

Bazı Kumarin Türevleri Üzerinde Teorik ve Deneysel Çalışmalar

Sinem Aydemir

DOKTORA TEZİ

Fizik Anabilim Dalı

Ocak 2010

Theoretical and Experimental Studies on Some Coumarin Derivatives

Sinem Aydemir

DOCTORAL DISSERTATION

Department of Physics

January 2010

BAZI KUMARİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE TEORİK VE DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Sinem AYDEMİR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca

Fizik Anabilim Dalı

Genel Fizik Bilim Dalında

DOKTORA TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman : Prof. M. Selami KILIÇKAYA

İkinci Danışman : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Ocak 2010

ONAY

Genel Fizik Ana Bilim Dalında, Sinem AYDEMİR'in DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Bazı Kumarin Türevleri Üzerinde Teorik ve Deneysel Çalışmalar" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. M. Selami KILIÇKAYA

İkinci Danışman : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. M. Selami KILIÇKAYA

Üye : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Üye : Prof. Dr. Ertuğrul YÖRÜKOĞULLARI

Üye : Yrd. Doç. Dr. Erol TAŞAL

Üye : Yrd. Doç. Dr. İsmail Hakkı SARPÜN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

BAZI KUMARİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE TEORİK VE DENEYSEL ÇALIŞMALAR

SİNEM AYDEMİR

ÖZET

Bu çalışmada, bazı kumarin türevlerinin (3-asetamidokumarin, (3-AC); 3-*a*-(asetonilbenzil)-4-hidroksikumarin ve varfarin, (4-OHC); 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin)) asitlik sabitleri (pK_a) ve tautomerik denge sabitleri (K_T) gibi tanıtıcı fiziksel ve kimyasal parametreler, deneysel ve teorik olarak saptanmıştır. Tautomerik yapılarının kuantum kimyasal hesaplamaları ile incelenmesi sağlanmış ve yapı-etki (QSAR) ilişkilerinin aydınlatılmasına çalışılmıştır. Bu amaçla moleküllerin nötr durumları, proton vermiş anyonları, proton almış halleri ile model moleküller modellenmiştir. Ayrıca, teorik olarak hesaplanan parametreler ile deneysel veriler arasındaki korelasyon araştırılmış ve kabul edilebilecek düzeyde uyum gözlenmiştir. Moleküllerin gaz ve sıvı fazda, fiziksel ve termodinamik özellikleri ile yapısal parametreleri Hartree-Fock (HF) metodu ve Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT/B3LYP) hibrit yaklaşımı ile 6-31G(d) kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçta, uyumun en iyi olduğu durumlar seçilerek proton-verme/alma merkezleri ve mekanizmaları saptanmaya çalışılmıştır. Bulunan asitlik sabitleri pK_a değerleri, kullanılarak keto-enol tautomerik denge sabitleri, K_T , hesaplanmış ve enol formlarının daha kararlı olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ayrıca teorik ve deneysel NMR spektrumları incelenerek moleküllerin yapıları aydınlatılmıştır. Bu amaçla moleküllerin *ab initio* Hartree-Fock ve yoğunluk fonksiyon metodları (DFT) metodları ve farklı temel setlerde gerçekleştirilen optimizasyon işlemlerinden sonra, 1H ve ^{13}C izotropik kimyasal kayma değerleri Gaussian G03W Programı kullanılarak, atomik orbitalleri içeren GIAO metoduna göre hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kumarin, pK_a , tautomer, DFT, Hartree-Fock, NMR, GIAO.

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON SOME COUMARIN DERIVATIVES

SİNEM AYDEMİR

SUMMARY

In this study, some physical and chemical parameters of two coumarin derivatives (3-acetamidocoumarin (3-AC), *3-a-(acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin*), warfarin, (4-OHC); *4-hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)coumarin*) such as acidity constants (pK_a) and tautomeric equilibrium constants (K_T) have been investigated by theoretically and experimentally. The tautomeric structures were determined by using quantum chemical calculations. The obtained data were used to search the relations of Quantitative Structure Activity Relations (QSAR). For this purpose, neutral, deprotonated and protonated forms of these molecules have all been modeled by molecular modeling. Also it has been investigated the correlation between theoretical parameters and experimental data and acceptable results have been observed. The physical, thermodynamic properties and structural parameters of these molecules have been determined by Hartree-Fock and Density Functional Theory calculations at 6-31G(d) basis set. Taking into account of the best fit results, the deprotonation/protonation centers and patterns have been determined. Using the calculated acidity constants, the equilibrium constants, K_T , for keto-enol tautomerism have been calculated. The evaluation of the tautomeric equilibrium constant values revealed that the enol forms are more stable.

The structures of the molecules have been clarified by NMR spectra. For this purpose, after the optimizations which have been done with *ab initio* Hartree-Fock and DFT methods, ^1H and ^{13}C isotropic chemical shift values have been calculated according to GIAO method including atomic orbitals by using Gaussian 03W software programme.

Keywords: Coumarin, pK_a , tautomer, DFT, Hartree-Fock, NMR, GIAO.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen ve bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan tez danışmanlarım, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. M. Selami KILIÇKAYA'ya ve Prof. Dr. Cemil Öğretir'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Araştırmalarım süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, deneysel ölçümlerim ve teorik hesaplamalarım da çok büyük katkıları bulunan, çok değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Murat DURAN ve eşi Araş. Gör. Berrin DURAN'a, ayrıca desteklerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Erol TAŞAL, Doç. Dr. İdris AKYÜZ, Doç. Dr. Aysel YURT ve Araş. Gör. Dr. Sadiye ÇETİNKAYA ÇOLAK'a, uzman Sami AVCUOĞLU'na ve Anadolu Üniversitesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Halil Berber'e teşekkür ederim.

Bana maddi ve manevi her türlü desteği veren ve bugünlere gelmemi kendilerine borçlu olduğum canım babama, anneme ve sevgili ablam Dr. Burcu AYDEMİR'e en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
BÖLÜM 1	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Kumarinin yapısı ve karakteristik özellikleri.....	2
BÖLÜM 2	4
2. ASİT-BAZ TEORİLERİ	4
2.1 Asit ve Baz Tanımları.....	4
2.1.1 Arrhenius asit-baz tanımı..	6
2.1.2 Brönsted -Lowry asit - baz tanımı.....	7
2.1.3 Lewis asit - baz tanımı.....	8
2.1.4 Lux - Flood asit - baz tanımı.....	9
2.1.5 Usanovich asit - baz tanımı.....	10
2.1.6 Molekül Orbital Kuramında asit- baz tanımı.....	11
2.2 Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları.....	12
2.2.1 Asitlik Fonksiyonları.....	12
2.2.2 Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi.....	16
2.2.3 Hammet Eşitliği.....	17
2.2.4 Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler.....	19
2.2.5 Asitlik sabitlerinin önemi ve kullanım alanları.....	20

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.3 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler.....	21
2.3.1 Ultraviyole – görünür bölge spektrofotometrik yöntem.....	21
2.3.2 Raman ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi.....	24
2.3.3 Potansiyometrik titrasyon yöntemi.....	24
2.3.4 Çözünürlüğün ölçülmesi	24
BÖLÜM 3.....	25
3. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	25
3.1 Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları.....	27
3.2 Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar.....	28
3.2.1 Atomik Yükler.....	28
3.2.2 Moleküler Orbital Enerjileri.....	30
3.2.3 Sınır Orbital Yoğunluğu.....	31
3.3 Moleküler Modelleme.....	31
3.3.1 Yarı Deneysel Hesaplamalar.....	34
3.3.2 <i>Ab initio</i> Hesaplamaları.....	34
3.3.2.1 Hartree-Fock Teorisi.....	35
3.3.2.2 Çok parçacıklı pertürbasyon teorisi	37
3.3.3 Yoğunluk Fonksiyon Teori (DFT) Hesaplamaları.....	39
BÖLÜM 4.....	43
4. GAUSSIAN03W PROGRAMI.....	43
4.1 Gaussian03W programı hakkında genel bilgi.....	43
4.2 Temel setler.....	43
4.3 Minimal temel setler.....	44
4.4 Split valance temel setler.....	45
4.5 Polarize temel setler.....	46
4.6 Diffuse fonksiyonlar.....	46
4.7 Açık ve kapalı kabuk seçimi.....	47

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 5.....	49
5. TAUTOMERİZM	49
5.1 Asidik ve Bazik Ortamda Tautomerizm.....	51
5.2 Heteroaromatik Bileşiklerde Tautomerizm.....	55
5.3 Altı Halkalı Üyenin Tautomerizmi.....	56
BÖLÜM 6.....	58
6. NMR SPEKTROSKOPİSİ	58
6.1 ¹ H Nükleer Manyetik Rezonans (¹ H NMR) Spektroskopisi	59
6.2 Kimyasal Kayma.....	61
6.3 ¹³ C Nükleer Magnetik Rezonans (¹³ C NMR) Spektroskopisi.....	63
6.4 ¹³ C Kimyasal Kayma Aralıkları.....	65
BÖLÜM 7.....	67
7. DENEYSEL ÇALIŞMA	67
7.1 Kullanılan reaktifler ve teknikler.....	67
7.2 Moleküllerin Asitlik Sabitlerinin Saptanması.....	68
7.2.1 pH bölgesindeki çalışma.....	68
7.2.2 %1-98 H ₂ SO ₄ bölgesindeki çalışma.....	71
7.2.3 NaOH bölgesindeki çalışma.....	72
7.3 3-acateamidocoumarin'in proton alma ve verme davranışı.....	73
7.4 Warfarinin proton alma ve verme davranışı.....	85
BÖLÜM 8.....	89
8. MATERYAL VE METOD.....	89
BÖLÜM 9.....	91
9. TEORİK HESAPLAMA SONUÇLARI.....	91
9.1 Moleküllerin ¹ H ve ¹³ C NMR kaymalarının Belirlenmesi.....	91
9.2 İncelenen Kumarin türevlerinin HF ve DFT ile hesaplanan asitlik sabitleri (pK _a) sonuçları.....	101

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 10.....	105
10. SONUÇ VE TARTIŞMA	105
KAYNAKLAR DİZİNİ	113
ÖZGEÇMİŞ.....	123

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Kumarin molekülündeki atomların numaralandırılması.....	3
2.1 Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu.....	8
2.2 Benzoik asitin iyonizasyonu.....	17
3.1 Yerel yoğunluk yaklaşımının şematik gösterimi.....	40
4.1 Açık kabuk ve kapalı kabuk modellerinde elektronların orbitallere yerleşimi	48
5.1 Rezonans ve tautomer farkı.....	49
5.2 Bazı tautomer yapılar.....	50
5.3 Asidik ortamda tautomer.....	51
5.4 Karbonil grubu içeren bileşiklerde keto-enol tautomerizmi.....	52
5.5 Prototropik tautomerizm türleri.....	53
5.6 Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri.....	54
5.7 Bazik ortamda tautomer.....	54
5.8 Annular ve yan zincir tautomerizmi.....	55
5.9 Altı üyeli halkalarda tautomerizmi.....	56
6.1 (a) Manyetik alan yokken, (b) manyetik alan uygulandığında protonların dizilimi (Solomons and Fryhle, 2000).....	60
7.1 Örnek UV spektrumu.....	68
7.2 Örnek “S” grafiği.....	69
7.3 Örnek log I - pH (H_{0a} , H_{-}) grafiği.....	70
7.4 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülünün yapısı.....	73
7.5 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülünün numaralandırılması.....	73
7.6 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülü için muhtemel protonlanma/ deprotonlanma ihtimalleri.....	74
7.7 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülünün pH=1.16 ve pH=6.48 deki UV spktrumları.....	75
7.8 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülünün EtOH-Su karışımındaki absorpsiyon spektrumu.....	75
7.9 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamidin, pH’a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri (272,00 nm).....	76

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
7.10 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamitin, pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri (334,00 nm).....	77
7.11 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamitin, pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri (378,00 nm).....	78
7.12 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamitin, pH=9.08-12.30 arasındaki farklı pH değerlerindeki UV spektrumu.....	79
7.13 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamitin, pH=9.08-12.30 arasındaki farklı pH değerlerindeki UV spektrumu'nun 3 boyutlu hali.....	79
7.14 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamitin, H_+ = 1N, 5N, 10N (KOH) deki spektrumları.....	80
7.15 Değişik % H ₂ SO ₄ çözeltileri kullanılarak alınan UV spektrumu.....	82
7.16 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit molekülünü 280 nm deki absorbans değerleri yardımıyla çizilen E_{max} -pH ve log I-pH grafikleri.....	83
7.17 <i>N</i> -(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit'in H_0 = %98 - %50 - %10 H ₂ SO ₄ ' deki UV spektrumları.....	84
7.18 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin'in yapısı.....	85
7.19 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülünün atomlarının numaralandırılması.....	85
7.20 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülünün protonlanma için pH'a karşı çizilen log I grafiği(270,00 nm)	86
7.21 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülü için muhtemel protonlanma/deprotonlanma ihtimalleri.....	87
7.22 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülünün pH=1.29-6.95 arasındaki farklı pH değerlerindeki UV spektrumu.....	88
8.1 Gaz ve sıvı faz arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisi.....	89
9.1 ¹ H ve ¹³ C-NMR'ı incelenen 3-AC molekülünün atom numaralandırılması.....	91

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
9.2 ^1H ve ^{13}C -NMR'ı incelenen 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülünün atom numaralandırılması.....	93
9.3 3-AC molekülü için B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	95
9.4 3-AC molekülü için HF/6-311+G(2d,p)//HF/6-31G(d) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	95
9.5 3-AC molekülü için B3LYP/6-311++G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	96
9.6 3-AC molekülü için HF/6-31G(d,p)//HF/6-31G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	96
9.7 4-OHC molekülü için B3LYP/6-31G(d)// B3LYP/6-31G(d) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	99
9.8 4-OHC molekülü için HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği..	99
9.9 4-OHC molekülü için B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	100
9.10 4-OHC molekülü için HF/6-31+G(2d,2p)//HF/6-311+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği.....	100
10.1 3-asetamidokumarin'in proton alma mekanizması.....	107
10.2 3-asetamidokumarin'in proton verme mekanizması.....	108
10.3 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin'in proton alma mekanizması.....	109

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
5.1 Yan zincir tautomerizmi gösteren önemli tautomerik süstitüentler.....	56
6.1 Çeşitli protonların kimyasal kayma aralıkları.....	62
6.2 Çeşitli ¹³ C atomlarının kimyasal kayma aralıkları (Abraham and Loftus, 1981).....	66
7.1 Hazırlanan numunelere, asit ilave edildikten sonra, elde edilen son derişimler.....	81
7.2 H ₂ SO ₄ ün derişim ve H ₀ değerleri.....	82
9.1 ¹ H and ¹³ C NMR experimental chemical shifts and calculated absolute shieldings (δppm).....	94
9.2 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülü için ¹ H deneysel ve hesaplanmış kesin kimyasal kayma değerleri (δ ppm).....	97
9.3 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülü için deneysel ve hesaplanmış ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm).....	98
9.4 3-asetamidokumarin molekülüne ait nötr hal, proton almış ve proton vermiş durumlar için hesaplanan ΔG ve ΔG _s Gibbs serbest enerji değerleri.....	102
9.5 3-asetamidokumarin molekülüne ait proton alma ve proton verme pK _a değerleri.....	102
9.6 4-OHC molekülüne ait nötr hal, proton almış ve proton vermiş durumları için Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi B3LYP/6-31G* ile hesaplanan ΔG ve ΔG _s Gibbs serbest enerji değerleri.....	103
9.7 4-OHC molekülüne ait nötr hal, proton almış ve proton vermiş durumlar için <i>ab initio</i> Hartree-Fock teorisi (HF/6-31G*) ^a ile hesaplanan ΔG and ΔG _s , Gibbs serbest enerji değerleri.....	103
9.8 4-OHC molekülü için proton alma ve proton verme yöntemlerine ait pK _a (= yarı protonlanma) değerleri.....	104
9.9 4-OHC molekülüne ait izomerizasyon K _i ve tautomerizasyon K _T sabitleri.....	104
9.10 3-AC molekülüne ait izomerizasyon K _i ve tautomerizasyon K _T sabitleri.....	104

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
cm	santimetre
δ	Kimyasal kayma
ΔG°	Relatif Gibbs serbest enerjisi(kcal/mol)
ΔH°	Adsorpsiyon entalpisi (kcal/mol)
ΔS°	Adsorpsiyon entropisi (kcal/mol K)
$E_H(\rho)$	elektron-elektron Coulomb enerjisi
$E_T(\rho)$	kinetik enerji terimi
$E_V(\rho)$	elektron-çekirdek etkileşim terimi
$E_{XC}(\rho)$	elektron-elektron etkileşim terimi
\hat{H}	Moleküler hamiltonyen
K_a	Asitlik Denge Sabiti
K_{iz}	İzomerleşme Denge Sabiti
nm	nanometre
ψ	Dalga fonksiyonu
pK_a	Asitlik Sabiti
T	Sıcaklık ($^{\circ}C$, K)
t	Zaman
%	Yüzde
$\rho(r)$	Yük yoğunluğu
V	Potansiyel enerji

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
AM1	Yarı deneysel metod (Austin Modeli)
B3LYP	Becke-3-Lee Yang Parr (Korelasyon enerjili 3 parametrelili Becke karma metodu)
C-PCM	Conductor Like-Polarizable Continuum Model
DFT	Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
E_{\max}	Maksimum Absorplama Katsayısı
FMO	Frontier Moleküler Orbital Teorisi
GAUSSIAN03W	Gaussian03W paket programı
GIAO	atomik orbitalleri içeren gauge yaklaşımı (gauge-including atomic orbitals)
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En yüksek dolu moleküler orbital)
IR	Kızıl Ötesi
LUMO	Lowest unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Boş Moleküler Orbital)
MP2	2. derece Moller-Plesset pertürbasyon teorisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
RHF	Sınırlandırılmış Hartree-Fock yöntemi (Restricted Hartree Fock)
SCF	Uyarılmış sistemlere kendi içinde uyumlu alan yaklaşımı (Self Consistent Field)
STO	Slater tipi orbital (Slater Type Orbital)
TMS	Tetrametilsilan
UHF	Sınırlandırılmamış Hartree-Fock yöntemi (Unrestricted Hartree Fock)
UV-VIS	Mor ötesi-Görünür bölge
^{13}C -NMR	Karbon-13-Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
^1H -NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
λ_{\max}	Maksimum Dalga Boyu

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Kumarin molekülü ve türevleri organik kimyada çok önemli yer tutmaktadır. (Sawada, 1997; Moecki, 1980; Patonay, et. al, 1984; Traven, et. al, 1997). Kumarin molekülünün önemli fizyolojik etkileri olduğundan (pıhtılaşma önleyici, anti-osteopor aktivite, anti-tümör, ritim bozukluğu, zayıf toksin, vb) biyoloji ve tıpta önemli rol oynarlar (O'Reilly, 1967; Kashman, et. al., 1993; Zhao, et. al., 1997; Hirsh, et. al., 2001; Bultink, et. al., 2005). Doğal ürünler olan eskuletin, fraksetin dafnetin ve onlarla ilgili diğer kumarin türevleri anti oksidan aktiviteler kadar iyi bir iltihap baskılayıcı olarak tanınırlar (Fylaktakidou, et. al., 2004; Gacche, et. al., 2006). Aynı zamanda kumarinler parfüm ve agro-kimyasalların üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (de Paula, et. al., 2004).

Bu tezde, çalışılması hedeflenen moleküllerin (3-asetamidokumarin (3-AC), *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid ve varfarin (4-OHC), *4*-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütıl)kumarin) yapıları göz önüne alınarak asitlik sabitleri (pK_a), Ultraviyole Görünür Bölge Spektrofotometrik yöntemiyle saptanmıştır. Ayrıca, bilgisayar yardımı ile teorik olarak *ab initio* Hartree-Fock ve yoğunluk fonksiyon teorileri kullanılarak mutlak pK_a değerleri bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda moleküllerin asitlik sabitleri (pK_a) Hartree-Fock (HF) metodu ve Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT/B3LYP) hibrit yaklaşımı ile 6-31G(d) Temel Seti kullanılarak Gaussian 03W programı ile hesaplanmıştır. Her iki metodla yapılan hesaplamalardan elde edilen teorik asitlik sabiti değerleri, elde edilen deneysel sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Deneysel verilerin yorumları, bu temel setleri kullanılarak gerçekleştirilen kapsamlı hesaplamalarla desteklenmiştir. Deneysel veriler ile hesaplanan veriler arasındaki uyum gözlenen spektrumların açıklanmasını kolaylaştırmıştır. Ayrıca moleküllere ait tautomerik denge sabitleri (K_T) hesaplanmış ve bilinen kriterlerle proton alma ve proton verme mekanizmaları açıklanmıştır.

Çalışmamızın diğer aşamasında kumarin türevlerine ait NMR çalışmaları yapılmıştır. Teorik olarak iki moleküle de ayrı ayrı optimizasyon işlemleri uygulandıktan sonra DFT/GIAO ve HF/GIAO yaklaşımlarıyla ve farklı temel setler kullanımıyla ^1H ve ^{13}C kimyasal kaymaları tespit edilmiştir. Çalışmanın bu bölümünde ayrıca, bu hesaplamalardan elde edilen sonuçlar ile deneysel veriler karşılaştırılmıştır. Teorik olarak bulduğumuz bu değerlerin, literatürdeki NMR çalışmalarıyla karşılaştırıldığında uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

1.1 Kumarinin yapısı ve karakteristik özellikleri

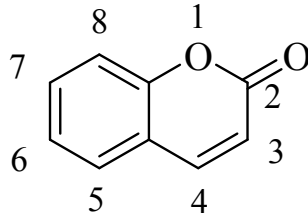
Halkasında karbon dışında atomlar olan ve oksijen bileşiklerinden meydana gelen büyük heterosiklik aromatik yapıları Kumarin (Coumarin) adı verilir. Kapalı formülü $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$ olan molekülün IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) adı benzopyran-2-one'dir. Moleküler ağırlığı 146,14 g/mol, erime noktası 69-71 °C ve kaynama noktası 301 °C'dir. Kolay sentezlenebilme, yüksek stabilite ve etkin ışık emisyon özellikleri nedeniyle boya özelliği gösterirler (Smyth, et. al., 2006; Bush and Scott, 1981; Maeda, 1984; Kumar, et. al., 1995; Raikar, et. al., 2006; Christie, 2001).

1930 Yılı'nın başlarında Spath ve çalışma arkadaşları uzun süren çalışmalar sonucunda *Umbelliferae* ailesine ait bitkilerden elde ettikleri kumarin molekülünün yapısını aydınlattılar ve geniş izolasyon çalışmalarını başarıyla yürüttüler (Spath, et. al., 1937; Spath and Keszler, 1937; Spath and Pailer, 1936). Spath'ın bu çalışmalarından sonra 1960 yılına kadar kumarin çalışmaları üzerinde geçici bir durgunluk dönemi yaşandı. 1960 yılının sonuna doğru kumarinin verimli uygulama alanlarının farkına varıldı ve son yıllarda yeniden yoğun araştırma çalışmaları yapılmaya başlandı.

Farklı çözücülerdeki kumarin bileşiğinin kırmızı altı spektrumu Nyquist ve Settineri tarafından elde edilmiş (Nyquist and Settineri, 1990) ve Hsieh ve çalışma arkadaşları bu bileşiklerin spektrumlarını DFT/B3LYP/6-31G* temel setini kullanarak teorik olarak hesaplamışlardır (Hsieh, et. al., 2005). Kumarinin, oksijen izotoplu etanol çözücüsündeki

raman spektrumu deneysel olarak Uesugi ve çalışma arkadaşları tarafından elde edilmiş ve bu türler için $1750-280\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki düzlem içi titreşim spektrumları da *ab initio* HF metodu kullanılarak hesaplanmıştır (Uesugi, et. al., 1997). Bundan sonraki çalışmada, zaman ayarlı rezonans Raman spektroskopisi kullanılarak radikal anyon ile birlikte kumarinin en düşük uyarılmış üçlü düzeyi çalışıldı. Kumarinin UV çalışmaları 2005 yılında J. Preat ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmış, NMR spektrum çalışmaları ise, N. J. Cussans ve T. N. Huckerby tarafından 1975 yılında, Ernst tarafından 1976 yılında yorumlanmıştır (Cussans, 1975; Ernst, 1976; Preat, et. al., 2005).

Kumarin molekülüne uyarlanmış atom numaraları Şekil 1.1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1.1 Kumarin molekülündeki atomların numaralandırılması

Kumarin kristalleri birim hücre başına dört molekülü olan ortorombik ($a=15,466$, $b=5,660$, $c=7,744\text{ Å}$) yapıda ve $Pca2(1)$ uzay grubundadır (Hsieh, et. al., 2005). 90 K deki X-ışını kırınımı çalışması zayıf $C-H\cdots O$ ve $C-H\cdots\pi$ etkileşimlerinin kumarinin kristal örgülerini kararlı hale getirdiğini göstermiştir (Munshi and Row, 2005). Yük yoğunluğu özelliklerindeki değişiklikler ve türetilmiş yerel enerji yoğunlukları molekülerarası etkileşimin olduğu bölgelerde araştırılmıştır. Kristaller üzerindeki B3LYP/6-31G** metodu kullanılarak yapılan teorik yük yoğunluğu hesapları ile deneysel elde edilen özellikler ve enerji yoğunluklarının uyum içinde olduğunu göstermiştir (Munshi and Row, 2005).

BÖLÜM 2

ASİT-BAZ TEORİLERİ

Kimyada günümüze kadar, çeşitli asit–baz kavramları önerilmiş ve kullanılmıştır. Önceleri sulu çözeltilerde deneysel olarak gözlenen özellikler asit ve bazları tanımlamakta kullanılan verilerdi. Madde yapısı hakkındaki bilgiler, genellemeler arttıkça, bilim adamları asidik ve bazik özellikler gösteren maddelerle, bu maddelerin yapısal özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmaya yöneldiler. Bu konudaki çok çeşitli çalışma ve önerileri bir düzen içinde inceleyebilmek için, asit ve bazların bazı önemli tanımlarının incelenmesinin yararı vardır (Karaüç, 2005).

2.1 Asit ve Baz Tanımları

Asit ve bazların özelliklerini açıklamak üzere aşağıdaki değişik asit-baz teorileri ortaya atılmıştır :

- Su teorisi (Arrhenius, 1890)
- Çözücü sistemi teorisi (Franklin, German, 1905)
- Proton teorisi (Brönsted-Lowry, 1923)
- Pozitif-negatif teorisi (Usanovich, 1946)
- Elektron teorisi (Lewis, 1923)

Arrhenius teorisine göre asit, suda çözüldüğünde hidrojen katyonu ve anyon veren elektrolit ve baz ise suda çözüldüğünde hidroksil iyonu ve katyon veren bir elektrolittir. Aynı teoriye göre tuz da asidin anyonu ile bazın katyonundan oluşmuş olan bir elektrolittir. Bu teorinin yetersiz kaldığı durum, sudan başka çözücülerde bulunan asit veya bazları kapsamaması ve bazı maddelerin asit veya bazlığını açıklayamamasıdır. Bazlık-asitlik Brönsted'e göre proton alış verişi iken, Lewis'e göre bir elektron çifti alış verişidir. Bunlar birbirlerine zıt iki teori değildirlir. Lewis teorisine, Brönsted teorisinin genişletilmiş şekli olarak bakılabilir. Lewis tanımı, Brönsted'e göre asit veya baz olmayan bazı maddeleri de

kapsamaktadır. Örneğin CaO ve SiO₂ Brönsted'e göre baz ve asit değil iken Lewis'e göre baz ve asittir.

Lewis sistemine göre karakteristik asit-baz tepkimesine örnek olarak trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir (Levene, et. al., 1932).



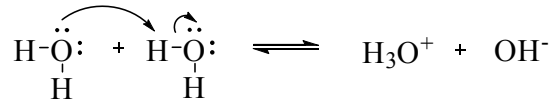
Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktetini tamamlamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti N-B koordine kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu atomu içeren R₃N molekülü Lewis bazı, elektron alan B atomunu içeren BF₃ molekülü de Lewis asitidir.

Bütün bu tanımlarda artı veya eksi yüklü taneciklerin alınıp verilmesi esas alınmıştır. Artı yükün alınmasının, elektron verilmesine, artı yükün verilmesinin de elektron alınmasına karşılık geldiği düşünülürse, bu tanımları molekül orbital kuramı rahat bir şekilde açıklayabilmektedir. Bir maddenin asit olarak davranabilmesi için aldığı elektronları koyabileceği düşük enerjili boş bir orbitale sahip olması gerekir. Yani LUMO'su düşük enerjili maddeler asit olarak davranırlar. Benzer şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO'su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin BH₃ molekülünde LUMO düşük enerjili olduğu için, molekül elektron alabilir ve dolayısıyla asit olarak davranabilir. NH₃ molekülü ise yüksek enerjili HOMO'ya sahiptir ve gerektiğinde bu orbitaldeki elektronlarını vererek baz olarak davranır. Görüldüğü gibi bir maddenin asitliği ve bazlığı HOMO ve LUMO orbitallerinin enerjisine bağlıdır. Bütün maddelerde HOMO ve LUMO'nun bulunması,

onların hem asit hem de baz olarak davranabilecekleri sonucunu doğurmaktadır. Moleküller ortama ve koşullara göre asit veya baz olarak etki edebilirler. Bir madde kuvvetli asit karşısında baz olarak davrandığı halde, kuvvetli baz karşısında asit olarak davranabilmektedir.

2.1.1 Arrhenius asit – baz tanımı

Arrhenius, 1884'te, kendisinin geliştirmiş olduğu elektrolitik ayrışma kuramında, suyun iyonlaştırıcı bir çözücü olarak görev yaptığını vurguladı. Bu görüş asit ve bazların, suyun kendi kendine iyonlaşması tanımına yol açmıştır (Arrhenius, 1889).



Hidronyum iyonu Hidroksil iyonu

Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

$$K_{\text{su}} = [\text{H}_3\text{O}^+] \cdot [\text{OH}^-] \quad (2.1)$$

olarak gösterilir. K_{su} , 25 °C' de $1,01 \times 10^{-14}$, tür ve yine bugünkü bilgilerimizle,

$[\text{H}^+] > [\text{OH}^-]$ olması halinde çözelti asidik,

$[\text{H}^+] < [\text{OH}^-]$ olması halinde bazik,

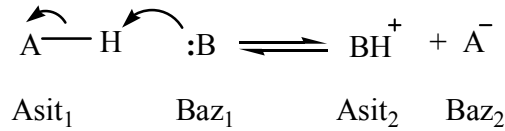
$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ olması halinde ise nötrdür.

Arrhenius, asitleri, hidrojen içeren ve çözüldüklerinde H^+ iyonu verecek şekilde iyonlaşabilen maddeler olarak tanımlanmıştır ve yine bazlar ise hidroksit iyonu içeren ve iyonlaştıklarında hidroksit iyonu veren maddelerdir.

Arrhenius'un bu tanımı, proton içermediği halde çözeltilerinde H^+ iyonu oluşturabilen asitler ile OH^- oluşturan bazları da içerecek şekilde değiştirilmiştir. Böylece tanım; asitler sudaki çözeltilerinde H^+ iyonu oluşturabilen maddeler bazlar da OH^- iyonu oluşturabilen maddelerdir şekline getirilmiştir. Yeni tanıma göre, bir çok ametal oksit asit, metal oksit de baz olarak tanımlanabilmiştir.

2.1.2 Brønsted – Lowry asit ve baz tanımı

1923'te Johannes Brønsted ve Thomas Lowry birbirlerinden bağımsız, daha kapsamlı bir asit – baz kavramı önerdiler. Brønsted – Lowry tanımına göre, proton verebilen maddelere asit, proton kabul edebilen maddelere ise baz denir. Buna göre asidin bazla tepkimesi, asitten baza bir proton aktarımından ibarettir (Brønsted, J.N).

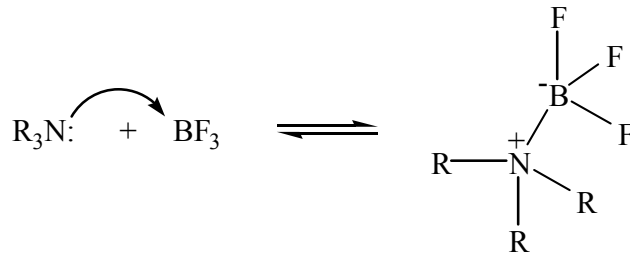


Bu denge tepkimesinde AH asidi, B ise bazı göstermektedir. Denkliğin tersi düşünülürse BH^+ 'nin bir asit, A^- 'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür. Burada AH ile A^- arasındaki fark, yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış haline de baz denir. Böylece oluşan AH ve A^- çiftine konjuge asit – baz çifti denir. Benzer şekilde BH^+ ve B'de konjuge asit – baz çiftidir.

Asitler ve bazlar için kullanılan en önemli özellik, asitlik veya bazlık kuvvetidir. Asitlik veya bazlık kuvveti iyonlaşma denge sabiti ile ilgili özelliktir. Tam olarak iyonlaşan asit veya bazlara kuvvetli asit veya baz denir. Kuvvetli asitlerin sudaki çözeltilerinin denge sabitinin sonsuz büyüklükte olduğu söylenebilir.

2.1.3 Lewis asit – baz tanımı

1923 Yılında Lewis (Lewis, G.N., 1923), asitleri, elektron çifti alan maddeler, bazıları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kapsam olarak Brönsted–Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit – baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Brönsted – Lowry’ye göre asitler artı yüklü tanecik (proton) veren maddeler olduğu halde, Lewis’ e göre asitler eksi yüklü tanecikler (elektron çifti) alan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Lewis sistemine göre karakteristik asit–baz tepkimesine örnek olarak, trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Şekil 2.1 Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu

Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir çift elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktetini tamamlayamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti azot–bor kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu atomu içeren R_3N molekülü Lewis bazı, elektron alan B atomu içeren BF_3 molekülü de Lewis asitidir. Azot atomuna elektron veren anlamında donör atom, bor atomuna da elektron alan anlamında akseptör atom denir.

Lewis tanımına göre, dış kabuğunu tam olarak doldurması için bir elektron çifti gereken atomlara sahip bileşiklerle bazların ortaklanmamış elektronlarının paylaşılması olasıdır. Lewis asitlerinden sadece protonun, Lewis bazları ile oluşturdukları bileşiklere “tuz” denir. Diğer Lewis asitleriyle (AlCl_3 , BF_3 vs.) ile Lewis bazlarının oluşturdukları bileşiklere ise “katılma bileşikleri” veya “Lewis tuzları” denir.

Lewis asitleri üç türdür:

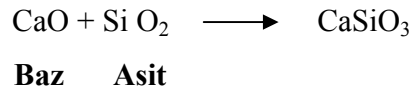
- 1- Elektron çifti alabildiklerinden bütün kasyonlar birer Lewis asitidirler.
- 2- Değerlik kabuğunda elektron eksikliği olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atomu içeren bileşikler, Lewis asiti olarak davranırlar.
- 3- Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan CO₂ ve SO₃ gibi moleküller Lewis asiti olarak davranırlar.

Lewis bazları için de genel gruplandırmalar yapılabilir:

- 1- Bütün anyonlar Lewis bazıdır. Yük yoğunluğunun artması baz kuvvetini artırır.
- 2- Su, alkol, eter gibi ortaklanmamış elektron çifti bulunduran moleküller Lewis bazı olarak davranırlar.
- 3- Metal iyonları ile koordine kovalent bağ oluşturabilen alken ve alkinler Lewis bazı olarak davranırlar. Örneğin; Al⁺³, Mg⁺².

2.1.4 Lux – Flood asit – baz tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939'da bir asit-baz tanımı önermiş, Flood (1947) tarafından geliştirilmiştir. Lux – Flood tanımına göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir (Gupta et. al , 1999).



Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir.

Lux–Flood asidinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşik de olabilir. Lewis tanımında olduğu gibi Lux – Flood tanımında da eksi yüklü bir parçacık veren madde baz olarak nitelendirilmektedir. Bu benzerlikten giderek asit ve baz

tanımları halojenür, sülfür gibi diğer anyonların alınıp verilmesine göre de yapılabilir. Nitekim 1952 ile 1960 yılları arasında Gutmann ve arkadaşları, bazıları klorür iyonu veren maddeler, asitleri de klorür iyonu alan maddeler olarak tanımlamıştır.

2.1.5 Usanovich asit – baz tanımı

Rus bilgini Usanovich 1939 yılında, Lewis'in asit–baz tanımını redoks tepkimelerini de kapsayacak şekilde genişletmiştir. Lewis'e göre asit ve bazlar, ortaklanmamış elektron çiftinin alınıp verilmesi esas alınarak tanımlanmaktadır. Bu kısıtlama kaldırıldığında tanım, bütün elektron alışverişlerine, dolayısıyla redoks tepkimelerine genişletilmiş olmaktadır.

Usanovich'e göre asitler, katyon veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, katyon alan maddelerdir. Bu tanım, asit–baz tepkimelerini bütün kimyasal tepkimeleri içerecek şekilde genişlettiği için, birçok bilim adamı tarafından eleştirilmektedir (Usanovich and Dulova, 1946).

2.1.6 Molekül Orbitali Kuramında asit – baz kavramı

Asitler elektron alan, bazlar da elektron veren maddeler olarak tanımlandığında bu tanım, molekül orbitali kuramı rahat bir şekilde açıklayabilmektedir. Bir maddenin asit olarak davranabilmesi için aldığı elektronları koyabileceği düşük enerjili boş bir orbitale sahip olması gerekir. LUMO'su düşük enerjili maddeler asit olarak davranırlar.

Benzer şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler

baz olarak davranırlar. HOMO'su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin BH_3 molekülünde LUMO (Bor atomu üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali) düşük enerjili olduğu için, molekül elektron alabilir ve dolayısıyla asit olarak davranabilir. NH_3 molekülü ise yüksek enerjili HOMO'ya (Azot atomu üzerindeki bağ yapmayan dolu molekül orbitali) sahiptir ve gerektiğinde bu orbitaldeki elektronlarını vererek baz olarak davranır. Amonyak molekülünde LUMO bağa karşı σ^* molekül orbitalidir ve enerjisi çok yüksektir. Amonyakın bu yüksek enerjili molekül orbitaline elektron alması çok fazla enerji gerektiren bir olay olduğundan, asit olarak etkimesi zordur. Maddelerin asitliği ve bazlığı HOMO ve LUMO orbitallerinin enerjisine bağlıdır.

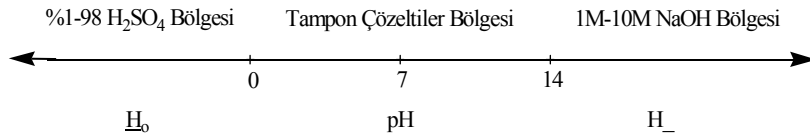
Bütün maddelerde HOMO ve LUMO' nun bulunması, onların hem asit hem de baz olarak davranabilecekleri sonucunu doğurmaktadır. Gerçekten de maddeler ortama ve koşullara göre asit veya baz olarak etki edebilirler. Bir madde kuvvetli asit karşısında baz olarak davrandığı halde, kuvvetli baz karşısında asit olarak davranabilir. Örneğin $SnCl_2$ molekülü Cl^- iyonuna karşı asit, BH_3 molekülüne karşı baz olarak davranır. İlkinde kalay üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali (kalay atomunun molekül düzlemine dik $5p$ orbitali), ikincisinde de yine kalay üzerindeki bağ yapmayan dolu molekül orbitali (sp^3 hibrit orbitali) kullanılır. Bir molekül bir maddeye karşı hem asit hem de baz olarak etkiyebilir. Buna en güzel örnek karbon monoksitin geçiş metallerine bağlanmasıdır. Karbon monoksit aynı geçiş metal atomuna hem asit hem de baz olarak bağlanmaktadır. İlkinde metale elektron verirken, ikincisinde metalden elektron almaktadır (Tunalı and Özkar, 1993).

2.2 Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları

Asitlik sabitleri, çözeltilerdeki maddelerin proton kaybetme veya kazanma eğilimlerini belirtir. Bir asit veya bazın kuvvetinin ölçüsünü ifade eden asitlik sabiti " K_a " ile veya bu sabitin eksi logaritması " pK_a " ile tanımlanır.

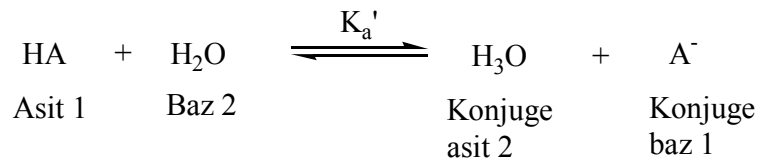
2.2.1 Asitlik fonksiyonları

Seyreltik çözeltilerde asitlik ölçüsü olarak kullanılan pH değerleri, sıfır ile ondört arasındadır. Örneğin 0,1 N hidroklorik asit çözeltisinin pH değeri birdir. Ancak daha derişik çözeltiler için pH değerlerinden söz edilemez. Aynı durum baz çözeltileri için de geçerlidir. pH dışında kalan bu bölgelerde, asitlik ve bazlık ölçüsü olarak bazı asitlik fonksiyonları geliştirilmiştir. Bunlardan en tanınmış olanları H_0 ve H_- fonksiyonlarıdır.



H_0 fonksiyonu üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır (Hammett, et al., 1932). Nitroanilinler gibi zayıf organik baz serisinin, değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir:

Organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar. Dolayısı ile asitlik dengesi, oynak hidrojen içeren bileşiklerin çözücü içerisinde iyonlarına ayrışma yatkinlıkları olarak ifade edilirler. Buna göre monoprotik bir asit HA olarak ifade edilirse, bu asitin su içindeki iyonlarına ayrışmasına ilişkin denge sabiti K_a asitliğin bir ölçüsü olacaktır.



$$K_a' = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{H}_2\text{O}][\text{HA}]} \quad (2.2)$$

Suyun baz görevini üstlenen bileşik olmasının yanı sıra, aynı zamanda çözücü olması söz konusudur. Bu nedenle suyun derişiminin (55,5 M) sabit kaldığını varsaymak çok gerçekçi bir varsayım olacaktır. Buna göre bir organik bileşğin asitlik sabiti K_a , ayrışmaya ilişkin denge sabiti suyun derişimini içine alan bir sabittir.

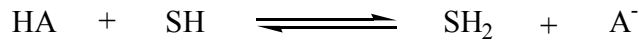
$$K_a = K_a' \cdot [H_2O] = \frac{[H_3O^+] [A^-]}{[HA]} \quad (2.3)$$

Bir asite ilişkin asitlik sabitinin (K_a) sayısal değeri ne kadar büyükse, asitlik o kadar fazladır. Bir asitin kuvveti pK_a ile de ifade edilebilir.

$$pK_a = -\log K_a \quad (2.4)$$

Bir asite ilişkin pK_a 'nın sayısal değeri ne kadar küçük ise asit o kadar kuvvetlidir.

HA'yı asit, SH'ı ise çözücü olarak alırsak;



$$K_a = \frac{a_{A^-} \cdot a_{SH_2^+}}{a_{HA}} \quad (2.5)$$

elde edilir. Burada a, aktifliği ifade eder. Aktivite, konsantrasyon (c) ile aktiflik sabitinin (γ) çarpımına eşittir.

$a = c \cdot \gamma$ eşitlikte yerine yazılırsa,

$$K_a = a_{SH_2^+} \cdot \frac{[A^-] \cdot \gamma_{A^-}}{[HA] \cdot \gamma_{HA}} \quad (2.6)$$

elde edilir. (2.6) Eşitliğinde,

$$H_x = a_{SH_2^+} \cdot \frac{\gamma_{A^-}}{\gamma_{HA}} \quad (2.7)$$

olarak alınırsa (2.6) eşitliği,

$$K_a = H_x \cdot \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2.8)$$

eşitlik (2.8) halini alır. H_x bir asitlik fonksiyonudur.

Seyreltik çözeltilerde aktivite sabiti bire eşit alınabilir. Bu durumda (2.6) eşitliği, $[SH_2^+] = [H^+]$ alınarak,

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]} \quad (2.9)$$

şekline gelir.

Eşitlik (2.9)'un logaritması alınarak düzenlenirse,

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2.10)$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2.11)$$

$pH = H_0$ alınırsa,

$$pK_a = H_0 + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2.12)$$

şeklini alır.

pK_a değeri bilinen p–nitroanilin'in artan asitliklerdeki protonlanması, yani $[HA]/[A^-]$ oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik bir nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pK_a değeri bir önceki indikatör yardımı ile elde edilmiş olan H_0 değerlerini veren çözeltilerde $[HA] / [A^-]$ oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgedeki asitlik fonksiyonu H_x değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır (Rochester, et. al., 1971) .

Eşitlik (2.12)'ye göre $\log [HA] / [A^-]$ ile H_0 arasında çizilen grafiğin eğimi birdir. $[HA] = [A^-]$ olan noktada $pK_a = H_0$ olacağından, herhangi bir maddenin pK_a 'sı hesaplanabilir.

Bu duruma uyan maddelere Hammett bazı adı verilir. Diğer asitlik fonksiyonları ile $[HA] / [A^-]$ grafiğinin eğimi birden küçük veya büyük olabilir. Yates, bütün diğer asitlik fonksiyonları ile H_0 arasında ;

$$H_x = m \cdot H_0 \quad (2.13)$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0 = 0$ noktasından geçtiğini saptamıştır. Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazlar, $\log [HA] / [A^-]$ değerlerine karşı çizilen H_0 grafiğinde; $\log [HA] / [A^-] = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlanma değerleri verilir. Bu, $H_0^{1/2}$ ile gösterilir. Buna göre pK_a değeri (2.14) eşitliğiyle hesaplanabilir (Bowden, 1966).

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (2.14)$$

2.2.2 Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi

Aromatik veya heteroaromatik moleküllerin bir kısmındaki değişikliğin reaksiyona olan etkisine süstitüent etkisi adı verilir.

Bir süstitüentin komşu atomlara olan etkisini üç şekilde düşünebiliriz: Bunlardan ilki, σ bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-I) veya elektron itici (+I) indüktif etkiler; ikincisi π bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-M) veya elektron itici (+M) rezonans etkileridir. Bunlardan başka bir diğer süstitüent etkisi ise, süstitüentlerin büyüklüğü ve geometrisinden kaynaklanan sterik etkidir. Bilindiği gibi asetik asitin α -hidrojenleri, siyano, halo, nitro gibi elektron çekici (-I) süstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin artması ve aksine elektron itici (+I) süstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin azalması, indüktif etkinin reaktiviteye olan katkısını açıklayan en klasik örnektir.

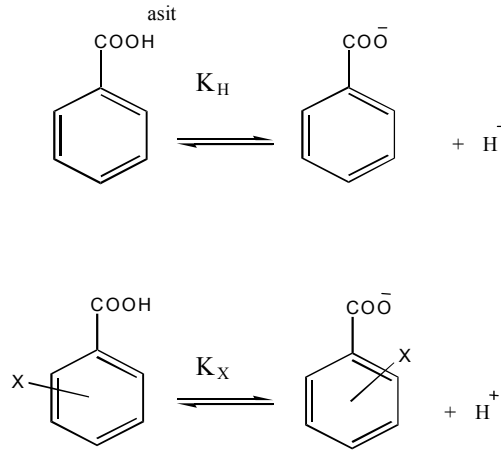
Reaksiyon mekanizması bilinen birçok reaksiyon için, süstitüent etkisinin reaktiviteye olan katkısı önceden tahmin edilebilir. Hatta süstitüentlerin kısmi elektron itme ve çekme yetenekleriyle reaktivite arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu tür bir korelasyonun varlığı ilk kez Louis P. Hammett tarafından ortaya atılmıştır.

2.2.3 Hammett eşitliği

Hammett 25 °C sıcaklıkta sulu çözelti içindeki benzoik asitin iyonlaşması standart reaksiyon olarak kabul etmiş ve farklı süstitüentler için pK_a değerlerini saptamıştır (Şekil 2.2). Bu şekilde Hammett, süstitüent etkilerini kantitatif olarak eşitlik (2.15)'te belirtildiği gibi tanımlamış ve her bir süstitüent için σ_x değerlerini hesaplamıştır.

$$\log (K_x / K_H)_{\text{benzoik}} = \sigma_x \quad (2.15)$$

burada K_x ; süstitüentli molekölün asitlik sabiti, K_H ; benzoik asitin iyonlaşma sabiti ve σ_x ; süstitüent sabitidir.



Şekil 2.2. Benzoik asitin suda iyonlaşması

Hammett ayrıca, herhangi bir başka reaksiyon için beklenen süstitüent etkisinin, benzoik asit için elde edilen σ_x değerleriyle orantılı olduğunu varsayarak, Hammett denklemi olarak bilinen (2.16) eşitliğini ileri sürmüştür (Yates and Stevens, 1965).

$$\log (K_x / K_H)_{\text{herhangi bir reaksiyon için}} = \rho \cdot \log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} \quad (2.16)$$

Reaksiyon standart serbest enerjisi ile denge sabiti arasındaki ilişki eşitlik (2.17)'deki gibi olduğundan,

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= - RT \ln K \\ \log K &= - \Delta G^\circ / 2,303 \cdot RT \end{aligned} \quad (2.17)$$

Hammett bağıntısı ikinci bir yaklaşımla;

$$\begin{aligned} \log K_X &= - \Delta G_{X^\circ} / 2,303 \cdot RT \\ \log K_H &= - \Delta G_{H^\circ} / 2,303 \cdot RT \\ \log (K_x / K_H) &= - (\Delta G_{X^\circ} - \Delta G_{H^\circ}) / 2,303 \cdot RT \end{aligned} \quad (2.18)$$

haline getirilir. Herhangi bir reaksiyon için bir süstitüentin neden olacağı serbest enerji farkı ($\Delta G_{X^\circ} - \Delta G_{H^\circ}$) bir diğer reaksiyondaki serbest enerji farkı ile orantılıdır yorumu yapılabilir. Hammett bağıntısı, bu yaklaşımla ele alındığında doğrusal serbest enerji bağıntısı olarak adlandırılır (Eşitlik 2.19).

$$\begin{aligned} -(\Delta G_{X^\circ} - \Delta G_{H^\circ}) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} \\ -(\Delta G_{X^\circ} - \Delta G_{H^\circ}) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \sigma_x \end{aligned} \quad (2.19)$$

Burada ΔG_{X° ve ΔG_{H° süstitüentli ve süstitüentsiz moleküllerin standart serbest-enerji değişimleri ve ρ ise denge sabitidir.

Hammett denklemi, doğrusal serbest enerji bağıntısını ortaya koyan ilk denklem olmakla beraber, günümüzde, benzer bağıntılar olduğu da bilinmektedir.

2.2.4 Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler

Y – H şeklindeki organik bir molekülün asitliğini etkileyen faktörler şunlardır :

1. Y – H arası bağ kuvveti
2. Y'nin elektronegatifliği
3. Delokalizasyon
4. Çözücünün yapısı

Bu faktörlerden ilki, Y–H bağ enerjisinin büyüklüğüne göre proton kopmasının kolay veya güç olması ile ilgilidir.

İkinci faktörün önemi, $\text{CH}_3\text{-H}$ ile $\text{CH}_3\text{-O-H}$ moleküllerinin $\text{p}K_a$ 'larının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkar. Oksijenin karbondan daha elektronegatif olması nedeniyle metanolün $\text{p}K_a$ 'sının 16 olmasına karşılık metanın $\text{p}K_a$ 'sı 43'tür.

Üçüncü faktörün önemi ise $\text{CH}_3\text{-O-H}$ ile HCOOH moleküllerinin $\text{p}K_a$ 'larının karşılaştırılması ile anlaşılabilir. Metanolün $\text{p}K_a$ 'sının 16 olmasına karşılık asidin $\text{p}K_a$ 'sının 3,77 oluşu sadece karbonil grubunun, elektronegatif olmasından ötürü, O–H arası bağı gevşeteceği şeklinde açıklanamaz. Burada en önemli faktör delokalizasyon ve bu yol ile metonat anyonunun sağlanmasıdır. Dördüncü faktör olan çözücü, özellikle su olduğu zaman asitlik derecesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır.

Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı, yani tekrar birleşmeme derecesi artar.

Heterosiklik maddelerin bazlıkları ise yapılarındaki heteroatoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda azot, oksijen ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron çeken bir grup yerleştirilmiş gibi

düşünülebilir. Bunun sonucu olarak da heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır denilebilir. Örnek olarak; pirazin, pirimidin ve piridazin verilebilir.

2.2.5 Asitlik sabitlerinin önemi ve kullanım alanları

İyonlaşma sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Bu sabitler maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar. İyonlaşma sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilişki vardır. Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. Sentez çalışmalarında elde edilecek olan maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez çalışmaları sonunda maddeler genellikle çözünmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH'sı maddenin pK_a değerinin iki birim üzerine ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir. İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membranlardan geçişi, dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında asitlik sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilişkilidir. Asitlik sabitlerinin uygulandığı alanlar oldukça geniştir. Asitlik sabitleri, bir molekülde bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır (Cookson, 1974). Asitlik sabitleri, asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereokimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerde kullanılmaktadır (Brown, et. al.,1985; Chilton, J. and Stenlake, 1962).

Organik reaksiyonlarda elektrofilik ve nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerinin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler (Johnson, 1973). Biyokimyada, enzimlerin aktif merkezlerinin saptanmasında kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğu zayıf asit veya baz özelliği göstermesi ile, ilaç molekülünün zarlardan geçişi, dağılımı, taşınımı ve reseptörlere bağlanması olaylarında iyonlaşma sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilgilidir. Aynı durum vücut sıvıları için de geçerlidir. Bu ilişki, Handerson-Hasselbach denklemi

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log C_T/C_A \quad (2.20)$$

ile gösterilir (Handerson, 1908 and Hasselbalch, 1916).

2.3 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

2.3.1 Ultraviyole – görünür bölge spektrofotometrik yöntem

Spektrofotometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanıdır (Albert, A. and Serjeant, 1971). Çok zaman almasına rağmen, az madde gerektirmesi ve çok duyarlı olması nedeniyle tercih edilir. Bu yöntem bütün pH alanında, -8'e kadar uzanan H₀ ve H₋ alanlarında rahatlıkla çalışılabilir.

Bu yöntem ile asitlik sabiti saptayabilmek için maddenin moleküler türü ile iyonlaşmış türünün spektrumlarının farklı olması gerekir. Yöntemin esası, moleküler türün iyonlaşmış türe oranının saptanmasına dayanır.

Lambert – Beer kurallarının her iki türe de uyduğu varsayılarak,

$$A = A_I + A_m \quad (2.21)$$

A : Maddenin seçilen dalga boyundaki soğurması

A_I : İyonize türün soğurması

A_m : Moleküler türün soğurması

yazılabilir. Lambert – Beer eşitliğinde A'nın değeri eşitlik 2.22'de verilmiştir.

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c \quad (2.22)$$

ϵ : Molar soğurma katsayısı

l : Ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı

c : Çözeltinin derişimi (molarite)

İyonlaşan kısım F_I olursa, iyonlaşan türün derişimi $c \cdot F_I$ dir. Böylece iyonlaşan kısmın soğurması eşitlik 2.23 ile verilebilir.

$$A_I = \epsilon_I \cdot F_I \cdot l \cdot c \quad (2.23)$$

Aynı eşitlik, moleküler tür için de yazılıp,

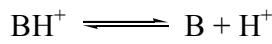
$$A_m = \epsilon_m \cdot F_m \cdot l \cdot c \quad (2.24)$$

eşitlik 2.21'de yerine konursa, eşitlik 2.25 elde edilir.

$$\epsilon \cdot l \cdot c = \epsilon_I \cdot F_I \cdot l \cdot c + \epsilon_m \cdot F_m \cdot l \cdot c$$

$$\epsilon = \epsilon_I \cdot F_I + \epsilon_m \cdot F_m \quad (2.25)$$

Asitlik sabiti saptanacak olan madde için denge sabiti yazılıp düzenlenerek,



$$[BH^+] = 1 / K_a \cdot [B][H^+] \quad (2.26)$$

elde edilir.

$$F_I = \frac{[BH^+]}{[BH^+] + [B]} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{K_a}{[B] + [BH^+]}$$

eşitliklerinde önce $[BH^+]$ yerine koyularak sonra eşitlik 2.25 yazılıp düzenlenirse, eşitlik 2.27 elde edilir.

$$F_1 = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$\varepsilon = \varepsilon_l \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} + \varepsilon_m \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$H^+ (\varepsilon - \varepsilon_l) = K_a (\varepsilon_m - \varepsilon) \quad (2.27)$$

Elde edilen son eşitliğin logaritması alınarak tekrar yazılırsa,

$$pH = pK_a + \log [(\varepsilon_m - \varepsilon) / (\varepsilon - \varepsilon_l)] \quad (2.28)$$

eşitliği elde edilir.

2.3.2 Raman ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

Bu yöntem ile de asitlik sabitlerinin saptanması kullanılmıştır. Ancak bu yöntemler çok madde gerektirmeleri ve duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır.

2.3.3 Potansiyometrik titrasyon yöntemi

lmde çok madde gerektirmesine rağmen çok kısa zaman alması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası, referans elektrodu ile indikatör elektrot arasında doğan potansiyel farkının llmesine dayanır.

2.3.4 znrlğn llmesi

Diğer yöntemlerin uygulanmadığı durumlarda maddenin çeşitli pH değerlerindeki çözünürlüğünün ölçülmesi yaklaşık pK_a değerini verir (Albert and Serjent, 1971).

BÖLÜM 3

TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin bir çok özellikleri deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Hatta bu hesaplamalar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olmayacak bileşikler için kolayca uygulanabilmekte ve istenen sonuçlar alınabilmektedir.

Bazı çalışmalarda deneysel yöntemden daha hassas ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Bir tek deneyle moleküler yapı, oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları, vb. bir çok bilgiyi verebilecek bir yöntem yoktur. Bu tür verilerin deneysel yöntem ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan bir çok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Ayrıca bir alkanın perisiklik oluşum ısısının deneysel yöntem ile hesaplanması uzun ve oldukça zor bir iş olup büyük bir deneysel duyarlılık ve örnek saflığı gerektirir. En hassas deneysel çalışmalarda bile elde edilen değerlerin doğruluğunun kişinin gözlem ve hassasiyeti doğrultusunda olacaktır. Reaksiyon ortamında oluşabilecek yan ürünlerin varlığı sonuçların güvenilirliğini dahada azaltacaktır. Ayrıca böyle bir çalışmanın maliyeti (zaman) kıyaslanacak olursa, bilgisayarla birkaç dakika bilgisayar süresi ile birkaç dakika data hazırlama ile sonuçlanacaktır. Bilgisayarla yapılan teorik hesaplamalarda istenilen sonuçları almak oldukça kolaydır. Fakat hiçbir zaman teorik hesaplama deneysel hesaplamasının yerini alamaz. Zira önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her araştırmacı için gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veri olacaktır.

Teorik veri her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamalı olarak kullanılmaktadır. İki sonuç yorumlanarak deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir. Ayrıca deneysel çalışmada

açıklanamayan veya soru işareti halinde bulunan bir sonuç teorik çalışma ile rahatlıkla yorumlanıp aydınlatılmaktadır.

Heteroaromatik maddelerin yapı-etki ve yapı-enerji ilişkilerinin incelenmesi kimyanın birçok dalında önemli bir yer almaktadır. Heteroaromatik maddelerin birçok fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi, maddenin sıvı bir ortamda çözünmesi ve reaktiflerin bu ortama eklenmesi veya ortamda oluşturulmasını gerektirir. Oluşan reaksiyonun birçok fizikokimyasal özellikleri, fiziksel organik kimyanın dönüştürülebilir teknikler ile ölçülmesini gerektirir. Bu teknikler çok miktarda güvenilir veriler elde edilmesine karşın birçok karmaşa bunların uygulanabilme alanını sınırlamakta ve elde edilen verilerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Her şeyden önce verilen bir çözücüde incelenebilir yapısal etkiler heteroaromatik molekül ile reaksiyon ortamının etkileşmesi sonucu oluşan yan reaksiyonlar nedeniyle sınırlıdır. Örneğin heteroaromatik maddelerin tautomerik dengeleri çözücünün proton donör veya proton akseptör özelliklerine sıkı bir şekilde bağlıdır. Diğer taraftan asitli ortam ve katalizör varlığı normal olarak elektrofilik heteroaromatik süstitüsyonda istenmeyen yan ürün oluşumuna ve birçok durumda kinetik olarak takip edilemeyecek bir mekanizma izlenmesine neden olur. Hatta birçok heteroaromatik nükleofilik süstitüsyon kuvvetli bazik ortamda bu reaksiyonun konjuge baz ve heteroaromatik substratın arasında oluşacak prototropik dengede etkilenebilir. Farklı çözücü sistemleri heteroaromatik süstitüsyon yönelmeleri saptar, ancak bu etkinin değerlendirilmesi çeşitli fiziksel olaylar tarafından engellenir. Örneğin, dipol moment gibi elektron yoğunluğu dağılımı ile ilgili bir özellik gözlenmek istendiğinde substrat molekülleri arasındaki olası hidrojen bağı göz önüne alınmalıdır.

Tüm bu güçlükleri yenmek için en iyi çözüm heteroaromatik maddelerin fizikokimyasal ölçümlerinin gaz fazında (vakum sistemlerinde) yapılmasıdır. Son yıllarda gaz fazında çok duyarlı incelemelerin yapılmasını sağlayan deneysel yöntemlerin, tatmin edici Moleküler Orbital hesaplama yöntemleri geliştirmek mümkün olmuştur. Gaz fazı reaktifliğinin çalışmasında iki yönlü yarar vardır. Birincisi, reaksiyonun hız sabitleri ve denge sabitlerinin gaz fazı değerleri ile sıvı fazdaki sabitlerinin direkt karşılaştırılması

sonucu iyon solvasyonunun bulunabilmesi, ikincisi ise, gaz fazı reaktivite verileri molekülün temel ve gerçek özelliklerinin elde edilmesine olanak sağlaması ve yeni moleküllerin yapıları ile diğer özelliklerinin önceden belirlenmesini sağlamasıdır.

3.1 Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları

Temel bilimlerin öğretim ve eğitiminde moleküllerin yapılmasını anlamak için çoğu kez modeller üzerinde çalışılır. Son zamanlarda modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bununla da yetinilmeyip fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarlarda kimya hesaplamaları adı verilen bir yöntem geliştirmişlerdir. Bilgisayarlarda kimya hesaplamaları kimyacılar reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarlarda çalışma olanağı sağlar. Bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır. Bu yolla gözlem yoluyla elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve reaksiyonlara ait bir bilgi elde etmiş oluruz. Bu nedenle bilgisayarla kimya hesaplamaları hem bağımsız bir araştırma alanı hemde deneysel çalışmalara çok önemli katkıları olan bir bilgisayarla kimya hesaplamaları içinde moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen iki alan içerir. Moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramı. Elektronik yapı kuramı içersinde yarı deneysel (semi-empirik) moleküler orbital yöntemleri ve *ab-initio* yöntemleri yer alır. Her ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Bu yöntemlerin her birisinin iyi yada kötü olduğu durumlar mevcuttur. Bunlar:

- i) Belli bir molekül yapısının enerjisini hesaplama
- ii) Geometri optimizasyonu gerçekleştirme
- iii) Molekülde atomlar arasındaki titreşim frekanslarını hesaplama

3.2 Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar

Kuantum kimyasal metodlar ve moleküler modelleme teknikleri Klopman ve Evans (1977), Karelson ve diğerlerinin (1996) makalelerinde belirttiği gibi, reaktiviteyi karakterize eden lokal miktarları ve molekül şeklinin, molekül parçalarının ve süstitüentlerin bağlanma özelliklerinin tanımlanmasını sağlar. Birçok teorik çalışmada, çok iyi tanımlanmış fiziksel parametrelerin kodlanmış olması nedeniyle ;

- a) Bileşikler çeşitli parçaları ve süstitüentleriyle çok iyi karakterize edilebilir.
- b) Çalışılan bileşiklerin kimyasal reaktiviteleri bakımından amaçlanan mekanizma direkt olarak hesaplanabilir.

Sonuç olarak QSAR (Nicel Yapı Etki İlişkileri) modelleri, bileşiklerin biyolojik ya da diğer aktivitelerinin tayin edilmesine katılan intermoleküler güçlerin doğasıyla ilgili bilgiler içerecektir (Duran, 2006).

Kuantum kimyasal olarak türetilen tanımlar, temelde deneysel olarak ölçülen miktarlardan farklıdır. Bu hesaplamalarda istatistiksel hatalar yoktur, hesaplamayı kolaylaştırmak için gerekli olan varsayımlara dayalı hatalar vardır (Karelson, et. al., 1996).

Çok kullanılan bazı kuantum kimyasal tanımlar aşağıda verilmektedir.

3.2.1 Atomik Yükler

Klasik kimyasal teoriye göre, elektrostatik (polar) veya orbital (kovalent) olan tüm kimyasal etkileşimlerdir. Moleküldeki elektriksel yükler kesinlikle elektrostatik etkileşimlerin sürücü gücüdür. Gerçekte, bileşiklerin fizikokimyasal yapıları ve birçok kimyasal reaksiyonda lokal elektron yoğunlukları ve yüklerin önemli olduğu kanıtlanmıştır. Böylece yüke bağlı tanımlar genel anlamda zayıf intermoleküler etkileşimlerin ölçümü olarak ya da kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Birçok

kuantum kimyasal tanımlar, bir molekülde kısmi yük dağılımını ya da belirli atomlardaki elektron yoğunluklarından türetilir.

Bir molekülde yük dağılımının hesaplanması için çoğu semi-empirik metod Mullikan popülasyon analizini kullanır. Dahası, semi-empirik metodlar oluşum ısısını, iyonizasyon potansiyelini ve moleküllerin geometrik karakteristiklerini üretmek için parametrize edilmiştir. Bu nedenle, hesaplanan yükler az güvenilir olabilir. Bu nedenlerden dolayı, farklı semi-empirik metodlarla hesaplanmış yük değerleri bazen birbiriyle çok uyum içerisinde olmaz. Yinede, böyle birçok niceliğin elde edilmesi kolaydır ve yük dağılımının nicel bir analizini verir.

Atomik kısmi yükler, statik kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Tek bir atomda hesaplanan σ ve π elektron yoğunlukları, kimyasal etkileşimlerin mümkün yönelmelerini de karakterize eder ve böylece sıklıkla reaktivite indisleri olarak dikkate alınır. Daha sonra atomdaki toplam elektron yoğunluğundan klasik valans kavramına göre, atoma bağlı valans elektronlarının sayıları çıkartılarak elde edilir. Böyle hesaplanan net atomik yükler, klasik nokta yük elektrostatik modeline göre etkileşimlerin karakterize edilmesi için uygundur. Çeşitli kısmi yüklerin değerleri katı-çözücü arasındaki intermoleküler etkileşimleri tanımlamakta kullanılır. Diğer genel yük dayanaklı tanımlar en pozitif ve en negatif net yüklerdir. Atomik yükler ayrıca moleküllerin moleküler polarlıklarının tanımı için kullanılır (Karelson et. al. , 1996).

3.2.2 Moleküler Orbital Enerjileri

Kuantum kimyasal tanımlarda Klopman ve Evans (1977) ve Karelson ve diğerlerinin (1996) belirttiği gibi, HOMO ve LUMO enerjileri çok yaygındır. Bu da orbitallerin birçok kimyasal reaksiyonunun yönetilmesinde ve katıların elektronik band aralıklarının saptanmasında baskın rol oynadıklarını gösterir. Ayrıca birçok yük transfer komplekslerinin oluşumundan sorumludur.

Kimyasal reaktivitenin, Frontier Moleküler Orbital Teorisine (FMO) göre geçiş durumunun oluşması, reaktif bölgelerin frontier orbitalleri (HOMO ve LUMO) arasındaki etkileşim nedeniyledir. Böylece, diğer orbitallerden farklı olarak frontier moleküler orbitallerin davranışları, kimyasal reaksiyonların doğasını yöneten genel prensiplere dayanır.

HOMO-LUMO (Uç Orbital=Sınır Orbital Teorisi) yöntemine göre, birleşik reaksiyonlarda her iki reaktanın ‘sınır:uç’ orbitallerinin simetrisi önemlidir. Uygun sınır orbitallerinden birisi bir reaktanın dolu en-yüksek enerjili molekül orbitalidir (HOMO). Diğer sınır orbitali ise ikinci reaktanın boş olan en-düşük enerjili molekül orbitalidir (LUMO). HOMO-LUMO molekül orbitalleri arasındaki enerji farkı minimum olduğundan bunların arasındaki etkileşim (reaksiyon) çok kolay olacaktır.

Teoriye göre bir reaktanın elektron içeren en yüksek enerjili molekül orbitali, diğer reaktanın elektron içermeyen en düşük enerjili molekül orbitaliyle etkileşir. Bu bağlamda, bir molekülün HOMO’sundaki elektronlar bir atomun dış kabuğundaki elektronlara benzer. Bu nedenle en yüksek enerjili bağ elektronları olan HOMO’daki elektronlar az bir enerji harcanmasıyla bir üst enerji seviyesine çıkartılabilirler. Diğer taraftan bir molekülün LUMO’su boştur ve az bir enerji ile bu boş orbitale HOMO’daki elektronları transfer etmek mümkündür (Flaming, et. al., 1991).

Sonuç olarak; yüksek enerjili bir HOMO’ya sahip bir bileşikle düşük enerjili bir LUMO’ya sahip diğer bir bileşik arasındaki etkileşim özellikle çok kolay gerçekleşecektir.

3.2.3 Sınır Orbital Yoğunluğu

Sınır orbital yoğunluğu, HOMO ve LUMO nun yakınındaki aktif orbitallerin elektron dağılımına dayanan reaktif bölgeleri belli eden elektron yoğunluğu yüzeyini yaratır. Bu, büyük moleküllerde bazı orbitallerin enerjilerinin, reaktivlikten sorumlu olabilecek HOMO ve LUMO enerjileriyle yakın değerlere sahip olduğunda kullanışlı olabilir.

Fukui, moleküler katsayıların alanının ağırlaştırılmış bir alanı olan ve sınır elektron yoğunluğu diye isimlendirilen bir miktarı tanıtır. Bu miktar sınır orbitallerin (HOMO ve LUMO) enerjilerindeki farklılıkla ağırlaştırılır (Karelson et. al. , 1996).

3.3 Moleküler Modelleme

Daha ucuz bilgisayar donanımlarının piyasaya çıkmasıyla bilinen modelleme programlarının gelişimi hızlanmış ve bu gelişim daha gerçekçi moleküler modellemelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Çok basit modeller, oldukça kompleks sistemlerin simülasyonu için kullanıldığında, moleküler modellemeler titreşimsel ve enerjik hesaplamalara dayanan daha odaklı deneylerin yapılmasına yardımcı olmuştur.

Durağan haldeki dalganın enerji hesaplamalarında zamandan bağımsız Schrödinger denklemi dikkate alınarak aşağıdaki eşitlikle verilir (Bloch, 1997):

$$\hat{H}\psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (3.1)$$

Burada E enerji, \hat{H} Hamiltonyen Operatörü ve $\psi(\vec{r})$ elektronların ve çekirdeğin durumuna bağlı olan moleküler sistemin dalga fonksiyonudur. Bu fonksiyon bir öz değer eşitliğidir. Buradaki $\psi(\vec{r})$ özfonksiyon olup E enerji değerleri özdeğerlerdir.

Hamiltonyen operatörü aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (3.2)$$

Burada T Kinetik enerji operatörü, V ise Potansiyel enerji operatörüdür.

Parçacıkların kütesine ve koordinatlarına bağlı olan kinetik enerji operatörü T aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$T = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m_k} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \quad (3.3)$$

Potansiyel enerji terimi olan V , elektron-çekirdek çekimi, elektron-elektron itmesi ve çekirdek-çekirdek itmesinin katkısı sonucu ortaya çıkmaktadır.

$$V = -\sum_i \sum_I \left(\frac{Z_I e^2}{\Delta r_{iI}} \right) + \sum_i \sum_{j>i} \left(\frac{e^2}{\Delta r_{ij}} \right) + \sum_I \sum_{J>I} \left(\frac{Z_I Z_J e^2}{\Delta r_{IJ}} \right) \quad (3.4)$$

Eşitlik 3.4' te alt simge olarak belirtilen küçük harfler elektronlarla ilgili, büyük harf alt simgeler ise çekirdeklerle ilgilidir. e , elektron yükü, Z atom sayısı ve Δr iki parçacık arasındaki uzaklıktır. Born-Oppenheimer yaklaşımının molekül modeline göre bu işlemin değişmez olduğu varsayılır. Bu olanaklar doğrultusunda elektronik ve nükleer hareketler birbirlerinden ayrılırlar. Çok küçük kütleler olan elektronlar nükleer durumdaki her bir değişime çok hızlı bir şekilde uyarlar. Born-Oppenheimer yaklaşımı altında, molekülün toplam dalga fonksiyonu, elektronik koordinatların dalga fonksiyonu ve nükleer koordinatların dalga fonksiyonu olmak üzere ikiye ayrılır. Sırasıyla Hamiltonyen, elektronik Hamiltonyen (3.5) ve nükleer Hamiltonyen (3.6) olmak üzere iki bölüme ayrılır:

$$H^{elec} = T^{elec}(\vec{r}) + V^{elec}(\vec{r}) + V^{elec-nuc}(\vec{R}, \vec{R}) \quad (3.5)$$

$$H^{nuc} = T^{nuc}(\vec{R}) + E^{ef}(\vec{R}) \quad (3.6)$$

Burada E^{ef} etkin nükleer potansiyel olan nükleer koordinatların parametreye bağıllığını gösterir ve sistemin potansiyel enerji yüzeyini tanımlar.

Moleküler yapının geometri optimizasyonu, farklı nükleer koordinatların düzenlemeleri için, elektronik Schrödinger denklemlerinin tekrarlanarak çözümlenmesine bağlıdır. Molekülün minimize enerjisi olan nükleer koordinatların düzenlenmesi yapılan denemelerle bulunabilir. Minimum enerji elde edildiğinde, parçacık konformasyonu üzerinde çalışılan sistemin bir çok özellikleri hesaplanabilir. Diğer taraftan, hesaplanan titreşim spektrumları ile çekirdeğe ait Schrödinger hareket denklemi çözülmüş olur. Bu çözümler de mekanik işlem - kompleks niceliklerin yerine genel klasik yaklaşımların da kullanılmasına ihtiyaç vardır.

3.3.1 Yarı Deneysel Hesaplamalar

Yarı deneysel metodlar, hesaplarda, moleküllerin tüm durumlarındaki atomik orbitallerinden hesaplanmaları yerine, önceden belirlenmiş çizelgeleri kullanır (Irikura and Frurip, 1998). Bu yöntem kimya alanındaki sistemlerde kuantum mekaniği hesaplarını kolaylaştırır. Bunun sonucunda sistemler çok iyi bir şekilde çalışılabilir. Bunun gibi bilgisayar hesap metodları sadece birer örnektir ve eğer sistem, hesapları kolay kontrol edilebilmek için kısaltılmış ise büyük sistemler için Schrödinger denklemini tamamen çözmek bir avantajı yoktur. Yarı-deneysel metodlar, çoğu zaman çok iyi dengelenmiş olarak düşünülebilir ve verilerin tahminlerinde yeterli derecede kesin sonuçlar verebilir derecede kusursuzdurlar. Çok atomlu sistemleri çalışmak için de oldukça hızlıdır. Yarı-deneysel hesaplar bir çok moleküler yapı için kimya kitaplarında geniş olarak açıklanmaktadır (Van Zee, et. al., 2006; Katagi, 2005; Pasha, et. al., 2005; Kabanov, et. al., 2004). Pratik olarak *ab initio* metodları ile elde edilen moleküllerin boyutlarından daha

büyük moleküller her zaman ilgi odağı oluşturacağından, yarı-deneysel molekül orbital (MO) teori düzeylerinin gelişmeye ve uygulanmaya devam edeceği kesindir. Yarı-deneysel metodlar, performans geliştirmek üzere ampirik düzeltmelerde kullanılan Hartree-Fock teorisinin basitleştirilmiş versiyonları olarak düşünülebilir.

3.3.2 *Ab-initio* Hesaplamaları

Ab initio, üç farklı basamağı içeren hesaplamaları tanımlamada kullanılır.

- (i) Sistem için bir Hamilton işlemcisi yazılır.
- (ii) Değişken parametreler için dalga fonksiyonu seçilir.
- (iii) Enerji minimumlaştırılır.

Ab initio Latince bir terimdir ve Türkçe karşılığı “başlangıçtan itibaren” dir. *Ab initio* yöntemler, sözü edilen basamakları içeren hesaplamaları incelenen sistemdeki tüm elektronları ve etkileşimleri hesaba katarak gerçekleştirir. Bunu yaparken baştan sona kadar hiç bir ihtimal ve yaklaşım kullanmaz. Bu hesaplamalar, Hartree-Fock hesaplamaları ile başlar ve daha sonra korelasyon olarak bilinen elektron-elektron itmesini hesaba katan düzeltmelerle devam eder.

3.3.2.1 Hartree-Fock Teorisi

Ab initio yöntemlerinin ve yarı deneysel kuantum mekaniksel yöntemlerin çoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock alan yöntemidir (Hartree, 1930). Yöntem ilk olarak D.R. Hartree tarafından ortaya atılmış ve daha sonraları V. Fock ve J.C. Slater tarafından geliştirilmiştir (Atkins and Friedman 1997). Hartree-Fock alan teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşım kullanılarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür. Bu çözümde, kürenin içindeki toplam elektrik yükünün elektronun

yerine bağılı olduğu, elektron ile çekirdek arasındaki uzaklık değiştikçe bu yükünde değişeceği kabul edilir. Gerçekte bu doğru olmadığından hesaplamalar dalga fonksiyonlarının yaklaşık şekillerinden başlar. Schrödinger denklemi bu elektron için çözülür ve hesaplamalar atom veya moleküldeki tüm elektronlar için tekrarlanır. Elde edilen dalga fonksiyonları kullanılarak ortalama potansiyel enerji hesaplanır. Hesaplamalara, bir aşama sonunda elde edilen geliştirilmiş dalga fonksiyonları aşamanın başlangıcındaki dalga fonksiyonları ile aynı kalıncaya kadar devam edilir.

Elektronik yapı teorisinin temeli parçacık teorisinden bağımsız olan, öz uyumlu alan teorisine dayanır (SCF, self-consistent-field) (Hehre, et al., 1969; Szabo and Ostlund, 1989). Hartree-Fock teorisinin ilginç bir özelliği, bu modelin MO kavramını bir elektronun hareketini diğer tüm elektronların ortalama çekim alanında tanımlayan tek elektron fonksiyonlarının delokalizesi olarak vermesidir.

SCF metodlarında, enerjik bir şekilde “en iyi” tek konfigürasyonlu formun çok elektron fonksiyonunu elde etmek amacıyla, MO’lar değişken olarak optimize edilmektedir (Denklem 3.7).

$$\frac{\langle \psi | H | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} \geq E_o \quad (3.7)$$

Bir dalga fonksiyon durumundaki slater determinantın değişim prensibinin uygulaması (parçacıkların fermiyonlar olduğu durumlar) (Atkins and Friedman, 1997) Roothaan-Hall denklemlerini (Gaussian tipi veya Slater tipi olarak tanımlanan ve ortonormal olmayan temel setlerdeki Hartree-Fock denklemi) ortaya çıkarır. Bu eşitlik matris formunda 3.8 denklemiyle ifade edilir:

$$FC = SC\varepsilon \quad (3.8)$$

Burada F Fock matrisi olarak adlandırılır. C matris katsayısı, S temel fonksiyonların birleşen (overlap) matrisi (n , kullanılan temel fonksiyonların sayısı olmak üzere $n \times n$ matrisi) ve ϵ , orbital enerjilerinin matrisidir (diyagonal). Bu eşitlik kapalı kabuk molekülleri veya sırasıyla, tüm molekül orbitalleri veya atomik orbitalleri çift olarak işgal edilmiş atomlara uygulanır. Aynı zamanda bu durum sınırlandırılmış Hartree-Fock teorisi (RHF) olarak bilinir. Hartree-Fock metodundan türetilen enerjiler beraberinde her zaman SCF yaklaşık tanımlarından kaynaklanan bir hatayı içerir. Çünkü elektron hareketlerinin anlık korelasyonu ihmal edilir ve metod bu hatayı sadece ortalama bir şekilde ele alır (Szabo and Ostlund, 1989). Deneysel olarak elde edilemeyen bir miktar olan bu hata, korelasyon enerjisi olarak adlandırılır.

Korelasyon enerjisi (E_{cor}) Hartree-Fock limitindeki (E_{HF}) enerji ile bir sistemin relativistik olmayan kesin enerjisi (E_{NR}) arasındaki fark olarak tanımlanır (3.9).

$$E_{cor} = E_{NR} - E_{HF} \quad (3.9)$$

Bu enerji her zaman negatif olacaktır. Çünkü, Hartree-Fock enerjisi daha üst seviyedeki kesin enerji ile sınırlanır (değişimsel teori ile garanti edilir).

HF hesaplamalarında elektronik bağıntıyı içermeyen kısım çok bilinen korelasyon edilmiş metodlarda başarılıdır. HF teorisi sıklıkla, pekçok ayrıntılı teorik metodlar için iyi bir başlama noktasını sağlar ki bu elektronik Schrödinger denkleminin daha iyi yaklaşımlarıdır (Örneğin; çok parçacıklı pertürbasyon teorisi (MBPT) ve yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT)).

3.3.2.2 Çok parçacıklı pertürbasyon (tedirginlik) teorisi

Fizik ve kimyanın birçok dallarında olduğu gibi, sayısal kuantumsal kimyada da pertürbasyon teorisinin uygun hesaplamaları kullanılır. Pertürbasyon teorisinde özdeğer ve özfonksiyon olarak bilinen, H Hamiltonyeni ve H_o işlemcisi birbirlerinden çok az miktarda farklıdır (Denklem 3.10).

$$H = H_o + H' \quad (3.10)$$

Bu denklemde H' , pertürbe olmamış H_o hamiltonyenin çok küçük bir değişimidir. Pertürbasyon işlemi, öz fonksiyon uygulamalarının pertürbasyon davranışı zayıf bir şekilde birleşebilir (ya da hiçbir zaman birleşmez) ve öz fonksiyonlarının, hatta pertürbe olmamış Hamiltonyenin tam bir seti genellikle elde edilemez. Pertürbe edilmemiş dalga fonksiyonundaki atomlar ve moleküllerin pertürbasyon davranışını Hartee-Fock fonksiyonu olarak ileri sürülmesiyle, MBPT nin bu şekli Möller-Plesset pertürbasyon teorisi olarak bilinir (Möller and Plesset, 1934). Doğru bir Hamiltonyen operatorünün öz fonksiyonları uygun E_i enerjileri ile ψ_i şeklindedir. Sıfırıncı derecedeki Hamiltonyenin öz fonksiyonları E enerjileriyle ψ_o olarak yazılır. Böylece temel haldeki dalga fonksiyonu E enerjisiyle ψ_o şeklindedir. Doğru Hamiltonyen H_o 'ın özdeğerlerini ve özdeğerleri derece derece geliştirme de mümkün olan şemanın tasarlanmasıyla şu şekilde yazılabilir :

$$H = H_o + \lambda H' \quad (3.11)$$

λ , 0 ile 1 arasında değişen bir parametredir. λ sıfır olduğunda H sıfırıncı düzey Hamiltonyene eşittir. Fakat λ bir olduğunda H gerçek değere eşittir. H 'nin öz fonksiyon (ψ_i) ve özdeğerleri (E_i) λ katsayısına bağlı ifade edilirse:

$$\psi_i = \psi_i^{(0)} + \lambda \psi_i^{(1)} + \lambda^2 \psi_i^{(2)} \dots = \sum_{n=0} \lambda^n \psi_i^{(n)} \quad (3.12)$$

olur.

$$E_i = \sum_{n=0} \lambda^n E_i^n \quad (3.13)$$

Bu eşitlik, E_i^1 birinci düzey enerji düzeltmesi, E_i^2 ikinci düzey enerji düzeltmesi şeklindedir. Bu enerjiler özfonksiyonlardan elde edilir :

$$E_i^0 = \int \psi_i^{(0)} H_0 \psi_i^{(0)} d\tau$$

$$E_i^1 = \int \psi_i^{(0)} H \psi_i^{(0)} d\tau$$

$$E_i^1 = \int \psi_i^{(0)} H \psi_i^{(1)} d\tau$$

Enerji düzeltmelerini belirlemek için dalga fonksiyonlarını verilen sırada belirlemek gerektiği bundan dolayıdır. Möller-Plesset pertürbasyon teorisi ikinci dereceden (MP2)'yi araştırırken, elektron korelasyonunu birleştiren yoğunluk fonksiyon teorisinin yanında en kolay metodu tanımlar. Genelde geometriler veya enerjilerin tahminiyle ilgili olan hesaplamalar için, MP2 metodu daha iyi bir seçim olarak düşünülür. Diğer yandan; titreşimsel spektrumların tahminiyle ilgili olan, günümüzde genel bir ortak karar vardır ki DFT metodu MP2'den daha iyi sonuçlar sağlar [Miaskiewicz and Smith, 1997; Pérez-Jiménez, et al., 2005; Yoshida, et al., 1997; Umar, et al., 2005; Morzyk-Ociepa, et al., 2004].

3.3.3 Yoğunluk Fonksiyon Teori (DFT) Hesaplamaları

1980 yıllarından beri gelişimini sürdürmekte olan, kullanımı kolay, atom ve moleküllerin elektronik yapı yaklaşımları olan yoğunluk fonksiyon teorisi son yıllarda oldukça çok kullanılmaya başlamıştır (Parr and Yang, 1989). Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi; Thomas-Fermi modelinde kendi köklerini içermesine rağmen, DFT, Hohenberg-Kohn (HK) teoremleri kadar sağlam bir teorik yapı üzerine kurulu değildir. Bu gösterimlerin ilki temel durumdaki elektron yoğunluğuyla çok parçacıklı sistemin temel hal dalga fonksiyonu arasındaki birebir eşleştirmenin varlığıdır (Hohenberg and Kohn, 1964). İkinci HK teoremi temel hal yoğunluğunun sistemin toplam elektronik enerjisini minimize ettiğini kanıtlar. Genel olarak, fonksiyon yaklaşımları için, elektron yoğunluk (ρ) fonksiyonun toplam elektronik enerjisi bir kaç terimden oluşur:

$$E(\rho) = E_T(\rho) + E_V(\rho) + E_H(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (3.14)$$

Burada $E_T(\rho)$ kinetik enerji, $E_V(\rho)$ elektron-çekirdek etkileşim terimi, $E_H(\rho)$ elektron-elektron Coulomb enerjisi ve $E_{XC}(\rho)$ elektron-elektron etkileşmelerinin geriye kalan kısmını içeren değiş-tokuş ve korelasyon katkı terimidir.

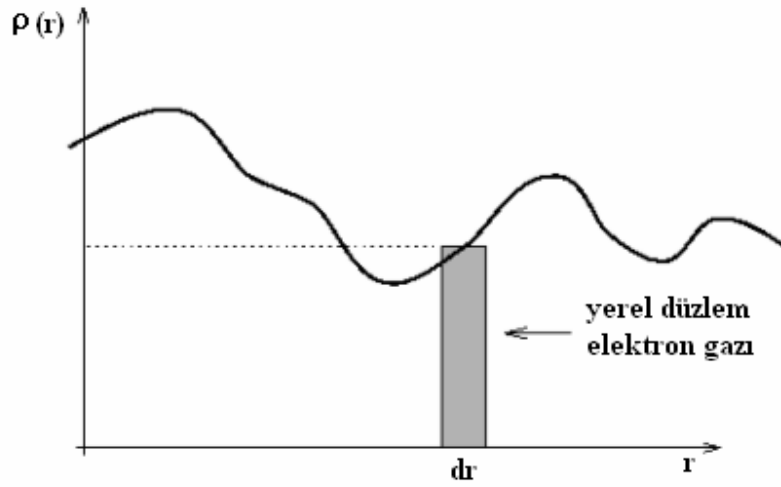
Sistemin temel durum özelliklerinin yoğunlukla belirtilmesi çok önemli bir sonuçtur. Hatalı bir yoğunluk doğru enerji üstündeki enerjyi verir.

Değiş-tokuş ve korelasyon enerji yaklaşımları $E_{XC}(\rho)$, Yerel Yoğunluk Yaklaşımları (LDA-Local Density Approximation) ve Genelleştirilmiş Gradyan Yaklaşımı (GGA-Generalized Gradient Approximation) olmak üzere iki genel yaklaşımı kullanır (Langreth and Perdew, 1980; Langreth and Mehl, 1983; Perdew and Wang, 1986). LDA' da $\rho(r)$ düzlem yoğunluğuna sahip homojen elektron gazının çevresine ait değişim-korelasyon enerjisi tanımlanır. Kohn ve Sham'ın açıkladığı gibi, değişim-korelasyon

enerjisi, çok parçacıklı bir sistemin değiş-tokuş ve korelasyon özelliklerine göre artar. (3.15) eşitliği LDA için verilen bu durumu açıklar (Kohn and Sham, 1965):

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{XC}[\rho(r)]\rho(r)dr \quad (3.15)$$

Burada $\varepsilon_{XC}[\rho(r)]$ homojen elektron gazındaki elektron başına değişim korelasyon enerjisidir. Şekil.3.1’ de gösterildiği gibi bu fonksiyon, r ile verilen durumdaki yerel yoğunluğa bağlıdır.



Şekil 3.1 Yerel yoğunluk yaklaşımının şematik gösterimi

Bu metod, sistemin $\rho(r)$ yük yoğunluğunun çok yavaş değiştiği yerler için yaygın olarak kullanılır. Fakat, kuvvetli korelasyon sistemlerinde ve model kırılmalarında belirtilen bu tanımlamalar yetersiz kalır.

LDA' nın yetersiz kaldığı, düzgün olmayan yük yoğunluklarının değiş-tokuş ve korelasyon enerjisi için GGA' da uygulanan yerel yoğunluğu temsil eden gradyent düzeltmeleri içeren $\nabla\rho(r)$ terimi kullanılır. Bu durum, değiş-tokuş ve korelasyon enerjisinin sadece elektron yoğunluğuna değil aynı zamanda yoğunluğun türevlerine bağlı olduğunu gösterir, eşitlik (3.16) ile verilir:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{XC}[\rho(r)]\rho(r)dr + \int F_{XC}[\rho(r), \nabla\rho(r)]dr \quad (3.16)$$

Burada F_{XC} denklemde düzeltme olarak seçilmiştir ve E_{XC} limitlerinin belirlenmesini sağlar. Hala gelişmesi gereken bu metod çok açık bir method değildir.

Hibrid fonksiyonları LDA ve GGA fonksiyonlarına göre daha fazla gelişmiştir. En iyi bilinen fonksiyonlardan birisi Becke3 (B3) hibrid değişim fonksiyonudur (Becke, 1988). Bu fonksiyon genellikle Lee-Yang-Parr (LYP) korelasyonu ile birlikte kullanılır. Becke, B3LYP fonksiyonundaki bu üç parametre değerlerini, atomizasyon enerjisi, iyonlaşma potansiyeli, proton ilgisi gibi deneysel verilere göre ayarlamıştır. HF değişimleri gibi artan hibrid notasyonları değiş-tokuş ve korelasyon terimlerinden başlayan DFT tanımları ile birleştirilerek, B3LYP için aşağıdaki eşitlik verilir:

$$E_{XC} = a_o E_X^{HF} + (1 - a_o) E_X^{LDA} + a_x \Delta E_X^B + (1 - a_o) E_C^{VWN} + a_c \Delta E_C^{LYP} \quad (3.17)$$

Burada değiş-tokuş ve korelasyon parametreleri olan a_o , a_x ve a_c ' nin değerleri sırasıyla, 0,20, 0,72 ve 0,81 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, çeşitli sistemlerin termodinamik ve spektroskopik özelliklerinden türetilmiştir.

Sonuç olarak, başarılı bir konformasyonel analiz birkaç hesaplama tekniği uygulamaları ile her zaman elde edilebilir. Elde edilen teorik enerjilerde MP2 düzeyinde hesaplanan veriler genellikle deneysel verilerden daha fazla uyum gösterirler. Deneysel titreşim spektrumları, daha verimli ve istenen koşullarda olan bilgisayar kaynakları kullanılarak, DFT hesaplamaları ile daha iyi türetilir.

BÖLÜM 4

GAUSSIAN03W PROGRAMI

4.1 Gaussian03W programı hakkında genel bilgi

Gaussian03W, GaussianXY serisinin bir versiyonudur (Frisch, M. J. et. al.; 2004). (XY, programın oluşturulma tarihidir). Programın önceki versiyonları sadece küçük moleküller için kullanılırken, sonraları büyük sistemler üzerinde çalışan araştırmacıların da dikkatini çekmiş ve günümüzde tüm sistemler için yaygın olarak kullanılan bir paket program haline gelmiştir.

Gaussian03W programı içinde pek çok farklı model bulunmaktadır. Modeller, teori düzeyi veya metodu ile temel kümelerinin bir kombinasyonudur. Gaussian programı ile yapılan her hesaplama için model oluşturulurken, seçilen modelin incelenen moleküler sistemi iyi bir şekilde tanımlamasına dikkat edilmelidir. Gaussian03W paket programı moleküler geometri, kuvvet alanları gibi değerleri hesaplama yöntemleri içermektedir. *Ab initio* metodlar dışında, programla deneysel ve yarı-deneysel hesaplamalar da yapılabilmektedir. Program kullanılırken, *ab initio* hesap yöntemi ile hesap yapılacaksa, öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir (HF veya DFT gibi). Bir sonraki adım ise bir baz kümesi belirlemek olmalıdır (Foresman and Frisch, 1996)

4.2 Temel setler

Moleküler orbitallerin yaklaşık olarak oluşturulabilmesi için moleküldeki her atoma bir grup temel fonksiyonu karşılık getirilerek temel kümeleri oluşturulur. Teorik bir hesaplama, bir teorik model ve bir temel set kombinasyonundan oluşur. Kullanılan her bir model ve temel set çifti Schrödinger eşitliğine farklı bir yaklaşımı temsil eder (Foresman and Frisch, 1996).

Elektronik yapı hesaplamalarında temel setler bir moleküldeki moleküler orbitalleri oluşturmak için gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonlarını kullanır. Gaussian programı, içerdikleri fonksiyonların tipi ve sayısına göre sınıflandırılabilen temel setlerin geniş bir yelpazesini sunar. Temel setler, bir molekül içindeki her bir atom için bir grup temel fonksiyonu tanımlar. Bu temel fonksiyonlar, gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonundan oluşmuşlardır ve sıkıştırılmış (contracted) fonksiyonlar, bileşen gaussian fonksiyonları ise ilkel (primitiv) fonksiyonlar olarak adlandırılır.

4.3 Minimal temel setler

Her bir atomik orbital için gerekli olan *temel fonksiyon tanedir*. Minimal temel setler sabit büyüklükte atomik tipi orbitaller kullanır. STO-3G temel seti minimal bir temel settir. Temel fonksiyon başına üç gaussian primitif fonksiyonu kullanır. Onun için adında "3G" bulunur. "STO" ise slater tipi orbital demektir. STO-3G temel seti her bir slater orbitalinin 3 gaussian fonksiyonunun lineer kombinasyonundan oluştuğunu belirtir. Slater tipi orbitaller moleküler orbital hesaplamalarında kullanmak için matematiksel olarak uygun olmadıklarından daha fazla sayıda fonksiyon gerektirse de gaussian tipi fonksiyonlar tercih edilir. Minimal temel setlerin pek çok eksiklikleri vardır. Minimal temel setlerin kullanımı özellikle oksijen ve flor gibi periyodun sonundaki atomları içeren bileşikler için problemler yaratır. Böyle atomlar daha çok elektron taşıdıkları halde periyodun başlarındaki atomlarla aynı sayıda temel fonksiyonları ile tanımlanırlar. Minimal temel setlerin diğer bir dezavantajı da elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini tanımlayamamasıdır. Minimal bir temel sette karbon gibi ikinci sıra bir element için $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ fonksiyonlarının eşdeğer olması zorunludur. Fakat pek çok bileşik için bu doğru değildir.

Minimal bir temel setteki fonksiyonlarını sayısının iki katı alan bir temel set double zeta temel set olarak tanımlanır. Basit gaussian fonksiyonlarının genel formu:

$$\theta_{ijk}(r_1 - r_c) = (x_1 - x_c)^i (y_1 - y_c)^j (z_1 - z_c)^k e^{-\alpha(r_1 - r_c)} \quad (4.1)$$

şeklindedir. Burada, i, j, k birer pozitif tamsayı ve α pozitif bir katsayıdır. (x_c, y_c, z_c) kullanılan koordinat sisteminin merkezinin koordinatlarıdır ve (x_1, y_1, z_1) ise elektronun kartezyen koordinatlarıdır.

Eğer $i+j+k = 0$ ise kullanılan gaussian fonksiyonu s-tipi, $i+j+k = 1$ ise p-tipi, $i+j+k = 2$ ise d-tipi ve $i+j+k = 3$ ise f-tipi olarak adlandırılır.

4.4 Split valance temel setler

Çift zeta temel yaklaşımına bir alternatif, iç kabuk orbitallerini tek bir fonksiyon ile valans orbitallerini ise fonksiyon sayısının iki katı ile tanımlamaktır. Bu yaklaşımın temel mantığı, iç orbitallerin bir molekülden diğerine pek az değişmesi ve kimyasal özelliklere etki etmemesidir. Böyle temel setlere split valance double zeta temel setler (3-21G ve 6-31G gibi) denir. Örneğin 3-21G temel seti, iç kabuk orbitallerinin üç ilkel gaussian fonksiyonunun kombinasyonundan oluştuğunu, valans orbitallerinin her biri için iki temel fonksiyonunun ve bu temel fonksiyonlarından birinin 2 diğerinin 1 ilkel gaussian fonksiyonundan oluştuğunu ifade eder. Benzer şekilde triple split valance temel setler (6-311G gibi) de valans orbitallerinin her biri için üç temel fonksiyonun tanımlandığını ifade eder. Böyle temel setler elektron korelasyon metotlarında, elektronlar arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasında yararlıdır. Bu temel setlere Hartree-Fock hesaplamalarında genellikle gerek duyulmaz. Bazı büyük temel setler de atomların periyodik tabloda buldukları yerlere bağlı olarak farklı polarizasyon fonksiyonları kullanır. Örneğin 6-311G (3df,2df,p) temel seti, periyodik tabloda ikinci ve daha yüksek sıradaki ağır atomlara 3d fonksiyonu ve 1f fonksiyonu, ilk sıradaki ağır atomlara 1f ve 2d fonksiyonları, hidrojen

atomlarına ise 1p fonksiyonu ekler (periyodik tablonun sıralarını numaralarken, kuantum kimyacılar H ve He atomlarını göz ardı ederler).

4.5 Polarize temel setler

Polarizasyon fonksiyonları baz kümelerine katılarak molekül orbitalleri, atom orbitallerinin melezleşmesinden elde edilen melez orbitallerden oluşturulabilir. Polarizasyon fonksiyonları, karbon atomları için "d", hidrojen atomları için "p" ve geçiş metalleri için "f" isimlerini alırlar. Örnek olarak 6-31G(d) ve 6-31G(d,p) temel kümelerini gösterebiliriz.

Bu temel set ağır atomlara "d" fonksiyonlarını hidrojen atomlarına "p" fonksiyonlarını ekler. Çoklu polarizasyon fonksiyonları içeren temel setler (High angular momentum temel setler) de vardır. Örneğin 6-31G(2d) temel seti her bir ağır atom başına bir yerine iki "d" fonksiyonu ekler. 6-311++G(3df, 3pd) temel seti valans bölge fonksiyonlarının üç setini, hidrojen ve ağır atomlar üzerine diffuse fonksiyonlarını ve çoklu polarizasyon fonksiyonlarını (ağır atomlara 3d, 1f fonksiyonu ve hidrojen atomlarına 1d, 3p fonksiyonu) ekler.

4.6 Diffuse fonksiyonlar

6-31+G(d) temel seti, 6-31G(d) temel setinin ağır atomlarına diffuse fonksiyonların eklenmiş halidir. 6-31++G(d) ise hidrojen atomlarına da diffuse fonksiyonların eklendiğini gösterir. Hidrojen atomlarına diffuse fonksiyonların eklenmesi sonuçlarda önemli bir fark oluşturmaz.

Farklı temel fonksiyonların kullanılması ile farklı enerji değerlerinin bulunacağı açıktır. Örneğin bir minimal temel seti kullanılarak E_1 toplam elektronik olsun. Eğer çift zeta temel seti ile SCF (Self Consistent Field) hesaplaması tekrarlanırsa bulunan E_2 enerjisi, E_1 den daha düşük olacaktır. Çift-zeta temel setine polarizasyon fonksiyonları

eklenerek SCF (Self Consistent Field) tekrarlanırsa E_2 den daha düşük bir enerji bulunur. Bu enerji elde edilmiş şekilde temel setleri büyüterek her defasında toplam elektronik enerji daha iyileştirilebilir. Temel fonksiyonları matematik tamlığa ulaşınca ardışık iki temel set için hesaplanan enerji değerleri birbirinin aynısı olur. Temel setin daha fazla iyileştirilmesi enerjiiyi değiştirmez.

Moleküler bağa iştirak etmemiş elektron çiftleri içeren moleküller, anyonlar, uyarılmış seviyedeki sistemler gibi durumlarda diffuse fonksiyonların dahil edilmesi, yörüngelerin uzayda daha geniş bir bölge işgal etmelerini sağlar. Baz kümelerine "diffuse" fonksiyonların dahil edilmesi "+" veya "++" işaretleriyle temsil edilir. "+" işareti hidrojen atomu dışında kalan ağır atomlar için diffuse fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini, "++" işareti ise hem ağır atomlar için hem de hidrojen atomu için diffuse fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini gösterir. Örnek olarak 6-31+G ve 6-1++G temel kümelerini verebiliriz (Atkins and Friedman, 1997).

Atomik yörüngelerin oluşturulmasında hem diffuse hem de polarizasyon fonksiyonlarının yer alması istendiğinde çeşitlilik oldukça artar (6-31+G(d), 6-31++G(d,p) vb gibi).

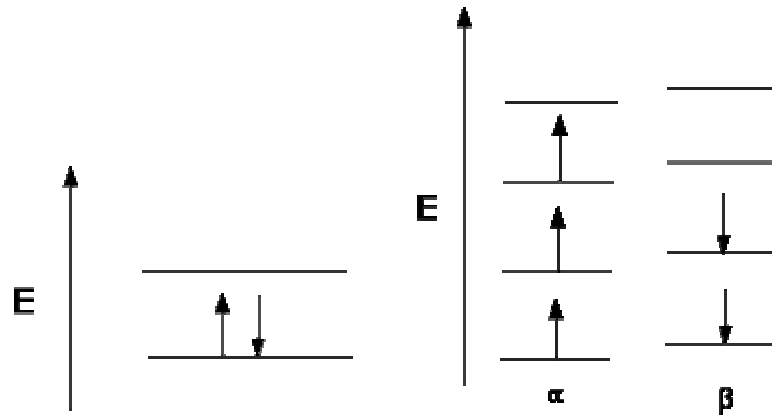
4.7 Açık ve kapalı kabuk seçimi

Gaussian'03W hesaplamalarında teori düzeyi ve baz kümesi belirlendikten sonra, elektron spininin nasıl ele alınacağını gösteren closed/open shell modellerinden birisinin seçilmesi gerekmektedir. Bu iki seçenek sınırlandırılmış ve sınırlandırılmamış hesaplamalar olarak da bilinirler. "Kapalı kabuk molekülleri" modelinde molekölün elektron sayısının çift olması ve bunların zıt spinli çiftler olarak bulunması koşulu söz konusudur. Elektron yerleşimi bu koşulla sınırlandırılmıştır.

Kapalı kabuk orbitalleri, tek bir sıkıştırılmış gaussian fonksiyonu ile temsil edilirken, açık kabuk orbitalleri iki sıkıştırılmış gaussian fonksiyonu ile temsil edilmektedir. Bu tip baz kümelerine 3-21G ve 6-31G baz kümelerini örnek verebiliriz.

Sınırlandırılmış kapalı kabuk hesaplarında (RHF), her elektron çifti tek bir yörüngede yer almaya zorlanırlarken sınırlandırılmamış açık kabuk hesapları (UHF), spin yukarı ve spin aşağı (α ve β) durumundaki elektronlar için farklı yörüngeler kullanır. Sınırlandırılmamış hesaplar; uyarılmış seviyeler veya tek sayıda elektronu olan moleküller (örneğin iyonlar) için gereklidir.

Gaussian programında açık kabuk hesapları U anahtar sözcüğüyle ve kapalı kabuk hesapları da R anahtar sözcüğüyle belirlenir. Örneğin Hartree Fock teori düzeyi kullanılan bir hesapta UHF (Unrestricted Hartree Fock) veya RHF (Restricted Hartree Fock) anahtar sözcükleri kabuk seçimini belirler (Foresman and Frisch,1996).

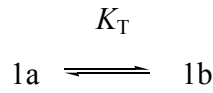


Şekil 4.1 Kapalı kabuk ve açık kabuk modellerinde elektronların orbitallere yerleşimi üstte verilmiştir.

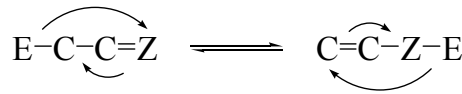
BÖLÜM 5

TAUTOMERİZM

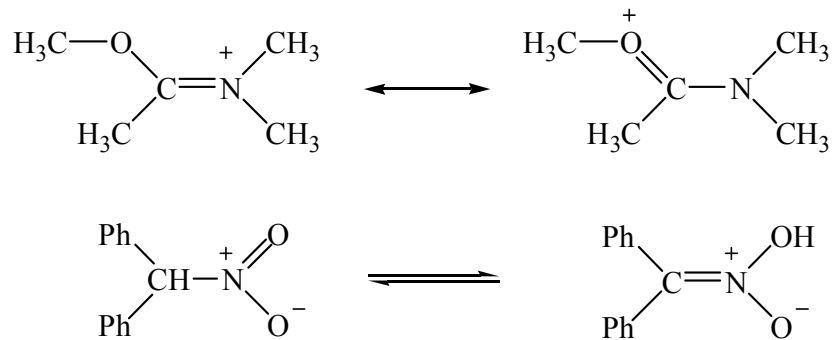
Genel yapıda büyük bir değişiklik olmadan hidrojenin (süstitüentin) yer değiştirmesi farklı iki şekil oluşturuyorsa buna “tautomerizm” denir. Bu yapılara da “tautomer” denir. Farklı bu iki yapı dengededir.



E, bir elektrofil; Z, bir heteroatom olmak üzere $E-C-C=Z$ yapısında olan bir organik bileşikte E elektrofil Z üzerine geçer ve çift bağ $C=C$ arasına kayarsa, $C=C-Z-E$ şeklinde yeni bir yapı oluşur; bunlara birbirlerinin tautomerleri denir.



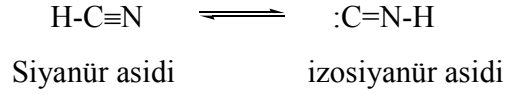
İki yapı birbirinin rezonans yapıları değildir ve (\longleftrightarrow) ile gösterilmez. Bilindiği gibi rezonans yapılarında yalnızca elektronların yeri değişir (Şekil 5.1) (Tüzün, 1996).



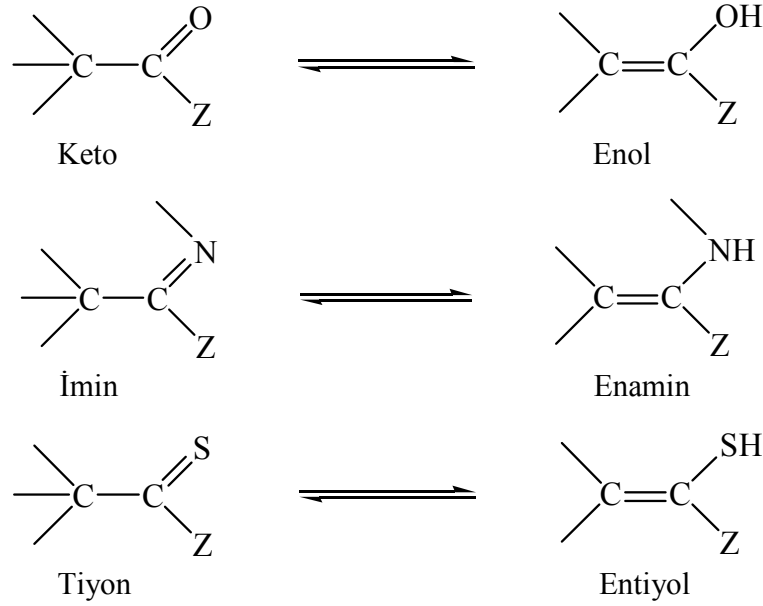
Şekil 5.1 Rezonans ve tautomer farkı

Yukarıdaki sistemlerde birinci yapı rezonans ikincisi ise tautomerik dengedir. İkinci yapının ilk formundaki -H'nin, ikinci formda oksijen üzerine taşındığı görülmektedir.

Siyanür asidi aslında bir denge karışımından oluşmuştur ki, bu karışım siyanür asidi yanında %1 den daha az oranda izosiyanür asidi içerir. Siyanür asidin asıl zehir etkisi içerdiği bu asitten ileri gelir. Aralarında tautomerik bir denge vardır (İkizler, 1988).



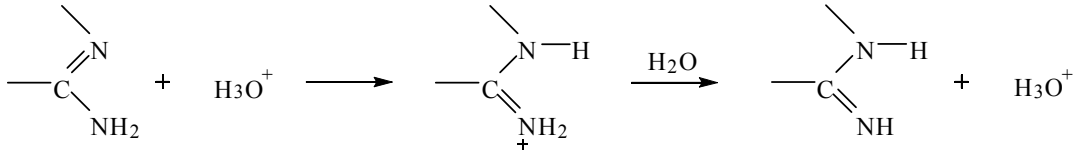
En çok bilinen tautomerik yapı Keto - Enol tautomerizmidir. Aşağıda bazı tautomerik yapılar gösterilmektedir (Şekil 5.2) (Zor, 1988).



Z = (-H, -R, -OR, -OH, -X, -OCOR, -NH₂) grupları olabilir.

Şekil 5.2 Bazı tautomer yapılar

5.1 Asidik ve Bazik Ortamda Tautomerizm

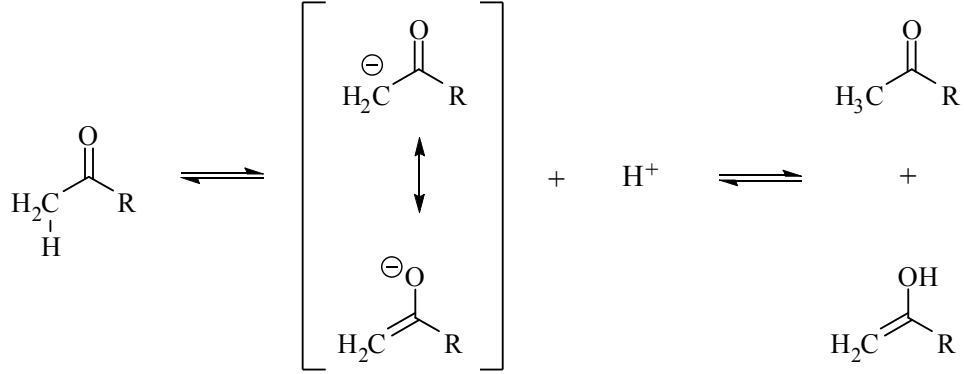


Şekil 5.3 Asidik ortamda tautomer

Asidik ortamda C=N arasındaki π -elektronları protona hücum eder, azot üzerindeki çiftleşmemiş elektronlar karbon atomu üzerine kapanır. Azot atomu (+) yük kazanmıştır. Daha sonra bir su molekülü tarafından alınarak enamin formu, imin formuna dönüşmüş olur (Şekil 5.3).

Proton tautomerizmi, oynak hidrojenin birden fazla farklı merkezde yer alabilmesiyle oluşur. Prototropik tautomerizm olarak da bilinen bu olgunun doğal bir sonucu olarak, farklı veya özdeş yapıda tautomerler ortaya çıkar. Proton tautomerizminde proton asitliği sözkonusudur. Bunun yanı sıra, proton ayrıldıktan sonra oluşan konjuge baz delokalize bir sistem olmaktadır. Söz konusu delokalize sistemde protonun bağlanabileceği iki farklı atom bulunmalıdır. Proton tautomerizminin (Şekil 5.5) en belli başlı örneği keto-enol tautomerizmidir. Keto-enol tautomerizminde (Şekil 5.4), karbonil grubuna göre α -konumundaki H atomu, hem karbon atomuna hem de oksijene bağlanabilmektedir. Çünkü konjuge baz durumundaki anyon, hem karbanyon hem de oksanyon karakterindedir (Parashar, et al., 1988).

Keto-enol tautomerizmi, karbonil grubu içeren bileşikler için genel olarak şu şekilde gösterilebilir:



Şekil 5.4 Karbonil grubu içeren bileşiklerde keto-enol tautomerizmi

Proton tautomerizminde, genellikle keto ve enol formlarının dengedeki yönü tautomerizm denge sabiti ile ifade edilir.

$$K_T = \frac{[\text{İmino}]}{[\text{Amino}]} = \frac{[\text{İ}]}{[\text{A}]} = \frac{\text{enol}}{\text{keto}}$$

Bu eşitlikte her iki tarafın logaritması alınır ve düzenlenirse, eşitlik 5.1'e ulaşılır.

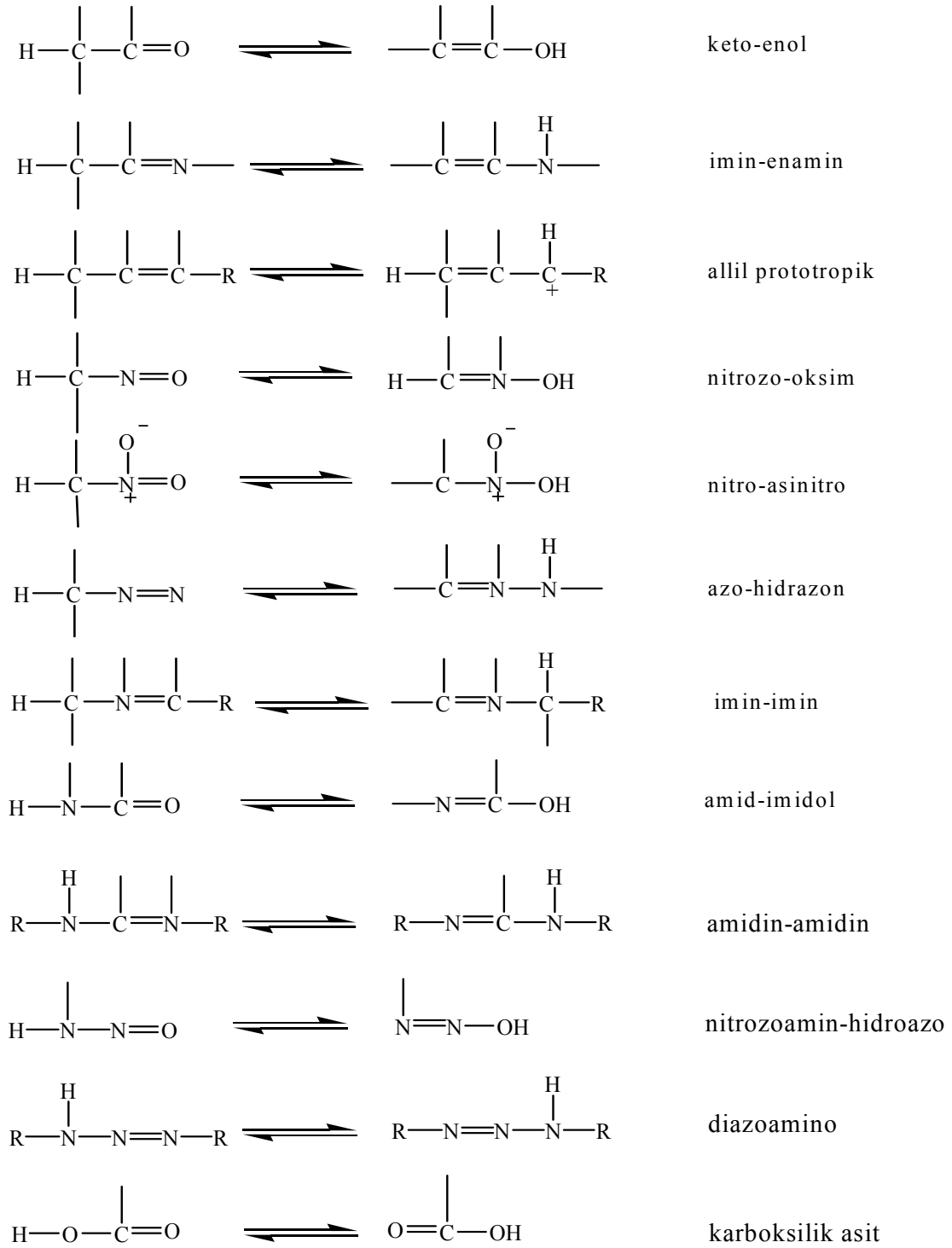
$$\log K_T = \log \text{İ} - \log \text{A}$$

$$-\log K_T = -\log \text{İ} + \log \text{A} \quad 5.1$$

Son eşitlik (Charton eşitliği) yardımı ile tautomerik yapıların hangisinin daha baskın olduğu pK_a değerleri yardımıyla hesaplanabilir (Katritzky, and Boulton, 1976).

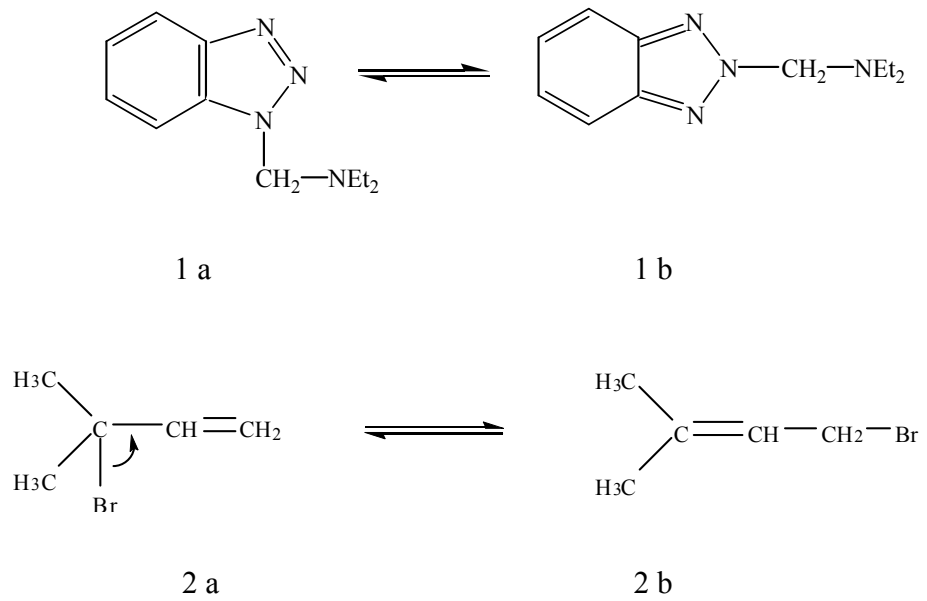
$$pK_T = pK_i + \log A$$

$$pK_T = pK_i - pK_A$$

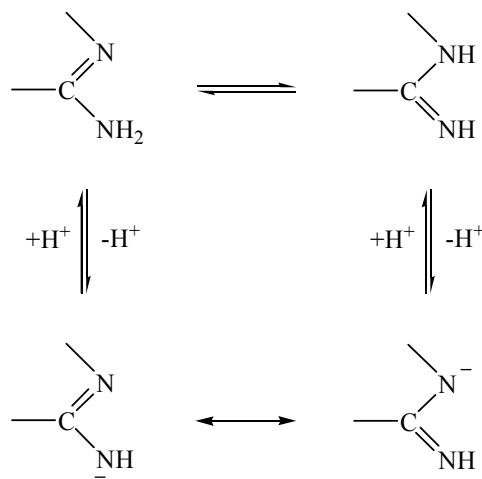


Şekil 5.5 Prototropik tautomerizm türleri

Proton dışındaki grupların yapıda farklı yerlerde olması ile oluşan tautomerlere aşağıdaki örnekler verilmiştir. Sübstitüe olmuş benzotriazollerin (1), 1-sübstitüe (1a) ve 2-sübstitüe (1b) formları arasında tautomerik bir denge vardır. Diğer taraftan allil kationunun yer değiştirmesi iyi bilinen bir anyonotropi (2) örneğidir.



Şekil 5.6 Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri

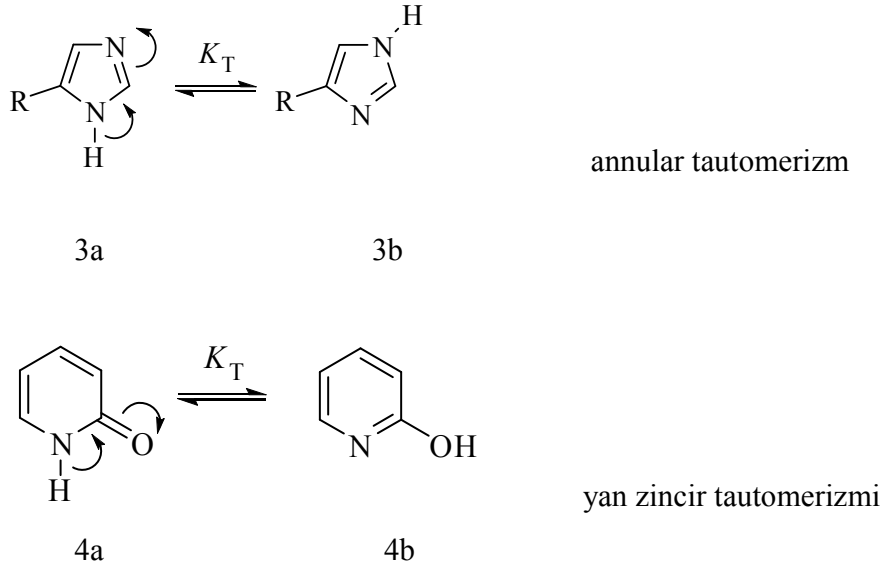


Şekil 5.7 Bazik ortamda tautomer

Eğer kuvvetli bir baz ilave edilirse, enamın ve imin formundan proton kopartılır. Sonuçta enamın anyonu oluşur. Yapılarda sadece elektronların yerleri farklıdır. Bunlar tautomer yapılar değil, rezonans yapılarıdır (Şekil 5.7) (March, 1977).

5.2 Heteroaromatik Bileşiklerde Tautomerizm

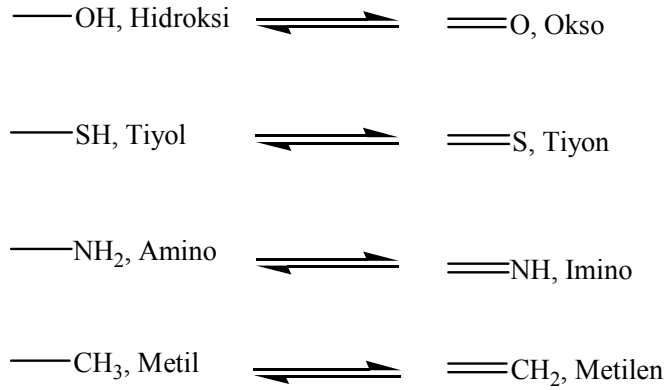
Tautomerik bileşiklerde tautomerizm (Şekil 7.6 ve Şekil 7.21), annular ve yan zincir tautomerizmi olarak iki şekilde incelenmektedir. Annular tautomerizmde, oynak hidrojen atomu halka atomları üzerinde yer değiştirir. Yan zincir tautomerizminde ise, yer değiştirme bir halka veya yan zincir atomları üzerinde meydana gelir (Katritzky and Lagowski, 1963). Annular tautomerizmde oynak hidrojenin sadece halka üzerinde bir merkezden diğerine göçü söz konusu olduğundan protonun halka yapısında konumlanmasıyla kısıtlı özel bir durumdur. Beş üyeli heteroaromatik sistemlerde önemli olmasına rağmen, piridin ve diğer halkalı azinler için katkısı önemsizdir.



Şekil 5.8 Annular ve yan zincir tautomerizmi

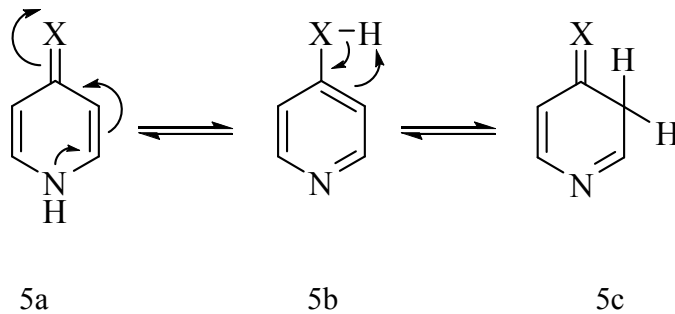
Yan zincir tautomerizmi gösteren önemli tautomerik süstitüentler Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1 Yan zincir tautomerizmi gösteren önemli tautomerik süstitüentler



5.3 Altı Üyeli Halkaların Tautomerizmi

Heteroaromatik bileşiklerde gözlenen tautomerizm (Şekil 5.9), çoğunlukla aromatik halkaya direkt bağlı XH süstitüenti (X=O, N veya S) içeren bileşikleri kapsar. Bu bileşiklerdeki tautomerik süreçte, genel olarak XH grubu protonunun halka azotuna veya halka karbonuna transferi söz konusudur. Süstitüe piridin ve azinlerdeki XH grubu protonunun halka azotuna transferi ile gerçekleşen bu tür tautomerizm [5a] \rightleftharpoons [5b] Şekil 5.9.’da gösterilmektedir. [5b] \rightleftharpoons [5c] ise önemsizdir.



Şekil 5.9 Altı üyeli halkalarda tautomerizmi

5c' nin 5b' den daha az kararlı olmasının nedeni, aromatik halkaya ait rezonans enerjisinin kaybedilmiş olmasıdır. Piridinin aromatik halkasındaki rezonans enerji kaybı 10c'deki $C=N-C=C-C=X$ zayıf konjugasyonu ile az da olsa karşılanır. $[5a] \rightleftharpoons [5b]$ dengesinde ise 5b' deki piridin rezonans enerji kaybı 5a'da oklarla gösterilen delokalizasyon enerjisini ifade eden mezomerik kararlılıkla önlenmektedir. Diğer taraftan pridonoid halka, 5a, bir aromatik halkadır ve belirli rezonans enerjisi vardır. Böylece XH protonunun neden piridin ve azinlerde halka karbonuna değil de halka azotuna göç ettiği açıklanabilir.

BÖLÜM 6

NMR SPEKTROSKOPİSİ

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, 4-900 MHz (75 m - 0,33 m) aralığındaki radyo frekansı bölgesinde yer alan elektromanyetik ışınların absorpsiyonunu ölçme esasına dayanır. Ultraviyole, görünür bölge ve infrared ışınların absorpsiyonunda atomların dış kabukları söz konusu iken, NMR olayında atomların çekirdekleri devreye girer. NMR spektroskopisinin teorik temelleri, 1924' te Pauli tarafından atılmıştır. Pauli bazı çekirdeklerin spin özelliği taşıdığını ve manyetik momente sahip olduğunu, dolayısıyla çekirdeklerin bir manyetik alana maruz kalınca, spin hallerinin enerjilerinin yarılacağını öne sürdü. Bu teoriyi izleyen on yıl içinde, Pauli'nin postülaları deneylerle doğrulandı. Fakat kuvvetli bir manyetik alanda, alanın indüklediği enerji seviyesi yarılmasının bir sonucu olarak, çekirdeklerin elektromanyetik ışınları absorbladığını ilk gösterenler, 1946' da birbirinden bağımsız çalışan Bloch (Stanford Üniversitesi) ve Purcell (Harvard Üniversitesi) oldu. İki fizikçi bu çalışmalarını ile, 1952 Nobel fizik ödülünü paylaştılar (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946)

Bütün organik bileşiklerin analizinde ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopileri çok kullanılır ve kırmızı ötesi spektroskopisi ile beraber organik yapı analizlerinde en önemli yöntemlerdir.

Bir NMR spektrumu dört tür bilgi verir;

- Piklerin sayısı, molekülde değişik türdeki çekirdekleri belirtir.
- Piklerin yerleri çekirdeğin türünü ve kimyasal çevresini (onun manyetik alandan etkilenmesini belirleyen bağlar ve atomlar) gösterir.
- Piklerin bağlı alanları, her tür çekirdeğin bağlı sayısını belirtir.
- Piklerin yarıma durumu, hangi çekirdeklerin birbirinden etkilendiğini gösterir.

Manyetik alan şiddetinin artırılmasıyla spektrometrenin duyarlılığı artacağı gibi, sıcaklığın düşürülmesiyle de daha şiddetli NMR sinyalleri elde edilecektir. Fakat düşük

sıcaklıkta örneklerin çözünürlüğünün azalacağı göz önünde tutulmalıdır (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946).

NMR spektrumlarının, organik kimya problemlerine uygulanmasının öncülerinden J. D. Roberts (Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü), NMR spektrometrelerini, objektif kapak hızı nispeten düşük olan bir kameraya benzetmektedir. Nasıl ki, çok hızlı hareket eden cisimlerin fotoğrafları, objektif kapak hızı düşük bir kamerayla çekildiğinde elde edilen resimler bulanık çıkar, aynı şekilde, NMR spektrometreleriyle de çok hızlı gerçekleşen moleküler süreçlerin bulanık bir resmi elde edilir. Oda sıcaklığına yakın sıcaklıklarda, birbirlerine karbon-karbon tekli bağlarıyla bağlı bulunan gruplar tekli bağ etrafında çok büyük bir hızla dönerler. Bu nedenle, dönmeye izin veren tekli bağlara sahip bileşiklerde elde ettiğimiz spektrum, sık sık, ortalama bir çevre içerisinde bulunan ayrı ayrı hidrojen atomlarını yansıtır. Burada ortalama çevreden kastımız, grupların dönmesi nedeniyle protonların sahip olduğu tüm çevrelerin bir ortalamasıdır. Bileşiğin sıcaklığı düşürülürse tekli bağ etrafındaki dönme hızı azalır. Yeterince düşük sıcaklıkta yapılan spektrum alma çalışmalarında, dönme hızındaki bu azalma molekülün değişik konformasyonlarını görmemize izin verir (Solomons and Fryhle, 2000).

6.1 ¹H Nükleer Manyetik Rezonans (¹H NMR) Spektroskopisi

Hem atom numaraları hem de atom kütle numaraları çift olanlar hariç (yani spin kuantum sayısı sıfırdan farklı olan) bütün atom çekirdekleri, küçük bir mıknatıs olarak davranırlar yani manyetik momentleri vardır. Manyetik alan olmadığı zaman (Şekil 6.1 (a)) moleküldeki protonların manyetik momentleri rastgele bir şekilde her tarafa doğru yönelirler. Ancak hidrojen içeren bir bileşik (yani protonlar) bir dış manyetik alanın bulunduğu yere yerleştirildiğinde protonlar, dış manyetik alana göre mümkün olan iki yönelmenin birisinde olabilirler. Protonların manyetik momentleri ya dış manyetik alan ile aynı yönde (α spin durumu) ya da zıt yönde (β spin durumu) olacak şekilde dizilirler (Şekil 6.1 (b)). Bu diziliş, iki spin durumuna karşılık gelir.

spektrumun alt tarafı boyunca olan bir delta (δ) ölçeğinde (ppm, milyonda bir birimiyle) ifade edilir. Uygulanan dış manyetik alan şiddeti NMR grafiğinde soldan sağa doğru artar. Spektrumun sol tarafında ortaya çıkan piklerin düşük alanda, sağ taraftakilerin ise yüksek alanda olduğu söylenebilir (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946).

6.2 Kimyasal Kayma

Kimyasal kaymalar, bir referans bileşiğin protonlarının soğurması referans alınarak ölçülür. Soğurmanın oluştuğu noktadaki manyetik alanın gerçek değerini ölçmenin, pratikte pek bir yararı yoktur. Bu nedenle, referans madde kullanılır ve en sık kullanılan referans madde $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ tetrametilsilandır (TMS). Spektrumu alınacak numuneye çok az miktarda tetrametilsilan ilave edilir ve TMS' nin 12 eşdeğer protonunun sinyali, delta (δ) ölçeğinde sıfır olarak işaretlenir. Tetrametilsilan pek çok nedenle referans madde olarak seçilmiştir. 12 hidrojen atomuna sahip olduğu için, TMS' nin çok az miktarı bile yeterince şiddetli bir pik verebilmektedir. Ayrıca tüm hidrojen atomları eşdeğer olduğu için tek bir sinyal elde edilir. Silisyum, karbondan daha az elektronegatif olduğu için, TMS protonlarının etrafındaki elektron yoğunluğu fazladır ve bu protonlar önemli ölçüde perdelenmişlerdir. Bu nedenle TMS' den kaynaklanan sinyal, oldukça sağa kaymış olarak, spektrumun pek az atomun soğurma yaptığı bölgesinde ortaya çıkar. Bu yüzden, TMS sinyaliyle başka hidrojen atomlarının sinyalinin karışması nadiren karşılaşılan bir durumdur. Kaynama noktası 27 °C olan TMS çok kolay buharlaşabilen bir maddedir ve spektrum kaydedildikten sonra, numuneden kolaylıkla buharlaştırılarak uzaklaştırılabilir. NMR spektrumu, sabit manyetik alan şiddetinde yüksek frekanstan düşük frekansa veya sabit frekansta düşük alan şiddetinden yüksek alan şiddetine doğru taranırken farklı çevredeki çekirdekler için ayrı sinyaller kaydedilmiş olur. Böylece molekülde kaç tür çekirdek olduğu ve hangi kimyasal ve manyetik çevrede buldukları anlaşılmış olur (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946) (Çizelge 6.1.)

Çizelge 6.1. Çeşitli protonların kimyasal kayma aralıkları (Drome, 1987)

	δ ppm	^1H türü
		C
C-H	0,0-2,0	C- <u>CH</u> -C, C- <u>CH₂</u> -C, C- <u>CH₃</u>
	1,7-3,0	<u>CH₂</u> -Ar, <u>CH₂</u> -NR ₃ , <u>CH₂</u> -C=O, <u>CH₂</u> -S, C \equiv C- <u>H</u>
	3,0-5,0	<u>CH₂</u> -F, <u>CH₂</u> -Cl, <u>CH₂</u> -Br, <u>CH₂</u> -I, <u>CH₂</u> -OH
	4,5-6,0	C=C- <u>H</u>
	6,0-8,0	Ar <u>H</u>
	9,5-10,5	R <u>CHO</u>
O-H	0,5-5,0	RO <u>H</u> veya RN <u>H₂</u>
	4,0-7,5	ArO <u>H</u>
ve	3,0-6,0	ArN <u>H₂</u>
N-H	5,0-9,5	RCON <u>H₂</u>
	8,0-12,0	RCOO <u>H</u>

Özdeş çevrelerde bulunan iki ya da daha çok proton, aynı kimyasal kaymaya sahiptir ve bunlar ^1H NMR spektrumunda sadece bir sinyal verirler. Çoğu bileşikte, aynı çevre içinde bulunan protonlar, kimyasal tepkimelerde birbirinin eşdeğeri olarak davranırlar. İşte bu kimyasal olarak eşdeğer olan protonlara, ^1H NMR spektrumunda kimyasal kayması eşdeğer protonlar denir (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946).

6.3 ^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans (^{13}C NMR) Spektroskopisi

Karbon, organik moleküllerin en önemli yapı taşı olduğu için bir molekülde karbon atomlarının çevresinin bulunmasına yönelik yöntemler özellikle yararlıdır. ^{13}C NMR Spektroskopisi, 1970' lerde Fourier dönüşümün (FT) yönteminin kullanılmaya başlanmasıyla, organik kimyada her an başvurulmuş bir yöntem olmuştur.

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları arasındaki önemli bir fark sinyallerin (piklerin) şiddetidir. ^1H 'in bolluğu % 100 olduğu için bir rezonans sinyalinde her hidrojen atomunun katkısı vardır. Fakat ^{13}C ' un doğal bolluğu % 1,1 olduğu için, karbon atomlarının çoğu rezonans olayına katılmaz. ^{13}C ' un manyetik duyarlılığı ^1H ' e göre yaklaşık 6000 kere daha azdır. Bu sorun, FT yönteminin kullanılması, büyük örnek tüplerinin kullanılması, NOE (Nucleer Overhauser Enhancement) etkisi ve karbon-proton eşleşmesinin önlenmesi ile çözülmüştür.

^1H NMR ile ^{13}C NMR spektrumları arasındaki ikinci bir fark ^{13}C ' un manyetik rezonans frekansının, ^1H in manyetik rezonans frekansının $1/4$ ' ü olmasıdır. Diğer taraftan kimyasal kayma aralığı ^1H atomları için 0-10 (en çok 17) ppm olduğu halde ^{13}C atomları için 0-200 (en çok 250) ppm' dir.

^1H NMR ile ^{13}C NMR spektrumları arasındaki üçüncü önemli fark, ^{13}C NMR piklerinin integrasyonunun pek doğru olmadığıdır, çünkü spin-örgü ve spin-spin durulma süreleri karbondan karbona değişir ^1H NMR ile ^{13}C NMR spektrumları arasındaki en önemli fark, spektrumların görünüşündedir. ^1H NMR spektrumları, pik çokluklarından oluştuğu halde, ^{13}C NMR spektrumları, çoğunlukla $^{13}\text{C-H}$ ve $^{13}\text{C-C-H}$ eşleşmelerinin önlenmediği bir seri keskin tek piklerden ibarettir.

Doğadaki karbonun sadece % 1,1' i ^{13}C olmasına rağmen, ^{13}C ' ün verdiği NMR sinyalleri, organik bileşiklerin analizinde büyük öneme sahiptir. Öte yandan, doğadaki karbonun yaklaşık %99' unu oluşturan başlıca izotop karbon-12 (^{12}C), net bir manyetik spine sahip değildir ve bu nedenle NMR sinyali vermez. Genelde ^{13}C spektrumları bir çok bakımdan daha az karmaşıktır ve ^1H NMR spektrumlarına göre daha kolay yorumlanırlar.

^{13}C NMR spektrumlarının bir özelliği de, sıradan bir organik moleküldeki her bir farklı karbon için sadece bir tane ^{13}C NMR piki elde edildiğinden spektrumları yorumlama işleminin büyük ölçüde kolay olmasıdır. Karbon-karbon spin eşleşmesi olmadığı için sinyallerin çoklu piklere yarılmaması söz konusu değildir. Oysa ^1H NMR spektrumunda, protonların kendisine komşu bulunan (birkaç bağ üzerinden) diğer protonların her biriyle etkileşir ve her bir protona ilişkin sinyalin pik çoklukları şeklinde ortaya çıkar. ^{13}C spektrumlarında bitişik karbon atomları için durum böyle değildir. Çünkü 100 karbon atomundan sadece biri karbon-13 izotopudur (doğal bolluk % 1,1). Bu durumda iki karbon-13 atomunun birbiriyle bitişik olma olasılığı, yaklaşık olarak, onbinde birdir (%1,1 x %1,1). Bu da esasen, iki komşu karbon atomunun birbirlerinin sinyallerini pik çokluklarına dönüştürme olasılıklarını yok eder.

^{13}C NMR spektrumlarında karbon-karbon sinyal yarılmamasının olmamasına karşın karbona bağlı hidrojen atomları, ^{13}C NMR sinyallerini yararak çoklu piklere dönüştürebilirler. Ancak NMR spektrometresinde, proton-karbon arasındaki eşleşmeyi önleyen uygun aletsel parametreler seçilerek $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ eşleşmesinden kaynaklanan sinyal yarılmaması önlenemez. Bu şekilde protonun etkisi yok edilmiş olan ^{13}C spektrumlarına, bütün türlerin proton-karbon etkileşimleri karbon sinyallerini etkilemediğinden, genişband proton eşleşmesiz spektrumu adı verilir. Bu yüzden tipik bir genişband eşleşmesiz ^{13}C spektrumunda, her bir tür karbon atomu için sadece bir pik elde edilir. ^{13}C NMR spektrumlarının pek çoğu, bu basitleştirilmiş eşleşmesiz tarzda elde edilir (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946).

6.4 ¹³C Kimyasal Kayma Aralıkları

¹H spektrumlarında, verilen bir çekirdeğin kimyasal kayması o atomun etrafındaki bağlı elektron yoğunluğuna bağlıdır. Bir atom etrafındaki düşük elektron yoğunluğu, atomu manyetik alana karşı perdelemeyen ve NMR spektrumunda sinyalin daha düşük alanda (daha yüksek ppm' de, solda) çıkmasına yol açar. Bir atom etrafındaki nispeten yüksek elektron yoğunluğu ise atomu manyetik alana karşı perdeler ve sinyalin, NMR spektrumunda daha yüksek alanda (daha düşük ppm' de, sağda) çıkmasına neden olur. Örneğin sadece karbon ve hidrojen atomlarına bağlı bulunan karbon atomları, etraflarındaki elektron yoğunluğu tarafından manyetik alana karşı nispeten perdelenirler ve bunun sonucu olarak bu tip karbon atomlarının pikleri ¹³C NMR spektrumlarının daha yüksek alan bölgelerinde çıkar. Diğer taraftan, elektronegatif grupların bağlı bulunduğu karbon atomları, bu grupların elektron çekici etkilerinden dolayı manyetik alana karşı perdelenmezler ve bu nedenle pikleri NMR spektrumunun aşağı alan bölgesinde ortaya çıkar. Halojenler ve hidroksil grupları gibi elektronegatif gruplar ile diğer elektron çekici fonksiyonel gruplar, bağlı oldukları karbon atomunun perdelenmesini engellerler ve bu yüzden bu tip karbonların sinyalleri, süstitüe olmayan karbonların sinyallerinden daha düşük alanda gözlenir. ¹³C NMR spektrumlarında da sıfır ppm noktasını gösteren referans standart yine tetrametilsilandır (TMS) (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946)(Çizelge 6.2).

δ 250-150 ppm bölgesi: Bu bölgede karbonil bileşikleri ortaya çıkar ve C=O karbonu çok zayıf bir pik olarak (aldehitler hariç) görünür.

δ 150-100 ppm bölgesi: Bu bölgede sp²C türü karbonlar ve nitril, C=N karbonları ortaya çıkar.

δ 100-70 ppm bölgesi: Bu bölgede spC türü karbonlar görülür ve bazı R₃C-O karbonları ile çakışma olabilir. Alkin simetri değilse iki tane pik görülür.

δ 70-0 ppm bölgesi: Bu bölgede sp³C türü karbonlar ortaya çıkar.

Çizelge 6.2. Çeşitli ^{13}C atomlarının kimyasal kayma aralıkları (Abraham and Loftus, 1981)

^{13}C türü	δ ppm	^{13}C türü	δ ppm
<u>Alkanlar</u>		<u>Alkoller ve Eterler</u>	
Sikloalkanlar	5-25	$\text{CH}_3\text{O}-$	40-60
R CH_3	0-30	$\text{RCH}_2\text{O}-$	40-70
$\text{R}_2\text{ CH}_2$	20-45	$\text{R}_2\text{CHO}-$	60-75
$\text{R}_3\text{ CH}$	30-60	$\text{R}_3\text{CO}-$	70-85
$\text{R}_4\text{ C}$	30-70	$\text{ArO}-$	130-150
<u>Doymamış Bileşikler</u>		<u>Tiyoller ve Tiyoeterler</u>	
Aromatikler	110-145	$\text{CH}_3\text{S}-$	10-30
Alkenler	110-150	$\text{RCH}_2\text{S}-$	25-45
Alkinler	70-100	$\text{R}_2\text{CHS}-$	40-55
		$\text{R}_3\text{CN}-$	55-70
<u>Karbonil Bileşikleri</u>		<u>Aminler</u>	
R_2CO	175-230	CH_3N	20-45
RCHO	175-210	RCH_2N	40-60
RCOOH	160-190	R_2CHN	50-70
RCOCl	165-185	R_3CN	65-75
RCONH_2	160-180		
RCOOR	155-175	<u>Halojenler</u>	
$(\text{RCO})_2\text{O}$	150-175	CH_3X	0-35
RCN	110-125	RCH_2X	0-45
RC=NOH	145-170	R_2CHX	30-65
ROCN (RSCN)	100-120	R_3CX	35-75
RNCO (RNCS)	110-140		

BÖLÜM 7

DENEYSEL ÇALIŞMA

7.1 Kullanılan Reaktifler ve teknikler

Asitlik sabitlerinin tespiti için Ultraviyole spektrofotometresi (Hitachi, 150-20) kullanılmıştır. Ölçümlerde kullanılan tampon çözeltiler, Hidroklorik asit-potasyum klorür (HCl-KCl, pH = 1), potasyum dihidrojenfosfat-sodyum hidroksit (KH₂PO₄-NaOH, pH=7), boraks-hidroklorik asit (Borax-HCl, pH=8,0-9,0), boraks-sodyum hidroksit (Borax-NaOH, pH = 9,3-10,7), sodyum bifosfat-sodyum hidroksit (Na₂HPO₄-NaOH, pH=10,9 – 11,5) çözeltileriyle hazırlanıp kesin pH değerleri, pH metre (Orion 720A+) ile tespit edilmiştir. Değişik yüzdeleri sülfürik asit ve değişik normaliteye sahip potasyum hidroksit çözeltileri ile yapılan ölçümlerde, maddelerin bu aralıklarda UV spektrumlarında herhangi bir kaymaya neden olmadığı görülmüştür. Asitlik sabiti ölçümü yapılacak maddenin, denemeler sonucu, etilalkol-su (1:1) karışımının en uygun çözücü olduğu tespit edilmiş ve 10⁻³ M'lık stok çözeltiler hazırlanmıştır. Değişik pH değerlerine sahip tampon çözeltilerle 1/5-10 oranında seyreltilerek, referans çözelti yanında spektrofotometrede okunmuştur. Lambert-Beer kurallarına uygunluğu ve aynı çözeltilerdeki soğurma değerlerinin 48 saat bekletilip, soğurma değerlerinin değişip değişmediği kontrol edilmiştir. Ölçümün yapılacağı dalga boyunu seçmek için maddenin nötral ve iyonlaşmış halde bulunan spektrumlarından en farklı olanları tespit edilmiştir. Seçilen dalga boyuna karşılık gelen molar soğurma katsayıları ile pH değerleri arasında bir grafik çizilerek "S" şeklindeki eğriler elde edilmiştir. Aşağıdaki eşitlik kullanılarak I değerleri elde edildikten sonra bu değerlerden yararlanarak pH-log I grafikleri çizilmiştir. Bu grafiklerden eğimi "m" olan ve log I = 0 noktasında yarı protonlama değerini (H^{1/2}) veren bir doğru elde edildi. Yarı protonlanma değerinin eğim ile çarpımı pK_a değerini vermektedir.

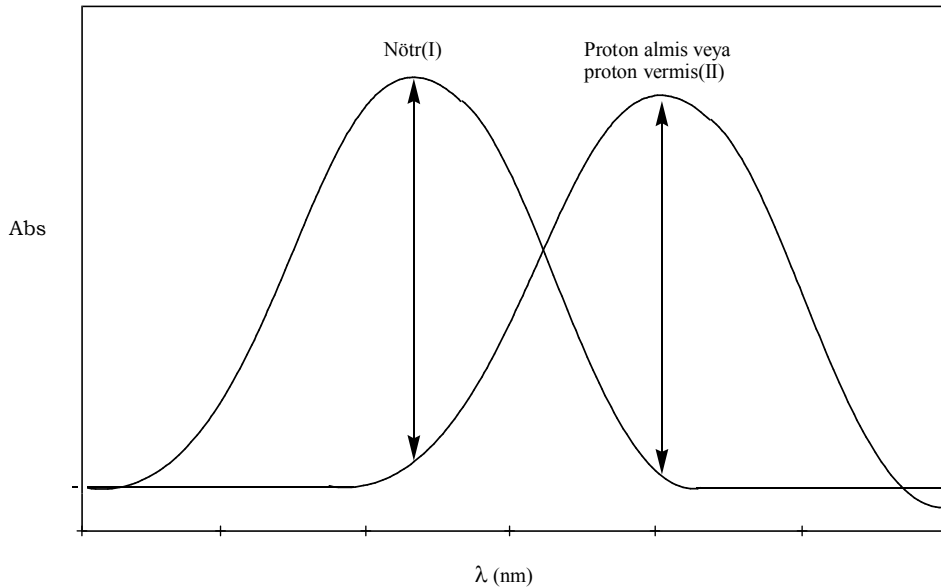
$$I = \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = \frac{A_{\text{göz.}} - A_{\text{nötr.}}}{A_{\text{iyon.}} - A_{\text{göz.}}} = \frac{\epsilon_{\text{göz.}} - \epsilon_{\text{nötr.}}}{\epsilon_{\text{iyon.}} - \epsilon_{\text{göz.}}}$$

7.2 Moleküllerin Asitlik Sabitlerinin saptanması

7.2.1 pH bölgesindeki çalışma

Sıfır ile ondört arasında pH'sı bilinen tampon çözeltileri hazırlandı. Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık 1×10^{-3} M'lık stok çözeltisi etanol çözücüsü içerisinde hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 0,5 ml mikro pipetle alınarak 10 ml'lik balon jöjeye aktarıldı. Çözelti hacmi, pH'sı belli olan çözelti ile 10ml'ye tamamlandı. Son çözeltinin molar konsantrasyonu ($M_1 \cdot V_1 = M_2 \cdot V_2$) denkleminde hesaplandı ve pH metre ile son pH'sı ölçülerek kaydedildi. Hazırlanan her bir çözeltinin, bu çözeltiyi hazırlamak için kullanılan tampon çözücüsüne karşı UV cihazı ile absorbanları kaydedildi.

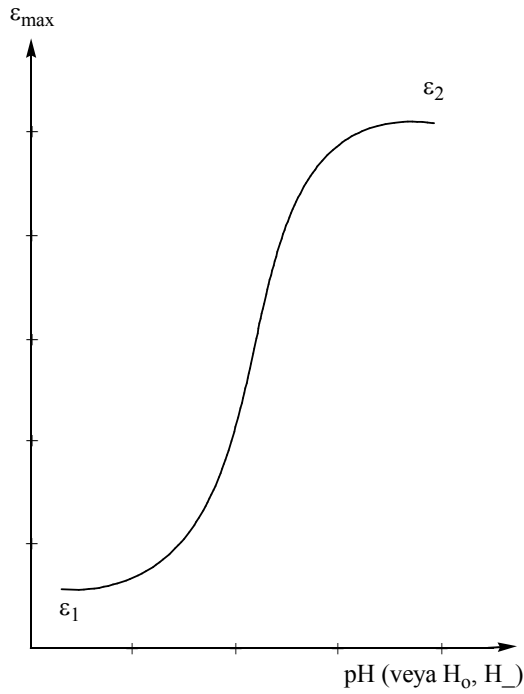
Çalışılacak dalga boyları, molekülün protonlaşmış durumdaki molar sönüm katsayısı ile nötral durumdaki molar sönüm katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçilir (Şekil 7.1 , Şekil 7.8, Şekil 7.12 Şekil 7.13).



Şekil 7.1 Örnek UV spektrumu

Spektrumdan maksimum dalga boyları seçildi. Seçilen dalga boyunda, hazırlanan çözeltilerin absorpsanları okundu ve Lambert-Beer eşitliğinden (7.1) molar soğurma (ϵ_{\max}) katsayıları hesaplandı. pH'a karşı ϵ_{\max} grafiği çizildi. Grafik spektrumun yapısını yansıtacak şekilde bir "S" eğrisi vermektedir (Şekil 7.2 benzeri).

$$A = \epsilon_{\max} \cdot b \cdot c \quad (7.1)$$



Şekil 7.2 Örnek "S" grafiği

Oluşturulan "S" eğrisinin uç kısımlarına çizilen bir doğrudan moleküler halin soğurması ($\epsilon_1 = \epsilon_i$ veya $\epsilon_2 = \epsilon_i$) grafikten okundu. Bulunan bu değerler (7.2) eşitliğinde yerine yazılarak I değerleri hesaplandı.

$$I = \frac{\epsilon_{göz} - \epsilon_m}{\epsilon_i - \epsilon_{göz}} \quad (I = \text{İyonlaşma Oranı}) \quad (7.2)$$

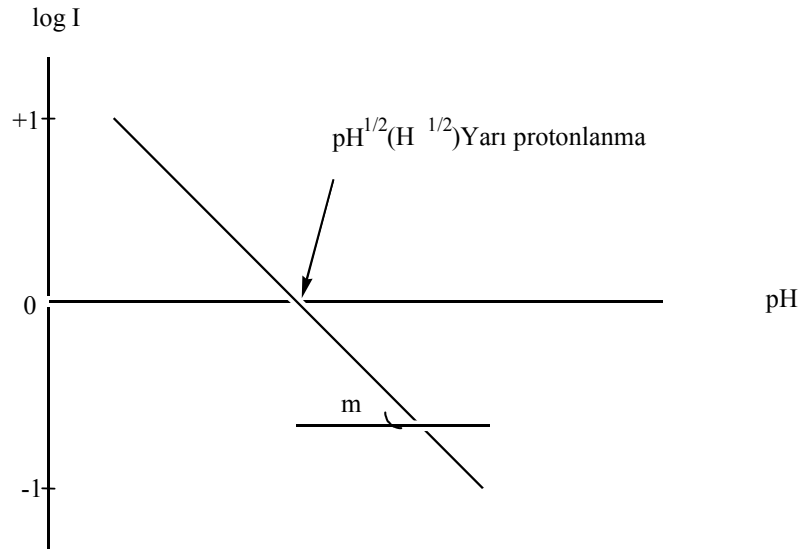
log I'ya karşı pH grafiği çizildi (Şekil 7.3 benzeri). Doğrunun kesim noktası $\text{pH}^{1/2}$ yani yarı-protonlanma değeri olarak kaydedildi, daha sonra eşitlik (7.3)'ten pK_a değeri hesaplandı.

$$\text{pK}_a = m \cdot \text{pH}^{1/2} \quad (7.3)$$

$m = \text{Eğim}$

$\text{pH}^{1/2} = \text{Yarı protonlanma değeri}$

$\text{pK}_a = \text{Asitlik sabiti}$



Şekil 7.3 Örnek log I - pH (H_2O , H^+) grafiği

7.2.2 %H₂SO₄ bölgesindeki çalışma

%1 ile %98 arasında değişik yüzdelerde H₂SO₄ çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler, 1N Na₂CO₃ çözeltilisine karşı fenolftalein indikatörü varlığında titre edilerek derişimleri ayarlandı. Deneysel çalışması yapılacak maddelerin yaklaşık 1x10⁻³M'lık stok çözeltileri etanol içerisinde hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 0,5 ml alınarak 10 ml'lik balon jöjelere aktarıldı. %1-%98 arasında hazırlanan stok H₂SO₄ çözeltileri ile 10 ml'ye tamamlanarak 10 ml'lik çözeltiler hazırlandı. Çalışma çözeltilisinin son konsantrasyonu (M₁.V₁=M₂.V₂) denkleminde hesaplandı.

UV Spektrofotometresinde, absorbansı 0-1 arasında olacak şekilde spektrumu alındı. Referans çözücü, her bir maddenin 10 ml lik çözeltilisinin hazırlanmasında kullanılan % H₂SO₄ çözeltileridir. Bu spektrumdan çalışılacak dalga boyları belirlendi (Spektrum Şekil 7.1 benzeri olmalıdır).

Önceden hesaplanmış H₀ protonlanma değerleri kullanarak % H₂SO₄-H₀ grafiği bulundu. Seçilen dalga boyunda absorbanslar okunarak kaydedildi. 6.1 eşitliğinden molar sönum katsayıları hesaplandı. Bu değerlerden ε_{max} -H₀ grafiği çizildi, çizilen grafik bir "S" eğrisi vermektedir. (Şekil 7.2 benzeri). Bu grafikten yararlanarak moleküler halin soğurması (ε_m) ile iyonik halin soğurması (ε_i) belirlendi. logI-H₀ grafiği çizildi, Şekil 7.3 benzeri bir doğru verir. Doğrunun kesim noktası (H₀^{1/2}) yarı protonlanma değerini vermektedir. Bu değer ile eğim Eşitlik 7.4 de yerine yazılarak pK_a hesaplandı.

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (7.4)$$

m=Eğim

H₀^{1/2}=Yarı protonlanma değeri

pK_a=Asitlik sabiti

7.2.3 NaOH bölgesindeki çalışma

1N-10N arasında değişen konsantrasyonlarda NaOH çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerin konsantrasyonları 1N HCl çözeltisi ile metil oranj indikatörü varlığında yapılan titrasyon ile belirlendi.

Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık 1×10^{-3} M'lık stok çözeltisi etanol içerisinde hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltilerden mikro pipet ile yaklaşık 0.5 ml alındı, 10 ml'lik balon jøjeye aktarılarak NaOH çözeltileri ile 10 ml'ye tamamlandı ve 10 ml'lik çözeltileri hazırlandı. Ultraviyole Spektrofotometresinde spektrumları alındı. Bu spektrumdan, çalışılacak dalga boyları belirlendi. Çalışma çözeltisinin son konsantrasyonu ($M_1.V_1=M_2.V_2$) denkleminde hesaplandı. Önceden belirlenen H_+ değerleri alındı. Belirlenen dalga boyunda absorbanlar okunarak kaydedildi. Hesaplamalar diğer yöntemlerde olduğu gibi yapıldı. Eşitlik 7.5'den pK_a değerleri hesaplandı.

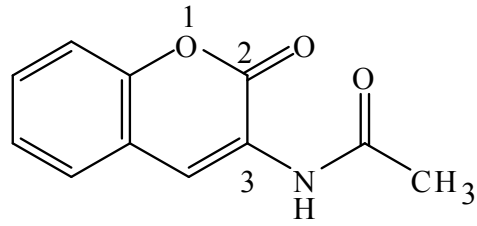
$$pK_a = m.H_+^{1/2} \quad (7.5)$$

$$m = \text{Eğim}$$

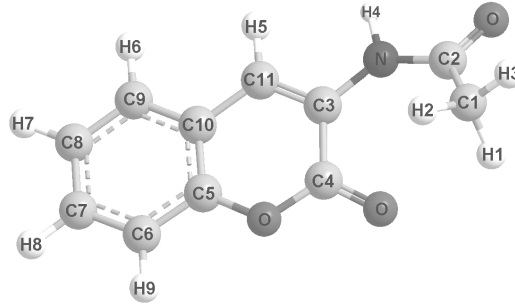
$$H_+^{1/2} = \text{Yarı proton verme değeri}$$

$$pK_a = \text{Asitlik sabiti}$$

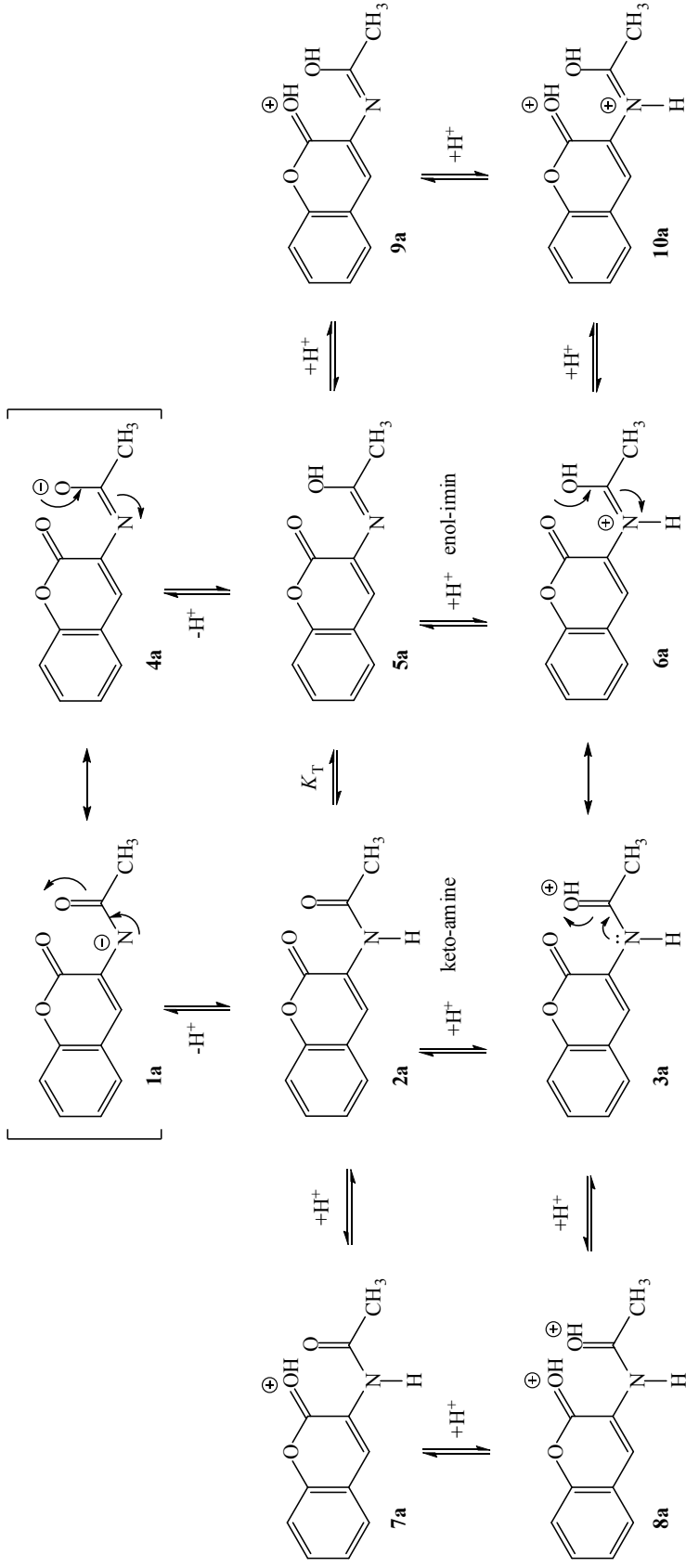
7.3 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit'in yapısı ve proton alma - verme davranışı



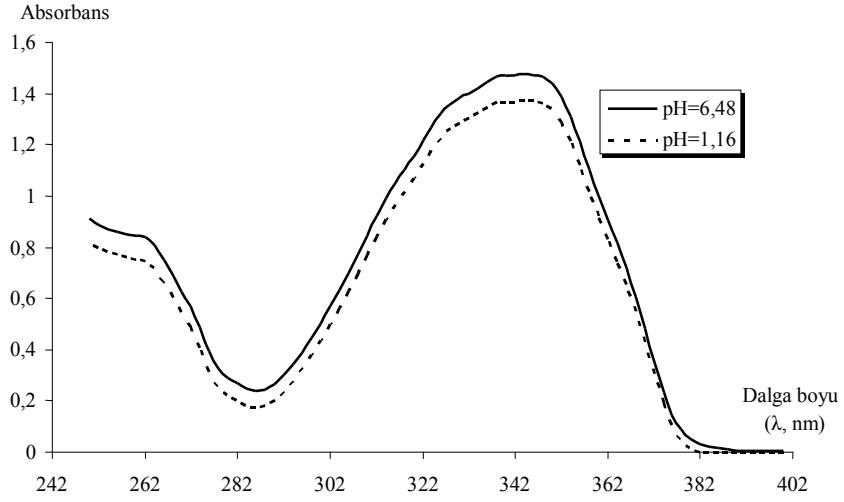
Şekil 7.4 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit molekülünün yapısı



Şekil 7.5 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit molekülünün atomlarının numaralandırılması



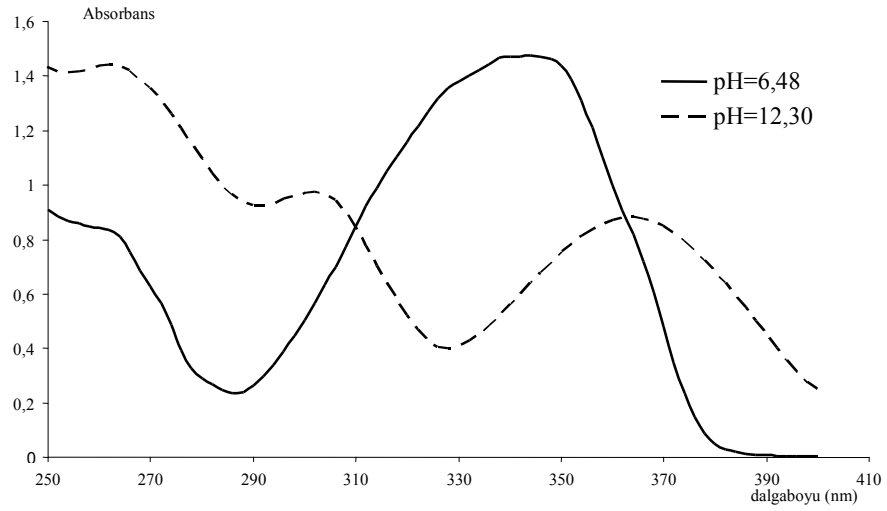
Şekil 7.6 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülü için olası proton verme – alma yolları



Şekil 7.7 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülünün pH=1,16 ve pH=6,48 deki UV spektrumları

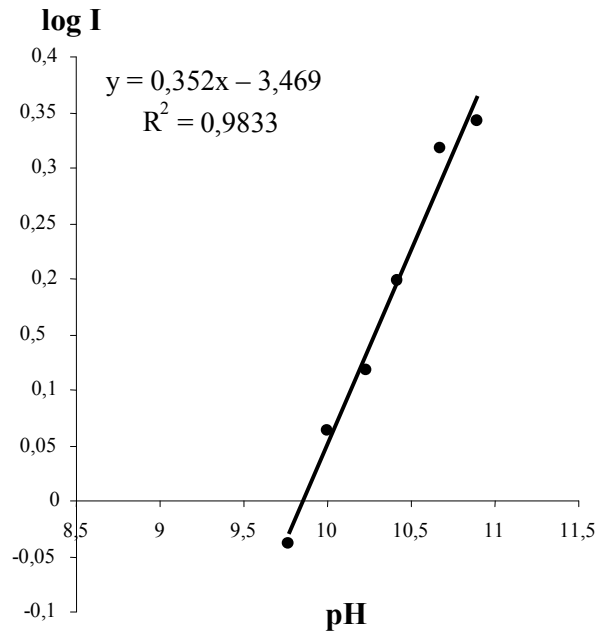
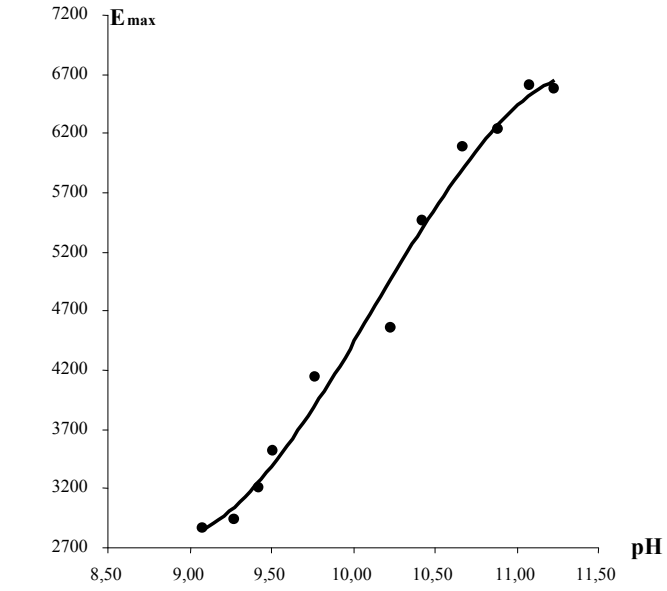
Bu bölgede çalışılabilecek uygun dalga boyu yoktur.

Proton verme :

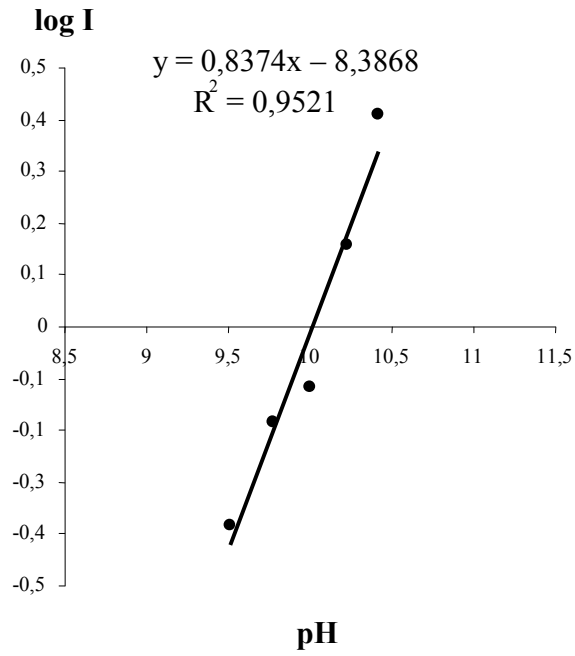
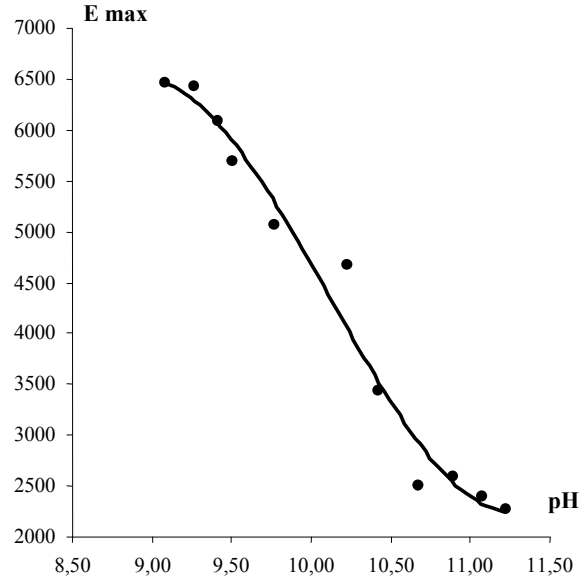


Şekil 7.8 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid EtOH(Etil alkol)- su karışımındaki absorpsiyon spektrumu

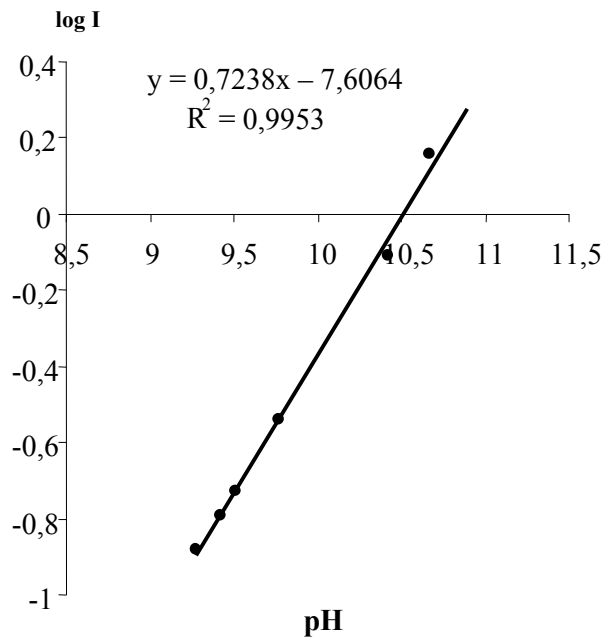
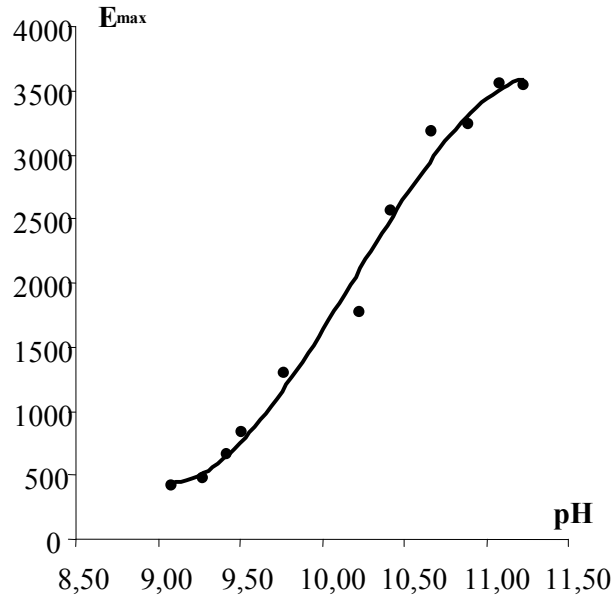
Proton Verme :



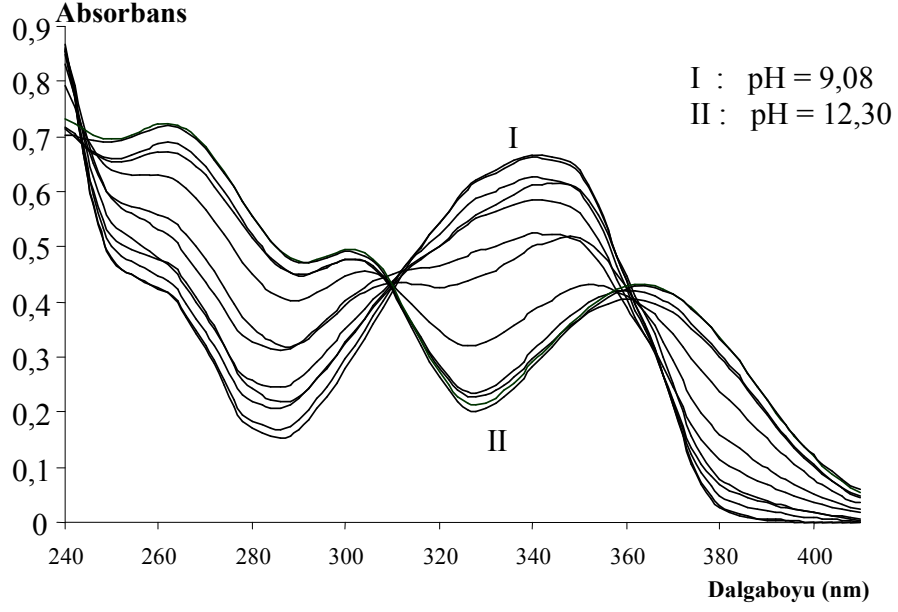
Şekil 7.9 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit molekülünün pH'a karşı çizilen E_{\max} ve $\log I$ grafikleri (272 nm)



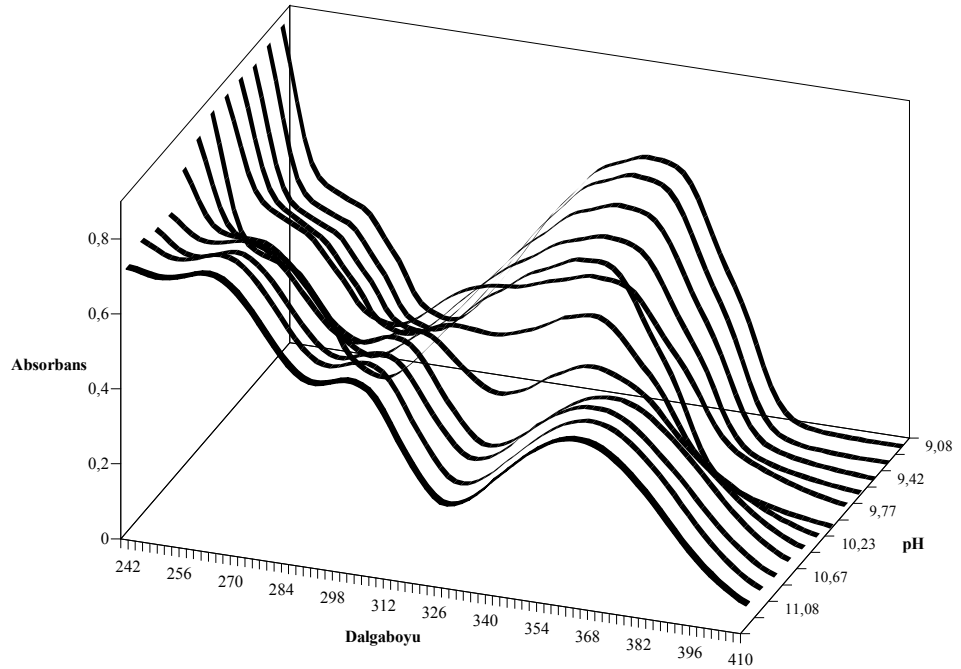
Şekil 7.10 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid molekülünün, pH'a karşı çizilen E_{\max} ve $\log I$ grafikleri (334 nm)



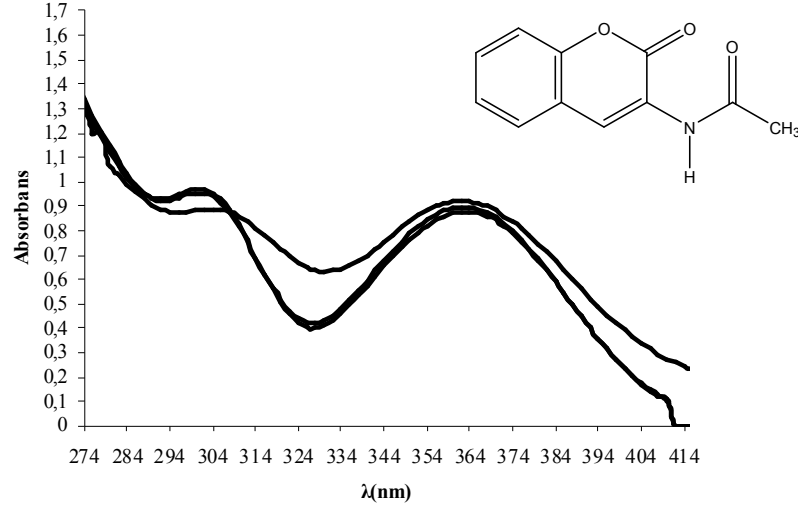
Şekil 7.11 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit'in, pH'a karşı çizilen E_{\max} ve $\log I$ grafikleri (378,00 nm)



Şekil 7.12 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid'in pH=9,08-12,30 arasındaki farklı pH değerlerindeki UV spektrumu



Şekil 7.13 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid'in pH=9,08-12,30 arasındaki farklı pH değerlerindeki UV spektrumu'nun 3 boyutlu hali



Şekil 7.14 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid'in H₊ = 1N, 5N, 10N (KOH) deki spektrumları

Bu bölgede yapılan çalışmada maddenin bozunduğu tespit edilmiştir. Halka açılması gerçekleşmiştir.

Proton alma durumu için :

İlk aşamada asidik bölge (H₀) için, %98 'lik H₂SO₄ içerisinde bekletilerek, maddenin (3-asetamidokumarin) 48 saat arayla iki spektrumu alındı. Spektrumlarda kayma ve değişim olmadığı gözlemlendi. Daha sonra çeşitli % lik değerlerde H₂SO₄ çözeltileri hazırlandı. Titrasyon yöntemi kullanılarak % derişimlerinin kesin değerleri tespit edildi. (İndikatör olarak metil kırmızısı, baz olarak Na₂CO₃ kullanıldı) (Çizelge 7.2).

Çizelge 7.1 Hazırlanan numunelere, asit ilave edildikten sonra, elde edilen son derişimler

Eklenen asit % H ₂ SO ₄	Kütle g (Asit çözeltisinin)	V= 10 mL, d (g/ml)	Son derişim (M)
11,28	10,57348	1,057348	0,9422
26,80	10,87342	1,087342	1,4396
21,40	11,14542	1,114542	1,8966
28,50	11,72254	1,172254	2,8977
31,80	11,97941	1,197941	3,3537
38,90	12,42910	1,242910	4,1782
42,20	12,65569	1,265569	4,6031
49,50	13,13075	1,313075	5,5120
53,79	13,73203	1,373203	6,6824
56,90	14,04265	1,404265	7,2938
62,11	14,62354	1,462354	8,4455
67,06	15,13567	1,513567	9,4781
71,70	15,48277	1,548277	10,1912
76,30	16,20000	1,620000	11,6980
82,20	16,76009	1,676009	12,9155
89,20	17,30746	1,730746	14,1739
98,80	17,53551	1,753551	14,7416
98,90	17,74870	1,774870	15,3153

Stok çözeltisi hazırlanırken :

MA : 203 g/mol

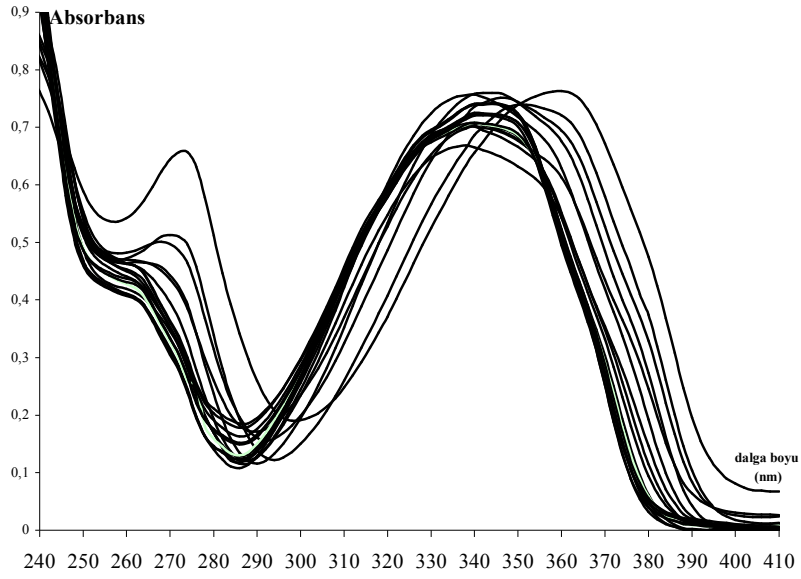
m=0,0203 gr

V= 100 ml = 0,1 litre

10⁻³ Molarlık çözeltisi hazırlandı.

Absorbans değeri Beer-Lambert yasası gereği 0-1 değerleri arasına gelecek şekilde, stok çözeltiden alınacak miktar tespit edildi. 0,5 ml stok çözeltiden alınarak madde ile kesim çizgisine kadar 10 ml ye tamamlanacak şekilde balon jøjeye alındı. Maddemiz suda çözünmediği için tamamen %96 saflıkta etilalkolde stok çözeltimiz hazırlanmıştır.

Daha sonra sırasıyla, tüm % asit çözeltileri kullanılarak, UV spektrumu alınmıştır (Şekil 7.15).



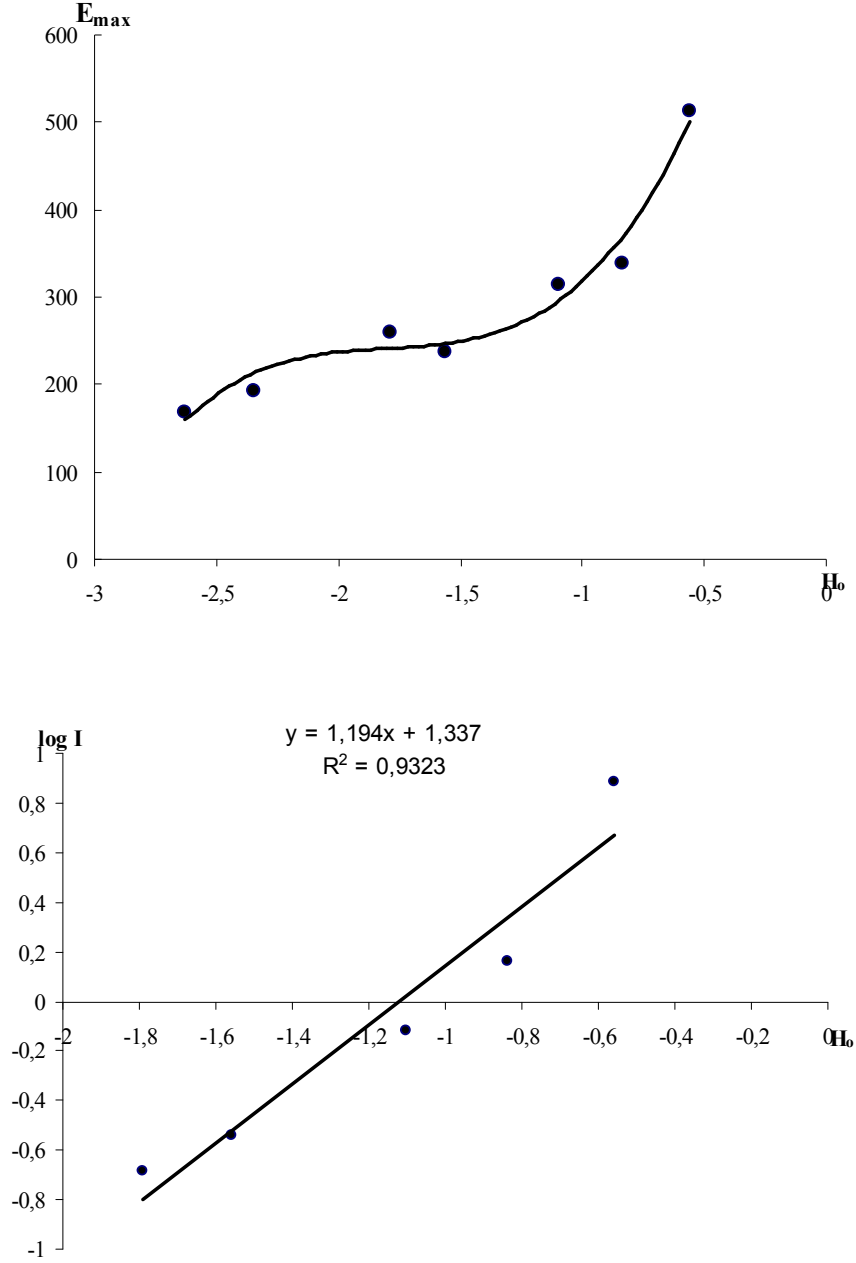
Şekil 7.15 *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid'e ait değişik % H_2SO_4 çözeltileri kullanılarak alınan UV spektrumu

Derişim değerleri, H_0 değerlerine çevrildi ve $E_{max} - pH$ ve $\log I - pH$ grafikleri çizildi.

Çizelge 7.2 H_2SO_4 ün derişim ve H_0 değerleri

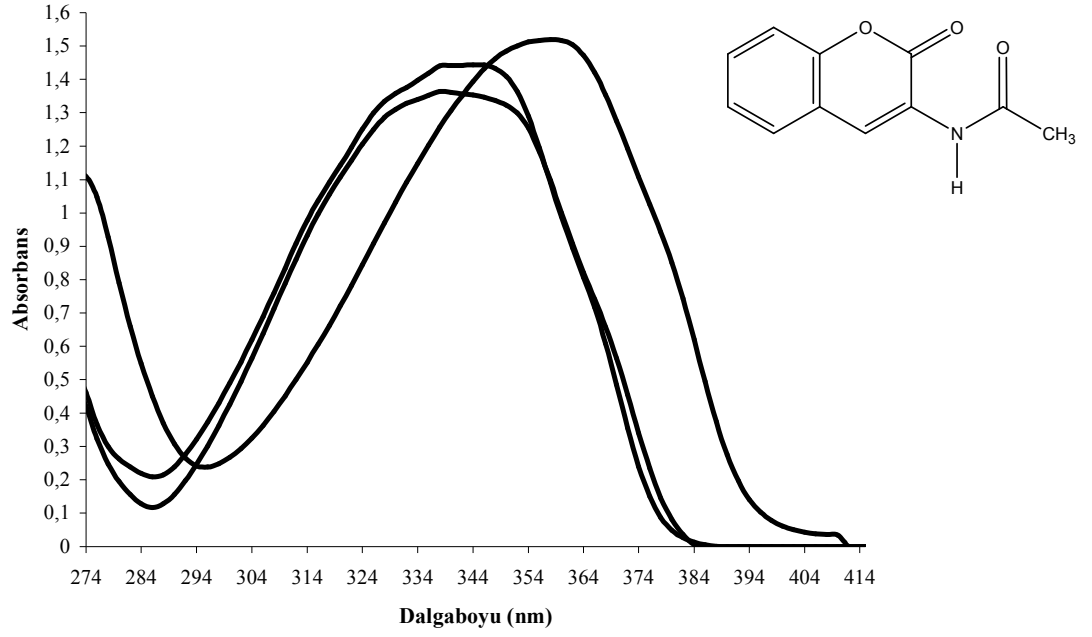
M(Molarite)	H_0
0,9422	-0,43832
1,4396	-0,6437
1,8966	-0,83733
2,8977	-1,27799
3,3537	-1,48622
4,1782	-1,87465
4,6031	-2,08083
5,512	-2,53555
6,6824	-3,1486
7,2938	-3,48116
8,4455	-4,13055
9,4781	-4,73828
10,1912	-5,17203
11,698	-6,12636
12,9155	-6,93494
14,1739	-7,80589
14,7416	-8,21051
15,3153	-8,62682

Proton alma :



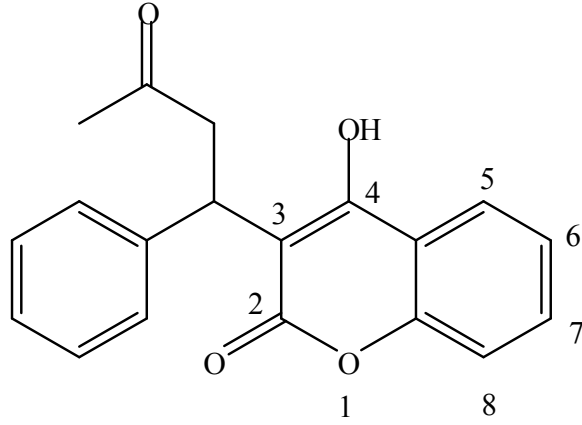
Şekil 7.16 280 nm deki absorbans değerleri yardımıyla çizilen, *N*-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamit'e ait E_{\max} - H_0 ve $\log I$ - H_0 grafikleri

Bu değerlerden hesaplan pK_a değeri $-0,89$ dir. Ayrıca 372 nm deki değerden hesaplanan pK_a değeri de $-0,58$ olarak bulunmuştur. Ortalama protonlama değeri olarak $-0,735$ olarak verilebilir.

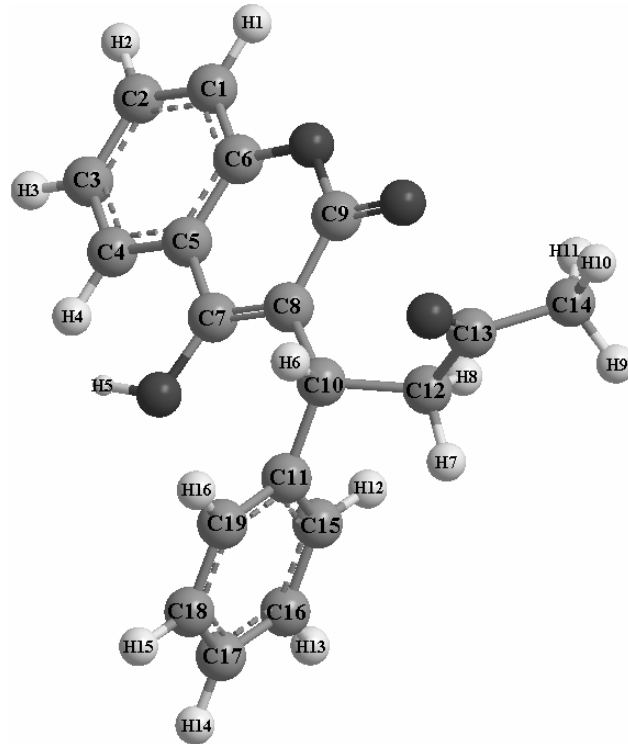


Şekil 7.17 N-(2-okso-2H-kromen-3-yl)asetamid'e ait H₀= %98 - %50 - %10 H₂SO₄' deki UV spektrumları

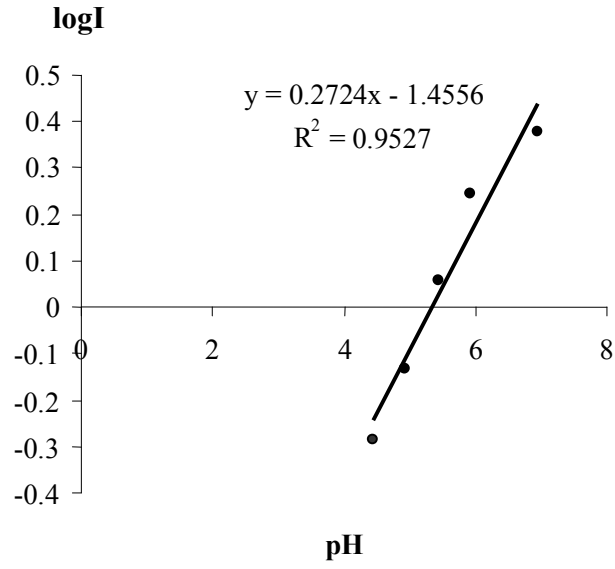
7.4 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin'in (varfarin) proton alma ve verme davranışı



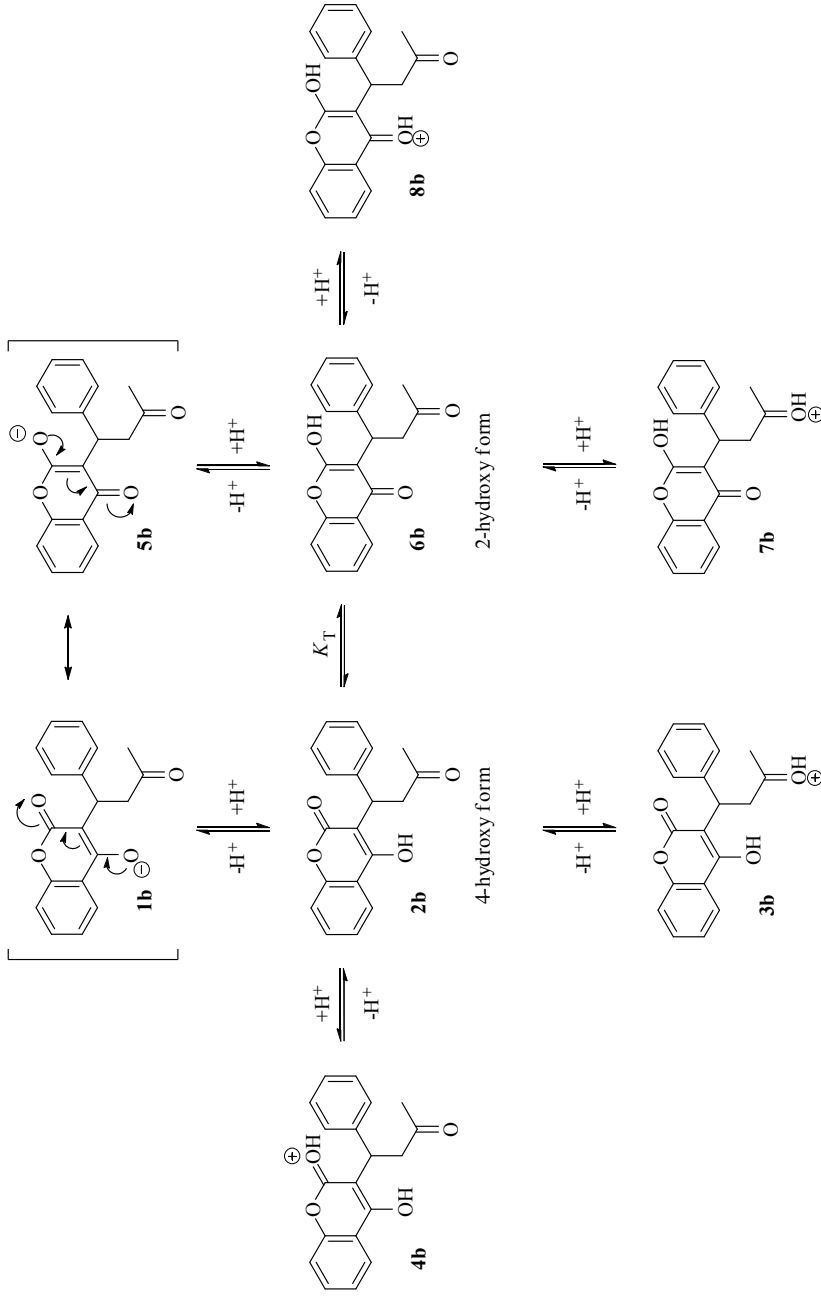
Şekil 7.18 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin (varfarin)'in yapısı



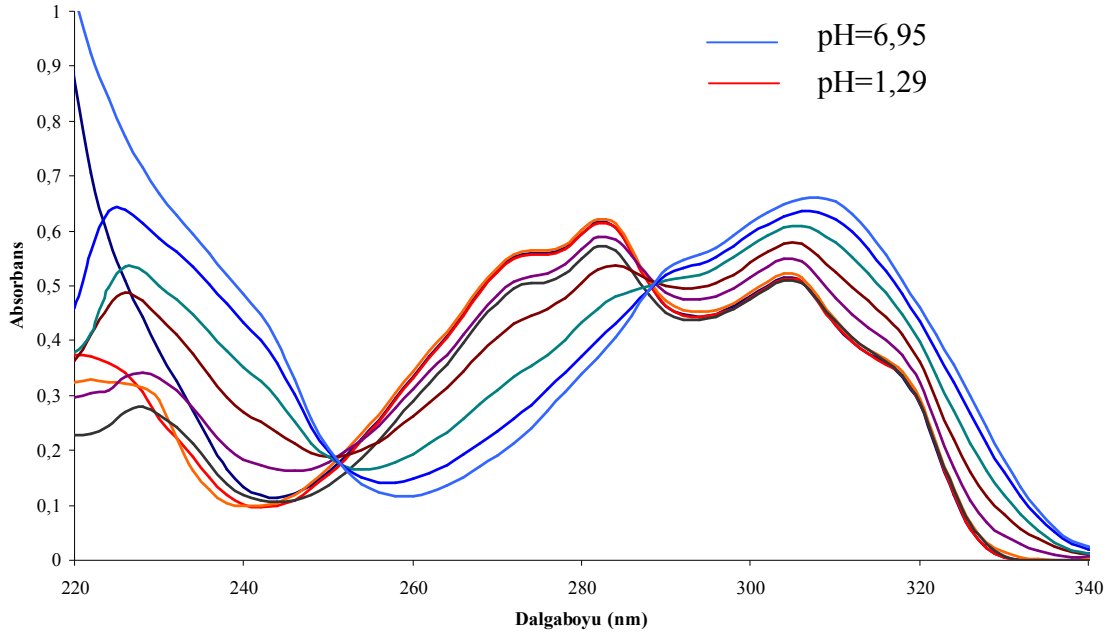
Şekil 7.19 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin (varfarin) molekülünün atomlarının numaralandırılması



Şekil 7.20 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin (Varfarin) molekülünün protonlanma durumuna ait pH'a karşı çizilen log I grafiği(270 nm)



Şekil 7.21 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütil)kumarin (varfarin) molekülü için olası proton verme – alma yolları



Şekil 7.22 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin'in (varfarin) pH=1.29-6.95 arasındaki farklı pH değerlerindeki UV spektrumu

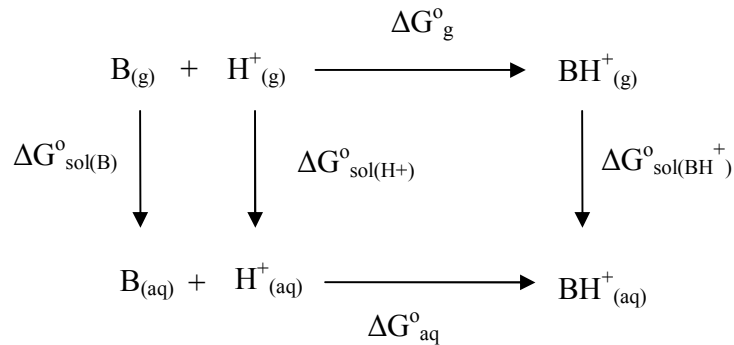
BÖLÜM 8

MATERYAL VE METOD

Kumarin türevlerinin ana ve model formlarının teorik yöntemlerle kimyasal ve fiziksel özelliklerinin hesaplanması Intel Pentium 4, 1GB RAM bilgisayarda CS Chem3D Ultra10.0 ve Gaussian03W programları kullanılarak yapılmıştır (Frisch, et.al., 2004, Cambridge Soft Corporation, MA, USA.2006).

Kumarin türevlerinin özelliklerinin hesaplanması için ilk önce her bir molekülün ana ve model yapıları CS ChemDraw programında çizilmiştir (Şekil 7.4, Şekil7.5). Çizilen bu yapılar Gaussian 03W programına verilerek önce MM2'de minimize edilmiş ve her bir yapı için molekül enerjisinin en küçük olduğu durum yani en kararlı geometrik yapı tespit edilmiştir.

Günümüzde çözünme serbest enerjisinin hesaplanması için hem mikroskopik hem de makroskopik metodlar mevcuttur. Prensipite Eşitlik (8.1) de kullanılan termodinamik döngüdeki verilerden kısmi yada kesin pK_a değerlerini belirlemek olasıdır. Şekil 8.1 gaz ve sıvı fazları arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisini açıklamaktadır.



Şekil 8.1 Gaz ve sıvı faz arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisi

$$pK_a = \Delta G_{aq}^0 / 2.303 RT \quad (8.1)$$

$$pK_a = \frac{1}{2.303RT} (\Delta G_{(g)}^0 + \Delta G_{sol}^0(BH^+) - \Delta G_{sol}^0(B) - \Delta G_{sol}^0(H^+))$$

burada

$$\Delta G_{(g)}^0 = \Delta G_{(g)}^0(BH^+) - \Delta G_{(g)}^0(H^+) - \Delta G_{(g)}^0(B)$$

$$\Delta G_{(aq)}^0 = (\Delta G_{(g)}^0 + \Delta G_{sol}^0(BH^+) - \Delta G_{sol}^0(B) - \Delta G_{sol}^0(H^+))$$

Bu denklemlerdeki, $\Delta G_{(g)}^0(H^+)$ ve $\Delta G_{(aq)}^0$ sırasıyla gaz fazı ve iyonlaşma serbest enerjilerini, $\Delta G_{(sol)}^0(H^+)$ ise çözünme serbest enerjisini göstermektedir. Toplam enerjiler Hartree birimlerinden verildiği için $1Hartree = 627,5095 \text{ kcalmol}^{-1} = 27,192 \text{ eV}$ eşitliği kullanılarak kcalmol^{-1} e dönüştürülmüştür (Frisch, et.al., 2003).

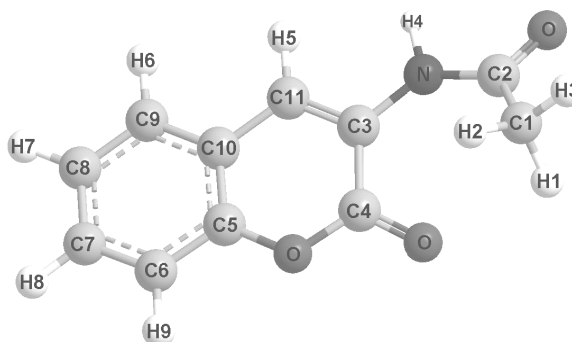
BÖLÜM 9

TEORİK HESAPLAMA SONUÇLARI

9.1 Moleküllerin ^1H ve ^{13}C NMR kaymalarının Belirlenmesi

Çalışmanın bu bölümünde 3-Asetamidokumarin (3-AC), 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin (4-OHC) moleküllerine; geometri optimizasyonu yapılarak, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR kaymaları hesaplanmıştır ve moleküllerin yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

3-AC molekülünün geometrisi GaussView 3.0 programında çizilerek GAUSSIAN 03W paket programında giriş verisi olarak kullanılmıştır. Bu program kullanılarak molekülün kararlı haldeki (en düşük enerji düzeyindeki) geometrik optimizasyonu yapılmıştır. 3-Asetamidokumarin molekülü için, ground-state (temel-hal) geometrisi B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-31+G(d), B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p) ile HF/6-31G(d), HF/6-31G(d,p), HF/6-31+G(d), HF/6-311++G(d,p), HF/6-311+G(d,p) metot ve temel setleri kullanılarak optimize edilmiştir. Molekülün yapısı Şekil 9.1’ de verilmiştir.



Şekil 9.1 ^1H ve ^{13}C -NMR’ı incelenen 3-AC molekülünün atom numaralandırılması

Optimizasyon işleminden sonra, bu duruma ait molekül yapısına GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals-atomik orbitalleri içeren gauge yaklaşımı) modeli ve Yoğunluk

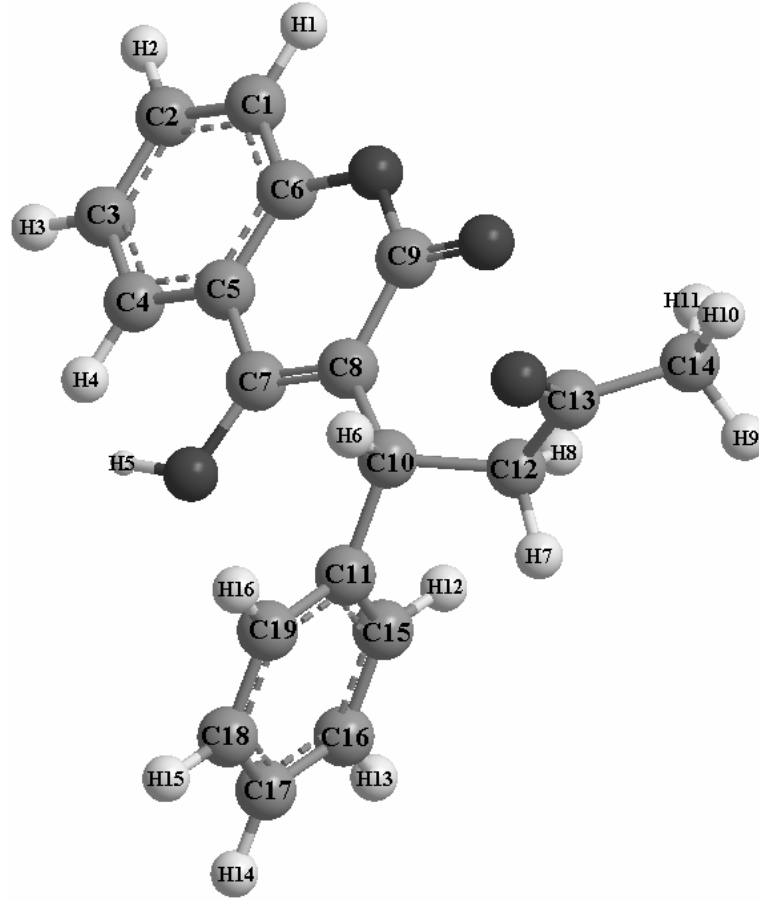
Fonksiyoneli Teorisinin B3LYP fonksiyoneli ve temel setler olarak, 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-311+G(2d,p), 6-311+G(2d,2p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311++G(2d,p) kullanılarak ^1H ve ^{13}C –NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca, GIAO modeli ve Hartree-Fock teorisi ile 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-311+G(2d,p), 6-311+G(2d,2p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311++G(2d,p) temel setleri kullanılarak ^1H ve ^{13}C –NMR kimyasal kayma değerleri bulunarak, deneysel NMR sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. 3-Asetamidokumarin molekülüne ait elde edilen teorik verilerle deneysel sonuçlar Çizelge 9.1.' de verilmiştir.

Ayrıca 3-AC molekülü için ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d), HF/6-311+G(2d,p)//HF/6-31G(d) modelleri kullanılarak hesaplanan ve deneysel korelasyon grafikleri, ^{13}C kimyasal kaymalarına ait B3LYP/6-311++G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) ile HF//6-31G(d,p)//HF/6-31G(d,p) modelleri kullanılarak bulunan teorik veriler ve deneysel ^{13}C kimyasal kaymalarının korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 9.3, Şekil 9.4, Şekil 9.5 ve Şekil 9.6'da verilmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız diğer molekülümüz olan 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülünün kararlı haldeki (en düşük enerji düzeyindeki) geometrik optimizasyonu yapıldıktan sonra, bu haldeki ground-state (temel-hal) geometrisi, B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31+G(d), B3LYP/6-311+G(d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) ile HF/6-31G(d), HF/6-31+G(d), HF/6-311+G(d,p), HF/6-31G+(d,p) metot ve temel setleri kullanılarak optimize edilmiştir. Molekülün yapısı Şekil 9.2 ' de verilmiştir.

Optimizasyon işleminden sonra, bu duruma ait molekül yapısına GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals-atomik orbitalleri içeren gauge yaklaşımı) modeli uygulanmıştır. Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisinin B3LYP fonksiyoneli ile temel setler olarak 6-31G(d), 6-311++G(d,p), 6-311+G(2d,p), 6-31+G(2d,2p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311++G(2d,p) kullanılmıştır. *Ab initio* Hartree-Fock teorisi ile yine aynı

temel setler uygulanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Elde edilen teorik verilerle deneysel sonuçlar Çizelge 9.2 ve 9.3.' de verilmiştir.

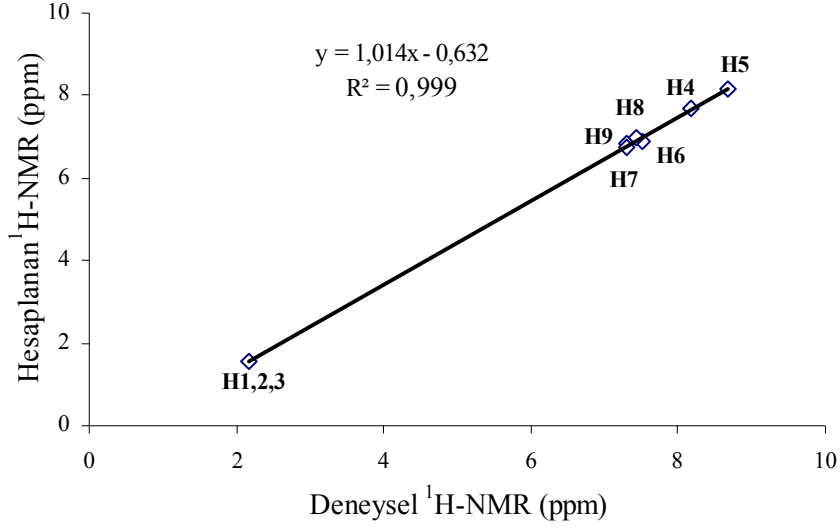


Şekil 9.2 ^1H ve ^{13}C -NMR'ı incelenen *4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütil)kumarin* molekülünün atom numaralandırılması

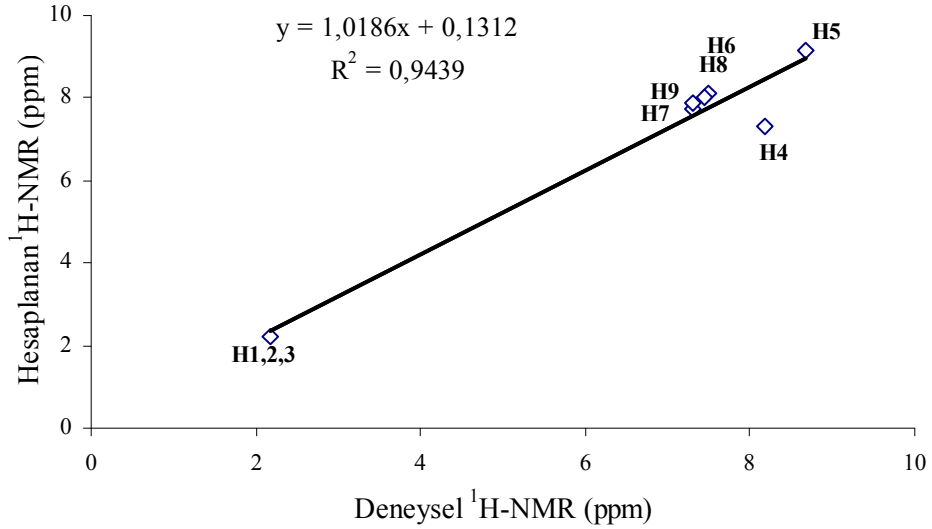
Çizelge 9.1 3-AC molekülüne ait teorik^a (δ ppm) ve deneysel^b ¹H and ¹³C -NMR kimyasal kaymadegerleri

	Temel setler/ Metodlar ^a	H _{1(2,3)}	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁
1	B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)	1,58	7,68	8,17	6,90	6,83	6,96	6,74	16,07	150,69	113,02	142,15	136,83	103,10	114,84	110,72	114,50	108,43	108,73
2	B3LYP /6-31G(d,p)//B3LYP /6-31G(d,p)	2,06	8,05	9,07	7,53	7,43	7,57	7,42	14,33	150,69	113,25	142,16	136,91	102,39	114,11	110,03	113,85	108,56	108,08
3	B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d)	2,09	8,27	9,35	7,71	7,56	7,69	7,58	24,51	173,82	131,22	164,47	159,13	121,20	133,96	129,51	133,97	127,60	127,50
4	B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-31G(d)	2,32	8,70	9,59	7,92	7,74	7,88	7,78	24,81	173,90	131,28	164,59	158,99	121,45	134,05	129,49	134,03	127,57	127,34
5	B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	2,50	8,42	7,04	7,59	7,66	7,80	7,77	16,27	152,78	114,32	143,61	137,96	104,03	114,84	110,98	113,18	109,37	102,79
6	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	2,29	8,10	7,04	7,42	7,44	7,54	7,53	26,37	172,51	131,58	162,73	157,71	121,81	133,97	129,89	130,91	126,10	118,66
7	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	2,18	7,77	6,92	7,34	7,33	7,50	7,46	24,97	170,91	131,09	160,97	157,13	121,2	133,22	128,88	130,00	125,06	119,57
8	B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	2,27	7,95	7,15	7,50	7,46	7,61	7,54	25,42	172,01	132,19	162,42	157,88	120,94	133,24	128,90	130,34	126,26	120,59
9	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	1,95	7,82	9,05	7,50	7,36	7,48	7,43	23,79	172,16	129,75	161,67	157,74	120,69	133,43	128,78	132,04	125,82	126,13
10	B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	2,26	7,96	7,13	7,49	7,47	7,62	7,54	25,58	171,98	132,20	162,20	157,71	126,24	133,27	128,91	130,35	126,24	120,59
11	HF/6-31G(d)//HF/6-31G(d)	1,69	6,12	8,29	7,42	7,16	7,43	7,24	21,87	162,22	120,43	151,46	143,33	113,07	127,24	119,72	127,29	114,33	118,89
12	HF /6-31G(d,p)//HF /6-31G(d,p)	2,13	7,19	9,05	8,04	7,77	7,02	7,91	20,45	162,4	120,7	151,63	143,48	112,56	126,84	119,29	125,50	114,52	118,37
13	HF /6-311+G(2d,p)//HF /6-31G(d)	2,22	7,29	9,14	8,09	7,75	8,01	7,89	29,53	179,91	134,07	168,51	160,09	126,62	141,73	133,80	139,64	128,83	133,27
14	HF /6-311+G(2d,2p)//HF /6-31G(d)	2,48	7,17	7,67	8,21	7,99	8,32	8,18	27,31	180,33	136,73	167,71	161,20	127,53	143,42	134,05	138,73	127,41	135,62
15	HF /6-31+G(d,p)//HF /6-31+G(d)	2,38	6,96	7,53	8,10	7,89	8,19	8,15	18,42	163,94	122,22	151,05	145,26	113,36	128,40	119,27	124,25	113,85	121,09
16	HF /6-311+G(d,p)//HF /6-31+G(d)	2,19	6,65	7,28	7,87	7,68	8,00	7,94	26,78	179,01	135,54	165,99	160,41	127,80	143,25	134,08	138,47	126,51	134,54
17	HF /6-311+G(d,p)//HF /6-311+G(d,p)	2,17	6,46	7,28	7,85	7,64	7,97	7,91	26,69	177,44	135,29	164,38	160,19	127,38	142,75	133,53	137,97	125,97	134,79
18	HF /6-311+G(2d,p)//HF /6-311+G(d,p)	2,25	6,56	7,43	7,93	8,07	7,74	7,96	27,59	178,54	136,48	165,83	160,80	127,06	142,89	133,51	138,30	126,87	135,77
19	HF /6-311+G(d,p)//HF /6-311+G(d,p)	2,17	6,45	7,26	7,84	7,64	7,98	7,90	26,55	177,24	135,31	164,4	160,11	127,40	142,71	133,53	138,10	125,95	134,85
20	HF /6-311+G(2d,p)//HF /6-311+G(d,p)	2,24	6,56	7,42	7,96	7,74	8,07	7,93	27,54	178,70	136,48	165,82	160,83	127,06	142,86	133,51	138,31	126,87	135,75
	Deneysel^b	2,18	8,17	8,68	7,50	7,30	7,44	7,30	27,72	169,42	149,80	158,69	119,79	123,22	129,56	127,75	125,11	123,97	116,27

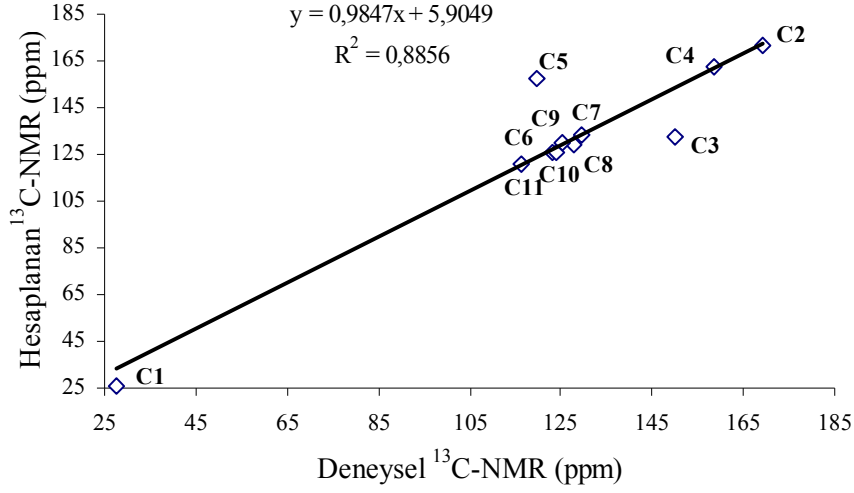
^bDeneyselveriler(Pouchert,etal.,1993)



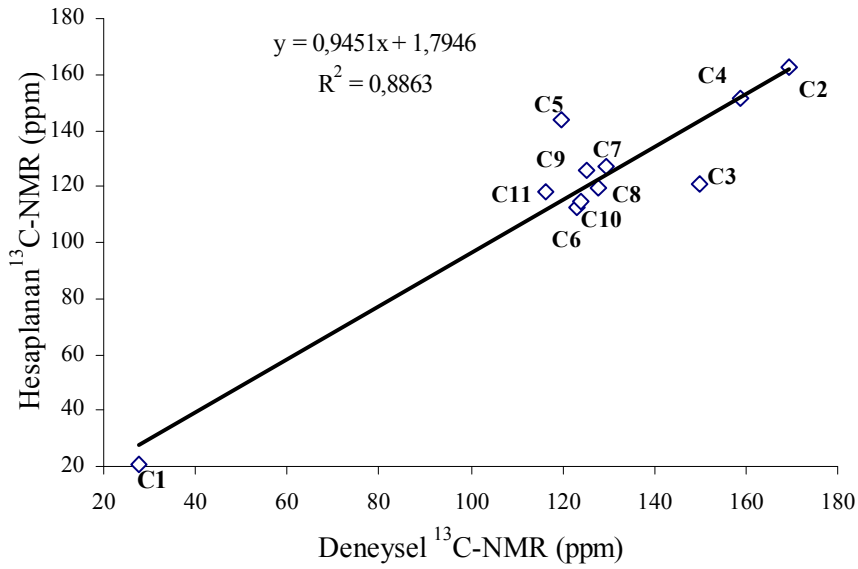
Şekil 9.3 3-AC molekülü için B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği



Şekil 9.4 3-AC molekülü için HF/6-311+G(2d,p)//HF/6-31G(d) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği



Şekil 9.5 3-AC molekülü için B3LYP/6-311++G(2d,p)// B3LYP/6-311+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği



Şekil 9.6 3-AC molekülü için HF /6-31G(d,p)// HF /6-31G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği

Çizelge 9.2 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütil)kumarin molekülü için deneysel^a ve hesaplanmış^b ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm).

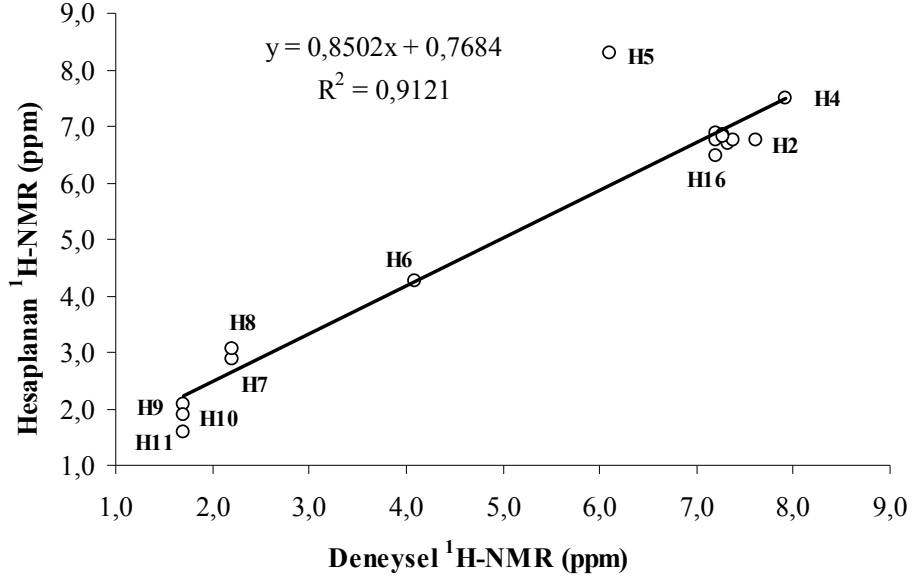
	Temel setler/ Metodlar ^b	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₂	H ₁₃	H ₁₄	H ₁₅	H ₁₆
1	B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)	6,69	6,76	6,75	7,49	8,30	4,25	2,89	3,05	2,07	1,89	1,58	6,88	6,84	6,76	6,83	6,47
2	B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)	7,67	7,67	7,55	8,31	9,74	5,09	3,64	3,73	2,73	2,47	2,29	7,52	7,63	7,67	7,61	7,29
3	B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	7,69	7,70	7,56	8,35	9,99	5,11	3,62	3,70	2,78	2,49	2,34	7,48	7,66	7,70	7,64	7,24
4	B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	7,45	7,43	7,26	8,12	9,61	4,82	3,40	3,51	2,59	2,28	2,17	7,32	7,44	7,43	7,47	7,02
5	B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	7,55	7,52	7,41	8,17	9,59	5,03	3,52	3,65	2,66	2,31	2,19	7,42	7,57	7,52	7,61	7,16
6	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	7,61	7,62	7,48	8,28	9,89	5,00	3,53	3,61	2,69	2,39	2,23	7,40	7,60	7,62	7,57	7,16
7	B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p)	7,39	7,37	7,19	8,05	9,53	4,70	3,30	3,40	2,49	2,17	2,04	7,22	7,35	7,37	7,41	6,94
8	B3LYP/6-31+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	7,79	7,75	7,66	8,42	10,12	5,26	3,75	3,85	2,87	2,49	2,33	7,61	7,79	7,75	7,78	7,38
9	B3LYP/6-31++G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	7,37	7,52	7,18	8,06	9,51	4,71	3,31	3,42	2,50	2,17	2,05	7,25	7,36	7,34	7,40	6,94
10	B3LYP/6-31++G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	7,44	7,67	7,32	8,09	9,48	4,95	3,44	3,58	2,59	2,20	2,08	7,36	7,43	7,42	7,50	7,10
11	HF/6-31G(d)//HF/6-31G(d)	7,18	7,61	7,03	7,85	4,35	4,40	2,38	2,27	1,56	2,04	1,35	7,62	7,45	7,33	7,42	7,50
12	HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31G(d)	8,02	8,27	7,72	8,57	5,68	5,17	3,04	2,84	2,24	2,78	1,98	8,45	8,23	8,07	8,16	8,17
13	HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31+G(d)	8,05	8,30	7,74	8,60	5,71	5,24	3,09	2,78	2,26	2,77	1,98	8,42	8,25	8,09	8,20	8,20
14	HF/6-311++G(d,p)//HF/6-31+G(d)	7,80	8,09	7,50	8,39	5,42	4,99	2,90	2,57	2,05	2,59	1,77	8,21	8,05	7,90	7,97	7,99
15	HF/6-311+G(2d,p)//HF/6-31+G(d)	7,84	8,20	7,61	8,42	5,45	5,14	3,02	2,69	2,11	2,61	1,83	8,32	8,10	7,96	8,05	8,05
16	HF/6-311+G(d,p)//HF/6-311+G(d,p)	7,80	8,25	7,72	8,76	8,04	4,74	3,11	3,60	2,60	2,40	2,41	7,92	7,98	7,93	8,02	7,69
17	HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31+G(d,p)	7,75	8,07	7,50	8,55	7,73	4,46	2,92	3,34	2,46	2,23	2,24	7,70	7,76	7,71	7,83	7,48
18	HF/6-31+G(2d,2p)//HF/6-311+G(d,p)	8,12	8,42	7,88	8,87	8,28	4,96	3,34	3,78	2,78	2,50	2,51	8,10	8,14	8,09	8,19	7,92
19	HF/6-31++G(d,p)//HF/6-311+G(d,p)	7,75	8,06	7,49	8,54	7,72	4,47	2,92	3,34	2,47	2,21	2,22	7,70	7,76	7,71	7,82	7,47
20	HF/6-31++G(2d,p)//HF/6-311+G(d,p)	7,78	8,15	7,57	8,55	7,64	4,63	3,07	3,46	2,52	2,23	2,24	7,82	7,84	7,76	7,89	7,61
	deneysel^a	7,32	7,61	7,38	7,92	6,1	4,10	2,00-2,40	2,00-2,40	1,71	7,20	7,27	7,20	7,27	7,20	7,27	7,20

^aDeneysel veriler (Pouchert, et al., 1993)

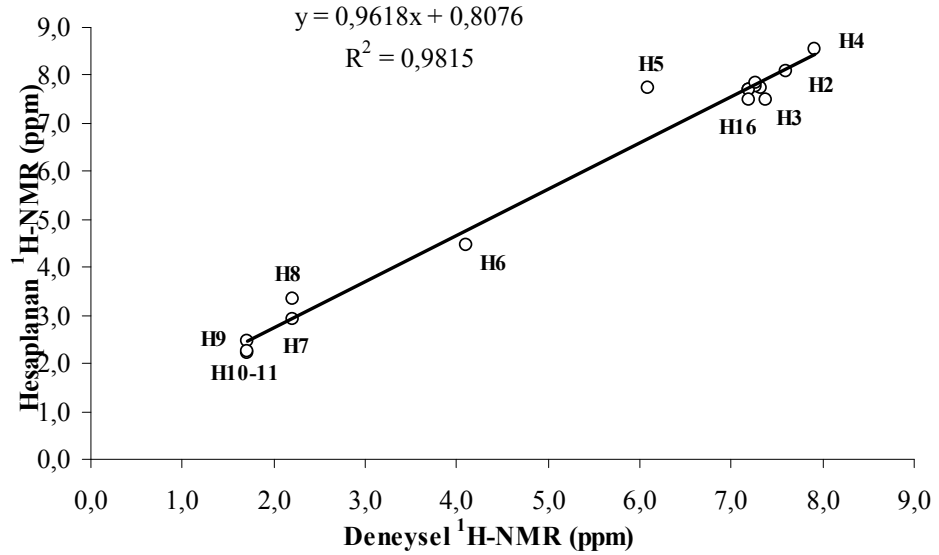
Çizelge 9.3 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülü için deneysel^a ve hesaplanmış^b ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

	Temel setler/ metodlar	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉
1	B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d)	102.8	117.2	109.0	112.2	105.3	140.2	147.6	97.1	146.9	31.5	125.4	35.7	198.1	21.4	115.4	114.6	112.3	113.8	111.7
2	B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)	103.1	116.9	108.7	111.4	106.2	142.0	149.0	97.6	148.8	31.4	128.0	34.9	200.9	20.0	115.5	115.4	112.2	114.1	111.9
3	B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	103.1	117.4	109.1	111.7	106.3	142.4	149.4	97.8	149.6	31.2	127.9	36.1	201.8	19.7	115.9	115.8	112.6	114.3	112.1
4	B3LYP/6-31++G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	121.2	137.1	127.9	130.2	122.9	161.5	169.4	113.0	168.9	41.1	147.2	50.0	224.3	31.0	134.8	134.1	131.6	133.3	130.9
5	B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31+G(d)	121.2	137.0	127.7	130.2	123.7	162.0	170.3	114.0	169.9	41.6	147.9	47.7	225.2	31.0	135.0	133.9	131.8	133.1	130.5
6	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31+G(d,p)	102.3	116.5	108.1	110.9	105.7	141.5	148.6	97.0	148.0	30.5	127.0	35.3	199.8	19.0	115.0	114.9	111.7	113.5	111.2
7	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	120.4	136.2	126.9	129.4	122.3	160.6	168.5	112.3	167.2	40.3	146.6	46.4	222.1	30.0	134.0	133.3	130.8	132.3	130.0
8	B3LYP/6-31+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	104.0	118.5	110.3	112.7	107.5	142.7	150.3	97.9	151.5	30.6	128.7	35.7	202.1	19.8	116.6	116.8	113.4	115.4	113.5
9	B3LYP/6-31++G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	120.4	136.1	126.9	129.3	122.3	160.6	168.6	112.4	167.1	40.3	146.4	46.3	222.0	30.1	133.8	133.2	130.6	132.5	129.8
10	B3LYP/6-31++G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)	120.5	136.0	126.7	129.3	123.0	161.4	169.5	113.1	168.1	41.2	147.0	46.9	222.8	30.3	134.0	132.6	130.5	132.4	129.5
11	HF/6-31G(d)//HF/6-31G(d)	111.8	132.1	117.1	125.3	109.6	148.2	157.1	98.5	155.5	30.3	135.4	42.1	196.3	23.7	122.3	126.6	124.6	126.9	127.5
12	HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31G(d)	111.3	131.6	116.3	124.5	110.4	148.9	157.0	97.9	156.3	29.9	136.8	41.2	197.6	22.7	122.5	126.4	124.2	126.6	127.6
13	HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31+G(d)	111.6	132.0	116.7	124.8	110.6	148.9	157.2	98.7	156.7	29.9	137.1	41.4	198.1	22.7	122.3	126.8	124.6	127.1	127.9
14	HF/6-311+G(d,p)//HF/6-31+G(d)	126.0	147.0	131.4	138.8	122.7	164.1	171.9	110.8	171.8	37.8	152.2	49.8	213.8	21.4	137.2	147.1	139.5	142.2	143.2
15	HF/6-311+G(2d,p)//HF/6-31+G(d)	125.7	147.1	131.3	138.9	123.6	164.9	173.3	111.6	173.2	37.9	152.9	50.6	214.8	31.9	137.3	141.9	141.9	142.4	143.1
16	HF/6-311+G(d,p)//HF/6-31+G(d,p)	110.9	131.2	115.9	125.3	111.5	148.6	159.0	96.8	156.3	29.6	138.5	36.8	201.7	25.3	126.2	125.2	122.0	124.4	121.8
17	HF/6-311+G(d,p)//HF/6-311+G(d,p)	125.3	146.2	130.5	139.4	123.7	163.7	174.2	108.7	171.4	37.0	153.2	45.4	218.3	33.9	141.2	140.2	137.0	139.4	136.4
18	HF/6-31+G(2d,2p)//HF/6-31+G(d,p)	111.7	132.1	117.0	126.1	111.7	149.6	159.9	97.0	158.9	30.3	139.2	37.8	203.3	26.6	126.9	126.3	123.1	125.6	122.8
19	HF/6-31++G(d,p)//HF/6-311+G(d,p)	125.2	146.2	130.6	139.3	123.7	163.9	173.9	108.9	171.4	37.1	153.1	45.6	218.5	33.8	141.1	140.3	137.0	139.4	136.5
20	HF/6-31++G(2d,p)//HF/6-311+G(d,p)	125.0	146.2	130.5	139.4	124.7	163.5	175.4	110.1	171.4	38.1	153.9	46.4	218.8	34.6	141.2	140.3	137.0	139.6	136.6
	<i>deneysel^a</i>	<i>116.7</i>	<i>131.6</i>	<i>125.5</i>	<i>126.6</i>	<i>122.3</i>	<i>153.5</i>	<i>175.7</i>	<i>103.4</i>	<i>167.9</i>	<i>35.2</i>	<i>140.7</i>	<i>47.6</i>	<i>207.7</i>	<i>31.1</i>	<i>127.7</i>	<i>128.7</i>	<i>126.0</i>	<i>128.7</i>	<i>127.7</i>

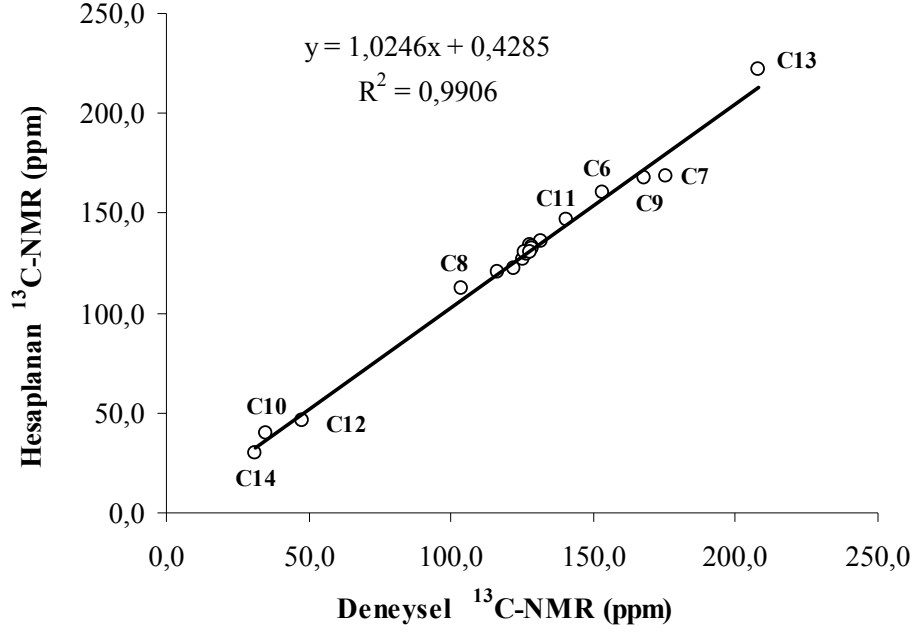
^aDeneysel veriler (Pouchert, et al., 1993)



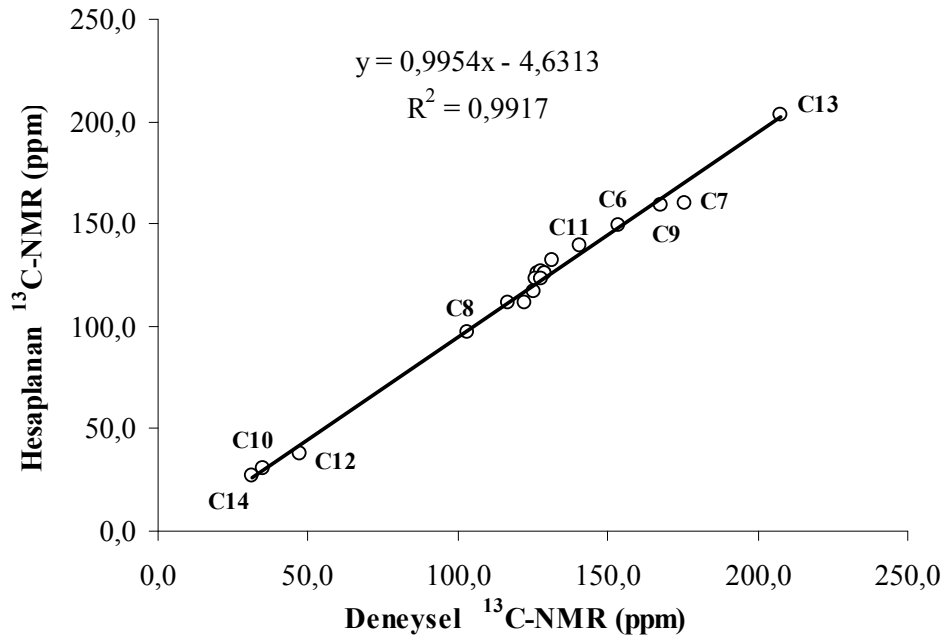
Şekil 9.7 4-OHC molekülü için B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği



Şekil 9.8 4-OHC molekülü için HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği



Şekil 9.9 4-OHC molekülü için B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği



Şekil 9.10 4-OHC molekülü için HF/6-31+G(2d,2p)//HF/6-311+G(d,p) modeli kullanılarak hesaplanan ve deneysel ^{13}C -NMR kimyasal kaymalarına ait korelasyon grafiği

9.2 İncelenen Kumarin türevlerinin HF ve DFT ile hesaplanan asitlik sabitleri (pK_a) sonuçları

Bu çalışmada moleküllere; geometri optimizasyonu yapılarak, pK_a değerleri hesaplanmıştır. Asitlik sabitlerinin (pK_a), DFT ve HF hesaplamaları, Gaussian 03W programı ile gerçekleştirilmiştir. DFT hesaplamaları Becke'nin üç parametresinin Lee, Yang ve Parr korelasyon fonksiyonu ile hibrit fonksiyonunun (B3LYP) 6-31G(d) seviyesi ile GAUSSIAN03W paket programında sürdürülmüştür. HF hesaplamaları 6-31G(d) seviyesinde gerçekleştirilmiştir.

Geometri optimizasyonundan sonra negatif frekans değerlerinin olmadığı kontrol edilmiştir. Gaussian Programının ayrıntılı sonuç dosyasından (out dosyası) elde edilen veriler kullanılarak, moleküllerin enerjileri hesapları yapıldı. Toplam enerjiler Hartree birimlerinden verildiği için 1 Hartree=627,5095 kcalmol⁻¹ eşitliği kullanılarak kcalmol⁻¹ e dönüştürülmüştür. Gaz fazında bir protonun serbest enerji değeri $\Delta G^{\circ}_{(g)}(H^+) = -6,28$ kcalmol⁻¹ ve $\Delta G^{\circ}_{sol}(H^+)$ değeri -270 ile -275 kcalmol⁻¹ arasında alınmıştır. (Liptak et. al. , 2002).

Günümüzde çözünme serbest enerjisinin hesaplanması için hem mikroskopik hem de makroskopik metodlar mevcuttur. Prensip; kullanılan termodinamik döngüdeki verilerden, kısmi yada kesin pK_a değerlerini belirlemek olasıdır. Biz bu çalışmada belirtilen 7.1 eşitliğini, Şekil 8.1' de verilen termodinamik döngüye uyarlayarak pK_a değerlerini elde etmeye çalıştık. Bu döngü, gaz ve sıvı fazları arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisini açıklamaktadır.

Çizelge 9.4 3- Asetamidokumarin molekülüne ait *ab initio* Hartree-Fock teorisi (HF/6-31G(d)^a metoduyla, nötr hal, proton almış ve proton vermiş durumlar için hesaplanan G ve G_{aq} Gibbs serbest enerji değerleri

Proton alma dengesi	Termal serbest enerji (Gaz fazı)		Termal serbest enerji (Sıvı faz)		Serbest Çözünürlük enerjisi (CPCM) ^b	
	G _g (A) Nötr form	G _g (HA ⁺) Katyonik form	ΔG _{aq} (A) Nötr form	ΔG _{aq} (AH ⁺) Katyonik form	ΔG _{solv} (A) Nötr form	ΔG _{solv} (AH ⁺) Katyonik form
2a ⇌ 3a	-704,916666	-705,232544	-704,916659	-705,338496	0,004393	66,485887
2a ⇌ 7a	-704,916666	-705,252799	-704,916659	-705,333658	0,004393	50,739791
5a ⇌ 6a	-704,884736	-705,240074	-704,897465	-705,337561	-7,987568	61,174019
5a ⇌ 9a	-704,884736	-705,231077	-704,897465	-705,316739	-7,987568	53,753719
1a ⇌ 2a	-704,916666	-704,340724	-704,916659	-704,431771	0,004393	-57,13285
4a ⇌ 5a	-704,884736	-704,349231	-704,897465	-704,435999	-7,987568	-54,447744

^aHesaplamalar 8.1 denklemi kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerler Hartree cinsinden verilmiştir.

^bSıvı faz serbest enerji değerleri, CPCM metodu ile GAUSSIAN 03W programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 9.5. 3-Asetamidokumarin molekülüne ait proton alma ve proton verme pK_a değerleri (HF/6-31G(d)).

Yöntem No	pK _a (hesaplanan) (HF /6-31G*) ^a	pK _a (deneysel)
Proton Alma/Proton verme		
Dengesi		
2a ⇌ 7a	-0,98	
2a ⇌ 3a	-0,73	-0,74
5a ⇌ 6a	16,23	
5a ⇌ 9a	-0,24	
1a ⇌ 2a	18,23	
5a ⇌ 4a	10,17	10,16

^aHesaplamalar 8.1 denklemi kullanılarak yapılmıştır.

Çizelge 9.6 4-OHC molekülüne ait nötr hal, proton almış ve proton vermiş durumları için Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi B3LYP/6-31G* ile hesaplanan G ve G_{aq} Gibbs serbest enerji değerleri

Yöntem	Termal serbest enerji (Gaz fazı)		Termal serbest enerji (Sıvı faz)		Serbest Çözünürlük enerjisi (CPCM) ^b	
	$G_g(A)$ Nötr form	$G_g(HA^+)$ Katyonik form	$\Delta G_{aq}(A)$ Nötr form	$\Delta G_{aq}(AH^+)$ Katyonik form	$\Delta G_{solv}(A)$ Nötr form	$\Delta G_{solv}(AH^+)$ Katyonik form
2b \rightleftharpoons 3b	-1034,302811	-1034,637825	-1034,327886	-1034,728349	56,804670	-15,734801
2b \rightleftharpoons 4b	-1034,302811	-1034,655785	-1034,327886	-1034,733827	48,972096	-15,734801
6b \rightleftharpoons 7b	-1034,297031	-1034,630450	-1034,320656	-1034,717723	54,764637	-14,824912
6b \rightleftharpoons 8b	-1034,297031	-1034,653649	-1034,320656	-1034,735219	51,185950	-14,824912
1b \rightleftharpoons 2b	-1034,302811	-1033,793762	-1034,327886	-1033,876688	-52,040000	-15,730000
5b \rightleftharpoons 6b	-1034,297031	-1033,794296	-1034,320656	-1034,717723	-51,850000	-14,820000

Çizelge 9.7 4-OHC molekülüne ait nötr hal, proton almış ve proton vermiş durumlar için *ab initio* Hartree-Fock teorisi (HF/6-31G*)^a ile hesaplanan G ve G_{aq} , Gibbs serbest enerji değerleri

Yöntem	Termal serbest enerji (Gaz fazı)		Termal serbest enerji (Sıvı faz)		Serbest çözünürlük enerjisi(CPCM) ^b	
	$G_g(A)$ Nötr form	$G_g(HA^+)$ Katyonik form	$\Delta G_{aq}(A)$ Nötr form	$\Delta G_{aq}(AH^+)$ Katyonik form	$\Delta G_{solv}(A)$ Nötr form	$\Delta G_{solv}(AH^+)$ Katyonik form
2b \rightleftharpoons 3b	-1027,996397	-1028,333255	-1028,007065	-1028,436701	64,910000	-6,690000
2b \rightleftharpoons 4b	-1027,996397	-1028,352582	-1028,007065	-1028,439798	54,730000	-6,690000
6b \rightleftharpoons 7b	-1027,997478	-1028,326547	-1028,026360	-1028,423561	60,880000	-18,120000
6b \rightleftharpoons 8b	-1027,997478	-1028,572863	-1028,026360	-1028,838377	166,610000	-18,120000
1b \rightleftharpoons 2b	-1027,996397	-1027,489449	-1028,007065	-1027,581111	-57,520000	-6,690000
5b \rightleftharpoons 6b	-1027,997478	-1027,490073	-1028,026360	-1027,580922	-57,010000	-18,120000

^aHesaplamalar 8.1 denklemini kullanılarak yapılmıştır. Tüm değerler Hartree cinsinden verilmiştir. (1Hartree = 627.5095 kcal / mol).

^b Sıvı faz serbest enerji değerleri CPCM metodu ile GAUSSIAN 03W programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 9.8 4-OHC molekülü için proton alma ve proton verme yöntemlerine ait pK_a (= yarı protonlanma) değerleri

Yöntem		
Yöntem	pK_a (hesaplanan)	pK_a (deneysel)
Proton alma/Proton verme dengesi	Yoğunluk Fonksiyonu teorisi (B3LYP/6-31 G*) ^a	Hartree-Fock (6-31 G*) ^a
2b \rightleftharpoons 3b	5,40	6,59
2b \rightleftharpoons 4b	7,92	6,99
6b \rightleftharpoons 7b	4,63	7,33
6b \rightleftharpoons 8b	10,55	-
1b \rightleftharpoons 2b	8,04	8,95
5b \rightleftharpoons 6b	9,64	9,00
		5,34
		-

Çizelge 9.9 3-AC molekülüne ait izomerizasyon K_i ^a ve tautomerizasyon K_T ^b sabitleri

Yöntem		
Denge	K_i (HF/6-31G*)	K_T (HF/6-31G*)
	Izomerizasyon	Tautomerizasyon
1a \rightleftharpoons 4a	0,99 ($pK_i=8,7 \times 10^{-9}$)	-
2a \rightleftharpoons 5a	-	5,5 ($pK_T=-0,74$)

Çizelge 9.10 4-OHC molekülüne ait izomerizasyon K_i ^a ve tautomerizasyon K_T ^b sabitleri

Yöntem				
Denge	K_i (DFT/6-31G*)	K_i (HF/6-31G*)	K_T (DFT/6-31G*)	K_T (HF/6-31G*)
	Izomerizasyon		Tautomerizasyon	
1b \rightleftharpoons 5b	2,5x10 ⁻² ($pK_i=1,6$)	1,12 ($pK_i=-0,05$)	-	-
2b \rightleftharpoons 6b	-	-	0,69 ($pK_T=0,16$)	5,5 ($pK_T=-0,74$)

^a $K_i=K_a(\text{ürün})/pK_a$ (reaktant=reaksiyona giren) kullanılarak hesaplanmış K_i değerleri

^b $K_T=K_a(\text{ürün})/pK_a$ (reaktant=reaksiyona giren) kullanılarak hesaplanmış K_T değerleri

^c pK_i and pK_T değerlerinin pozitif olması, reaksiyona girenlerin baskın olduğunun işaretidir.

BÖLÜM 10

SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu çalışmada; bazı kumarin türevlerinin (3-Aasetamidokumarin (3-AC), (*N*-(2-oksokrom-3-yl)asetamit) ve varfarin, 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin) asitlik sabitleri (pK_a), UV-Vis spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçülmüş ve bilinen kriterlerle proton alma ve proton verme mekanizmaları açıklanmıştır. Tüm moleküllere ait proton alma ve proton verme asitlik sabiti hesaplamaları, pH=1-7, pH=7-14, H_0 (%1-%98 H_2SO_4) ve H_- (1N-10N NaOH) bölgelerinde olmak üzere, asidik ve bazik dört bölgeye ayrılarak yapılmıştır. Çalışmamızda moleküllerin hidroklorik asit-potasyum klorür (HCl-KCl, pH=1), potasyum dihidrojenfosfat-sodyum hidroksit (KH_2PO_4 -NaOH, pH=7), boraks-hidroklorik asit (Boraks-HCl, pH=8.0-9.0), boraks-sodyum hidroksit (Boraks-NaOH, pH = 9.3-10.7), sodyum bifosfat-sodyum hidroksit (Na_2HPO_4 -NaOH, pH=10.9–11.5) çözeltileriyle hazırlanıp kesin pH değerleri, pH metre (Orion 720A+) ile tespit edilerek, asidik ve bazik ortamda tautomerik özellikleri UV-Görünür bölge spektrofotometrik yöntemi kullanılarak incelenmiş ve iyonizasyon sabitleri (pK_a) tayin edilmiştir. Tüm çalışmalar oda sıcaklığında yapılmıştır.

Ayrıca teorik olarak hesaplanan parametreler ile deneysel veriler arasındaki korelasyon araştırılmış ve kabul edilebilecek düzeyde uyum gözlenmiştir. Hesaplanan pK_a değerlerinin açıklanması için aynı zamanda moleküllere ait bazlar ve karşılık gelen konjuge asitleri *ab initio* Hartree-Fock (HF) ve yoğunluk fonksiyonu teorisi metotları uygulanarak incelenmiştir. Moleküllerin gaz ve sıvı fazda fiziksel ve termodinamik özellikleri ile yapısal parametreleri *ab initio* Hartree-Fock (HF) metodu ve yoğunluk fonksiyonu teorisi (DFT) Becke'nin üç parametresinin Lee, Yang ve Parr korelasyon fonksiyonu (B3LYP) ile hibrit fonksiyonunun 6-31G* seviyesi ile sürdürülmüştür. Bu moleküller için sulu çözeltide C-PCM (Conductor Like-Polarizable Continuum Model) metodu kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır. Hesaplamalardan elde edilen sonuçlar ile deneysel sonuçlar karşılaştırılmıştır.

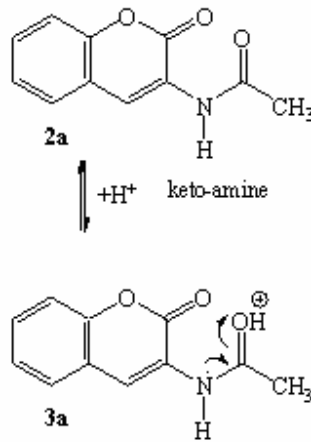
Asitlik sabitlerinin incelenmesinde yüksek korelasyon katsayıları elde edildiği gözlenmiştir. Bulunan asitlik sabitleri pK_a değerleri, kullanılarak keto-enol tautomerik denge sabitleri, K_T , hesaplanmış ve hangi formların daha kararlı olduğu saptanmıştır. Uygun en iyi olduğu durumlar seçilerek proton-alma/verme merkezleri ve mekanizmaları saptanmaya çalışılmıştır. Herhangi bir organik molekülün asitlik-bazlık davranışı ve reaktivitesi güçlü bir şekilde geometrisine bağlıdır. Bu sebeple herhangi bir bileşiğin yapı-asitlik ilişkisini incelemek için doğru yapının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmanın ana amaçlarından biri de deneysel ve hesaplanan verilerin karşılaştırılarak protonlanması/deprotonlanması ve süstitüsyon ile yapıdaki olası değişimleri gözlemleme ile yapının aydınlatılmasıdır.

DFT ve HF hesaplamaları, Gaussian 03W programı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarımızda kullandığımız kumarin türevlerinin ana ve model formlarının teorik yöntemlerle kimyasal özelliklerinin hesaplanması Intel Pentium 4, 1GB RAM bilgisayarda CS ChemOffice ve Gaussian03W programları kullanılarak yapılmıştır. Hesaplamalar için, ilk önce her bir molekülün ana ve model yapıları CS ChemDraw programında çizilmiştir. Çizilen bu yapılar Gaussian 03W programına verilerek önce MM2'de minimize edilmiş ve her bir yapı için molekül enerjisinin en küçük olduğu durum yani en kararlı geometrik yapı tespit edilmiştir. Geometri optimizasyonundan negatif frekansın olmadığı kontrol edilmiştir ve toplam enerjiler Hartree birimlerinden verildiği için $1 \text{ Hartree} = 627,5095 \text{ kcalmol}^{-1}$ eşitliği kullanılarak kcalmol^{-1} e dönüştürülmüştür. $\Delta G_s(\text{H}^+)$ değeri $-270 \text{ kcalmol}^{-1}$ alınmıştır. Günümüzde çözünme serbest enerjisinin hesaplanması için hem mikroskopik hem de makroskopik metodlar mevcuttur. Bölüm 8'de verilen termodinamik döngü, gaz ve sıvı fazları arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisini açıklamaktadır. Prensipite Eşitlik (8.1)'de kullanılan termodinamik döngüdeki verilerden; kısmi ya da kesin pK_a değerlerini belirlemek olasıdır.

Bu amaçla, asitlik sabitliklerinin belirlenmesinde kullanılan termodinamik parametreler DFT ve HF kısaltmaları ile belirtilen metodlar ile hesaplanmış ve Çizelge 9.5 ve Çizelge 9.8' de verilmiştir. Teorik olarak hesaplanan bahsedilen bu parametreler ile deneysel veriler arasındaki korelasyon araştırılmış ve kabul edilebilecek düzeyde uyum gözlenmiştir. Spektrofotometrik yöntemde proton alma ve verme mekanizmalarını belirleyebilmek için log I-pH (ya da H_0 ya da H_-) grafiklerinin eğimlerine bakılmıştır.

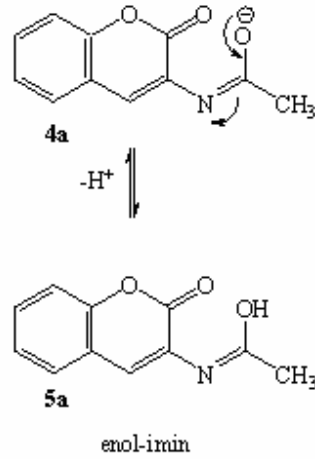
N-(2-oksokrom-3-yl)asetamid'in proton alma ve verme davranışı:

3-Asetamidokumarin(3-AC) molekülü, keto (veya amin) – enol (veya imin) formunda olabilir. UV-Görünür Bölge Spektroskopik yöntemi ile yapılan çalışmada asidik pH bölgesinde UV spektrumlarında değişim gözlemlenmemiştir. Ancak H_0 bölgesinde, değişiklik saptanmıştır. Bu sonuca göre 3-AC molekülünde bir protonlanma merkezi olduğu gözlemlenmiştir. 3-AC'nin yapısında olası 2 protonlama merkezi bulunmasına rağmen bu form için bir pK_a tespit edilebilmiştir. Bu protonlama merkezini tespit etmek için *ab initio* Hartree-Fock metodu 6-31G(d) temel seti kullanılarak teorik çalışmalar yapılmıştır. HF metodu kullanılarak yapılan teorik çalışma sonucunda elde edilen verilerin deneysel ölçüm sonuçlarıyla uyum içinde çıktığı gözlemlenmiştir. Buna göre, yapının keto-amin formu üzerinden protonlandığı tespit edilmiştir ($2a \rightleftharpoons 3a$).



Şekil 10.1 3-asetamidokumarin'in proton alma mekanizması

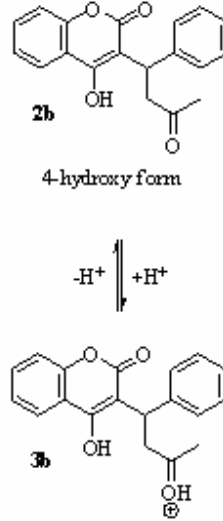
Proton verme merkezi olarak yapıda (3-AC)'nin yapısında amino (-NH) grubu veya enol formundaki (-OH) grubu bulunmaktadır. Deneysel (UV-Vis) yöntemde pH bölgesinde (10,16) proton verme olduğu saptanmıştır. H₋ bölgesinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Teorik çalışmalarla yapılan hesaplamalar sonucu enol-imin formu üzerinden deprotonlama (5a \rightleftharpoons 4a) değeri 10,17 değerine ulaşılmıştır. Buna göre proton verme mekanizması enol-imin formu üzerinden gerçekleşmektedir.



Şekil 10.2 3-Asetamidokumarin'in proton verme mekanizması

4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütil)kumarin'in proton alma ve verme davranışı:

Varfarin (4-OHC) molekülü ise asidik pH bölgesinde protonlanmıştır. Deneysel çalışmada H₀ bölgesinde değişiklik gözlemlenmemiştir. *Ab initio* Hartree-Fock (HF) ve yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT) ile yapılan teorik çalışmalar sonucunda 2b \rightleftharpoons 3b dengesi için pK_a değerleri sırasıyla 6,59 ve 5,40 olarak bulunmuştur. DFT sonucunun deneysel sonuç ile daha uyumlu olduğu saptanmıştır. pH=7-14 bölgesinde yapılan çalışmalarda spektrumda değişiklik gözlemlenmemiştir. H₋ bölgesinde ise 4-OHC molekülünü halka açılmasına uğradığı gözlemlenmiştir. Ancak teorik çalışmalar sonucu 8,04-9,00 aralığında bir sonuç vermiştir.



Şekil 10.3 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin'in proton alma mekanizması

¹H-NMR ve ¹³C-NMR Nükleer Manyetik Rezonans Çalışmaları :

DeneySEL ölçümler ve bilgisayar hesaplamaları ile bulunan fiziksel ve kimyasal parametreler kullanılarak elde edilen yapı-etki ilişkilerinin aydınlatılmasına ilişkin çalışmalarda ayrıca, teorik ve deneysel NMR (Nükleer Manyetik Rezonans)'dan yararlanılmıştır. *N*-(2-oksokrom-3-yl)asetamid ve 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin moleküllerinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları deneysel (Pouchert,etal.,1993) ve teorik olarak incelenmiştir.

Çalışmanın teorik bölümünde 3-asetamidokumarin (3-AC), 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin (4-OHC) moleküllerine; geometri optimizasyonu yapılarak, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kaymaları hesaplanmıştır ve moleküllerin yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

3-AC molekülünün geometrisi GaussView 3.0 programında çizilerek GAUSSIAN 03W paket programında giriş verisi olarak kullanılmıştır. Bu program kullanılarak molekülün kararlı haldeki (en düşük enerji düzeyindeki) geometrik optimizasyonu yapılmıştır. 3-Asetamidokumarin molekülü için, ground-state (temel-hal) geometrisi B3LYP/6-31G(d), B3LYP /6-31G(d,p), B3LYP/6-31+G(d), B3LYP/6-311++G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p) ile HF/6-31G(d), HF/6-31G(d,p), HF/6-31+G(d), HF/6-311++G(d,p), HF/6-311+G(d,p) metot ve temel setleri kullanılarak optimize edilmiştir. Optimizasyon işleminden sonra, bu duruma ait molekülün yapısına GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals-atomik orbitalleri içeren gauge yaklaşımı) modeli ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisinin B3LYP fonksiyoneli ve temel setler olarak, 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-311+G(2d,p), 6-311+G(2d,2p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311++G(2d,p) kullanılarak ^1H ve ^{13}C –NMR kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca, GIAO modeli ve Hartree-Fock teorisi ile 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-311+G(2d,p), 6-311+G(2d,2p), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311++G(2d,p) temel setleri kullanılarak ^1H ve ^{13}C –NMR kimyasal kayma değerleri bulunarak, deneysel NMR sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. 3-Asetamidokumarin molekülüne ait elde edilen teorik verilerle deneysel sonuçlar Çizelge 9.1.’ de verilmiştir. 3-AC molekülü için ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d), HF/6-311+G(2d,p)//HF/6-31G(d) modelleri kullanılarak hesaplanan ve deneysel korelasyon grafikleri ile ^{13}C kimyasal kaymalarına ait B3LYP/6-311++G(2d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) ile HF//6-31G(d,p)//HF/6-31G(d,p) modelleri kullanılarak bulunan teorik verilerle deneysel ^{13}C kimyasal kaymalarının korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 9.3, Şekil 9.4, Şekil 9.5 ve Şekil 9.6’da verilmiştir.

Çalışmada kullanılan diğer molekül olan 4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kumarin molekülünün (Şekil 7.18, Şekil 7.19) kararlı haldeki (en düşük enerji düzeyindeki) geometrik optimizasyonu yapıldıktan sonra, bu haldeki ground-state(temel-hal) geometrisi, B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31+G(d), B3LYP6-311+G(d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) ile HF/6-31G(d), HF/6-31+G(d), HF/6-311+G(d,p), HF/6-31+G(d,p) metot ve temel setleri kullanılarak optimize edilmiştir. Optimizasyon işleminden sonra, bu duruma ait molekül

yapısına GIAO (Gauge Including Atomic Orbitals-atomik orbitalleri içeren gauge yaklaşımı) modeli ve Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisinin B3LYP fonksiyoneli ve temel setler olarak, 6-31G(d), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311+G(2d,p), 6-311+G(d,p), 6-31+G(2d,2p), 6-31++G(d,p), 6-311++G(2d,p) kullanılmış olup Hartree-Fock teorisi ile yine aynı temel setler uygulanmıştır. 4-OHC molekülü için ^1H -NMR kimyasal kaymalarına ait B3LYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d), HF/6-31+G(d,p)//HF/6-31+G(d,p) modelleri kullanılarak hesaplanan ve deneysel korelasyon grafikleri ile ^{13}C kimyasal kaymalarına ait B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) ile HF//6-31+G(2d,2p)//HF/6-311+G(d,p) modelleri kullanılarak bulunan teorik verilerle deneysel ^{13}C kimyasal kaymalarının korelasyon grafikleri sırasıyla Şekil 9.7, Şekil 9.8, Şekil 9.9 ve Şekil 9.10'da verilmiştir.

Birçok heterohalkalı bileşik, doğal ürünlerin yapısında yer alır ve endüstride, teknoloji ve biyolojik süreçlerde çok önemli işlevlere sahiptir. Heterohalkalı bileşiklerin yapıları, sentezleri ve özellikleri hakkında temel bilgi sağlamak, bu bileşiklerin işlevlerinin anlaşılmasına yardımcı olur ve bu yapılarla ilişkili metaryel ve ilaç tasarımlarının gerçekleştirilmesine olanak sağlar.

Kimyasal araştırmalarda bilgisayar kullanılarak yapılan kimyasal hesaplamalar, sağlık, genetik, tarım, endüstri ve teknoloji kullanım alanları nedeniyle büyük öneme sahip birçok yeni molekülün gelişim sürecini hızlandırması ve kaynak sağlaması açısından önemlidir. Deneysel yöntemlerle elde edilebilmesi çok güç olan bir çok yapının oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, yük yoğunlukları, bağ uzunlukları, elektron yoğunlukları, spektral verileri hesaplama yöntemleriyle çok kısa sürelerde bulunabilir. Dahası bu yöntemlerin sonuçları bazı durumlarda deneysel yöntemlerden daha güvenilir olmaktadır. Teorik yöntemler kullanılarak yapılan hesaplamalar üzerine birçok çalışma, bu hesaplamalardan elde edilen sonuçların fiziksel, organik, analitik ve biyokimya alanlarında yapı ve aktivite gelişimi için başvurulabilir olduğunu göstermiştir. Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin bir çok özellikleri deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Hatta bu hesaplamalar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşikler için kolayca

uygulanabilmekte ve istenen sonuçlar alınabilmektedir. Bir tek deneyle, moleküler yapı, oluşum ısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi bir çok bilgiyi verebilecek bir yöntem yoktur.

Bilgisayarla yapılan teorik hesaplamalarda istenilen sonuçları almak oldukça kolaydır. Fakat hiçbir zaman teorik hesaplama deneysel hesaplamaların yerini alamaz. Zira önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her araştırmacı için gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veri olacaktır. Teorik veri her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamalı olarak kullanılmaktadır. İki sonuç yorumlanarak deneysel çalışmaların ve bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Abraham, R. J. and Loftus, P., 1981, Proton and Carbon-13 NMR spectroscopy, Heyden and Sons, New York.

Albert, A. and Serjeant, 1971, The Determination of Ionization Constants, Chapman and Hall Ltd., London.

Arrhenius, S., 1889, On the reaction velocity of the inversion of cane sugar by acids, J. Chemistryphysic, 4, 226.

Atkins, P.W. and Friedman, R.S., 1997, Molecular Quantum Mechanics, Third Edition, Oxford University Press, Malta.

Becke, A. D., 1988, Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic-Behavior, Physical Review A, 38, 3098-3100.

Bloch, S.C., 1997, Classical and Quantum Harmonic Oscillators, John Wiley and sons, inc, New york.

Bloch, F., 1946, Phys. Rev., 70, 474.

Bowden K., 1966, Chem. Rev., 66, 199.

Brønsted, J.N., 1923, The Conception of Acids and Bases. Rec. Trav. Chim. Pay-Bas 42, 718–728.

Brown, H. C., Daniel, O. H. Mc., Hafliger, O., 1985, Determination of Organic Structure by Physical Methods, Vol. 1, Academic Press, New York .

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Bultink, I. E. M., Lems, W. F., Kostnse, P. J., Dijkmans, B. A. C. and Voskyl, A. E., 2005, Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis and Rheumatism*, 52, 2044-2050.
- Bush, T. E. and Scott, G. W., 1981, Fluorescence of Distyrylbenzenes, *Journal of Physical Chemistry*, 85, 144-146.
- Chilton, J., Stenlake, J. B., 1962, *Pharma, J.*, 14, 367.
- Christie, R. M., 2001, *Colour Chemistry*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
- Cookson, R. F., 1974, *Chem. Rev.* 74, 5.
- Cussans, N. J. and Huckerby, T. N., 1975, Carbon - ¹³ NMR Spectroscopy of Heterocyclic Compounds. II. A 20 MHz Study of Chemical Shifts and Carbon-Proton Coupling Constants for Coumarin and Some Bromocoumarins, *Tetrahedron*, 31, 2587-2590.
- de Paula, R., da Hora Machado, E. and de Miranda, A., 2004, 3-Benzoxazol-2-yl-7-(N,N-diethylamino)-chromen-2-one as a fluorescence probe for the investigation of micellar microenvironments, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 165, 109-114.
- Drome, A. E., 1987, *Modern NMR Techniques for chemistry research*, Pergamon Press.
- Duran, M., 2006, Biyolojik aktif ve ilaç öncüsü olan bazı tiyazol türevlerinin sentezi yapı- etki ilişkilerinin deneysel ve teorik incelenmesi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Erdik, E., 1998, Organik kimyada spektroskopik yöntemler, Baran Ofset.
- Ernst, L., 1976, ^{13}C NMR Spectroscopy of Polycyclic Aromatics. VI. Coumarin and Methylcoumarins, *Journal of Magnetic Resonance*, 21, 241-246.
- Foresman, J. B. and Frisch, E. M., 1996, *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, Second Edition*, Gaussian Inc., U.S.A.
- Flaming, I., Trost and eds, Pergamon Press, Oxford, 1991.
- Flood, H. and Forland, T., 1947). "The Acidic and Basic Properties of Oxides". *Acta Chem. Scand.* 1: 592. doi:10.3891/acta.chem.scand.01-0592.
- Franklin, G. and Germann, O., 1925, A General Theory of Solvent Systems *J. Am. Chem. Soc.* 47 (10): 2461–2468.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision C.02*; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Fylaktakidou, K. C., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E. and Nicolaides, D. N., 2004, Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory / antioxidant activities, *Current Pharmaceutical Design*, 10, 3813-3833.
- Gacche, R. N., Gond, D. S., Dhole, N. A. and Dawane, B. S., 2006, Coumarin Schiff-bases: As antioxidant and possibly anti-inflammatory agents, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21, 157-161.
- Gupta, R. R., Kumar, M., Gupta, V., 1999, *Heterocyclic Chemistry*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 638 p.
- Hammett, L.P., Deyrup, A. J. J.Amer., 1932, *Chem. Soc.* 54 : 2721, 4239.
- Handerson, L.J., 1908, *J. Physiol.*, 21, 173; 427.
- Hasselbalch, K.A., 1916, *Biochem. Z.* , 78, 112.
- Hartree, D.R., 1930, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, 24 (1928) 328. V.A. Fock, *Z. Phys.*, 15, 126.
- Hehre, W.J., Stewart, R.F. and Pople, J.A., 1969, *J. Chem. Phys.*, 51, 2657.
- Hirsh, J., Dalen, J. E., Anderson, D. R., Poller, L., Bussey, H., Ansell, J. and Deykin, D., 2001, Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range, *Chest*, 119, 8-21
- Hohenberg, P. Kohn, W., 1964, *Phys Rev.*, 136, 3864-71.
- Hsieh, T. J., Su, C. C., Chen, C. Y., Liou C. H. and Lu, L. H., 2005, Using experimental studies and theoretical calculations to analyze the molecular mechanism of coumarin, p-hydroxybenzoic acid, and cinnamic acid, *J. M. Structure*, 741, 193-199.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Irikura, K.K. and Frurip, D.J., 1998, Computational Thermochemistry: Prediction and Estimation of Molecular Thermodynamics (ACS Symposium Series 677), American Chemical Society, Washington, DC, 142-161.
- İkizler, A., 1988, Organik Kimyaya Giriş, Karadeniz Teknik Üniv. Basımevi, 398 s.
- Kabanov, A.V., Komarov, V.M., Yakushevich, L.V. and Teplukhin, A.V., 2004, Low-frequency intra- and intermolecular vibration modes of H-bonded nucleobases in oligonucleotide double helices and hydrated nucleotide duplex: Application of the PM3 method, Int. J. Quant. Chem., 100, 595-609.
- Karauc, D., 2005, Lüminesant Azalakton Türevleri Üzerinde Kuantum Kimyasal Çalışmalar, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 17s.
- Karelson, Mati, Lobanov, V.S., and Katritzky, Alan R., 1996, Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, Chem. Rew., 96, 1027-1043.
- Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, Cardellina JH 2nd, McMahon JB, Currens MJ, Buckheit RW Jr, Hughes SH, Cragg GM, Boyd MR., 1993, The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, *Calophyllum lanigerum*, J. of Med Chem, 16;36(8):1110.
- Katagi, T., 2005, Semi-empirical AM1 and PM3 calculations of five- and six-coordinate oxo iron (IV) porphyrin complexes, Journal of Molecular Structure (THEOCHEM), 728, 49-56.
- Katritzky, A.R. and Boulton, A.J., 1976, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press 575 p.
- Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M., 1963 Adu. Heterocycl. Chem., 1.339-340.
- Klopman, G., Evans, R. C., in semiempirical methods of electronic structure calculation, Part A. Techniques, ed. G. A. Segal (Plenum Pres, New York) p. 29.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kohn ,W, Sham, L.J., 1965, Phys. Rev., 140 A, 1133.

Kumar, S., Giri, R., Mishra, S. C. and Machwe, M. K., 1995, Photophysical Characteristics of the Laser-Dye 7-Dimethylamino Cyclopenta[c]Coumarin, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 51, 1459-1467

Langreth, D. C. and Mehl, M. J., 1983, Phys. Rev., B 28, 1809.

Langreth, D. C. and Perdew, 1980, J. P. Phys. Rev., B 21, 5469.

Levene, P.A., Raymond, A. L., 1932, J. Biol. Chem., 97, 763-775.

Lewis, G. N., 1923, Valence and the Structure of Molecules, The Chemical Catalogue, Co. New York

Liptak, M. D., Gross, K. C., Seybold, P. G., Feldgus, S., Shields, G. C., 2002, Absolute pK_a determinations for substituted phenols, J. Am. Chem. Soc. 124 (22), 6421-6427.

Maeda, M., 1984, Laser Dyes. Academic Press, New York.

March, J., 1997, Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure Jerry March. – 2nd ed. – Auckland : McGraw-Hill International Book, 1328 p.

Miaskiewicz , K. and Smith, D. A., 1997, Chem. Phys. Letter., 270, 376.

Moecki, P. , 1980, Dyes Pigm. 1 (1), 3.

Morzyk-Ociepa, B., Nowak, M. J. and Michalska, D., 2004, Vibrational spectra of 1-methylthymine: matrix isolation, solid state and theoretical studies, Spectrochim. Acta, 60A, 2113-2123.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Möller, C. and Plesset, M. S., 1934, Phys. Rev., 46, 618.
- Munshi, P. and Row, T. N. G., 2005, Exploring the lower limit in hydrogen bonds: Analysis of weak C-H ... O and C-H ... π , interactions in substituted coumarins from charge density analysis, Journal of Physical Chemistry A, 109, 659-672.
- Nyquist, R. A. and Settineri, S. E., 1990, Infrared Study of Coumarin in Different Solvent Systems, Applied Spectroscopy, 44, 791-796.
- O'Reilly, R. A., 1967, Studies on Coumarin Anticoagulant Drugs - Interaction of Human Plasma Albumin and Warfarin Sodium, Journal of Clinical Investigation, 46, 829-837.
- Parashar, R.K., Sharma, R.C., Kumar, 1988, A. Ve Mohan, G., Inorg. Chim. Acta, 151, 201.
- Parr, R. G. and Yang, W., 1989, Density Functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, Oxford.
- Pasha, F. A., Srivastava, H. K. and Singh, P.P., 2005, QSAR study of estrogens with the help of PM3-based descriptors, Int. J. Quant. Chem., 104, 87.
- Patonay, T., Litkei, G., Bongar, R., Erdei, J., Cecilia, M., 1984, Pharat Pharmacology 39 , (2), 86.
- Perdew, J. P. and Wang, Y. , 1986, Phys. Rev., B 33, 8800-8822.
- Pérez-Jiménez, A. J., Sancho-García, J. C. and Pérez-Jordá, J.M., 2005, Conformational Analysis of 2,2'-bifuran: Correlated High-level Ab initio and DFT Results, J. Chem. Phys., 123, 134309.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Pouchert, C.J.; Behnke, J., 1993, (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI)
The Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FT NMR Spectra, 300-MHz $^1\text{H}/75\text{MHz } ^{13}\text{C}$.
Vol. 1-3.
- Preat, J., Jacquemin, D., Perpète, E.A., 2005, Chem. Phys. Lett., 415, 20.
- Program CS Chem3D Ultra10.0. Molecular Modeling and Analysis, Cambridge Soft .
- Purcell, E. M., Torrey, H.C. and Pound, R.V., 1946, Phys. Rev. "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid." 69 37.
- Raikar, U. S., Renuka, C. G., Nadaf, Y. F. and Mulimani, B. G., 2006, Steady-state, time-resolved fluorescence polarization behaviour and determination of dipole moments of coumarin laser dye, Journal of Molecular Structure, 787, 127-130.
- Rochester C.H., Cockerill & Lamper. , 1971, Acidity Function, Academi Press, London.
- Sanders, J. K. M. and Hunter, B. K., 1993, Modern NMR spectroscopy. A Guide for chemists 2nd ed. Oxford University Pres.
- Sawada, H., 1997, Chem. Rev. 96, 779.
- Selim, M. and Selim, M., 1969, Bull. Soc. Chim France. 3, 823.
- Smyth, W. F., Ramachandran, V. N., Hack, C. J., Joyce, C. and O'Kane, E., 2006, A study of the analytical behaviour of selected synthetic and naturally occurring coumarins using liquid chromatography, ion trap mass spectrometry, gas chromatography and polarography and the construction of an appropriate database for coumarin characterisation, Analytica Chimica Acta, 564, 201-210.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Solomons, T. W. G. and Fryhle, C. B., 2000, Organic chemistry seventh edition, John Willwy & Sons, 366-401.
- Spath, E. and Pailer, M., 1936, Synthese des Xanthotoxins (XVII. Mitteil. über natürliche Cumarine). Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 69B, 767-770.
- Spath, E. and Keszler, F., 1937, Zur Konstitution des Ammoresinols (XXXIII. Mitteil. über natürliche Cumarine), Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 70B, 1679-1680.
- Spath, E., Wessely, F. and Kubiczek, G., 1937, Synthese des Bergaptens (XXIV. Mitteil. über natürliche Cumarine). Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 70B, 478-479.
- Szabo, A. and Ostlund, N. S., 1989, Modern Quantum Chemistry, McGraw-Hill, New York.
- Teller, J., Dehne, H., Zimmerman, T., Fischer, G. W., Olk, B., 1990, Substituierte 2-amino-thiazole aus- thiocynato-acetophenonen und dialkylaminen, J. F. Prakt. Chemie. 332, 4, 453-460.
- Traven, F. V. , Negrebesy, V. V. , Vorobjeva, H. L., Carberry, A. E. , 1997, J. of Chem., 75 (4), 377.
- Tunalı, N. K., ve Özkar, S., 1993, Anorganik Kimya, Gazi Üniversitesi Yayınları, 579s.
- Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, Palme Yayınları, 706 s.
- Uesugi, Y., Mizuno, M., Shimojima, A. and Takahashi, H., 1997, Transient resonance Raman and ab initio MO calculation studies of the structures and vibrational assignments of the T₁ state and the anion radical of coumarin and its isotopically substituted analogues, Journal of Physical Chemistry A, 101, 268-274.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Umar, Y., Jimoh, T. and Morsy, M. A., 2005, J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 725, 157.

Usanovich, M., Dulova, V, 1946, Zh.Obshch.Khim., 16.

van Zee, L., Skillman, E. D. and Haynes, M. P., 2006 , Oxygen and Nitrogen in [Leo A](#) and GR 8, Astrophys. J., 637, 269-282.

Yates ve Stevens J.B., 1965, Canad. J. Chem., 43, 529.

Yoshida, H., Harada, T. and Matsuura, H., 1997, Infrared spectroscopic evidence for an attractive intramolecular 1,5-CH \cdots O interaction in 1-methoxy-2-(methylthio)ethane, J. Mol. Struct., 413, 217

Zor, L., 1988, Temel Organik Kimya, Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları, 425 s.

Zhao, H., Neamati, N., Hong, H., Mazumder, A., Wang, S. M., Sunder, S., Milne, G. W. A., Pommier, Y. and Burke, T. R., 1997, Coumarin-based inhibitors of HIV integrase, Journal of Medicinal Chemistry, 40, 242-249.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Adapazarı/Sakarya'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Sakarya'da tamamladı. 2002 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünü, Bölüm ikincisi olarak bitirdi. 2002 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2005 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Genel Fizik dalında yüksek lisansını bitirdi. Aynı yıl doktora eğitimine başladı.