

BAZI İMİDAZOL TÜREVLERİNİN  
ASİTLİK SABİTLERİNİN TEORİK OLARAK  
İNCELENMESİ

Arzu DURAK

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI  
2005

THEORETICAL INVESTIGATIONS ON  
ACIDITY CONSTANTS  
OF SOME IMIDAZOLE DERIVATIVES

Arzu DURAK

MASTER SCIENCE THESIS  
CHEMISTRY DEPARTMENT  
2005

**BAZI İMİDAZOL TÜREVLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN  
TEORİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Arzu DURAK**

**Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**Danışman: Prof. Dr. Cemil Öğretir**

**Haziran-2005**

Arzu DURAK'IN YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı "BAZI İMİDAZOL TÜREVLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN TEORİK OLARAK İNCELENMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye: Prof. Dr. Cemil Öğretir

Üye: Yrd.Doç. Dr. Erol Açıklalp

Üye: Yrd. Doç.Dr. Halil Berber

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun.....12.07.2005.....  
gün ...2005-9/4.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Abdurrahman KARAMANCIOĞLU

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Bu çalışmada, bazı imidazol türevlerinin termodinamik özellikleri PM3, AM1, MNDO ve MINDO/3 semiempirik yöntemleri ile teorik olarak hesaplanmıştır. Teorik olarak hesaplanan veriler ile deneysel veriler arasındaki uyum değerlendirilmiştir.

Sıvı fazda oluşum ısısı ( $\Delta H_f$ ), entalpi değişimleri ( $\Delta H$ ) ve entropi değişim değerleri ( $\Delta S$ ) kullanılarak, Gibbs serbest enerji değişim değerleri ( $\Delta G_f$  ve  $\Delta G$ ) elde edilmiş, bu değerler kullanılarak kinetik asitlik sabiti ( $pK_a$ ), termodinamik asitlik sabiti ( $pK_a$ ) değerleri teorik olarak hesaplanmıştır.

Teorik olarak bulunan kinetik asitlik sabiti, ( $pK_a$ ), termodinamik asitlik sabiti, ( $pK_a$ ) ile deneysel değerleri karşılaştırılmış ve imidazol türevlerine süstitüent etkileri incelenmiştir ve literatür değerleriyle uyumu tartışılmıştır.

Yapılan hesaplamalar sonucu, termodinamik asitlik sabiti, ( $pK_a$ ) değerleri ile deneysel değerler arasındaki uyumun kinetik asitlik sabiti, ( $pK_a$ ) ile deneysel değerler arasındaki uyumdan daha iyi olduğu görüldü.

## SUMMARY

In this study, thermodynamic properties of some imidazoles derivatives were calculated theoretically by using PM3, AM1, MNDO and MINDO/3 semiempirical methods. The parallelism of the theoretical and experimental results were discussed.

Gibbs free energy change ( $\Delta G_f$ ), ( $\Delta G$ ) and the kinetic acidity constants, ( $pK_a$ ), the thermodynamic acidity constants, ( $pK_a$ ) were calculated in aqueous phase by using the heat of formation ( $\Delta H_f$ ), enthalpy ( $\Delta H$ ) and the entropy change ( $\Delta S$ ) values.

Theoretically calculated kinetic acidity constants, ( $pK_a$ ), the thermodynamic acidity constants, ( $pK_a$ ) and experimental acidity constants, ( $pK_a$ ) values were compared and the substituent effect on the acidity of imidazoles derivatives were examined. The parallelism of the calculated and experimental results were discussed.

Theoretical calculations show that, The correlation between thermodynamic acidity constants, ( $pK_a$ ) and experimental values is better than the correlation between kinetic acidity constants, ( $pK_a$ ) and experimental values was observed.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, bu tez çalışması boyunca bilgisi ve emeğiyle beni yönlendiren ve her konuda destek veren danışman hocam Sayın Prof.Dr. Cemil ÖĞRETİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince bana sorunların aşılmasında yol gösterip, yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Yrd.Doç. Dr. Halil BERBER'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarına verdikleri katkılardan ve yardımlardan dolayı hocam Sayın Yrd.Doç.Dr Selma YARLIGAN ve Sayın Arş.Gör. Taner ASLAN'a teşekkür ederim.

Tezimi yazma aşamasının her anında ilgisiyle, desteğiyle hep yanımda olan, ve bana sonuna kadar inanan aileme teşekkürü borç bilirim.

Manevi destekleriyle varlıklarını hep hissettiren dostlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	i
SUMMARY .....	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	13
2.1. Asitler ve Bazlar.....	13
2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı .....	13
2.1.2. Brønsted-Lowry asit-baz tanımı .....	14
2.1.3. Lewis asit-baz tanımı .....	16
2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı .....	17
2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı .....	17
2.1.6. Molekül orbitali kuramında asit-baz tanımı .....	18
2.1.7. Asitlik dengesi .....	19
2.1.8. Asitlik ve bazlığı etkileyen yapısal etkenler .....	22
2.1.8.1 İndüktif etkiler .....	23
2.1.8.2 . Rezonans veya mezomerik etkiler.....	24
2.1.9. Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi.....	25
2.1.9.1.Hammett eşitliği .....	26
2.2 Kimyada Kullanılan Teorik Hesaplama Yöntemleri .....	29
2.2.1. Moleküler mekanik yapı yöntemi .....	30
2.2.2. Elektronik yapı yöntemi .....	30
2.2.2.1. Ab-initio yöntemler .....	31
2.2.2.2. Semiempirik (yarı deneysel) moleküler orbital yöntemleri .....	31
2.2.3. Schrödinger denklemi .....	35
2.2.4. MOPAC 7 paket programının özellikleri .....	37



**İÇİNDEKİLER (devam)****Sayfa**

3. HESAPLAMALAR VE BULGULAR .....	39
3.1. Bazı Sübstitüe İmidazol Türevlerinin Semiempirik Yöntemler ile Hesaplamaları .....	39
3.2. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerlerin Tartışılması .....	40
4. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	47
4.1. $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ .....	47
4.2. $\Delta G_f$ Hesapları .....	50
4.3. $\Delta G$ Hesapları .....	54
4.3. $pK_a$ Hesapları .....	57
4.3.1. Kinetik $pK_a$ hesapları .....	57
4.3.2. Termodinamik $pK_a$ hesapları .....	59
5. KAYNAKLAR DİZİNİ .....	77

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Bazı semiempirik moleküler orbital yöntemleri .....	32
3.1. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen termodinamik parametreler ve enerji değerleri .....	40
3.2. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen sınır orbitalleri enerji değerleri .....	44
4.1. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen nükleofillik değerleri .....	47
4.2. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen $\Delta H_f$ , $\Delta S$ ve $\Delta G_f$ değerleri.....	50
4.3. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen $\Delta H$ , $\Delta S$ ve $\Delta G$ değerleri .....	54
4.4. Semiempirik yöntemlerle sıvı fazda yapılan hesaplamalar ile elde edilen termodinamik $pK_a$ ve kinetik $pK_a$ değerleri .....	60

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. İmidazol molekülünün sentezi .....	5
1.2. İmidazol türevlerinin eldesi .....	6
1.3. İmidazol molekülünün sentezi .....	6
1.4. 1-Metil-1H imidazol molekülünün sentezi .....	7
1.5. İmidazol molekülünün halojenlenmesi .....	8
1.6. İmidazol molekülü içeren bazı yapılar .....	9
1.7. Histidin ve Histamin sentezi .....	10
1.8. Histidin ve Histamin sentezi .....	11
1.9. Benziimidazol türevlerinin elde edilme yöntemleri .....	12
1.10. Benziimidazol eldesi .....	12
2.1. Benzoik asitin iyonizasyonu .....	27
3.1. Çalışılan 1-Metil-1H imidazol türevleri için protonlanma şeması .....	39
3.2. Yapılan çalışmada kullanılan bazı sübstitüe imidazol türevleri .....	40
4.1. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin PM3 metodu ile hesaplanan kinetik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	62
4.2a. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin AM1 metodu ile hesaplanan kinetik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	62
4.2b. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 5'inci molekül dışındaki diğer moleküllerin AM1 metodu ile hesaplanan kinetik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	63
4.3. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin MNDO metodu ile hesaplanan kinetik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	63

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.4. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin MINDO/3 metodu ile hesaplanan kinetik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	64
4.5. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin PM3 metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	64
4.6. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin AM1 metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	65
4.7a. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin MNDO metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	65
4.7b. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 5-10 arası 7'inci molekül dışındaki diğer moleküllerin MNDO metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	66
4.8a. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin MINDO/3 metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	66
4.8b. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 5-10 arası 9'uncu ve 10'uncu molekül dışındaki diğer moleküllerin MINDO/3 metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	67
4.8c. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 1-4 arası 3'üncü molekül dışındaki diğer moleküllerin MINDO/3 metodu ile hesaplanan termodinamik $pK_a$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	67
4.9. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda PM3 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin kinetik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	68
4.10. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda PM3 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin termodinamik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	68

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.11. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda PM3 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	69
4.12. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda AM1 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin kinetik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	69
4.13. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda AM1 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin termodinamik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	70
4.14. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda AM1 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	70
4.15. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin kinetik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	71
4.16. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin termodinamik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	71
4.17. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	72
4.18. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MINDO/3 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin kinetik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	72
4.19. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MINDO/3 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin termodinamik $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	73
4.20. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MINDO/3 yöntemi ile hesaplanan $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ değerlerinin deneysel $pK_a$ değerleri ile karşılaştırılması .....	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$K_a$	Asitlik Denge Sabiti
$pK_a$	Asitlik Sabiti
$\mu$	Dipol Moment
$\sigma$	Süstitüent Sabiti
$\rho$	Reaksiyon Sabiti
$k$	Hız Sabiti
$\delta$	Duyarlılık Sabiti
$a$	Aktiflik
$c$	Derişim
$\Delta G$	Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol)
$\Delta H_f$	Oluşum Isısı (kcal/mol)
$\Delta H$	Entalpi (cal/mol)
$\Delta S$	Entropi (cal/mol.K)
$T$	Sıcaklık (K)
$\gamma$	Aktiflik Katsayısı
$R$	$1,987 \times 10^{-3}$ kcal/mol. K

### Kısaltmalar

AM1	Austin Model 1
PM3	MNDO Yönteminin Üçüncü Parametrizasyonu
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Diferansiyel Örtüşmenin Değiştirilerek İhmali)
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap (Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap (Diferansiyel Örtüşmenin Kısmen İhmali)

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)**

NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Diferansiyel Örtüşmenin İhmali)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En Yüksek Dolu Moleküler Orbital)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Boş Moleküler Orbital)
MOPAC	General-Purpose Semi-Empirical Molecular Orbital Package
SCF	Self-Consistent Field

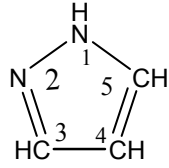
## 1.GİRİŞ

Heterosiklik moleküllerin önemi doğada yaygın olarak bulunmaları ve yaşamda çok çeşitli yerlerde kullanılmalarıdır. Heterosiklik bileşikler, organik bileşiklerin en büyük sınıfını oluştururlar. Doğal bileşikler ve ilaçların çoğu, heterosiklik halkalar içerirler (Hart, et al., 1998). Tabiatta bulunan bileşikler arasında, bilhassa ilaç olarak kullanılan, kalevi reaksiyonlu ve bitkilerden elde edilen bazı zehirli maddeler, yani alkaloidler heterosiklik halka sistemlerine sahiptirler. Ayrıca kanın kırmızı renkli maddesiyle, yapraklara yeşil rengi veren maddenin yapısında da heterosiklik halka sistemleri vardır (Breusch, 1960). Ayrıca boya sanayinde kullanılmaları, birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır. Karbonhidratlar, nükleik asitler, peptidler ve proteinler heterosiklik moleküllere örnek gösterilebilir. Diğer heteroatomları içeren moleküller arasında fotoğrafçılıkta kullanılan bazı moleküller, terpenler ve steroidler sayılabilir. Yaşamda bu kadar yaygın bir şekilde karşılaşılan bu moleküllerin detaylı bir şekilde kimyasal incelenmesi doğaldır. Bu incelemeler sentez nedeni ile olabildiği gibi olası biyolojik etkinlikleri ve kullanılabilceği yerlerin saptanması içinde yapılmaktadır. Yine bu incelemeler deneysel olabildiği gibi özellikle 1930' lu yıllardan sonra teorik çalışmalara başlanmış ve bilgisayar teknolojisine paralel olarak geliştirilen paket programlar ile başarılı çalışmalar yapılmıştır.

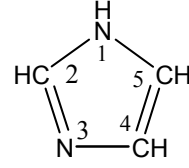
Heterosiklik bileşikler, halkalarında yalnız karbon atomlarını değil bunların yanında N, S ve O gibi diğer yabancı atomları da ihtiva ederler; böyle atomlara hetero atomlar ismi verilir (Breusch, 1960). Halkasında karbon atomu dışında oksijen, azot ve kükürt gibi heteroatomlar içeren bileşiklere heterosiklik bileşikler denir. Heterosiklik bileşikler de, karbosiklik bileşikler gibi aromatik veya alifatik olabilir. Örneğin, piridin bir aromatik, piperidin ise alifatik heterosiklik bileşiktir (Oskay, 1975). Heterohalkalı bileşiklerin türevlerinden özellikle azot atomu içeren moleküllerin farmasötik, biyolojik ve medikal kullanımları yanında teknolojik kullanımları da çok yaygındır.



Bu bileşiklerden halkada iki Azot ihtiva eden beşli halkalar Diazol halkalarıdır. Azot atomlarının halkadaki durumlarına göre iki izomer dizeol ayrırtdılır. Bunlar 1,2-Diazol veya Pirazol ve 1,3-Diazol veya imidazol'dür. Atomların numaralanmaları şöyledir:



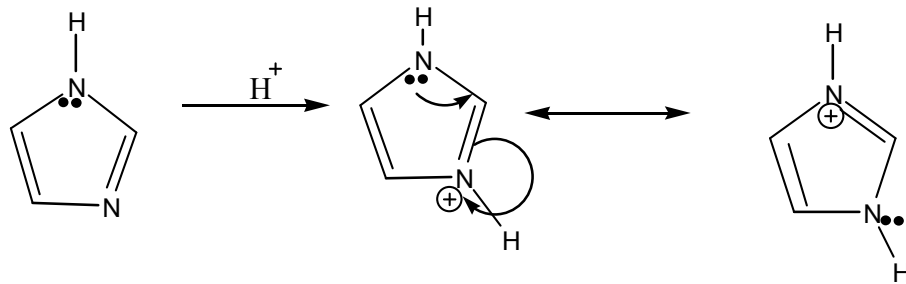
1,2-Diazol  
(Pirazol)



1,3-Diazol  
(imidazol)

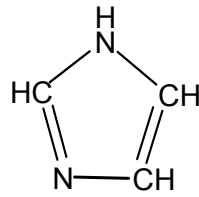
Pirazol'de karbon atomlarındaki ve 1 numaralı azot atomundaki elektronik durum piroldekinin tamamen aynıdır. 2 numaralı azot atomunda ise, birisi iki, diğeri ikisi tek elektron taşıyan üç tane  $sp^2$  hibrid orbitali teşekkül etmiştir. Bu atomun  $2p_z$  elektronu ise molekülün  $\pi$  bulutuna katılmıştır. İmidazolde ise aynı şey, 3 numaralı azot atomu için söz konusudur (Ün, 1977).

İmidazol pirazolün izomeridir. Fakat ondan farklı olarak iki azot atomu arasında bir karbon atomu vardır. Pirazolün aksine olarak imidazol halka sistemi bazı tabii bileşiklerin yapısına katılır (Breusch, 1960). İmidazol, aşağıdaki sınır formüllerinden görüleceği gibi pirole zıt olarak daha kuvvetli bir bazdır. Pirazol, hidrojen bağı nedeniyle çok zayıf bir bazdır (Oskay, 1975).

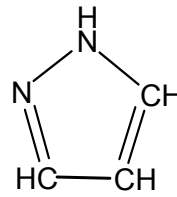


İmidazolün izomeri olan pirazolün stabil bir bileşik olup, suda çözünür. Pirool ise k.n 131° olan bir bileşiktir (Ün, 1977). Pirool, tek azot atomu içeren beşli bir halka olup üzerinde çok çalışmalar yapılmış olan bir moleküldür (Jones and Bean, 1977; Jones, 1972 and Katritzky, 1985). Biyolojik aktifliği olan ve pirol halkası içeren moleküllerin sentezlenmesi özellikle son yıllarda oldukça önem kazanmıştır (Marks, 1969; Tedder, Nechvatal, Murray and Cornduff, 1972; Öğretir, Kanışkan, Jones and Demirayak, 1990). İmidazol, pirolün 3- konumundaki “=CH-”ın “=N-” ile yer değiştirmiş halidir. İmidazol türevlerinin tıpta ve canlıların organizmasında yer aldığı saptandıktan sonra bu maddeler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

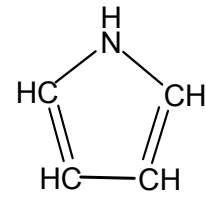
Aşağıda imidazol,pirazol ve pirol’ün yapıları gösterilmiştir (Ün, 1977; Tüzün 1996).



imidazol



pirazol



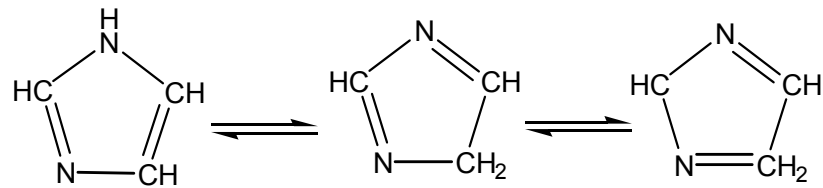
pirol

E.n. 90°  
K.n. 256°  
 $\mu = 5,6 \text{ D}$

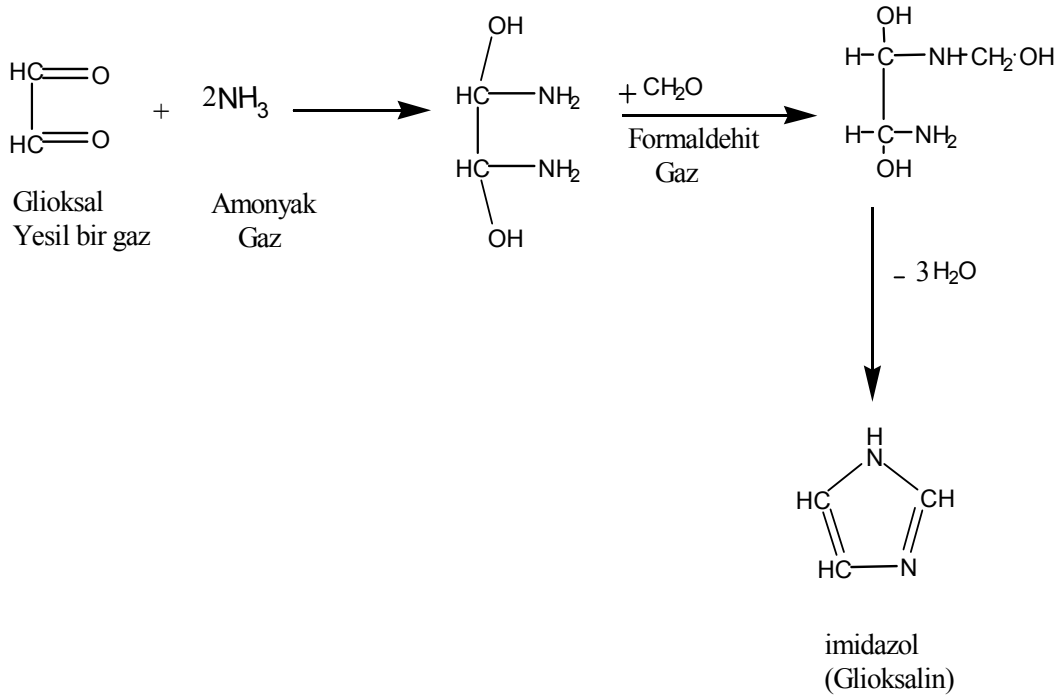
İmidazol renksiz ve kokusuz katı bir bileşiktir. Kaynama noktası beklenenden daha yüksektir. Dipol momentide diğer azollerinkinden oldukça yüksektir. Bunun nedeni, rezonans katkı formüllerinde etkin yük ayrımının bulunmasıdır. Aynı nedenle N-H protonu gevşektir ve moleküller arasında güçlü hidrojen bağları meydana gelir. Suda ve organik çözücülerde çözünür.

İmidazol mono bazik bir bileşiktir. Kuvvetli asitler ile N-3 (=N-) azotundan protonlanır ve  $pK_a$  değeri 6.95'tir (Katritzky, 1985). N-1 (-NH-) ise pirole benzer bir davranış gösterir ve  $pK_a$  değeri 14.4'tür (Catalan, Abboud and Elguero, 1987). İmidazol ve imidazol türevleri proton alma ve proton verme davranışlarının her ikisini de gösterir. Kuvvetli asitler varlığında N-3 'ten protonlanır, kuvvetli bazlar varlığında ise N-1 azotundan deproton olur. İmidazol türevlerinin, proton alma ve proton verme davranışları bağlı olan süstitüente ve imidazolün bulunduğu moleküle göre değişiklik gösterir. Ayrıca imidazolün bazıları diğer azollerden (oksazol, tiyazol) daha çoktur. Bunun başlıca nedenleri: 1) Rezonansta, yük ayrımının belirgin olması, 2) Dinamik proton aktarımı nedeniyle 1- ve 3- azotlarının eşdeğer olması ve 3) Proton bağlandıktan sonra molekülün simetrik, dolayısıyla daha kararlı olmasıdır.

İmidazol için aşağıdaki tautomer şekiller mümkündür.

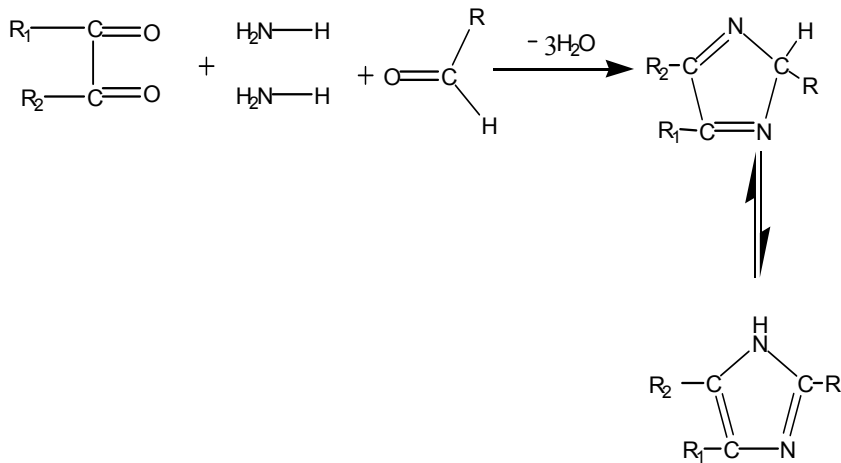


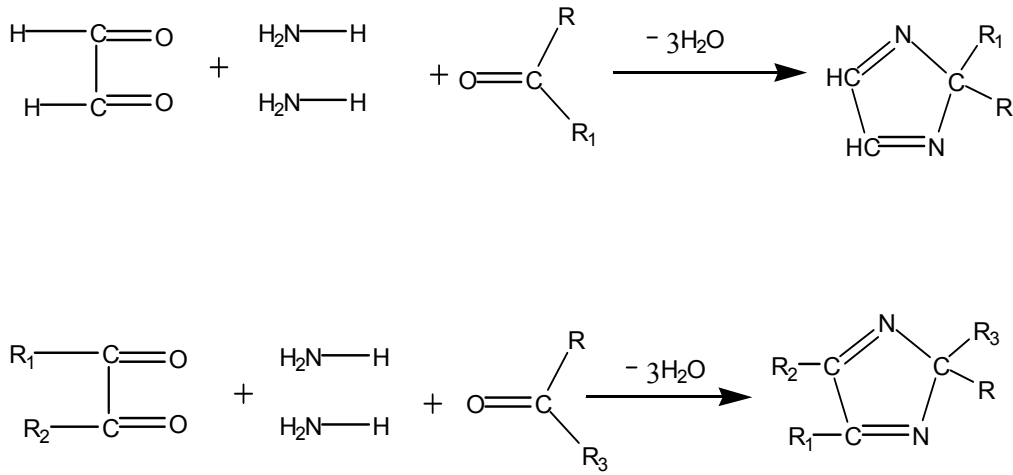
İmidazol, ilk kez 1858 yılında glioksal, formaldehid ve amonyaktan elde edilmiş ve glioksalin olarak adlandırılmıştır. Bu adlandırma daha sonraki yıllarda terkedilmiş ve imidazol (yada iminazol) adı kullanılmaya başlanmıştır. Reaksiyonun mekanizmasında 2 amonyak molekülü "glioksal"ın aldehit gruplarına katılır, sonra  $-NH_2$ 'lerden birine formaldehit katılır, oluşan molekülden 3 mol su molekülü ayrılarak imidazol meydana gelir. Bu sade bir yöntemdir, ancak çok miktarda yan ürün oluştuğu için verim düşüktür (Tüzün, 1996).



Şekil 1.1. İmidazol molekülünün sentezi

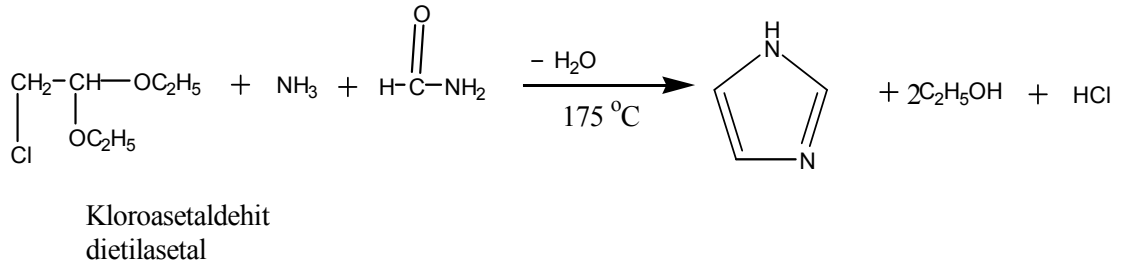
Bu reaksiyonda glioksal yerine, bunun disübstitüe türevlerinin ve formaldehit yerinde bir başka aldehidin kullanılması ile çeşitli imidazol türevleri elde edilebilir. Yani  $\alpha$ -dikarbonil bileşiklerinin amonyak ve bir aldehid ile muamelesi, imidazol türevlerinin elde edilmeleri için genel metodur. Bu sentezlerde yukarıdaki tautomerik formüllerden türeyen çeşitli bileşikler elde edilebilirler (Ün, 1977).





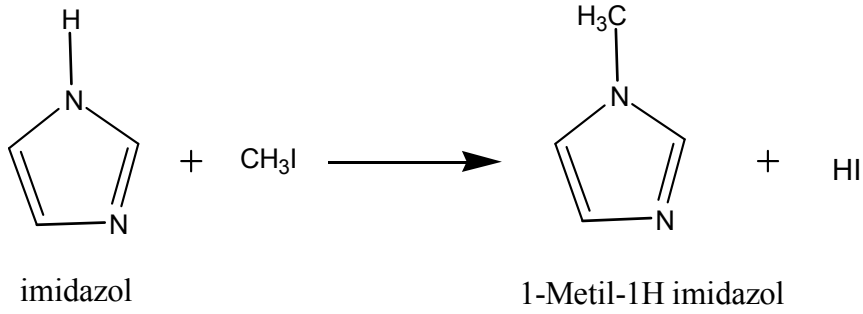
Şekil 1.2. İmidazol türevlerinin eldesi

İmidazol'ün yüksek verimle sentezinde kullanılan bir yöntem kloroasetaldehit dietilasetal'in,  $\text{NH}_3$  ve formamid ile ısıtılmasıdır.



Şekil 1.3. İmidazol molekülünün sentezi

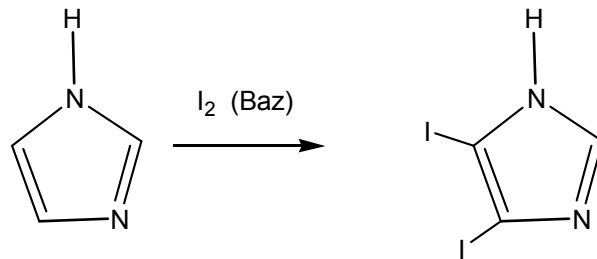
İmidazol baziktir, fakat asetil klorür ve aset anhidridi buna etki etmezler. Metil iyodür ise, alkali ortamda 1-metilimidazol verir ki, bu bileşik  $199^\circ\text{C}$ 'de kaynar (Ün, 1977).

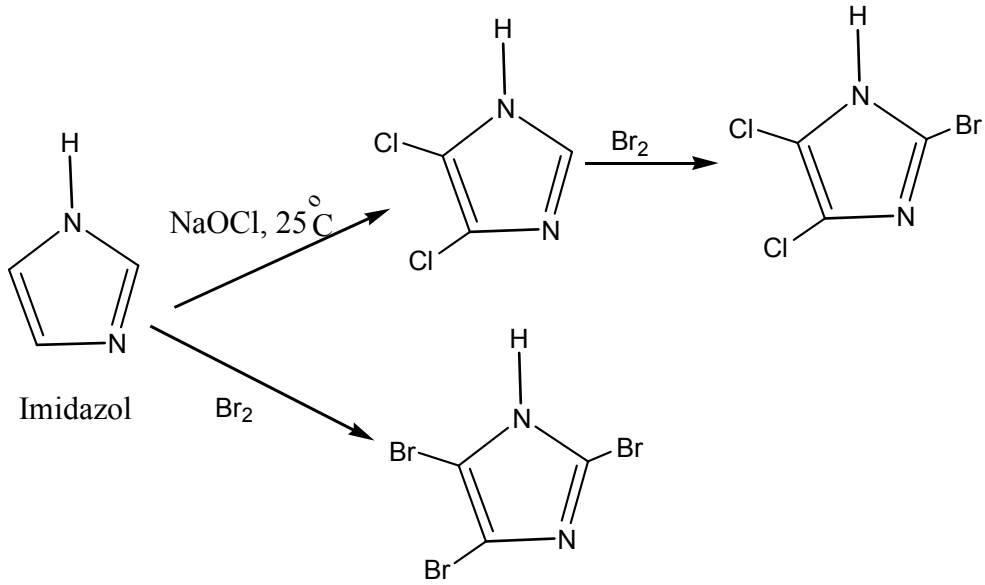


Şekil 1.4. 1-Metil-1H imidazol molekülünün sentezi

İmidazol amfoter özelliğe sahiptir. Aynı zamanda aromatiktir. İmidazol halkası aromatik yerdeğiştirmelere pirolden daha az ama piridinden daha çok yatkındır. İmidazolün aromatik özellikleri 3 nolu azotun bazikliği nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Nitrolama ve sülfolama tepkimeleri gibi kuvvetli asidik ortamlarda halka protonlanır. Bu yüzden, elektrofilik yerdeğiştirme zorlaşır. Nötral ve zayıf asitli ortamlarda yerdeğiştirmeler daha kolay olur. Örneğin imidazolün bromlanması ve iyotlanması monosüstitüe ürün yerine 2,4,5-trihaloimidazol verir (Fessenden, Logue and Fessenden, 2001)

İmidazol, nötral veya bazik ortamlarda kolay halojenlenir. 4- ve 5- yerlerine Cl, Br veya I girebilir. Asitli ortamlarda halojenlenmesi güçtür. Çünkü imidazolium katyonu ve buna bağlı olarak molekül simetrisi oluşacağı için halka aşırı derecede deaktive olur (Tüzün, 1996).

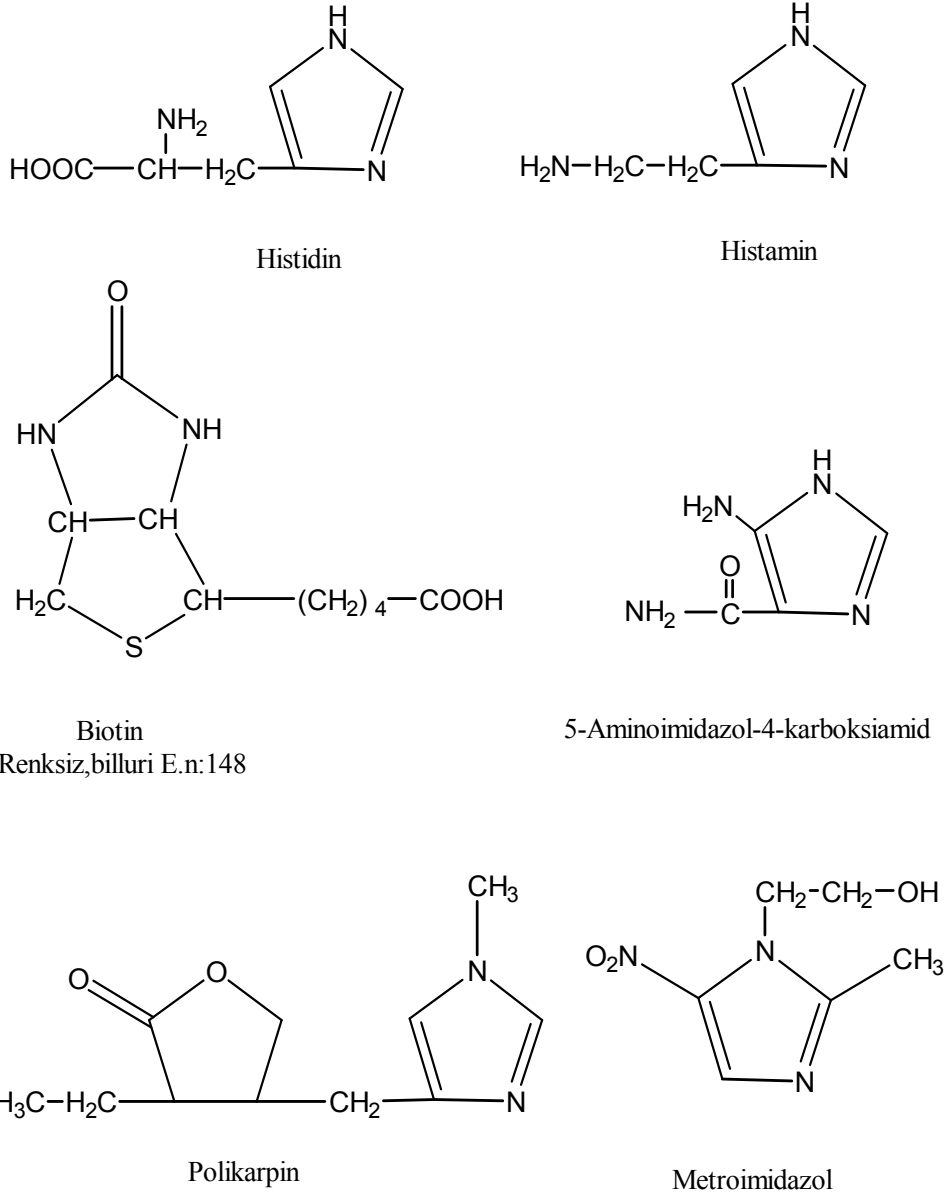




Şekil 1.5. İmidazol molekülünün halojenlenmesi

İmidazol çok iyi bir tepkendir. Kolayca alkillenir ve açillenir. Bu tepkimelerde iki halka azotu eşdeğerdir. Örneğin, 4- ve 5- metilimidazol aynı bileşiktir ve çoğu kez 4(5)-metilimidazol diye adlandırılır (Fessenden, Logue and Fessenden, 2001). İmidazol kalevi bir reaksiyon gösterir ve asitlerle billuri tuzlar verir (Breusch, 1971). İmidazol (ve diğer azoller de) güçlü asitlerle kararlı tuzlar oluştururlar (Tüzün, 1996).

Bazı imidazol türevlerinin canlı organizmaların yapısında oldukça önemli rolleri vardır. Temel amino asit olan histidin ve ilgili bileşikler, B<sub>12</sub> vitamini, 5-aminoimidazol-4-karboksamid ve polikarpın alkaloidleri bu tür maddelere birkaç örnektir (Ün, 1977; İkizler, 1985). Ayrıca mayalarda bir nevi vitamin rolü oynayan biotin, imidazol halkası ihtiva eder. Oksalik asit di-klorürü ile üreden elde edilen parabanik asit ve bunun elektrolitik indirgenme ürünü olan hidantoin de imidazol türevleridir (Breusch, 1960). Aşağıda imidazol molekülü içeren moleküllerin yapıları gösterilmiştir:



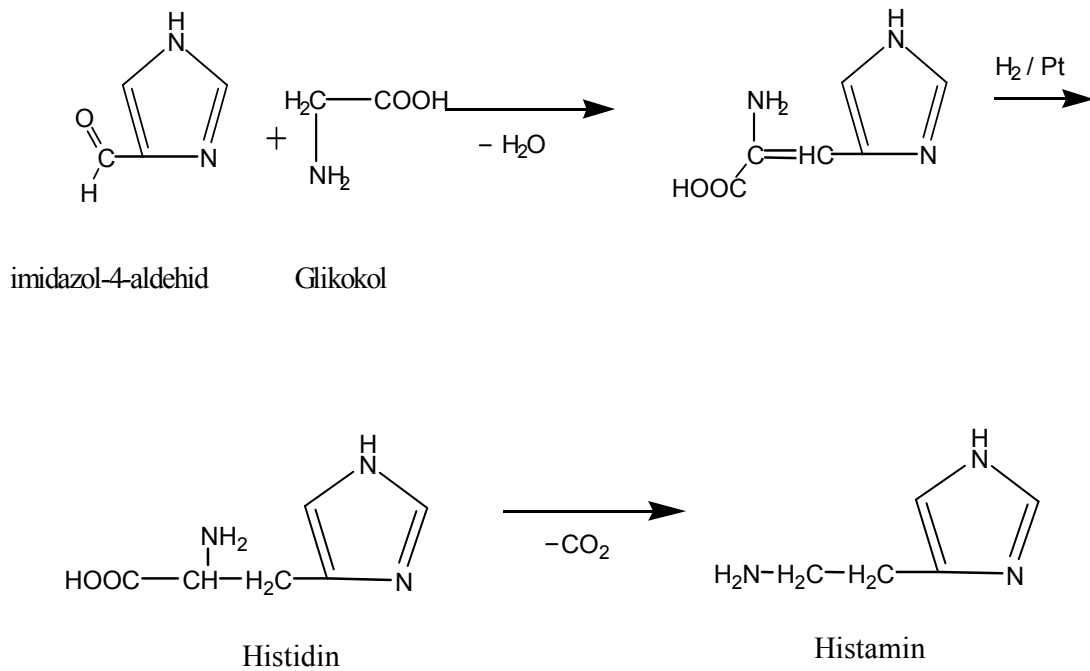
Şekil 1.6. İmidazol molekülü içeren bazı yapılar

İmidazol çekirdeği bir çok biyolojik aktif maddenin yapısında bulunur. Polikarpin önemli bir imidazol alkaloididir ve parasempatik sistem uyarıcısı olarak geniş çapta incelenmiştir (Pellertier, 1970). Bazı imidazol türleri tıpta damar genişletici, damar daraltıcı ve antihistaminik olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bir çok sayıdaki imidazol ise kemoterapide kullanılmaktadır (Acheson,1976). Metroimidazol ise yine tıpta ilaç olarak kullanılan ve mikroorganizmalara karşı etkin olan bir bileşiktir.



Önemli bir imidazol türevi, hayat için önemli bir amino asit olan Histidin, ( $\beta$ -4-İmidazolialanin)'dir. Önemli bir  $\alpha$ -amino-asittir. Histidin ile yakından ilgili bir hormon olan histamin'in ( $\beta$ -4-İmidazoliletilamin) bir çok fizyolojik etkisi vardır ve vücuttaki bütün dokularda bulunur. Hazım yolu ile alınmayıp mesela vucuda enjekte edilmesi halinde son derece zehirlidir. Bundan dolayı da, vücutta proteinlerle kombine halde bulunmuş olması gerekir. Histamin'in aşırı miktarlarının allerjiye sebep olduğuna inanılır. Buna karşı kullanılan antihistaminik ilaçlar 1941 'den beri büyük gelişme göstermişlerdir (Ün, 1977). Soğuk algınlığı ilaçları ve burun akması histamin'in etkisini azaltır (Fessenden, Logue and Fessenden, 2001).

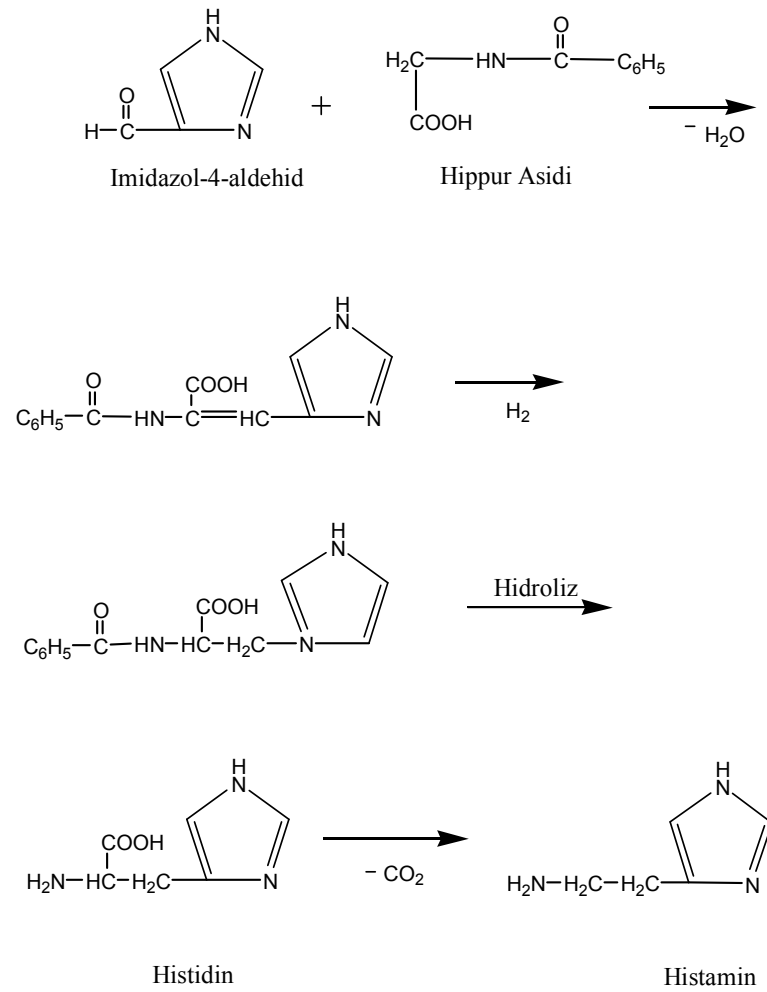
Histidin ve bundan histamin, sentetik olarak birbirine benzeyen iki yoldan ele edilmişlerdir. Birincisinde ilkel madde İmidazol-4-aldehid ve glikokol'dür.



Şekil 1.7. Histidin ve Histamin sentezi

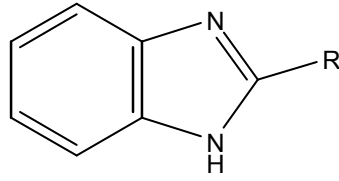
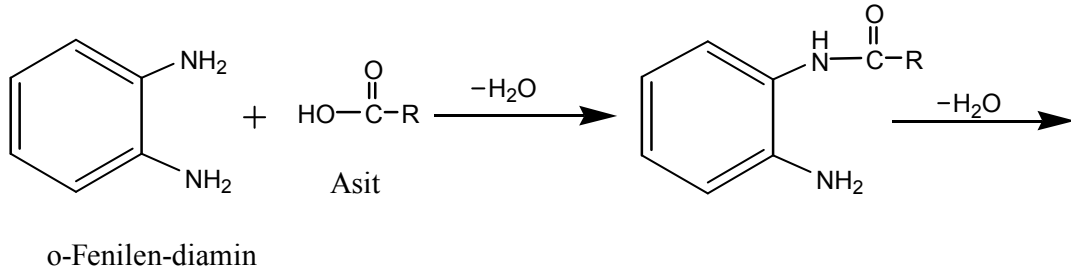
Diğer metod, Erlenmeyer Sentezi olarak bilinir ve bunda glikokol yerine hippur asidi kullanılır. Reaksiyonun son kısmı bir hidrolizi gerektirir.

Aşağıda Erlenmeyer sentezi gösterilmiştir



Şekil 1.8. Histidin ve Histamin sentezi

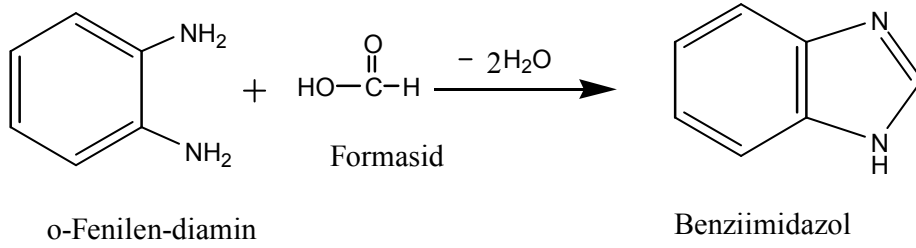
İmidazol halkası da benzen halkası ile kondense olarak bir benziimidazol sistemi teşkil eder. Benziimidazol e.n 170°C olan renksiz bir bileşiktir. Benziimidazol türevlerinin elde edilmeleri için genel metod, o-fenilen –diamin’in karboksilli asitlerle kondensasyonudur.



2-Alkil-Benziimidazol

Şekil 1.9. Benziimidazol türevlerinin elde edilme yöntemleri

Bu reaksiyonda formasid kullanılırsa, bu takdirde benziimidazolün kendisi teşekkül eder (Ün, 1977). Aromatik süstitüsyon reaksiyonları daha çok benzen halkası üzerinde olur. Nitrobenzimidazol fotoğrafçılıkta kullanılan bir bileşiktir (Tüzün, 1996).



Şekil 1.10. Benziimidazol eldesi

Önemleri nedeniyle imidazoller, benziimidazoller ve türevleri hakkında uzun yıllarda pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların en önemli bir seri çalışmasının (Öğretir ve Demirayak, 1986) sonucunda benziimidazolden benziimidazol sentezi ve çeşitli süstitüe benziimidazoller deneysel olarak incelenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

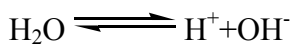
### 2.1. Asitler ve Bazlar

Asitler ve bazlar kimyanın en önemli konularından birisidir. Çünkü, meydana gelen tepkimelerden bir çoğunun ya kendisi asit-baz tepkimesidir ya da herhangi bir basamakta asit baz tepkimesi içerir. Asit-baz tepkimeleri, moleküllerin yapılarını ve etkinlikleri arasındaki ilişkiler hakkındaki önemli fikirleri denememize ve bir tepkime dengeye ulaştığında oluşacak ürün miktarını öngörebilmek için bazı termodinamik parametrelerin nasıl kullanılabileceğini görmemizde imkan sağlar. Asit-baz tepkimeleri ayrıca kimyasal tepkimelerde yer alan çözücülerin önemli rollerinin açıklanmasını da sağlar (Solomons and Fryhle, 2002).

Bilim adamları asit-baz tepkimelerine öteden beri ilgi duymuşlardır. Günümüzde de bu ilgi devam etmektedir. Bu konudaki çok çeşitli çalışma ve önerileri bir düzen içinde inceleyebilmek için, asit ve bazların bazı önemli tanımlarının incelenmesinin yararı vardır (Tunalı ve Özkar, 1993).

#### 2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı

Arrhenius'un 1883'te önerdiği asit-baz tanımı suyun iyonlaşma dengesine dayanmaktadır. Bugünkü bilgilerimizle su,



dengesine göre iyonlaşmaktadır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

$$K_{\text{su}} = [\text{H}^+] [\text{OH}^-]$$

olarak gösterilmektedir.  $K_{\text{su}}$  0 °C'de  $0,114 \times 10^{-14}$ , 60 °C'de ise  $9,55 \times 10^{-14}$  'tür. Ancak en çok kullanılan, 25 °C'deki  $1,01 \times 10^{-14}$  değeridir. Yine bugünkü bilgilerimizle

$[\text{H}^+] > [\text{OH}^-]$  ise çözelti asidik

$[\text{H}^+] < [\text{OH}^-]$  ise çözelti bazik

$[H^+] = [OH^-]$  ise çözelti nötrdür.

Arrhenius, asitleri hidrojen içeren ve çözüldüklerinde  $H^+$  iyonu verecek şekilde iyonlaşabilen maddeler, bazları da hidroksil içeren ve iyonlaştıklarında  $OH^-$  iyonu veren maddeler olarak tanımlamıştır (Tunalı ve Özkar, 1993).

Bu tanım HCl,  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$  gibi asit, NaOH,  $Ca(OH)_2$  ve  $Al(OH)_3$  gibi bazları kapsadığı halde sulu çözeltileri asit ve baz etkisi gösteren  $CO_2$  ve  $NH_3$  gibi molekülleri kapsamaz.

Arrhenius'un bu tanımı, proton içermediği halde çözeltilerinde  $H^+$  iyonu oluşturabilen asitler ile  $OH^-$  oluşturan bazları içerecek şekilde değiştirilmiştir. Böylece tanım, asitler sudaki çözeltilerinde  $H^+$  iyonu oluşturabilen maddeler, bazlarda  $OH^-$  iyonu oluşturabilen maddeler şekline getirilmiştir. Yeni tanıma göre birçok ametal oksit asit, metal oksitte baz olarak tanımlanabilmiştir (Tunalı ve Özkar, 1993).

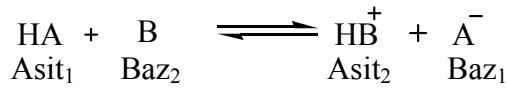
Arrhenius kavramında sadece su ve sulu çözeltide yer alan tepkimelere önem verildiğinden, bu kavram oldukça sınırlıdır. Sonraları geliştirilen asit-baz tanımları daha genel olup çok sayıda tepkimeyi kapsar ve susuz ortamda yer alan tepkimelere uygulanabilir (Mortimer, 1989).

### 2.1.2. Bronsted-Lowry asit-baz tanımı

Asitlerin ve bazların, suda verdikleri proton ve hidroksil iyonları göz önüne alınarak tanımlanması, asitlik-bazlık olayının yalnız sulu çözeltilerde tartışılmasına yol açtığı için kısıtlayıcı bir tanımdır (Erdik ve Sarıkaya, 1993)

Bronsted-Lowry'nin asit baz tanımı yalnızca sudaki çözeltiler için değil, proton içeren diğer çözücülerdeki veya gaz fazındaki tepkimeler için de geçerlidir.

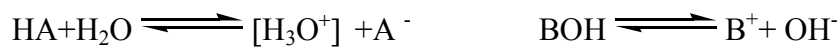
1923'te J. N. Bronsted ve T. M. Lowry birbirinden bağımsız olarak asitlerin proton veren maddeler, bazlarında proton alan maddeler olduğunu söylemişlerdir. Bu tanıma göre nötrleşme, bir asitten bir baza proton aktarımı olayıdır.



Bu denge tepkimesinde HA asidi, B ise bazı göstermektedir. Geri tepkime düşünüldüğünde HB<sup>+</sup>'nin bir asit, A<sup>-</sup>'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür. Tepkimede HA ile A<sup>-</sup> arasındaki fark yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış halinde baz denir. Böylece oluşan HA ve A<sup>-</sup> çiftine konjuge asit-baz çifti denir. Benzer şekilde B ve HB<sup>+</sup> da 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 (Tunalı ve Özkar, 1993).

Bronsted-Lowry'e göre; bir asidin kuvvetliliği kolay proton verebilme ölçüsü; bir bazın kuvvetliliği, kolay proton alabilme ölçüsü olarak ifade edilir. Bir asidin veya bir bazın kuvvetinin nicel ölçüsü asit ve bazın ayrışma sabitine bağlıdır. Ayrışma sabiti büyük olan asit ve bazlara kuvvetli, küçük olan asit ve bazlar ise zayıf olarak bilinir. Sulu çözeltilerinde tamamen iyonlarına ayrılan (HCl, HBr, HI, HNO<sub>3</sub>, HClO<sub>4</sub>) asitlere kuvvetli asit denir. Zayıf asitler, sulu çözeltilerinde iyonlarına tümüyle ayrılmayan asitlerdir. (HNO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, HCN, H<sub>2</sub>S gibi.) ( Soydan ve Saraç, 1994; Fessenden, Logue and Fessenden, 2001)



$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$K_b = \frac{[\text{B}^+][\text{OH}^-]}{[\text{BOH}]}$$

$$K_a \propto [\text{H}_3\text{O}^+] ; K_a \propto \frac{1}{[\text{HA}]}$$

$$K_b \propto [\text{OH}^-] ; K_b \propto \frac{1}{[\text{BOH}]}$$

Bir asit ne kadar fazla iyonlaşırsa, paydaki değerler o ölçüde büyüyeceğinden,  $K_a$  değeri de o ölçüde artar. Bir kuvvetli asidin  $K_a$  değeri de büyüktür.  $K_a > 10$  olan bir asit, kuvvetli asit olarak kabul edilir. (HCl için,  $K_a \approx 10^7$  dir.) Bunun aksine asetik asit gibi, tipik karboksili asitlerin  $K_a$  değerleri, 1'den çok küçüktür. ( $\text{CH}_3\text{COOH}$  için  $K_a \approx 1.75 \times 10^{-5}$ )  $\text{p}K_a$ ,  $K_a$ 'nın eksi logaritması olarak tanımlanmaktadır.  $\text{p}K_a$ , asitlik kuvvetlerinin karşılaştırılması için kullanılır.

### 2.1.3. Lewis asit-baz tanımı

G. N. Lewis 1923 yılında asitleri elektron çifti alan maddeler, bazıları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlamıştır. Bu tanım kapsam olarak Bronsted-Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit-baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Bronsted-Lowry'e 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.



Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktetini tamamlayamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti N-B kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu atomu içeren  $\text{R}_3\text{N}$  molekülü Lewis bazı, elektron alan B atomunu içeren  $\text{BF}_3$  molekülü de Lewis asitidir. Azot atomuna elektron veren anlamında donör atom, bor atomunada elektron alan anlamında akseptör atom denir.

Lewis asitlerinin üç tür olduğu söylenebilir:

1. Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asitidirler.
2. Değerlik kabuğunda elektron noksanı olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atomu içeren bileşikler Lewis asidi olarak davranır.

3. Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan  $\text{CO}_2$  ve  $\text{SO}_3$  gibi moleküller Lewis asiti olarak davranır.

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 bulunan moleküller Lewis bazı olarak davranır.
3. Metal iyonları ile koordinat kovalent bağ oluşturabilen alken ve alkinler Lewis bazı olarak davranır.

#### **2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı**

Lux 1939 yılında yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere bir asit baz tanımı önermiştir. Bu tanım daha sonra Flood tarafından 1947 yılında geliştirilmiştir. Lux-Flood tanımı olarak bilinen bu tanıma göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir. Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir. Lux-Flood asitinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşikte olabilir.

Lux-Flood tanımı, Lewis ve Bronsted-Lowry tanımları ile uyum içindedir. Lewis tanımında olduğu gibi Lux-Flood tanımında da (-) yüklü bir parçacık veren madde baz olarak nitelendirilmektedir. Bronsted-Lowry tanımında alınıp verilen (+) yüklü parçacık olduğuna göre, proton alan maddelerin baz olarak tanımlanması beklenmelidir.

Bu benzerlikten giderek asit ve baz tanımları halojenür, sülfür gibi diğer anyonların alınıp verilmesine göre de yapılabilir. Nitekim Gutmann ve arkadaşları 1952 ve 1960 yılları arasında, asitleri klorür iyonu alan maddeler, bazları da klorür iyonu veren maddeler olarak tanımlamışlardır.

#### **2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı**

1939 yılında Rus bilgini Usanovich, Lewis'in asit-baz tanımını redoks tepkimelerini de kapsayacak şekilde genişletmiştir. Lewis'e göre asit ve bazlar ortaklanmamış



elektron çiftinin alınıp verilmesi esas alınarak tanımlanmıştır. Usanovich'e göre asitler, kation veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, kation alan maddelerdir. Redoks tepkimelerindeki indirgen maddeler elektron vermeleri nedeniyle bazlara, yükseltgen maddelerde asitlere benzetilebilir (Tunalı ve Özkar, 1993).

Usanovich tuz oluşturan bütün tepkimelerin (yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri dahil) asit-baz reaksiyonları olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürer. Bu tanım yaklaşık olarak bütün tepkimeleri içermektedir ve geniş kapsamlı yaklaşımından dolayı da tenkit edilmiştir. Usanovich tanımı bugün nadir olarak kullanılmaktadır (Miessler and Tarr, 2002).

#### **2.1.6. Molekül orbitali kuramında asit-baz tanımı**

Bütün bu tanımlarda artı veya eksi yüklü taneciklerin alınıp verilmesi esas alınmıştır. Artı yükün alınmasının elektron verilmesine, artı yükün verilmesinde elektron alınmasına karşı geldiği düşünülürse, asitler elektron alan, bazlar da elektron veren maddeler olarak tanımlanabilir. Bu tanımı molekül orbitali 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.

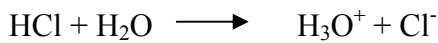
Aynı şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO'su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin  $BH_3$  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.  $NH_3$  molekülünde LUMO bağa karşı  $\sigma^*$  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. Bir maddenin HOMO'su ne kadar yüksek enerjili ise, madde o kadar kuvvetli bazdır. LUMO'su ne kadar düşük enerjili ise, madde o kadar kuvvetli bir asittir.

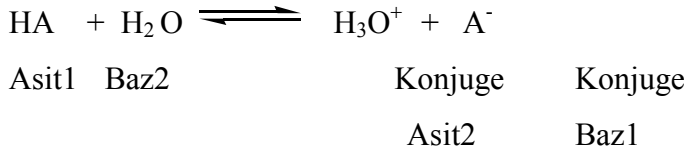
Bütün maddelerde HOMO ve LUMO enerjilerinin bulunması, onların hem asit hem de baz olarak davranabilecekleri sonucunu göstermektedir. Gerçekten de maddeler ortama ve şartlara göre asit veya baz olarak etki edebilirler. Bir madde kuvvetli asit karşısında baz olarak davrandığı halde, kuvvetli baz karşısında asit olarak davranabilir. Örneğin SnCl<sub>2</sub> molekülü Cl<sup>-</sup> iyonuna karşı asit, BH<sub>3</sub> 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<sup>3</sup> hibrit orbitali ) kullanılır. Bir molekül bir maddeye karşı aynı anda hem asit, hem de baz olarak etkiyebilir. Buna en güzel örnek karbonmonoksitin geçiş metallere bağlanmasıdır. Karbonmonoksit aynı geçiş metal atomuna hem asit hem de baz olarak bağlanmaktadır. İlkinde metale elektron verirken, ikincisinde metalden elektron almaktadır (Tunalı ve Özkar, 1993).

### 2.1.7. Asitlik dengesi

Sulu ortamda tamamen iyonlaşan asit ve bazlar için iyonlaşma dengesi yazılamaz.



Buna karşılık organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar. Dolayısıyla asitlik dengesi, oynak hidrojen içeren bileşiklerin çözücü içerisinde iyonlarına ayrışma yatkınlıkları olarak ifade edilirler. Buna göre monoproitik bir asit HA olarak ifade edilirse, bu asitin su içindeki iyonlarına ayrışmasına ilişkin denge sabiti K'<sub>a</sub> asitliğin bir ölçüsü olacaktır.

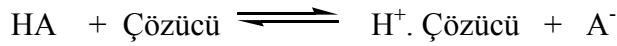


$$K_a' = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}][\text{H}_2\text{O}]}$$

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

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

Diğer taraftan organik bir asitin sudan başka bir çözücüde çözünmesi de göz önüne alınırsa, asitlik sabiti için aşağıdaki genel ifade daha uygun olacaktır.



$$K_a = \frac{[\text{H}^+ \cdot \text{Çözücü}][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

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

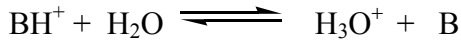
$$pK_a = -\log K_a$$

Pratik olması nedeni ile bir asitin kuvveti çoğu kez  $pK_a$  ile ifade edilir. Bir asite ilişkin  $pK_a$ 'nın sayısal değeri ne kadar küçük ise asitlik o denli fazladır. Dolayısıyla bir asit için denge şu şekilde yazılır;

Asitlik için denge,

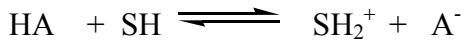


Bazın konjuge asiti için denge,



Bu iki dengeyi ortak bir şekilde yazabiliriz;

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



elde edilir.

$$K_a = \frac{a_{\text{A}^-} \cdot a_{\text{SH}_2^+}}{a_{\text{HA}}}$$

Burada a, aktiflik sabitidir ve eşiti  $c \cdot \gamma$

$c$  = Konsantrasyon,  $\gamma$  = Aktiflik sabiti

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

$$K_a = \frac{[\text{A}^-] \gamma_{\text{A}^-} \cdot a_{\text{SH}_2^+}}{[\text{HA}] \gamma_{\text{HA}}}$$

$$\frac{\gamma_{\text{A}^-}}{\gamma_{\text{HA}}} \cdot a_{\text{SH}_2^+} = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \cdot \text{Hx}$$

alınırsa, yukarıdaki denklik

$$K_a = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \cdot \text{Hx}$$

denkliği elde edilir.  $\text{Hx}$  bir asitlik fonksiyonudur.

Seyreltik çözeltilerde aktiflik sabiti bire eşit alınabilir. Eşitlik tekrar yazılırsa,

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

şekline gelir ( $SH_2^+ = H^+$  alınmıştır) Yukarıdaki eşitliğin logaritması alınarak düzenlenirse,

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

$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

eşitliği elde edilir.

Buradan  $pK_a$ 'nın çözücüye bağlı olmayıp, termodinamik bir sabit olduğu anlaşılmaktadır. Böylece elde edilen  $pK_a$  değerleri maddelerin çeşitli pH'larda ne ölçüde iyonlaştıklarını hesaplamayı kolaylaştırır. İyonlaşma yüzdeleri ise aşağıdaki şekilde hesaplanabilir (Albert, 1963).

$$\% \text{iyonlaşma (asit)} = \frac{1}{1 + \text{Antilog}(pK_a - pH)} \cdot 100$$

$$\% \text{iyonlaşma (baz)} = \frac{1}{1 + \text{Antilog}(pH - pK_a)} \cdot 100$$

### 2.1.8 Asitlik ve bazlığı etkileyen yapısal etkenler

Temel yapıya bağlı olan fonksiyonel gruptaki atomların konumları, özellikleri ve düzenlemeleri asitliği ve bazlığı etkileyen temel etkenlerdendir. Bu etkenler “yapısal etkenler” olarak bilinir. Gerçekte ise bu temel etkenler sadece asitlik ve bazlık için geçerli değildir. Yapısal etkenler diğer tüm bileşiklerin reaktivitelerini etkileyen faktörlerdir.

Organik asitlerin asitliğini etkileyen başlıca iki yapısal etken vardır: Bunlar indüktif etki ve rezonans etkisidir.

### **2.1.8.1.İndüktif etkiler**

İndüktif etki, elektron çekici veya elektron verici grupların elektrostatik etkisidir. İndüktif etki de asitlik ve bazlık gücüne oldukça etkilidir. Bir atom elektronegatifliği nedeniyle bağlı olduğu atomdan elektron çekebilir. Elektronu çekilen atom bağlı olduğu komşu atomdan elektron çekebilir. Bu durum azalarak molekül boyunca devam edebilir. Molekülün yapısına bağlı olarak elektron çekme olayının tersi olan bir durum da olabilir. Yani elektron çekme yerine atom yada atomlara elektron yüklenebilir. Bu şekilde elektron çekme yada elektron yükleme olayına indüktif etki denir. Elektron çekme şeklinde meydana gelen indüktif etkiye  $-I$  etki ve elektron yükleme şeklinde meydana gelen indüktif etkiye  $+I$  etki adı verilir . Organik kimyada ( $I^+$  ) indüktif etkiler gösteren grup veya atomların fazla olmamasına karşın, ( $I^-$ ) indüktif etkiler gösteren grup veya atomların sayıları oldukça fazladır.

İndüktif olarak elektron çeken gruplar ( $I^-$ ) asitliği arttırlarken bazikliğide azaltırlar. Asitlik açısından düşünüldüğünde, elektron çeken grup oluşan anyonun elektron yoğunluğunu kendi üzerine çekerek, elektron yoğunluğunu azaltır ve yapının kararlı olmasına neden olur. Dolayısıyla anyonun kararlı olması asitliğin artması anlamına gelir. Baziklik açısından düşünüldüğünde, elektron çeken ( $I^-$ ) grup yukarıda anlatıldığı gibi anyonun elektron yoğunluğunu azaltacak dolayısı ile elektronların sunulabilirliğide azalacaktır. Buda bazikliğin azalması anlamına gelir.

Diğer taraftan, indüktif olarak elektron iten gruplar ( $I^+$  ) asitliği azaltırken bazlığı arttırlar. Bu etki asitlik açısından düşünüldüğünde, elektron iten ( $I^+$  ) grup oluşan anyonun elektron yoğunluğunu daha da artıracaktır, buda anyonun kararsız olması dolayısı ile asitliğin azalmasına neden olacaktır. Baziklik açısından düşünüldüğünde ise, elektron itici ( $I^+$  )grup tarafından yapının elektron yoğunluğu dahada artacak, dolayısı ile bazikliği de artacaktır.

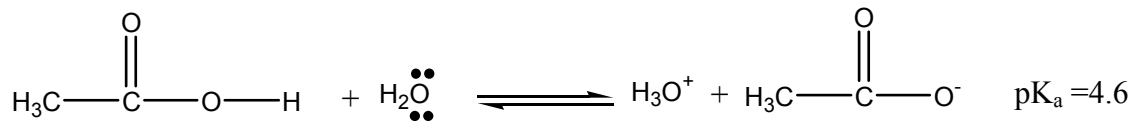
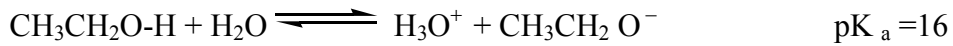
Örneğin asetik asitin metil grubundaki hidrojenlerden birisi yerine elektronegatifliği yüksek flor geçtiğinde, florun bağlı bulunduğu karbonun üzerindeki kısmi artı yük artar. Bu karbon atomu da kendisine komşu olan (COOH grubundaki) karbonun kısmi artı yükünü artırır. Böylece oksijenin elektronları karbona doğru olacağından O-H bağı daha iyonik olur. Daha yüksek artı yük kazanan hidrojen daha kolaylıkla kopar. İndüktif etki genellikle üç atomdan sonra söner. Benzer şekilde CH<sub>3</sub> veya (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C gibi elektron verici gruplar asitliği azaltır. Aşağıda bazı moleküllerin pK<sub>a</sub> değerleri verilmiştir.

	pK <sub>a</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> COOH	5,05
CH <sub>3</sub> COOH	4,76
CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> COOH	3,53
FCH <sub>2</sub> COOH	2,66

Heterosiklik maddelerin bazlıkları yapılarındaki hetero atoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda oksijen ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron çeken bir grup yerleştirilmiş gibi düşünülebilir. Bunun sonucu olarak heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır denilebilir (Tunalı ve Özkar, 1993; Altural, 1997).

### **2.1.8.2 Rezonans veya mezomerik etkiler**

Rezonansın, asitlik üzerindeki etkilerini incelemek üzere alkollerin ve karboksilik asitlerin asitliklerini kıyaslayalım.



Görüldüğü gibi etanol ve etanoik asitte bir protonun ayrılması söz konusu olmasına karşın, etanoik asit etanolden çok daha fazla asidiktir. Bu denli büyük bir asitlik farkı, bu bileşiklere ilişkin konjuge bazların kararlılıklarının farklı olmasından kaynaklanır. Etoksi anyonunun kararlılığını sağlayan özel bir etkenin olmamasına karşın, etonat anyonunun rezonans kararlılığı vardır.

Bir asidin asitliğini onun eşlenik bazı da etkiler. Asitlik asidin kendisi ile onun eşlenik bazı arasındaki enerji ilişkisinin bir sonucudur. Yani bir asidin eşlenik bazı asite göre ne denli kararlı ise söz konusu asit o denli güçlüdür. Bir iyon ya da bir molekülde yük ne kadar çok dağılmışsa iyon ya da molekül o kadar kararlıdır. Bir kısım iyon ya da moleküllerde yük dağılımı rezonansla gerçekleşebilir. Bu durumda rezonans asitlik ve bazlık üzerine etki eder (Altural, 1997). Sterik etkinin asit ve bazların kuvvetlerini etkilemelerinin bir diğer yoluda rezonansı engellemeleridir (Zor, 1986; Öğretir, 1988).

### 2.1.9. Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi

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

Bir süstitüentin komşu atomlara olan etkisini üç şekilde düşünebiliriz: Bunlardan ilki,  $\sigma$  bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (I) veya elektron itici ( $I^+$ ) indüktif etkiler; ikincisi  $\pi$  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 asidin  $\alpha$ -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.



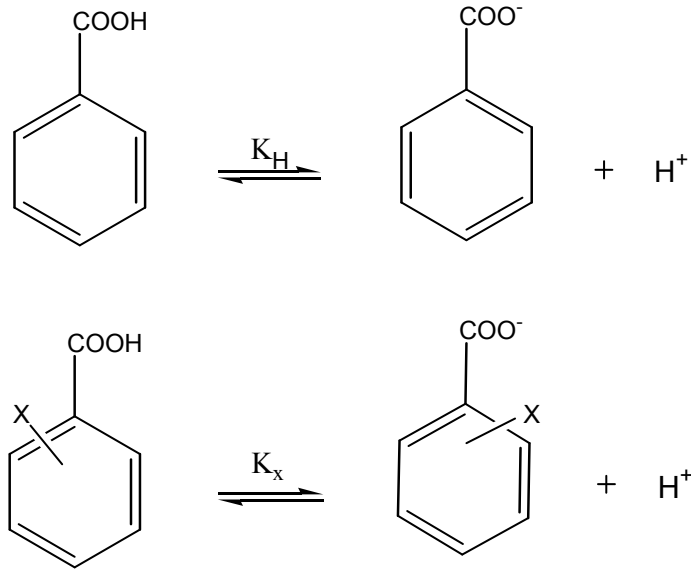
Reaksiyon mekanizması bilinen birçok reaksiyon için, süstitüent etkisinin reaktiviteye olan katkısı önceden tahmin edilebilir. Hatta süstitüentlerin kısmi elektron itme ve çekme yetenekleriyle reaktivite arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu tür bir korelasyonun varlığı ilk kez Louis P.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

### **2.1.9.1.Hammett eşitliği**

Hammett ilişkileri, organik kimyaya ilişkin bir çok alanda reaktivite ile moleküler yapı arasındaki ilgileri kantitatif olarak açıklamakta kullanılan bir eşitliktir. Bu eşitlik, asitlik sabitlerinin en önemli kullanım alanlarından birisidir.

Organik reaksiyonların mekanizmalarının aydınlatılmasında bu eşitliğin önemi büyüktür. Moleküllerin yapılarındaki grupların birbirlerini ve reaksiyonları etkilediklerini ve bu etkilerin elektronik mi yoksa sterik mi olduğunun açıklaması ve bu etkinin reaksiyonun yönüne ve hızına yaptığı etkinin büyüklüğünün saptanması konuları bu eşitliğin en önemli uygulama alanıdır. Hammett Eşitliğinin amacı ise, bir molekülde bulunan süstitüentlerin reaksiyon hızı veya denge sabiti üzerine olan etkilerini kantitatif bir temele oturtmaktır. Hammett, benzoik asidin asitliği üzerine benzen çekirdeği üzerinde bulunan m- ve p- substituentlerinin etkilerini  $pK_a$  cinsinden incelemiş,  $pK_a$  değerleri arasındaki farklarla elektronik etkilerin kantitatif ölçüsünü vermiştir (Hammett,1940).

Hammett 25 °C sıcaklıkta sulu çözelti içindeki benzoik asidin iyonizasyonunu standart reaksiyon olarak kabul etmiş ve farklı süstitüentler için  $pK_a$  değerlerini saptamıştır.



Şekil 2.1. Benzoik asitin iyonizasyonu

Bu şekilde Hammett, süstitüent etkilerini kantitatif olarak tanımlamış ve her süstitüent için  $\sigma_x$  değerlerini hesaplamıştır.

$$\log \left( \frac{K_x}{K_H} \right) = \sigma_x$$

benzoik  
asit

Hammett ayrıca, herhangi bir başka reaksiyon için beklenen süstitüent etkisinin, benzoik asit için elde edilen  $\sigma_x$  değerleriyle orantılı olduğunu varsayarak, Hammett denklemi olarak bilinen aşağıdaki eşitliği ileri sürmüştür (Yates and Stevens, 1965).

$$\log \left( \frac{K_x}{K_H} \right) = \rho \cdot \sigma_x$$

herhangi bir  
reaksiyon için

$$\log \left( \frac{K_x}{K_H} \right) = \rho \cdot \log \left( \frac{K_x}{K_H} \right)$$

herhangi bir  
reaksiyon için

benzoik  
asit

Hammett eşitliğinin uygulama sonuçlarından biride reaksiyon sabiti olarak bilinen ve reaksiyonun veya dengenin substituent etkilerine duyarlılığını belirten  $\rho$  sabitinin saptanmasıdır.

Reaksiyon standart serbest enerjisi ile denge sabiti arasındaki ilişki aşağıdaki eşitlikteki gibi olduğundan,

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

$$\log K = -\Delta G^\circ / 2,303. RT$$

Hammett bağıntısı ikinci bir yaklaşımla,

$$\log K_x = -\Delta G^\circ_x / 2,303. RT$$

$$\log K_H = -\Delta G^\circ_H / 2,303. RT$$

$$\log (K_x / K_H) = -(\Delta G^\circ_x - \Delta G^\circ_H) / 2,303. RT$$

haline getirilir. Herhangi bir reaksiyon için bir substitüentin neden olacağı serbest enerji farkı ( $\Delta G^\circ_x - \Delta G^\circ_H$ ) bir diğer reaksiyondaki serbest enerji farkı ile orantılıdır yorumu yapılabilir.

Hammett bağıntısı, bu yaklaşımla ele alındığında doğrusal serbest enerji bağıntısı olarak adlandırılır.

$$-(\Delta G^\circ_x - \Delta G^\circ_H) / 2,303. RT = \rho. \log(K_x/K_H)_{\text{benzoik asit}}$$

$$-(\Delta G^\circ_x - \Delta G^\circ_H) / 2,303. RT = \rho. \sigma_x$$

Benzer şekilde reaksiyon hız sabitleri ile substitüent etkileri arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu durumda hız sabitleri ile aktivasyon enerjilerinin doğrusal serbest enerji bağıntısı gösterdikleri varsayılır.

$$\log (k_x / k_H) = -(\Delta G^\#_x - \Delta G^\#_H) / 2,303. RT$$

$$-(\Delta G^\#_x - \Delta G^\#_H) / 2,303. RT = \rho. \sigma_x$$

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

## 2.2. Kimyada Kullanılan Teorik Hesaplama Yöntemleri

Günümüzde moleküllerin birçok özellikleri deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Bir tek deneyle moleküler yapı, oluşum ısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları gibi bir çok bilgiyi verebilecek yöntem yoktur.

Heteroaromatik maddelerin yapı-etki ve yapı-enerji ilişkilerinin incelenmesi kimyanın birçok dalında önemli bir yer tutmaktadır. Heteroaromatik maddelerin birçok fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi, maddenin sıvı bir ortamda çözülmesi ve reaktiflerin bu ortama eklenmesi veya ortamda oluşturulmasını gerektirir. Oluşan reaksiyonun birçok fizikokimyasal özellikleri, fiziksel organik kimyanın dönüştürülebilir yöntemler ile ölçülmesini gerektirir. Bu yöntemlerle birçok güvenilir veriler elde edilmesine rağmen, birçok karmaşa bunların uygulanabilme alanını sınırlamakta ve elde edilen verilerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir .

Kimyasal çalışmalarda moleküllerin yapılarını anlamak için çoğu zaman modeller üzerinde çalışılır. Son zamanlarda modellerin yerini bilgisayardaki kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bununlada yetinilmeyip fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarlarla kimya hesaplamaları (computational chemistry) adı verilen bir yöntem geliştirmişlerdir. Bilgisayarlarla kimya hesaplamaları kimyacılar reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarlarla çalışma olanağı sağlar. Bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır. Bu şekilde, gözlem yoluyla elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve reaksiyonlara ait bir bilgi elde etmiş oluruz. Moleküler orbital hesaplama yöntemleri iki ana alanda incelenebilir (Bingham, et al., 1975). Bunlar;

1. Moleküler Mekanik Yapı Yöntemi
2. Elektronik Yapı Yöntemi

Elektronik yapı yöntemi içerisinde Semiempirik moleküler orbital yöntemleri ve *ab-initio* yöntemleri yer alır. Bunların her ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Bunlar;

- i) Belli bir molekül yapısının enerjisini hesaplama
- ii) Geometri optimizasyonu gerçekleştirme
- iii) Molekül içinde atomlar arası hareketten meydana gelen titreşim frekanslarını hesaplamadır.

### 2.2.1. Moleküler mekanik yapı yöntemi

Moleküler mekanik hesaplama yöntemleri moleküler yapının, basit klasik-mekanik modelinin oluşturulmasına dayanır. Bu yöntem bazı moleküllere uygulanmış ve başarılı sonuçlar vermiştir (Cook,1974). Moleküler mekanik yöntemleri ile çalışan programlara örnek PCMODEL ve CHEM3D paket programları verilebilir. Bu programlar bir molekülde atomlar arasındaki etkileşimlerde klasik-mekanik kuralları kullanarak hesaplama yapar. Bu programlar diğer moleküler orbital hesaplama yöntemlerine göre oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini hesaplar. Ancak gerçek değerlerle doğruluk hassasiyeti kıyaslandığında güvenilirliği oldukça azdır.

Ayrıca moleküler mekanik meydana gelmiş çok büyük binlerce sistemi inceleme imkanı verir. Enzimler gibi büyük yapılı sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi incelikler hesaplanabilir. Fakat bu yöntemlerle elektronik yapıya bağlı olan özellikler yada elektronik yapı hakkında bilgi edinilemez. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu yada bağ parçalanmasını içeren işlemler yapılamaz (Bingham, et al., 1975).

### 2.2.2. Elektronik yapı yöntemi

Elektronik yapı yöntemlerinde klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunları kullanılır. Elektronik yapı kuramı içerisinde *ab initio* yöntemleri ve semiempirik(yarı deneysel) moleküler orbital yöntemleri yer alır.

### **2.2.2.1. *Ab initio* yöntemler**

*Ab initio* moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır. Bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. *Ab initio* moleküler orbital yöntemi ile çalışan GAUSSIAN paket programıdır. Hesaplama süresi diğer yöntemlere göre binlerce kez daha fazladır. Buna karşılık gerçek değerler ile doğruluk hassasiyeti kıyaslandığında güvenilirliği oldukça fazladır. Hatta doğru değerden sapmaları çok azdır. Bu yöntemde hem gaz fazı hemde sıvı fazı çalışmaları yapılmaktadır.

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

*Ab initio* yöntemleri ile hesaplamalar ise birçok sistem için yüksek nitelikte tahminlerde bulunur. İlk *ab-initio* programları ancak küçük moleküller ile uğraşıyordu. Bugün oluşturulan *ab-initio* yöntemleri ise daha büyük molekülleri inceleme olanağına sahiptirler.

*Ab initio* ve semiempirik moleküler orbital yöntemlerinin her ikisinde orbitalleri hidrojen benzeri orbital olarak tanımlar. Ayrıca her iki yöntemde molekülleri gaz fazında, çözeltide, temel hal ve uyarılmış halde inceleyebilmektedir.

### **2.2.2.2. Semiempirik (yarı deneysel) moleküler orbital yöntemleri**

Semiempirik moleküler orbital yöntemleri ise moleküler mekanik yönetime göre oldukça avantajlıdır. Gerek doğruluğu gerekse elde edilen veriler açısından oldukça gelişmiş bir yöntemdir. Fakat *ab initio* yöntemine göre doğruluğu ve elde edilen veriler açısından daha az gelişmiş bir yöntemdir. *Ab initio* moleküler orbital yöntemleri gibi semiempirik (SE-MO) yöntemleride kuantum mekaniksel esaslara dayanır.

Bu yöntemde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Çalışma süresi açısından karşılaştırıldığında *ab initio*

yöntemine göre daha iyidir. Küçük veya büyük moleküllerin hesaplanması bu yöntemle yapılabilir.

SE-MO yöntemlerinden bazıları Çizelge 2.1’de gösterilmiştir. Bu yöntem ile çalışan oldukça fazla paket program geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak MOPAC AMPAC, HYPERCHEM, HUCKEL, EXTENDET HUCKEL ve HONDO paket programları verilebilir.

Semiempirik moleküler orbital yöntemleri Shrödinger eşitliğinin yaklaşık formunu çözmektedir. Semiempirik moleküler orbital yöntemlerinde bir çok hesaplama yöntemi geliştirilmiştir. Bunlar gelişim sırasına göre CNDO, INDO, MINDO/3, NNDO, MNDO, AM1 VE PM3 hesaplama yöntemleridir.

SE-MO ve *ab initio* yöntemler elde edilen sonuçların doğruluğu ve hesaplama maliyeti açısından birbirlerinden farklılık gösterirler. Yarı deneysel (SE-MO) moleküler orbital yöntemleriyle hesaplamalar oldukça ucuz ve iyi parametre setlerinin olduğu sistemlerde hem kalitatif hem de kantitatif açıdan yapılar hakkında oldukça doğru tahmin verir.

Çizelge 2.1. Bazı Semiempirik Moleküler Orbital Yöntemleri

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

İlk semiempirik moleküler orbital yöntemi CNDO'dur. Pople ve çalışma arkadaşları tarafından 1965 yılında tarafından geliştirilmiştir. Bundan sonra yine aynı kişiler tarafından INDO ve NDDO yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler 1975 yılına kadar bir çok organik moleküle uygulanmıştır. Fakat bu yöntemler moleküllerin bir kaç özelliğini hesapladığından yetersiz gelmeye başlamıştır. 1975 yılında Dewar ve çalışma arkadaşları bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 isimli yeni bir yöntem geliştirdiler (Bingham, Dewar and Lo, 1975). Bu yöntem moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında, bağ açıları ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen bazı yetersizliklere sahipti. Dewar ve Thiel bir çok eksikliği giderecek NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemini geliştirdiler (Dewar and Thiel, 1977).

Uzun süre kullanılan bu yöntemden sonra tekrar aynı çalışma grubu MNDO yöntemini geliştirerek 1985 yılında AM1 adını verdikleri yöntemi geliştirmişlerdir. Tekrar MNDO yönteminde değişiklikler yapılarak MNDO-PM ismini verdikleri bir yöntem geliştirmişlerdir. MNDO'nun üçüncü parametrisasyonu olduğu için PM3 olarak isimlendirmişlerdir ve yöntem en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Bu yöntem çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır.

CNDO, INDO, NDDO yöntemleri moleküler geometri ve oluşum enerjisi hakkında bilgi vermiyordu. Sadece dipol moment hakkında bilgi veriyordu. CNDO, atomik orbitalleri küresel simetri olarak kabul ediyor ve p orbitallerinin yönünü sadece bir elektron rezonans integrali içerdiğini savunuyordu (Elektron rezonans integralinin büyüklüğü orbitaller arası uzaklığa ve her bir çeşit bağ için belirlenmiş sabite bağlıdır). INDO yaklaşımında ise aynı atom üzerinde atomik orbitaller tek merkezli itme integrali içermektedir. NDDO, itme integrallerinin hesaplanması için de atomik orbitallerin yönünü hesaba katan ilk yaklaşımdır. Bu durum aynı atom üzerinde atomik orbitaller arasında çakışan üç veya dört merkezli integralleri içermektedir.

MINDO/3, INDO yönteminin geliştirilmiş halidir. Analitik olarak bir merkezli itme integrallerine yakın parametreler kullanılır. MINDO/3, INDO yönteminin



sonuncusudur ve kimyada birçok hesaplamaların temsilcisi olarak kabul edilir. Otomatik olarak geometri optimizasyonu yapan ve kullanımı kolay olan ilk yöntemdir. Mc Manus ve Smith alkanlar için MINDO/3 hatalarını analiz etmiş ve şu sonuca varmışlardır: Hatalar siklo moleküllerde halkalı yapı içermeyen moleküllerde olduğundan küçüktür (Mc Manus ve Smith,1978). MINDO/3 birçok şekilde tartışıldığı halde, organik kimyada yapı ve enerji hesaplamalarında halen kullanılmakta olan yöntemdir.

MNDO, MINDO/3 versiyonunu daha geliştirilmiş hali değildir,NDDO yönteminden daha bağımsız bir yöntemdir. Ayrıca MNDO/3, MNDO'dan yaklaşık 1.5 kat daha hızlıdır. Aynı zamanda büyük moleküllerin hesaplamalarını semiempirik moleküler orbital yöntemlerle mümkün kılar. MNDO'nun MINDO/3'den en önemli üstünlüğü her bir element için özel parametrelere ihtiyaç duymasıdır. Rezonans integralinde ve çekirdek çekirdek itmesinde iki atomlu parametreleri kullanmak yerine, MNDO tamamen tek atomlu parametreleri kullanmaktadır (Clark, 1985). MINDO/3 'ün problem oluşturduğu ikili ve üçlü bağlanmış izomerlerde MNDO nisbi kararlılık gösterir.

Dewar ve diğerleri aynı zamanda bağ açısı hesaplamada MINDO/3'e kıyasla önemli gelişme kaydetmişlerdir. MNDO küresel moleküller için MINDO/3'ten daha iyi performans gösterir. MINDO/3'ten en önemli avantajı daha polar moleküller için uygulanmasıdır. Ancak MINDO/3 üçlü bağların kararlılığı ve aromatik bileşiklerin kararlılığının tahminde yetersiz kalır.

Dewar'ın geliştirdiği semiempirik moleküler orbital yöntemleri MINDO/1, MINDO/2, MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 organik kimyanın gelişmesinde çok önemli rol oynamıştır. PM3 yöntemi kuantum mekanik olarak AM1 ile aynıdır. Ancak parametrize edilmiştir. PM3 parametreleştirilmesi Stewart tarafından Dewar'ın AM1 için kullandığı parametrelerden farklı bir teknikle yapılmıştır (Stewart, 1989). Modern NDDO temelli AM1 ve PM3 yöntemleri daha öncekilerin dezavantajlarını içermediklerinden ve bilgisayar teknolojisinin hızla gelişmesinin sonucu olarak büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıkmış, deneysel ve teorik olarak kimyacıların odak noktası haline gelmiştir.

NDDO yaklaşımı MNDO,AM1 ve PM3 semiempirik teorisin temelini oluşturmaktadırlar. CNDO ve INDO'nun aksine NDDO temelli yöntemler p orbitallerini içeren itme olayını doğru olarak hesaplama imkanı vermektedir. MNDO ise NDDO temelli yöntem olup AM1 ve PM3'ün oluşmasını sağlamıştır. MNDO daha önceki INDO temelli MNDO/3'ten birçok kimyasal problemlerin çözümünde ve özellikle moleküler geometri ve enerji hesaplamalarında daha başarıyla uygulanmıştır. PM3 ve AM1 yöntemleri MNDO ve MINDO/3 yöntemlerine göre daha güvenilirdir, fakat *ab initio* SCF hesaplamalarına kıyasla güvenilirliği oldukça azdır.

PM3 parametreleştirilmesi Stewart tarafından Dewar'ın AM1 için kullandığı parametrelerde farklı bir teknikle yapılmıştır (Stewart, 1989).

### 2.2.3. Schrödinger denklemi

1926 ve 1927 de Schrödinger ve Heisenberg dalga mekaniği (atomlardaki elektronların dalga özellikleri ile ilgili tanımlamalar) üzerine makaleler yayınladılar. Bu makalelerde çok farklı matematiksel teknikler kullanılmaktaydı (Miessler and Tarr, 2002). Schrödinger, dalga mekaniğinden hareketle kurduğu diferansiyel denklemler yardımıyla kuantum mekaniğinin temelini oluştururken, Heisenberg atomların bilinen model yada şekillerle açıklanamayacağını öneriyordu. Bunun sonucu olarak matris mekaniğini geliştirirken, kendi adıyla bilinen Heisenberg belirsizlik ilkesini ortaya atmıştır (Cebe, 1991).

Schrödinger denklemi, bir elektronun dalga özelliğini, konum, kütle, toplam enerji ve potansiyel enerji ile tanımlar. Denklem,  $\psi$  (psi) dalga fonksiyonu üzerine kurulmuştur.  $\psi$  uzayda bir elektron dalgasını tanımlar. Diğer bir ifadeyle,  $\psi$  bir atom orbitalini tanımlar. Denklem en basit gösterimi aşağıdaki gibidir.

$$H \psi = E \psi$$

H= Hamiltonian işlemcisi

E= Elektronun enerjisi

$\psi$  =Dalga fonksiyonu

Hamiltonian işlemcisi dalga fonksiyonuna uygulanan türevleri içerir. Bir başka dalga fonksiyonuna Hamiltonian işlemi uygulandığı zaman, sabit (enerji)  $\times \psi$  dan ibaret bir sonuca varılır. İşlem bir atom orbitalini tanımlayan herhangi bir dalga fonksiyonuna uygulanabilir. Farklı orbitaller, farklı  $\psi$  dalga fonksiyonlarına ve farklı E değerlerine sahiptirler. Bu ifade, kuantlaşmayı tanımlamanın diğer bir yoludur. Kuantlaşmada,  $\psi$  dalga fonksiyonu ile karakterize edilen her orbital kendine özgü bir enerjiye sahiptir.

Enerji düzeylerini hesaplamada kullanılan Hamiltonian işlemcisi aşağıdaki gibidir:

$$H = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) - \frac{Ze^2}{4\pi \epsilon_0 (x^2 + y^2 + z^2)^{1/2}}$$

İşlemcinin bu kısmı, elektronun kinetik enerjisini tanımlar.

İşlemcinin bu kısmı, elektron ve çekirdek arasında elektrostatik çekimden kaynaklanan potansiyel enerjiyi tanımlar ve genellikle V ile gösterilir.

Burada,

$\hbar$ =Planck sabiti

$m$ = Taneciğin kütlesi

$E$ = Sistemin toplam enerjisi

$e$ = Elektronun yükü

$(x^2 + y^2 + z^2)^{1/2} = r$  = Çekirdeğe olan uzaklık

$Z$ = Çekirdek yükü

$4\pi \epsilon_0$ = Boşluğun elektrik geçirgenliği

Burada,

$$V = - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0} = - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 (x^2+y^2+z^2)^{1/2}}$$

V potansiyel enerji, elektron ve çekirdek arasındaki elektrostatik çekimden kaynaklanan enerjidir. Artı yüklü çekirdek ile eksi yüklü elektron arasındakine benzer çekim kuvvetlerinin, genel olarak, eksi değerli bir enerjiye sahip olduğu kabul edilir.

Çekirdeğe yakın (küçük  $r$ ) bir elektron, çekirdek tarafından daha çok çekilir ve büyük bir eksi potansiyel enerjiye sahiptir. Çekirdekten daha uzak olan elektronların potansiyel enerjileri küçüktür. Çekirdekten sonsuz uzaklıkta bir elektron için, çekirdek ile elektron arasındaki çekim kuvveti sıfırdır, bu nedenle potansiyel enerjide sıfırdır.

Her bir  $\psi$  bir atom orbitaline karşılık geldiğinden, Schrödinger denkleminin çözüm sayısı için bir sınırlama yoktur. Her bir  $\psi$ , belirli bir orbitaldeki belirli bir elektronun dalga özelliklerini tanımlar. Uzayın belirli bir noktasında bir elektronun bulunma olasılığı  $\psi^2$  ile orantılıdır.

Moleküler orbital hesaplamaları yapılırken Hamiltonian operatörünün tamamı kullanılmaz. Hamiltonian operatörü, sistemlerin toplam enerji operatörü olup, dalga fonksiyonu ve sistemin toplam enerjisini bulmak için kullanılır.

#### **2.2.4. MOPAC 7 paket programının özellikleri**

MOPAC, General-Purpose Semi-Empirical Moleküler Orbital Package'nin kısaltılmış şeklidir ve Genel Amaçlı Kimyasal Yapılar ve Reaksiyonlar İçin Semiempirik Moleküler Orbital Paket programıdır. Program MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 yöntemlerini içerir. MOPAC, James J.P. Stewart tarafından geliştirilen son paket programıdır. MOPAC sonuçları, titreşim spektrumları, termodinamik sabitleri, izotopik süstitüent etkileri ve moleküllerin, radikallerin, iyonların ve polimerlerin kuvvet sabitlerini verir. Yaklaşık olarak 140'tan fazla (Keywords) anahtar kelimeler kullanarak moleküle ait, oluşum ısısı, toplam enerji, dipol momenti, entropi, HOMO, LUMO enerjileri, elektron yükleri ve elektron yoğunlukları gibi bir çok sonuçların hesaplanması sağlanır.

Bu programla çalışmak için, molekülün bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açılarını içeren değerler ve bu değerlerin sahip olduğu atomları ile konumlarını gösteren datalar hazırlanmalıdır. Bu datalara (Keywords) anahtar kelimeler ilave edilmesi gerekir. Anahtar kelimeler (Keywords) kullanıcının isteğine göre MOPAC Manual'den seçilmektedir.

MOPAC 7, kimyasal yapıları ve tepkimeleri çalışmak için geliştirilmiş ve MNDO, MINDO/3, AM1 ve PM3 gibi SE-MO yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. Bu programla, moleküller, radikaller, iyonlar ve polimerler için oluşum ısısı gibi termodinamik özellikler, titreşim frekansları, kuvvet sabitleri, bağ dereceleri vb. değerler hesaplanabilir. Tepkimeler için geçiş hali yapıları ve bu yapılara ait özellikler bulunabilir. Ayrıca, MOPAC 6'de yapılmayan sıvı faz hesapları MOPAC 7 ile yapılabilir.

Yapılan bu çalışmada MOPAC 7 programından yararlanıldı. MOPAC termokimya ve fizikokimya da önemli yer tutmaktadır. Çözücü etkisinde molekülün incelenmesine yer veren bir programdır ve bu çalışmada semiempirik moleküler orbital yöntemi olarak MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 kullanıldı.

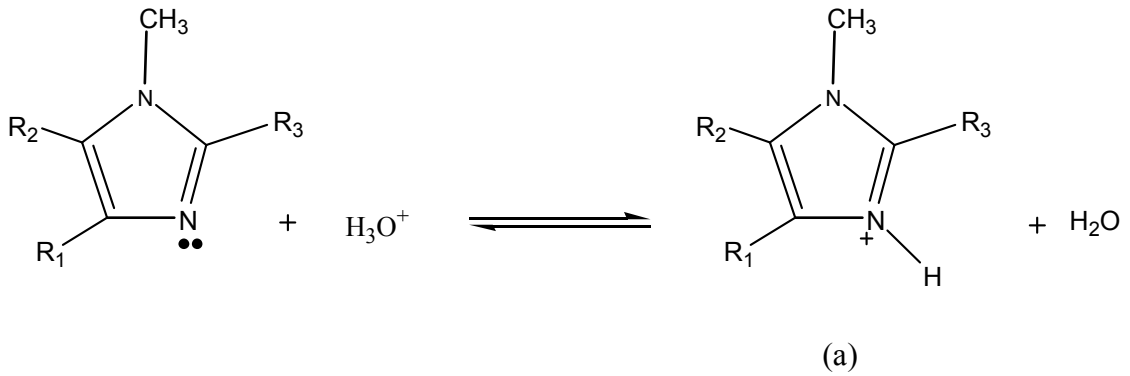
### 3. HESAPLAMALAR VE BULGULAR

#### 3.1. Bazı Sübstitüe İmidazol Türevlerinin Semiempirik Yöntemlerle

##### Hesaplamaları

Bazı sübstitüe imidazol türevlerinin semiempirik yöntemlerle hesaplamaları ile ilgili çalışmalar sıvı fazda yapıldı. Moleküler orbital hesaplarında tüm yapıların çizimleri, ilk geometrik tahminleri ve hesaplamaları Cs Chem Office Pro Programıyla yapıldı. Bu program Cs Chem Draw, Cs Chem 3D, Pro ve Cs Mopac Pro paket programlarını içermektedir. (Chemoffice, 1997). Molekül orbital çalışmaları Cs Chem Office Pro Programı içerisinde yer alan ve semiempirik hesap yapan Cs Mopac Pro paket programı içerisinde yer alan AM1, PM3, MNDO ve MINDO/3 yöntemleri kullanılarak; Pentium IV-400 Mhz, 256 MB RAM PC bilgisayarında yapıldı.

İmidazol türevleriyle ilgili sıvı fazda yapılan çalışmalarda, moleküllerin nötr hallerinin ve protonlanmış hallerinin entalpileri ( $\Delta H$ ), oluşum ısıları ( $\Delta G_f$ ), entropileri ( $\Delta S$ ) ve dipol moment değerleri (D), Toplam enerjileri ( $E_T$ ) ve  $E_{HOMO}$ - $E_{LUMO}$  değerleri hesaplandı.



Şekil 3.1. Çalışılan 1-metil imidazol türevleri için protonlanma şeması

Molekül Şekli	( a )	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	1a	H	H	H
2	2a	CH <sub>3</sub>	H	H
3	3a	H	CH <sub>3</sub>	H
4	4a	H	H	CH <sub>3</sub>
5	5a	F	H	H
6	6a	H	F	H
7	7a	H	H	F
8	8a	NO <sub>2</sub>	H	H
9	9a	H	NO <sub>2</sub>	H
10	10a	H	H	NO <sub>2</sub>

Şekil 3.2. Yapılan çalışmada kullanılan bazı süstitüe imidazol türevlerinin molekül şekilleri

### 3.2. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerlerin Tartışılması

Hesaplamalar sonucu elde edilen değerlerden  $\Delta H_f$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ , D ve  $E_T$  Çizelge 3.1.'de verildi. Sınır orbital enerji değerleri ise Çizelge 3.2.'de verildi.

Çizelge 3.1. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen termodinamik parametreler ve enerji değerleri

Bileşik	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	$\Delta H$ (cal/mol)	$\Delta S$ (cal/molK)	D	$E_T$ (E <sub>v</sub> )
<b>PM3</b>					
1	16.334	3637.281	71.221	6.426	-890.877
2	7.428	4678.350	79.497	6.109	-1040.569
3	6.813	4229.872	76.299	6.528	-1040.596
4	7.499	4609.831	78.868	6.363	-1040.566
5	-27.166	4111.234	75.795	8.104	-1315.767
6	-24.263	4513.711	78.337	5.504	-1315.641

(Çizelge 3.1.devamı)

7	-24.208	4516.981	78.316	6.747	-1315.639
8	-14.826	5109.052	84.674	13.109	-1623.260
9	-11.879	4597.738	80.793	7.122	-1623.132
10	40.656	5457.442	86.760	10.245	-1622.953

**AM1**

1	42.069	3523.409	70.767	5.891	-1007.631
2	34.556	4530.951	78.799	5.618	-1163.495
3	34.108	4540.321	78.939	6.022	-1163.514
4	35.159	4436.724	77.933	5.874	-1163.469
5	0.866	3970.039	75.198	7.697	-1478.872
6	2.246	4396.284	77.905	5.018	-1478.812
7	6.296	4386.411	77.877	6.203	-1478.637
8	36.779	4876.020	83.222	12.770	-1838.877
9	39.981	4907.485	83.432	6.848	-1838.738
10	47.094	4735.668	81.675	9.585	-1838.430

**MNDO**

1	21.416	3951.145	73.924	5.483	-1010.642
2	10.456	4473.273	78.285	5.561	-1167.360
3	11.698	4916.089	81.638	5.278	-1167.306
4	12.648	4815.293	80.523	5.385	-1167.265
5	-29.667	4383.904	78.249	7.774	-1476.195
6	-26.406	4366.329	77.877	4.550	-1476.053
7	-25.820	4292.448	77.158	6.080	-1476.028
8	20.617	4497.023	80.664	12.546	-1844.880
9	28.756	4865.838	82.931	6.966	-1844.527
10	33.907	4786.994	82.105	9.551	-1844.304

**MINDO/3**

1	32.910	4184.327	74.702	4.376	-979.501
2	18.207	5205.994	82.750	4.645	-1136.548
3	20.242	5134.784	82.115	4.085	-1136.460
4	17.242	4668.652	78.611	4.288	-1136.590



(Çizelge 3.1.devamı)

5	-29.195	4541.548	78.256	6.898	-1443.248
6	-26.752	5057.111	82.026	3.764	-1443.142
7	-39.151	4909.797	80.572	5.203	-1443.680
8	-32.322	4883.825	82.965	14.914	-1779.281
9	-20.832	4840.687	82.395	8.729	-1778.783
10	-24.611	5278.442	85.177	13.216	-1778.947
<b>PM3</b>					
1a	114.150	3844.387	72.214	7.950	-901.968
2a	104.828	4821.494	79.923	7.821	-1051.678
3a	104.581	4551.478	78.053	7.681	-1051.689
4a	105.105	4751.443	79.004	8.080	-1051.666
5a	75.100	4309.636	76.670	9.131	-1326.665
6a	75.278	4630.030	79.516	9.828	-1326.658
7a	77.863	4551.683	78.426	6.129	-1326.545
8a	88.397	4722.865	81.817	12.863	-1634.116
9a	90.426	4690.085	81.296	15.175	-1634.116
10a	95.219	5057.146	83.809	2.641	-1634.028
<b>AM1</b>					
1a	137.545	3766.860	71.886	8.048	-1017.147
2a	129.944	4789.419	80.075	7.862	-1173.014
3a	129.920	4445.376	77.504	7.744	-1173.015
4a	131.459	4654.577	78.550	8.310	-1172.949
5a	100.481	4247.043	76.433	9.316	-1488.208
6a	100.566	4101.351	75.853	10.109	-1488.204
7a	107.695	4442.812	77.913	5.994	-1487.895
8a	142.208	4602.466	81.195	12.984	-1847.961
9a	141.815	4590.035	80.825	15.042	-1847.978
10a	154.594	4944.517	83.182	2.502	-1847.424
<b>MNDO</b>					
1a	124.205	3781.364	72.049	8.143	-1020.350
2a	114.350	4731.914	79.561	8.100	-1177.020

(Çizelge 3.1.devamı)

3a	115.325	4426.946	77.530	8.370	-1176.978
4a	117.535	4781.701	79.695	7.907	-1176.882
5a	79.051	4217.905	76.326	9.616	-1485.646
6a	79.440	4033.208	75.453	10.621	-1485.629
7a	84.947	4396.738	77.557	5.644	-1485.390
8a	135.621	4636.083	81.442	12.921	-1854.059
9a	138.079	4586.632	80.900	15.323	-1853.952
10a	152.095	4858.736	82.355	2.334	-1853.344

**MINDO/3**

1a	106.195	3962.355	72.622	7.913	-991.088
2a	91.483	4935.734	80.098	7.712	-1148.135
3a	93.799	4738.378	79.079	8.058	-1148.034
4a	90.000	4699.686	78.710	8.107	-1148.199
5a	52.477	4801.396	79.516	9.230	-1454.471
6a	51.180	4725.906	79.447	9.711	-1454.527
7a	44.115	4727.508	79.505	6.010	-1454.833
8a	58.504	5358.960	85.963	13.240	-1790.107
9a	60.545	5318.730	85.476	16.296	-1790.019
10a	65.819	4764.009	81.228	2.581	-1789.790

---

Çizelge 3.2. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen Sınır Orbitaleri Enerji Değerleri

Bileşik	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$
<b>PM3</b>		
1	-9.779	0.451
2	-9.496	0.476
3	-9.558	0.403
4	-9.572	0.364
5	-9.797	0.279
6	-9.820	0.224
7	-9.784	0.163
8	-10.292	-0.808
9	-10.341	-0.875
10	-10.166	-1.065
<b>AM1</b>		
1	-9.506	0.670
2	-9.254	0.668
3	-9.283	0.579
4	-9.314	0.573
5	-9.470	0.457
6	-9.476	0.328
7	-9.462	0.308
8	-10.131	-1.121
9	-10.129	-1.257
10	-9.899	-1.320
<b>MNDO</b>		
1	-9.314	0.721
2	-9.220	0.691
3	-9.242	0.547
4	-9.264	0.544
5	-9.404	0.459

(Çizelge 3.2. devamı)

6	-9.396	0.343
7	-9.411	0.341
8	-9.958	-1.202
9	-9.980	-1.342
10	-9.736	-1.473
<b>MINDO/3</b>		
1	-8.354	1.497
2	-8.177	1.465
3	-8.191	1.400
4	-8.223	1.432
5	-8.294	0.304
6	-8.284	0.413
7	-8.372	0.223
8	-8.915	-0.089
9	-8.859	0.033
10	-8.606	-0.347
<b>PM3</b>		
1a	-10.281	-0.037
2a	-10.050	-0.065
3a	-10.050	-0.077
4a	-10.085	-0.224
5a	-10.284	-0.192
6a	-10.301	-0.249
7a	-10.249	-0.368
8a	-10.892	-1.102
9a	-10.808	-1.183
10a	-10.762	-1.422
<b>AM1</b>		
1a	-10.028	0.142
2a	-9.823	0.109
3a	-9.805	0.095

(Çizelge 3.2. devamı)

4a	-9.892	-0.132
5a	-9.994	-0.360
6a	-9.932	-0.090
7a	-10.011	-0.363
8a	-10.755	-1.481
9a	-10.670	-1.450
10a	-10.416	-1.821

**MNDO**

1a	-9.851	0.135
2a	-9.835	0.095
3a	-9.802	0.052
4a	-9.850	-0.247
5a	-9.950	-0.059
6a	-9.934	-0.118
7a	-9.962	-0.385
8a	-10.622	-1.555
9a	-10.541	-1.529
10a	-10.263	-1.997

**MINDO/3**

1a	-9.259	0.583
2a	-9.013	0.584
3a	-9.029	0.534
4a	-9.013	0.584
5a	-9.168	-0.560
6a	-9.166	-0.540
7a	-9.232	-0.909
8a	-9.707	-0.578
9a	-9.664	-0.585
10a	-9.451	-0.927

---

## 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1. $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ Değerleri

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen Sınır Orbital Enerji Değerlerinden yararlanılarak nükleofillik değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen nükleofillik değerleri

Bileşik	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$
<b>PM3</b>			
1	-9.779	0.451	-10.230
2	-9.496	0.476	-9.972
3	-9.558	0.403	-9.961
4	-9.572	0.364	-9.936
5	-9.797	0.279	-10.076
6	-9.820	0.224	-10.044
7	-9.784	0.163	-9.947
8	-10.292	-0.808	-9.484
9	-10.341	-0.875	-9.466
10	-10.166	-1.065	-9.101
<b>AM1</b>			
1	-9.506	0.670	-10.176
2	-9.254	0.668	-9.922
3	-9.283	0.579	-9.862
4	-9.314	0.573	-9.887
5	-9.470	0.457	-9.927
6	-9.476	0.328	-9.804
7	-9.462	0.308	-9.770
8	-10.131	-1.121	-9.010

(Çizelge 4.1. devamı)

9	-10.129	-1.257	-8.872
10	-9.899	-1.320	-8.579
<b>MNDO</b>			
1	-9.314	0.721	-10.035
2	-9.220	0.691	-9.911
3	-9.242	0.547	-9.789
4	-9.264	0.544	-9.808
5	-9.404	0.459	-9.863
6	-9.396	0.343	-9.739
7	-9.411	0.341	-9.752
8	-9.958	-1.202	-8.756
9	-9.980	-1.342	-8.638
10	-9.736	-1.473	-8.263
<b>MINDO/3</b>			
1	-8.354	1.497	-9.851
2	-8.177	1.465	-9.642
3	-8.191	1.400	-9.591
4	-8.223	1.432	-9.655
5	-8.294	0.304	-8.598
6	-8.284	0.413	-8.697
7	-8.372	0.223	-8.595
8	-8.915	-0.089	-8.826
9	-8.859	0.033	-8.892
10	-8.606	-0.347	-8.259
<b>PM3</b>			
1a	-10.281	-0.037	-10.244
2a	-10.050	-0.065	-9.985
3a	-10.050	-0.077	-9.973
4a	-10.085	-0.224	-9.861
5a	-10.284	-0.192	-10.092
6a	-10.301	-0.249	-10.052

(Çizelge 4.1. devamı)

7a	-10.249	-0.368	-9.881
8a	-10.892	-1.102	-9.790
9a	-10.808	-1.183	-9.625
10a	-10.762	-1.422	-9.340
<b>AM1</b>			
1a	-10.028	0.142	-10.170
2a	-9.823	0.109	-9.932
3a	-9.805	0.095	-9.900
4a	-9.892	-0.132	-9.760
5a	-9.994	-0.360	-9.634
6a	-9.932	-0.090	-9.842
7a	-10.011	-0.363	-9.648
8a	-10.755	-1.481	-9.274
9a	-10.670	-1.450	-9.220
10a	-10.416	-1.821	-8.595
<b>MNDO</b>			
1a	-9.851	0.135	-9.986
2a	-9.835	0.095	-9.930
3a	-9.802	0.052	-9.854
4a	-9.850	-0.247	-9.603
5a	-9.950	-0.059	-9.891
6a	-9.934	-0.118	-9.816
7a	-9.962	-0.385	-9.577
8a	-10.622	-1.555	-9.067
9a	-10.541	-1.529	-9.012
10a	-10.263	-1.997	-8.266
<b>MINDO/3</b>			
1a	-9.259	0.583	-9.842
2a	-9.013	0.584	-9.597
3a	-9.029	0.534	-9.563
4a	-9.013	0.584	-9.671



(Çizelge 4.1. devamı)

5a	-9.168	-0.560	-8.608
6a	-9.166	-0.540	-8.626
7a	-9.232	-0.909	-8.323
8a	-9.707	-0.578	-9.129
9a	-9.664	-0.585	-9.079
10a	-9.451	-0.927	-8.524

#### 4.2. $\Delta G_f$ Hesapları

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen  $\Delta H_f$  ve  $\Delta S$  değerlerinden yararlanılarak Eşitlik.1 yardımı ile  $\Delta G_f$  aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

Molekül 1 için PM3 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen  $\Delta H_f$  ve  $\Delta S$  değerleri kullanılarak  $\Delta G_f$  hesapları aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi örneklenmiştir.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T \cdot \Delta S \quad (1)$$

$$\Delta G_f = 16.334(\text{kcal/mol}) - (298 \text{ K} \times 71.221 \text{ cal/molK} \times 10^{-3})$$

$$\Delta G_f = -4.890 \text{ kcal/mol}$$

Eşitlik 1'in kullanılması sonucu hesaplanan  $\Delta G_f$  değerleri Çizelge 4.2.de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen  $\Delta H_f$ ,  $\Delta S$  ve  $\Delta G_f$  değerleri

Bileşik	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (cal/molK)	$\Delta G_f$ (kcal/mol)
<b>PM3</b>			
1	16.334	71.221	-4.890
2	7.428	79.497	-16.262

(Çizelge 4.2. devamı)

3	6.813	76.299	-15.924
4	7.499	78.868	-16.004
5	-27.166	75.795	-49.753
6	-24.263	78.337	-47.607
7	-24.208	78.316	-47.546
8	-14.826	84.674	-40.059
9	-11.879	80.793	-35.955
10	-7.747	86.760	-33.601

**AM1**

1	42.069	70.767	20.980
2	34.556	78.799	11.074
3	34.108	78.939	10.584
4	35.159	77.933	11.935
5	0.866	75.198	-21.543
6	2.246	77.905	-20.970
7	6.296	77.877	-16.911
8	36.779	83.222	11.979
9	33.981	83.432	15.118
10	47.094	81.675	22.755

**MNDO**

1	21.416	73.924	-0.613
2	10.456	78.285	-12.873
3	11.698	81.638	-12.630
4	12.648	80.523	-11.348
5	-29.667	78.249	-52.985
6	-26.406	77.877	-49.613
7	-25.820	77.158	-48.813
8	20.617	80.664	-3.421
9	28.756	82.931	4.043
10	33.907	82.105	9.440

(Çizelge 4.2. devamı)

<b>MINDO/3</b>			
1	32.910	74.702	10.649
2	18.207	82.750	-6.453
3	20.242	82.115	-4.228
4	17.242	78.611	-6.184
5	-29.195	78.256	-52.515
6	-26.752	82.026	-51.196
7	-39.151	80.572	-63.161
8	-32.322	32.965	-57.046
9	-20.832	82.395	-45.386
10	-24.611	85.177	-49.994
<b>PM3</b>			
1a	114.150	72.214	92.630
2a	104.828	79.923	81.011
3a	104.581	78.053	81.321
4a	105.105	79.004	81.562
5a	75.100	76.670	52.252
6a	75.278	79.516	51.582
7a	77.863	78.426	54.492
8a	88.397	81.817	64.016
9a	90.426	81.296	66.200
10a	95.219	83.809	70.244
<b>AM1</b>			
1a	137.545	71.886	116.123
2a	129.944	80.075	106.082
3a	129.920	77.504	106.824
4a	131.459	78.550	108.051
5a	100.481	76.433	77.704
6a	100.566	75.853	77.962
7a	107.695	77.913	84.477

(Çizelge 4.2. devamı)

8a	142.208	81.195	118.012
9a	141.815	80.825	117.729
10a	154.594	83.182	129.806

**MNDO**

1a	124.205	72.049	102.734
2a	114.350	79.561	90.641
3a	115.325	77.530	92.221
4a	117.535	79.695	93.786
5a	79.051	76.326	56.306
6a	79.440	75.453	56.955
7a	84.947	77.557	61.835
8a	135.621	81.442	111.351
9a	138.079	80.900	113.971
10a	152.095	82.355	127.553

**MINDO/3**

1a	106.195	72.622	84.554
2a	91.483	80.098	67.614
3a	93.799	79.079	70.233
4a	90.000	78.710	66.544
5a	52.477	79.516	28.781
6a	51.180	79.447	27.505
7a	44.115	79.505	20.423
8a	58.504	85.963	32.887
9a	60.545	85.476	35.073
10a	65.819	81.228	41.613

---


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

### 4.3. ΔG Hesapları

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen ΔH ve ΔS değerlerinden yararlanılarak Eşitlik.2 yardımı ile ΔG aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

Molekül 1 için PM3 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen ΔH ve ΔS değerleri kullanılarak ΔG hesapları aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi örneklendirilmiştir.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (2)$$

$$\Delta G = 3637.281(\text{cal/mol}) - (298 \text{ K} \times 71.221 \text{ cal/mol K})$$

$$\Delta G = -17586.577 \text{ cal/mol}$$

Eşitlik 2'in kullanılması sonucu hesaplanan ΔG değerleri Çizelge 4.3. de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Sıvı fazda PM3, AM1, MNDO, MINDO/3 yöntemleri ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen ΔH, ΔS ve ΔG değerleri

Bileşik	ΔH (cal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG (cal/mol)
<b>PM3</b>			
1	3637.281	71.221	-17586.577
2	4678.350	79.497	-19011.756
3	4229.872	76.299	-18507.230
4	4609.831	78.868	-18892.833
5	4111.234	75.795	-18475.676
6	4513.711	78.337	-18830.715
7	4516.981	78.316	-18821.187
8	5109.052	84.674	-20123.800
9	4597.738	80.793	-19478.576
10	5457.442	86.760	-20397.038
<b>AM1</b>			
1	3523.409	70.767	-17565.157
2	4530.951	78.799	-18951.151
3	4540.321	78.939	-18983.501

(Çizelge 4.3. devamı)

4	4436.724	77.933	-18787.310
5	3970.039	75.198	-18438.965
6	4396.284	77.905	-18819.406
7	4386.411	77.877	-18820.935
8	4876.020	83.222	-19924.136
9	4907.485	83.432	-19955.251
10	4735.668	81.675	-19603.482

**MNDO**

1	3951.145	73.924	-18078.207
2	4473.273	78.285	-18855.657
3	4916.089	81.638	-19412.035
4	4815.293	80.523	-19180.561
5	4383.504	78.249	-18934.298
6	4366.329	77.877	-18841.017
7	4292.448	77.158	-18700.636
8	4497.023	80.664	-19540.849
9	4865.838	82.931	-19847.600
10	4786.994	82.105	-19680.296

**MINDO/3**

1	4184.327	74.702	-18076.869
2	5205.994	82.750	-19453.506
3	5134.784	82.115	-19335.486
4	4668.652	78.611	-18757.426
5	4541.548	78.256	-18778.740
6	5057.111	82.026	-19386.637
7	4909.797	80.572	-19100.659
8	4883.825	82.965	-19839.745
9	4840.687	82.395	-19713.023
10	5278.442	85.177	-20104.304

(Çizelge 4.3. devamı)

**PM3**

1a	3844.387	72.214	-17675.385
2a	4821.494	79.923	-18995.560
3a	4551.478	78.053	-18708.316
4a	4751.443	79.004	-18791.749
5a	4309.636	76.670	-18538.024
6a	4630.030	79.516	-19065.738
7a	4551.683	78.426	-18819.265
8a	4722.865	81.817	-19658.601
9a	4690.085	81.296	-19536.123
10a	5057.146	83.809	-19917.936

**AM1**

1a	3766.860	71.886	-17655.168
2a	4789.419	80.075	-19072.931
3a	4445.376	77.504	-18650.816
4a	4654.577	78.550	-18753.323
5a	4247.043	76.433	-18529.991
6a	4101.351	75.853	-18502.843
7a	4442.812	77.913	-18775.262
8a	4602.466	81.195	-19593.644
9a	4590.035	80.825	-19495.815
10a	4944.517	83.182	-19843.719

**MNDO**

1a	3781.364	72.049	-17689.238
2a	4731.914	79.561	-18977.264
3a	4426.946	77.530	-18676.994
4a	4788.701	79.695	-18960.409
5a	4217.905	76.326	-18527.243
6a	4033.208	75.453	-18451.786
7a	4396.738	77.557	-18715.248

(Çizelge 4.3. devamı)

8a	4636.083	81.442	-19633.633
9a	4586.632	80.900	-19521.568
10a	4858.736	82.355	-19683.054
<b>MINDO/3</b>			
1a	3962.355	72.622	-17679.001
2a	4935.734	80.098	-18933.470
3a	4738.378	79.079	-18827.164
4a	4699.686	78.710	-18755.894
5a	4801.396	79.516	-18894.372
6a	4725.906	79.447	-18949.300
7a	4727.508	79.505	-18964.982
8a	5358.960	85.963	-20258.014
9a	5318.730	85.476	-20153.118
10a	4764.009	81.228	-19441.935

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

#### 4.4. pK<sub>a</sub> Hesapları

##### 4.4.1. Kinetik pK<sub>a</sub> hesapları

İncelenen moleküller için Nötr baz (B), Konjuge asit (BH<sup>+</sup>) olacak şekilde protonlanma merkezleri belirlenerek, Eşitlik 3'e göre  $\delta\Delta G_f(\text{BH}^+)$  değeri hesaplanmıştır ve Eşitlik 4 yardımıyla da kinetik pK<sub>a</sub> değerleri hesaplanmıştır. Eşitlik 3'deki hesaplamalarda aşağıdaki sabitler kullanılmıştır:

Sulu çözeltide PM3 hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\text{H}_2\text{O} \text{ için } \Delta H_f = -61.904 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 44.988 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = -75.310 \text{ kcal mol}^{-1} ;$$

$$\text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H_f = 60.555 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 45.983 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = 46.852 \text{ kcal mol}^{-1}$$



Sulu çözültide AM1 hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O için } \Delta H_f &= -68.488 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 45.109 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = -81.930 \text{ kcal mol}^{-1}; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H_f &= 43.491 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 48.347 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = 29.084 \text{ kcal mol}^{-1} \end{aligned}$$

Sulu çözültide MNDO hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O için } \Delta H_f &= -69.155 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 44.948 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = -82.549 \text{ kcal mol}^{-1}; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H_f &= 36.078 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 45.917 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = 22.395 \text{ kcal mol}^{-1} \end{aligned}$$

Sulu çözültide MINDO/3 hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O için } \Delta H_f &= -66.781 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 44.958 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = -80.179 \text{ kcal mol}^{-1}; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H_f &= 42.847 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \Delta S = 48.119 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G_f = 28.508 \text{ kcal mol}^{-1} \end{aligned}$$

Molekül 1 ve Molekül 1a için PM3 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen değerler yardımıyla hesaplanan  $\delta\Delta G_f(\text{BH}^+)$  ve kinetik  $\text{pK}_a$  hesapları aşağıdaki şekilde örneklenmiştir.

$$\delta\Delta G_f(\text{BH}^+) = [\Delta G_f(\text{BH}^+) + \Delta G_f(\text{H}_2\text{O})] - [\Delta G_f(\text{B}) + \Delta G_f(\text{H}_3\text{O}^+)] \quad (3)$$

$$\delta\Delta G_f(\text{BH}^+) = [92.630 + (-75.310)] - [(-4.890) + 46.852]$$

$$\delta\Delta G_f(\text{BH}^+) = 17.32 - 41.962$$

$$\delta\Delta G_f(\text{BH}^+) = -24.642 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\text{pK}_a = \frac{\Delta G_f(\text{BH}^+)}{2,303 RT} \quad (4)$$

$$\text{pK}_a = -24.642 \text{ kcal mol}^{-1} / 2.303 \times (1.987 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}) \times 10^{-3} \times 298 \text{ K}$$

$$\text{pK}_a = -18.070$$

Eşitlik 3 ve Eşitlik 4 kullanılarak hesaplanan kinetik  $\text{pK}_a$  değerleri Çizelge 4.4. de verilmiştir.

### 4.3.2. Termodinamik pK<sub>a</sub> hesapları

İncelenen moleküller için Nötr baz (B), Konjuge asit (BH<sup>+</sup>) olacak şekilde protonlanma merkezleri belirlenerek, Eşitlik 5'e göre  $\delta\Delta G(\text{BH}^+)$  değeri hesaplanmıştır ve Eşitlik 6 yardımıyla da termodinamik pK<sub>a</sub> değerleri hesaplanmıştır. Eşitlik 5'deki hesaplamalarda aşağıdaki sabitler kullanılmıştır:

PM3 hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O} \text{ için } \Delta H &= 2370.147 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 44.988 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11036.277 \text{ cal mol}^{-1} ; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H &= 2378.037 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 45.983 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11324.897 \text{ cal mol}^{-1} \end{aligned}$$

AM1 hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O} \text{ için } \Delta H &= -2369.575 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 45.109 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11072.907 \text{ cal mol}^{-1}; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H &= 2377.421 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 48.347 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -12029.985 \text{ cal mol}^{-1} \end{aligned}$$

MNDO hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O} \text{ için } \Delta H &= 2369.269 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 44.948 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11025.235 \text{ cal mol}^{-1}; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H &= 2379.860 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 45.917 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11303.406 \text{ cal mol}^{-1} \end{aligned}$$

MINDO/3 hesaplamalarından elde edilen değerler:

$$\begin{aligned} \text{H}_2\text{O} \text{ için } \Delta H &= 2371.999 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 44.958 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11025.485 \text{ cal mol}^{-1}; \\ \text{H}_3\text{O}^+ \text{ için } \Delta H &= 2381.469 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta S = 48.119 \text{ cal mol}^{-1} \quad \Delta G = -11957.993 \text{ cal mol}^{-1} \end{aligned}$$

Molekül 1 ve Molekül 1a için PM3 yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen değerler yardımıyla hesaplanan  $\delta\Delta G(\text{BH}^+)$  ve termodinamik pK<sub>a</sub> hesapları aşağıdaki şekilde örneklendirilmiştir.

$$\delta\Delta G(\text{BH}^+) = [\Delta G(\text{BH}^+) + \Delta G(\text{H}_2\text{O})] - [\Delta G(\text{B}) + \Delta G(\text{H}_3\text{O}^+)] \quad (5)$$

$$\delta\Delta G(\text{BH}^+) = [(-17675.385) + (-11036.277)] - [(-17586.577) + (-11324.897)]$$

$$\delta\Delta G(\text{BH}^+) = (-28711.662) - (-28911.474)$$

$$\delta\Delta G(\text{BH}^+) = 199.812 \text{ cal mol}^{-1}$$

$$pK_a = \frac{\Delta G(BH^+)}{2,303 RT} \quad (6)$$

$$pK_a = 199.812 \text{ cal mol}^{-1} / 2.303 \times (1.987 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}) \times 298 \text{ K}$$

$$pK_a = 0.147$$

Eşitlik 5 ve Eşitlik 6 kullanılarak hesaplanan termodinamik  $pK_a$  değerleri Çizelge 4.4. 'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Semiempirik yöntemlerle sıvı fazda yapılan hesaplamalar ile elde edilen Termodinamik  $pK_a$  ve Kinetik  $pK_a$  değerleri

Bileşik	$\delta\Delta G_f^a$	$pK_{a(k)}^b$	$\delta\Delta G^c$	$pK_{a(t)}^d$	$pK_{a(d)}^e$
<b>PM3</b>					
1	-24.642	-18.070	199.812	0.147	7.12
2	-24.889	-18.252	304.816	0.224	7.20
3	-24.917	-18.272	87.534	0.064	7.70
4	-24.596	-18.037	389.704	0.286	8.00
5	-20.157	-14.781	226.272	0.166	1.90
6	-22.973	-16.846	53.597	0.039	3.85
7	-20.124	-14.757	290.542	0.213	2.30
8	-18.087	-13.264	753.819	0.553	-0.53
9	-20.007	-14.671	231.073	0.169	2.13
10	-18.317	-13.432	767.722	0.563	-0.48
<b>AM1</b>					
1	-15.871	-11.638	867.067	0.636	7.12
2	-16.006	-11.737	835.298	0.613	7.20
3	-14.774	-10.834	1289.763	0.946	7.70
4	-14.898	-10.925	991.065	0.727	8.00
5	-11.767	-8.629	866.052	0.635	1.90
6	-12.082	-8.860	1273.641	0.934	3.85

(Çizelge 4.4. devamı)

7	-9.626	-7.059	1002.751	0.735	2.30
8	-4.981	-3.653	1287.570	0.944	-0.53
9	-8.403	-6.162	1416.514	1.039	2.13
10	-3.963	-2.906	716.841	0.526	-0.48

**MNDO**

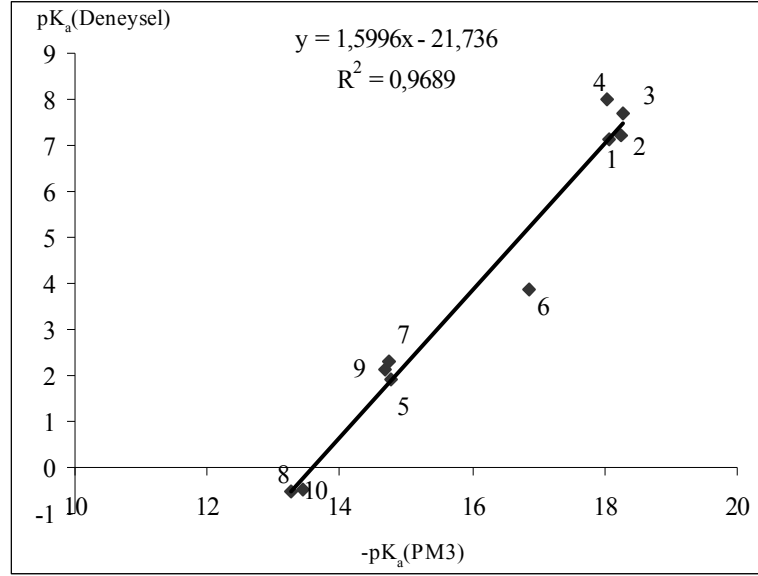
1	-1.597	-1.171	667.140	0.489	7.12
2	-1.430	-1.049	156.564	0.115	7.20
3	-0.093	-0.068	1013.212	0.743	7.70
4	0.190	0.139	498.323	0.365	8.00
5	4.347	3.188	685.226	0.502	1.90
6	1.624	1.191	667.402	0.489	3.85
7	5.704	4.183	263.559	0.193	2.30
8	9.828	7.207	185.387	0.136	-0.53
9	4.984	3.655	604.203	0.443	2.13
10	13.169	9.657	275.413	0.202	-0.48

**MINDO/3**

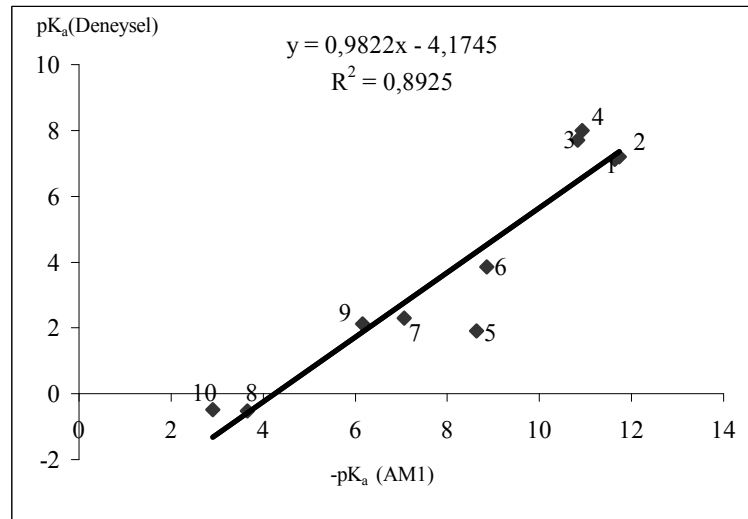
1	-34.782	-25.506	1330.376	0.976	7.12
2	-34.620	-25.387	1452.544	1.065	7.20
3	-34.226	-25.099	1440.830	1.057	7.70
4	-35.959	-26.369	934.040	0.685	8.00
5	-27.391	-20.086	816.876	0.599	1.90
6	-29.986	-21.989	1369.845	1.005	3.85
7	-25.103	-18.408	1068.185	0.783	2.30
8	-18.754	-13.753	514.239	0.377	-0.53
9	-28.228	-20.700	492.413	0.361	2.13
10	-17.080	-12.525	1594.877	1.170	-0.48

<sup>a</sup>/ Eşitliklik 3'ten hesaplandı. <sup>b</sup>/ Eşitlik 4 ' ten hesaplandı. <sup>c</sup>/ Eşitlik 5 ' ten hesaplandı.

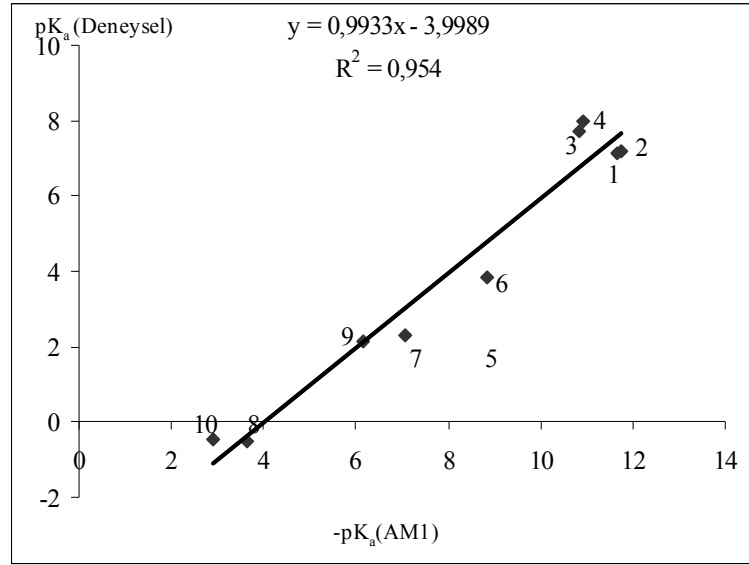
<sup>d</sup>/ Eşitlik 6 ' ten hesaplandı. <sup>e</sup>/ Literatür bilgilerinden alınan değerler (Catalan and Elguero, 1987).



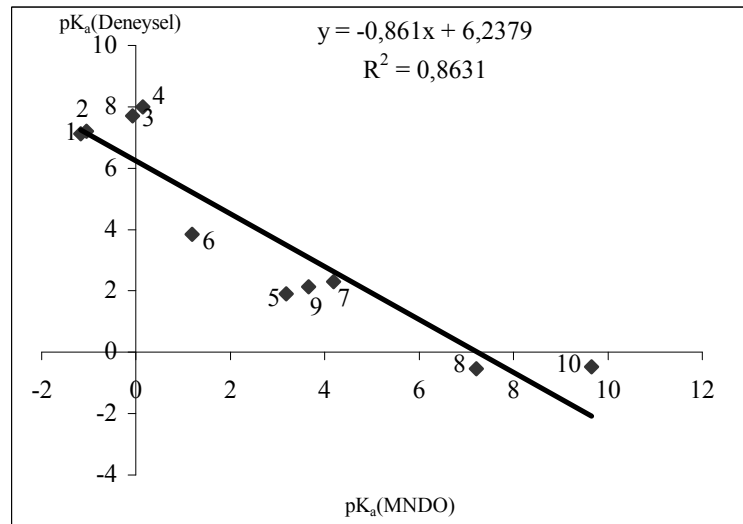
Şekil 4.1. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin PM3 metodu ile hesaplanan kinetik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.



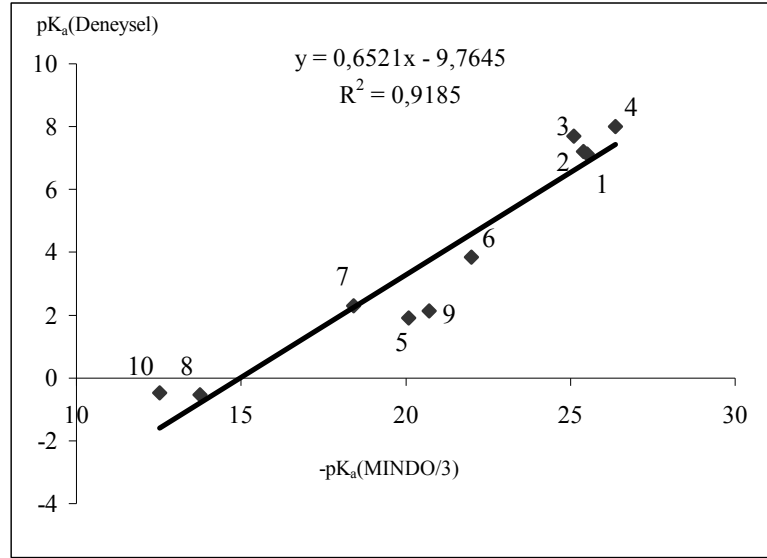
Şekil 4.2a. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin AM1 metodu ile hesaplanan kinetik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.



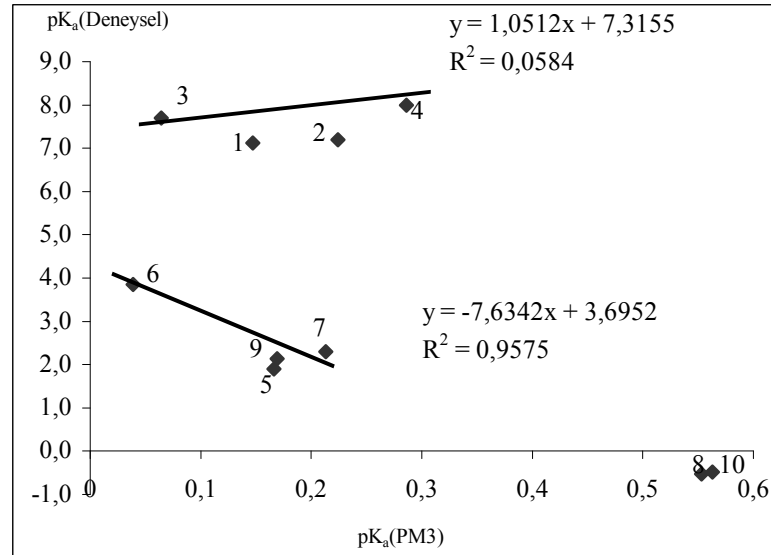
Şekil4.2b. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 5'inci molekül dışındaki diğer moleküllerin AM1 metodu ile hesaplanan kinetik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.



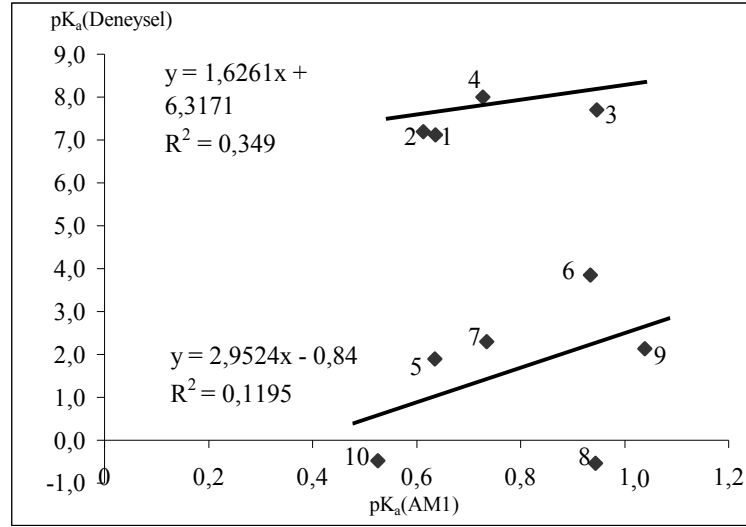
Şekil 4.3. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin MNDO metodu ile hesaplanan kinetik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.



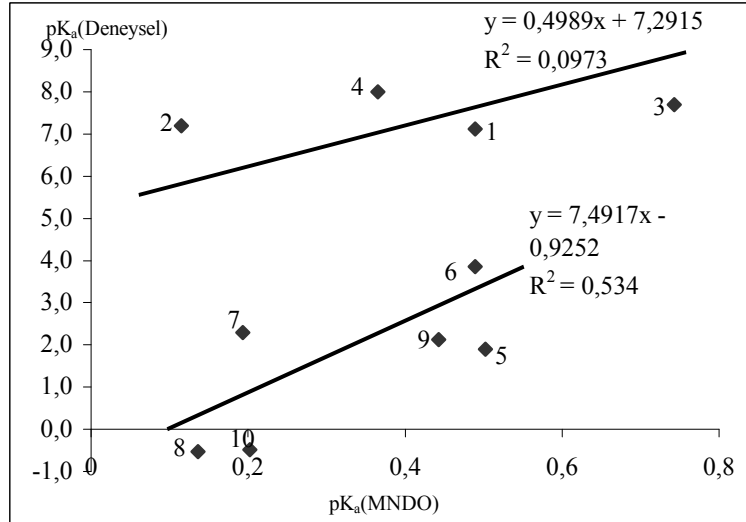
Şekil 4.4. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin MINDO/3 metodu ile hesaplanan kinetik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.



Şekil 4.5. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin PM3 metodu ile hesaplanan termodinamik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.

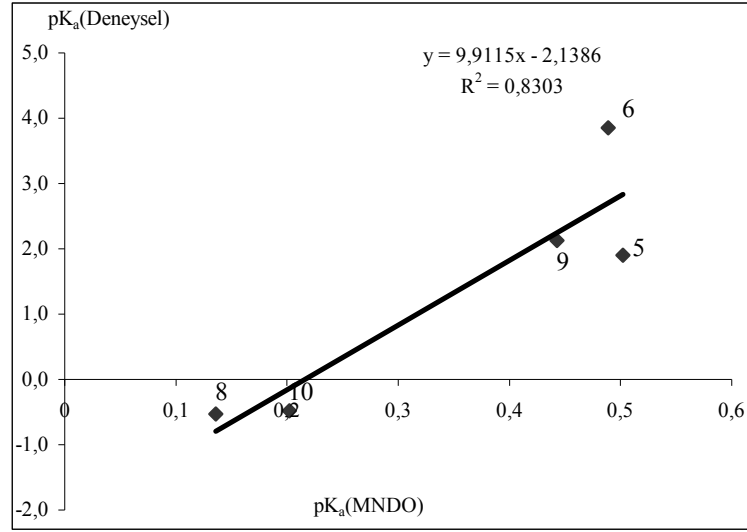


Şekil 4.6. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin AM1 metodu ile hesaplanan termodinamik pK<sub>a</sub> değerlerinin deneysel pK<sub>a</sub> değerleri ile karşılaştırılması.

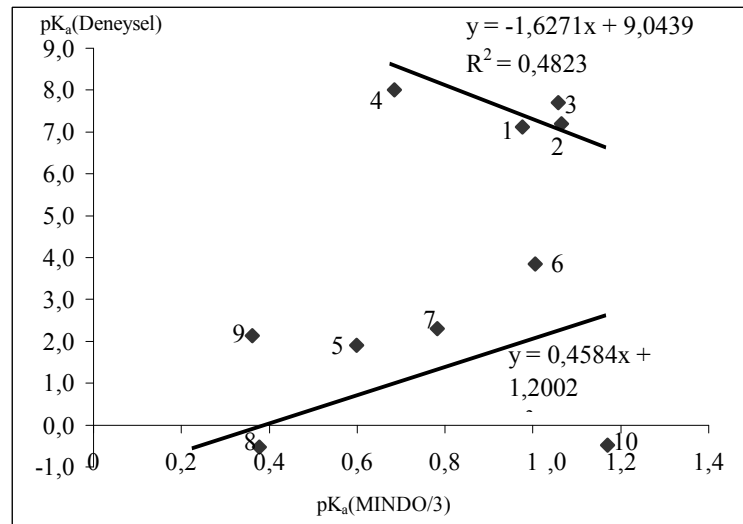


Şekil 4.7a. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerin MNDO metodu ile hesaplanan termodinamik pK<sub>a</sub> değerlerinin deneysel pK<sub>a</sub> değerleri ile karşılaştırılması

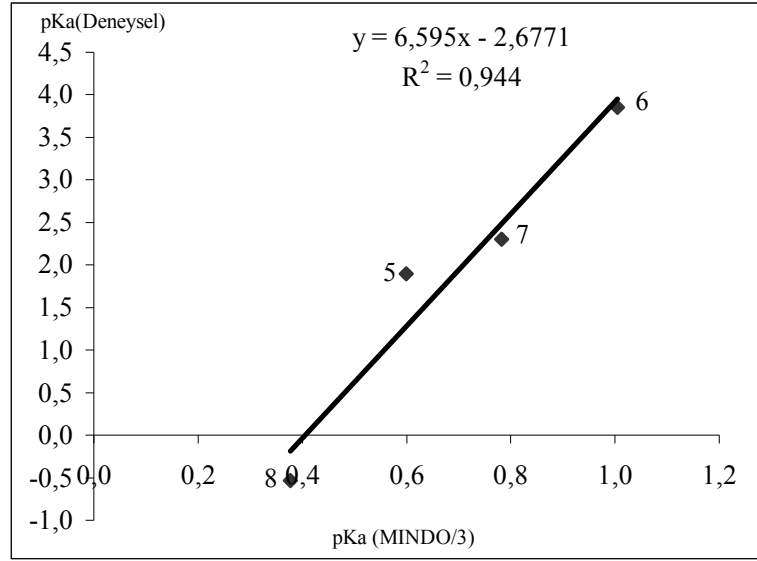




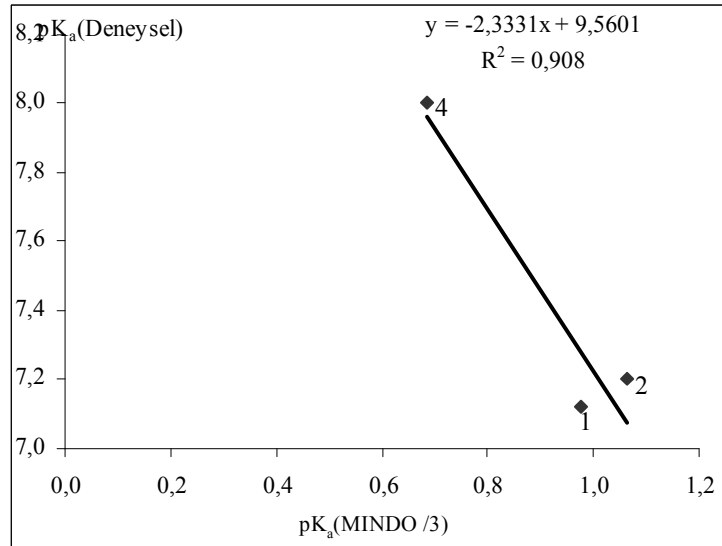
Şekil 4.7b. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 5-10 arası 7'inci molekül dışındaki diğer moleküllerin MINDO metodu ile hesaplanan termodinamik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



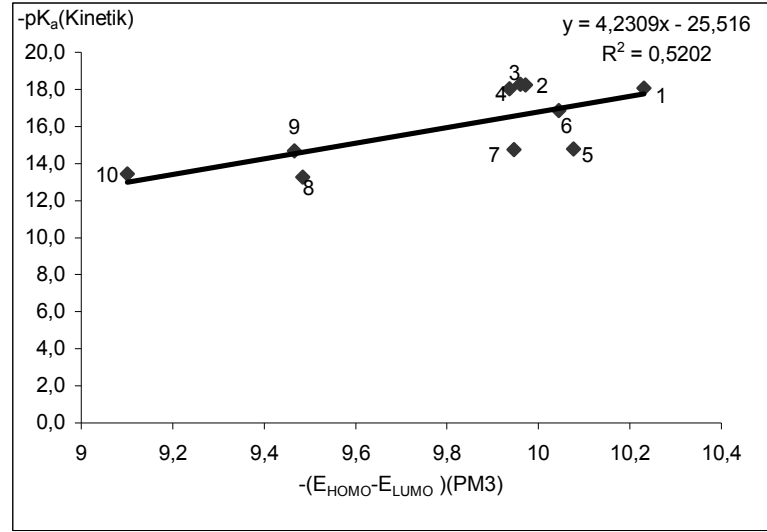
Şekil 4.8a. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış tüm moleküllerinin MINDO/3 metodu ile hesaplanan termodinamik  $pK_a$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması.



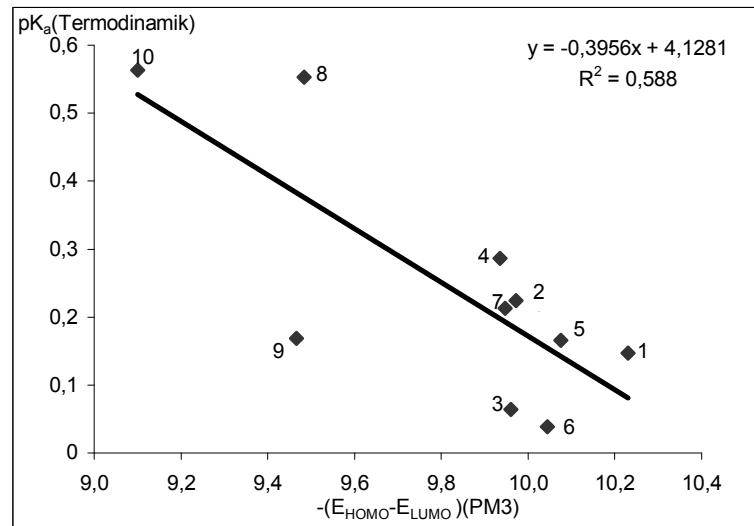
Şekil 4.8b. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 5-10 arası 9'uncu ve 10'uncu molekül dışındaki diğer moleküllerin MINDO/3 metodu ile hesaplanan termodinamik pK<sub>a</sub> değerlerinin deneysel pK<sub>a</sub> değerleri ile karşılaştırılması



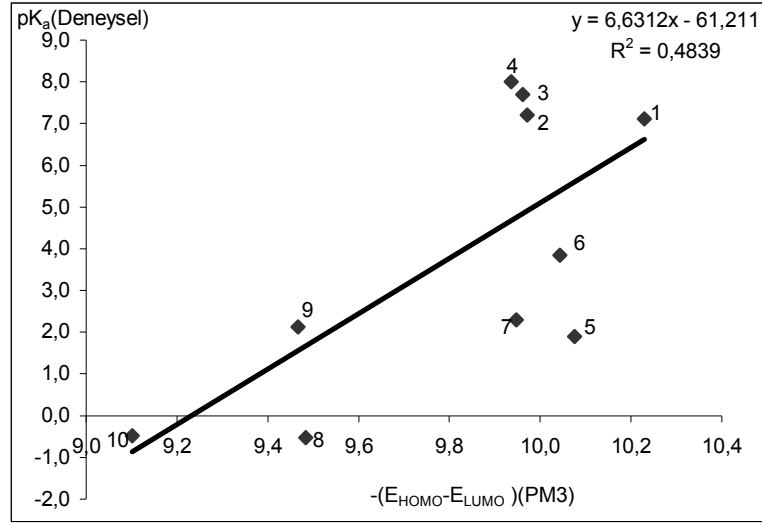
Şekil 4.8c. Sıvı fazda üçüncü azottan protonlanmış 1-4 arası 3'üncü molekül dışındaki diğer moleküllerin MINDO/3 metodu ile hesaplanan termodinamik pK<sub>a</sub> değerlerinin deneysel pK<sub>a</sub> değerleri ile karşılaştırılması



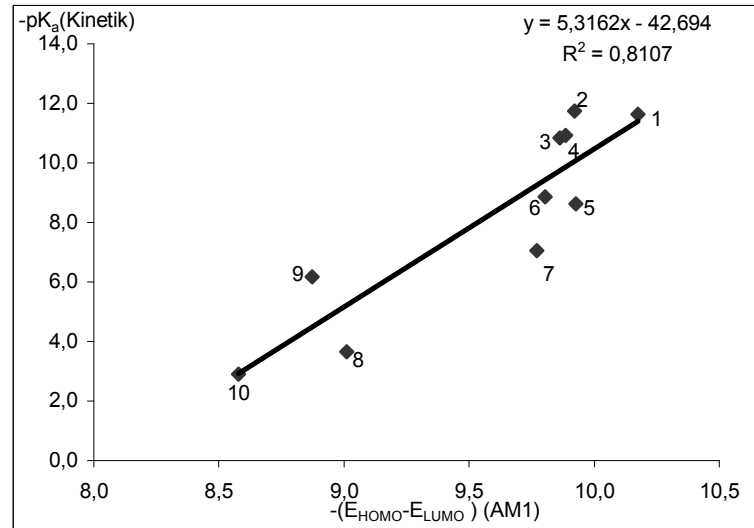
Şekil 4.9. Bazı sübstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda PM3 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO} - E_{LUMO}$  değerlerinin kinetik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



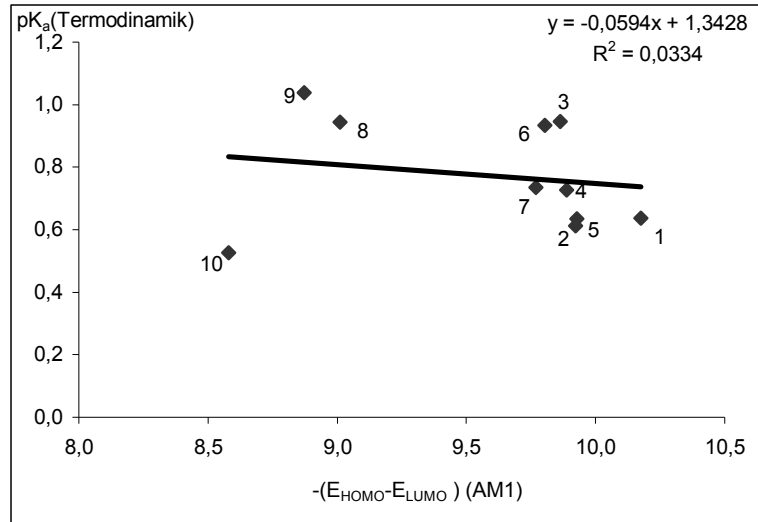
Şekil 4.10. Bazı sübstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda PM3 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO} - E_{LUMO}$  değerlerinin termodinamik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



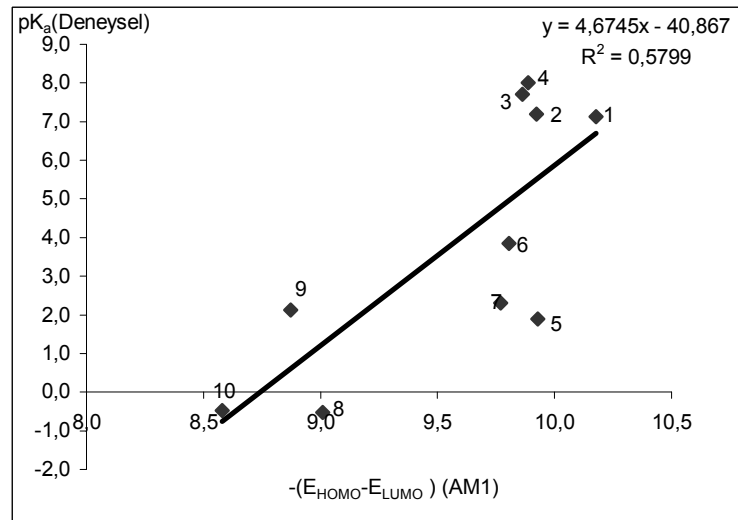
Şekil 4.11. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda PM3 yöntemi ile hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



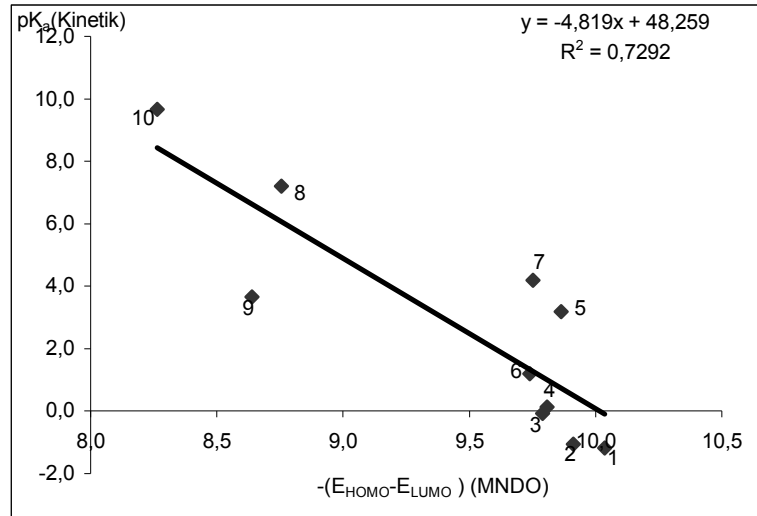
Şekil 4.12. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda AM1 yöntemi ile hesaplanan  $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$  değerlerinin kinetik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



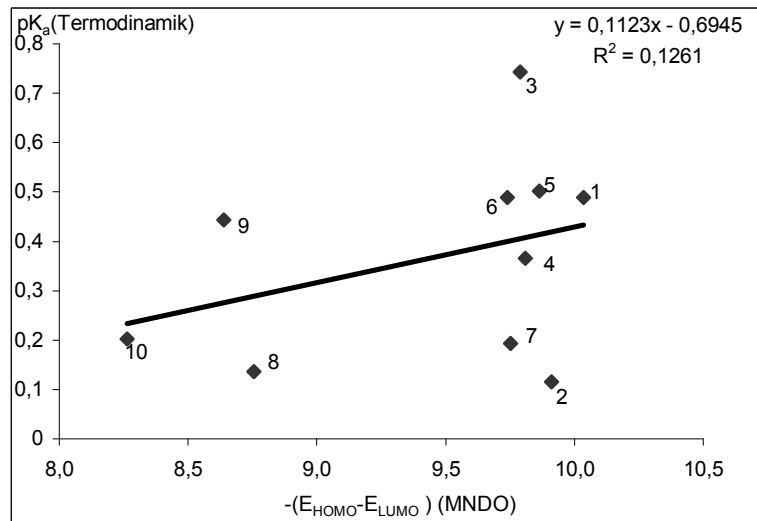
Şekil 4.13. Bazı sübstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda AM1 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO} - E_{LUMO}$  değerlerinin termodinamik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



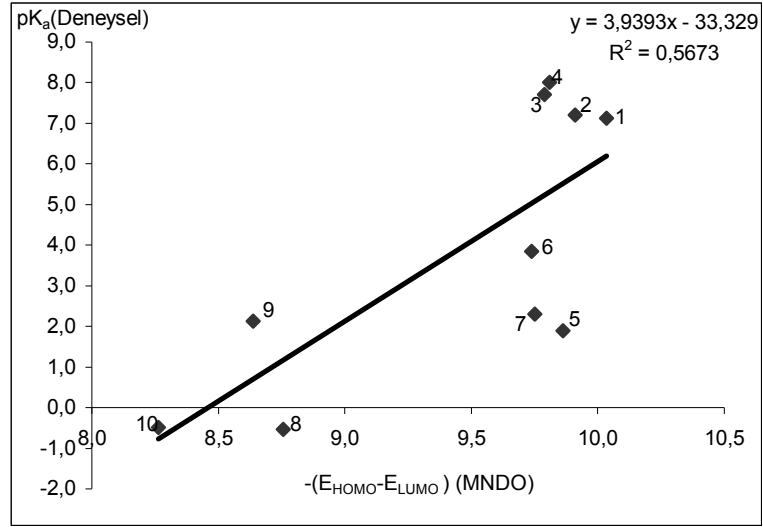
Şekil 4.14. Bazı sübstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda AM1 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO} - E_{LUMO}$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



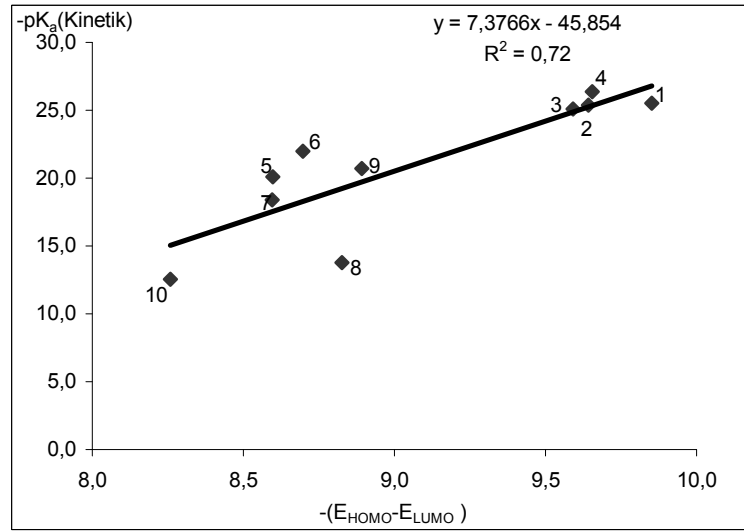
Şekil 4.15. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  değerlerinin kinetik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



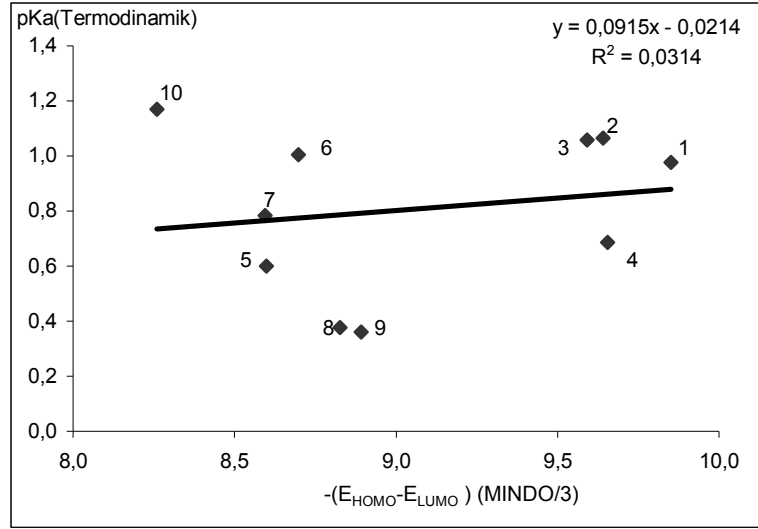
Şekil 4.16. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  değerlerinin termodinamik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



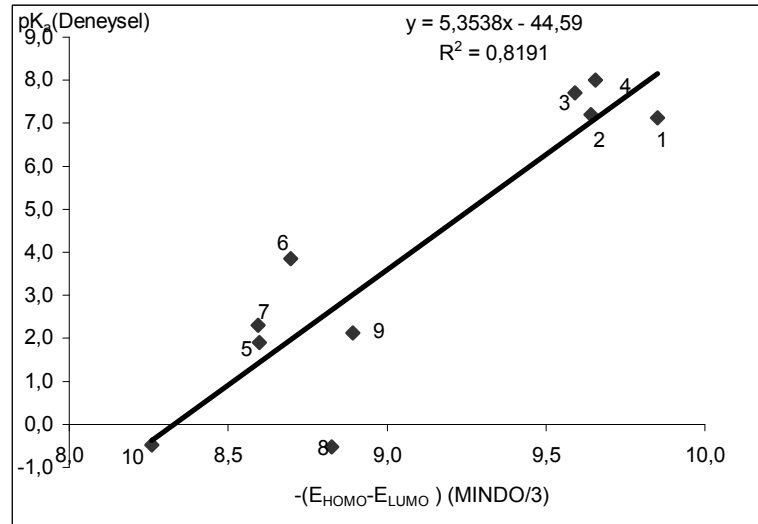
Şekil 4.17. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



Şekil 4.18. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MNDO/3 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  değerlerinin kinetik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



Şekil 4.19. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MINDO/3 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO} - E_{LUMO}$  değerlerinin termodinamik  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



Şekil 4.20. Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr hallerinin sıvı fazda MINDO/3 yöntemi ile hesaplanan  $E_{HOMO} - E_{LUMO}$  değerlerinin deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması



Çalışılan imidazol türevlerinin sıvı fazda üçüncü konumdan (N) protonlanması düşünülerek yapılan teorik hesaplamalar sonucu elde edilen fiziksel parametre ve enerji değerleri Çizelge 3.1. ve Çizelge 4.1. 'de verilmiştir. Bu değerleri kullanarak yapılan  $pK_a$  hesaplamaları sonucunda elde edilen kinetik asitlik sabiti, ( $pK_a$ ) değerlerinin literatür değerleri, ( $pK_a$ ) ile karşılaştırılmasına ait grafikler Şekil 4.1, Şekil 4.2a, Şekil 4.2b, Şekil 4.3, Şekil 4.4' de verildi.

Elde edilen grafiklerde kinetik  $pK_a$  (Hesaplanan) değerleri ile  $pK_a$  (Deneysel) değerleri arasında uyum olduğu görüldü. ( $R^2$  değerleri % 86-97 arasında) En iyi uyumun PM3 yöntemiyle hesaplanan değerler yardımıyla çizilen grafikte olduğu görüldü. Bu durum literatürde vurgulanmaktadır (Stewart,1989). Ancak, AM1 yöntemi ile hesaplanan değerler yardımıyla çizilen grafikte 5 numaralı molekül ihmal edilirse daha büyük bir korelasyon değeri elde edildi. ( $R^2$  % 89'den % 95). MINDO/3 yöntemi ile hesaplanan değerler yardımıyla çizilen grafik PM3 kadar başarılı olmasada diğer yöntemlere göre daha büyük korelasyon verdiği görüldü. ( $R^2$  % 91)

Çalışılan imidazol türevlerinin sıvı fazda üçüncü konumdan (N) protonlanması düşünülerek yapılan teorik hesaplamalar sonucu elde edilen fiziksel parametre ve enerji değerleri Çizelge 3.1. ve Çizelge 4.2. 'de verilmiştir. Bu değerleri kullanarak yapılan  $pK_a$  hesaplamaları sonucunda elde edilen termodinamik asitlik sabiti, ( $pK_a$ ) değerlerinin literatür değerleri, ( $pK_a$ ) ile karşılaştırılmasına ait grafikler Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7a, Şekil 4.7b, Şekil 4.8a , Şekil 4.8b , Şekil 4.8c' de verildi.

Elde edilen grafiklerde termodinamik  $pK_a$ (Hesaplanan) değerleri ile  $pK_a$  (Deneysel) değerleri arasında 1-4 numaralı moleküllerin kendi aralarında, 5-10 numaralı moleküllerinde kendi aralarında uyum içerisinde olduğu görüldü. 1-4 molekülleri arasında çizilen grafiklerden en iyi uyumun MINDO/3 yöntemiyle hesaplanan değerler yardımıyla çizilen grafikte olduğu görüldü. Ancak, 1-4 molekülleri arasında MINDO/3 yöntemiyle çizilen grafikte 3 numaralı molekül ihmal edilirse daha büyük bir korelasyon değeri elde edildi. ( $R^2$  % 48'den % 90)

5-10 molekülleri arasında çizilen grafiklerden en iyi uyumun PM3 yöntemiyle hesaplanan değerler yardımıyla çizilen grafikte olduğu görüldü. Ancak, 5-10 molekülleri arasında MNDO yöntemiyle çizilen grafikte 7 numaralı molekül ihmal edilirse daha büyük bir korelasyon değeri elde edildi. ( $R^2$  % 53'den % 83). MINDO/3 yöntemiyle çizilen grafikte 9 ve 10 numaralı moleküller çıkarıldığında çok yüksek korelasyon değeri elde edildi. ( $R^2$  %1'den %94).  $\text{NO}_2$  grubu içeren 9 ve 10 moleküllerin çıkarıldığında korelasyon değerinin yükseldiği görüldü.

Bazı süstitüe imidazol türevi moleküllerinin nötr halleri düşünülerek sıvı fazda PM3, AM1, MNDO ve MINDO/3 yöntemleri ile hesaplanan nükleofilik,(n) değerlerinin kinetik  $pK_a$ , termodinamik  $pK_a$  ve deneysel  $pK_a$  değerleri ile karşılaştırılması sonucunda elde edilen grafikler Şekil 4.9- Şekil 4.20 arasında verilmiştir.

Kinetik  $pK_a$  ile nükleofilik, (n) değerleri arasında çizilen grafiklerdeki uyumun;deneysel  $pK_a$  ile nükleofilik, (n) değerleri arasında çizilen grafiklerdeki uyuma yakın değerler olduğu görüldü. ( $R^2$  değerleri % 52-81 arasında). AM1 yöntemiyle elde edilen korelasyon değerinin diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğu belirlendi. ( $R^2$  %81). PM3, AM1, MNDO yöntemleri ile elde edilen grafiklerde üzerinde çalışma yapılan moleküllerin üç farklı grupta toplandığı belirlendi. 1-7 numaralı moleküller; 8-9 numaralı moleküller ve 10 numaralı molekülün farklı grupta toplandığı belirlendi. MINDO/3 yöntemiyle elde edilen grafikte 1-4 numaralı moleküller ile 5-9 numaralı moleküller ve 10 numaralı molekül kendi aralarında üç ayrı grup oluşturduğu görüldü.En iyi uyumun elde edildiği AM1 grafiğinde; 10 numaralı molekülün  $pK_a$  değerinin en düşük değere sahip olduğu belirlendi. 8, 9 ve 10 numaralı moleküllere  $\text{NO}_2$  grubu bağlanmış olup, birbirilerinin pozisyon izomerleridir. 2C konumundan  $\text{NO}_2$  grubunun bağlandığı düşünüldüğünde asitlik sabitinin en düşük değeri aldığı belirlendi.

Termodinamik  $pK_a$  ile nükleofilik, (n) değerleri arasında çizilen grafiklerdeki uyumun; kinetik  $pK_a$  ile nükleofilik, (n) değerleri arasında çizilen grafiklere göre daha az olduğu belirlendi. ( $R^2$  değerleri % 3-58 arasında). PM3 yöntemiyle elde edilen korelasyon değerinin diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğu görüldü. ( $R^2$  %58 ).

PM3, AM1, MNDO yöntemleri ile elde edilen grafiklerde üzerinde çalışma yapılan moleküllerin üç farklı grupta toplandığı belirlendi. 1-7 moleküller; 8-9 moleküller ve 10 numaralı molekülün farklı grupta olup; MINDO/3 yöntemiyle elde edilen grafikte ise 1-4 moleküllerle; 5-9 moleküller kendi aralarında; 10 numaralı molekülün ise farklı bir grubu oluşturduğu görüldü.

Deneysel  $pK_a$  ile nükleofilik, (n) değerleri arasında çizilen grafiklerdeki korelasyon değerleri ( $R^2$ ) % 48-81 arasında olup, en yüksek korelasyonun MINDO/3 yöntemiyle çizilen grafikte olduğu görüldü. PM3, AM1, MNDO ve MINDO/3 yöntemleri ile elde edilen grafiklerde üzerinde çalışma yapılan moleküllerin dört farklı grupta toplandığı belirlendi. 1-4; 5-7 ; 8-9 ve 10 numaralı molekülün kendi aralarında gruplandırıldığı belirlendi. 2; 3 ve 4 numaralı molekül birbirinin pozisyon izomeri olup; sırasıyla 4C, 5C, 2C konumlarından  $-CH_3$  grupları bağlanmıştır. Elde edilen grafiklerden 2 numaralı molekülün  $pK_a$  değerinin en küçük; 4 numaralı molekülün en yüksek olduğu görüldü. 8 ; 9 ve 10 numaralı moleküllerde pozisyon izomeri olup; elde edilen grafiklerden 8. ve 10. molekülün  $pK_a$  değerlerinin birbirine yakın olduğu; 9 numaralı molekülün  $pK_a$  değerinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Çalışılan imidazol türevlerinin sıvı fazda üçüncü konumdan (N) protonlanması düşünüldükçe yapılan teorik hesaplamalar sonucunda elde edilen kinetik  $pK_a$ , termodinamik  $pK_a$  ve deneysel  $pK_a$  değerleri Çizelge 4.4.' de verilmiştir.

$pK_a$  hesaplamaları sonucunda bulunan termodinamik  $pK_a$  ve kinetik  $pK_a$  değerlerinden; termodinamik  $pK_a$  değerlerinin kinetik  $pK_a$  değerlerine göre deneysel verilerle daha iyi uyum içerisinde olduğu belirlendi.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

Albert, A., 1963, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, Ed. Katrizky, R. A., 1,2-107, London.

Altural, B., 1997, Organik Reaksiyon Mekanizmaları, Erciyes Üniv. Yay. Kayseri.

Acheson, R.M.,1976, "Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds", John Wiley and Sons, New York.

Bingham, R.C., Dewar, M.J.S. ve LO, D.C., 1975, J. Ame.Chem. Soc.,97,1285.

Breusch F. L., 1960, Genel Kimya Organik Kısım, ( Çev. E. Ulusoy), İstanbul Üniv. Yay., İstanbul.

Catalan,J., Abboud, J.L.M., and Elguero,J., 1987," Basicity and Acidity of Azoles" Advances in Heterocyclic Chemistry , Ed. Katrizky, R. A., Academic Press Inc.

Cebe, Mustafa, 1991, Atom ve Molekül Kimyası (Kuantum Kimyası), Bursa.

Clark, T., 1985, A Hand Book of Computational Chemistry.

Cook, D.B., 1974, Ab initio Valence Calculations in Chemistry.

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

Dewar, M.J.S. and Gleicher, G.J.,1966, Journal of Chemical Phys.,44, 759.

Erdik, E. ve Sarıkaya, Y.,1993, Temel Üniversite Kimyası.

Fessenden, R.J., Logue M.W. and Fessenden, J.S., 2001, Organik Kimya, (Çev. T. Uyar), Ankara.

Hammett, L.P., 1940, Physical Organic Chemistry, Mc. Grow-Hill, New York.

Hart,H., Hart D.J., Craine L.E., 1998, Organik Kimya, (Çev. T.Uyar), Ankara.

İkizler,A. , 1985, Heterohalkalı Bileşikler.

Jones, R.A. and G.P. Bean, 1977, The Chemistry of Pyrroles Academic Press, New York.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

Jones, R.A., 1992, Pyrroles Part Two” The Synthesis, Reaktivty and Pheical Properties of Substituted Pyrroles” School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich, U.K.

Katritzky, A.R., 1985, Handbook of Heterocyclic Chemistry, Frs University of Florida

Marks, G.S., 1969, Heme and Chlorophyll; Van Nostrand.

Mcmaus, S.P., and Smith, M.R., 1978, Tetrahedron Lett., 1897.

Miessler, G.L. and Tarr,D.A., 2002, İnorganik Kimya, (Çev. N. Karacan ve P. Gürkan), Gazi Üniv. Yay., Ankara.

Mortimer, C.E., 1989, Modern Üniversite Kimyası, (Çev. T.Altınata), Ege Üniv. Yay., İzmir.

Oskay, E., 1975, Organik Kimya, Hacettepe Üniv. Yay., Ankara.

Öğretir, C., 1979, Değişik Pirolo [3,4-d] Piridazin Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Bulunması ve Değerlendirilmesi, Doçentlik Tezi, Eskişehir Devlet Mühendislik ve Mimarlık Akademisi, Eskişehir.

Öğretir,C. and Demirayak, Ş., 1986, Benziimidazol Çalışmaları I. Bazı 2-veya 5-Süstitüe Benziimidazol Türevlerinin Proton Alma Davranışlarının İncelenmesi ve Hammett İlişkileri, TBAG Proje, Anadolu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Eskişehir.

Öğretir, C., 1988, Fizikokimya, Yüksek Lisans Ders Notları.

Öğretir,C., Kanışkan,N., Jones, R.A., Demirayak, Ş., 1990, Yayınlanmamış çalışma.

Pelletier, 1970, S.V., Chemistry of the Alkaloids, Van Nostrand Reinhold Company, New York.

Solomons, G.T.W and Fryhle, B.C., 2002, Organik Kimya, (Çev. G.Okay ve Y.Yıldırım), İstanbul.

Soydan, A.B. ve Saraç, A.S.,1994, Genel Üniversite Kimyası ve Modern Uygulamaları, İstanbul Teknik Üniv. Yay., İstanbul.

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

Tedder,J.M., Nechvatal, A., Murray, A.V. and Cornduff, J., 1972, “Basic Organic Chemistry, Part 4, Natural Products”, John Wiley and Sons, 24.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)**

Tunalı, N.K. ve Özkar,S., 1993, Anorganik Kimya, Gazi Üniv. Yay., Ankara.

Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, Ankara Üniv. Yay., Ankara.

Ün,R., 1977, Halkalı Organik Bileşikler,İstanbul Üniv. Yay., İstanbul.

Yates,K.and Stevens, J.B., 1965, Canad.J. Chem., 43, 529.

Zor, D. L. , 1988, Organik Bileşiklerin Asitlik ve Bazları, Yüksek Lisans Ders Notları.