincir-halka tautomeri için hesaplanan dihedral açı değerleri..	62
Tablo 6.12 İncelenen Pirazolin Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri ile Hesaplanan Bağlı Kararlılık (RS) Değerleri.....	63
Tablo 6.13 İncelenen Pirazolin Türevlerinin AM1, PM3 ve PM5 Yöntemleri ile Hesaplanan Tautomerik Denge Sabiti Değerleri.....	65
Tablo 6.14 MOPAC2002 sıvı fazda AM1,PM3 ve PM5 metotları ile hesaplanan pK_T değerleri ile deneysel pK_T değerlerinin karşılaştırılması	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1 İzomerizm Türleri.....	14
Şekil 3.2 Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri.....	15
Şekil 3.3 Tautomer ve mezomerler.....	15
Şekil 3.4 Prototropik tautomerizm türleri.....	17
Şekil 3.5 Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri.....	18
Şekil 3.6 Annular ve yan zincir tautomerizmi.....	19
Şekil 3.7 Olası Tautomerik Sübstitüenler	19
Şekil 3.8 Heteroaromatik Bileşiklerde Prototropik Tautomerizm Sınıflandırılmasının Şematik gösterimi.....	20
Şekil 3.9 2-hidroksi piridin, 4-hidroksi piridin ve aloksazin N-oksit'e ait prototropi...21	
Şekil 3.10 2-hidroksi piridin, 4-hidroksi piridin ve aloksazin N-oksit'e ait prototropi.....	22
Şekil 3.11 2-hidroksi furan'ın tautomerleri arasındaki prototropi.....	22
Şekil 3.12 2-hidroksi furan'ın tautomerleri arasındaki prototropi.....	23
Şekil 3.13 N-hidroksi indollerin tautomerleri arasındaki prototropi.....	23
Şekil 3.14 Beş halkalı bileşiklerde tautomerizm.....	24
Şekil 3.15 2-hidroksi-4-piridon tautomerizmi	25
Şekil 3.16 3-sübstitüe-1-hidroksi-izokinolin-2-oksit'e ait tautomerik dengeler.....	25
Şekil 3.17 6-kloro-4-metil-2-hidroksipiridin, 6-kloro-4-metil-2-piridinon tautomerizmi.....	26
Şekil 3.18 Annular prototropi	26
Şekil 3.20 2-hidroksifuran tautomeri ile okso tautomeri arasında prototrop	27
Şekil 3.22 Pirl'ün annular tautomerler arasındaki prototropik denge.....	28
Şekil 6.1 Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik.....	67
Şekil 6.2 X ve Y karışık alındığı zaman hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

- Şekil 6.3** Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri).....68
- Şekil 6.4** Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri).....68
- Şekil 6.5** X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil).....68
- Şekil 6.6** Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT Değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)69
- Şekil 6.7** Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)69
- Şekil 6.8** X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil)69
- Şekil 6.9** Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik70
- Şekil 6.10** X ve Y karışık alındığı zaman hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafikler.....70
- Şekil 6.11** Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri).....71
- Şekil 6.12** Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri).....71

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

- Şekil 6.13** X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil).....71
- Şekil 6.14** Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri).....72
- Şekil 6.15** Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri).....72
- Şekil 6.16** X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik72
- Şekil 6.17** Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik73
- Şekil 6.18** X ve Y karışık alındığı zaman hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik.....73
- Şekil 6.19** Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri).....74
- Şekil 6.20** Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri).....74
- Şekil 6.21** X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil).....74
- Şekil 6.22** Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri).....75
- Şekil 6.23** Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)75
- Şekil 6.24** X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik.....75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Acıklama

K_T	Tautomerik Denge Sabiti
ΔH_f	Oluşum Isısı
ΔS	Entropi
E	Enerji
ΔG	Standart Gibbs Serbest Enerjisi

Kısaltmalar

RS	Relative Stabilities (Bağlı Kararlılıklar)
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap (Differansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap (Differansiyel Örtüşmenin Kısmen İhmali)
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Differansiyel Örtüşmenin İhmali)
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Differansiyel Örtüşmenin Değiştirerek İhmali)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En yüksek dolu moleküler orbital)
LUMO	Lowest unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Boş Moleküler Orbital)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	I
SUMMARY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pirazolin Halkasının Biyolojik Önemi.....	3
3.TAUTOMERİZM VE İZOMERİZM HAKKINDA GENEL BİLGİLER	14
3.1.Prototropik Tautomerizm.....	16
3.2.Heteroatomik Bileşiklerde Tautomerizm.....	18
3.3.Heteroatomik Bileşiklerde Prototropik Tautomerizm.....	19
3.4.Tautomerik Çalışmalarda Teorik Yöntemlerin Kullanımı.....	28
3.4.1.Tautomerik Denge Sabitlerinin hesaplanması.....	29
3.4.2.Yanma Isısının Hesaplanması.....	30
4. TEORİK KİMYADA KULLANILAN HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	
ve BİLGİSAYAR PROGRAMLARI	32

İÇİNDEKİLER (devam)

4.1. Teorik Hesaplama Yöntemleri	32
4.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları	33
4.2.1. Moleküler Mekanik.....	34
4.2.2. Elektronik Yapı Yöntemleri.....	35
4.2.2.1. Ab-Initio Yöntemler	35
4.2.2.2. Yarı Deneysel Yöntemler	36
4.2.2.3. Ab-Initio ve Yarı Deneysel Yöntemin Karşılaştırılması	39
4.3. MOPAC7 Paket Programının Özellikleri	40
4.4. MOPAC 2002 Paket Programının Özellikleri	40
4.4.1. Geometri Optimizasyonu	41
4.4.2. Tepkime Yolları	42
5. MATERYAL VE METOD.....	43
6.SEMİEMPIRİK YÖNTEMLERLE BULUNAN SONUÇLAR.....	44
6.1 İncelenen Pirazolin Türevlerinin Yapıları ve İsimleri.....	45
6.2. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerleri.....	51
6.2.1. Tautomerler Arası Dengenin İncelenmesi	51
6.3.Tartışma.....	63
SONUÇ.....	76
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	77

1. GİRİŞ

Heterosiklik moleküller doğada yaygın olarak bulunurlar ve yaşamda çok çeşitli yerlerde kullanılmaları nedeniyle büyük bir önem taşırlar. Özellikle ilaç ve boya sanayinde kullanılmaları, ayrıca birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır. Karbonhidratlar, nükleik asitler, peptidler ve proteinler heterosiklik moleküllere örnek olarak gösterilebilir.

Diğer heteroatomlar içeren moleküller arasında boyar maddeler, fotoğrafçılıkta kullanılan bazı moleküller, alkaloidler, terpenler ve steroidler sayılabilir. Yaşamda bu kadar yaygın bir şekilde karşılaşılan bu moleküllerin detaylı bir şekilde incelenmesi gereklidir. Bu incelemeler sentez için olabildiği gibi olası biyolojik etkinlikleri ve kullanılabilceği yerlerin saptanması içinde yapılmaktadır. Yine bu incelemeler deneysel olabileceği gibi teorik çalışmalarına da başlanmış ve bilgisayar teknolojisine paralel olarak geliştirilerek paket programlar ile başarılı çalışmalar yapılmıştır.

Kimyasal araştırmalarda moleküllerin yapılarını, enerjilerini ve diğer özelliklerini belirlemek amacıyla kimyasal hesaplamalar önemli bir yere sahiptir. Hesaplamalar ve deneysel teknikler arasında dayandıkları temel ilkeler açısından bir çok benzerlikleri olmasına karşın çok önemli sayılacak bir fark vardır. Deneysel teknikleri gerçekleştirebilmek için depolarda şişelenmiş maddelere gereksinim vardır. Öte yandan hesaplamalar şimdiye kadar elde edilmemiş, hatta gerçek koşullarda var olmayacak bileşikler için kolayca uygulanabilmektedir. Zamanımıza kadar rapor edilen hesaplamaların çoğunluğu bilinen ve kararlı maddeler hakkında ekstra bilgilerin hesaplama yoluyla kontrolü ile sınırlıdır. Halbuki bugün bilgisayar programları ile yapılan hesaplamalar sonucu edinilen bilgiler, deneysel tekniklere kıyasla daha fazla dikkate değer nitelikte olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin tek bir deneyde moleküler yapı, oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, yük yoğunlukları, bağ uzunlukları, elektron yoğunlukları ve benzerlerini verebilecek deneysel bir metot yoktur. Hesaplama sonuçlarının güvenilir olmayabileceği şeklinde itirazlar olsa da yaygın olarak kullanılan yöntemlerin iyi ve zayıf yönleri bilinmektedir, böylece gerçekçi tahminler yapılabilmektedir. Bazı durumlarda, yaygınlaşmakta olan birçok hesaplama metotları sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre daha güvenilir olduğu gözlenmiştir. Örneğin bir perisiklik aklanın oluşum ısısının bulunması uzun ve zor bir iş olup çok yüksek deneysel kesinlik ve örnek saflığını gerektirir. En dikkatli çalışmada

bile elde edilen değerin doğruluğunun hiçbir garantisi yoktur. Çünkü sonucu önemli ölçüde değiştirmeye yetecek ve büyük hatalar getirecek öyle çok faktör vardır ki, sadece farklı numuneler üzerinde yapılacak ve deneylerin tümüyle bağımsız olması sonucu gereklidir. Aklanlar gibi çok büyük bir aralık oluşturan maddeler grubu için en modern moleküler mekanik metotlar “gerçek değerden en fazla 2 kcal/mol” hatta daha az farklı oluşum ısılarının hesaplanmasını sağlayabilmekte ve aynı zamanda, yan ürün olarak kesinleştirilmiş bir moleküler yapıyı da sunabilmektedir. Böyle bir hesaplamanın toplam maliyeti geliştirilmiş bilgisayarlarla birkaç saniyelik bilgisayar süresi ve en fazla yarım veya bir saatlik data hesaplamalarıdır.

Çoğu durumda iki yapı arasında yada iki muhtemel reaksiyon ara ürünü arasında bir seçme şansı verildiğinde yaygın olarak kullanılan hesaplama yöntemleri kesinliğe yakın bir cevap verebilir.

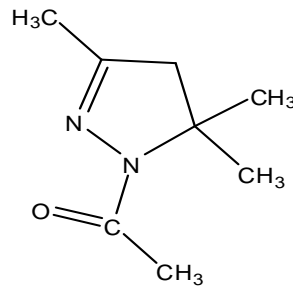
Son zamanlarda paket program kullanılan daha pratik hesaplamalara ağrılık verilmektedir. Bunlar kimyasal amaçlara yönelik bugünün standart yöntemleridir. Bu tür çalışmalar konuların aralığının sınırlarını genişleterek, yalnızca yapılabilir bileşiklerin üzerinde çalışma zorunluluğunu kaldırmıştır. Yalnız başına bu özellik bile, deneysel çalışmalar için hesaplamalar olmaksızın ve büyük bir olasılıkla keşfedilmeden kalacak yeni alanların açılması için yeni bir ivmedir.

Bizde bu alışmamızda ChemOffice ve CAChe Worksystem Proversion 6.1'i kullanarak antimikrobiyal, antidepresan, nöroprotektif, antikonvulsan, antiinflamatuvar, analjezik, antiartrit, lokal anestezi, hipoglisemik, hipotansif, insektisit, herbisit gibi bir çok biyolojik aktiviteye sahip pirazolin halka yapısının bazı türevlerinin fizikokimyasal özelliklerini inceledik. Günümüzde klinik kullanıma sunulmuş olan ve çeşitli amaçlarla kullanılan pirazolin türevi bileşikler piyasada bulunmaktadır. Bununla beraber henüz klinik kullanıma sunulmamış diğer pirazolin türevibileşikler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu alışma sonucunda elde etmiş olduğumuz fizikokimyasal verilerle ilaç yapısında etkin olan pirazolin halka yapısının yeni bir ilaç yapısına katılarak etkinlik gösterip gösteremeyeceği ile ilişkili yapılacak çalışmalara bir derece katkıda bulunmaya çalıştık.

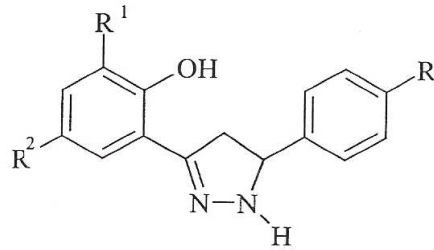
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pirazolin Halkasının Biyolojik Önemi

PESHIN ve arkadaşları tarafından, 1959 yılında 1-asetil-3,5,5-trimetil-2-pirazolinin bazı maya küf benzeri funguslara karşı etkinliğinin incelenmesi amacı ile başlatılan pirazolin halkasının antimikrobiyal aktivite çalışmaları, günümüze kadar çeşitli araştırmacılar tarafından sürdürülmüştür. (Peshin, 1959)



SHARMA ve çalışma grubu, 3 ve 5 nolu konumlarında substitue 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve bileşiklerin çoğunun antifungal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır. Bileşiklerin antibakteriyel aktivite taşımadıklarını görmüşlerdir. (Sharma, 1980)

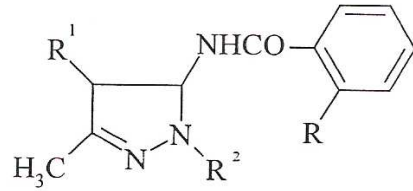


R : H, OCH₃, Cl

R¹ : H, Br

R² : H, CH₃

KHALIL ve arkadaşları tarafından, N-(5-metil-3,4-dihidro-2H-pirazol-3-il)benzamid türevleri sentezlenmiş ve bunların antibakteriyel aktiviteleri mikrobroth dilusyon metodu kullanılarak araştırılmıştır. (Khalil, 1981)

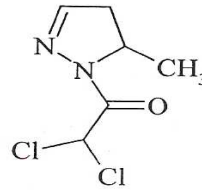


R : H, OH

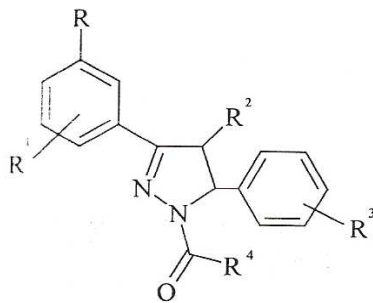
R¹ : Aril, heteroaril

R² : Aril, COCH₃

SHOWA tarafından,pirazolin türevi bileşiklerin sentezi yapılarak,bunların fungusit etkileri üzerinde çalışmalar yapmıştır.Özellikle,1-dikloroasetil-5-metil-2-pirazolin bileşiğinin antifungal aktiviteleri,zirai bitkilerde etken *Pyricularia oryzae*,*Diaporthe citri*,*Alternaria kikuihiana*,*Botrytis cinerea* ve *Colletotrichum lagenarium* filamentli funguslarına karşı araştırılmıştır. (Showa, 1985)



SANGWAN ve çalışmagrubu,1,2,3,4 nolu konumlarından substitue 2-pirazolinin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini,mikrobroth dilusyon tekniği kullanarak araştırmışlar,ancak önemli bir aktiviteye rastlayamamışlardır. (Sangwan, 1983)



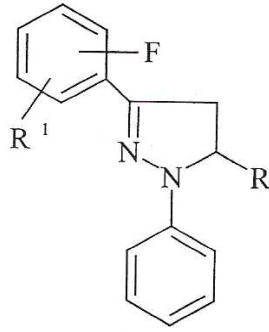
R:H,OH,OCH₂CH₂N(C₂H₅)₂,OOCH₂CH₂N(CH₃)₂

R¹ : H, OCH₃, COC₂H₅, COC₆H₅, Br

R = R⁴ : H, CH₃

R³ : H, OCH₃

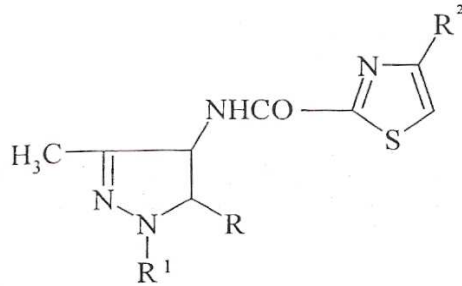
SACHCHAR ve SINGH tarafından, 1,3,5 nolu konumlardan süstitüe 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. (Sachchar, 1985)



R : 2-furil, 2-tiyenil, 2-piridinil

R¹ : H, CH₃, Cl, OH

MANDAL ve çalışma grubu tarafından,1,3,4,5 nolu konumlardan substitue 2-pirazolinlerin antibakteriyel aktivitelerini araştırmışlar,ancak önemli bir aktivite gözleyememişlerdir. (Mandal, 1987)

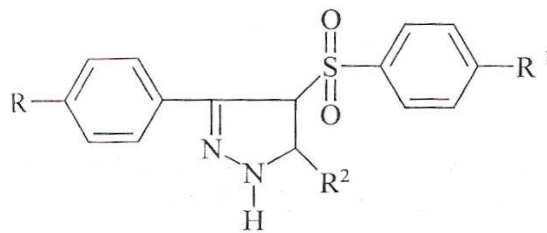


R : Aril

R¹ : Aril, asetil

R² : H, aril

SHINGARE ve SIDDIQUI tarafından, 3,4,5 nolu konumlardan substitue edilmiş 2-pirazolinin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri,agar difüzyon tekniği kullanılarak çalışılmış ve bileşiklerin tümünün inaktif olduğu gözlenmiştir. (Shingare, 1989)

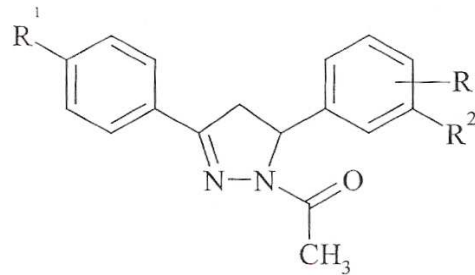


R : H, CH₃

R¹ : H, CH₃, Cl

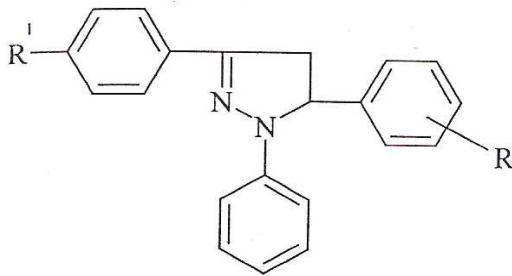
R² : Aril veya Heteroaril

BİLGİN ve çalışma grubu tarafından, bazı hidroksişalkon türevlerinin hidrazin hidratla asetik asit içinde reaksiyona sokulması ile,1-asetil-3,5-difenil-2-pirazolin yapısı elde edilmiştir.Sentezi yapılan bileşiklerin antifungal aktiviteleri,agar difüzyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir.Ancak bileşiklerin funguslara karşı dikkate değer bir aktivite göstermedikleri saptanmıştır. (Bilgin, 1989)



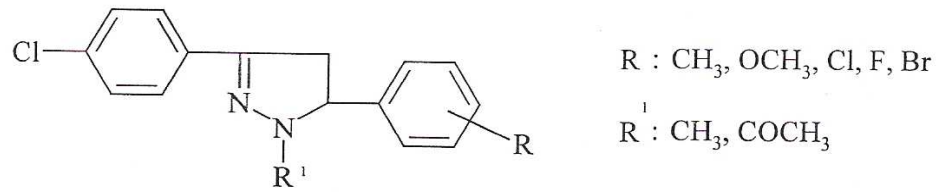
R : Aril
 R¹ : H, OCH₃, Cl
 R² : H, Br

YULUĞ ve arkadaşları, bazı 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevlerinin küf benzeri funguslara (*Aspergillus niger*) karşı antifungal etkilerini agar difüzyon tekniğini kullanarak araştırmışlardır. (Yuluğ, 1989)

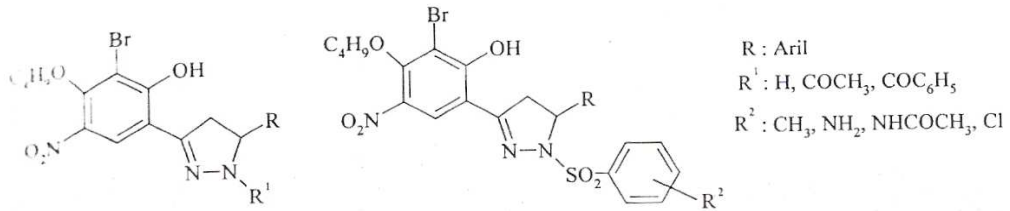


R : OH
 R¹ : H, OCH₃, Cl

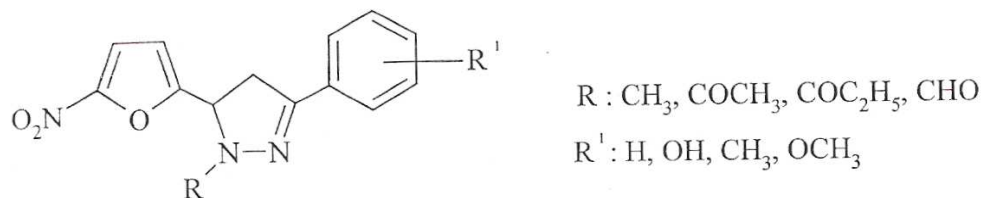
ŞAFAK ve çalışma arkadaşları tarafından,2-pirazolinlerin, 1,3,5 nolu konumlarından substitue türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini, mikrobroth dilüsyon tekniğini kullanarak incelemişler ve bileşiklerin minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerini saptamışlardır. (Şafak, 1990)



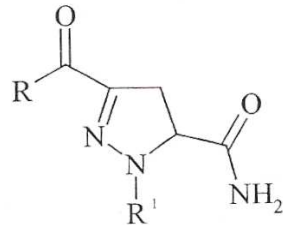
ANKHIWALA, 2-pirazolinlerin, 3 nolu konumunda 2-hidroksi-3-bromo-4-bütoksi-5-nitrofenil, 5 nolu konumunda substitue fenil ve aril,1 nolu pozisyonlarında,asetil,sülfonamit veya benzoil grubu taşıması durumunda antimikrobiyal aktiviteleri,agar difüzyon tekniği kullanılarak çalışılmıştır.Burada sülfonamit türevlerinin benzoil ve asetil türevlerine göre daha aktif olduğu gözlenmiştir. (Ankhiwala, 1990)



DESCACQ ve çalışma arkadaşları tarafından,nitrofuran arilpirazolinlerin sentezleri gerçekleştirilerek bunların antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. (Descacq, 1990)



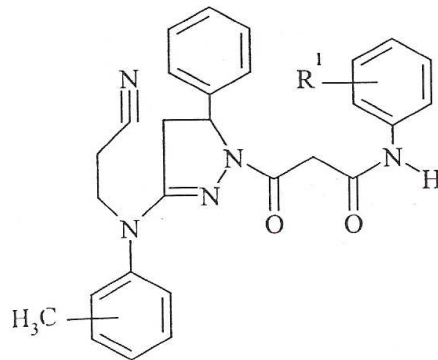
HAMED ve çalışma grubu, 1,3,5 nolu konumlardan substitue 2-pirazolin türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin tümünün inaktif olduğunu gözlemişlerdir. (Hamed, 1991)



R : CH₃, C₂H₅O, C₆H₅NH

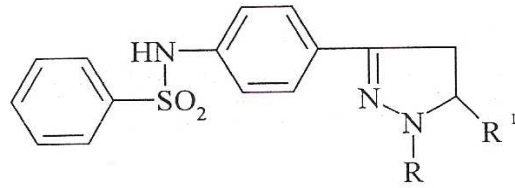
R' : Aril

JOLLY ve PATHAK tarafından, 1,3,5 nolu konumlarından substitue 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini, agar difüzyon tekniğini kullanarak çalışmışlar ve bileşiklerin tümünün aktif olduğunu gözlemişlerdir. (Jolly, 1991)



R' : H, OCH₃, CH₃, Cl

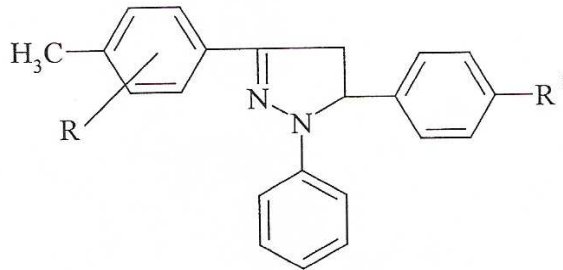
UPADHYAY ve çalışma grubu, 1,3,5 nolu konumlarından substitue 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar, bileşiklerin çoğunun orta düzeyde aktif olduğunu gözlemişlerdir. (Upadhyay, 1991)



R : Aril, Asetil

R¹ : Aril

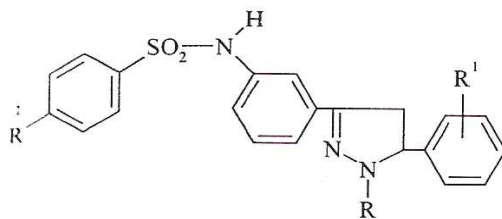
HASHASH ve arkadaşları,1995 yılında 1,3,5 nolu konumlardan sübstitue 2-pirazolinlerin antimikrobiyal aktivitelerini,agar difüzyon tekniğini kullanarak çalışmışlardır.Bu bileşiklerin çok hücreli funguslara karşı (Fusarium oxysporium,Aspergillus fumigatos) antifungal aktivite gösterdiklerini kanıtlamışlardır.Ancak tek hücreli mayalara ve bakterilere karşı bir aktivite göstermediğini bildirmişlerdir. (Hashash, 1995)



R : NO₂, Cl

R¹ : CH₃, OCH₃

PATEL ve arkadaşları ile 1997 yılında FERNANDES ve PAREKH tarafından,1,3,5 nolu konumlardan substitue edilmiş 2-pirazolin türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri çalışılmıştır.Bileşiklerin tümünün orta düzeyde aktif olduğu görülmüştür. (Patel, 1997)

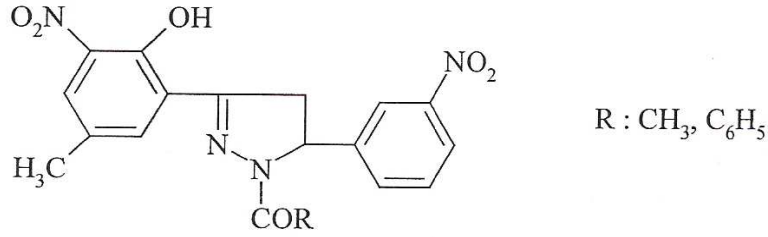


R : H, COCH₃, C₆H₅

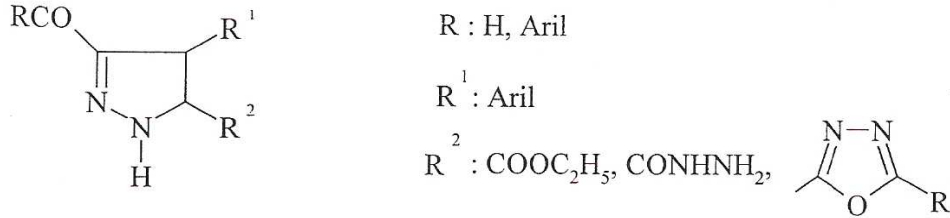
R¹ : OCH₃, OH, NO₂, NH₂, N(CH₃)₂, Cl,
3,4-di-OCH₃, 3,4-di-Cl

R² : H, Cl

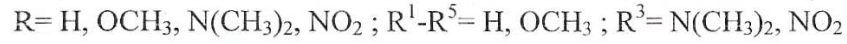
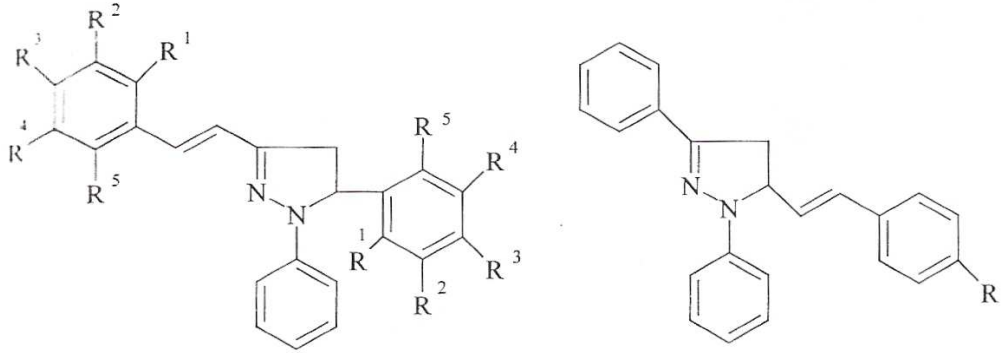
RAGHUWANSHI ve DOSHI tarafından , 2-pirazolinlerin, 1,3,5 nolu konumlarından substitue edildipği türevlerin antimikrobiyal aktiviteleri,mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak çalışılmıştır.Benzoil ve asetil türevlerinin, pirazolin türevlerine göre daha aktif olduğu görülmüştür. (Raghuwanshi,1989)



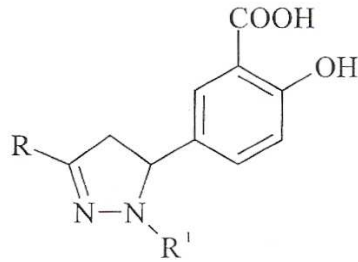
FAIDALLAH ve arkadaşları tarafından,bazı etil 3-aroil-4-aril-2-pirazolin-5-karboksilatların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri agar difüzyon metodu kullanılarak incelenmiştir.Ancak bileşiklerin önemli bir aktivite göstermedikleri saptanmıştır. (Faidallah,



NAUDURI ve REDDY tarafından, 3-steril-1,5-difenil ve 5-steril-1,3-difenil-2-pirazolinlerin farklı türevleri sentezlenmiştir.Bu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı MİK değerlerine bakılarak antibakteriyel aktiviteleri araştırılmış ve sonuç olarak nitro,metoksi,dimetilamino substituentlerine sahip olan bileşiklerin,seri içindeki en yüksek aktiviteyi gösterdikleri gözlenmiştir.



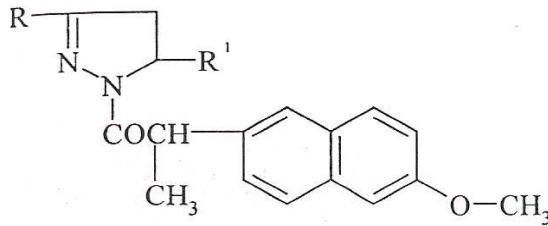
GRANT ve çalışma grubu tarafından, 2-pirazolinlerin; 1,3,5 nolu konumlarından substitue türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri agar difüzyon tekniği kullanılarak incelenmiş ve bileşiklerin tümünün aktif olduğu görülmüştür.



R : Aril

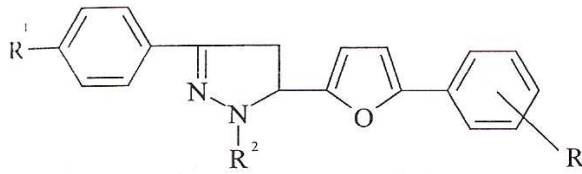
R' : Aril, Asetil

UDUPI ve arkadaşları tarafından, 2-(6-metoksinaftil)propiyonik asidin pirazolin türevleri sentezlenerek, bunların biyolojik aktiviteleri incelenmiş, bileşiklerin önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. (Udupi, 1998)



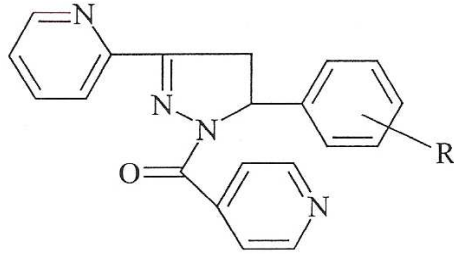
$R = R' = \text{Aril}$

HOLLA ve arkadaşları tarafından, 2-pirazolinlerin,1,3 ve 5 nolu konumlarından substitue türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri mikrobroth dilüsyon tekniği kullanılarak çalışılmış ve bileşiklerin çoğunun orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği gözlenmiştir. (Holla, 2000)



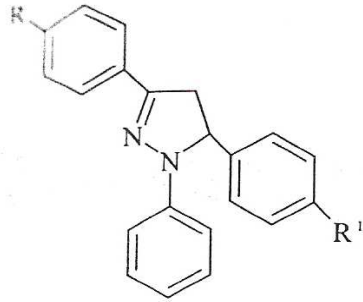
R : NO₂, Br, Cl
 R¹ : H, CH₃, OCH₃, Cl
 R² : Aril, Asetil

MAMOLA ve çalışma grubu, 1,3,5 nolu konumlarından sübstitue 2-pirazolinlerin antimikrobiyel aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin Mycobacterium tuberculosis suşuna ve insan M.tuberculosis H4 suşuna karşı ilgi çekici aktivite sergiledikleri gözlenmiştir. (Mamola, 2003)



R : H, CH₃, Cl, Br, F

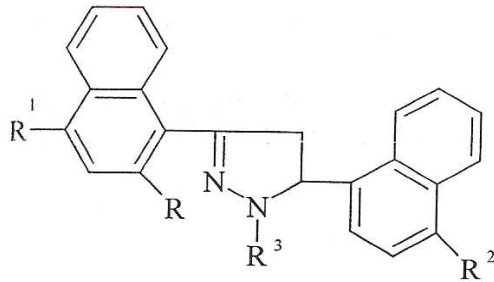
BİLGİN ve arkadaşları tarafından, 1, 1,3,5-trifenil-2-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bunların antifungal aktiviteleri mikrobroth dilüsyon metodu kullanılarak araştırılmıştır. (Bilgin, 2001)



R : H, Cl

R¹ : H, CH₃, OCH₃, NH₂, NO₂, NHCOCH₃, Br

AZARİFAR ve arkadaşları, 2-pirazolinlerin, 3 ve 5 nolu konumlarından naftalen halkası taşıması ve bu naftalen halkasının klor, hidroksil, dimetilamin substituentlerini taşıması durumunda, çok aktif antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler elde etmişlerdir. (Azarifar, 2002)



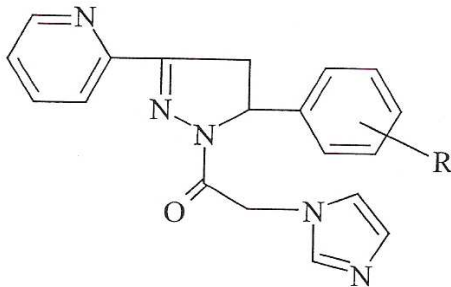
R : H, OH

R¹ : H, CH₃, Cl

R² : H, N(CH₃)₂

R³ : H, Aril, Asetil, CONH₂

MAMOLA ve çalışma grubu tarafından, 2-pirazolinlerin; 1,3 ve 5 nolu konumlarından substitue türevlerinin antifungal aktivitelerini, agar difüzyon metodu kullanarak incelemişlerdir. Bileşiklerin orta düzeyde aktif olduklarını gözlemlemişlerdir. (Mamola, 2001)

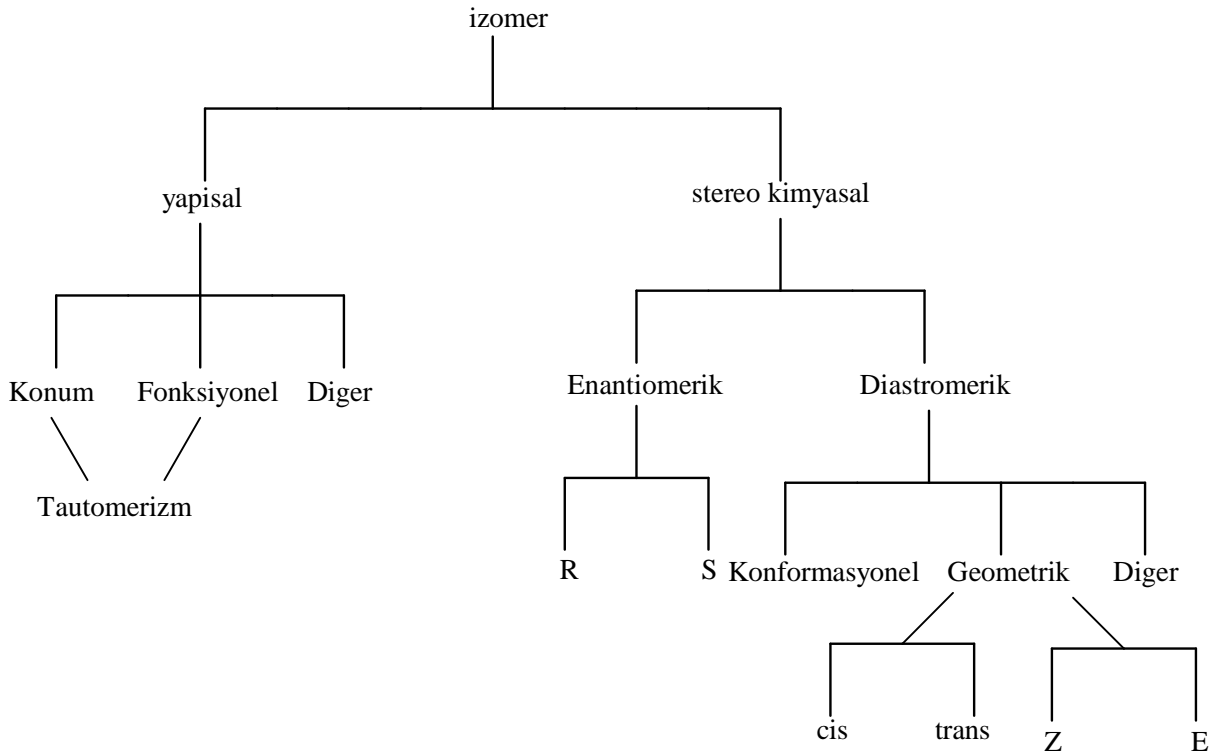


R : H, CH₃, Cl, Br, F

3. TAUTOMERİZM VE İZOMERİZM HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Tautomerizm kelime anlamı olarak Latince tauto (aynı) ve meros (parça) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş bir tür konum izomeridir. Tautomerler arasındaki fark yapıdaki bir atom veya grubun farklı konumlarda olmasıdır.

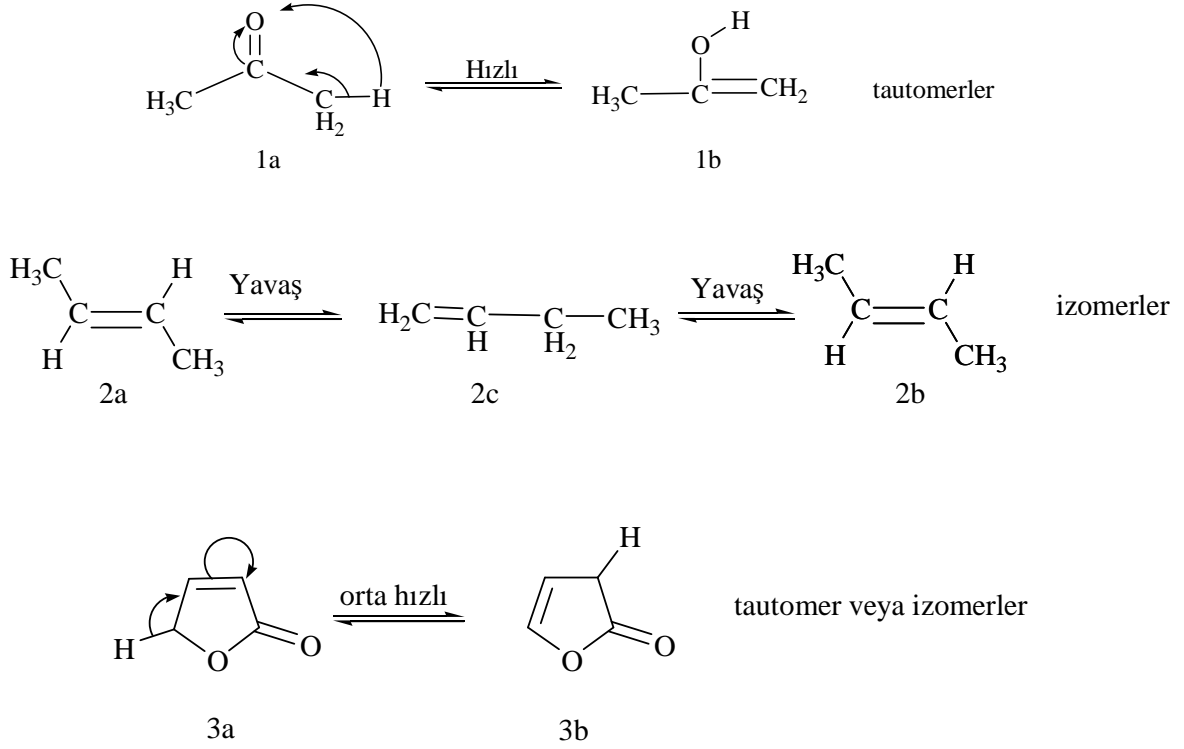
Tautomerler, bir molekülün dengede olan yapısal izomerleri olarak da tanımlanabilir.



Şekil 3.1. İzomerizm Türleri

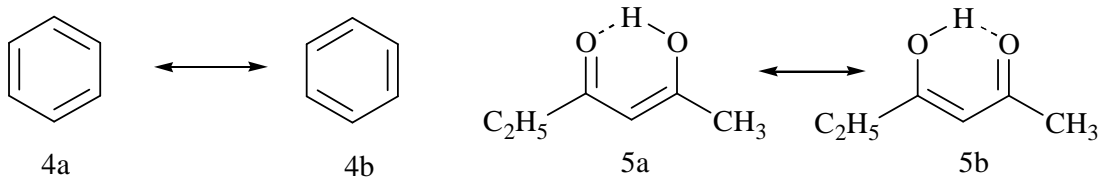
Tautomerizm ve izomerizm arasında kesin bir sınırlama yoktur, ancak izomerlerin birbirine dönüşümü, tautomerlerin birbirine dönüşümünden çok daha zor ve yavaştır. (Katritzky, 1989) Örneğin, bir karboksilik asitin (1a) iki formuda tautomerik denge gösterir. 1-Büten (2c) ve 2-büten (2a ve 2b) izomerler oluşturur. Bazı bileşiklerde ise tautomerizm ve izomerizm ayırımına gidilmez. Butirolakton (3a)'un birbirine kolayca

dönüşebilen iki ayrı formu izole edilebilmiştir. Bu yüzden tautomer ve izomer olabilir. (Şekil 3.2)



Şekil 3.2. Çeşitli Tautomer ve İzomer Çiftleri.

Diğer yandan, tautomerizm ve izomerizm arasındaki fark karşılaştırıldığında, iki tautomer bir enerji bariyeri ile ayrılmış tek bir bileşiktir. Tek yapı gösteren mezomerizm ise, gerçek yapıya katkıda bulunan iki veya daha fazla kanonikal form arasındaki minimum enerjiden oluşur. Bu sınırlamaları aşan bazı durumlar da olabilir. Örneğin hekzan-2, 4-dion'un enol formu hidrojen bağı içerir ve diğer hidrojen bağlı tautomerler arasında küçük bir enerji farkı vardır. Simetrik hidrojen bağlarının bu durumu nedeniyle tautomerizm ve izomerizm iç içe girmiş kavramlardır (Katritzky, 1989)(Şekil 3.3)



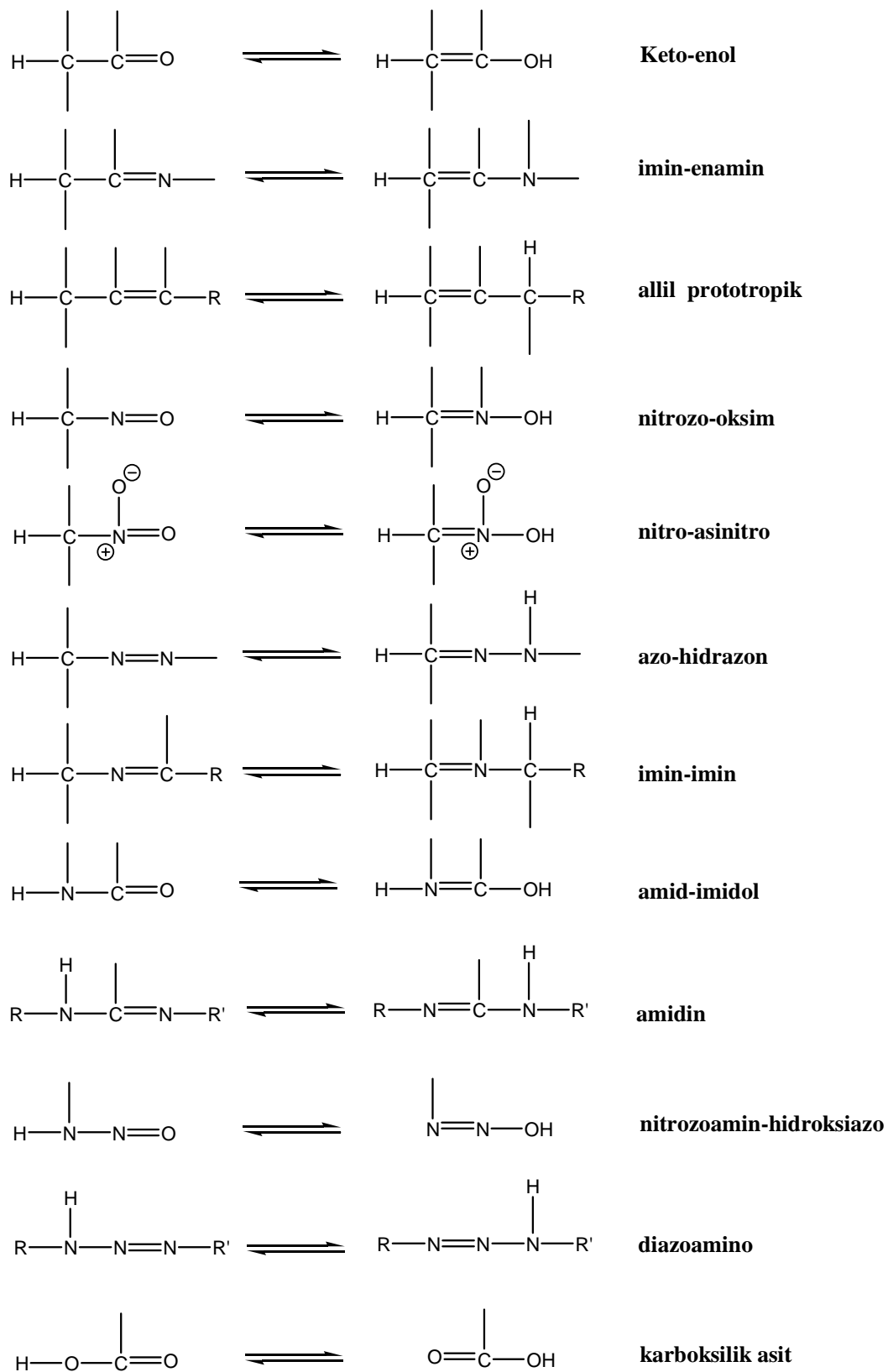
Şekil 3.3. Mezomerler (4a, 4b), Tautomerler (5a, 5b)

3.1.Prototropik Tautomerizm

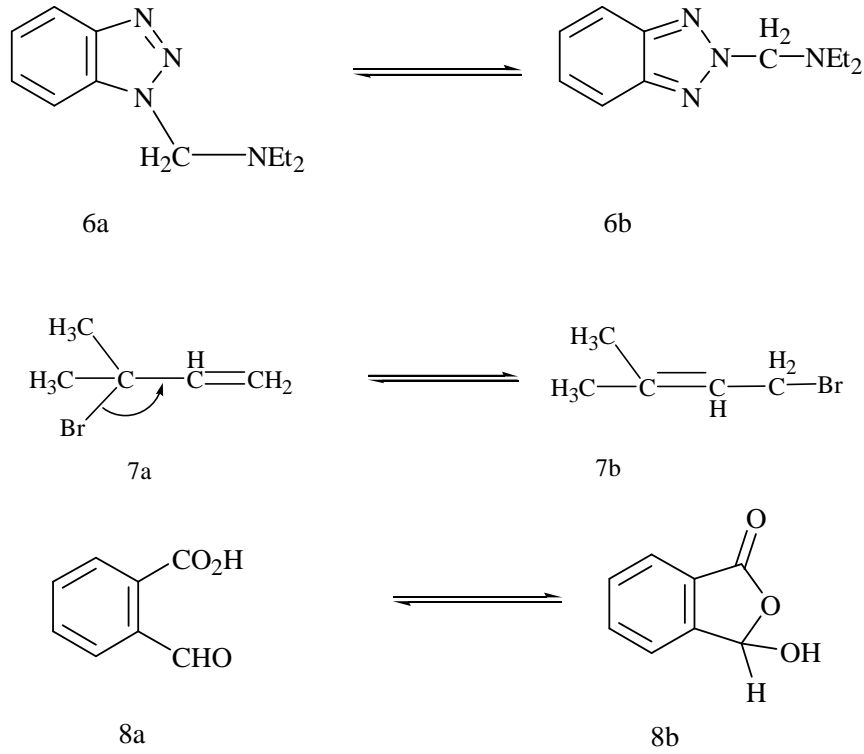
Gerek teorik gerekse uygulama açılarından değerlendirildiklerinde, heteroaromatik bileşiklere özgü proton tautomerizminin (prototropik tautomerizm) önemi büyüktür. Bu alandaki çalışmalar ve sonuçları, alanda uzman araştırmacı kimyacılar, moleküler biyologların, biyokimyagerler, biyologlar ve tıp doktorları başta olmak üzere çeşitli arenalardaki araştırmacıların da yoğun ilgisini çekmektedir. Özetle heteroaromatik bileşiklere ilişkin prototropik tautomerizmin, multidisipliner önem taşıyan çok tabanlı bir olgu olduğu ve bu alandaki araştırmaların adeta baş döndürücü bir hızla arttığı belirtilmelidir.

Proton tautomerizmi (protonik tautomerizm), oynak hidrojenin birden fazla farklı merkezde yer alabilmesiyle oluşur. Prototropik tautomerizm olarak bilinen bu olgunun doğal bir sonucu olarak da, farklı veya özdeş yapıda tautomerler ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durum heteroaromatik prototropik tautomerizm olarak adlandırılabilmesi için, tautomerlerden en az birinin heteroaromatik yapıda olması gereklidir. Kuşkusuz söz konusu tautomerlerin birbirine göreceli dağılım oranları ise, bu tautomer farklarına paralel olmasıdır. (Katritzky, 1963)

Proton dışındaki grupların yapıda farklı yerlerde olması ile oluşan tautomerlere aşağıdaki örnekler verilmiştir. Sübstitüe olmuş bentriazollerin (6), 1-sübstitüe (6a) ve 2-sübstitüe (6b) formları arasında tautomerik bir denge vardır. Diğer taraftan allil katyonunun yer değiştirmesi iyi bilinen bir anyonotropi (7) örneğidir. Şekil 3.5.'de gösterilen (8a) ve (8b) bir halka-zincir tautomerizmidir. (Katritzky, 1989)



Şekil 3.4. Prototropik Tautomerizm Türleri

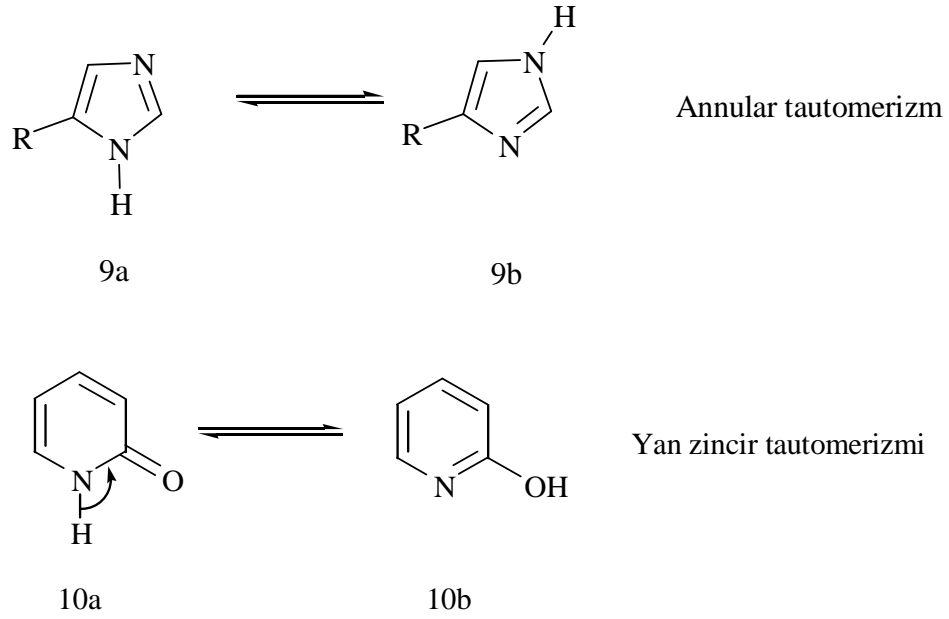


Şekil 3.5. Prototropik Tautomerizm Dışındaki Bazı Tautomerizm Türleri

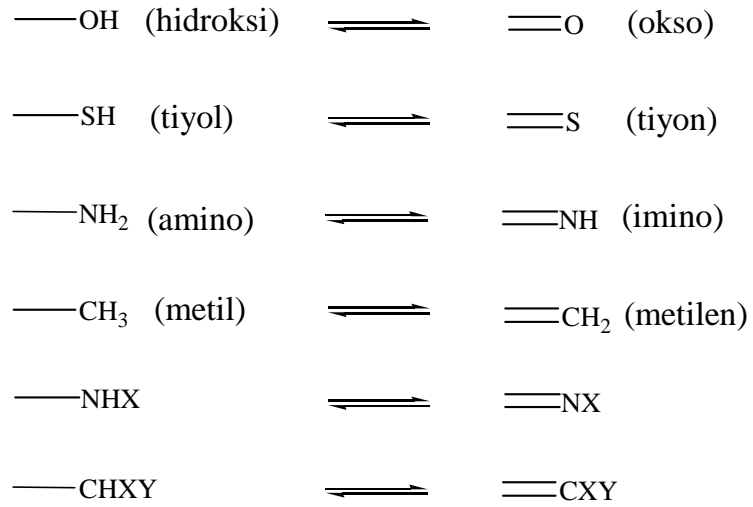
3.2.Heteroatomik Bileşiklerde Tautomerizm

Heteroatomik bileşiklerde tautomerizm, annular ve halka zincir tautomerizmi olarak iki şekilde incelenebilir. İlkinde, oynak hidrojen atomu halka atomları üzerinde yer değiştirir. Oysa ikicisinde yer değiştirme bir halka ve halka zincir atomları üzerinde meydana gelir.

Annular tautomerizmde oynak hidrojenin sadece halka üzerinde bir merkezden bir diğerine göçü söz konusu olduğundan protonun halka bünyesinde konumlanmasıyla kısıtlı özel bir durumdur. Beş üyeli heteroaromatik sistemlerde çok önemlidir. Halka zincir tautomerizmi için önemli tautomerik süstitüentler Şekil 3.7.'de listelenmiştir. (Katritzky, 1989)



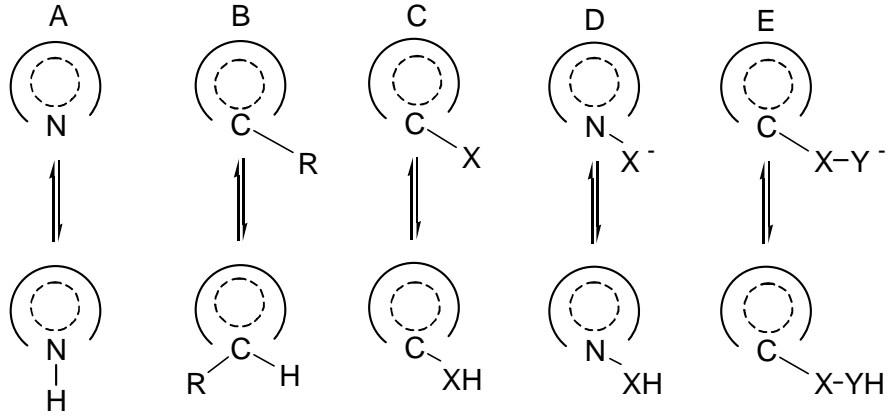
Şekil 3.6. Annular ve Halka zincir Tautomerizmi



Şekil 3.7. Olası Tautomerik Sübstitüenler

3.3. Heteroatomik Bileşiklerde Prototropik Tautomerizm

Genel anlamda heteroaromatik bileşiklerin gösterebileceği olası prototropik tautomerizm sınıflandırılmaları, şematik olarak Şekil 3.8’de verilmiştir.

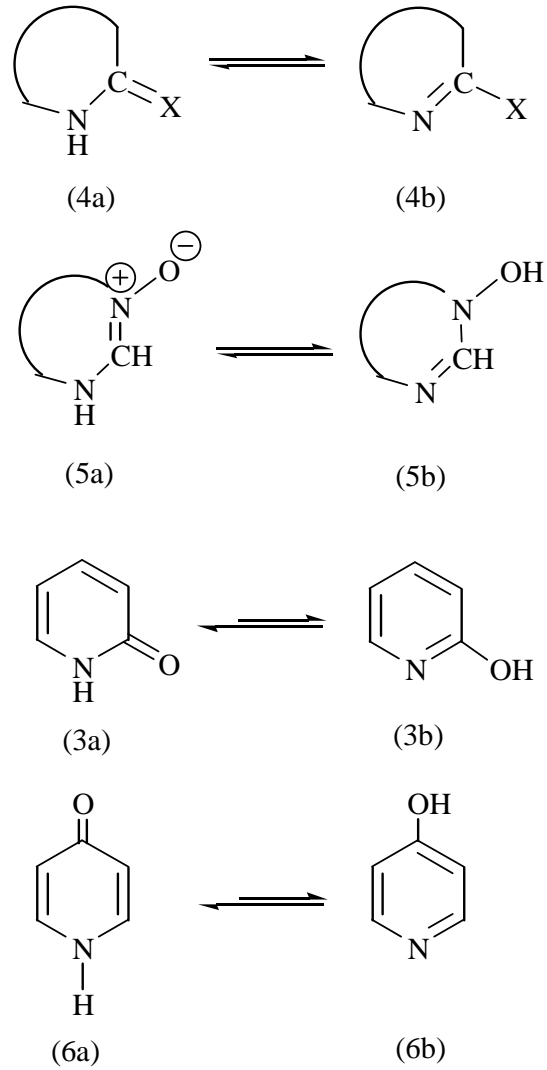


Şekil 3.8 Heteroaromatik Bileşiklerde Prototropik Tautomerizm Sınıflandırılması Şematik Gösterilmesi

Şekil 3.8.'de üst kesiminde proton alıcı merkezler gösterilmektedir. Bu merkezler sırasıyla sp^2 hibritleşmiş halka azotu (A), sp^2 hibritleşmiş halka karbonu (B), sp^2 hibritleşmiş ve halka karbonuna doğrudan bağlı bir atom (C), halka azotuna doğrudan bir atom (D) ve halkaya doğrudan bağlı olamayan bir halka zincir atomu (E) olarak verilmektedir. Şekil 3.8'in alt kesiminde ise proton verebilen (donör) merkezler gösterilmektedir. Bu durumda proton alıcı (A, B, C, D, E) ve verici merkezlerden en az birer tane içeren tüm heteroaromatik sistemlerin, prototropik tautomerizm göstereceklerini belirtebiliriz. Şekil 3.8'de özetlenen olası genel durumları özel örnekler üzerinde inceleyelim.

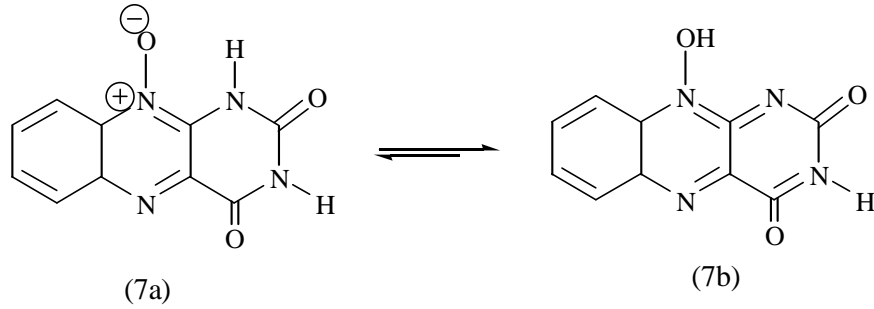
i) Halka Azotu ile Halkaya Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki Prototropi

Bu durum şematik olarak (4a) \rightleftharpoons (4b) ve (5a) \rightleftharpoons (5b) genel ifadeleriyle belirttiğimizde, ilk durumun Şekil 3.8.'de anlatımla AC türü, ikinci durumda ise AD türü birer prototropiyi sembolize ettikleri açıktır. Sembolik olarak (4a) \rightleftharpoons (4b) ile ifade edilen AC durumuna en klasik örnek olarak 2- ve 4-hidroksipiridinleri verebiliriz. Bu bileşiklere ilişkin tautomerik dengeleri sırasıyla (3a) \rightleftharpoons (3b) ve (6a) \rightleftharpoons (6b) ile ifade edelim (Şekil 3.9.)



Şekil 3.9

Denge oklarının yönünde belirtildiği gibi (3) ve (6) için hidroksi formlarına oranla okso formları (3a) ve (6a) çok baskındır (Rony, 1969., Hammes., 1970., Gold, 1971., Frolov, 1972., Witanowski, 1971) ve bu nedenle (3)'in 2-hidroksi piridin yerine 2-piridon olarak; (6)'nın ise; 4-hidroksipiridin yerine 4-piridon olarak isimlendirilmeleri uygun düşer. Sembolik olarak (5a) \rightleftharpoons (5b) ile ifade edilen AD durumunda çok özel bir örnek olarak Alloksozın-N-oksit \rightleftharpoons Hidroksialloksozın, (7a) \rightleftharpoons (7b) verilebilir. (Şekil 3.10.)

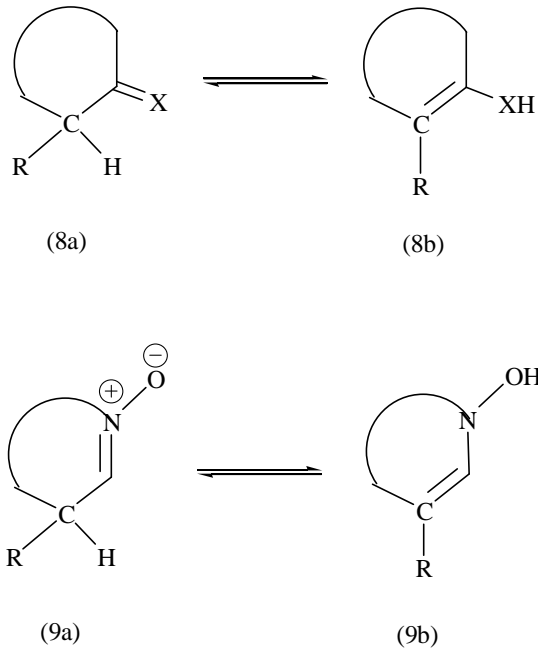


Şekil 3.10

Araştırma sonuçları (7) için katı halde N-oksit formunun baskın olmasına karşın, çözelti içinde genellikle hidroksi formunda baskın olduğunu göstermiştir (Berezovskii, 1966; Berezovskii, 1968).

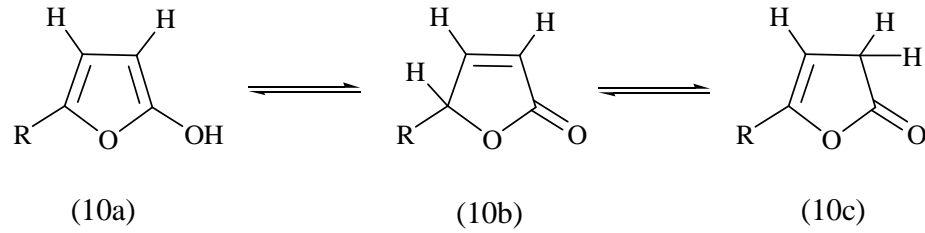
ii) Halka karbonu ile halkaya doğrudan bağlı atomlar arasındaki prototropi

Bu durumu şematik olarak (8a) \rightleftharpoons (8b) ve (9a) \rightleftharpoons (9b) genel ifadeleriyle belirttiğimiz ilk durumun Şekil 3.8.'deki anlatıma göre BC türü; ikinci durumda ise, BD türü birer prototropiyi sembolize ettikleri açıktır (Şekil 3.11.).



Şekil 3.11

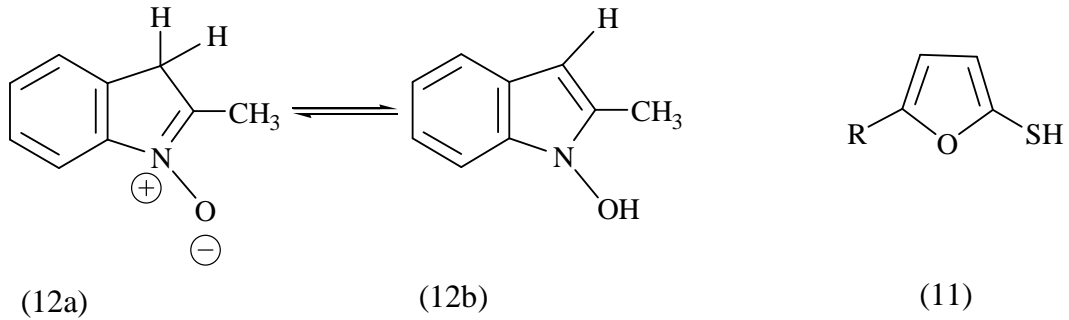
Sembolik olarak (8a) \rightleftharpoons (8b) dengesi ile ifade edilen BC türü tautomerizme örnek olarak (10) gibi 2-hidroksifuranla (Rao, 1964; Lukes, 1964) (11) gibi 2-merkaptofuranları verebilir (Niwa, 1966; Nazarova, 1966; Boyko, 1970).



Şekil 3.12

Birçok 5-sübsititüe-2-hidroksifuran (9) üzerine yapılan araştırmalar bu tür bileşiklerin tautomerik bir karışım halinde olduğunu (10a), (10b) ve (10c) okso tautomerlerin (10b) ve (10c) genellikle baskın olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 3.12.). Öte yandan 5-sübsititüe-2-merkaptofuranlarda (11) ise, durum farklı bulunmuştur. Birçok 5-sübsititüe-2-merkaptofuran üzerinde yapılan çalışmalar, bu tür bileşiklerin tautomerik karışım gösterdiklerini ve tiyol formunda (11) ise, durum farklı bulunmuştur. Bir çok 5-sübsititüe-2-merkaptofuran üzerinde yapılan araştırmalar, bu tür bileşiklerin tautomerik karışım göstermediklerini ve tiyol formunda (11) olduklarını ortaya koymuştur. Örneğin 2-merkaptofuran için (11), (R=H) IR spektrumundaki 2750 cm^{-1} piki, SH grubunun varlığına kanıt olarak yorumlanmaktadır. (Niwa, 1966) (Şekil 3.13)

Sembolik olarak (8a) \rightleftharpoons (8b) dengesi ile ifade edilen BD türü tautomerizme örnek olarak (11) gibi N-hidroksiindoller (R=H, Me) verebiliriz.

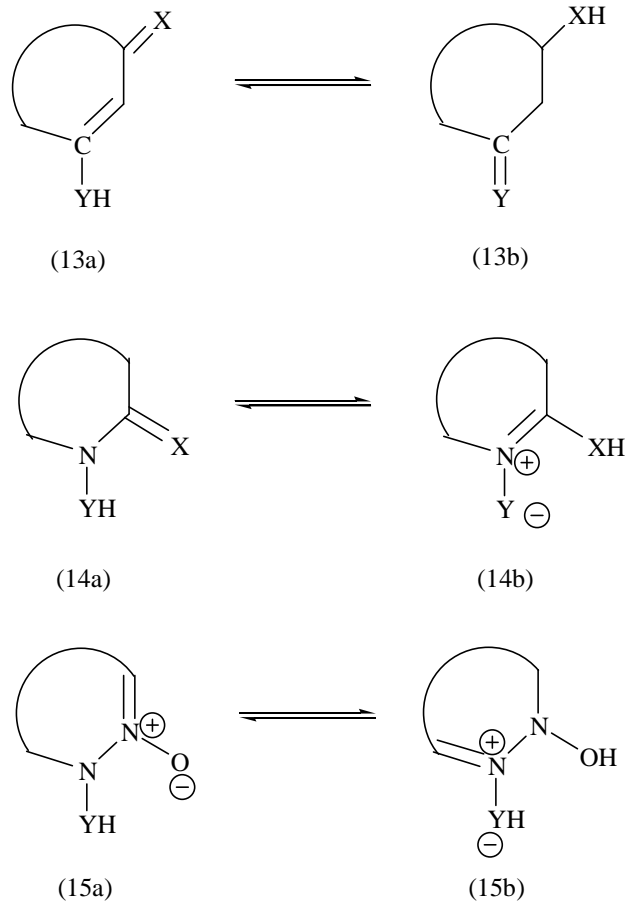


Şekil 3.13

Spektroskopik çalışmalar (Mousseron,1967) gerek 1-hidroksiindolün gerekse 1-hidroksi-2-metilindolün tautomerik birer denge karışımı (12a) \rightleftharpoons (12b) gösterdiklerini ve denge yönünün (12a) veya (12b) lehine olmasında çözücünün çok etkin olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 3.13)

iii) Halkaya doğrudan bağlı iki atom arasındaki prototropi

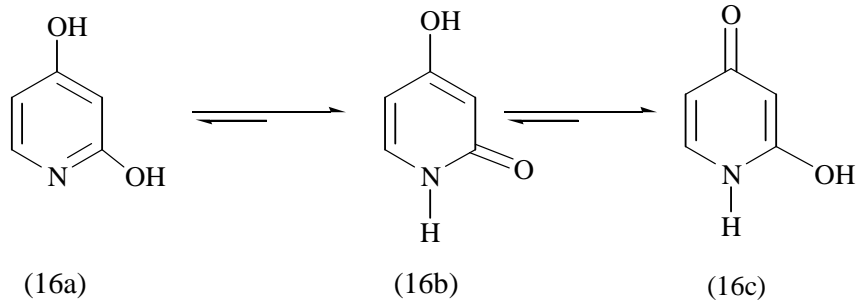
Bu durum şematik olarak (13a) \rightleftharpoons (13b), (14a) \rightleftharpoons (14b) ve (15a) \rightleftharpoons (15b) genel ifadeleriyle belirttiğimizde, ilk durum Şekil 3.8'deki anlatıma göre CC türü, ikinci durumun CD türü ve üçüncü durumun ise, DD türü birer prototropiyi sembolize ettikleri açıktır (Şekil 3.14.)



Şekil 3.14

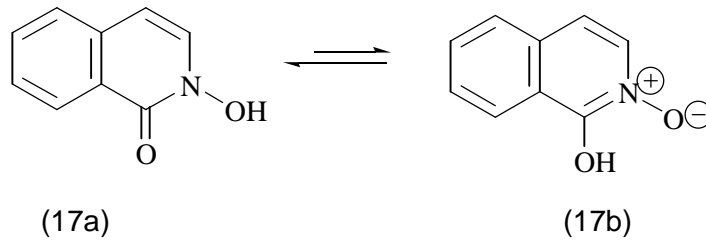
Sembolik olarak (13a) \rightleftharpoons (13b) dengesi ile ifade edilen CC türü prototropiye örnek olarak çeşitli dihidroksi süstitüe heteroaromatik bileşikler verilebilir. Bunlar arasından 2,4-dihidroksipiridini (16) klasik örnek olarak verebiliriz.

2,4-dihidroksipiridin üzerine yapılan araştırmalar tautomerik bir karışım söz konusu olduğunu (16a), (16b) ve (16c) karışımında dihidroksi tautomerine (16a) oranla 4-hidroksi-2-piridon (16b) ve 2-hidroksi-4-piridon (16c) tautomerlerinin baskın olduğunu ortaya koymuştur (Katritzky, 1963). Bu nedenle (16)'in 2,4-dihidroksipiridin yerine hidrokspiridon olarak adlandırılması daha uygundur (Şekil 3.15.)



Şekil 3.15

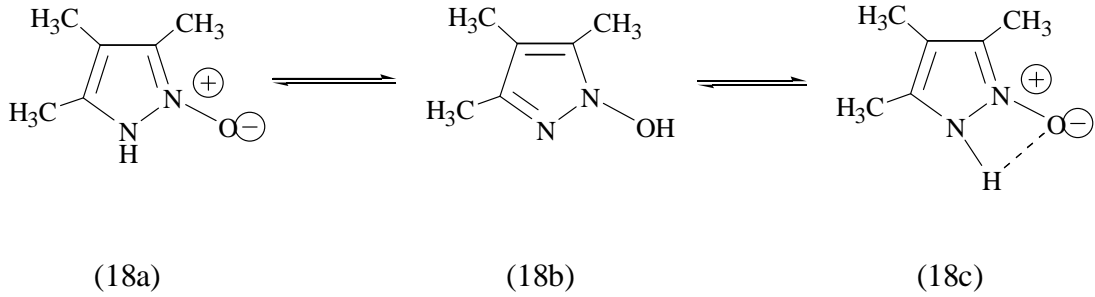
Sembolik olarak (14a) \rightleftharpoons (14b) dengesi ile ifade edilen CD türü prototropiye örnek olarak 3-süstitüe-1-hidroksi-izokinolin-2-oksitle (17), (R=alkil, fenil) verilebilir. Bu bileşiklerde okso formunun (17a) N-oksit formuna (17b) baskın olduğu anlaşılmıştır (Moriconi, 1963, 1966) (Şekil 3.16.)



Şekil 3.16.

Sembolik olarak (15a) \rightleftharpoons (15b) dengesi ile ifade edilen DD türü prototropiye örnek olarak (18) gibi bir N-hidroksi bir de N-oksit grubu içeren bir pirazol halkasını

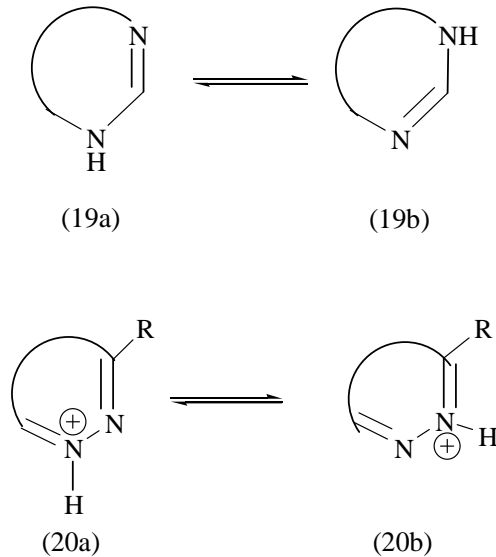
verebiliriz. Bu halka üzerinde yapılan araştırmalar tautomerik üçlü bir karışımın varlığını ortaya koymuştur (Mariconi, 1963, 1966) (şekil 3.17)



şekil 3.17

iv) İki halka azotu arasında annular-prototropi

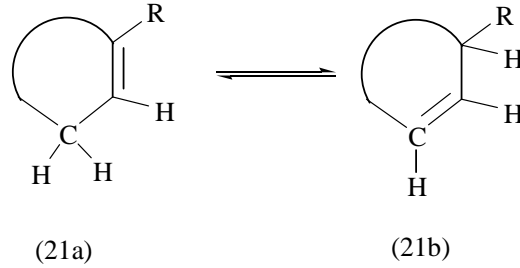
Bu durum şematik olarak (19a) \rightleftharpoons (19b) ve (20a) \rightleftharpoons (20b) genel ifadeleriyle belirttiğimizde, her iki durumun da şekil 3.8.'deki anlatımla AA türü birer annular prototropiyi sembolize ettikleri açıktır. Ancak bu genel ifadelerin ilkinde (19a) \rightleftharpoons (19b) nötr moleküldeki annular prototropi, ikincisinde (20a) \rightleftharpoons (20b) ise konjuge asitlerine (katyonik yapılarla) ilişkin annular prototropi sembolize edilmektedir (şekil 3.18.)



şekil 3.18.

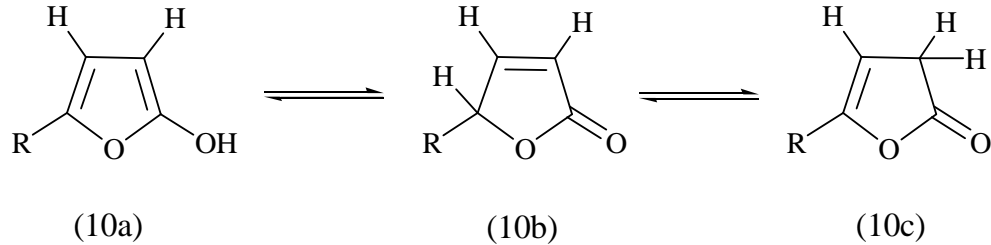
vi) İki halka karbonu arasında annular prototropi

Bu durum şematik olarak (21a) \rightleftharpoons (21b) dengesiyle belirttiğimizde, Şekil 3.8'deki anlatımla BB türü bir annular prototropiyi sembolize ettikleri açıktır (Şekil 3.19.)



Şekil 3.19

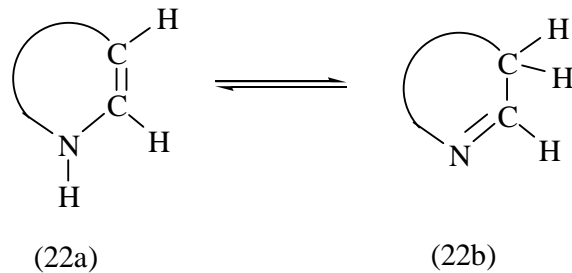
Bu durumu örneklemek üzere yine 2-hidroksifuran (10) örneğine dönelim. Hatırlanacağı gibi 2-hidroksifuran tautomeri (10a) ile okso tautomeri (10a) ve (10c) arasında BC türü bir prototropi söz konusudur. Ancak okso tautomerlerin kendi arasındaki prototropi ise, BB türünden olup, bu türe çok klasik bir örnektir (Şekil 3.20.)



Şekil 3.20

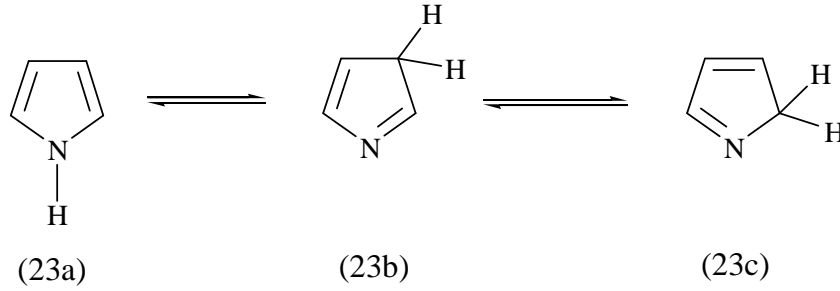
vi) Halka karbonu ve halka azotu arasındaki prototropi

Bu durum şematik olarak (22a) \rightleftharpoons (22b) dengesiyle belirttiğimizde, Şekil 3.8'deki anlatımla AB türü bir annular prototropiyi sembolize ettikleri açıktır (Şekil 3.21.).



Şekil 3.21.

Bu duruma en klasik örnek olarak pirol'ün (23) annular tautomerler arasındaki prototropik denge verebilir (Şekil 3.22.).



Şekil 3.22.

3.4.Tautomerik Çalışmalarda Teorik Yöntemlerin Kullanımı

Son otuz yılda birçok diğer çalışmada olduğu gibi, tautomerizm çalışmalarında da kuantum mekaniksel yöntemlerin kullanımı çok yaygınlaşmıştır. Günümüzde çok süratli ve gelişmiş bilgisayarların varolmaları ve buna ilaveler her geçen gün biraz daha geliştirilen bazı paket programların ticari olarak alınır-satılır hale getirilmesi, teorik yöntemlere her alandan bir ilgi odaklanması doğmuştur. Bu nedenle günümüzde teorik yöntemlerin tüm diğer fiziksel yöntemler kadar (hatta bazılarından daha fazla) yararlı bir araç olarak benimsenmesi çok doğaldır.

Teorik yöntemlerin birçok avantajları arasında en belirgin olanı, örnek madde gerektirmemeleri ve buna bağlı olarak deneysel verilerin varlığını mutlak ön koşul olarak gerektirmemeleridir. Bu avantaja dayanarak gerçek moleküller için yapabildiği tüm saptama ve hesaplamaların, hipotetik moleküller ve koşullar içinde gerçekleştirebileceğini belirtebiliriz (Clark, 1970). Teorik yöntemlerin gerçek moleküller için sunduğu bir avantaj ise, deneysel çalışma öncesi bu çalışmaları yönlendirme amacıyla teorik sapmaların yapılabilmesi veya deneysel sonuçların kıyaslanarak daha iyi yorumlanabilmesini sağlamaktadır.

Teorik hesaplamalara dayanan yöntemler genel anlamda üç ana grupta toplanabilir.

- i) Ab-initio yöntemler
- ii) Sadece valens elektronların dikkate alındığı semiempirik moleküler orbital yöntemi
- iii) Sadece elektronların dikkate alındığı yöntemler

3.4.1. Tautomerik Denge Sabitlerinin Hesaplanması

Bu alanda çok yoğun bir çalışma söz konusudur. Ancak sistematik olmaları nedeniyle, Pullman'ın (Pullman, 1971) purinler, üzerindeki çalışmaları; Arriau ve Deschamps'in (Deschamps, 1971; Arriau, 1971 b, Arriau, 1971 c) pirazonlar üzerindeki çalışmaları ve Roche ve Pujol'un (Roche, 1969, 1970, 1971) azollerdeki annular tautomerizm üzerindeki çalışmaları, bunlar arasındaki en kayda değerler olarak belirtilebilir.

Farklı tautomerlerden her birine ilişkin enerjinin hesaplanması yolu ile tautomerik denge sabitinin saptanması prensibine dayanan bu tür yöntemler, çok önemli bir dezavantaj taşımaktadır. Tautomerler arasındaki enerji farkının bir kaç kkal/mol mertebesinde çok küçük olmasına karşın, bu tautomerlerin hesaplanan enerjileri birkaç yüz volt ($1\text{eV}=23,063\text{ kkal/mol}$) mertebesinde dir. Örneğin oda sıcaklığında tautomerik denge sabitinin oldukça yüksek ($K_T=100$) olduğu bir durumda, tautomerlerden birinin yüzde doksan dokuzundan daha fazla oranda olmasına karşın, bu iki tautomer arasındaki fark 3 kkal/mol'den daha az olacaktır. Bu fark tautomerlerin toplam enerjisine kıyaslandığında molekülün toplam enerjisini yüzde birinden bile düşük bir değer taşıdığı gerçeği ortaya çıkmaktadır. Öte yandan tautomerik denge sabitinin güvenilir bir şekilde saptanabilmesinin bütünüyle tautomerler arasındaki bu enerji farkının güvenilirliğine bağımlı olması, söz konusu dezavantajları önemini arttırmaktadır.

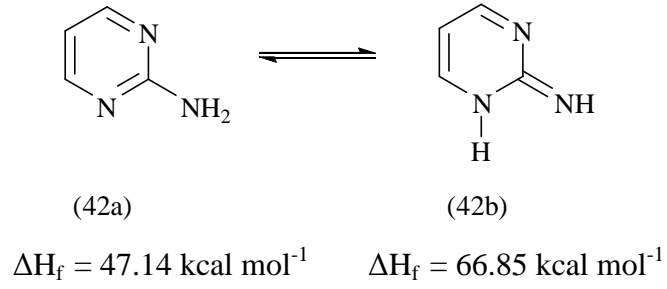
Teorik olarak tautomerik denge sabitinin saptanması yöntemine ilişkin bir diğer dezavantaj ise bu tür hesaplamalar ile çoğu kez izole moleküllerin entalpi farklılıklarını [$\Delta H^\circ_{\text{eg}}$ (buh.)] ortaya konulmasına karşın deneysel çalışmalarda genellikle çözültü içindeki enerji farkının [$\Delta H^\circ_{\text{eg}}$ (çöz.)] saptanmış olmasıdır. Her ne kadar denge sabitinin sıcaklığa göre değişimi çalışmalarından yararlanarak, çözültü içindeki enerji

farkının [ΔH°_{eg} (çöz.)] hesaplanması olası ise de genel olarak bu durumun pek uygun olmadığı savunulabilir. Zira izole ve bu nedenle permütasyonun söz konusu olmadığı moleküller arasındaki dengeyi, çözelti içindeki dengeye ilişkin sonuçlarla kıyaslamak oldukça zordur (Beak, 1972). Bazı araştırmacıların denge konumu üzerine çözücünün etkisini (Deschamp, 1971) ve kristal yapısının etkisini (Pullman, 1971) irdeleyen çok anlamlı teorik çalışmalar gerçekleştirmişlerdir.

3.4.2. Yanma Isısının Hesaplanması

Tautomerik denge sabitlerinin yanma (veya oluşum) ısılarından yararlanarak saptandığını gösteren önemli bir çalışma rapor edilmemiştir. Zira yanma ısısına dayalı bütünüyle deneysel bir yöntemin kullanılması halinde koşulların tam olarak yerine getirilmemesi ve buna bağlı olarak deneysel verilere dayanan saptamaların güvenilirliklerinin az olması durumu söz konusudur.

Semiempirik yöntemlerle oluşum ısısı verilerini kullanarak bileşiklerin hangi formlarının daha kararlı olduğu bulunabilir. Örneğin, pirimidin halkasının 2-konumuna amino grubu bağlanması halinde proton tautomerizmi yüzünden iki form gösterecektir. Bunlar amino formu (42a) ve imino formu (42b)'dir. Semiempirik gaz fazı AM1 yöntemiyle elde edilen oluşum ısısı (ΔH_f) verilerini kullanarak imino formundan amino formu çıkarılarak hangi formun daha kararlı olduğu bulunur. Bu çıkarma işlemine bağlı kararlılık (Relative Stability kısaca RS) denir. Ayrıca okso-hidroksi ve tiyon-merkaptto formları içinde kullanılır. Burada bulunan RS değeri amino formun daha kararlı olduğunu gösterir. Benzer şekilde literatürde de 2-aminopirimidin daha kararlı bulunmuştur (Yaman.M, 1999), (Mizukami, 1964) (Şekil 3.23)



Şekil 3.23

$$RS = \Delta H_f (\text{imino}) - \Delta H_f (\text{amino})$$

$$RS = 66.85 - 47.14$$

$$RS = 19.71 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Öte yandan Dewar tautomerik dengelerin saptanmasına ilişkin yararlı bir yöntem geliştirilmiştir. Dewar tarafından ortaya konulan bu yöntem, muhtemel tautomerik yapılar için deneysel atomlaşma ısıları ile hesaplanan değerlerin kıyaslanmaları ve bu yolla en kararlı tautomerin belirlenmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemle oldukça yoğun bir araştırma demeti ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında azoller ve bezazollerin annular tautomerizmi üzerine yürütülen çalışmalar (Dewar, 1966, 1969) ve nükleotik bazlarının hidroksi ve amino türevleri üzerine yürütülen çalışmalar (Bodor, 1970) en kayda değer araştırmalar olarak belirtilebilir.

4. TEORİK KİMYADA KULLANILAN HESAPLAMA YÖNTEMLERİ ve BİLGİSAYAR PROGRAMLARI

Günümüzde, kimya biliminde kuantum mekaniği ve bilgisayara dayalı teorik hesaplamalar arasındaki sınır çizgisi ortadan kalkmaya başlamıştır, çünkü yapılan son çalışmalar sonucunda deneyler, hesaplamalar ve bilgisayara dayalı hesaplamalar ile ilgili yeni fikirler ortaya çıkmıştır. Bilgisayar biliminin gelişmesiyle birlikte, kuantum kimyasal hesaplamalardaki yetersizlik ve başarısızlık ortadan kalkmış, böylece bilgisayar hesaplamaları (computational chemistry) popüler hale gelmiştir (Schaefer, 2001).

John Pople, bazı deneysel hataların da bilgisayar hesaplamaları sayesinde önceden tahmin edilebileceğine ilişkin bir tespitte bulunmuştur. Bu görüşe göre önce tahmini bir model oluşturulur. Bu modelin parametreleri gerçek modellerle karşılaştırılarak birbiri ile olan uyumu araştırılır. Eğer bir uyum söz konusuysa tahmini modelin parametrelerine güven duyulabilir ve bu parametreler deneysel sonuçları olmayan diğer moleküller için de kullanılabilir (Hargittai, 2001).

Kimyadaki matematiksel ve teorik hesaplamalar için pek çok farklı örnekten bahsedilebilir. Tüm bu örneklerin ışığında matematiksel hesaplamaların ve bilgisayar hesaplamalarının kimya bilimi ile ne kadar iç içe olduğu anlaşılabilir. (Demirtaş, 2003)

4.1. Teorik Hesaplama Yöntemleri

Günümüzde kimyasal araştırmalarda moleküllerin yapısı, enerjisi ve diğer özelliklerin kuramsal incelenmesinde yaygın olarak kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özelliği deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Deneysel verileri bilinen sistemlerle ilgili teorik inceleme ile teorik yaklaşımın eksikleri belirlenebilmekte ve daha iyi teorik yaklaşımlar türetilmektedir. Hatta bu yaklaşımlar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşiklerle ilgili uygun sonuçlar alınabilmektedir.

Moleküler yapı, termodinamik değerler, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi birçok bilgiyi elde etmek bir tek deneyle mümkün değildir. Ancak teorik hesaplama yöntemleri ile bu bilgilere çok daha kısa sürede ve az maliyetle ulaşmak mümkün olmaktadır. Bu tür verilerin deneysel yöntemler ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği de göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan birçok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Kısaca, çalışmayı yürüten kişinin gözlemleri ve titizliği, çalışma ne kadar hassas olursa olsun, elde edilen doğruluğunu doğrudan belirler. Ayrıca reaksiyon ortamında oluşabilecek yan ürünlerin varlığı da sonuçların güvenilirliğini azaltacaktır.

Ancak tüm bu olumlu özelliklerine rağmen hiçbir zaman teorik hesaplamalar deneysel hesaplamaların yerini alamaz. Sonuçta önemli olan, elde edilen sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her kimyager için en gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veriler olacaktır. Bunun yanında teorik veriler her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamak olarak kullanılmakta ve yorumlanmaktadır. Böylece deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir (Yarlıgan, 2001).

4.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları

Modeller, kimya eğitiminde moleküllerin yapılarını anlamak için uzun yıllar kullanılmış ancak son zamanlarda bu modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bunun yanında fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarla kimya hesaplamaları adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bilgisayarla kimya hesaplamaları, reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarla çalışma olanağı sağlar. Bu amaçla kullanılan bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır (Taşcı, 2004).

Hem bağımsız bir araştırma alanı hem de deneysel çalışmalara çok önemli katkıları olan teorik kimya, bilgisayarla kimya hesaplamaları sayesinde elde edilir. Bilgisayarla kimya hesaplamalarının, moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen “moleküler mekanik” ve “elektronik yapı kuramı” adlı iki alanı vardır (Yarlıgan 2001).

4.2.1. Moleküler Mekanik

Moleküler mekanikte benzer moleküllerin özelliklerini ve yapısını tahmin etmek için klasik fiziğin kanunları kullanılır. HYPERCHEM, QUANTA, SYBYL, ALCHEM, MACMIMIC, PCMODEL, CHEM3D, MACROMODEL isimli birçok bilgisayar programında, moleküler mekanik yöntemler mevcuttur. Kullanılan bu moleküler mekanik yöntemlerden her biri kendine özgü ‘güç alanı’ karakterize eder. Bir ‘güç alanı’ oluşturan faktörler aşağıdaki gibidir:

- i) Molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiği ile molekülü meydana getiren atomların yerleşimini tanımlayan eşitlikler verir.
- ii) Bir elementin karakteristik özelliğini, kendine özgü kimyasal şartlar içinde tanımlar, bir karbon atomuna, üç hidrojene bağlı bulunan bir karbon atomundan farklı işlem yapar. Atom tiplerini, hibritleşmeye, yüke ve atomun bağlı olduğu diğer atomların tipine bağlı olarak oluşturur.
- iii) Bir veya daha fazla parametre seti. Bu parametreler bağ uzunluğu, bağ açıları, enerji bileşenleri ile ilişkili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tayin eder.(Yarlıgan,2001)

Moleküler mekanik hesaplamalar bir molekül sistemindeki elektronlar yerine çekirdekler arası etkileşimleri göz önüne alan hesaplamaları yapar. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler (Demirtaş, 2003).

Binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemleri de inceleme imkanı moleküler mekanik hesaplamalar ile inceleyebiliriz. Enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Ayrıca bu yöntemlerle elektronik yapıya bağıli olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilemez. Bir tepkime sistemi modellenerek bağıli oluşumu ya da bağıli parçalanmasını içeren işlemler yapılamaz (Yarlıgan, 2001).

4.2.2. Elektronik Yapı Yöntemleri

Hesaplamalarda elektronik yapı yöntemleri klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunlarını kullanır. Kuantum mekaniği, bir molekülün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğeri özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin ($\hat{H}\psi=E\psi$) çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder.

Çeşitli matematiksel yaklaşımlar getiren elektronik yapı yöntemleri, eşitliği bu şekilde çözümlenmeye çalışır. Bu amaçla yarı deneysel (semi-empirik) moleküler orbital yöntemler ve Ab-initio moleküler orbital yöntemler kullanılır. Yöntemlerden ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Ancak her birinin iyi ya da kötü olduğu durumlar mevcuttur (Yarlıgan, 2001).

4.2.2.1. Ab-Initio Yöntemler

Ab-initio yöntemlerde hesaplamalar deneysel parametreler kullanılmadan yapılır. Ab-initio teoride birçok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller vardır. Elektronik yapı ve buna bağıli özellikler, Ab-initio moleküler orbital yöntemleri ile hesaplanabilir. Bu yöntemler kuantum mekaniksel temellerine dayanır (Foresman ve Frisch, 1996). Bir tepkime sistemi, teoride tam olarak modellenenebilir. Hesaplama süresi moleküler mekanik yöntemlere göre oldukça fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için

geometrilere ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur (Richards and Cooper, 1983).

4.2.2.2. Yarı Deneysel Yöntemler

Yarı deneysel moleküler orbital (SE-MO) yöntemleri ise moleküler mekanik yöntemler ile Ab-initio yöntemler arasında yer alır. SE-MO yöntemleri de Ab-initio moleküler orbital yöntemleri gibi kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler bu yöntemlerde mevcuttur. Bu parametreler referans bileşikler için gözlenebilir büyüklüklerin, hesaplanan değerlerle aynı olmasını sağlayacak özellikte seçilir. Moleküler mekanikte olduğu gibi incelenen sistem için tüm parametrelerin uygun olması gerekir.

Hesaplama süresi, SE-MO yöntemlerde etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla, Ab-initio yöntemlerin hesaplama süresiyle karşılaştırılmayacak kadar azalır. Çok küçük veya büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir. SE-MO yöntemlerinden bazıları Çizelge 3.2.2.2’de verilmiştir.

Hesaplamaları kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler SE-MO yöntemlerde kullanılmaktadır. Bunlar Schrödinger eşitliğinin yaklaşık formunu çözmektedirler (Yarlıgan, 2001).

SCF yönteminin açıklanması ile değişik yaklaşımları anlayabiliriz. Huckel kuramında, moleküler orbitaller ve atomik orbitallerin doğrusal bileşimi yazılır. Bu LCAO-SCF (Linear Combinations of Atomic Orbitals-Self Consistent Field) yaklaşımıdır. SCF yöntemi serbest tanecik yöntemini esas alır. Her elektronun, diğer elektronların ve çekirdeğin yarattığı bir elektrostatik alan içinde hareket ettiğini kabul eder.

Genelde bir moleküler sistem için tam bir Hamiltonian (H), çekirdek ve elektronların orbital ve spin hareketinden oluşan manyetik momentler arasındaki

etkileşimleri içerir (Demirtaş, 2003). LCAO-SCF moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk yarı deneysel moleküler orbital yöntemi CNDO'dur.

Daha sonraları INDO ve NDDO yaklaşımları geliştirilmiştir. 1975 yılına kadar birçok organik bileşiğin hesaplanmasında bu yöntemler kullanılmıştır. Moleküler özelliklerin hesaplanmasında, CNDO ve INDO yöntemleri oldukça zayıftır. Dewar ve arkadaşları bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adıyla yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Sadece 10 element için geliştirilen bu yöntem, C, H, N ve O içeren moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen yine de bazı yetersizliklere sahipti. Bu yöntemi geliştirmek, diatomik parametrelerin kullanılması nedeniyle diğer elementler için çok zordu. Bu nedenle Dewar ve arkadaşları tarafından NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemi geliştirildi.

Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaldı. Sadece atomik parametre kullanılan bu yöntemlerde yöntemin diğer elementler için de gelişimini sağlamak oldukça kolaydı. Bundan sonraki sekiz yıl içinde C, H, N ve O elementlerine ek olarak 16 element için de bu yöntem kullanılabilir hale geldi (Taşcı, 2004).

AM1 yöntemi tarafından MNDO yönteminin geliştirilmiş haline Austin Model 1 denir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO'nun üçüncü parametrisasyonu olduğunu göstermek için PM3 (parametrik method 3) şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Bu yaklaşım çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilmektedir. MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri deneysel oluşum ısını (heat of formation) ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25°C'de oluşturmak üzere optimize edilmişlerdir (Yarlıgan, 2001).

Tablo 4.1. Yarı deneysel hesaplamalarda kullanılan yöntemler

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarında iyi sonuçlar verir.
MINDO/3	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder.
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin Model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında yapılan küçük değişikliklerle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonudur. En son geliştirilen yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerindedir
PM5	Parametreler Metot 5. En son geliştirilen yöntemdir.

Ref: Yarlıgan, 2001

MNDO, AM1 ve PM3 yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerin temelini, NDDO yaklaşımı oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda farklı atomlardaki yükler arasındaki iki-elektron integrali ihmal edilmektedir. CNDO ve INDO'nun aksine NDDO temelli yöntemler p orbitallerini içeren itme olayını doğru olarak hesaplama imkanı vermektedirler. MNDO ise NDDO temelli bir yöntem olup AM1 ve PM3'ün oluşmasını sağlamıştır. MNDO ilaha önceki INDO temelli MINDO/3'ten birçok kimyasal problemlerin çözümünde ve özellikle moleküler geometri ve enerji hesaplamalarında daha başarılı uygulanmıştır.

AM1 metodunun MNDO'ya olan avantajı çekirdek-çekirdek itmesinin bir seri Gauss çekirdek itme fonksiyonu ile prodifiye edebilecek parametreler içermesidir. AM1 yöntemi sadece C, H, N ve O elementleri içeren organik moleküller için ideal olmakla birlikte komşu atomdaki ortaklanmamış elektron problemi olan NDDO yöntemlerinin bu noksanlığım taşır. P ve S içeren moleküller için ise PM3 yöntemi daha uygundur. PM3 ve AM1 yöntemleri MNDO ve MINDO/3 yöntemlerine göre daha güvenilirdir.

PM3'nin parametreleştirilmesi Stewart tarafından Dewar'ın AM1 için kullandığı parametrelerden farklı bir şekilde yapılmıştır (Stewart, 1989). PM3 yöntemi nitro türevleri ve yüksek değerli moleküller için AM1'dan çok daha başarılıdır. PM3 yöntemi kuantum mekanik olarak AM1 ile aynıdır. Ancak parametrize edilmiştir. Modern NDDO temelli AM1 ve PM3 yöntemleri daha önceki olumsuzlukları içermediklerinden ve bilgisayar teknolojisinin hızla gelişmesinin sonucu olarak büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıktığından, deneysel ve teorik olarak kimyacıların odak noktası haline gelmişlerdir (Taşcı,2004).

4.2.2.3. Ab-Initio ve Yarı Deneysel Yöntemin Karşılaştırılması

Yarı deneysel moleküler orbital ve Ab-initio yöntemleri gerek elde edilen sonuçların doğruluğu gerekse hesaplama maliyeti açısından birbirinden farklılık gösterirler. Yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri ile hesaplamalar oldukça ucuzdur ve iyi parametre sellerinin olduğu sistemlerde hem kalitatif hem de kantitatif açıdan yapılar hakkında oldukça doğru tahminler verir.

Ab-initio moleküler orbital yöntemleri molekülün toplam enerjisini verir. Toplam enerji, moleküllerin ve çekirdek-çekirdek etkileşimlerine ilişkin izole edilmiş (titreşimin olmadığı 0°K) vakum içindeki toplam enerjisidir.

Ab-initio yöntemleri ile hesaplamalar birçok sistem için yüksek nitelikte tahminler yapar. Küçük moleküller ile uğraşan ilk Ab-initio programlarının yerini, artık daha büyük molekülleri inceleyebilen Ab-initio yöntemleri almıştır. Hem Ab-initio hem de yarı deneysel moleküler orbital yöntemleri, orbitalleri hidrojen benzeri orbital olarak

tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitaller kullanılır. Ab-initio ve yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinin her ikisi de, molekülleri gaz fazında, çözültide, temel hal veya uyarılmış hallerde inceleme yapabilmektedir (Demirtaş, 2003).

4.3. MOPAC7 Paket Programının Özellikleri

MOPAC, AMPAC VE MNDO88 gibi paket programlar, moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulundurmaktadır. Bunlardan MOPAC, James J.P.Stewart tarafından geliştirilen son paket programlarından biridir. Ek olarak geliştirilen diğer paket programlar ise MOPAC6 ve MOPAC7'dir. Bu programların hepsi benzer özelliklere sahiptir. Ancak MOPAC7 diğer paket programların önemli özelliklerini de bünyesinde bulundurmaktadır.

MOPAC7, kimyasal yapıları ve tepkimeleri çalışmak için geliştirilmiş ve MNDO, MINDO/3, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. Bu programla, moleküller, radikaller, iyonlar ve polimerler için oluşum ısı gibi termodinamik özellikler, titreşim frekansı, kuvvet sabitleri, bağ dereceleri vb. değerler hesaplanabilir.

Tepkimeler için geçiş hali yapılan ve bu yapılara ait özellikler bulunabilir. Ayrıca MOPAC7, MOPAC6'da yapılamayan sıvı faz hesaplamalarını da yapılabilir (Yarlıgan, 2001).

4.4. MOPAC2002 Paket Programının Özellikleri

MOPAC2002 paket programı; diğer paket programlardan daha gelişmiş olup diğer programlarda hesaplanması imkansız olan hesaplamaları yapabilir. MOPAC2002 (moleküler orbital paketi), James J.P Stewart tarafından, moleküllerin elektronik özelliklerini ölçme seçeneklerini içeren bir paket olarak oluşturulmuştur. CAChe Windows üzerinde MOPAC2002 kullanabilmemizi sağlar.

Bağ komutları, dipol hareketleri, dinamik haritalar, iyonizasyon potansiyelleri, moleküler orbital enerjileri, optimum geometri, potansiyel enerji haritaları, geçiş halleri, titreşim frekansı gibi değerler bu programla hesaplanabilir. CAChe MOPAC hem optimum geometriyi hem de elektronik özellikleri tanımlar. MOPAC2002 AM1, PM3, PM5 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. CAChe ayrıca MNDO ve MNDO/3 gibi daha eski parametrelerle MNDO-d gibi daha yeni parametreleri de destekler.

Kısacası CAChe AM1'dan AM/d'ye kadar uzanır. Titreşim spektrayı, moleküler geometriyi, kuvvet constantlarını, moleküllerin diğer özelliklerini, radikalleri ve iyonları ölçmede, moleküler orbitaller, oluşum ısı ve moleküler geometri türetici içerikler kullanılır. Bu miktarlar reaksiyonel yörüngeleri ölçmede ve kimyasal tepkimeleri hal değişimlerini kullanarak ölçmede kullanılırlar. MOPAC, Extended Huckel Teorisi ve ZINDO v.s. kuantum kimyasal metotlarında olduğu gibi molekülü izole edilmiş atom ve elektronlarına parçalamak için gereken enerjiden çok, oluşum ısını ölçer. Bu bölümde enerji ve oluşum ısı değişilmez olarak kullanılır.

Bunun yanında kuantum teorisinden, termodinamikten ve yüksek matematikten bir çok veri kullanır, böylece MOPAC2002 detaylarının anlaşılmasına gerek kalmaz.
(CAChe help manuel)

4.4.1. Geometri Optimizasyonu

Moleküler geometrileri optimize etmek ve bu optimize geometrilere karşı gelen ΔH_f (oluşum ısı) gibi nicelikleri hesaplamak, yarı deneysel moleküler orbital hesaplamaların en çok kullanılan fonksiyonu konumundadır. Optimizasyondaki hesaplamalar molekülü tanımlayan kartezyen ya da internal koordinatlarla (bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları) verilmiş yaklaşık bir geometri optimize edilir ve enerji asgariye indirilir. Geometri, enerji değeri değişmeyinceye kadar değiştirilir. Bunun ölçüsü de gradient norm değerinin sıfır olmasıdır.

Atomik konumların fonksiyonu olarak moleküler sistemin enerjisinin değişim hızına gradient norm denir. Geometrinin asgari enerjiye inmesi, sıfır gradient değeri ile sağlanır. Gerçek gradient normu sıfıra düşürmek çok zordur. 0,4 ve altı, MOPAC7 ve MOPAC2002 programı için önerilen gradient norm değeridir. Program çalıştıktan sonra oluşum ısısı, iyonlaşma enerjisi, yük dağılımı ve dipol momenti değerlerini vererek durur. Kullanıcının isteğine göre farklı kriterler girilerek istenen özellikler hesaplanabilir.

4.4.2. Tepkime Yolları

Tepkime şeklinin bulunması, geometri optimizasyonunun ve bu geometriye karşı gelen özelliklerin doğal sonucudur. Yaklaşık tepkime koordinatı olarak alınan belirli bir geometrik koordinat, belli oranlarda değiştirilerek sistemin enerjisindeki değişiklikler gözlemlenir. Yaklaşık bir tepkime profili, her bir değere karşı gelen enerji değerlerinin tepkime koordinatına karşı grafiği çizilerek elde edilir, böylece aktivasyon enerjisi bulunmuş olur (Taşcı, 2004).

5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmadaki kuantum kimyasal hesaplamalar da Cache Worksystem Pro.V.6.1 programı kullanılmıştır. Molekül hesaplamalarında öncelikle Cache programında yer alan Augmented MM3 moleküler mekanik yöntemiyle başlangıç geometrisi elde edilmiş ardından Mopac 2002 ile (AM1,PM3,PM5) metotlarıyla hesaplama yapılmıştır. Hesaplamalarda herhangi bir simetri parametresi kullanılmamış ve yapıların tamamında frekans hesabı yapılarak moleküllerin temel seviyede olması sağlanmıştır.

MOPAC2002 Programından elde edilen verilerden, ΔH_f (oluşum ısısı), ΔS (entropi), HOMO/LUMO enerjileri, q (atomik yük) değerleri alınmış ve ΔH_f (oluşum ısısı) değerleri kullanılarak Gibbs serbest enerji değerleri (ΔG_f) hesaplanmıştır.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \Delta S \quad \text{kcal/mol}$$

Pirazolin türevlerinin kararlı tautomerlerinin hangileri olduğunun tespiti içinde RS (oransal kararlılık), K_T (tautomerik denge sabiti) değerleri kullanılmış ve bunlar aşağıdaki eşitlikler yardımıyla hesaplanmıştır.

$$\delta \Delta G = \Delta G_f(\text{ürün}) - \Delta G_f(\text{giren})$$

$$K_T = e^{(-\delta \Delta G/RT)}$$

$$pK_T = -\log K_T$$

$$RS = \Delta H_f(\text{giren}) - \Delta H_f(\text{ürün})$$

6.SEMİEMİRİK YÖNTEMLERLE BULUNAN SONUÇLAR

Pirazolin türevlerini Mopac 2002 programlarıyla semi empirik (yarı deneysel) moleküler orbital metotları olan PM5, PM3, AM1 yöntemleri kullanılarak Celeron 2,26 ghz, 256 Mb RAM PC sıvı faz için $\epsilon = 78,4$ ve gaz fazı için $\epsilon = 1,00$ alınarak yapılmıştır.

Pirazolin türevlerinin semiempirik yöntemlerle bulunan Çizelgelerdeki verileri aşağıdaki gibidir;

ΔH_f : Oluşum ısısı (Heat of formation) (kcal / mol⁻¹)

ΔS : Entropi (cal / K / mol)

ΔG_f : Gibbs serbest enerjisi (oluşum ısısı türünden) (cal / mol⁻¹)

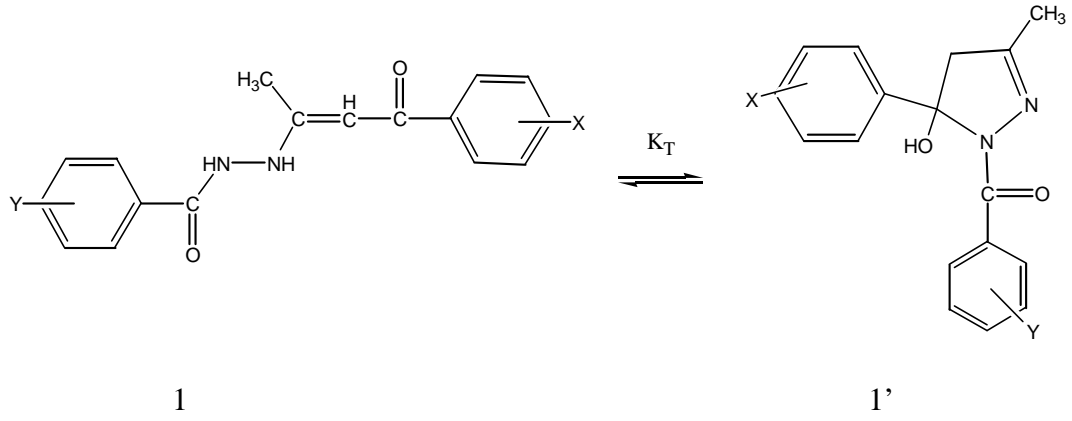
HOMO: En yüksek dolu moleküler orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)
(eV)

LUMO: En Düşük Boş Moleküler Orbital (Lowest unoccupied Molecular Orbital)
(eV)

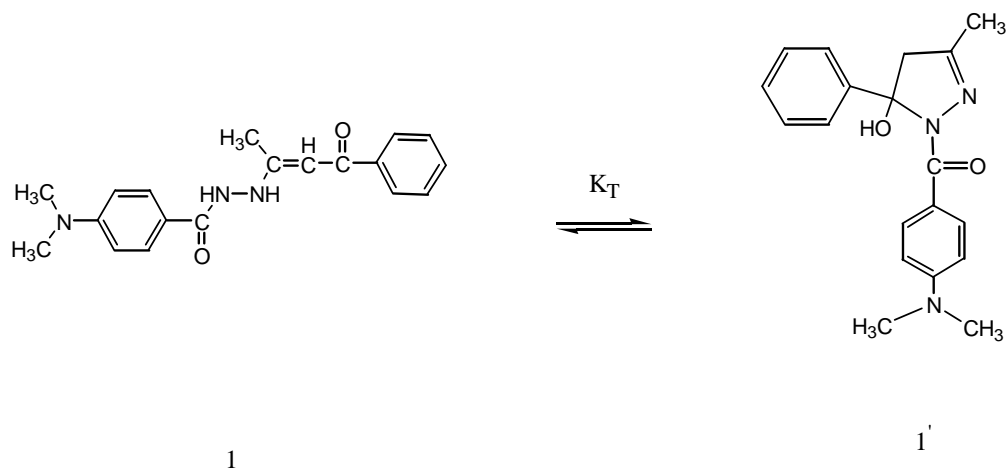
Çizelgelerdeki ΔG_f değerleri aşağıdaki eşitlikler yardımıyla bulunmuştur;

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \Delta S$$

6.1 İncelenen Pirazolin Türevlerinin Yapıları ve İsimleri

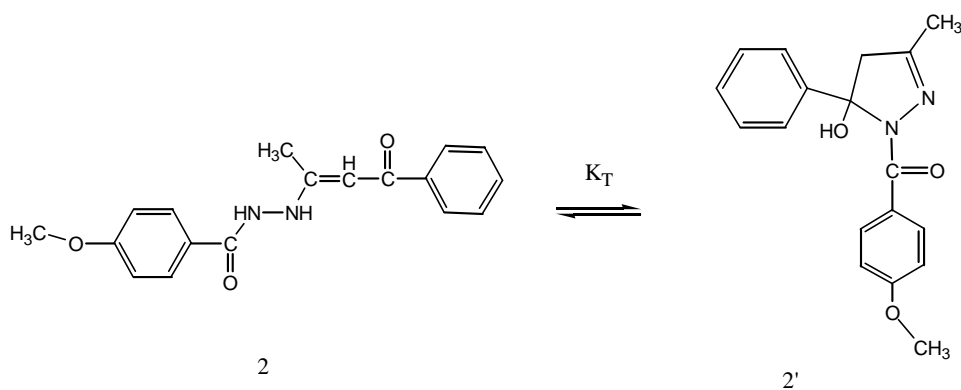


Molekül	X	Y
1	H	4-Me ₂ N
2	H	4-MeO
3	H	4-Me
4	H	H
5	H	4-Cl
6	H	3-Br
7	H	4-NO ₂
8	4-Me ₂ N	H
9	4-MeO	H
10	4-Me	H
11	4-Br	H
12	3-NO ₂	H
13	4-NO ₂	H
14	4-Me ₂ N	4-NO ₂
15	4-NO ₂	4-Me ₂ N
16	4-NO ₂	4-NO ₂



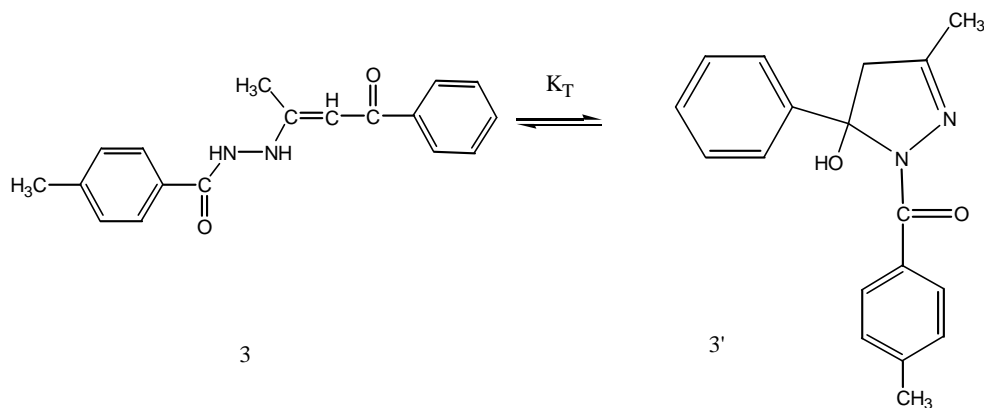
(1) 4-(dimethylamino)-*N*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(1') (4-(dimethylamino)phenyl)(5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)methanone



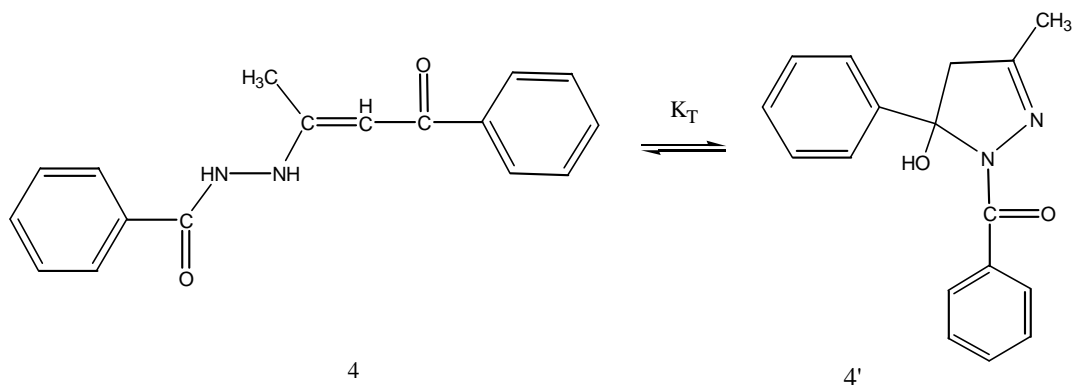
(2) 4-methoxy-*N*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(2') (5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(4-methoxyphenyl)methanone



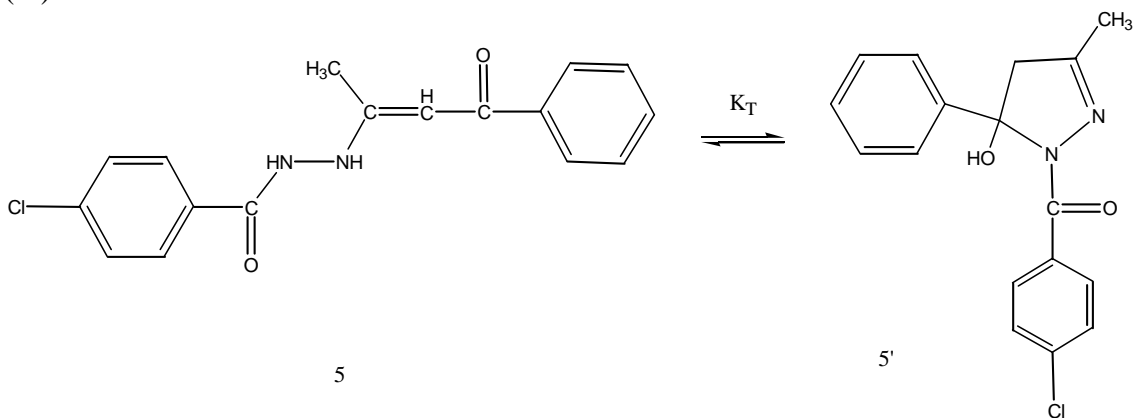
(3) 4-methyl-*N*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(3') (5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(*p*-tolyl)methanone



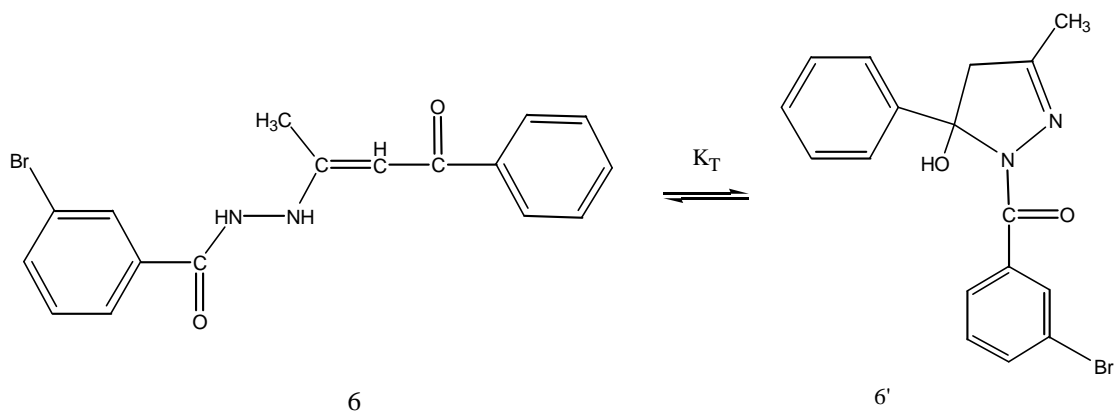
(4) *N'*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(4') (5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



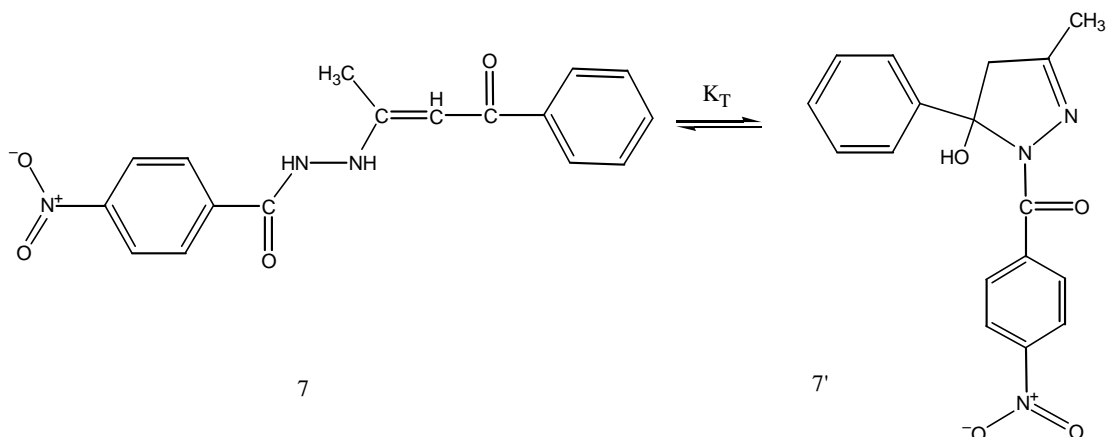
(5) 4-chloro-*N'*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(5') (4-chlorophenyl)(5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)methanone



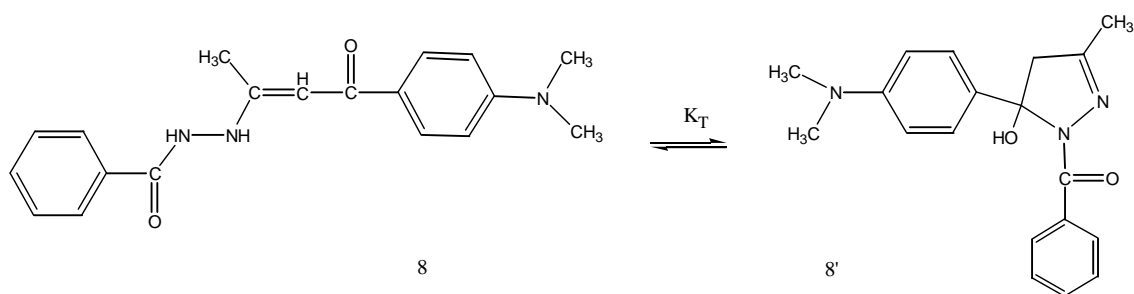
(6) 3-bromo-*N'*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(6') (3-bromophenyl)(5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)methanone



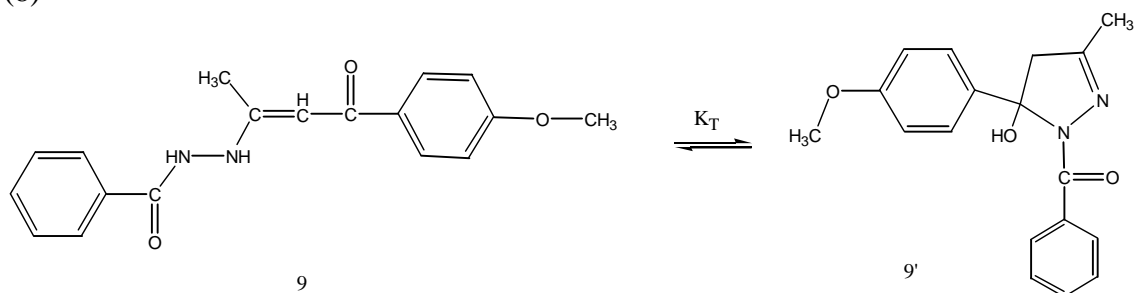
(7) 4-nitro-*N'*-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(7') (5-hydroxy-3-methyl-5-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(4-nitrophenyl)methanone



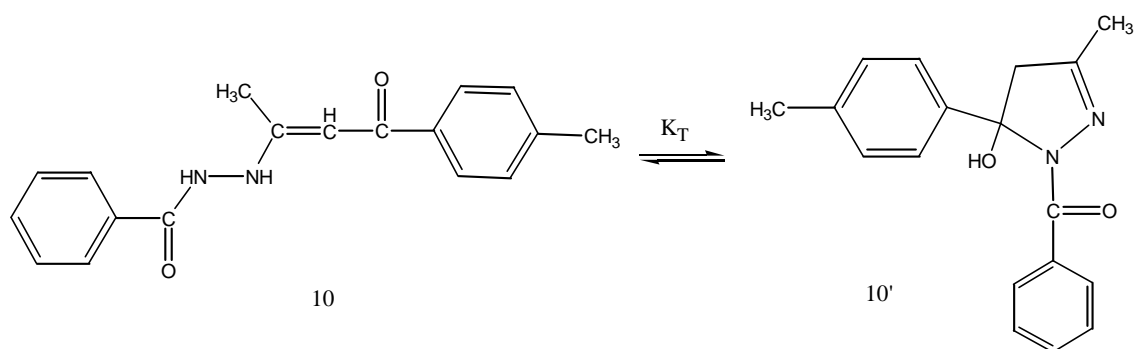
(8) *N'*-(4-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(8') (5-(4-(dimethylamino)phenyl)-5-hydroxy-3-methyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



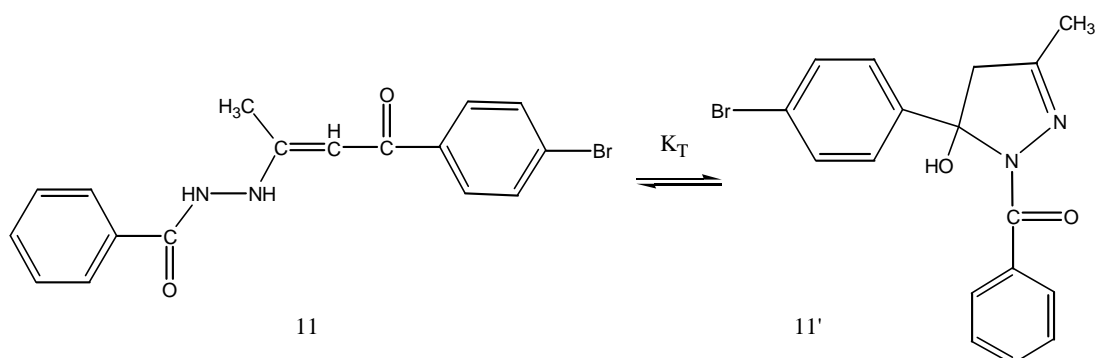
(9) *N'*-(4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(9') (5-(4-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-methyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



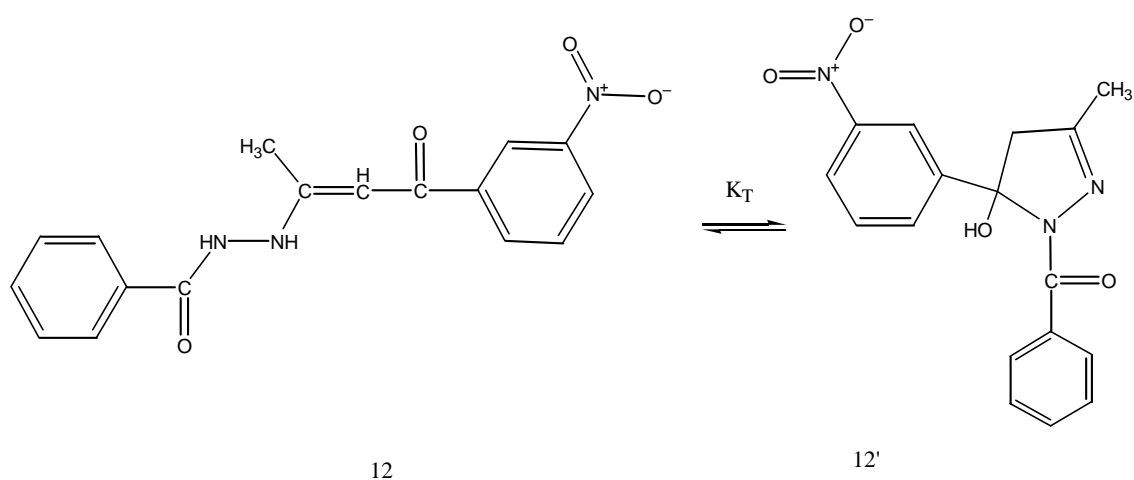
(10) *N*'-(4-oxo-4-*p*-tolylbut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(10') (5-hydroxy-3-methyl-5-*p*-tolyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



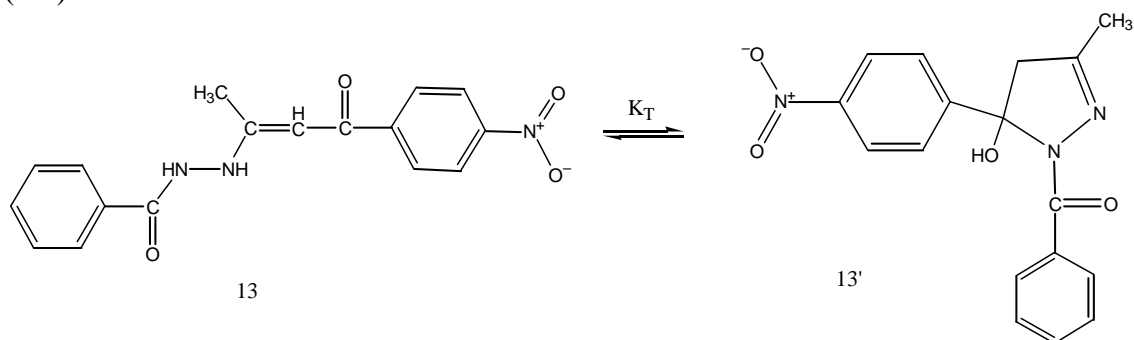
(11) *N*'-(4-(4-bromophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(11') (5-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-3-methyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



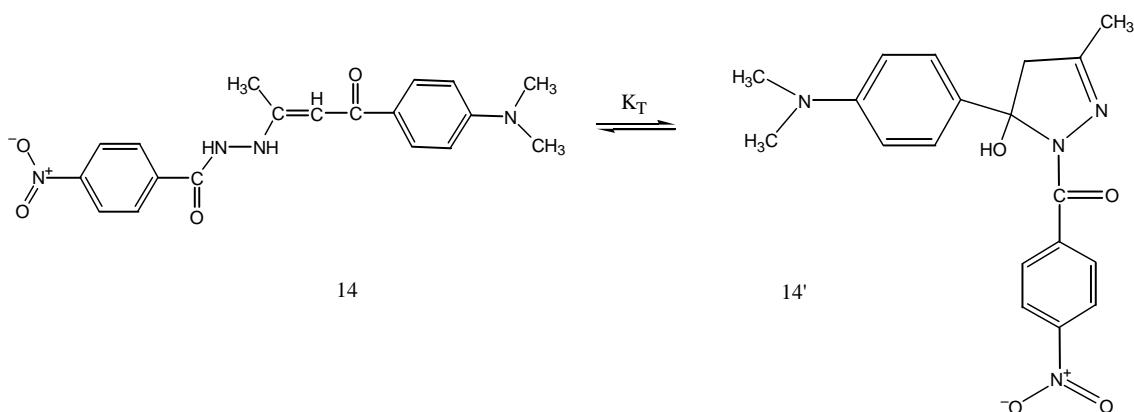
(12) *N*'-(4-(3-nitrophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(12') (5-hydroxy-3-methyl-5-(3-nitrophenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



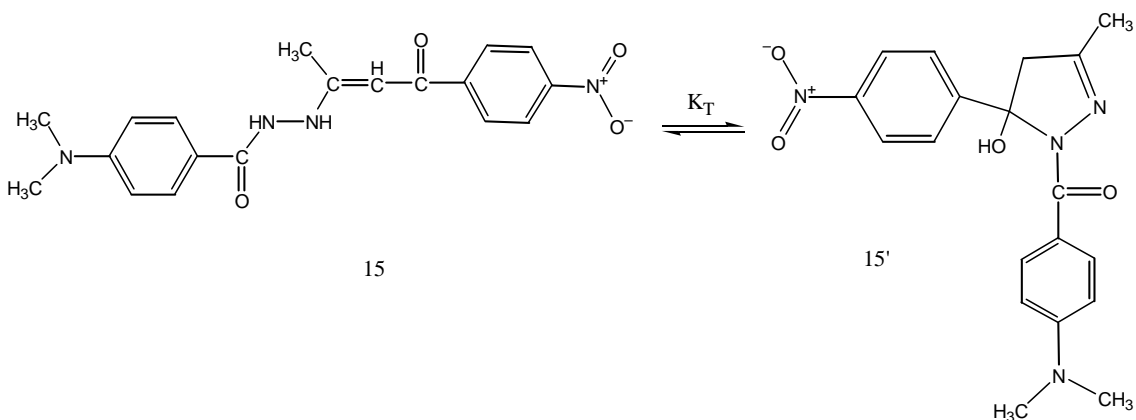
(13) *N'*-(4-(4-nitrophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(13') (5-hydroxy-3-methyl-5-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(phenyl)methanone



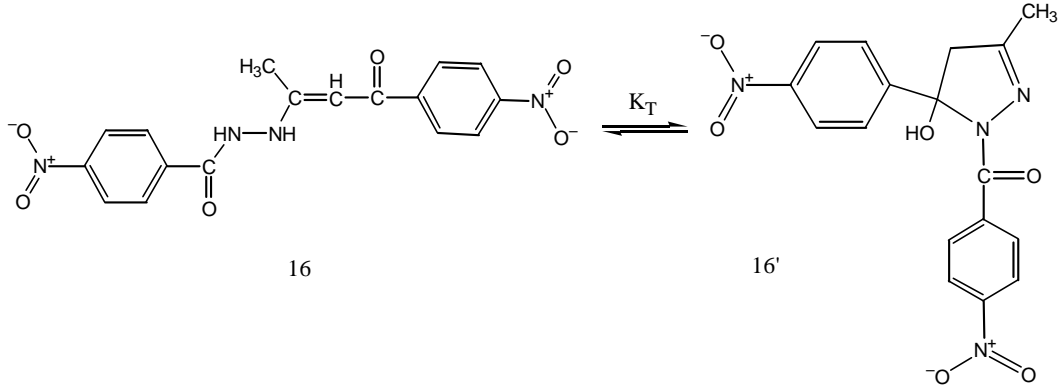
(14) *N'*-(4-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)-4-nitrobenzohydrazide

(14') (5-(4-(dimethylamino)phenyl)-5-hydroxy-3-methyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(4-nitrophenyl)methanone



(15) 4-(dimethylamino)-*N'*-(4-(4-nitrophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(15') (4-(dimethylamino)phenyl)(5-hydroxy-3-methyl-5-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)methanone



(16) 4-nitro-*N'*-(4-(4-nitrophenyl)-4-oxobut-2-en-2-yl)benzohydrazide

(16') (5-hydroxy-3-methyl-5-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)(4-nitrophenyl)methanone

6.2. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerleri

Bilgisayar hesaplamaları sonucunda gaz fazında elde edilen ΔH_f ve ΔS değerleri ve sıvı fazda hesaplanan ΔH_f ve ΔS değerleri Tablo 6.2 ve Tablo 6.3'de verilmiştir. Bu değerlere göre, aşağıda verilen eşitlik kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve tablolarda verilen değerler elde edilmiştir.

6.2.1. Tautomerler Arası Dengenin İncelenmesi :

Çalışmada kullanılan moleküllerin K_T değerlerini hesaplamak amacıyla bilgisayar hesaplamaları sonucunda sıvı fazda elde edilen ΔH_f ve ΔS değerlerinden, her bir yapı için ΔG_f değerleri hesaplanmıştır.

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

Moleküllerin hesaplanan ΔG_f değerleri Tablo 6.3'de verilmiştir.

Çalışılan moleküllerdeki tautomerik denge sabitleri aşağıdaki eşitlik ile hesaplanmıştır.

$$\delta\Delta G = \Delta G_f(\text{ürün}) - \Delta G_f(\text{giren}) \quad (\text{kcal / mol})$$

$$K_T = e^{-\delta\Delta G/RT} \quad (R: 1,987 \text{ cal/mol.K})$$

Tablo 6.2. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan termodinamik değerleri ($\epsilon:1,00$)

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)
1	32,146	171,5397	-18,9728	11,202	169,0715	-39,1813	7,249	172,484	-44,1512
1'	33,143	161,27	-14,9155	-3,442	163,511	-52,1683	-3,874	165,813	-53,2863
2	-13,812	162,3924	-62,2049	-22,125	162,5447	-70,5633	-35,686	164,7222	-84,7732
2'	-13,639	153,186	-59,2884	-37,913	157,341	-84,8006	-46,914	157,928	-93,9765
3	16,674	159,2649	-30,7869	6,727	160,2285	-41,0211	-7,245	160,3703	-55,0353
3'	16,907	150,061	-27,8112	-9,024	152,156	-54,3665	-18,226	153,744	-64,0417
4	24,537	149,0124	-19,8687	16,339	150,1369	-28,4018	1,226	50,3537	-13,7794
4'	24,65	140,137	-17,1108	0,457	142,956	-42,1439	-9,926	143,31	-52,6324
5	17,997	155,6842	-28,3969	9,993	155,758	-36,4229	-6,084	158,3561	-53,2741
5'	17,693	146,736	-26,0343	-6,119	150,178	-50,872	-17,837	150,642	-62,7283
6	30,321	158,9884	-17,0575	24,763	158,1328	-22,3606	5,873	161,3439	-42,2075
6'	29,897	150,091	-14,8301	8,452	153,013	-37,1459	-5,919	153,529	-51,6706
7	30,468	163,3985	-18,2248	9,747	165,0548	-39,4393	-0,346	166,2621	-49,8921
7'	28,956	154,628	-17,1231	-7,528	159,175	-54,9622	-13,645	160,078	-61,3482
8	32,575	171,6913	-18,589	12,221	169,5637	-38,309	7,093	173,0453	-44,4745
8'	33,044	162,95	-15,5151	-3,397	163,829	-52,218	-3,865	166,038	-53,3443
9	-13,763	162,3716	-62,1497	-22,029	163,0926	-70,6306	-36,022	164,9361	-85,173
9'	-13,44	153,325	-59,1309	-37,701	157,047	-84,501	-46,923	157,451	-93,8434
10	16,77	159,7177	-30,8259	6,799	159,2636	-40,6616	-7,154	160,7529	-55,0584
10'	16,932	150,17	-27,8187	-9,000	153,418	-54,7186	-18,232	153,111	-63,8591
11	29,612	158,2853	-17,557	24,332	158,7877	-22,9867	5,09	160,4034	-42,7102
11'	29,646	149,565	-14,9244	8,327	152,797	-37,2065	-6,017	153,538	-51,7713
12	28,828	163,1483	-19,7902	8,609	164,8842	-40,5265	-2,62	165,0674	-51,8101
12'	28,626	154,372	-17,3769	-8,114	157,873	-55,1602	-13,403	151,622	-58,5864
13	28,732	163,2738	-19,9236	7,48	157,4967	-39,454	-2,268	165,2575	-51,5147
13'	28,599	153,727	-17,2116	-7,901	158,814	-55,2276	-13,502	159,589	-61,0595
14	38,332	185,4474	-16,9313	4,912	186,7783	-50,7479	5,507	187,8693	-50,4781
14'	37,134	177,387	-15,7273	-9,043	177,000	-61,789	-7,638	182,439	-62,0048
15	36,06	186,2229	-19,4344	3,246	188,3994	-52,897	3,416	187,3856	-52,4249
15'	36,513	176,458	-16,0715	-11,977	179,213	-65,3825	-7,524	181,44	-61,5931
16	35,275	178,4987	-17,9176	1,081	176,9002	-51,6353	-2,571	185,1061	-57,7326
16'	33,663	168,392	-16,5178	-15,216	174,381	-67,1815	-16,286	175,628	-68,6231

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$$

Tablo 6.3. : Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1,PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan termodinamik değerleri (ϵ :78,4)

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)	ΔH_f (kcal/mol)	ΔS (cal/mol K)	ΔG_f (kcal/mol)
1	17,402	162,2954	-30,962	-0,048	158,805	-47,3719	-14,21	161,1025	-62,2185
1'	20,694	169,6619	-29,8652	-13,24	162,3074	-61,6076	-22,695	159,3924	-70,1939
2	-27,756	149,3169	-72,2524	-33,96	157,1644	-80,795	-56,669	154,8803	-102,823
2'	-25,328	158,656	-72,6075	-47,529	155,4803	-93,8621	-66,119	149,0687	-110,541
3	4,456	154,0441	-41,4491	-3,962	140,55	-45,8459	-26,147	159,6573	-73,7249
3'	6,884	151,4813	-38,2574	-14,501	146,5358	-58,1687	-35,029	148,5135	-79,286
4	11,75	150,1789	-33,0033	5,901	137,0372	-34,9361	-17,996	143,5247	-60,7664
4'	14,775	140,329	-27,043	-7,889	143,709	-50,7143	-25,592	143,4131	-68,3291
5	5,639	147,9792	-38,4588	-0,482	151,6831	-45,6836	-25,464	152,0534	-70,7759
5'	7,989	149,5822	-36,5865	-14,349	149,3474	-58,8545	-34,043	148,2414	-78,2189
6	17,608	150,9251	-27,3677	13,547	162,3819	-34,8428	-13,212	153,5458	-58,9686
6'	19,945	144,3415	-23,0688	-0,268	144,9458	-43,4618	-22,451	143,6909	-65,2709
7	12,148	156,3968	-34,4582	-10,572	145,8686	-54,0408	-24,937	152,9509	-70,5164
7'	14,591	150,3301	-30,2074	-24,852	146,64	-68,5507	-34,85	162,9494	-83,4089
8	18,268	170,4648	-32,5305	0,083	171,1968	-50,9336	-13,812	169,6622	-64,3713
8'	21,139	156,3796	-25,4621	-12,945	163,5147	-61,6724	-22,962	161,98	-71,232
9	-27,778	154,7183	-73,8841	-33,948	155,6376	-80,328	-57,487	149,0436	-101,902
9'	-25,106	152,2733	-70,4834	-47,412	158,7953	-94,733	-66,148	153,0659	-111,762
10	3,845	145,0814	-39,3893	-3,965	160,3879	-51,7606	-26,149	146,3982	-69,7757
10'	6,927	154,7639	-39,1926	-17,391	147,683	-61,4005	-35,009	147,457	-78,9512
11	16,601	152,303	-28,7853	13,455	148,2699	-30,7294	-14,371	154,0443	-60,2762
11'	19,527	152,5766	-25,9408	-0,489	156,9324	-47,2549	-22,816	146,9812	-66,6164
12	10,692	155,1735	-35,5497	-11,815	150,3205	-56,6105	-26,457	145,7538	-69,8916
12'	13,607	149,0935	-30,8229	-25,641	139,9539	-67,3473	-35,354	154,4972	-81,3942
13	11,028	150,7742	-33,9027	-11,328	150,8057	-56,2681	-26,513	155,0069	-72,7051
13'	13,69	148,3296	-30,5122	-25,493	148,9589	-69,8828	-35,209	155,6222	-81,5844
14	18,596	176,0017	-33,8525	-16,298	166,4385	-65,8967	-21,131	167,8597	-71,1532
14'	20,986	165,6132	-28,3667	-29,947	166,3489	-79,519	-30,836	165,8839	-80,2694
15	16,78	163,5941	-31,971	-17,077	160,5935	-64,9339	-22,632	166,0953	-72,1284
15'	19,566	166,0853	-29,9274	-30,879	162,852	-79,4089	-31,495	170,2024	-82,2153
16	12,005	166,5161	-37,6168	-27,691	152,9532	-73,2711	-33,518	160,1915	-81,2551
16'	13,543	159,6597	-34,0356	-42,505	159,883	-90,1501	-43,244	163,8956	-92,0849

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$$

Tablo 6.4. İncelenen Pirazolin Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri ile Hesaplanan Bağlı Kararlılık (RS) Değerleri

Moleküller	AM1			PM3			PM5		
	ΔH_1 (Kcal/mol)	$\Delta H_{1'}$ (Kcal/mol)	RS (Kcal/mol)	ΔH_1 (Kcal/mol)	$\Delta H_{1'}$ (Kcal/mol)	RS (Kcal/mol)	ΔH_1 (Kcal/mol)	$\Delta H_{1'}$ (Kcal/mol)	RS (Kcal/mol)
1-1'	32,146	33,143	-0,997	11,202	-3,442	14,644	7,249	-3,874	11,123
2-2'	-13,812	-13,639	-0,173	-22,125	-37,913	15,788	-35,686	-46,914	11,228
3-3'	16,674	16,907	-0,233	6,727	-9,024	15,751	-7,245	-18,226	10,981
4-4'	24,537	24,650	-0,113	16,339	0,457	15,882	1,226	-9,926	11,152
5-5'	17,997	17,693	0,304	9,993	-6,119	16,112	-6,084	-17,837	11,753
6-6'	30,321	29,897	0,424	24,763	8,452	16,311	5,873	-5,919	11,792
7-7'	30,468	28,956	1,512	9,747	-7,528	17,275	-0,346	-13,645	13,299
8-8'	32,575	33,044	-0,469	12,221	-3,397	15,618	7,093	-3,865	10,958
9-9'	-13,763	-13,440	-0,323	-22,029	-37,701	15,672	-36,022	-46,923	10,901
10-10'	16,770	16,932	-0,162	6,799	-9,000	15,799	-7,154	-18,232	11,078
11-11'	29,612	29,646	-0,034	24,332	8,327	16,005	5,090	-6,017	11,107
12-12'	28,828	28,626	0,202	8,609	-8,114	16,723	-2,620	-13,403	10,783
13-13'	28,732	28,599	0,133	7,480	-7,901	15,381	-2,268	-13,502	11,234
14-14'	38,332	37,134	1,198	4,912	-9,043	13,955	5,507	-7,638	13,145
15-15'	36,060	36,513	-0,453	3,246	-11,977	15,223	3,416	-7,524	10,94
16-16'	35,275	33,663	1,612	1,081	-15,216	16,297	-2,571	-16,286	13,715

RS : ΔH_f (giren) - ΔH_f (ürün)

Tablo 6.5. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofillik değerleri

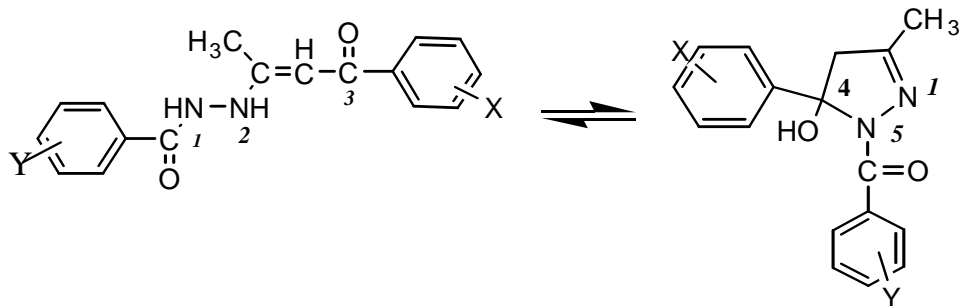
Molekül	AM1			PM3			PM5		
	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	n^a	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	n^a	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	n^a
1	-8,70809	-0,27364	-8,43445	-8,85716	-0,55027	-8,30689	-9,06943	-0,68337	-8,38606
1'	-8,59438	0,07332	-8,6677	-8,58156	-0,12856	-8,453	-8,7354	-0,22454	-8,51086
2	-9,36509	-0,40979	-8,9553	-8,99815	-0,63805	-8,3601	-9,41567	-0,7151	-8,70057
2'	-9,16306	0,03414	-9,1972	-9,25767	-0,14922	-9,10845	-8,97777	-0,25599	-8,72178
3	-9,36138	-0,45443	-8,90695	-9,0042	-0,66287	-8,34133	-9,44514	-0,68617	-8,75897
3'	-9,32542	0,00689	-9,33231	-9,46105	-0,1433	-9,31775	-9,22274	-0,20398	-9,01876
4	-9,38534	-0,45143	-8,93391	-9,0304	-0,67505	-8,35535	-9,48141	-0,71307	-8,76834
4'	-9,35899	0,02072	-9,37971	-9,5152	-0,11784	-9,39736	-9,33546	-0,22571	-9,10975
5	-9,46436	-0,75026	-8,7141	-9,08848	-0,87579	-8,21269	-9,56786	-0,88468	-8,68318
5'	-9,45555	-0,27464	-9,18091	-9,47831	-0,37188	-9,10643	-9,42271	-0,41734	-9,00537
6	-9,47776	-0,72345	-8,75431	-9,11422	-0,87738	-8,23684	-9,56769	-0,86865	-8,69904
6'	-9,46882	-0,23582	-9,233	-9,60115	-0,36466	-9,23649	-9,44264	-0,39331	-9,04933
7	-9,69078	-1,69893	-7,99185	-9,35349	-1,78974	-7,56375	-9,79188	-2,0444	-7,74748
7'	-9,7437	-1,25856	-8,48514	-9,8882	-1,31176	-8,57644	-9,75711	-1,62525	-8,13186
8	-8,43291	-0,3891	-8,04381	-8,66094	-0,62449	-8,03645	-8,74586	-0,68243	-8,06343
8'	-8,36127	0,09513	-8,4564	-8,52808	-0,08074	-8,44734	-8,76613	-0,20382	-8,56231
9	-9,15823	-0,46064	-8,69759	-9,00935	-0,66667	-8,34268	-9,04464	-0,70062	-8,34402
9'	-9,07283	0,02828	-9,10111	-9,18357	-0,11196	-9,07161	-9,02629	-0,24259	-8,7837
10	-9,33979	-0,44045	-8,89934	-9,01022	-0,66297	-8,34725	-9,30358	-0,68374	-8,61984
10'	-9,3264	0,03617	-9,36257	-9,46723	-0,09772	-9,36951	-9,24922	-0,19912	-9,0501
11	-9,48369	-0,606	-8,87769	-9,10808	-0,81367	-8,29441	-9,54583	-0,8459	-8,69993
11'	-9,48261	-0,2295	-9,25311	-9,62154	-0,24563	-9,37591	-9,44499	-0,34668	-9,09831
12	-9,7049	-1,17244	-8,53246	-9,29288	-1,35176	-7,94112	-9,82525	-1,54483	-8,28042
12'	-9,66755	-1,10628	-8,56127	-9,80633	-1,17502	-8,63131	-9,64946	-1,57291	-8,07655
13	-9,72076	-1,3644	-8,35636	-9,54711	-1,46592	-8,08119	-9,84006	-1,7175	-8,12256
13'	-9,75038	-1,20825	-8,54213	-9,89028	-1,27759	-8,61269	-9,73137	-1,67423	-8,05714
14	-8,54342	-1,65077	-6,89265	-8,74784	-1,62974	-7,1181	-8,88952	-2,02888	-6,86064
14'	-8,54056	-1,20164	-7,33892	-8,68636	-1,45599	-7,23037	-8,95337	-1,60675	-7,34662
15	-8,79908	-1,31028	-7,4888	-8,92909	-1,45816	-7,47093	-9,14915	-1,70451	-7,44464
15'	-8,5699	-1,12416	-7,44574	-8,74199	-1,22787	-7,51412	-8,88713	-1,64764	-7,23949
16	-10,0233	-1,82637	-8,19695	-9,87361	-1,77398	-8,09963	-10,1325	-2,16557	-7,96692
16'	-10,1324	-1,47619	-8,65623	-10,2758	-1,51405	-8,76171	-10,166	-1,88084	-8,2852

 $n^a : E_{HOMO} - E_{LUMO}$

Tablo 6.6. Çalışmada kullanılan moleküllerin AM1, PM3,PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan E_{HOMO} , E_{LUMO} ve nükleofilik değerleri

Molekül	AM1			PM3			PM5		
	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	n^a	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	n^a	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	n^a
1	-8,69748	-0,62956	-8,06792	-8,83186	-0,82359	-8,00827	-8,82649	-0,82355	-8,00294
1'	-8,51049	0,03803	-8,54852	-8,46964	0,03205	-8,50169	-8,51758	0,0385	-8,55608
2	-9,51343	-0,6553	-8,85813	-9,15104	-0,82561	-8,32543	-9,4651	-1,08895	-8,37615
2'	-9,17936	0,02544	-9,2048	-9,18246	0,02337	-9,20583	-9,17873	0,02678	-9,20551
3	-9,5324	-0,66168	-8,87072	-9,17593	-0,81666	-8,35927	-9,61223	-1,21458	-8,39765
3'	-9,34972	0,00406	-9,35378	-9,3494	0,00157	-9,35097	-9,34498	-0,00238	-9,3426
4	-9,5643	-0,6353	-8,929	-9,18168	-0,84351	-8,33817	-9,6589	-1,21628	-8,44262
4'	-9,38601	-0,00356	-9,38245	-9,3871	-0,00213	-9,38497	-9,38583	-0,00334	-9,38249
5	-9,56683	-0,71425	-8,85258	-9,18468	-0,87836	-8,30632	-9,66863	-1,21221	-8,45642
5'	-9,41003	-0,15069	-9,25934	-9,40731	-0,1515	-9,25581	-9,40654	-0,15119	-9,25535
6	-9,55043	-0,6833	-8,86713	-9,19636	-0,87383	-8,32253	-9,67927	-1,24761	-8,43166
6'	-9,47571	-0,15113	-9,32458	-9,47565	-0,15112	-9,32453	-9,47692	-0,15056	-9,32636
7	-9,60429	-1,49884	-8,10545	-9,21711	-1,44769	-7,76942	-9,69914	-2,08088	-7,61826
7'	-9,75092	-1,2025	-8,54842	-9,75158	-1,2001	-8,55148	-9,74537	-1,19015	-8,55522
8	-8,62255	-0,63331	-7,98924	-8,78406	-0,82473	-7,95933	-8,74861	-1,19375	-7,55486
8'	-8,57985	0,05117	-8,63102	-8,57849	0,06936	-8,64785	-8,58027	0,05493	-8,6352
9	-9,33385	-0,67097	-8,66288	-9,15778	-0,82535	-8,33243	-9,3517	-1,23937	-8,11233
9'	-9,24956	0,04424	-9,2938	-9,25005	0,04286	-9,29291	-9,24888	0,04345	-9,29233
10	-9,51389	-0,65753	-8,85636	-9,17405	-0,82651	-8,34754	-9,49497	-1,21294	-8,28203
10'	-9,35826	-0,00789	-9,35037	-9,35773	-0,00824	-9,34949	-9,35707	-0,01629	-9,34078
11	-9,575	-0,79331	-8,78169	-9,18764	-0,96013	-8,22751	-9,67639	-1,24084	-8,43555
11'	-9,49776	-0,29808	-9,19968	-9,49619	-0,29863	-9,19756	-9,49686	-0,29926	-9,1976
12	-9,60935	-1,25518	-8,35417	-9,18328	-1,18773	-7,99555	-9,74983	-2,01155	-7,73828
12'	-9,68781	-1,23777	-8,45004	-9,68564	-1,24045	-8,44519	-9,68439	-1,24223	-8,44216
13	-9,61009	-1,41934	-8,19075	-9,19052	-1,44534	-7,74518	-9,76344	-2,06911	-7,69433
13'	-9,76906	-1,33621	-8,43285	-9,77018	-1,33599	-8,43419	-9,76892	-1,3383	-8,43062
14	-8,63112	-1,48424	-7,14688	-8,78718	-1,42588	-7,3613	-8,7359	-2,0938	-6,6421
14'	-8,75261	-1,17416	-7,57845	-8,73896	-1,15419	-7,58477	-8,74719	-1,17331	-7,57388
15	-8,69365	-1,42562	-7,26803	-8,81894	-1,43551	-7,38343	-8,82126	-2,0962	-6,72506
15'	-8,68071	-1,29535	-7,38536	-8,6776	-1,29159	-7,38601	-8,67885	-1,29276	-7,38609
16	-9,64732	-1,4999	-8,14742	-9,22719	-1,46598	-7,76121	-9,8227	-2,11175	-7,71095
16'	-10,1343	-1,54071	-8,59357	-10,134	-1,53721	-8,59675	-10,135	-1,53693	-8,59806

 $n^a : E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$



Tablo 6.7 Çalışmada kullanılan zincir tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri

Molekül	Elektronik Yükler								
	AM1			PM3			PM5		
	N (1)	N (2)	C(3)	N (1)	N (2)	C(3)	N (1)	N (2)	C(3)
1	-0,304	-0,151	0,338	-0,086	-0,023	0,427	-0,291	-0,215	0,468
2	-0,307	-0,147	0,339	-0,080	0,062	0,427	-0,282	-0,215	0,468
3	-0,304	-0,148	0,338	-0,083	0,022	0,427	-0,285	-0,206	0,471
4	-0,302	-0,151	0,339	-0,080	0,020	0,427	-0,283	-0,205	0,471
5	-0,301	-0,149	0,340	-0,077	0,020	0,427	-0,283	-0,202	0,468
6	-0,303	-0,146	0,339	-0,075	0,021	0,427	-0,278	-0,205	0,469
7	-0,301	-0,148	0,339	-0,068	0,020	0,427	-0,264	-0,203	0,469
8	-0,304	-0,148	0,343	-0,081	0,020	0,432	-0,281	-0,205	0,480
9	-0,305	-0,148	0,354	-0,080	0,019	0,431	-0,283	-0,205	0,480
10	-0,302	-0,150	0,339	-0,083	0,023	0,429	-0,279	-0,206	0,473
11	-0,302	-0,151	0,339	-0,080	0,021	0,425	-0,286	-0,202	0,468
12	-0,305	-0,150	0,342	-0,078	0,021	0,430	-0,284	-0,203	0,474
13	-0,304	-0,150	0,337	-0,081	0,025	0,420	-0,286	-0,201	0,460
14	-0,304	-0,144	0,343	-0,064	0,018	0,431	-0,262	-0,204	0,478
15	-0,304	-0,152	0,337	-0,081	0,022	0,419	-0,290	-0,201	0,461
16	-0,303	-0,146	0,337	-0,063	0,023	0,420	-0,263	-0,199	0,460

Tablo 6.8 Çalışmada kullanılan halka tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle sıvı fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri

Molekül	Elektronik Yükler								
	AM1			PM3			PM5		
	N (1)	N (5)	C(4)	N (1)	N (5)	C(4)	N (1)	N (5)	C(4)
1	-0,076	-0,085	0,193	-0,075	-0,086	0,193	-0,077	-0,085	0,193
2	-0,080	-0,083	0,192	-0,080	-0,084	0,192	-0,080	-0,083	0,192
3	-0,079	-0,085	0,193	-0,079	-0,085	0,193	-0,078	-0,085	0,194
4	-0,080	-0,084	0,193	-0,080	-0,084	0,193	-0,080	-0,084	0,193
5	-0,084	-0,083	0,194	-0,084	-0,083	0,193	-0,084	-0,083	0,193
6	-0,085	-0,082	0,194	-0,085	-0,082	0,194	-0,085	-0,082	0,194
7	-0,097	-0,078	0,195	-0,097	-0,079	0,196	-0,097	-0,081	0,196
8	-0,082	-0,084	0,201	-0,081	-0,084	0,201	-0,083	-0,084	0,201
9	-0,081	-0,086	0,200	-0,081	-0,086	0,200	-0,081	-0,085	0,200
10	-0,081	-0,083	0,194	-0,081	-0,083	0,194	-0,080	-0,084	0,195
11	-0,079	-0,085	0,189	-0,079	-0,085	0,189	-0,080	-0,085	0,189
12	-0,074	-0,089	0,189	-0,074	-0,089	0,189	-0,074	-0,090	0,190
13	-0,076	-0,089	0,179	-0,076	-0,089	0,179	-0,076	-0,089	0,180
14	-0,098	-0,079	0,205	-0,097	-0,080	0,204	-0,099	-0,079	0,205
15	-0,072	-0,090	0,180	-0,073	-0,090	0,180	-0,073	-0,090	0,180
16	-0,093	-0,084	0,182	-0,093	-0,084	0,182	-0,093	-0,084	0,182

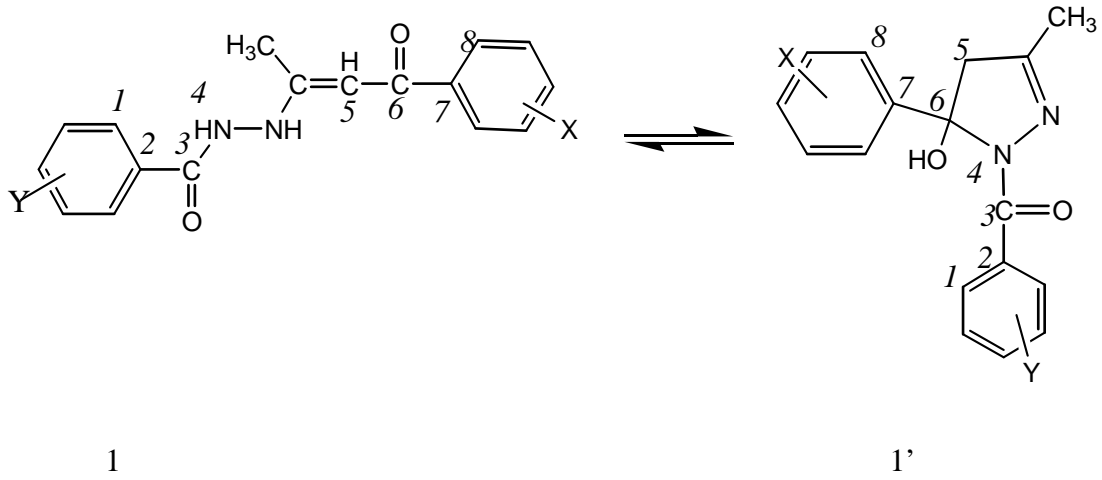
Tablo 6.9 Çalışmada kullanılan zincir tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri

Molekül	Elektronik Yükler								
	AM1			PM3			PM5		
	N (1)	N (2)	C(3)	N (1)	N (2)	C(3)	N (1)	N (2)	C(3)
1	-0,311	-0,124	0,312	-0,085	0,026	0,386	-0,328	-0,170	0,444
2	-0,311	-0,124	0,312	-0,104	0,034	0,391	-0,328	-0,169	0,444
3	-0,310	-0,124	0,312	-0,103	0,034	0,391	-0,327	-0,170	0,444
4	-0,310	-0,124	0,312	-0,103	0,034	0,391	-0,325	-0,169	0,444
5	-0,309	-0,123	0,312	-0,101	0,034	0,391	-0,324	-0,168	0,444
6	-0,309	-0,123	0,312	-0,100	0,034	0,390	-0,323	-0,168	0,444
7	-0,306	-0,122	0,312	-0,093	0,034	0,390	-0,316	-0,166	0,443
8	-0,308	-0,123	0,318	-0,102	0,033	0,397	-0,324	-0,169	0,449
9	-0,310	-0,123	0,316	-0,103	0,034	0,396	-0,325	-0,168	0,453
10	-0,310	-0,124	0,313	-0,103	0,035	0,392	-0,325	-0,169	0,447
11	-0,312	-0,124	0,311	-0,103	0,036	0,389	-0,328	-0,169	0,443
12	-0,316	-0,123	0,313	-0,103	0,037	0,390	-0,329	-0,168	0,448
13	-0,316	-0,124	0,308	-0,086	0,031	0,378	-0,332	-0,169	0,435
14	-0,306	-0,121	0,318	-0,090	0,028	0,396	-0,314	-0,167	0,448
15	-0,316	-0,124	0,308	-0,086	0,028	0,377	-0,333	-0,169	0,435
16	-0,316	-0,121	0,307	-0,076	0,032	0,377	-0,329	-0,167	0,432

Tablo 6.10 Çalışmada kullanılan halka tautomerinin AM1, PM3 ve PM5 yöntemiyle gaz fazda hesaplanan azot ve karbon atomlarının yükleri

Molekül	Elektronik Yükler								
	AM1			PM3			PM5		
	N (1)	N (5)	C(4)	N (1)	N (5)	C(4)	N (1)	N (5)	C(4)
1	-0,005	-0,299	0,219	-0,082	-0,089	0,191	-0,096	-0,313	0,292
2	-0,008	-0,299	0,219	-0,085	-0,088	0,192	-0,098	-0,314	0,292
3	-0,006	-0,298	0,219	-0,084	-0,088	0,191	-0,096	-0,313	0,291
4	-0,007	-0,298	0,219	-0,084	-0,087	0,191	-0,097	-0,312	0,291
5	-0,011	-0,297	0,219	-0,088	-0,086	0,192	-0,102	-0,311	0,292
6	-0,012	-0,297	0,220	-0,088	-0,085	0,192	-0,101	-0,310	0,292
7	-0,020	-0,294	0,220	-0,099	-0,081	0,194	-0,113	-0,305	0,292
8	-0,009	-0,297	0,228	-0,086	-0,087	0,199	-0,097	-0,313	0,297
9	-0,009	-0,298	0,224	-0,086	-0,088	0,198	-0,098	-0,313	0,302
10	-0,007	-0,298	0,220	-0,084	-0,087	0,193	-0,097	-0,312	0,295
11	-0,006	-0,298	0,216	-0,084	-0,089	0,188	-0,095	-0,315	0,289
12	-0,001	-0,302	0,217	-0,080	-0,092	0,189	-0,087	-0,329	0,293
13	-0,004	-0,300	0,210	-0,081	-0,091	0,178	-0,090	-0,320	0,277
14	-0,023	-0,294	0,230	-0,105	-0,083	0,206	-0,114	-0,305	0,298
15	-0,000	-0,302	0,210	-0,079	-0,092	0,178	-0,089	-0,321	0,277
16	-0,017	-0,296	0,211	-0,096	-0,085	0,180	-0,107	-0,313	0,277

MOPAC2002 ile hesaplanan dihedral açı değerleri



Molekül	X	Y
1	H	4-Me ₂ N
2	H	4-MeO
3	H	4-Me
4	H	H
5	H	4-Cl
6	H	3-Br
7	H	4-NO ₂
8	4-Me ₂ N	H
9	4-MeO	H
10	4-Me	H
11	4-Br	H
12	3-NO ₂	H
13	4-NO ₂	H
14	4-Me ₂ N	4-NO ₂
15	4-NO ₂	4-Me ₂ N
16	4-NO ₂	4-NO ₂

Tablo 6.11: İncelenen zincir-halka tautomeri için hesaplanan dihedral açı değerleri

Dihedral Açılar		
AM1	PM3	PM5

Molekül	1234 (degree)	5678 (degree)	1234 (degree)	5678 (degree)	1234 (degree)	5678 (degree)
1	-40,807	38,347	20,988	22,198	-57,802	41,405
1'	58,890	-104,237	-50,657	-111,481	64,457	-72,715
2	43,111	-38,958	-26,276	-22,403	-57,768	41,679
2'	59,630	-104,285	-52,184	-111,124	63,112	-72,959
3	-44,760	38,674	27,221	22,415	58,045	-41,698
3'	61,768	-104,291	-59,229	-112,381	65,255	-72,057
4	-45,384	38,865	27,426	22,957	59,264	-41,756
4'	62,507	-104,448	118,720	-111,429	66,512	-72,406
5	-45,342	38,882	-27,330	-22,858	-59,475	41,876
5'	62,354	-104,692	121,078	-112,429	66,346	-72,879
6	-45,847	38,824	-27,350	-22,490	-60,688	42,516
6'	62,929	-104,228	-61,554	-111,105	67,429	-72,757
7	47,788	-39,534	-29,458	-22,538	-62,168	41,543
7'	65,663	-105,122	108,990	-112,605	72,079	-73,439
8	-46,125	33,923	-27,724	-20,449	-59,079	39,327
8'	62,819	-103,870	-62,506	-111,069	66,591	-74,095
9	-45,316	35,745	27,402	20,476	59,366	-36,802
9'	62,688	-103,010	119,368	-107,121	66,389	-70,014
10	-45,503	37,863	27,455	21,679	59,004	-39,677
10'	62,747	-104,246	117,998	-113,107	66,536	-72,304
11	44,981	-39,743	-27,585	-23,722	58,845	-43,207
11'	62,185	-104,049	120,036	-108,953	65,908	-72,844
12	43,650	-40,969	28,295	24,303	57,687	-43,785
12'	61,865	-107,808	124,560	-116,508	65,038	-96,587
13	-43,964	42,538	-24,111	-24,400	-57,727	47,586
13'	61,205	-104,468	120,672	-108,254	64,393	-77,411
14	47,635	-34,551	-71,376	-20,774	63,951	-42,313
14'	66,116	-104,503	22,242	-111,428	71,999	-76,060
15	39,177	-42,425	-43,212	24,725	-56,237	47,839
15'	55,780	-103,664	131,620	-108,576	62,225	-77,970
16	-45,238	42,968	-67,146	24,207	-64,851	51,581
16'	64,746	-104,210	109,963	-109,868	69,870	-82,147

6.3.TARTIŞMA

Bağıl kararlılık (Relative Stability) (RS) ve tautomerik dende sabiti değerleri kullanılarak, incelenen pirazolin türevleri arasındaki tautomerik dengelerin hangi formlara doğru kaydıklarının yorumları yapıldı. Bağıl kararlılık (Relative Stability) değerleri eşitlik (6.3.1.) yardımıyla hesaplandı.

$$RS = \Delta H_f(\text{giren}) - \Delta H_f(\text{ürün}) \quad (6.3.1.)$$

Bu hesaplanan RS değerlerinin (-) çıkması giren moleküllerinin, (+) çıkması ise ürün moleküllerinin daha kararlı olduklarını gösterdi.

Tablo 6.12 çalışılan moleküller için bağıl kararlılık RS, değerleri verilmiştir;

Tablo 6.12 İncelenen Pirazolin Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin AM1,PM3 ve PM5 yöntemleri ile Hesaplanan Bağıl Kararlılık (RS) Değerleri

Moleküller	AM1	PM3	PM5
	RS (Kcal/mol)	RS (Kcal/mol)	RS (Kcal/mol)
1-1'	-0,997	14,644	11,123
2-2'	-0,173	15,788	11,228
3-3'	-0,233	15,751	10,981
4-4'	-0,113	15,882	11,152
5-5'	0,304	16,112	11,753
6-6'	0,424	16,311	11,792
7-7'	1,512	17,275	13,299
8-8'	-0,469	15,618	10,958
9-9'	-0,323	15,672	10,901
10-10'	-0,162	15,799	11,078
11-11'	-0,034	16,005	11,107
12-12'	0,202	16,723	10,783
13-13'	0,133	15,381	11,234
14-14'	1,198	13,955	13,145
15-15'	-0,453	15,223	10,94
16-16'	1,612	16,297	13,715

$$RS : \Delta H_f(\text{giren}) - \Delta H_f(\text{ürün})$$

Burada PM3 ve PM5 metodları için halkanın daha kararlı olduğu çıktı. AM1 metodu için ise 1,2,3,4,8, 9,10,11 ve 15 nolu substitüentler için zincirin, diğer substitüentler için ise (5,6,7,12,13,14,16) halkanın daha kararlı olduğu çıktı.

Tautomerik dengelerdeki kararlı molekülleri belirleme de kullandığımız ikinci değer tautomerik denge sabiti K_T değerleri olup ki bunları Eşitlik (6.3.2) yardımıyla bulundu;

$$^a \delta \Delta G = \Delta G_f(\text{ürün}) - \Delta G_f(\text{giren}) \quad (\text{kcal mol}^{-1})$$

$$^b K_T = e^{(-\delta \Delta G/RT)}$$

$$^c pK_T = -\log K_T \quad (6.3.2.)$$

Bu hesaplanan pK_T değerlerinin (-) çıkması ürün moleküllerinin, (+) çıkması ise giren moleküllerinin daha kararlı olduklarını gösterir. pK_T değerleri tablo 6.14 'de verilmiştir.

E_{HOMO} ve E_{LUMO} değerleri arasındaki fark nükleofillik değerlerini vermektedir. İncelenen zincir- halka tautomeri için nükleofillik değerleri incelendiğinde (Tablo 6.5 ve Tablo 6.6) AM1,PM3 ve PM5 yöntemlerinin hepsinde de zincir molekülünün halkadan daha nükleofillik olduğu sonucu çıkmıştır.

Tablo 6.13 İncelenen Pirazolin Türevlerinin AM1, PM3 ve PM5 Yöntemleri ile Hesaplanan Tautomerik Denge Sabiti Değerleri

Moleküller	AM1			PM3			PM5		
	$\delta\Delta G_f^a$	K_T^b	pK_T^c	$\delta\Delta G_f^a$	K_T^b	pK_T^c	$\delta\Delta G_f^a$	K_T^b	pK_T^c
1'-1	1,0968	$157,75 \times 10^{-3}$	0,802028	-14,2357	$25,7 \times 10^9$	-10,4099	-7,9754	$0,679 \times 10^6$	-5,83196
2'-2	-0,3551	$1818,29 \times 10^{-3}$	-0,25527	-13,0671	$3,59 \times 10^9$	-9,55509	-7,718	$0,440 \times 10^6$	-5,64374
3'-3	3,1917	$4,635 \times 10^{-3}$	2,33395	-12,3228	$1,03 \times 10^9$	-9,01284	-5,5611	$0,012 \times 10^6$	-4,06652
4'-4	5,9603	$0,0438 \times 10^{-3}$	4,358526	-15,7782	345×10^9	-11,5378	-7,5627	$0,338 \times 10^6$	-5,53018
5'-5	1,8723	$42,74 \times 10^{-3}$	1,369105	-13,1709	$4,28 \times 10^9$	-9,63144	-7,443	$0,277 \times 10^6$	-5,44265
6'-6	4,2989	$0,719 \times 10^{-3}$	3,143271	-8,619	$0,002 \times 10^9$	-6,30103	-6,3023	$0,041 \times 10^6$	-4,60852
7'-7	4,2508	$0,779 \times 10^{-3}$	3,108463	-14,5099	$40,8 \times 10^9$	-10,6107	-12,8925	2680×10^6	-9,42813
8'-8	7,0684	$0,00678 \times 10^{-3}$	5,16877	-10,7388	712×10^9	-7,85248	-6,8607	$0,103 \times 10^6$	-5,01684
9'-9	3,4007	$3,26 \times 10^{-3}$	2,486782	-14,405	$34,2 \times 10^9$	-10,534	-9,86	$16,22 \times 10^6$	-7,21006
10'-10	0,1967	$718,064 \times 10^{-3}$	0,143837	-9,6399	$0,011 \times 10^9$	-7,04532	-9,1755	$5,12 \times 10^6$	-6,70952
11'-11	2,8445	$8,317 \times 10^{-3}$	2,080033	-16,5255	1210×10^9	-12,0828	-6,3402	$0,0432 \times 10^6$	-4,63623
12-12'	4,7268	$0,35 \times 10^{-3}$	3,455932	-10,7368	$0,071 \times 10^9$	-7,85126	-11,5026	258×10^6	-8,41162
13-13'	3,3905	$3,317 \times 10^{-3}$	2,479255	-13,6147	$9,03 \times 10^9$	-9,95569	-8,8793	$3,11 \times 10^6$	-6,49293
14'-14	5,4858	$0,0974 \times 10^{-3}$	4,011441	-13,6223	$9,15 \times 10^9$	-9,96142	-9,1162	$4,63 \times 10^6$	-6,66616
15'-15	2,0436	$32,036 \times 10^{-3}$	1,494362	-14,475	$38,14 \times 10^9$	-10,5843	-10,0869	$23,76 \times 10^6$	-7,37598
16'-16	3,5812	$2,406 \times 10^{-3}$	2,618704	-16,879	2200×10^9	-12,3424	-10,8298	$83,02 \times 10^6$	-7,91922

Bu hesaplanan pK_T değerlerinin (-) çıkması ürün moleküllerinin daha kararlı olduğunu gösterdiğinden PM3 ve PM5 yöntemleri için halkanın , (+) çıkması ise giren moleküllerinin daha kararlı olduğunu gösterdiğinden AM1 yönteminde zincir daha kararlı çıkmıştır. PM3 ve PM5 yöntemleriyle elde edilen pK_T değerlerini bağlı kararlılık (Relative Stability) (RS) değerleri %100 desteklemektedir. Fakat AM1 yönteminde RS değerleri ile pK_T değerleri arasında bazı çelişkiler ortaya çıkmıştır.

Tablo 6.14 MOPAC2002 sıvı fazda AM1,PM3 ve PM5 metotları ile hesaplanan pK_T değerleri

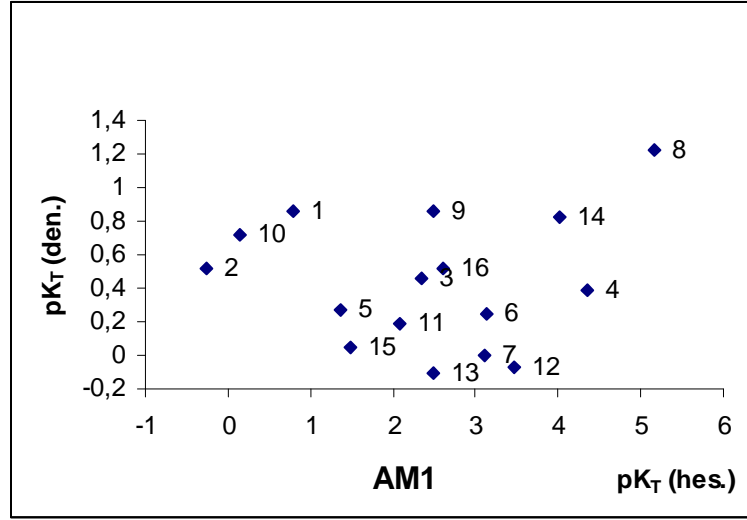
ile deneysel pK_T değerlerinin karşılaştırılması

Moleküller	AM1	PM3	PM5	Deneysel
	pK_T	pK_T	pK_T	pK_T
1-1'	0,802028	-10,4099	-5,83196	0,853872
2-2'	-0,25527	-9,55509	-5,64374	0,522879
3-3'	2,33395	-9,01284	-4,06652	0,455932
4-4'	4,358526	-11,5378	-5,53018	0,387216
5-5'	1,369105	-9,63144	-5,44265	0,267606
6-6'	3,143271	-6,30103	-4,60852	0,251812
7-7'	3,108463	-10,6107	-9,42813	0
8-8'	5,16877	-7,85248	-5,01684	1,221849
9-9'	2,486782	-10,534	-7,21006	0,853872
10-10'	0,143837	-7,04532	-6,70952	0,721246
11-11'	2,080033	-12,0828	-4,63623	0,19382
12-12'	3,455932	-7,85126	-8,41162	-0,06819
13-13'	2,479255	-9,95569	-6,49293	-0,1038
14-14'	4,011441	-9,96142	-6,66616	0,823909
15-15'	1,494362	-10,5843	-7,37598	0,05061
16-16'	2,618704	-12,3424	-7,91922	0,522879

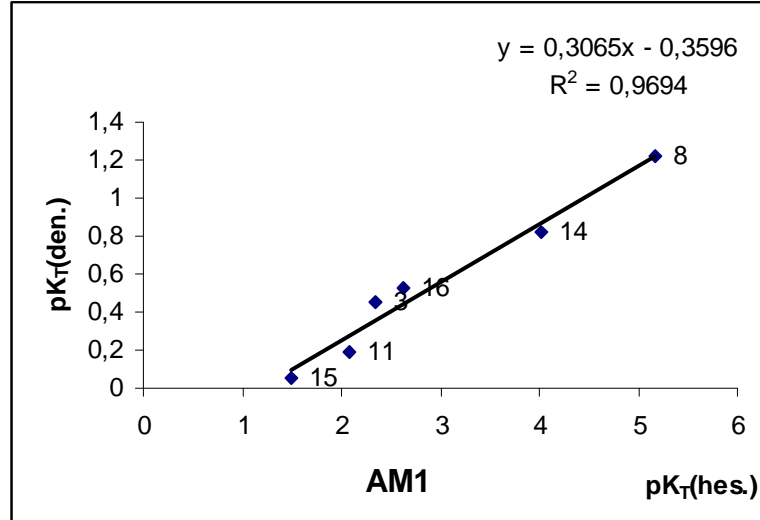
$$\delta\Delta G = \Delta G_f(\text{ürün}) - \Delta G_f(\text{giren}) \text{ (kcal mol}^{-1}\text{)}$$

$$K_T = e^{(-\delta\Delta G/RT)}$$

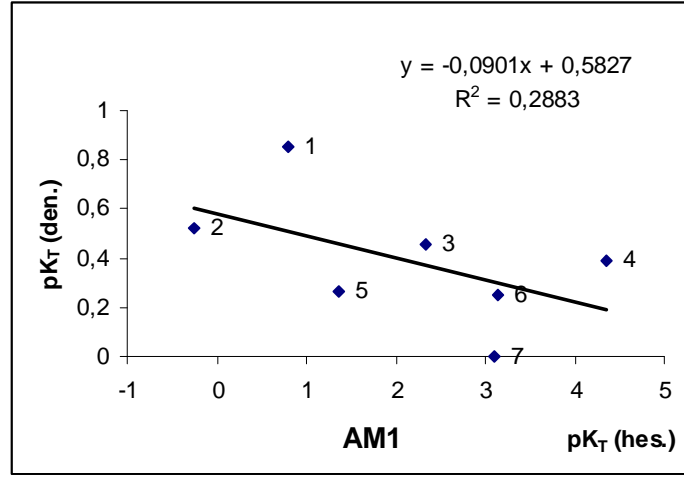
$$pK_T = -\log K_T$$



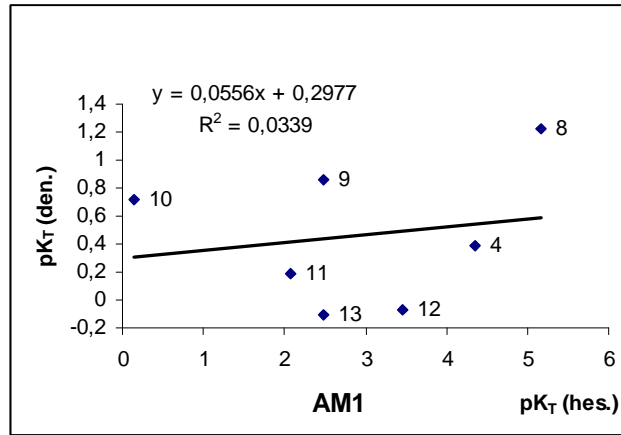
Şekil 6.1 Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pK_T değerlerinin deneysel pK_T değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik



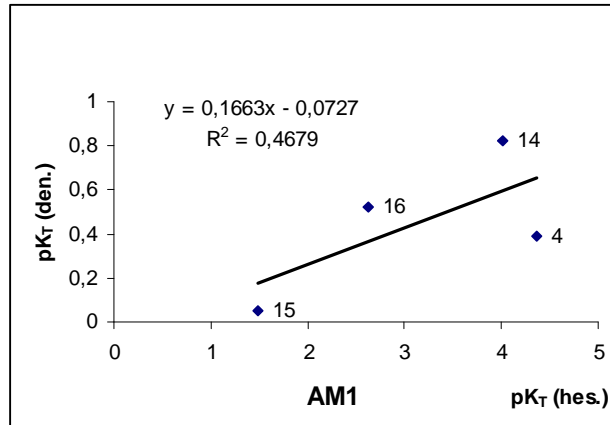
Şekil 6.2 X ve Y karışık alındığı zaman hesaplanan pK_T değerlerinin deneysel pK_T değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik



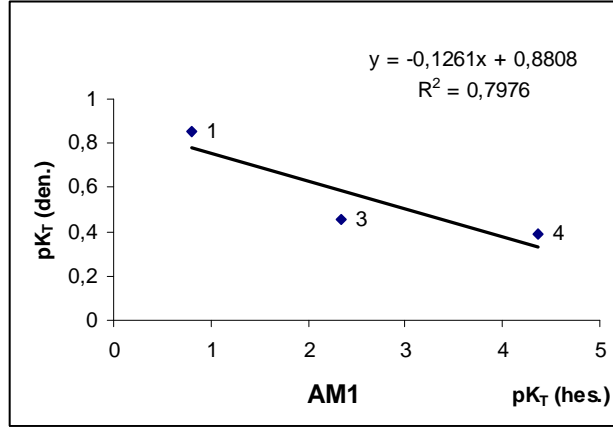
Şekil 6.3 Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)



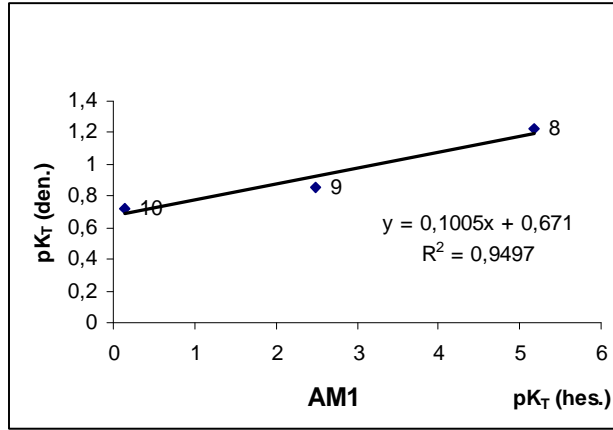
Şekil 6.4 Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)



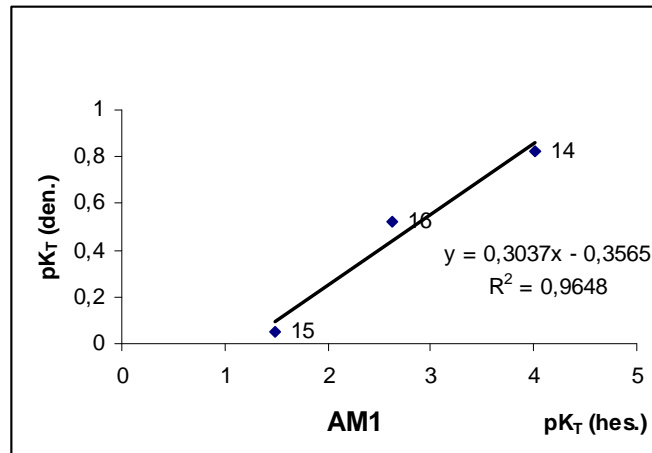
Şekil 6.5 X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil)



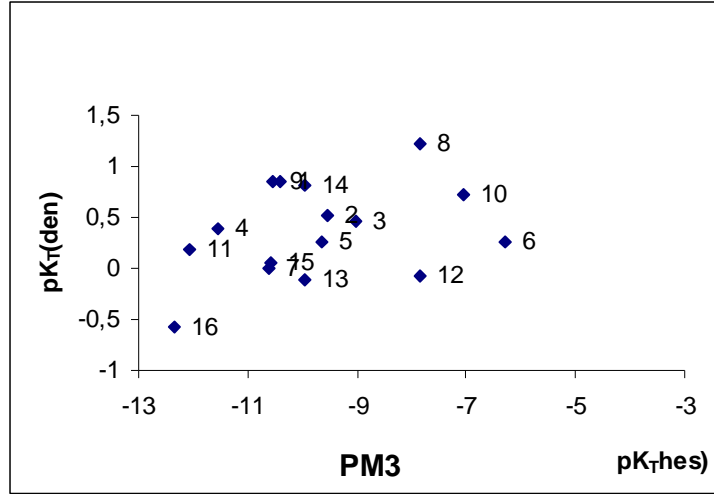
Şekil 6.6 Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)



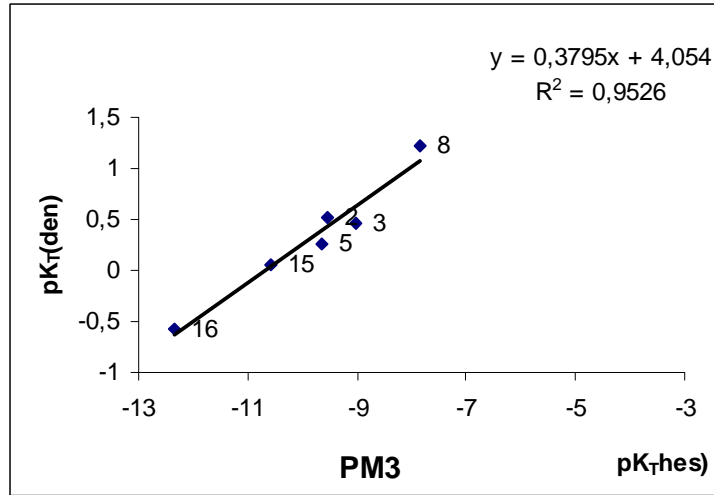
Şekil 6.7 Sıvı fazda AM1 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)



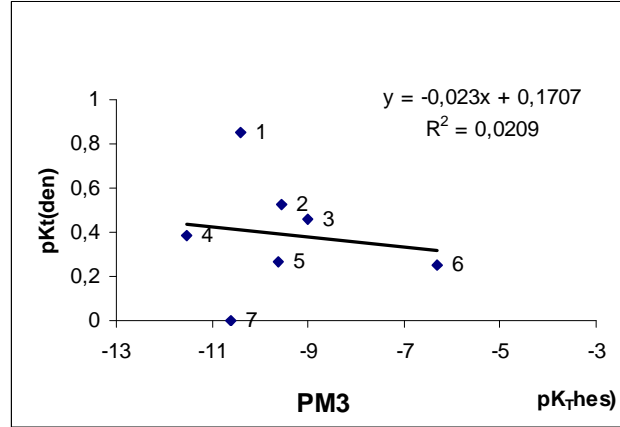
Şekil 6.8 X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil)



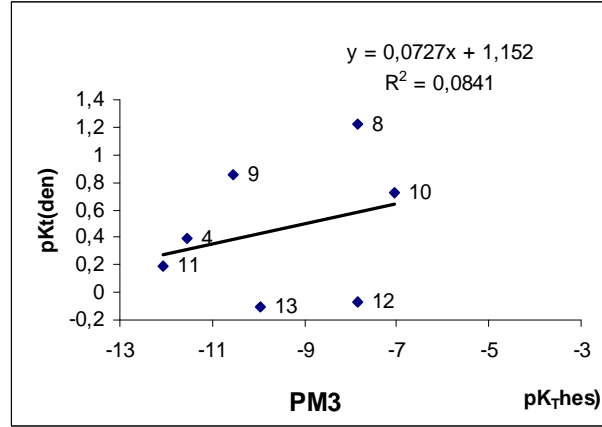
Şekil 6.9 Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik



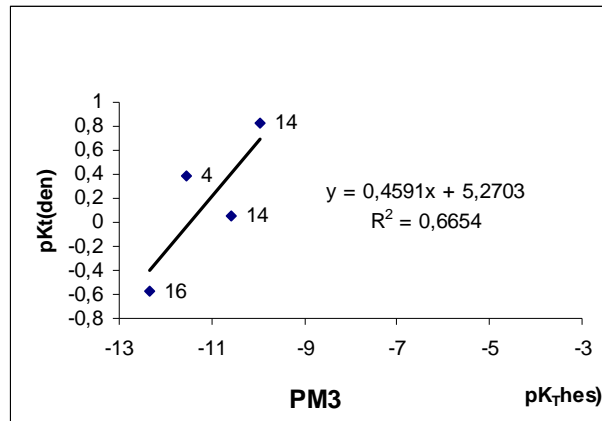
Şekil 6.10 X ve Y karışık alındığı zaman hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafikler



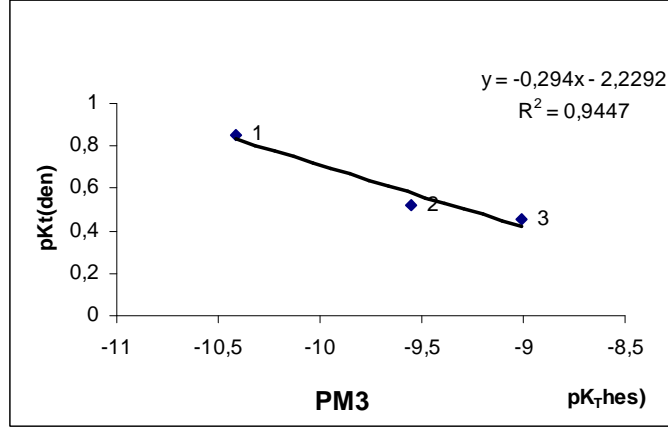
Şekil 6.11 Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)



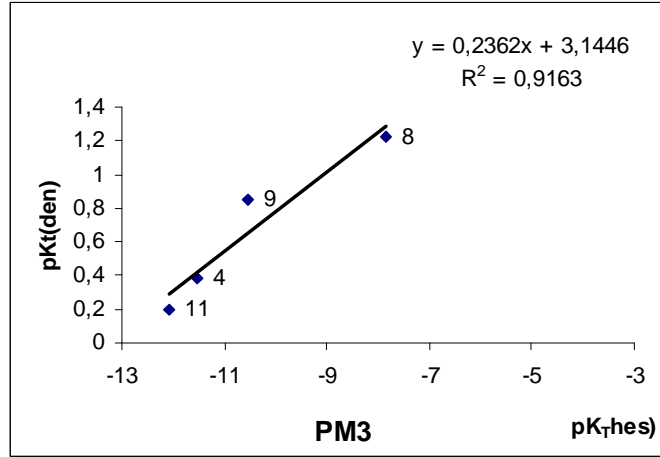
Şekil 6.12 Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)



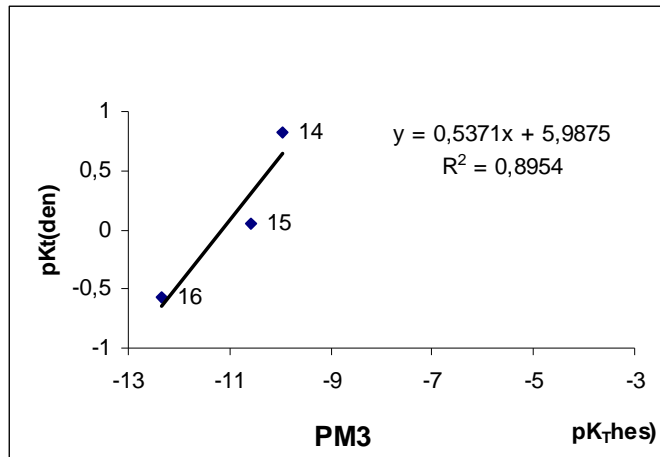
Şekil 6.13 X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil)



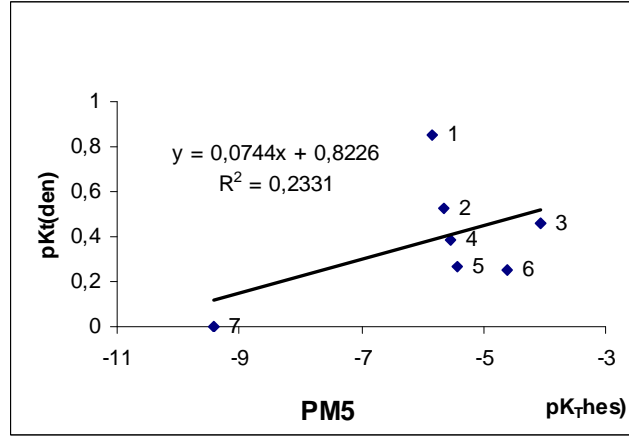
Şekil 6.14 Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)



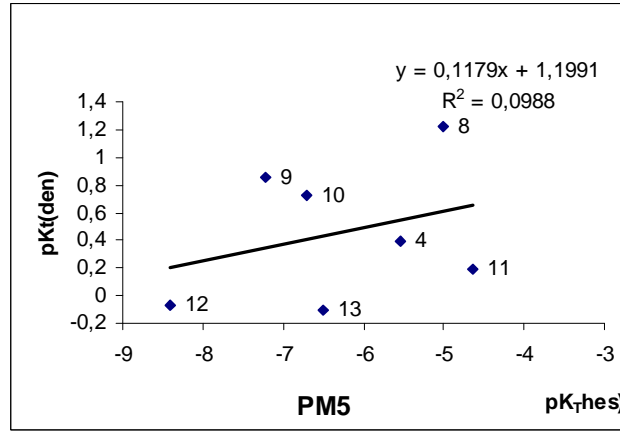
Şekil 6.15 Sıvı fazda PM3 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)



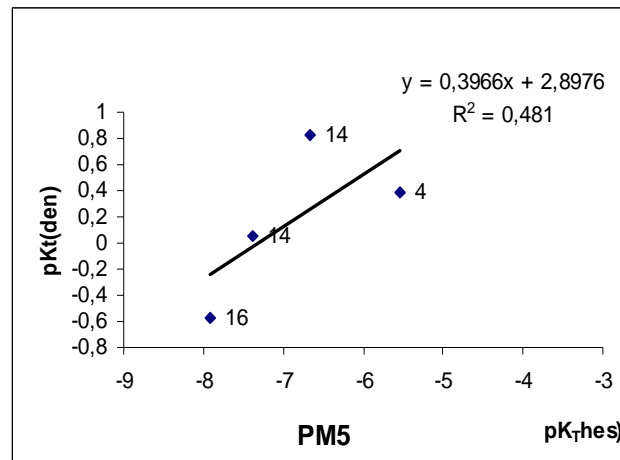
Şekil 6.16 X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik



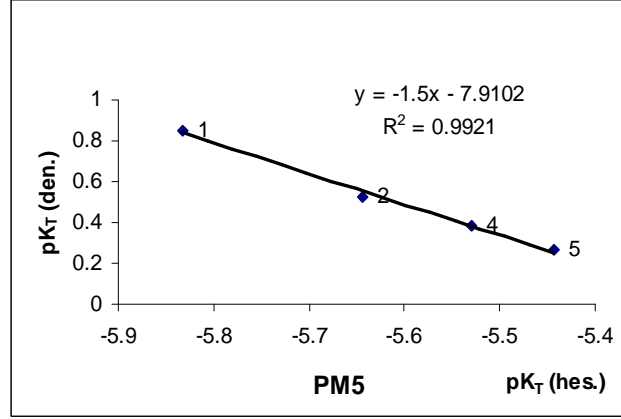
Şekil 6.19 Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)



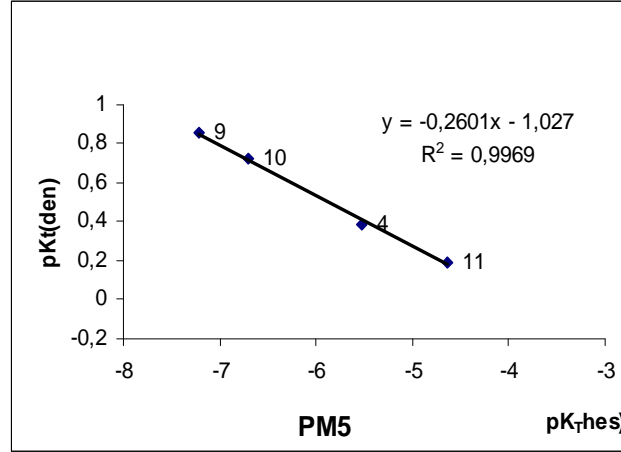
Şekil 6.20 Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)



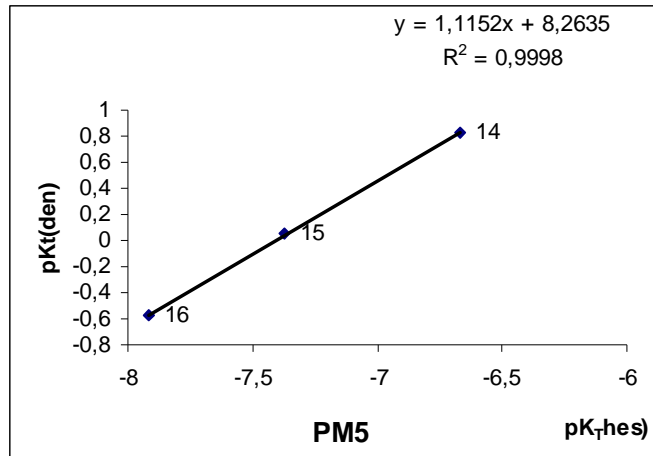
Şekil 6.21 X ve Y H'den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (4 nolu substitüent dahil)



Şekil 6.22 Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (X:H olduğu zamanki seri)



Şekil 6.23 Sıvı fazda PM5 metodu ile hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik (Y:H olduğu zamanki seri)



Şekil 6.24 X ve Y H' den farklı olduğu zamanki hesaplanan pKT değerlerinin deneysel pKT değerleri ile karşılaştırılmasına ait grafik

7.SONUÇ

Bulduğumuz RS değerleri için PM3 ve PM5 metodlarında halkanın daha kararlı olduğu çıkmıştır. AM1 metodu için ise 1,2,3,4,8,9,10,11 ve 15 nolu substitüentler için zincirin, diğer substitüentler için ise (5,6,7,12,13,14,16) halkanın daha kararlı olduğu çıkmıştır.

Hesaplanan pK_T değerlerinin (-) çıkması ürün moleküllerinin daha kararlı olduğunu gösterdiğinden PM3 ve PM5 yöntemleri için halkanın , (+) çıkması ise giren moleküllerinin daha kararlı olduğunu gösterdiğinden AM1 yönteminde zincirin daha kararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bağıl kararlılık (Relative Stability) (RS) değerleri de bu çıkan sonuçları PM3 ve PM5 yöntemlerinde %100 desteklemektedir. Fakat AM1 yönteminde RS değerleri ile pK_T değerleri arasında bazı çelişkiler ortaya çıkmıştır.

Deneysel olarak bulunan pK_T değerleri ile teorik olarak hesaplanan pK_T değerleri karşılaştırılmış ve aralarındaki uyum değerlendirilmiştir. AM1, PM3 ve PM5 yöntemlerinin üçü de deneysel verilerle iyi bir korelasyon sağlamıştır.

pK_T değerleri substitüentler bakımından incelendiğinde PM3 ve PM5 yöntemlerinde NO_2 grubu bağlı olduğu substitüentlerde deneysel ve teorik pK_T değerleri diğer sonuçlara nazaran daha düşük çıkmıştır. AM1 yönteminde ise NO_2 grubunun bağlı olduğu substitüentlerde pK_T değerleri diğer değerlere nispeten daha yüksek çıkmıştır.

İncelenen zincir-halka tautomeri için nükleofillik değerleri incelendiğinde AM1, PM3 ve PM5 yöntemlerinin hepsinde de zincir molekülünün halkadan daha nükleofillik olduğu sonucuna varılmıştır

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abu-Omar, M.M., Hansen. P.J., Espenson, J.H., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4966.
- Ankhiwala , M. D., Studies on pyrazolines. part-II. Preparation and antimicrobial activity of 1H-3-(2''-hydroxy-3''-bromo-4''-n-butoxy-5-nitro-phen-1''yl)-5-substituted-phenyl-2-pyrazolines and related compounds, Journal of Indian Chemical Society, 67 (6), 514-516 (1990)
- Azarifar, D., Shaebanzadeh, M., Synthesis and characterization of new 3,5-dinaphthyl substituted 2-pyrazolines and study of their antimicrobial activity, Molecules, 7, 885-895 (2002)
- Bilgin, A. A., Yuluğ, N., Saraç, S., Tayhan, A., Studies on some 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives, FABAD j., Pharm. Sci., 14, 135-144 (1989)
- Bilgin, A. A., Yuluğ, N., Saraç, S., Tayhan, A., Studies on some 1-acetyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives-II , FABAD j., Pharm. Sci., 9 (2), 41-45 (1989)
- Bilgin, A. A., Palaska, E., Abbasoğlu, U., Antifungal activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives, J. Fac. Pharm. Gazi, 18 (2), 115-118, (2001)
- Brown, D. J., J. Chem. Soc., (1958) 1974
- Brown, H. C., Daniel, O. H, Mc, and Hafliger, O., 1985, Determination of Organic Structure by Physical Methods, Vol. 1, Academic Pres New York
- Burton, A. G., Katritzky, A. R., Konya, M. And Tahran, H. O., J. Chem. Soc., Perkin II, (1974) 389
- Chilton, J., and Stenlake, J.B., 1962, Pharma J., 14, 367.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cookson, R.F.,1974, Chem Rev, 74,5.

Cs Chem Office Ultra 4.5, 1997, Cambridge Scientific Computing inc., Cambridge Soft Corporation 875 Massachsettes Auenue Cambridge, Massachsettes, 02139, USA

Descacq, P., Nuhrich, A., Beranger, M., V., Capdepuy, M., Devaux, G., Arylpyrazolines nitrofuraniques: synthese at proprietes antibacteriennes, European Journal of Medicinal Chemistry , 25 (3), 285-290 (1990)

Dewar, M. J. S. And Dougherty, R. C., 1975, The PMO Theory of Organic Chemistry, Plenum Pres, New York

Dewar,M.J.S.,Miorita, T.;1977, J.Am.Chem.Soc., 99, 4899

Duffind, G. F. and Kendall, J. D., J. Chem. Soc., (1956) 361

Ebbing,D.D., 1993,General Chemistry , 4th edt, Houghton Mifflin Compsny ,Boston

Frey, P.A., Kokesh, F.D., and Westheimer ,F.H., 1971, J.Am .Chem.Soc., 93,7266-7270

Hamed, A. E., Hassanen, H. M., Abdallah, M., Synthesis and biological activities of some pyrolopyrazoles and 2-pyrazolines, Archiv Der Pharmazie, 324 (1), 35-37 (1991)

Holla, B. S., Akberali, P. M., Shivananda, M. K., Studies on arylfuran derivatives part X. Synthesis and antibakterial properties of arylfuryl-2-pyrazolines, II Farmaco, 55, 256-263 (2000)

J.March, 1985, Advanced Organic Chemistry , 3rd ed., Wiley and Sons, New York.

Johnson, C.D., 1973,the Hammett Equation, William Clowes&Sons Limited ,London.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Johnson, C. D., Katritzky, A. R., Ridgewell, B. J., Shakir, N. and While, A. M., Tetrahedron 1055 (1965) 21

Jolly, V. S., and Pathak, M., Design, synthesis and biological screening of new pyrazoline derivatives, Journal of Indian Chemical Society, 68 (5), 304-305 (1991)

Katritzky, A.R. and Szafran, M.C., 1989, Adv. Heterocyclic Chemistry, 179-191

Khalil, Z.H., Yanii, A.S., Synthesis of new anilido-pyrazoline and isoxazoline derivatives, J. Indian Chem. Soc., 58 (2), 168-170 (1981)

Le Coarer, J., Wone, M. and Broche, A., Ann. Sci. Univ. Dakar, 6 (1961) 25

Mamola, M. G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L., Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives, II Farmaco, 56, 593-599 (2001)

Mamola, M. G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L., Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of (\pm)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanone derivatives, II Farmaco, 58 (4), 315-322 (2003)

Mandal, N. K., Sinha, R., and Banerjee, K. P., Synthesis and biological activity of phenylthiazolo-2-carboxamido-pyrazoline and isoxazoline derivatives, Journal of Indian Chemical Society, 64 (59), 318-321 (1987)

Özkaya, M., 2004, 'Biyolojik aktif bazı 4-oxazol'ler üzerine kuantum kimyasal çalışmalar', Osmangazi Üniversitesi, Yüksek lisans Tezi.

Palmer, H.M., 1967, The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds, Edward Arnold Ltd. London.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Peshin, G. N., Ershov, V. V., Milonanova, S. n., Evreinova, E. B., Reaction of hydrazine derivatives. 1-Acylpyrazolines and their action on pathogenic microorganisms, Vestnik Moskov. Univ., Ser. Mat. Mekhan., Astron., Fiz., I. Khim., 14 (1) 211-216 (1959)

Pulman, B. Avdan. Heterocycl. Chem., 1971, 13, 77

Rebstock, T. L., Ball, C. D., Hammer, C. L. and Sell, H. M., J. Am. Chem. Soc., 78 (1956) 5861

Roche, M., and Pujol, L., Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 1097

Roche, M., Ph. D. thesis, University of Marseille, France, 1970

Rony, P. R., J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 6090.

Sachchar, S. P., Singh, A. K., Synthesis of some new fluorinated heteroaryl pyrazolines and ioxazolines as potential biocidal agents, J. Indian Chem. Soc., 62 (2), 142-146 (1985)

Sangwan, N. K., Dhindsa, K. S., Malik, O. P., Malik, M. S., 1-Acyl-3-(mono/disubstitutedphenyl)-4-(H or methyl)-5-aryl-4,5-dihidropyrazoles as potential antimicrobial agents, Chim. Acta Turc., 11 (1), 65-72 (1983)

Schulz, A., Hargittai, M., 2001, Chem. Eur. J., 7, 365.

Sharma, T. C., Bokadia, M. M., Reddy, N. J., Synthesis and antimicrobial activity of hydroxyarylpyrazoles, Indian J. Chem., Sect. B., 19b (3), 228-229 (1980)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Shingare , M. S., Siddiqui, H. B., Synthesis & isoxazolines, Indian Journal of Chemistry Section B, 28B, 154-158 (1989)

Showa , D.K.K., Pyrazolines as fungusides, Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 60 08,211, (1985), C.A., 102, 216885q (1985)

Solomons, T.W.G., 1996, Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley & Sons, USA

Speranza. M., 1985, Adv. Het. Chem, 40, 25.

Stewart, J.J.P., J. Comp. Chem., 1989, 10, 209, 221

Şafak, C., Saraç, S., Balkan, A., Ertan, M., Yuluğ, N., Studies on some 1-methyl-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives, Hacettepe University , Journal of Faculty of Pharmacy, 10 (1), 39-48 (1990)

Şafak, C., Tayhan, A., Saraç, S., Synthesis of some 1-acetyl-3,5-diaryl-2-pyrazoline derivatives and their antimicrobial activities, Journal of Indian Chemical Society, 67, 571-574 (1990)

Tunalı, N. K., ve Özkar, S., Anorganik Kimya, Gazi Üniversitesi Yayınları 1993

Udupi, R. H., Kushnoor, A. S., Bhat, A. R., Synthesis and biological evaluation of certain pyrazoline derivatives of 2-(6-methoxynaphoxynaphthyl)propionic acid (naproksen), Indian J. Heterocycl. Chem., 8 (1), 63-66 (1998)

Upadhyay, J., Dave, U., Parekh, H., Studies on pyrazolines. Part-III. Preparation and antimicrobial activity of 3-(4¹-phenyl-sulphonamidophenyl)-5-aryl-1-acetyl/phenyl-4,5-dihydropyrazoles, Journal of Indian Chemical Society, 68 (7), 413-414 (1991)

Van Allan, J. A. and Deacon, B. D., Org. Synt., 30 (1950)

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Yaman, M., “ Bazı Pirimidin Türevlerinin Tautomerik Dengelerinin Teorik olarak İncelenmesi’’, Osmangazi Üniversitesi , Yüksek Lisans Tezi, (1999),

Yarlıgan, S., 2001, Bazı Piridazinon Türevleri Üzerinde Sentetik,Deneysel ve Teorik Çalışmalar,Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens., Doktora Tezi

Yuluğ, N., Bilgin, A. A., Saraç, S., Tayhan, A., Antifungal activities of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline derivatives against molds, Acta Pharmaceutica Turcica, 31 (3), 111-114 (1989)

Witanowski, M., Stefaniak, Januszewski, H. and Webb, G.A., Tetrahedron.1971, 27, 3129