

Pirazol ve Türevleri Üzerine Kuantum Kimyasal Çalışmalar

Özgür Özalp Tekin Aygan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz 2010

Quantum Chemical Studies On Pyrazole and Derivates

Ozgur Ozalp Tekin Aygan

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

July 2010

**Pirazol ve Türevleri Üzerine
Kuantum Kimyasal Çalışmalar**

Özgür Özalp Tekin AYGAN

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

Danışman: Yrd.Doç.Dr. Taner ARSLAN

TEMMUZ-2010

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Özgür Özalp Tekin Aygan'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Pirazol ve Türevleri Üzerine Kuantum Kimyasal Çalışmalar" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd.Doç.Dr. Taner ARSLAN

İkinci Danışman :-

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye : Yrd.Doç.Dr. Taner ARSLAN

Üye : Yrd.Doç.Dr. Erol AÇIKKALP

Üye : Yrd.Doç.Dr.Necmettin CANER

Üye : Doç.Dr.Fatma KANDEMİRLİ

Üye : Doç.Dr. Selma YARLIGAN UYSAL

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

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada pirazol ve türevlerinin asitlik bazlık davranışları kuantum kimyasal yöntemlerle kullanılarak incelenmiştir.

Moleküllerin gaz ve sıvı fazda CBS-Q teorik hesaplama metodu ile hesaplamaları yapılmış dipol moment ve en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) enerjileri, Proton Affiniteleri (PA) ve asitlik sabitleri (pK_a),ve heteroatomların yükleri literatürdeki mevcut deneysel asitlik sabitleri ile karşılaştırılmıştır. En yüksek korelasyon katsayıları PA- pK_a deneysel and pK_a hesaplanmış- pK_a deneysel grafiklerinden elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Pirazol, Pirazol Türevleri, Pirazoller

SUMMARY

In this study, effects of alkyl groups onto basicity and geometries of some pyrazole derivatives were investigated.

In our calculations, dipole moments, HOMO(Highest Occupied Molecular Orbital), LUMO(Lowest Unoccupied Molecular Orbital) energies, proton affinities (PA) and acidity constants(pKa); worked out using CBS-Q method. The experimental acidity constant and theoretical results were compared. The best regression values obtained from PA- $pK_{a \text{ experimental}}$ and $pK_{a \text{ calculated}}$ - $pK_{a \text{ experimental}}$ graphics.

Keyword : Pyrazole, Pyrazole Derivatives, Pyrazoles

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında, gerek derslerimde ve gerekse tez çalışmalarında, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr. Taner ARSLAN' a teşekkür ederim.

Özgür Özalp Tekin AYGAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER ve ŞEMALAR DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pirazol.....	2
2.1.1.Pirazolün Tarihçesi.....	2
2.1.2.Pirazolün Kullanım Alanları.....	3
2.1.3.Pirazolün Yapısı.....	5
2.1.4.Pirazolün Sentezi.....	7
2.1.4.1. β -diketonların hidrazin ile reaksiyonu.....	7
2.1.5. Pirazol ve Bazı Azotlu Heterosiklik Bileşiklerde Hidrojen Bağı.....	8
2.1.6.Tautomerizm.....	10
2.1.7.Reaktivite.....	12
2.1.1.Baziklik.....	13
2.1.9.Karbona Elektrofilik Hücum.....	14
2.2. Asitler ve Bazlar	17
2.2.1.Asit ve Baz Tanımları.....	17
2.2.1.1. Arrhenius asit- baz tanımı.....	17
2.2.1.2. Brönsted -Lowry asit - baz tanımı.....	18
2.2.1.3. Lewis asit - baz tanımı.....	19
2.2.1.4. Lux - Flood asit - baz tanımı.....	20
2.2.1.5. Usanovich asit - baz tanımı.....	21
2.2.1.6. Molekül Orbital Kuramında asit- baz tanımı.....	21
2.3.1.6.1. Lewis asit- baz etkileşimleri.....	22

2.2.2. Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları.....	24
2.2.2.2. Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi.....	28
2.2.2.2.1. Hammett eşitliği.....	29
2.2.2.3. Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler.....	31
2.2.2.4. Asitlik sabitlerin önemi.....	32
2.2.3. Asitlik - Bazlık Ölçümlerinde Kullanılan Deneysel Yöntemler.....	32
2.2.3.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi.....	32
2.2.3.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler.....	33
2.2.3.3. Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometrik yöntem.....	33
2.3. Teorik Hesaplama Yöntemleri.....	35
2.3.1. Kuantum Kimyasal Yöntemler.....	37
2.3.1.1. Moleküler Mekanik Yöntem.....	38
2.3.1.2. Yarı Deneysel Moleküler Orbital Yöntemleri.....	38
2.3.1.3. <i>Ab initio</i> Moleküler Orbital Yöntemleri.....	39
2.3.1.4. Gaussian03W Programı.....	42
2.3.1.4.1. Gaussian03W programı hakkında genel bilgi.....	42
2.3.1.4.2. Moleküler geometrinin programa tanıtılması.....	43
2.3.1.4.3. Temel setler.....	44
2.3.1.4.3.1. Minimal temel setler.....	44
2.3.1.4.3.2. Split valance temel setler.....	45
2.3.1.4.3.3. Polarize temel setler.....	46
2.3.1.4.4. Diffuse fonksiyonlar.....	47
2.3.1.4.5. Açık ve kapalı kabuk seçimi.....	48
2.3.1.4.6. Teori düzeyi (yöntem).....	49
2.3.1.4.6.1. Hartree-Fock teori.....	49
2.3.1.4.6.2. Møller -Plesset pertürbasyon teori.....	51
2.3.1.4.6.3. Yoğunluk fonksiyon teorisi.....	53
2.3.1.4.6.4.Periyodik Tablonun Üçüncü Sıra Atomlarından Sonraki Atomlar İçin Taban Kümeler.....	58

2.3.2. Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar.....	58
2.3.2.1. Atomik yükler.....	59
2.3.2.2. Moleküler Orbital Enerjileri.....	60
3.MATERYAL VE METOD.....	61
4. TARTIŞMA.....	63
5.SONUÇ	73
KAYNAKLAR DİZİNİ	74

ŞEKİLLER ve ŞEMALAR DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Pirazol.....	2
Şekil 2.1.2. Karboksilik asitin dekarboksillenmesinden pirazolün oluşumu.....	2
Şekil 2.1.3. 3-n-nonylpirazol.....	3
Şekil 2.1.4. Levo-B-(1-pirazolil) alanin.....	3
Şekil 2.1.5. Difenamizol.....	4
Şekil 2.1.6. Difenzoquat.....	4
Şekil 2.1.7. 3-pirazolin-5-ones.....	5
Şekil 2.1.8. O,O-Dietil-O-(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyolat.....	5
Şekil 2.1.9. Pirazol, pirol ve piridin tip iki azot atomu içerir.....	6
Şekil 2.1.10. Pirazolün yapısal parametleri.....	6
Şekil 2.1.11. B-diketon ile hidrazin reaksiyonu.....	7
Şekil 2.1.12. Simetrik olmayan B-diketon ile hidrazin reaksiyonu.....	7
Şekil 2.1.13. Bazı azotlu heterosiklik bileşikler.....	8
Şekil 2.1.14. İmidazol.....	9
Şekil 2.1.15. Pirazol.....	9
Şekil 2.1.16. Pirazolde moleküller arası hidrojen bağı oluşturma formları.....	10
Şekil 2.1.17. Pirazolde tautomerizm.....	11
Şekil 2.1.18. Simetrik olmayan pirazol türevlerinde tautimerizm.....	11
Şekil 2.1.19. 3-substitue pirazol ve 5-substitue pirazol.....	12
Şekil 2.1.20. Pirazolyum katyon ve pirazol anyon oluşumu.....	13
Şekil 2.1.21. Pirazolde rezonans etki ve indüktif etki.....	14
Şekil 2.1.22. İmidazolde rezonans ve indüktif etki.....	14
Şekil 2.1.23. Pirazolün elektrofilik saldırı süstitüsüyonu.....	15
Şekil 2.1.24. Pirazolde elektrofilik saldırı mekanizması.....	16
Şekil 2.2.1. Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu.....	19
Şekil 2.2.2 Benzoik asitin iyonizasyonu.....	29
Şekil 2.2.3. H_x-H_0 Grafiği.....	35
Şekil 3.1. Gaz ve sıvı faz arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisi.....	62

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. İncelenen Pirazol ve türevleri için CBS-Q metodu ile hesaplanmış ΔG_g , ΔG_s , gaz ve sıvı faz serbest enerji değerleri.....	64
Çizelge 4.2. Çalışılan moleküllerin gaz fazında hesaplanmış EHOMO, ELUMO, Dipole moment ve heteroatomların Mulliken yükleri.....	65
Çizelge 4.3. Çalışılan moleküllerin su fazında hesaplanmış EHOMO, ELUMO, Dipole moment ve heteroatomların Mulliken yükleri.....	66
Çizelge 4.4. Çalışılan moleküllerin toplam enerji,sıfır nokta enerji, proton afinite (PA), $\sigma\Delta G$ ve deneysel pKa değerleri.....	67
Çizelge 4.5. Deneysel pKa ile EHOMO, ELUMO, ELUMO- EHOMO, dipole moment, N1 Atomu Mulliken yük değeri, N2 atomu Mulliken yük değeri arasındaki korelasyon değerleri (R2).....	68
Çizelge 4.6. Grafik-1 ve Grafik-2'nin Denklemleriyle Elde Edilen pKa'lar.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
K_a	Asitlik Denge Sabiti
pK_a	Asitlik Sabiti

Kısaltmalar

RS	Relative Stabilities (Bağlı Kararlılıklar)
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap (Differansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap (Differansiyel Örtüşmenin Kısmen İhmali)
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Differansiyel Örtüşmenin İhmali)
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki Atomlu Differansiyel Örtüşmenin Değiştirerek İhmali)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (En yüksek dolu moleküler orbital)
LUMO	Lowest unoccupied Molecular Orbital (En Düşük Boş Moleküler Orbital)
UV-VIS	Mor ötesi-Görünür bölge
IR	Kızıl Ötesi
CBS-Q	Complete Basis Set Method-Q

1.GİRİŞ VE AMAÇ

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

Kimyasal araştırmalarda bilgisayar kullanılarak yapılan kimyasal hesaplamalar, sağlık, genetik, tarım, endüstri ve teknoloji kullanım alanları nedeniyle büyük öneme sahip birçok yeni molekülün gelişim sürecini hızlandırması ve kaynak sağlaması açısından önemlidir. Deneysel yöntemlerle elde edilebilmesi çok güç olan bir çok yapının oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, yük yoğunlukları, bağ uzunlukları, elektron yoğunlukları, spektral verileri hesaplama yöntemleriyle çok kısa sürelerde bulunabilir. Dahası bu yöntemlerin sonuçları bazı durumlarda deneysel yöntemlerden daha güvenilir olmaktadır. Teorik yöntemler kullanılarak yapılan hesaplamalar üzerine birçok çalışma, bu hesaplamalardan elde edilen sonuçların fiziksel, organik, analitik ve biyokimya alanlarında yapı ve aktivite gelişimi için başvurulabilir olduğunu göstermiştir.

Biz bu çalışmamızda ChemOffice ve Gaussian 03W'i kullanarak bir çok spesifik kimyasalın hazırlanmasında kullanılan pirazol türevlerinin kuantum kimyasal özelliklerini incelemiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde incelediğimiz pirazol ve türevlerinin kullanım alanları ve deneysel ve hesaplama sonuçlarını karşılaştırdığımız asitlik bazlık, bazı kuantum kimyasal tanımlar, teorik hesaplama yöntemlerine yer verilerek incelediğimiz bazı özelliklere ışık tutmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın üçüncü bölümünde hesaplamalarda kullandığımız metaryel ve metodu tanıttıktan sonra dördüncü bölümde hesapladığımız yöntemlerle bulunan sonuçlar gösterilmiştir. Aynı bölümde elde edilen verilerle deneysel asitlik sabitleri karşılaştırılmıştır.

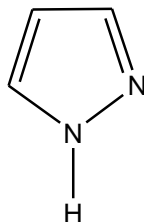
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Pirazol

Pirazol (1,2-diazol) erime noktası 70°C, kaynama noktası 188°C olan renksiz, kararlı bir bileşiktir. Aromatik özellikler gösterir. Bazlık özelliği zayıftır.

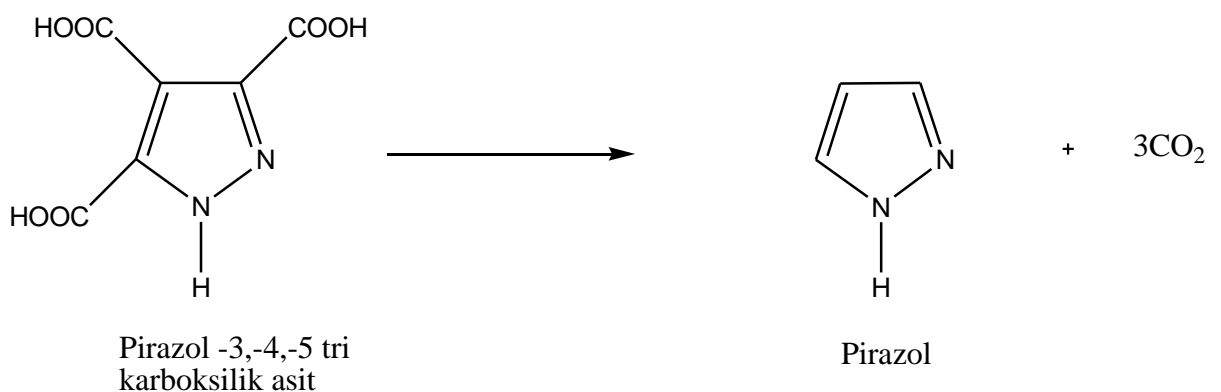
2.1.1. Pirazol'ün Tarihçesi

Pirazol kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipirik (sıcaklık indirgeyici) etkisinin keşfedilmesiyle (Knorr,1884) başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılır.



Şekil 2.1.1. Pirazol

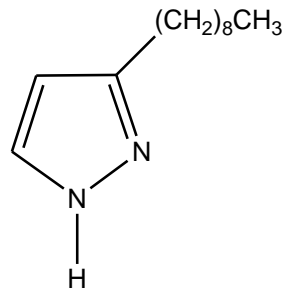
Daha sonraki yıllarda Pirazol-3,-4,5 tri karboksilik asit'in dekarboksillenmesinden pirazol hazırlanmıştır. (Buncher, 1889)



Şekil 2.1.2. Karboksilik asitin dekarboksillenmesinden pirazolün oluşumu

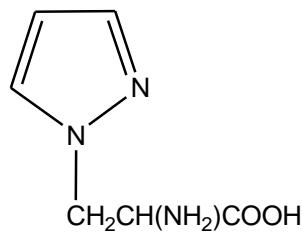
Pirazol kimyası hakkında edinilen temel bilginin pek çoğu; pirazolün aromatik özelliğiyle, benzen türevlerinin aromatik özelliklerinin karşılaştırılması ile geliştirmiştir.

Yakın zamanlara kadar pirazol halkasının doğada mevcut olmadığına inanılmıştır. 1954 yılında Japonlar tarafından ilk doğal pirazol türevi (3-n-nonyl pirazol) “Houttuynia Cordata (Tropikal Asya’da “piperaceae” ailesine ait bir bitki)’dan izole edilip, antimikrobiyal aktivitesi incelenmiştir. (Smith, 1959, Koyuncu, 2003)



Şekil 2.1.3. 3-n-nonylpirazol

Pirazolik amino asit (levo-B-(1-pirazolil) alanin) kavun çekirdek suyundan izole edilmiştir. (k)



Şekil 2.1.4. Levo-B-(1-pirazolil) alanin

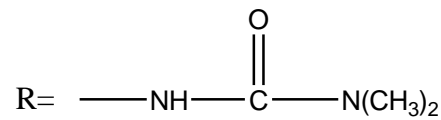
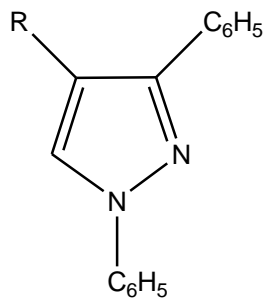
2.1.2. Pirazolün Kullanım Alanları

Pirazol halkası eczacılık, ziraat kimyası ve boya sanayi gibi alanlarda kullanılır.

Pirazoller, antihiperglisemik ve uyku verici özellikler taşırlar. Bazı azo pirazol türevleri ise boyar madde sentezinde kullanılmaktadır.

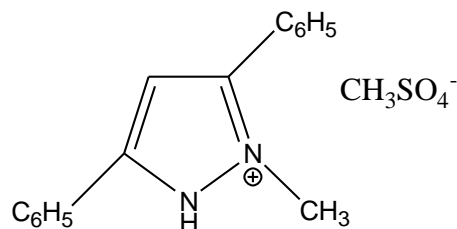
Metamizol sodyum ve propifenazon, pirazol türevi analjeziklerdir. Metamizol sodyum analjezik etkisini periferik antienflamatuar etkisinden çok, merkezi etkisiyle yaptığı sanılmaktadır. Pirazol türevleri, duyarlı kişilerde agranüloz dahil olmak üzere kemik iliği depresyonu yapabilir.

Bazı önemli pirazol türevleri ve aktiviteleri aşağıda verilmiştir.



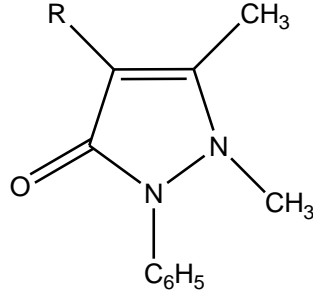
analjezik, antienflamatuar, antipiratik

Şekil 2.1.5. Difenamizol



Şekil 2.1.6. Difenzoquat

Bitki öldürücü



Şekil 2.1.7. 3-pirazolin-5-ones

analjezik, antipiratik, antienflamatuar

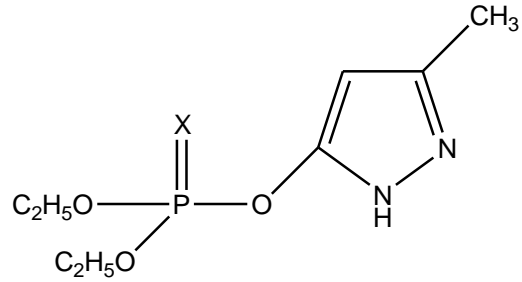
R=H, antipirin

R= -CH(CH₃)₂ , propifenazon

R= -NH₂ , ampiron

R= - NH-CH(CH₃)₂ , izopirin

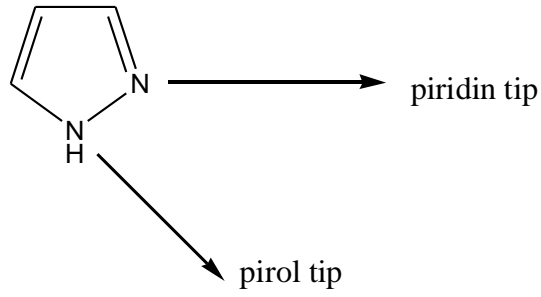
Ziraat Kimyasi



Şekil 2.1.8. O,O-Dietil-O-(3-metil-5-pirazolil)fosfat ve fosfotiyolat
(X- O ve S)

2.1.3. Pirazol'ün Yapısı

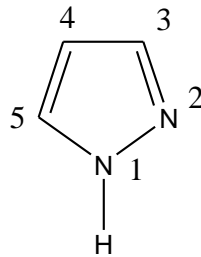
Pirazol aşırı pi elektronuna sahip bir heterosiklik bileşiktir. Pirol ve piridin tip iki azot atomu içerir. (Gupta ve diğerleri., 1999 ,Koyuncu, 2003)



Şekil 2.1.9. Pirazol, pirol ve piridin tip iki azot atomu içerir.

Pirazolün yapısal parametreleri aşağıdaki gibidir ;

Bağ Uzunluğu (Å ⁰)	Bağ Açısı (°)
$N_1-N_2 = 1.349$	$C_5-N_1-N_2 = 113.1$
$N_2-C_3 = 1.331$	$N_1-N_2-C_3 = 104.1$
$C_3-C_4 = 1.416$	$N_2-C_3-C_4 = 111.9$
$C_4-C_5 = 1.373$	$C_3-C_4-C_5 = 104.5$
$C_5-N_1 = 1.359$	$C_4-C_5-N_1 = 104.1$
$N_1-H = 0.998$	



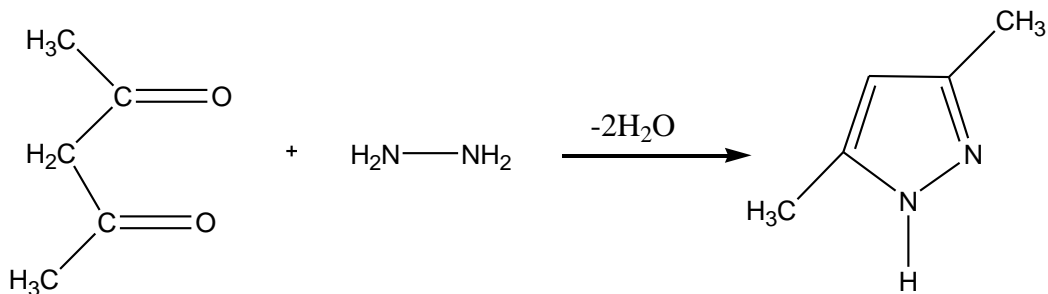
Şekil 2.1.10. Pirazolün yapısal parametreleri

2.1.4. Pirazol'ün Sentezi

Pirazol ve türevlerinin çok sayıda sentez yolu vardır. Burada sadece bir sentez yolu örnek olarak verilmiştir. (Jouleve diğerleri., 1995)

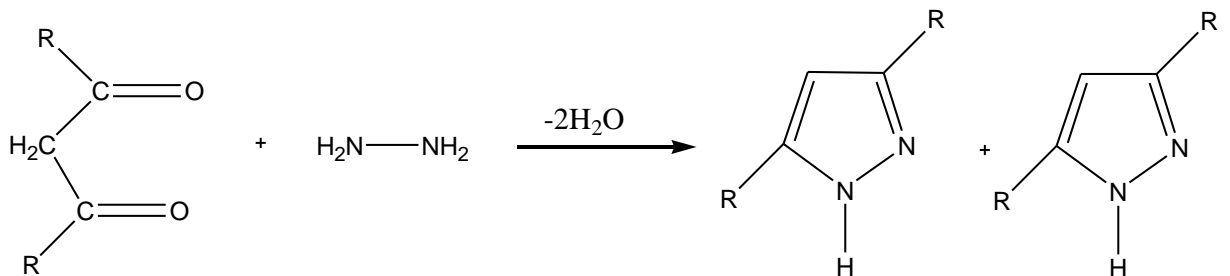
2.1.4.1. β -diketonların hidrazin ile reaksiyonu

Bu metot en fazla kullanılan sentez yoludur. Bir asidin varlığında hidrazin yada mono substitue hidrazin ile β -diketon reaksiyonunu kapsar.



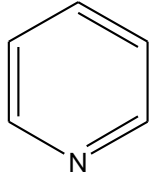
Şekil 2.1.11. β -diketon ile hidrazin reaksiyonu

Bu metot simetrik olmayan β -diketonların kullanımında, izomerik pirazol oluşumu nedeniyle simetrik olmayan pirazol türevi sentezlemek için uygun değildir.

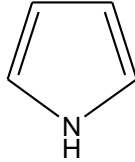


Şekil 2.1.12. Simetrik olmayan β -diketon ile hidrazin reaksiyonu

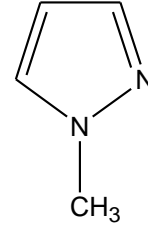
2.1.5. Pirazol ve Bazı Azotlu Heterosiklik Bileşiklerde Hidrojen Bağı



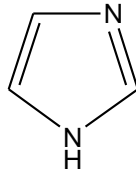
Piridin



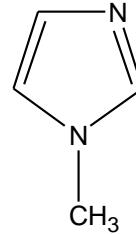
Pirrol



1-metilpirazol



İmidazol



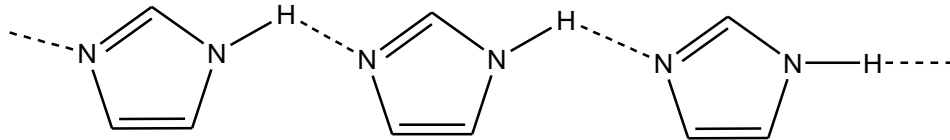
1-metilimidazol

Bileşik	760 mmHg'da kaynama noktası	Bazık pKa	Asidik pKa
Piridin	115	5.6	----
Pirrol	130-131	-3.8	17.5
1-metilpirazol	127	2.1	----
Pirazol	187	2.5	14
1-metilimidazol	199	7.4	----
İmidazol	256	7.2	14.5

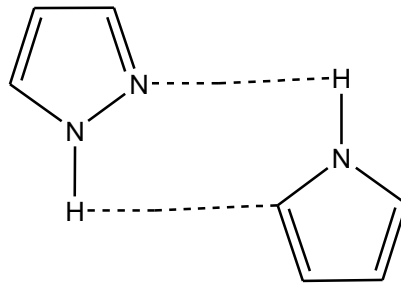
Şekil 2.1.13. Bazı azotlu heterosiklik bileşikler

Bileşikler arasındaki kaynama noktaları farkı, hidrojen bağı temelinden kaynaklanır. Örneğin piridinde hidrojen bağı yoktur, pirolde ise çok küçük derecede vardır. 1-metilpirazol ve 1-metilimidazol ana bileşiklerinden çok daha düşük kaynama noktasına sahiptir; bu 1-pozisyonundaki hidrojen atomunun önemini gösterir.

Pirazol ve imidazol arasındaki büyük kaynama noktası farkı da dikkate değerdir. Bu fark imidazolde moleküller arası hidrojen bağının doğrusal, pirazolde ise siklik (halkalı) oluşmasındandır.



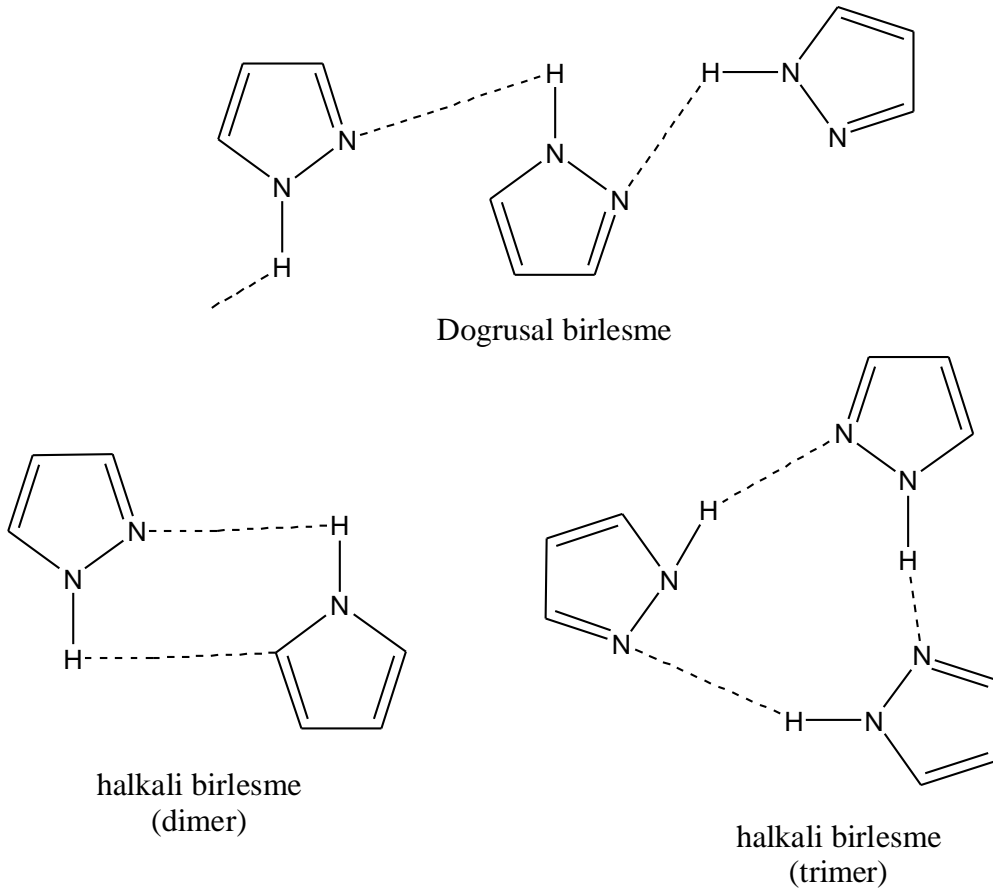
Şekil 2.1.14. İmidazol



Şekil 2.1.15. Pirazol

(imidazol ve pirazolde moleküller arası hidrojen bağı)

Pirazolde moleküller arası hidrojen bağı oluşumu doğrusal yada halkalı şekillerde aşağıdaki formlarda da olabilir. (Gupta ve diğerleri.,1999, Koyuncu, 2003)

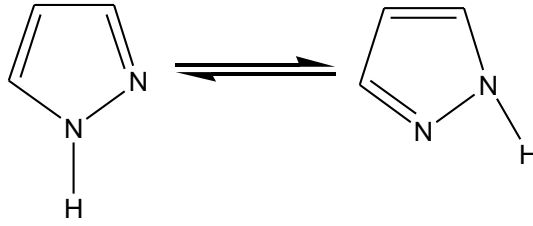


Şekil 2.1.16. Pirazolde moleküller arası hidrojen bağı oluşturma formları

Pirazol için karbonda alkil grubunun varlığı, kaynama noktasının artmasıdır.

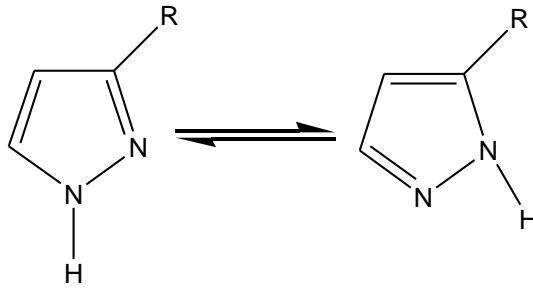
2.1.6. Tautomerizm

Pirazol, yapısında bulunan iki azot atomu arasındaki proton hareketi nedeniyle iki tautomerik form gösterir. Simetri nedeniyle iki form birbirinin aynısıdır. (Gupta ve diğerleri.,1999)



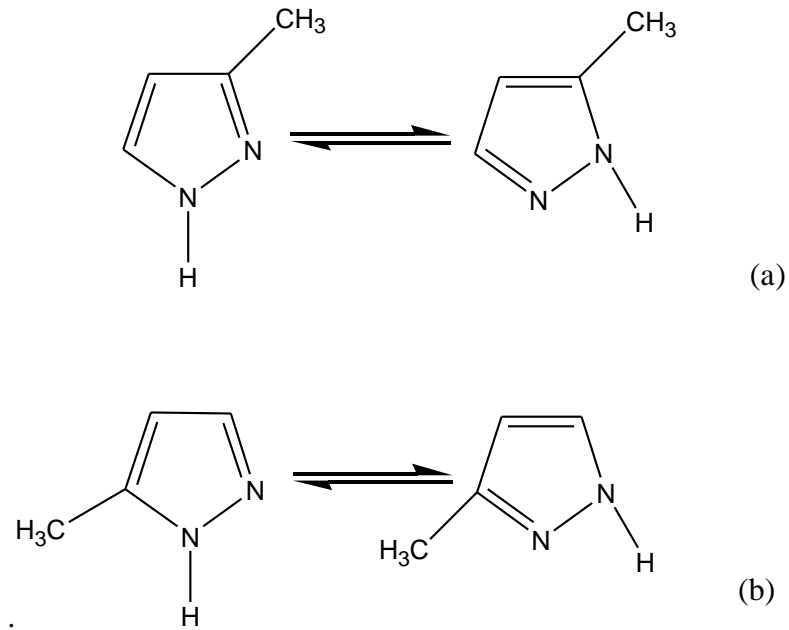
Şekil 2.1.17. Pirazolde tautomerizm

Simetrik olmayan substituentli pirazol türevleri farklı iki tautomerik form gösterir.



Şekil 2.1.18. Simetrik olmayan pirazol türevlerinde tautimerizm

Örneğin 3-substitue pirazol ile 5-substitue pirazol aynı bileşiklerdir. Eğer; R= -CH₃ ise 3(5) metilpirazol şeklinde isimlendirilir



Şekil 2.1.19. 3-substitue pirazol ve 5-substitue pirazol

2.1.7. Reaktivite

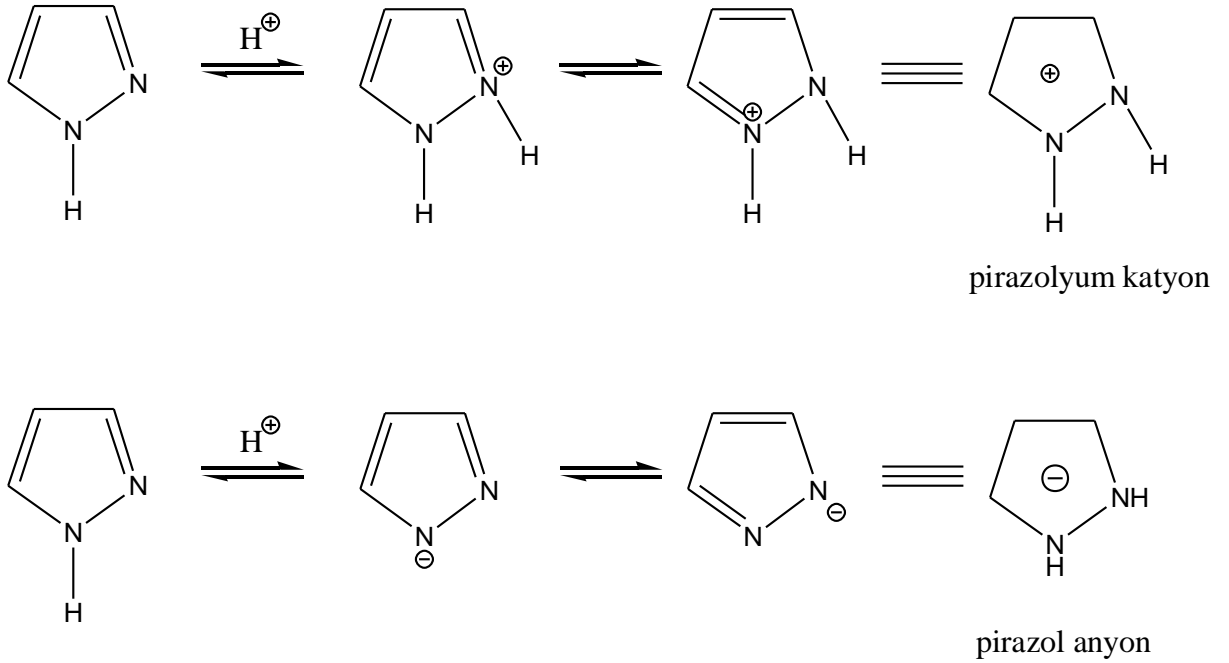
Pirazol ; pirol ve piridin karakteristlik reaksiyonlarını gösterir. Çünkü pirol ve piridin tip azot atomlarını içerir.

Piridin tip azot elektrofilik saldırıya elverişlidir. Fakat piridin azot atomundan daha az nükleofiliktir.

Pirazolde elektrofilik saldırı, pirolde C-2 (α -saldırısı)'na zıt olarak tercihen C-4'de oluşur. Nükleofilin saldırısı C-3'de yer alır, fakat güçlü nükleofil ile proton ayrılması halka açılmasına neden olur. Pirazolde proton transferi iki tip iyonu kapsar. (Gupta ve diğerleri.,1999 ; Joule and Mills,2000, Koyuncu, 2003)

1)Pirazolyum katyon

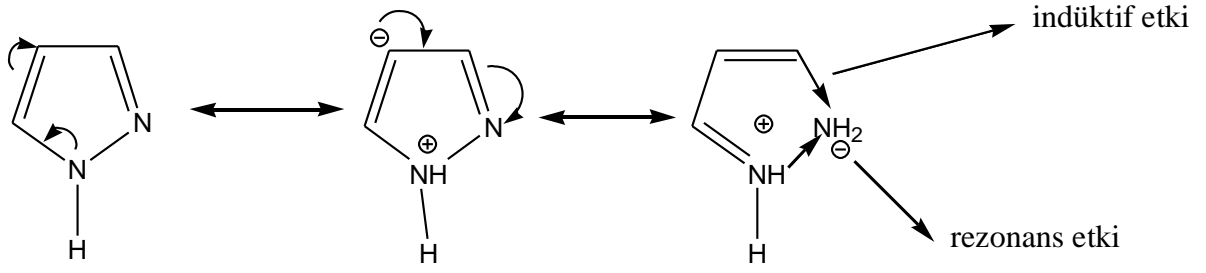
2)Pirazol anyon



Şekil 2.1.20. Pirazolyum katyon ve pirazol anyon oluşumu

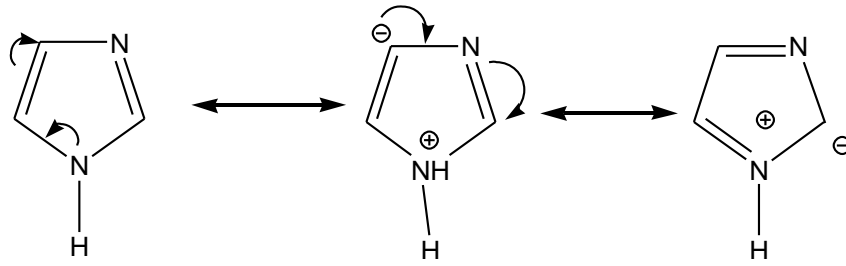
2.1.8. Baziklik

Pirazol imidazolden daha zayıf bir bazdır. ($pK_a=2.52$) Prol-tip azotun rezonans etkisi, azotta elektron yoğunluğunu artırır ve elektrofilik maddelerle reaksiyonu kolaylaştırır. Fakat 2 pozisyonundaki komşu azotun indüktif etkisi, ortaklanmamış elektronların protonlanma için elde edilebilirliğini azaltır. Pirazolde indüktif etki rezonans etkinin üstüne baskındır ve bu pirazolün imidazolden daha az bazik olmasının nedenidir. (Gupta ve diğerleri., 1999)



rezonans etki indüktif etki ile çakışıyor.

Şekil 2.1.21. Pirazolde rezonans etki ve indüktif etki



Rezonans etki azotun indüktif etkisi ile çakışmıyor.

Şekil 2.1.22. İmidazolde rezonans ve indüktif etki

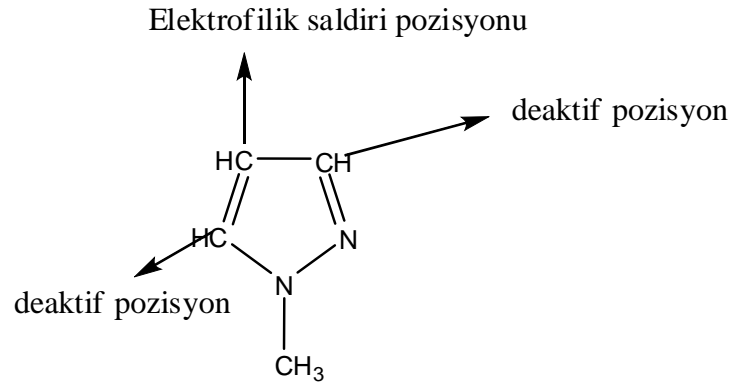
Pirazol $pK_a = 14.21$ ile çok zayıf bir asittir. Fakat pirolden daha asidiktir. (Gupta ve diğerleri.,1999)

2.1.9. Karbona Elektrofilik Hücum

Pirazolün reaktivitesi benzenin ve elektofillerle kolayca tepkimeye giren maddelerin reaktivitesine benzerdir. Pirazolyum katyonu elektrofile karşı deaktiftir. Pirazol anyonu ise hemen hemen fenol kadar kolay tepkimeye girer.

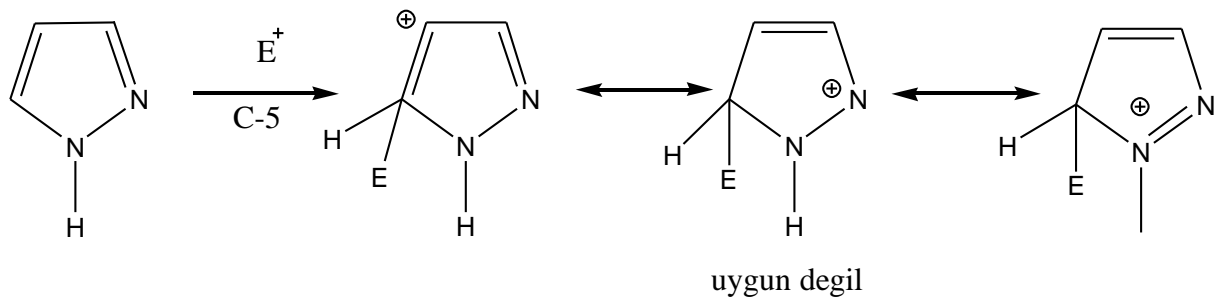
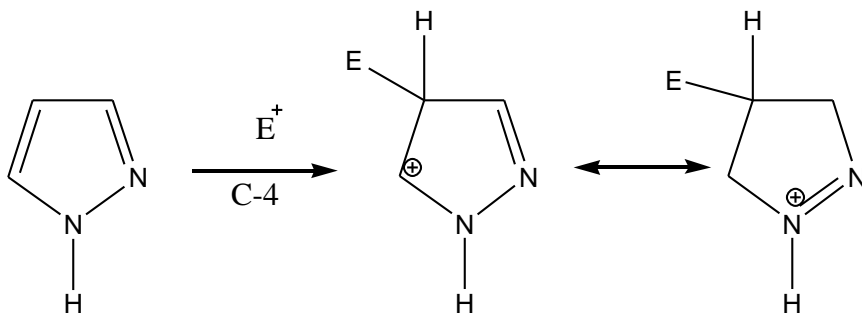
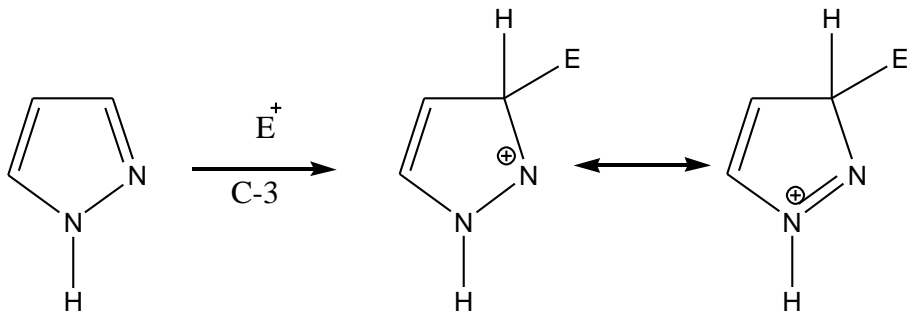
Piridin tip azot, piridinin α ve γ pozisyonlarının yerini tutan 3- ve 5- pozisyonlarını deaktive eder. Bu etki 4.pozisyonunun, pirol tip azottan elektron salımıyla elektrofile karşı aktiflendiğinde, ortaya çıkar.

Pirazolde elektrofilik substitüsyon, bu yüzden aşağıda gösterildiği gibi pozisyon 4'de meydana gelir.(Gupta ve diğerleri.,1999)



Şekil 2.1.23. Pirazolün elektrofilik saldırı substitüsyonu

C-3 ve C-5 deki saldırı için rezonans yapıları, azotta uygun olmayan pozitif yüklü yapı içerir. Bu uygun olmayan yapı C-4 deki elektrofilik saldırı için yoktur. Bu nedenle elektrofilik saldırı tercihen pozisyon 4 de meydana gelir.



Şekil 2.1.24. Pirazolde elektrofilik saldırı mekanizması

2.2. Asitler ve Bazlar

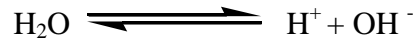
Kimyada günümüze kadar, çeşitli asit–baz kavramları önerilmiş ve kullanılmıştır. Önceleri sulu çözeltilerde deneysel olarak gözlenen özellikler asit ve bazları tanımlamakta kullanılan verilerdi. Madde yapısı hakkındaki bilgiler, genellemeler arttıkça, bilim adamları asidik ve bazik özellikler gösteren maddelerle, bu maddelerin yapısal özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmaya yöneldiler. Bu konudaki çok çeşitli çalışma ve önerileri bir düzen içinde inceleyebilmek için, asit ve bazların bazı önemli tanımlarının incelenmesinin yararı vardır.(Yarlıgan S,2001,Tasal S,2008)

2.2.1.Asit ve Baz Tanımları

2.2.1.1. Arrhenius asit – baz tanımı

Arrhenius, 1884'te, kendisinin geliştirmiş olduğu elektrolitik ayrışma kuramında, suyun iyonlaştırıcı bir çözücü olarak görev yaptığını vurguladı. Bu görüş asit ve bazların, suyun kendi bünyesindeki iyonlar cinsinden tanımlanmasına yol açtı (Tunalı N.K, 1993).

Su,



denmesine göre iyonlaşır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

$$K_{\text{su}} = [\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] \quad (2.2.1)$$

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

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

$[H^+] < [OH^-]$ halinde bazik,

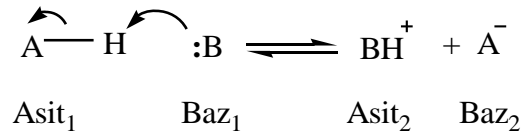
$[H^+] = [OH^-]$ halinde ise nötrdür.

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

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

2.2.1.2. Brönsted – Lowry asit ve baz tanımı

1923'te Johannes Brönsted ve Thomas Lowry birbirlerinden bağımsız, daha kapsamlı bir asit – baz kavramı önerdiler. Brönsted – Lowry tanımına göre, proton verebilen maddelere asit, proton kabul edebilen maddelere ise baz denir. Buna göre asidin bazla tepkimesi, asitten baza bir proton aktarımından ibarettir (Tunalı N.K, 1993).



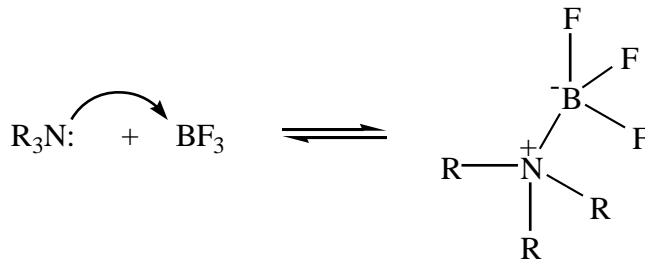
Bu denge tepkimesinde AH asidi, B ise bazı göstermektedir. Denkliğin tersi düşünülürse BH^+ 'nın bir asit, A^- 'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür. Burada AH ile A^- arasındaki fark, yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış haline de baz denir.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

Asitler ve bazlar için kullanılan en önemli özellik, asitlik veya bazlık kuvvetidir. Asitlik veya bazlık kuvveti iyonlaşma denge sabiti ile ilgili özelliktir. Tam olarak

iyonlaşan asit veya bazlara kuvvetli asit veya baz denir. Kuvvetli asitlerin sudaki çözeltilerinin denge sabitinin sonsuz büyüklükte olduğu söylenebilir.

2.2.1.3 Lewis asit – baz tanımı

1923 yılında Lewis (Tunalı N.K, 1993), asitleri, elektron çifti alan maddeler, bazları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kapsam olarak Brönsted–Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit – baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Brönsted – Lowry’ye göre asitler artı yüklü tanecik (proton) veren maddeler olduğu halde, Lewis’ e göre asitler eksi yüklü tanecikler (elektron çifti) alan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Lewis sistemine göre karakteristik asit–baz tepkimesine örnek olarak, trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Şekil 2.2.1. Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu

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

Lewis tanımına göre, dış kabuğunu tam olarak doldurması için bir elektron çifti gereken atomlara sahip bileşiklerle bazların ortaklanmamış elektronlarının paylaşılması olasıdır. Lewis asitlerinden sadece protonun, Lewis bazları ile oluşturdukları bileşiklere

“tuz” denir. Diğer Lewis asitleriyle (AlCl_3 , BF_3 vs.) ile Lewis bazlarının oluşturdukları bileşiklere ise “katılma bileşikleri” veya “ Lewis tuzları ” denir .

Lewis asitleri üç türdür:

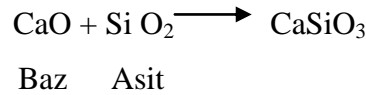
- 1-) Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asitidirler.
- 2-) Değerlik kabuğunda elektron eksikliği olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atomu içeren bileşikler, Lewis asiti olarak davranırlar.
- 3-) Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan CO_2 ve SO_3 gibi moleküller Lewis asiti olarak davranırlar.

Lewis bazları için de genel gruplandırılmalar yapılabilir:

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

2.2.1.4 Lux – Flood asit – baz tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939’da bir asit-baz tanımı önermiş, Flood (1947) tarafından geliştirilmiştir. Lux – Flood tanımına göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir (Kumar ve diğerleri , 1994).



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

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

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

2.2.1.5. Usanovich asit – baz tanımı

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

Usanovich'e göre asitler, kation veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, kation alan maddelerdir. Bu tanım, asit–baz tepkimelerini bütün kimyasal tepkimeleri içerecek şekilde genişlettiği için, birçok bilim adamı tarafından eleştirilmektedir (Tunalı N.K, 1993).

2.2.1.6. Molekül Orbitali Kuramında asit – baz kavramı

Asitler elektron alan, bazlar da elektron veren maddeler olarak tanımlandığında 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.

Benzer şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu

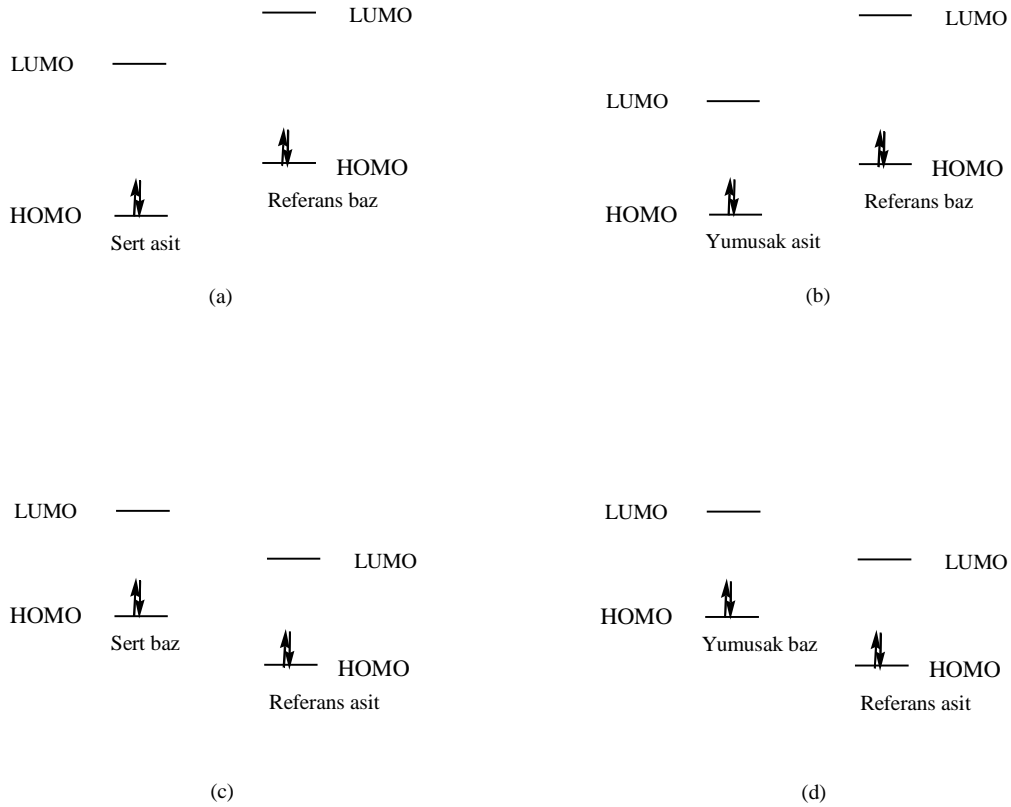
molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO'su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin BH_3 molekülünde LUMO (Bor atomu üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali) düşük enerjili olduğu için, molekül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

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

2.2.1.6.1. Lewis asit baz etkileşimleri

Lewis asit-baz etkileşimleri, Klopman tarafından uygulanan sınır orbital tartışmasının doğrultusunda moleküler orbital temelleri ile açıklanabilir. Aşağıdaki şemada Lewis asit ve bazının sınır orbitalleri bir referans bileşik ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. (a)'da olduğu gibi, yüksek pozitif yük yoğunluğuna sahip asidik

merkez içeren sert aside ilişkin HOMO-LUMO enerji seviyeleri arasındaki fark büyük olduğunda, referans bazın HOMO' sunda asidin yüksek enerjili LUMO' suna transfer olamayacağından burada çok zayıf kovalent bağlanma olasılığı vardır. Eğer baz da yüksek yük yoğunluğuna sahipse burada etkin bir şekilde elektrostatik etkileşim gerçekleşecek ve sert-sert yapısı oluşacaktır. Fakat baz, düşük yüklü yumuşak bir baz ise az bir etkileşim



olacağından daha az kararlı bir yapı söz konusudur. Diğer taraftan asit yumuşak bir asit ise LUMO' su düşük enerjilidir ve dolayısıyla asidin LUMO ve bazın HOMO enerji seviyeleri birbirine yakındır (b). Bu durumda bazdan aside elektron transferi ile kuvvetli kovalent etkileşimi meydana gelir: Burada yüksek yük yoğunluğu gerekli değildir ve oluşan yumuşak-yumuşak yapı kovalent bağlanma ile kararlılığını kazanır.

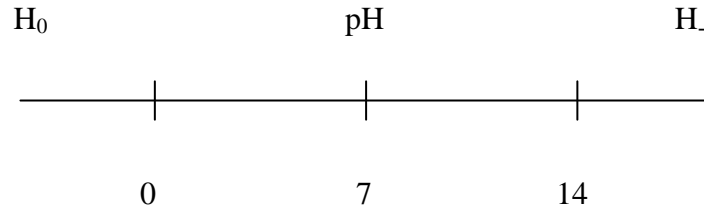
(c) ve (d) de ise aynı durum bu kez bir referans asit ile sert ve yumuşak baz ile etkileşimi gösterilmiştir. (Yarlıgan S,2001,Tasal S,2008)

2.2.2. Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları

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

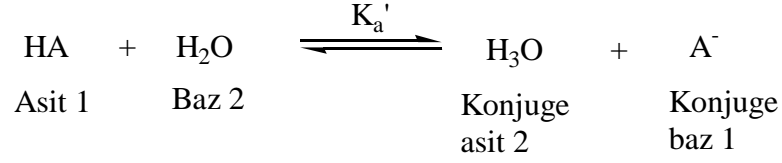
2.2.2.1. Asitlik fonksiyonları

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



H_0 fonksiyonu üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır (Hammett 1923). Nitroanilinler gibi zayıf organik baz serisinin, değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir:

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



$$K_a' = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] [\text{A}^-]}{[\text{H}_2\text{O}] [\text{HA}]} \quad (2.2.2)$$

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

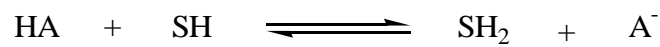
$$K_a = K_a' \cdot [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (2.2.3)$$

Bir asite ilişkin asitlik sabitinin (K_a) sayısal değeri ne kadar büyükse, asitlik o kadar fazladır. Bir asitin kuvveti $\text{p}K_a$ ile de ifade edilebilir.

$$\text{p}K_a = -\log K_a \quad (2.2.4)$$

Bir asite ilişkin $\text{p}K_a$ 'nın sayısal değeri ne kadar küçük ise asitlik o kadar fazladır.

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



$$K_a = \frac{a_{\text{A}^-} \cdot a_{\text{SH}_2^+}}{a_{\text{HA}}} \quad (2.2.5)$$

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

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

$$K_a = a_{SH_2^+} \cdot \frac{[A^-] \cdot \gamma_{A^-}}{[HA] \cdot \gamma_{HA}} \quad (2.2.6)$$

elde edilir. (2.2.6) Eşitliğinde,

$$H_x = a_{SH_2^+} \cdot \frac{\gamma_{A^-}}{\gamma_{HA}} \quad (2.2.7)$$

olarak alınır (2.2.6) eşitliği,

$$K_a = H_x \cdot \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2.2.8)$$

eşitlik (2.2.8) halini alır. H_x bir asitlik fonksiyonudur.

Seyreltik çözeltilerde aktiflik sabiti bire eşit alınabilir. Bu durumda (2.2.6) eşitliği, $[SH_2^+] = [H^+]$ alınarak,

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]} \quad (2.2.9)$$

şekline gelir

Eşitlik (2.9)'un logaritması alınarak düzenlenirse,

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2.2.10)$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2.2.11)$$

pH = H₀ alınırsa,

$$pK_a = H_0 + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2.2.12)$$

şeklini alır.

pK_a değeri bilinen p-nitroanilinın artan asitliklerdeki protonlanması, yani [HA] / [A⁻] oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazık bir nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pK_a değeri bir önceki indikatör yardımı ile elde edilmiş olan H₀ değerlerini veren çözeltilerde [HA] / [A⁻] oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazık bölgedeki asitlik fonksiyonu H₀ değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır (Rochester, C.H., 1971).

Eşitlik (2.2.12)'ye göre log [HA] / [A⁻] ile H₀ arasında çizilen grafiğin eğimi birdir. [HA] = [A⁻] olan noktada pK_a = H₀ olacağından , herhangi bir maddenin pK_a'sı hesaplanabilir.

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

$$H_x = m \cdot H_0 \quad (2.2.13)$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0 = 0$ noktasından geçtiğini saptamıştır. Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazlar, $\log [HA] / [A^-]$ değerlerine karşı çizilen H_0 grafiğinde; $\log [HA] / [A^-] = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlanma değerleri verilir. Bu, $H_0^{1/2}$ ile gösterilir. Buna göre pK_a değeri (2.2.14) eşitliğiyle hesaplanabilir (Bowden K., 1966).

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (2.2.14)$$

2.2.2.2 Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi

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

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

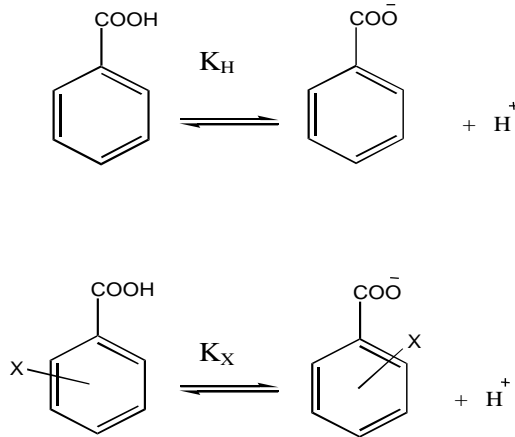
Reaksiyon mekanizması bilinen birçok reaksiyon için, süstitüent etkisinin reaktiviteye olan katkısı önceden tahmin edilebilir. Hatta süstitüentlerin kısmi elektron itme ve çekme yetenekleriyle reaktivite arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu tür bir korelasyonun varlığı ilk kez Louis P.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

2.2.2.2.1 Hammett eşitliği

Hammett 25 °C sıcaklıkta sulu çözelti içindeki benzoik asitin iyonizasyonunu standart reaksiyon olarak kabul etmiş ve farklı süstitüentler için pK_a değerlerini saptamıştır (Şekil 2.2).

Bu şekilde Hammett, süstitüent etkilerini kantitatif olarak eşitlik (2.2.15)'te belirtildiği gibi tanımlamış ve her bir süstitüent için σ_x değerlerini hesaplamıştır.

$$\log \left(\frac{K_x}{K_H} \right)_{\text{benzoik asit}} = \sigma_x \quad (2.2.15)$$



Şekil 2.2.2 Benzoik asitin iyonizasyonu

Hammett ayrıca, herhangi bir başka reaksiyon için beklenen süstitüent etkisinin, benzoik asit için elde edilen σ_x değerleriyle orantılı olduğunu varsayarak, Hammett denklemi olarak bilinen (2-16) eşitliğini ileri sürmüştür (Yates ve Stevens J.B., 1965)

$$\log \left(\frac{K_x}{K_H} \right)_{\text{herhangi bir reaksiyon için}} = \rho \cdot \log \left(\frac{K_x}{K_H} \right)_{\text{benzoik asit}} \quad (2.2.16)$$

Reaksiyon standart serbest enerjisi ile denge sabiti arasındaki ilişki eşitlik (2.2.17)'deki gibi olduğundan,

$$\begin{aligned}\Delta G^0 &= - RT \ln K \\ \log K &= - \Delta G^0 / 2,303. RT\end{aligned}\quad (2.2.17)$$

Hammett bağıntısı ikinci bir yaklaşımla,

$$\begin{aligned}\log K_X &= - \Delta G_X^0 / 2,303. RT \\ \log K_H &= - \Delta G_H^0 / 2,303. RT \\ \log (K_X / K_H) &= - (\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0) / 2,303. RT\end{aligned}\quad (2.2.18)$$

haline getirilir. Herhangi bir reaksiyon için bir sübstitüentin neden olacağı serbest enerji farkı $(\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0)$ bir diğer reaksiyondaki serbest enerji farkı ile orantılıdır yorumu yapılabilir. Hammett bağıntısı, bu yaklaşımla ele alındığında doğrusal serbest enerji bağıntısı olarak adlandırılır (Eşitlik 2.19).

$$\begin{aligned}- (\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0) / 2,303. RT &= \rho \cdot \log (K_X / K_H)_{\text{benzoik asit}} \\ - (\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0) / 2,303. RT &= \rho \cdot \sigma_x\end{aligned}\quad (2.2.19)$$

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

$$\begin{aligned}\log (k_x / k_H) &= - (\Delta G_X^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303 . RT \\ - (\Delta G_X^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303 . RT &= \rho \cdot \sigma_x\end{aligned}\quad (2.2.20)$$

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

2.2.2.3. Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler

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

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

Bu faktörlerden ilki, Y–H bağ enerjisinin büyüklüğüne göre proton kopmasının kolay veya güç olması ile ilgilidir. İkinci faktörün önemi, CH₃-H ile CH₃-O-H moleküllerinin pK_a'larının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkar. Oksijenin karbondan daha elektronegatif olması nedeniyle metanolün pK_a'sının 16 olmasına karşılık metanın pK_a'sı 43'tür. Üçüncü faktörün önemi ise CH₃-O-H ile HCOOH moleküllerinin pK_a'larının karşılaştırılması ile anlaşılabilir. Metanolün pK_a'sının 16 olmasına karşılık asidin pK_a'sının 3,77 oluşu sadece karbonil grubunun, elektronegatif olmasından ötürü, O–H arası bağı gevşeteceği şeklinde açıklanamaz. Burada en önemli faktör delokalizasyon ve bu yol ile metonat anyonunun sağlanmasıdır. Dördüncü faktör olan çözücü, özellikle su olduğu zaman asitlik derecesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır. Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı, yani tekrar birleşme derecesi artar (Oskay E.,1983).

Heterosiklik maddelerin bazlıkları ise yapılarındaki heteroatoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda azot, oksijen ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron çeken bir grup yerleştirilmiş gibi düşünülebilir. Bunun sonucu olarak da heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır denilebilir.

2.2.2.4. Asitlik sabitlerinin önemi

İyonlaşma sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Bu sabitler maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar. İyonlaşma sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilişki vardır. Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. Sentez çalışmalarında elde edilecek olan maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez çalışmaları sonunda maddeler genellikle çözünmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH'sı maddenin pK_a değerinin iki birim üzerine ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğunun zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeniyle, ilaç molekülünün membranlardan geçişi, dağılımı, taşınması ve reseptörlere bağlanması olaylarında asitlik sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilişkilidir.

2.2.3. Asitlik – Bazlık Ölçümünde Kullanılan Deneysel Yöntemler

2.2.3.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi

Ölçümde çok madde gerektirmesine rağmen, çalışmaların kısa zaman alması nedeni ile çok kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası, referans elektrodu ile indikatör elektrodu arasındaki potansiyel farkının ölçülmesine ve bu ölçümler kullanılarak çeşitli grafiksel hesaplamalarla titrasyonun dönüm noktasının bulunmasına dayanır. Günümüzde bu titrasyonlarda hem referans hem de indikatör elektrodu bünyesinde bulunduran kombine cam elektrodlar kullanılmaktadır. Ancak cam elektrodun $pH = 2-11$ aralığının altındaki ve üstündeki değerlerde sapmalar göstermesi nedeniyle

bu bölgenin dışında kalan kuvvetli asit ve kuvvetli baz bölgelerinde yapılan çalışmalarda potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanılmamaktadır.

2.2.3.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler

Bu yöntemler, çok madde gerektirmeleri ve duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle çok kullanılmayan yöntemlerdir.

2.2.3.3. Ultraviyole – görünür bölge spektrofotometrik yöntem

Spektroskopik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanı UV görünür bölge spektrometrik yöntemdir. Çok zaman almasına rağmen, az madde gerektirmesi duyarlılığının yüksek olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemle bütün pH bölgesinde ve -8 'e kadar uzanan H_0 ve H_- alanlarında çalışılabilir.

Bir maddenin asitlik sabitinin UV görünür bölge spektrofotometresiyle saptanabilmesi için maddenin moleküler türü ile iyonlaşmış türünün spektrumlarının farklı olması gerekir. Yöntem moleküler türün iyonlaşmış türe oranının saptanmasına dayanır. Bu yöntem şöyle özetlenebilir:

Zayıf bir HA asitinin iyonlaşması eşitlik (2.2.12)'deki gibi yazılır. Bu eşitlikte H_0 , bir asitlik fonksiyonudur.

İndikatör olarak primer aminleri kullanan, Hammett ve Deyrup kuvvetli asit çözeltilerinin asidik ölçü birim cetvelini düzenlemişlerdir. Bu cetvele göre; örneğin %60 H_2SO_4 $H_0 = -4.37$, % 99 H_2SO_4 $H_0 = -10.94$ değerlerine eşdeğerdir.

(2.2.12) Eşitliğinden anlaşılacağı gibi, $\log I = [HA] / [A^-]$ ile H_0 arasında çizilecek bir grafik, eğimi $m = 1$ olan bir doğru verir ve $\log I = 0$ olduğu noktada $pK_a = H_0$ olacağından herhangi bir organik maddenin pK_a ' sı bulunabilir.

Daha sonraki çalışmalarda sadece H_0 fonksiyonun tek asit fonksiyonu olmadığı, değişik indikatörlerin değişik asit fonksiyonları görülmüştür. Bu değerler için $m = 1$ yerine daha küçük veya daha büyük değer bulunmuştur. Triarilkarbinoller için H_R ,

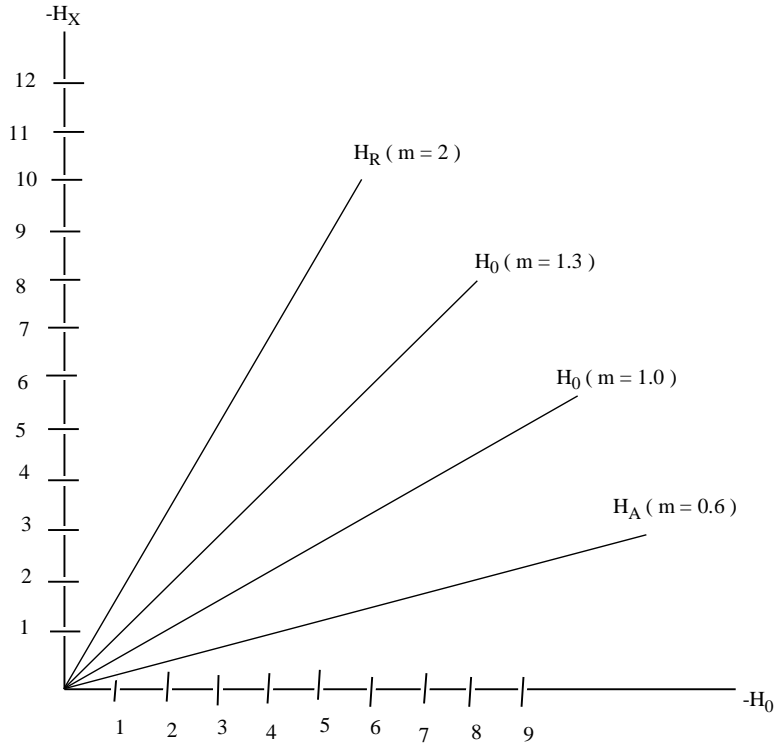
tersiyer aromatik aminler için H_o , amidler için H_A , indoller için H_I asitlik fonksiyonları tayin edilmiştir (Bowden K., 1966).

Yates diğer bütün asitlik fonksiyonları ile H_o arasında, eşitlik (2.21)' deki gibi bir ilgi olduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_o = 0$ noktasından geçtiği ortaya atmıştır. Bu yüzden baz Hammett bazı olmadıkça logaritma I değerlerinin H_o asidik fonksiyonuna karşı çizilecek grafiği $\log I = 0$ değerinde pK_a 'yı değil yarı protonlanma değerini verir ($H_o^{1/2}$). Böylece daha geniş kapsamlı bir eşitlik elde edilmiştir:

$$pK_a = H_o + \log \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (2.2.21)$$

$$\log I = m \cdot (H_o^{1/2} - H_o) \quad (2.2.22)$$

Buradan da $pK_a = m \cdot H_o^{1/2}$ elde edilir. m değerinin her asitlik fonksiyonu için değişik olmasının nedeni, çeşitli indikatör serisindeki aktiflik katsayılarının değişik olması ve kationlarının farklı ölçümlerde solvasyona uğramasıdır. Örneğin, triarilmetanol protonlandığı zaman meydana gelen pozitif yük aril halkalar üzerinde delokalize olmuştur. Halbuki anilinyum kationunda böyle bir olanak yoktur. Dolayısıyla triarilmetanol için eğim $m = 2$ bulunmuştur. Genellikle eğimleri $m = 0.85 - 1.15$ arasında olan bazlar “ Hammett Bazları ” olarak kabul edilir. Bu bakımdan H_o 'ın tayin edilmesi kadar m'nin de tayin edilmesi önemlidir.



Şekil 2.2.3. H_x-H_0 Grafiği

Araştırmalar bu kadarla kalmamış, asitlik fonksiyonlarının sıcaklık ile nasıl değiştiği de incelenmiştir. Shapiro H_0 fonksiyonunun sıcaklığa bağlılığını incelemiş ve sülfirik asidin proton verme yeteneğinin sıcaklık ile düştüğünü saptamıştır (Albert, A. and Serjeant, 1971) (Yarlıgan S,2001,Tasal S,2008)

2.3. Teorik Hesaplama Yöntemleri

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

Bazı çalışmalarda deneysel yöntemden daha hassas ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Bir tek deneyle moleküler yapı, oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları, vb. bir çok bilgiyi verebilecek bir yöntem yoktur. Bu tür verilerin deneysel yöntem ile

hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan bir çok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Ayrıca bir alkanın perisiklik oluşum ısısının deneysel yöntem ile hesaplanması uzun ve oldukça zor bir iş olup büyük bir deneysel duyarlılık ve örnek saflığı gerektirir. En hassas deneysel çalışmalarda bile elde edilen değerlerin doğruluğunun kişinin gözlem ve hassasiyeti doğrultusunda olacaktır. Reaksiyon ortamında oluşabilecek yan ürünlerin varlığı sonuçların güvenilirliğini dahada azaltacaktır. Ayrıca böyle bir çalışmanın maliyeti kıyaslanacak olursa, bilgisayarla birkaç dakika bilgisayar (computer) süresi ile birkaç dakika data hazırlama ile sonuçlanacaktır. Bilgisayarla yapılan teorik hesaplamalarda istenilen sonuçları almak oldukça kolaydır. Fakat hiçbir zaman teorik hesaplama deneysel hesaplamasının yerini alamaz. Zira önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her araştırmacı için gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veri olacaktır. Teorik veri her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamalı olarak kullanılmaktadır. İki sonuç yorumlanarak deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir. Ayrıca deneysel çalışmada açıklanamayan veya soru işareti halinde bulunan bir sonuç teorik çalışma ile rahatlıkla yorumlanıp aydınlatılmaktadır.

Heteroaromatik maddelerin yapı-etki ve yapı-enerji ilişkilerinin incelenmesi kimyanın birçok dalında önemli bir yer almaktadır. Heteroaromatik maddelerin birçok fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi, maddenin sıvı bir ortamda çözünmesi ve reaktiflerin bu ortama eklenmesi veya ortamda oluşturulmasını gerektirir. Oluşan reaksiyonun birçok fizikokimyasal özellikleri, fiziksel organik kimyanın dönüştürülebilir teknikler ile ölçülmesini gerektirir. Bu teknikler çok miktarda güvenilir veriler elde edilmesine karşın birçok karmaşa bunların uygulanabilme alanını sınırlamakta ve elde edilen verilerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Her şeyden önce verilen bir çözücüde incelenebilen yapısal etkiler heteroaromatik molekül ile reaksiyon ortamının etkileşmesi sonucu oluşan yan reaksiyonlar nedeniyle sınırlıdır. Örneğin heteroaromatik maddelerin tautomerik dengeleri çözücünün proton donör veya proton akseptör özelliklerine sıkı bir şekilde bağlıdır. Diğer taraftan asitli ortam ve katalizör varlığı normal olarak elektrofilik heteroaromatik süstitüsyonda istenmeyen

yan ürün oluşumuna ve birçok durumda kinetik olarak takip edilemeyecek bir mekanizma izlenmesine neden olur. Hatta birçok heteroaromatik nükleofilik sübstitüsyon kuvvetli bazik ortamda bu reaksiyonun konjuge baz ve heteroaromatik substratın arasında oluşacak prototropik dengede etkilenebilir. Farklı çözücü sistemleri heteroaromatik sübstitüsyon yönelmeleri saptar, ancak bu etkinin değerlendirilmesi çeşitli fiziksel olaylar tarafından engellenir. Örneğin, dipol moment gibi elektron yoğunluğu dağılımı ile ilgili bir özellik gözlenmek istendiğinde substrat molekülleri arasındaki olası hidrojen bağı göz önüne alınmalıdır.

Tüm bu güçlükleri yenmek için en iyi çözüm heteroaromatik maddelerin fizikokimyasal ölçümlerinin gaz fazında (vakum sistemlerinde) yapılmasıdır. Son yıllarda gaz fazında çok duyarlı incelemelerin yapılmasını sağlayan deneysel yöntemlerin, tatmin edici Moleküler Orbital hesaplama yöntemleri geliştirmek mümkün olmuştur. Gaz fazı reaktifliğinin çalışmasında iki yönlü yarar vardır. Birincisi, reaksiyonun hız sabitleri ve denge sabitlerinin gaz fazı değerleri ile sıvı fazdaki sabitlerinin direkt karşılaştırılması sonucu iyon solvasyonunun bulunabilmesi, ikincisi ise, gaz fazı reaktivite verileri molekülün temel ve gerçek özelliklerinin elde edilmesine olanak sağlaması ve yeni moleküllerin yapıları ile diğer özelliklerinin önceden belirlenmesini sağlamasıdır.(Arslan T, 2005 ,Yarlıgan S,2001,Tasal S,2008)

2.3.1. Kuantum Kimyasal Yöntemler

Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri Schrödinger denkleminin çözümüne dayanır.

$$H\psi = E\psi$$

Ancak, en küçük sistemlerin dışında Schrödinger denkleminin tam çözümü mümkün değildir. Dolayısıyla problemler çeşitli yaklaşımlar ile çözülmeye çalışılır. Elektronik yapı yöntemleri, denklemin çözümü için kullanılan değişik matematiksel yaklaşımlarla tanımlanırlar.

2.3.1.1. Moleküler Mekanik Yöntem

Bir molekül yarı deneysel metodlar kullanılmıyacak kadar büyük ise çözüm için Moleküler Mekanik Yöntemi kullanılabilir. Bu metotta, bir bileşiğin toplam enerjisinin bulunması için, dalga fonksiyonunun bilgisayarla hesaplanmasına gerek kalmadan, basit cebirsel açılımlar kullanır (Hinchliffe, 1997). Enerji açılımı, bağ gerilmesi, açı, dönü, hidrojen bağı gibi moleküller arası kuvvetlerle ilgili enerjiyi tanımlamak için harmonik osilatör denklemleri gibi klasik basit denklemlerden oluşur. Bu denklemlerdeki sabitlerin tümü deneysel verilerden veya *ab initio* hesaplamalarından elde edilmelidir.

Moleküler mekaniğin avantajı, çok büyük moleküllerin modelleştirilmesine olanak sağlayabilmesidir. Dezavantajı ise bazı kimyasal özellikleri örneğin uyarılmış elektronik durumlarla ilgili hesaplamaları içermemesidir.

2.3.1.2. Yarı Deneysel Moleküler Orbital Yöntemleri

MOPAC, HyperChem ve Gaussian gibi programların içinde yer alan AM1, MNDO, MINDO, PM3 gibi, "Yarı deneysel Yöntemler" de hesaplamaları basitleştirmek için deneysel bilgilerden elde edilen parametreler kullanılır. İncelenen sistem tipi için uygun parametreler bulunduğunda, Schrödinger denkleminin yaklaşık bir çözümü yapılır.

Hesaplamalarda yapılan yaklaşımlar sonucu doğacak hataları düzeltmek ve elde edilen sonucun deneysel sonuçlarla mümkün olabildiğince uyuşması için, hesaplama değerleri parametrize edilir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matriksini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı

ihmal edilir (Hinchliffe, 1997). Hesaplamalarda sadece valans elektronları dikkate alınır ve temel fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanır. Bu metodlar çok büyük moleküllere uygulanır, genellikle büyük sistemlerde *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapısını oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve sübstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir (Frisch, et.al., 2000). Kristal yapıların incelenmesinde deneysel X-Ray yapılarına uyumlu geometriler elde edilmesinde ve yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesinde kullanılabilir (Yenikaya C. and Ogretir C., 2005).

2.3.1.3. *Ab initio* Moleküler Orbital Yöntemleri

Ab initio terimi latin kökenli olup "*Başlangıçtan Beri*" anlamındadır. Schrödinger denkleminin yazılarak çözülmesine dayanır. Bu hesaplamalar, deneysel parametre içermeyen doğrudan teorik prensiplerden türetilmiştir (Hinchliffe, 1997).

Ab initio hesaplamaların en yaygın tipi, Hartree Fock hesaplamaları diye adlandırılan merkezi alan yaklaşıklığıdır. Bu yaklaşırmada, Coulomb elektron-elektron itmesi başlangıçta hesaplamalara özellikle alınmaz. Bu itmenin net etkisi daha sonra düzeltme olarak hesaba katılmaktadır. *Ab initio* hesaplamaları varyasyonel bir hesaplama türüdür. Bu nedenle hesaplanan yaklaşık enerji değeri, gerçek enerji değerine eşit veya gerçek enerji değerinden daha büyüktür. HF hesaplamalarında ikinci yaklaştırma, dalga fonksiyonun, tek elektronlu sistemler için hesaplanmış fonksiyonlarla, tanımlanma zorunluluğudur.

En sık kullanılan fonksiyonlar, Slater tipi orbitaller veya Gaussian tipi orbitallerin lineer kombinasyonudur (doğrusal toplamı). Dalga fonksiyonu, atomik orbitallerin lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) veya daha sık olarak kullanılan temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) oluşturulmuştur. Bu yaklaşırmalar nedeniyle çoğu HF hesaplamaları HF limitinden

daha büyük bir enerji değeri verir. *Ab initio* hesaplamalarında kullanılan temel fonksiyonlar STO-3G veya 6-31G** gibi kısaltmalarla gösterilir.

Birçok *ab initio* hesaplamaları, HF hesaplamalarıyla başlar, daha sonra korelasyon olarak adlandırılan elektron-elektron itmesini hesaba katan düzeltmelerle devam eder. Bu korelasyon metodlarının bazıları, Møller-Plesset Pertürbasyon Teori (MPn, n burada düzeltme derecesidir), Genelleştirilmiş Valans Bağ (GVB) metodu, Coupled Cluster Teorisi (CC) dir. Bu metodların hepsi düzeltme hesaplarını içerir.

Yarı deneysel ve *ab initio* yöntemler, hesaplama süresi ve sonucun kesinliği ölçütleri ile birbirlerinden farklıdır. Yarı-deneysel hesaplar göreceli olarak daha ucuzdur ve iyi parametre kümelerinin olduğu sistemler için yeterli yaklaşıklıkla enerji değerini hesaplarlar. *Ab initio* hesaplamalar ise birçok sistem için yüksek kalitede sayısal sonuçlar sağlar (Foresman and Frisch, 1996; Atkins and Friedman, 1997).

Bir moleküler sistemin durumu zamandan bağımsız Schrödinger eşitliği ile verilebilir. Üç boyutlu uzayda, $V(x,y,z)$ potansiyel alanı içinde hareket eden m kütleli bir tanecik için zamandan bağımsız Schrödinger eşitliği şu şekilde yazılabilir.

$$\left\{ \frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + V(x, y, z) \right\} \Psi(x, y, z) = E\Psi(x, y, z) \quad (2.3.1)$$

Burada ∇^2 Laplace işlemcisidir ve üç boyutlu uzayda,

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.3.2)$$

şeklinde tanımlanır.

Bu eşitlikte ψ taneciğin dalga fonksiyonu, m taneciğin kütlesi, h Planck sabiti ve V taneciğin hareket ettiği potansiyel alandır. $|\psi|^2$ tanecikler için olası yoğunluk

olarak tanımlanır. Bu nedenle ψ 'nin normalize olması gerekir. Eğer tüm uzayda integre edilecek olursa, olasılık tanecik sayısını verir.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\psi|^2 d\tau = n \quad (2.3.3)$$

Molekül gibi tanecik topluluğu Schrödinger eşitliğinden pek farklı değildir. Moleküler bir sistem için ψ , molekül içindeki elektron (F) ve çekirdeğin (\vec{R}) konumlarının bir fonksiyonudur. Bu semboller, her bir taneciğin konumunu tanımlayan bileşen vektörler setinin kısaltmalarıdır. Hamiltonian, kinetik enerji işlemcisi ve potansiyel enerji işlemcisinin toplamıdır.

$$H = T + V \quad (2.3.4)$$

Kinetik enerji işlemcisi, moleküldeki tüm tanecikler için,

$$T = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m_k} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) \quad (2.3.5)$$

şeklinde ifade edilir. Potansiyel enerji bileşeni, yüklü niceliklerin her bir çifti arasındaki Coulomb itmesidir.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_j \sum_{k < j} \frac{e_j e_k}{\Delta r_{jk}} \quad (2.3.6)$$

Burada Δr_{jk} iki tanecik arasındaki uzaklıktır. e_j ve e_k , j ve k taneciklerinin yükleridir. Bir elektron için yük $-e$, bir çekirdek için yük Z_e dir. (Z atomun, atom numarasıdır.)

Moleküldeki çekirdekler 'J,I' ve elektronlar 'ij' indeksleri ile gösterilirse potansiyel enerji aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$V = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[-\sum_i \sum_I \left(\frac{Z_I e^2}{\Delta r_{iI}} \right) + \sum_i \sum_{j<i} \left(\frac{e^2}{\Delta r_{ij}} \right) + \sum_i \sum_{J<I} \left(\frac{Z_I Z_J e^2}{\Delta r_{IJ}} \right) \right] \quad (2.3.7)$$

İlk terim elektron-çekirdek çekimi, ikincisi elektron-elektron itmesi ve üçüncüsü çekirdek-çekirdek itme terimidir.

2.3.1.4. Gaussian03W Programı

2.3.1.4.1. Gaussian03W programı hakkında genel bilgi

Gaussian03W, GaussianXY serisinin son versiyonudur. (XY, programın oluşturulma tarihidir). Programın önceki versiyonları sadece büyük moleküller için kullanılırken, sonraları küçük sistemler üzerinde çalışan araştırmacıların da dikkatini çekmiş ve günümüzde tüm sistemler için yaygın olarak kullanılan bir paket program haline gelmiştir.(Arslan T,2005)

Gaussian03W programı içinde pek çok farklı model bulunmaktadır. Modeller, teori düzeyi veya metodu ile temel kümelerinin bir kombinasyonudur. Gaussian programı ile yapılan her hesaplama için model oluşturulurken, seçilen modelin incelenen moleküler sistemi iyi bir şekilde tanımlamasına dikkat edilmelidir. Gaussian03W paket programı moleküler geometri, kuvvet alanları gibi değerleri hesaplama yöntemleri içermektedir. *Ab initio* metodlar dışında, programla deneysel ve yarı-deneysel hesaplamalar da yapılabilmektedir. Grafik açısından oldukça zayıf olan programın bu açığı Gaussian'98 View ek programı ile kapatılmıştır.

Program kullanılırken, *ab initio* hesap yöntemi ile hesap yapılacaksa, öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir (HF veya DFT gibi). Bir sonraki adım ise bir

baz kümesi belirlemek olmalıdır (Foresman and Frisch, 1996; Frisch and Frisch, 1999; Frisch ve diğerleri., 2000).

2.3.1.4.2. Moleküler geometrinin programa tanıtılması

Moleküler yapı hesaplarının çoğu Born-Oppenheimer yaklaşımı altında yapıldığından, öncelikle moleküler geometrinin tam olarak programa tanıtılması gerekir. Geometri tanıtımı Z-matriks yöntemiyle yapılmaktadır. Z-matriks yöntemi aslında geometriyi, bağ uzunlukları ve çeşitli bağ ve düzlem açıları (yani iç koordinatlar) cinsinden tanımlamadır (Hinchliffe, 1997).

Z-matriks oluşturma tekniğini geometrisi en basit moleküllerden biri olan su molekülü üzerinde tartışalım. Su molekülünün Z-matriks tekniği ile bilgisayara tanıtılması aşağıda gösterildiği gibidir:

```

O
H1  O  ROH
H2  O  ROH  H1 AÇI
ROH 0,956
AÇI 104,5

```

Öncelikle hangi atomla Z-matriks oluşturmaya başlanacağı tamamıyla serbesttir. Birinci satırdaki O, tanımlanan ilk atomun Oksijen olduğunu göstermektedir. Bir sonraki satır, H1'in (Hidrojen atomlarından birincisi) Oksijene ROH bağ uzunluğuyla bağlı olduğunu göstermektedir. Üçüncü satır, H2'nin (Hidrojen atomlarından ikincisi; Oksijen atomuna ROH bağ uzunluğu ile bağlı olduğunu ve H2OH1 açısının da AÇI değerinde olduğunu göstermektedir. Son iki satırda ise ROH ve AÇI'nın değerlerinin, neler olduğu belirtilmektedir.

Eğer çalışılan molekülün 3'ten fazla atomu bulunuyorsa, Z-matriksinin ek satırlara ihtiyacı olacaktır:

```
E N1 U N2 A N3 D
```


genel formatında olacak bu satırlarda E; yeni tanımlanacak atomun sembolünü, N1; daha önce tanımlanmış bir atomu, U; ikisi arasındaki bağın uzunluğunu, N2 ve N3-; tanımlı başka atomları, A; E, N1 ve N2 arasındaki açıyı, D; EN1N2 ve N1N2N3 düzlemleri arasındaki dihedral açıyı tanımlamaktadırlar. (Arslan T,2005)

2.3.1.4.3. Temel setler

Moleküler orbitallerin yaklaşık olarak oluşturulabilmesi için moleküldeki her atoma bir grup temel fonksiyonu karşılık getirilerek temel kümeleri oluşturulur.

Teorik bir hesaplama, bir teorik model ve bir temel set kombinasyonundan oluşur. Kullanılan her bir model ve temel set çifti Schrödinger eşitliğine farklı bir yaklaşımı temsil eder (Foresman and Frisch, 1996).

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

2.3.1.4.3.1. Minimal temel setler

Her bir atomik orbital için gerekli olan temel fonksiyon tanedir. Minimal temel setler sabit büyüklükte atomik tipi orbitaller kullanır. STO-3G temel seti minimal bir temel settir. Temel fonksiyon başına üç gaussian primitif fonksiyonu kullanır. Onun için adında "3G" bulunur. "STO" ise slater tipi orbital demektir. STO-3G temel seti her bir

Slater orbitalinin 3 gaussian fonksiyonunun lineer kombinasyonundan oluştuğunu belirtir. Slater tipi orbitaller moleküler orbital hesaplamalarında kullanmak için matematiksel olarak uygun olmadıklarından daha fazla sayıda fonksiyon gerektirse de gaussian tipi fonksiyonlar tercih edilir. Minimal temel setlerin pek çok eksiklikleri vardır. Minimal temel setlerin kullanımı özellikle oksijen ve flor gibi periyodun sonundaki atomları içeren bileşikler için problemler yaratır. Böyle atomlar daha çok elektron taşıdıkları halde periyodun başlarındaki atomlarla aynı sayıda temel fonksiyonları ile tanımlanırlar. Minimal temel setlerin diğer bir dezavantajı da elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini tanımlayamamasıdır. Minimal bir temel sette karbon gibi ikinci sıra bir element için $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ fonksiyonlarının eşdeğer olması zorunludur. Fakat pek çok bileşik için bu doğru değildir. Minimal bir temel setteki fonksiyonlarını sayısının iki katı alan bir temel set double zeta temel set olarak tanımlanır. Basit gaussian fonksiyonlarının genel formu:

$$\theta_{ijk} = \left(\frac{1}{\pi} \right)^{3/2} \left(\frac{\alpha}{\pi} \right)^{3/2} \left(\frac{\alpha}{\pi} \right)^{3/2} e^{-\alpha(r_1 - r_c)} \quad (2.3.8)$$

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

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

2.3.1.4.3.2. Split valance temel setler

Çift zeta temel yaklaşımına bir alternatif, iç kabuk orbitallerini tek bir fonksiyon ile valans orbitallerini ise fonksiyon sayısının iki katı ile tanımlamaktır. Bu yaklaşımın temel mantığı, iç orbitallerin bir molekülden diğerine pek az değişmesi ve kimyasal özelliklere etki etmemesidir. Böyle temel setlere split valance double zeta temel setler (3-21G ve 6-31G gibi) denir. Örneğin 3-21G temel seti, iç kabuk orbitallerinin üç ilkel

gaussian fonksiyonunun kombinasyonundan oluştuğunu, valans orbitallerinin her biri için iki temel fonksiyonunun ve bu temel fonksiyonlarından birinin 2 diğ erinin 1 ilkel gaussian fonksiyonundan oluştuğunu ifade eder. Benzer şekilde triple split valance temel setler (6-311G gibi) de valans orbitallerinin her biri için üç temel fonksiyonun tanımlandığını ifade eder. Böyle temel setler elektron korelasyon metotlarında, elektronlar arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasında yararlıdır. Bu temel setlere Hartree-Fock hesaplamalarında genellikle gerek duyulmaz. Bazı büyük temel setler de atomların periyodik tabloda buldukları yerlere bağlı olarak farklı polarizasyon fonksiyonları kullanır. Örneğin 6-311G (3df,2df,p) temel seti, periyodik tabloda ikinci ve daha yüksek sıradaki ağır atomlara 3d fonksiyonu ve 1f fonksiyonu, ilk sıradaki ağır atomlara 1f ve 2d fonksiyonları, hidrojen atomlarına ise 1p fonksiyonu ekler (periyodik tablonun sıralarını numaralarken, kuantum kimyacılar H ve He atomlarını göz ardı ederler).

2.3.1.4.3.3. Polarize temel setler

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

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

2.3.1.4.4. Diffuse fonksiyonlar

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

Farklı temel fonksiyonların kullanılması ile farklı enerji değerlerinin bulunacağı açıktır. Örneğin bir minimal temel seti kullanılarak E_1 toplam elektronik olsun. Eğer çift zeta temel seti ile SCF (Self Consistent Field) hesaplaması tekrarlanırsa bulunan E_2 enerjisi, E_1 den daha düşük olacaktır. Çift-zeta temel setine polarizasyon fonksiyonları eklenerek SCF (Self Consistent Field) tekrarlanırsa E_2 den daha düşük bir enerji bulunur. Bu enerji elde edilmiş şekilde temel setleri büyütürsek her defasında toplam elektronik enerji daha iyileştirilebilir. Temel fonksiyonları matematik tamlığa ulaşıncaya kadar ardışık iki temel set için hesaplanan enerji değerleri birbirinin aynısı olur. Temel setin daha fazla iyileştirilmesi enerjiyi değiştirmez.

Moleküler bağa iştirak etmemiş elektron çiftleri içeren moleküller, anyonlar, uyarılmış seviyedeki sistemler gibi durumlarda diffuse fonksiyonların dahil edilmesi, yörüngelerin uzayda daha geniş bir bölge işgal etmelerini sağlar. Baz kümelerine "diffuse" fonksiyonların dahil edilmesi "+" veya "++" işaretleriyle temsil edilir. "+" işareti hidrojen atomu dışında kalan ağır atomlar için diffuse fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini, "++" işareti ise hem ağır atomlar için hem de hidrojen atomu için diffuse fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini gösterir. Örnek olarak 6-31+G ve 6-31++G temel kümelerini verebiliriz (Atkins and Friedman, 1997; Jensen, 1999).

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

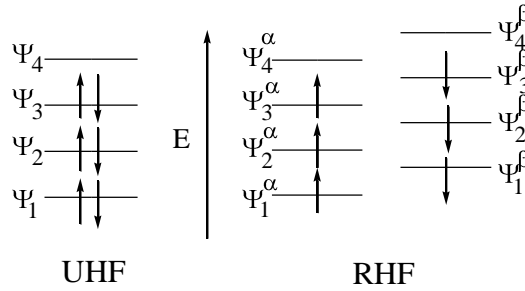
2.3.1.4.5. Açık ve kapalı kabuk seçimi

Gaussian'98 hesaplamalarında teori düzeyi ve baz kümesi belirlendikten sonra, elektron spininin nasıl ele alınacağını gösteren closed/open shell modellerinden birisinin seçilmesi gerekmektedir. Bu iki seçenek sırasıyla, sınırlandırılmamış ve sınırlandırılmış hesaplamalar olarak da bilinirler. "Kapalı kabuk molekülleri" modelinde molekülün elektron sayısının çift olması ve bunların zıt spinli çiftler olarak bulunması koşulu söz konusudur. Elektron yerleşimi bu koşulla sınırlandırılmıştır.

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

Açık kabuk sistemleri için ise -örneğin, spin yukarıda ve spin aşağıda elektron sayılarının eşit olmadığı moleküllerde- sınırlandırılmamış model kullanılmalıdır. Sınırlandırılmış kapalı kabuk hesaplarında, her elektron çifti tek bir yörüngede yer almaya zorlanırlarken açık kabuk hesapları, spin yukarı ve spin aşağı (α ve β) durumundaki elektronlar için farklı yörüngeler kullanır. Sınırlandırılmamış hesaplar; uyarılmış seviyeler veya tek sayıda elektronu olan moleküller (örneğin iyonlar) için gereklidir.

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



Açık kabuk ve kapalı kabuk modellerinde elektronların orbitallere yerleşimi üstte verilmiştir.

2.3.1.4.6. Teori düzeyi (yöntem)

Gaussian03W programında pek çok değişik teori düzeyi yer almaktadır. Bunlardan en çok kullanılanları kısaltmaları ile birlikte aşağıdaki gibidir:

Kısaltma	Metod
HF	Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi
B3LYP	Becke tipi 3-parametrelili Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (Lee-Yang-Parr korelasyon modelini kullanır)
MP2	2. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi
MP4	4. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi
QCISD(T)	2. derece Konfigürasyon Etkileşmesi (tekli, ikili, üçlü)

2.3.1.4.6.1. Hartree-Fock teorisi

Ab initio yöntemlerinin ve yarı deneysel kuantum mekaniksel yöntemlerin çoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock teorisi. Bazı geçiş yapılarının ve kararlı moleküllerin yapılarını ve titreşim frekanslarını hesaplamada oldukça iyidir.

Hartree-Fock teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşım kullanılarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür.

Hartree-Fock teorisinin en önemli problemi, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz oluşudur. Elektron korelasyonu, elektronların birbiriyle etkileşmesinden gelen enerji katkıları olarak tanımlanır. HF dalga fonksiyonu, elektron korelasyonunu antisimetri nedeniyle kısmen göz önüne alır. SCF (self consistend field) metodunda elektronların, diğer elektronların ortalama bir potansiyeli içinde hareket ettiği kabul edilir ve bir elektronun anlık konumu bir komşu elektronun varlığından etkilenmez. Gerçekte HF enerjisi, en düşük enerji ya da en doğru enerji değildir. Sistemin non-rölativistik enerjisi (deneysel enerji) ile HF enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanır. Elektron korelasyonun ihmal bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz yapar. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiği bir hesaplama, H₂ tamamıyla ayrılmış olsa da, H₂ molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiğini öngörür. Denge yapıları için HF geometrileri ve enerjileri genellikle deneysel sonuçlarla uyum içindedir. Dengedeki türlerle ilgilenildiğinde korelasyon etkileri çok önemli değildir. Fakat yine de kantitatif sonuçlar gerektiğinde elektron korelasyon etkilerini hesaba katmak gerekir. Elektron korelasyon metotları post-SCF (varyasyon teorisi) metotları olarak adlandırılır. Çünkü onlar, temel HF modeline korelasyon düzeltmeleri ekler.

Hartree-Fock yaklaşımı, N elektronun ortalama potansiyelinde elektronun enerji seviyeleri hesabıdır. Bu matematiksel olarak, elektronların dalga fonksiyonu, N elektronun tek elektron fonksiyonlarının çarpımı olarak alınmasıdır.

N elektronlu bir sistem için Hamiltonianin genel formu:

$$H = \left(-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla^2 - \frac{1}{r_{1A}} - \frac{1}{r_{1B}} \dots + \frac{1}{r_{12}} + \frac{1}{r_{13}} + \dots \right) \quad (2.3.9)$$

Burada elektronlar 1,2,3,..., çekirdekler A,B,C,... olarak işaretlenmiştir.

Enerji ifadesini, sistemin toplam elektronik enerjisine katkıda bulunan üç tip etkileşimin genel bir formu şeklinde yazmak daha uygun olacaktır. Bunlardan ilki, çekirdek alanında hareket eden her bir elektronun potansiyel enerjisi vardır. Enerjiye ikinci katkı, elektron çiftleri arasındaki elektrostatik itmelerden gelir. Bu etkileşimler, elektron-elektron arasındaki uzaklığa bağlıdır. Enerjiye üçüncü katkı ise değiş tokuş etkileşimidir.

Bir *ab initio* moleküler orbital hesaplamasına elektron korelasyon etkileri dahil edilebilir. Bunun pek çok yolu vardır. Bunlardan biri Møller-Plesset Pertürbasyon Teorisidir.

2.3.1.4.6.2. Møller -Plesset pertürbasyon teori

Møller ve Plesset, 1934 yılında elektron korelasyon probleminin çözümü için alternatif bir yol önermişlerdir. Møller–Plesset hesaplamaları oldukça uzun zaman aldığından kullanımı genellikle daha düşük teori kullanılarak elde edilen bir geometri ile 'single-point' hesaplamalarla sınırlandırılır. Møller–Plesset hesaplamaları, moleküler kuantum mekaniksel hesaplamalarına elektron korelasyonunu dahil etmenin en popüler yoludur (özellikle de MP2 düzeyi). Bir Møller–Plesset hesaplaması temel set ve teori düzeyi kullanılarak sınıflandırılır (MP2, MP3 gibi). Böylece MP2/6-31G*, 6-31 G* basis seti ile bir ikinci derece Møller–Plesset hesaplamasını belirtir (Foresman and Frisch, 1996). Bu metot, Rayleigh - Schrödinger pertürbasyon teori üzerine dayanır. Pertürbasyon teoriye göre bir sistemin hamiltonianı H için Schrödinger eşitliğinin çözümü yapılamıyorsa bu hamiltonian, çözümü bilinen bir H_0 hamiltonianı ile bir V pertürbasyon teriminin toplamı olarak yazılarak yaklaşık bir çözüm bulunabilir. Gerçek problemin hamiltonian'ı

$$H = H_0 + \lambda v \quad (2.3.10)$$

şeklinde bir λ reel parametresine bağlı olarak yazılır (bu λ , parametresi seri açılımı kolaylaştırmak içindir, işlemler sonunda $\lambda=1$ alınır). H hamiltoniyanın özdeğer ve özfonksiyonları bu λ parametresine bağlı bir seri olarak yazılır.

$$\begin{aligned}\psi &= \psi^{(0)} + \lambda\psi^{(1)} + \lambda^2\psi^{(2)} + \lambda^3\psi^{(3)} + \dots \\ E &= E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots\end{aligned}\quad (2.3.11)$$

Pertürbe olmuş dalga fonksiyonu ve enerji Schrödinger eşitliğinde yerine konur.

$$\left(\mathbf{H}_0 + \lambda V \right) \left(\psi^{(0)} + \lambda\psi^{(1)} + \dots \right) = \left(E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \dots \right) \left(\psi^{(0)} + \lambda\psi^{(1)} + \dots \right) \quad (2.3.12)$$

λ 'nın her bir kuvveti için denklemin her iki yanını eşitlenirse λ 'nın 0,1,2 kuvvetlerine göre eşitliklerin ilk üçü aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$\begin{aligned}\left(\mathbf{H}_0 - E^{(0)} \right) \psi^{(0)} &= 0 \\ \left(\mathbf{H}_0 - E^{(0)} \right) \psi^{(1)} &= \left(\mathbf{H}_0^{(1)} - V \right) \psi^{(0)} \\ \left(\mathbf{H}_0 - E^{(0)} \right) \psi^{(2)} &= \left(\mathbf{H}_0^{(1)} - V \right) \psi^{(1)} + E^{(2)} \psi^{(0)}\end{aligned}\quad (2.3.13)$$

Møller–Plesset pertürbasyon teoriye göre H_0 tek-elektron Fock operatörlerinin toplamı olarak tanımlanır.

$$H_0 = \sum_i F_i \quad (2.3.14)$$

F_i , i inci elektron üzerine etkiyen Fock operatörüdür. Hartree-Fock determinanı ve süstitüye determinantların tümü H_0 in özfonksiyonudur.

Pay ve payda daima pozitiftir. Çünkü $E^{(0)}$ pertürbe olmayan sistemin en düşük enerji özdeğeridir. Buna ek olarak pay sadece ikili yerdeğistirmeler için sıfır

olmayacaktır. Tek permütasyonlar bu ifadeyi sıfır yapar. Üçlü ve daha yüksek süstitüsyonlar, hamiltonian sadece tek ve iki elektron terimlerini içerdiğinden sıfır değerini alır. Böylece $E^{(2)}$ nin değeri yani HF enerjisine ilk pertürbasyon, daima negatif olacaktır. Benzer şekilde üçüncü ve dördüncü derece korelasyon türetilir. Üçüncü ve dördüncü (MP3 ve MP4) Møller–Plesset hesaplamaları pek çok *ab initio* paket programlarında standart seçenekler olarak elde edilebilir. Bununla birlikte Møller–Plesset pertürbasyon teori varyasyonel değildir ve bazen doğru enerjiden daha düşük enerjiler verebilir.

Yakın zamanda, elektronik yapı metodlarının bir üçüncü sınıfı çok yaygın olarak kullanıma girmiştir; Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (Density Functional Theory, DFT). Bu metot *ab initio* metodlarla birçok yönden benzerlik gösterir. DFT hesapları, bir *ab initio* metot olan Hartree-Fock teorisi ile yaklaşık aynı miktarda hesaplama kaynakları gerektirir.

2.3.1.4.6.3. Yoğunluk fonksiyon teorisi (Density Functional Theory)

Son yıllarda, yoğunluk fonksiyonel teori (Density Functional Theory, DFT) üzerine dayanan metotlar oldukça popüler olmuştur. En iyi DFT metotları, HF teoriden çok daha doğru sonuçlar verir. Alışılmış korelasyon yöntemlerinden daha az bilgisayar gücü gerektirir. Bu metod diğer *ab initio* yöntemlere kıyasla daha kısa sürede hesaplama yaptığından çok fazla atoma sahip sistemlerde yaygın olarak tercih edilmektedir (Foresman and Frisch, 1996; Frisch ve diğerleri., 2000).

DFT metodu çekicidir, çünkü modellerinde, elektron korelasyonunun -bir moleküler sistemdeki elektronların birbirlerinin hareketlerine reaksiyon verme ve birbirlerinin yönünden uzak durma çabalarının olması- etkilerini içerir. Hartree-Fock hesapları sadece ortalama olarak bu etkiyi ele alırken -her elektron ortalama bir elektron yoğunluğunu görür ve reaksiyon verir- elektron korelasyonunu da içeren metotlar, zıt spinli elektron çiftlerinin anlık etkileşmelerini hesaplar.

$$E_{\Psi} = E_{KE(\Psi)} + E_{V(\Psi)} + E_{J(\Psi)} + E_{XC(\Psi)} \quad (2.3.15)$$

Yoğunluk fonksiyonel teori, atom ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemek için yapılan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım 1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından ileri sürülen bir teoriye dayanır. Bu teoriye göre bir sistemin temel halinin tüm özellikleri yük yoğunluğunun fonksiyonlarıdır. Böylece Hohenberg- Kohn teoremi toplam elektronik enerjiyi, elektron yoğunluğunun (ρ) bir fonksiyonu olarak yazma imkanı verir. $E_{KE(\rho)}$ kinetik enerji terimi (elektron hareketlerinden doğan), $E_{V(\rho)}$ çekirdek çiftleri arasında itme ve çekirdek- elektron arasındaki çekmenin potansiyel enerjisini tanımlayan terimler içerir. $E_{J(\rho)}$ elektron-elektron itme terimidir ve elektron yoğunluğunun karşılıklı Coulomb etkileşimleri olarak tanımlanır. $E_{xc(\rho)}$ ise elektron-elektron etkileşimlerinin geriye kalan kısmını içerir, ve değiş tokuş-korelasyon terimidir.

Çekirdek – çekirdek itmesi hariç tüm terimler elektron yoğunluğunun, ρ , bir fonksiyonudur. $E_{J(\rho)}$ ve $E_{xc(\rho)}$ terimleri tüm elektron-elektron etkileşimlerini içine alır. Enerjiye katkı yapan bu bileşenler yoğunluğa bağlı olarak yazılmalıdır.

$$E_{(\rho)} = 2 \sum \int \psi_i \left(\frac{\nabla^2}{2} \right) \psi_i d\tau + \int V_{\text{çekirdek}} \rho(r) d\tau + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} d\tau d\tau' + E_{XC}[\rho(r)] \quad (2.3.16)$$

$E_{xc(\rho)}$ terimi değiş-tokuş ve korelasyon olmak üzere iki bileşene ayrılır.

$$E_{xc(\rho)} = E_{X(\rho)} + E_{C(\rho)} = \int \rho(r) \varepsilon_X[\rho(r)] dr + \int \rho(r) \varepsilon_C[\rho(r)] dr \quad (2.60)$$

Burada ε_X ve ε_C tanecik başına düşen enerjidir. Potansiyel enerji, enerjinin yoğunluğa göre türevi olarak verilir.

$$V_{XC(r)} = \frac{\partial E_{XC}}{\partial \rho(r)} = \varepsilon_{XC} \rho(r) \frac{\partial \varepsilon_{XC}(r)}{\partial \rho} \quad (2.3.17)$$

Daha önce de bahsedildiği gibi paralel spinli elektronlar arasındaki korelasyon, zıt spinli elektronlar arasındakinden farklıdır. Değiş-tokuş enerjisi α ve β spin yoğunluklarından gelen katkıların toplamı olarak verilir.

$$\begin{aligned} E_X &= E_X^\alpha + E_X^\beta \\ E_C &= E_C^{\alpha\alpha} + E_C^{\beta\beta} + E_C^{\alpha\beta} \end{aligned} \quad (2.3.18)$$

Toplam yoğunluk α ve β katkılarının toplamıdır, $\rho = \rho_\alpha + \rho_\beta$. Kapalı kabuk sistemlerde $\rho_\alpha = \rho_\beta$ dir. Değiş - tokuş ve korelasyon enerjilerinin fonksiyonelleri spin yoğunlukları ile ifade edilir. Bununla birlikte sık sık yoğunluk yerine spin polarizasyonu (ζ) fonksiyonu olarak verilir.

$$\zeta = \frac{\rho_\alpha - \rho_\beta}{\rho_\alpha + \rho_\beta}, \quad \frac{4}{3}\pi r_s^3 = \rho^{-1} \quad (2.3.19)$$

Burada r_s bir elektron içeren etkin hacmin yarıçapıdır.

Değiş - tokuş ve korelasyon enerjileri farklı iki yaklaşım ile tanımlanabilir. Bunlardan biri uniform elektron gazı olarak adlandırılan bir modele dayalı yoğunluk yaklaşımıdır. Uniform elektron gazında, elektron yoğunluğu sabittir. Lokal yoğunluk yaklaşımı (Local Density Approximation, LDA) yük yoğunluğunun bir molekül üzerinde çok yavaş değiştiğini varsayar. Öyle ki; molekülün lokalize bir bölümü uniform elektron gazı gibi davranır. Uniform elektron gazı için değiş-tokuş enerjisi aşağıdaki eşitlik ile verilir.

$$E_{\chi}^{LDA} \left[\rho \right] = -C_{\chi} \int \rho^{4/3}(r) dr$$

$$C_{\chi} = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \quad (2.3.20)$$

Burada ρ , r nin bir fonksiyonudur, α ve β yoğunluklarının eşit olmadığı durumlar için LDA yerini lokal spin yoğunluk yaklaşımı (Local Spin Density Approximation, LSDA) kullanılır.

$$E_{\chi}^{LSDA} \left[\rho_{\alpha}, \rho_{\beta} \right] = -2^{1/2} C_{\chi} \int \left[\rho_{\alpha}^{4/3} + \rho_{\beta}^{4/3} \right] dr \quad (2.3.21)$$

Genellikle LSDA metotları ile HF metodu ile elde edilen sonuçlarla aynı doğrulukta sonuçlar elde edilir. LSDA yaklaşımı üzerine yapılacak iyileştirmeler, bir uniform olmayan elektron gazını hesaba katmayı gerektirir. Bu yönde atılacak ilk adım, değiş- tokuş ve korelasyon enerjilerinin yalnızca elektron yoğunluğuna değil aynı zamanda yoğunluğun türevlerine de bağlı olarak ifade etmektir. Böyle metotlar Gradient Corrected Approximation (GA) olarak adlandırılır. Becke 1988 de LDA değiş- tokuş fonksiyonellerine bağlı olarak aşağıdaki gradient corrected değiş- tokuş fonksiyonellerini türetmiştir.

$$E_{Becke88}^{\chi} = E_{LDA}^{\chi} - \gamma \int \frac{\rho^{4/3} \chi^2}{\left(+ 6\gamma \sin^{-1} \chi \right)} dr \quad (2.3.22)$$

Burada χ boyutsuz gradient değişimidir ve $\chi = \rho^{-4/3} |\nabla \rho|$ dur. γ ise inert gaz atomlarının bilinen değiş-tokuş enerjilerine uyum sağlamak için seçilmiş bir parametredir. Becke onun değerini 0.0042 Hartree olarak tanımlar. Bu şekilde LDA fonksiyonellerinin eksikliklerinin pek çoğu giderilmiş olur.

Korelasyon enerjisi için önerilen, gradient corrected fonksiyonelleri de vardır. Buna örnek olarak Lee, Yang ve Parr (LYP) fonksiyoneli verilebilir.

$$\varepsilon_C^{LYP} = -\alpha \frac{\gamma}{(+d\rho^{-1/3})} ab \frac{\gamma e^{-c\rho^{-1/3}}}{9(+d\rho^{-1/3})^{8/3}} \quad (2.67)$$

$$X \left[\begin{array}{l} 18 \left(\rho_\alpha^{2/3} \left(\rho_\alpha^{8/3} + \rho_\beta^{8/3} \right) + 18 \rho t_w \right) \\ + \rho_\alpha \left(t_w^\alpha + \nabla^2 \rho_\alpha \right) + \rho_\beta \left(t_w^\beta + \nabla^2 \rho_\beta \right) \end{array} \right]$$

$$\gamma = 2 \left[1 - \frac{\rho_\alpha^2 + \rho_\beta^2}{\rho^2} \right] \quad (2.3.23)$$

$$t_w^\alpha = \frac{1}{8} \left(\frac{|\nabla \rho \sigma|^2}{\rho_\alpha} - \nabla^2 \rho_\alpha \right)$$

Burada a, b, c ve d parametreleri helyum atomunun verilerine uyum sağlamak için seçilmiştir. t_w fonksiyoneli lokal Weizsacker kinetik enerji yoğunluğu olarak bilinir. Tüm spinler aynı yönlü olduğunda ($\rho = \rho_\alpha, \rho_\beta = 0$) γ faktörü sıfır olur. Böyle bir durumda LYP fonksiyoneli her paralel spin korelasyonunu öngörmez. Örneğin helyumda LYP korelasyon enerjisi sıfırdır. Becke ve LYP fonksiyonellerinin kombinasyonu B-LYP metodunu oluşturur. Bir başka önemli gradient-corrected korelasyon fonksiyoneli de Perdew tarafından (Perdew86 ve Perdew-Wang 91 olarak bilinir) türetilmiştir. Ayrıca, Hartree - Fock, lokal ve gradient - corrected, değiş-tokuş terimlerinin lineer kombinasyonu olarak tanımlanan hibrit fonksiyonelleri de vardır.

$$E_{hibrit}^{XC} = C_{HF} E_{HF}^X + C_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (2.3.24)$$

Buradaki C ler sabittir. Bu hibrit fonksiyonellerinin en iyi bilinenlerinden bir tanesi üç-parametre formülasyonudur. (Örneğin; B3LYP, B3PW91) Becke tipi üç-parametrelili hibrit fonksiyonelleri şimdiye kadar tanımlanan geleneksel fonksiyonellere göre en üstün olandır ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$E_{B3LYP}^{XC} = E_{LDA}^X + C_0 \left(E_{HF}^X - E_{LDA}^X \right) + C_X \Delta E_{B88}^X + E_{VWN3}^C + C_C \left(E_{LYP}^C - E_{VWN3}^C \right) \quad (2.3.25)$$

Becke, B3LYP fonksiyonelindeki bu üç parametre değerlerini, atomizasyon enerjisi, iyonlaşma potansiyeli, proton ilgisi gibi deneysel enerjilere göre ayarlamış ve C_o , C_x ve C_c değerlerini sırasıyla 0,2 , 0,72 ve 0,81 olarak belirlemiştir. Farklı fonksiyoneller bilinen fonksiyonellerin değişmesiyle ve bu üç parametrenin değerlerinin ayarlanmasıyla elde edilebilir (Jensen, 1999).

2.3.1.4.6.4.Periyodik Tablonun Üçüncü Sıra Atomlarından Sonraki Atomlar İçin Taban Kümeler

Periyodik tablonun üçüncü sırasından sonraki atomlar için taban kümeler oldukça farklıdır. Çok büyük çekirdeklerde çekirdeğe yakın elektronlara, yaklaşık olarak etkili çekirdek potansiyeli (ECPs) gibi muamele edilir. Bu muamele, bu atomlar için önemli olan bazı görelî etkileri içerir. LANL2DZ taban kümesi bunların en iyi bilinenidir. LANL2DZ üçüncü sıra atomlarından sonraki atomlar için çekirdeğe yakın elektronları gösteren etkili çekirdek potansiyelini içeren bir double zeta taban kümesidir (Dimoglo A ve Kandemirli F., 2005) .

2.3.2.Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar

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

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

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

Kuantum kimyasal olarak türetilen tanımlar, temelde deneysel olarak ölçülen miktarlardan farklıdır. Bu hesaplamalarda istatistiksel hatalar yoktur, hesaplamayı kolaylaştırmak için gerekli olan varsayımlara dayalı hatalar vardır. Çok kullanılan bazı kuantum kimyasal tanımlar aşağıda verilmektedir;

2.3.2.1. Atomik Yükler

Klasik kimyasal teoriye göre (Karelson ve diğerleri, 1996), elektrostatik (polar) veya orbital (kovalent) tüm kimyasal etkileşimlerdir. Moleküldeki elektriksel yükler kesinlikle elektrostatik etkileşimlerin sürücü gücüdür. Gerçekte, bileşiklerin fizikokimyasal yapıları ve birçok kimyasal reaksiyonda lokal elektron yoğunlukları ve yüklerin önemli olduğu kanıtlanmıştır. Böylece yüke bağlı tanımlar genel anlamda zayıf intermoleküler etkileşimlerin ölçümü olarak ya da kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Birçok kuantum kimyasal tanımlar, bir molekülde kısmi yük dağılımını ya da belirli atomlardaki elektron yoğunluklarından türetilir.

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

Atomik kısmi yükler, statik kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Tek bir atomda hesaplanan σ ve π elektron yoğunlukları, kimyasal etkileşimlerin mümkün yönelmelerini de karakterize eder ve böylece sıklıkla reaktivite indisleri olarak dikkate alınır. Daha sonra atomdaki toplam elektron yoğunluğundan klasik valans kavramına

göre, atoma bağlı valans elektronlarının sayıları çıkartılarak elde edilir. Böyle hesaplanan net atomik yükler, klasik nokta yük elektrostatik modeline göre etkileşimlerin karakterize edilmesi için uygundur. Çeşitli kısmi yüklerin değerleri katı-çözücü arasındaki intermoleküler etkileşimleri tanımlamakta kullanılır. Diğer genel yük dayanaklı tanımlar en pozitif ve en negatif net yüklerdir. Atomik yükler ayrıca moleküllerin moleküler polarlıklarının tanımı için kullanılır.

2.3.2.2. Moleküler Orbital Enerjileri

Kuantum kimyasal tanımlarda Karelson ve diğerlerinin (1996) belirttiği gibi, HOMO ve LUMO enerjileri çok yaygındır. Bu da orbitallerin birçok kimyasal reaksiyonunun yönetilmesinde ve katıların elektronik band aralıklarının saptanmasında baskın rol oynadıklarını gösterir. Ayrıca birçok yük transfer komplekslerinin oluşumundan sorumludur. Kimyasal reaktivitenin, Frontier Moleküler Orbital Teorisine (FMO) göre geçiş durumunun oluşması, reaktif bölgelerin frontier orbitalleri (HOMO ve LUMO) arasındaki etkileşim nedeniyledir. Böylece, diğer orbitallerden farklı olarak frontier moleküler orbitallerin davranışları, kimyasal reaksiyonların doğasını yöneten genel prensiplere dayanır.

HOMO enerjisi direkt olarak iyonizasyon potansiyeliyle bağlantılıdır ve elektrofiller tarafından moleküle yapılan atağın hassaslığını karakterize eder. LUMO enerjisi, elektron affinitesi ile direkt bağlantılıdır ve nükleofiller tarafından moleküle yapılan atağın hassaslığını karakterize eder. HOMO ve LUMO enerjileri radikalik reaksiyonlarda da önemlidir. Yumuşak ve sert nükleofil ve elektrofil kavramı HOMO/LUMO orbitallerinin relatif enerjileriyle bağlantılıdır. Sert nükleofiller düşük enerjili HOMO, yumuşak nükleofiller yüksek enerjili HOMO, Sert elektrofiller yüksek enerjili LUMO ve yumuşak elektrofiller düşük enerjili LUMO'ya sahiptir.

HOMO ve LUMO aralığı (enerjileri arasındaki fark) kararlılık dizinidir. Yüksek HOMO LUMO aralığı, kimyasal reaksiyonlarda molekülün reaktivite bakımından yüksek kararlılığını belirtir. HOMO LUMO aralığı aynı zamanda molekülün en düşük uyarılma enerjisinin tahmini olarak kullanılır. Bu kavram yinede uyarılmış halde

elektronik reorganizasyonu ihmal eder ve böylece kavramsal olarak doğru olmayan sonuçlara neden olabilir.

Aktivasyon sertlik kavramı da HOMO-LUMO enerji aralığı temelleriyle tanımlanabilir. Aktivasyon sertlik, molekülün farklı konumları arasındaki reaksiyon oranlarını ayırır ve böylece tahmini yönelme etkileri için ayırdecidir. Sertliğin nitel tanımı, polarlanabilmeyle yakından ilgilidir, çünkü enerji aralığının düşüşü genellikle molekülün daha kolay polarlanabilmesine neden olur.

3. MATERYAL VE METOD

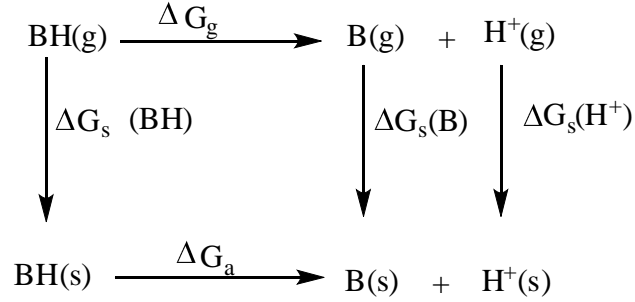
Pirazol ve türevlerinin ana ve model formlarının teorik yöntemlerle fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması Amd X2 Dual Core 2 GB RAM ve Intel Q8300 bilgisayarda CS ChemOffice ve Gaussian03W programları kullanılarak yapılmıştır.

Pirazol ve türevlerinin fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması için ilk önce her bir molekülün ana ve model yapıları CS ChemDraw programında çizilmiştir. Çizilen bu yapılar CS Chem3D MM2'de minimize edildikten sonra Gaussian 03W programına verilerek e her bir yapı için molekül enerjisinin en küçük olduğu durum yani en kararlı geometrik yapı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada CBS-Q (complete basis set) olarak isimlendirilen ve içerdiği bir çok hesaplama metodunun sırayla yapıldığı enerji hesaplanmasında deneysel çalışmalara çok yakın sonuçlar veren bir metottur. CBS-4M, CBS-Lq, CBS-Q, CBS-QB3, CBS-APNO isimleri verilen farklı metotlarda mevcuttur. Elimizdeki mevcut Gaussian programı ve bilgisayar sistemleri CBS-Q metodu ile hesaplamaya izin verdiği için bu metot kullanılmıştır. Bu metotta aşağıdaki hesaplama metotları çeşitli düzeltme faktörlerinin eklenmesiyle sırasıyla gerçekleşir

RHF|6-31(d') →MP2/6-31G(d') →QCISD(T)/6-31+G(d') →MP4SDQ/CBSB4→
MP2/CBSB3

Günümüzde çözünme serbest enerjisinin hesaplanması için hem mikroskopik hem de makroskopik metodlar mevcuttur. Prensipite Eşitlik (3.1) de kullanılan termodinamik döngüdeki verilerden kısmi yada kesin pK_a değerlerini belirlemek olasıdır. Şekil 3.1 gaz ve sıvı fazları arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisini açıklamaktadır.



Şekil 3.1. Gaz ve sıvı faz arasındaki termodinamik parametrelerin ilişkisi

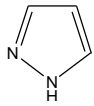
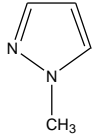
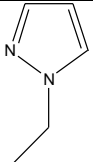
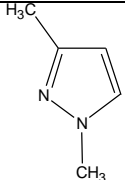
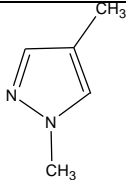
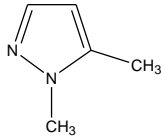
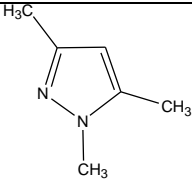
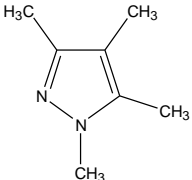
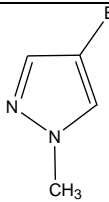
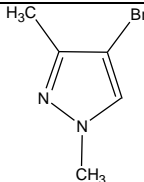
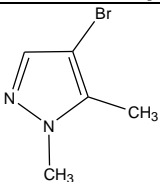
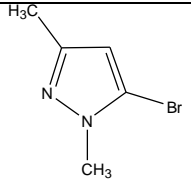
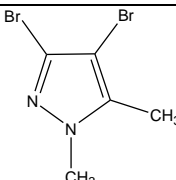
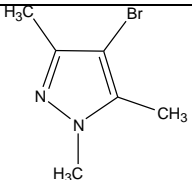
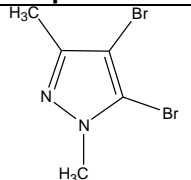
$$pK_a = \Delta G_a / 2.303RT = [\Delta G_g + \Delta G_s(\text{B}) - \Delta G_s(\text{BH}) + \Delta G_s(\text{H}^+)] / 2.303 RT \quad (3.1)$$

Burada ΔG_g ve ΔG_a sırasıyla gaz fazı ve iyonlaşma serbest enerjilerini, ΔG_s ise çözünme serbest enerjisini göstermektedir.

Toplam enerjiler Hartree birimlerinden verildiği için $1 \text{ hartree} = 627,5095 \text{ kcalmol}^{-1}$ eşitliği kullanılarak kcalmol^{-1} e dönüştürülmüştür. $\Delta G_s(\text{H}^+)$ değeri bir çok çalışmada farklı değerler almaktadır.

4.TARTIŞMA

Bu çalışmada incelenen moleküller aşağıda verilmiştir.

1	 <p>pirazol</p>	2	 <p>1-metil pirazol</p>	3	 <p>1-etil pirazol</p>
4	 <p>1,3-dimetil pirazol</p>	5	 <p>1,4-dimetil pirazol</p>	6	 <p>1,5-dimetil pirazol</p>
7	 <p>1,3,5-trimetil pirazol</p>	8	 <p>1,3,4,5-tetrametil pirazol</p>	9	 <p>4-bromo-1-metil pirazol</p>
10	 <p>4-bromo-1,3-dimetil pirazol</p>	11	 <p>4-bromo-1,5-dimetil pirazol</p>	12	 <p>5-bromo-1,3-dimetil pirazol</p>
13	 <p>3,4-dibromo-1,5-dimetil pirazol</p>	14	 <p>4-bromo-1,3,5-trimetil pirazol</p>	15	 <p>4,5-dibromo-1,3-trimetil pirazol</p>

Çizelge 4.1. İncelenen Pirazol ve türevleri için CBS-Q metodu ile hesaplanmış ΔG_g , ΔG_s , gaz ve sıvı faz serbest enerji değerleri

Molekül	İsim	Serbest Enerji Gaz Fazı (kkal/mol)	Serbest Enerji Sıvı Fazı (kkal/mol)	Serbest Enerji Gaz Fazı (kkal/mol) BH ⁺	Serbest Enerji Sıvı Fazı (kkal/mol) BH ⁺
1	pirazol	-141721.006	-10.240		
1p				-141932.961	-73.040
2	1-metil pirazol	-166336.872	-6.950		
2p				-166553.353	-61.460
3	1-etil pirazol	-190954.923	-6.420		
3p				-191173.358	-60.010
4	1,3-dimetil pirazol	-190958.114	-6.100		
4p				-191179.780	-58.200
5	1,4-dimetil pirazol	-190957.423	-6.270		
5p				-191176.917	-59.050
6	1,5-dimetil pirazol	-190958.892	-6.860		
6p				-191179.295	-58.350
7	1,3,5-trimetil pirazol	-215581.528	-5.970		
7p				-215808.836	-55.340
8	1,3,4,5-tetrametil pirazol	-240203.404	-5.270		
8p				-240430.643	-53.550
9	4-bromo-1-metil pirazol	-1780467.526	-6.180		
9p				-1780678.339	-64.230
10	4-bromo-1,3-dimetil pirazol	-1805091.109	-5.190		
10p				-1805306.023	-59.800
11	4-bromo-1,5-dimetil pirazol	-1805091.589	-5.150		
11p				-1805306.277	-60.360
12	5-bromo-1,3-dimetil pirazol	-1805090.235	-3.750		
12p				-1805308.098	-56.940
13	3,4-dibromo-1,5-dimetil pirazol	-3419222.864	-3.940		
13p				-3419434.734	-57.150
14	4-bromo-1,3,5-trimetil pirazol	-1829716.293	-4.140		
14p				-1829937.537	-56.200
15	4,5-dibromo-1,3-trimetil pirazol	-3419221.114	-2.040		
15p				-3419436.303	-56.880

Çizelge 4.2. Çalışılan moleküllerin gaz fazında hesaplanmış E_{HOMO} , E_{LUMO} , Dipole moment ve heteroatomların Mulliken yükleri

	E_{HOMO} (a.u)	E_{LUMO} (a.u)	Dipole moment μ (Debye)	N1 atomu Mulliken yük değeri	N2 atomu Mulliken yük değeri	Br1 atomu Mulliken yük değeri	Br 2 atomu Mulliken yük değeri
1	-0.3463	0.0361	2.4768	0.0434	-0.3301		
2	-0.3410	0.0354	2.5265	0.4349	-0.5403		
3	-0.3395	0.0365	2.4323	0.6098	-0.5890		
4	-0.3338	0.0353	2.1460	0.4020	-0.5195		
5	-0.3269	0.0360	2.5012	0.4661	-0.5668		
6	-0.3275	0.0350	2.9978	0.5992	-0.5962		
7	-0.3232	0.0356	2.6267	0.4118	-0.4397		
8	-0.3145	0.0362	2.5851	0.3414	-0.4185		
9	-0.3351	0.0331	2.9830	0.4264	-0.5326	-0.2575	
10	-0.3297	0.0337	2.5239	0.3431	-0.4740	-0.2901	
11	-0.3271	0.0332	3.3577	0.5702	-0.5882	-0.2765	
12	-0.3340	0.0398	0.6763	0.2935	-0.3580	-0.1993	
13	-0.3365	0.0299	4.8144	0.4213	-0.4664	-0.2768	-0.1699
14	-0.3235	0.0341	2.8889	0.3400	-0.4013	-0.3113	
15	-0.33391	0.0379	1.7111	0.2163	-0.3230	-0.2869	0.1810
1p	-0.5763	-0.0998	2.1769	-0.0007	-0.0007		
2p	-0.5584	-0.0887	1.4137	0.3203	-0.1926		
3p	-0.5527	-0.0854	1.1827	0.4699	-0.2238		
4p	-0.5401	-0.0842	1.7977	0.2363	-0.1204		
5p	-0.5314	-0.0853	2.7973	0.3741	-0.3006		
6p	-0.5460	-0.0839	2.0481	0.5420	-0.3441		
7p	-0.5305	-0.0800	1.8899	0.4989	-0.3260		
8p	-0.5058	-0.0776	2.7412	0.4062	-0.3054		
9p	-0.5165	-0.0918	9.0957	0.3383	-0.2508	-0.0001	
10p	-0.5051	-0.0859	8.5223	0.2086	-0.1428	-0.1858	
11p	-0.5077	0.0860	8.5328	0.5645	-0.4134	-0.1684	
12p	-0.5353	-0.0830	6.4176	0.3257	-0.2112	-0.0719	
13p	-0.5027	-0.0826	9.0180	0.4012	-0.3369	-0.1898	-0.0470
14p	-0.4974	-0.0819	8.0412	0.4571	-0.3365	-0.2138	
15p	-0.5035	-0.0844	8.7940	0.2870	-0.2295	-0.0610	-0.1894

Çizelge 4.3. Çalışılan moleküllerin su fazında hesaplanmış E_{HOMO} , E_{LUMO} , Dipole moment ve heteroatomların Mulliken yükleri

	E_{HOMO} (a.u)	E_{LUMO} (a.u)	Dipole moment μ (Debye)	N1 atomu Mulliken yük değeri	N2 atomu Mulliken yük değeri	Br1 atomu Mulliken yük değeri	Br 2 atomu Mulliken yük değeri
1	-0.3497	0.0455	3.4477	0.0399	-0.4594		
2	-0.3476	0.0425	3.5570	0.4503	-0.6938		
3	-0.3463	0.0428	3.5419	0.6318	-0.7399		
4	-0.3405	0.0403	3.1298	0.4190	-0.6696		
5	-0.3324	0.0419	3.6114	0.4817	-0.7304		
6	-0.3369	0.0413	4.1772	0.6251	-0.7455		
7	-0.3347	0.0410	3.7532	0.4765	-0.6314		
8	-0.3232	0.0412	3.7809	0.4049	-0.6192		
9	-0.3385	0.0435	3.9523	0.4438	-0.6726	-0.2680	
10	-0.3343	0.0413	3.3937	0.3594	-0.6140	-0.3008	
11	-0.3332	0.0424	4.1063	0.5969	-0.7136	-0.2831	
12	-0.3414	0.0421	1.2489	0.3272	-0.4949	-0.1928	
13	-0.3411	0.0425	6.4288	0.4486	-0.5676	-0.2833	-0.1899
14	-0.3308	0.0417	3.8923	0.4022	-0.5638	-0.3168	
15	-0.3392	0.0427	2.1725	0.2472	-0.4377	-0.1777	-0.2959
1p	-0.3992	0.0415	4.0336	-0.0092	-0.0092		
2p	-0.3958	0.0386	2.5643	0.3630	-0.2125		
3p	-0.3947	0.0394	2.2434	0.5217	-0.2631		
4p	-0.3848	0.0370	2.9050	0.2797	-0.1286		
5p	-0.3769	0.0383	4.2443	0.4114	-0.3089		
6p	-0.3904	0.0379	3.5104	0.5919	-0.3566		
7p	-0.3817	0.0380	3.2649	0.4801	-0.2617		
8p	-0.3632	0.0380	4.3994	0.3825	-0.2301		
9p	-0.3737	0.0397	11.4265	0.3879	-0.2626	-0.2239	
10p	-0.3671	0.0379	10.9431	0.2462	-0.1276	-0.2622	
11p	-0.3697	0.0392	11.0967	0.6023	-0.3939	-0.2425	
12p	-0.3894	0.0388	8.3502	0.2577	-0.0716	-0.1331	
13p	-0.3712	0.0395	11.7043	0.4129	-0.2505	-0.2528	-0.1072
14p	-0.3640	0.0385	10.6073	0.4059	-0.2222	-0.2830	
15p	-0.3710	0.0391	11.8268	0.1776	-0.0325	-0.1196	-0.2622

Çizelge 4.4. Çalışılan moleküllerin toplam enerji,sıfır nokta enerjisi, proton afinite (PA), $\sigma\Delta G$ ve deneysel pK_a değerleri

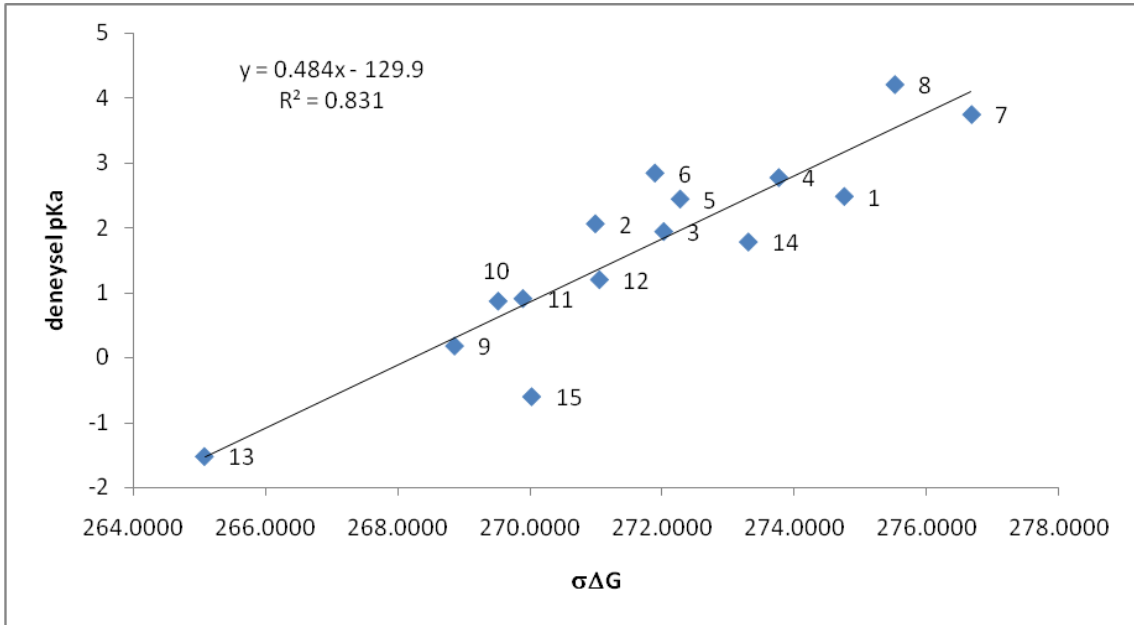
	E (hartree)	Zero point correction energy (ZPE) (hartree)		E (hartree)	Zero point correction energy (ZPE) (hartree)	PA (kcal/mol)	$\sigma\Delta G$ Kcal/mol	pK_a (deneysel)
1	-225.8168	0.0706	1p	-226.1541	0.0833	203.672	274.7545	2.48
2	-265.0399	0.0976	2p	-265.3851	0.1106	208.446	270.9914	2.06
3	-304.2685	0.1257	3p	-304.6161	0.1385	210.016	272.0254	1.94
4	-304.2722	0.1245	4p	-304.6241	0.1373	212.791	273.7652	2.77
5	-304.2697	0.1246	5p	-304.6200	0.1375	211.717	272.2740	2.44
6	-304.2730	0.1246	6p	-304.6246	0.1375	212.579	271.8933	2.84
7	-343.5084	0.1516	7p	-343.8684	0.1641	218.056	276.6784	3.74
8	-382.7413	0.1786	8p	-383.1020	0.1912	218.469	275.5194	4.20
9	-2837.3159	0.0883	9p	-2837.6521	0.1010	202.989	268.8631	0.18
10	-2876.5521	0.1152	10p	-2876.8939	0.1277	206.637	269.5232	0.87
11	-2876.5525	0.1153	11p	-2876.8947	0.1278	206.877	269.8973	0.91
12	-2876.5505	0.1149	12p	-2876.8962	0.1273	209.150	271.0531	1.20
13	-5448.8341	0.1052	13p	-5449.1674	0.1177	201.299	265.0840	-1.52
14	-2915.7909	0.1422	14p	-2916.1424	0.1546	212.828	273.3042	1.78
15	-5448.829709	0.105342	15p	-5449.1691	0.1176	205.304	270.0287	-0.60

$$^a \text{PA} = [E_{(B)} + \text{ZPE}_{(B)}] - [E_{(BH^+)} - \text{ZPE}_{(BH^+)}]$$

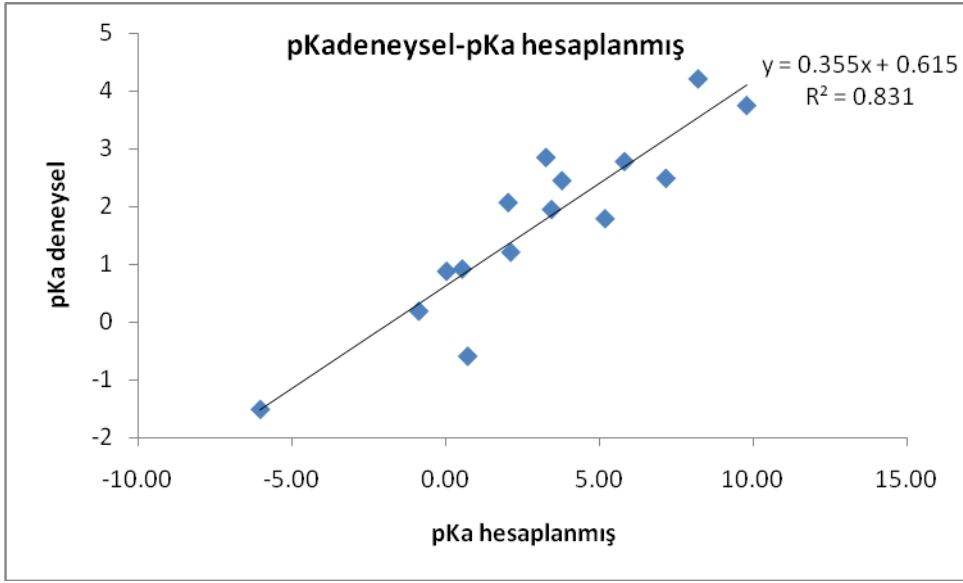
Çizelge 4.5 . Deneysel pK_a ile E_{HOMO} , E_{LUMO} , $E_{LUMO} - E_{HOMO}$, dipole moment, N1 Atomu Mulliken yük değeri, N2 atomu Mulliken yük değeri arasındaki korelasyon değerleri (R^2)

	E_{HOMO} a.u	E_{LUMO} a.u	$E_{LUMO} - E_{HOMO}$ a.u	dipole moment $\mu(D)$	N1 atomu Mulliken yük değeri	N2 atomu Mulliken yük değeri
			GAZ FAZI NÖTR			
1--15	0.17	0.15	0.08	0.08	0.00	0.01
1---8	0.71	0.00	0.70	0.06	0.03	0.22
9--15	0.59	0.14	0.17	0.23	0.00	0.00
			GAZ FAZI PROTONLU			
1--15	0.18	0.01	0.01	0.65	0.01	0.01
1---8	0.59	0.39	0.61	0.30	0.07	0.19
9--15	0.05	0.04	0.06	0.34	0.03	0.00
			SIVI FAZ NÖTR			
1--15	0.07	0.11	0.09	0.04	0.01	0.11
1---8	0.65	0.22	0.63	0.11	0.00	0.07
9--15	0.43	0.26	0.46	0.23	0.01	0.05
			SIVI FAZ PROTONLU			
1--15	0.07	0.14	0.05	0.65	0.02	0.02
1---8	0.61	0.15	0.60	0.30	0.01	0.01
9--15	0.00	0.36	0.00	0.37	0.02	0.00

Asitlik sabitliklerinin belirlenmesinde kullanılan termodinamik parametreler Çizelge 4.1. de verilmiştir. Bir çok çalışmada teorik pK_a hesaplanırken $pK_a = \Delta G_a / 2.303RT = [\Delta G_g + \Delta G_s(B) - \Delta G_s(BH) + \Delta G_s(H^+)] / 2.303 RT$ denklemi kullanılır. Denklemden yer alan $\Delta G_s(H^+)$ sabit bir değer olup bir çok makalede -260 dan -275 e kadar farklı değerler alır. Denklemi incelediğimizde aşağıdaki grafikleri inceleyecek olursak $\sigma\Delta G$ ile deneysel pK_a arasındaki regresyon 0.831 gibi yüksek bir değerdir. Literatürlerdeki gibi $\Delta G_s(H^+)=269.5$ gibi sabit bir değer alırsak doğal olarak regresyon değişmeyecek ancak grafiğin denklemi değişecektir. Her iki durumda da ekstrapolasyon yöntemiyle teorik pK_a değerleri hesaplanabilir. Çizelge 4.6 da görüleceği gibi regresyon değeri 1 e ne kadar yakın olursa $\Delta G_s(H^+)$ değerini kullansak da kullanmasak da denklemden ekstrapolasyon yöntemiyle makul sonuçlar elde edilebilmektedir.



Grafik-1. $\sigma\Delta G$ -deneysel pK_a grafiği



Grafik-2. pK_a deneysel-pK_a Hesaplanmış grafiği

Çizelge 4.6. Grafik-1 ve Grafik-2'nin Denklemleriyle Elde Edilen pK_a'lar

Moleküller	Grafik-1	Grafik-2		Deneysel pK _a
	Denklemden elde edilen pK _a	pKa hesaplanmış $\Delta G_s(H^+) = 269.5$	Denklemden elde edilen pK _a	
1	3.08	7.17	3.16	2.48
2	1.26	2.03	1.34	2.06
3	1.76	3.44	1.84	1.94
4	2.60	5.82	2.68	2.77
5	1.88	3.78	1.96	2.44
6	1.70	3.26	1.77	2.84
7	4.01	9.79	4.09	3.74
8	3.45	8.21	3.53	4.20
9	0.23	-0.87	0.31	0.18
10	0.55	0.03	0.63	0.87
11	0.73	0.54	0.81	0.91
12	1.29	2.12	1.37	1.20
13	-1.60	-6.02	-1.52	-1.52
14	2.38	5.19	2.46	1.78
15	0.79	0.72	0.87	-0.60

Moleküllerin artan deneysel asitlik sabitlerine göre sıralarsak aşağıdaki seriyi elde ederiz.

pK_a değeri: $-1,52 < -0,60 < 0,18 < 0,87 < 0,91 < 1,20 < 1,78 < 1,94 < 2,06 < 2,44 < 2,48 < 2,77 < 2,84 < 3,74 < 4,20$

Molekül: 13 15 9 10 11 12 14 3 2 5 1 4 6 7 8

← Artan asitlik

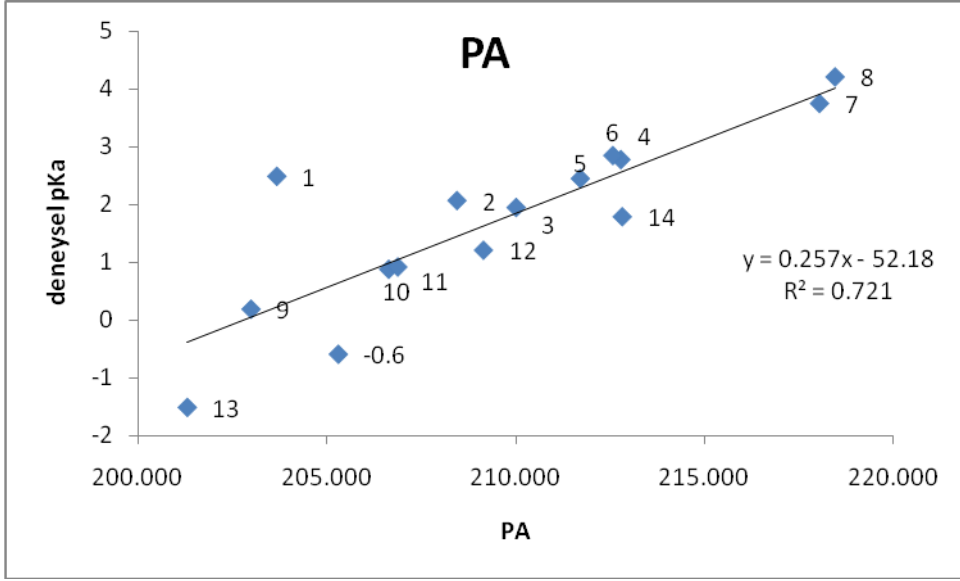
← Azalan bazlık

Bu seri teorik hesaplama sonucunda

13 < 9 < 10 < 11 < 15 < 2 < 12 < 6 < 3 < 5 < 14 < 4 < 1 < 8 < 7 şeklinde sıralanmıştır.

Deneysel sonuçlara göre en bazik molekül 8 numaralı molekül ($pK_a=4,20$) ve en az bazik olanı ise 13 numaralı ($pK_a=-1,52$) moleküldür. 8 ve 13 numaralı moleküller tetra sübstitüye pirazol molekülleridir. pK_a daki 5,72 birimlik farklılık 2 tane elektrogenatif Brom atomunun bağlanmasından kaynaklanır. 2 nolu molekül ile 4 ve 5 nolu moleküllerin asitliklerini karşılaştırırsak Pirazolün 3 konumuna bağlanan metil grubu asitliği artırırken 4 ve 5 konumuna bağlanma asitliği azaltmaktadır. Bu durum teorik hesaplama ile de paralellik içindedir. Benzer şekilde 5 ve 9, 7 ve 12, 8 ile 13 ve 15 moleküllerinin ayrı ayrı teorik ve deneysel asitliklerini incelersek 4 ve 5 konumlarına eklenen Brom moleküllerinin asitliği artırdığı görülür..

Grafik 3 de teorik PA ile deneysel pK_a arasındaki uyum araştırılmıştır. Korelasyon katsayısı 0,71 olarak elde edilmiştir.



Grafik 3.

Çizelge 4.5 i inceleyecek olursak brom içermeyen ve brom içeren şekilde yani 1-8 ve 9-15 molekülleri ile deneysel asitlik değerleri arasında bir uyum araştırıldığında bazı parametrelerde daha iyi sonuçlar elde edildiği görülür. Örneğin gaz fazı E_{HOMO} ile deneysel pK_a arasında tüm moleküllerde (1-15) arasında 0.17 gibi bir korelasyon katsayısı mevcut iken brom içermeyen grup (1-8) 0.71, brom içeren grup 0.59 korelasyon katsayısına sahiptir. Aynı durum gaz fazı protonlu, su fazı nötr ve su fazı protonluda da görülmektedir. Yük değerleriyle anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada CBS-Q metoduyla bazı metil ve bromo süstitüye pirazol türevlerinin asitlik davranışları incelenmiştir. Deneysel pK_a ile teorik pK_a ve Proton afinite değerleri arasında uyum gözlenmiştir. $\Delta G_s(H^+)$ değerini hesaplarda kullanmadan önce $\sigma\Delta G$ ile deneysel veriler arasında bir uyum aranması ile ekstrapolasyon yöntemiyle anlamlı değerler elde edilmiştir.

Kullanılan CBS-Q parametresi bu tür moleküller için enerji hesaplamalarında başarılı bulunmuş olup , diğer pirazol türevleri içinde uygulanabilir bir metod olacağı kanısına varılmıştır. Ancak parametrenin hesaplama süresinin uzun oluşu pirazolden daha büyük moleküller için daha fazla hesaplama zamanı gerektireceğini göstermektedir.

Çalışmada kullanılan molekülleri DFT ,HF ve MP2 metotları ile büyük temel setler kullanarak (örneğin 6-311G++(2d,2p)) hesaplayıp CBS-Q metodu ile sonuçların kıyaslanması gelecekteki çalışmalar için önerilebilir.

Bunlarla birlikte çalışmada kullanılan süstitüentler yerine elektron çekici nitro ve elektron verici anilin gibi moleküller seçilerek asitlik davranışları CBS-Q veya diğer metotlarla araştırılmaya açıktır. Ayrıca 1- metil türevi yerine süstitüentsiz pirazolün tautomerik yapılarıda işin içine katılarak asitlik davranışlarının incelenmesi gelecekteki çalışmalar için planlanmaktadır.

KAYNAKLAR DİZİNİ :

Acheson,R.M.,1976,An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds,
John Wiley & Sons Ltd., 353-367 p.

A.R.Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, ,vol 41 sec VIII sf 252
Academic press,1987

Arslan T., Doktora Tezi,2005

Atkins PW. And Friedman RS.,1997, Molecular Quantum Mechanics, Third Edition,
Oxford University Press, Malta

Bamberger, E. Ann. Chim. 1899, 305, 289-379

Bowden K, Canad. J. Chem., 1966, 661

Buchner, E. Chem. Ber. 1889, 22, 2165.

Dimoglo A., Kandemirli F., 2005 , Moleküler orbital teorisinin prensipleri ve
uygulamaları, GYTE Basımevi, Gebze-Kocaeli

Foresman JB. And Frisch A.,M, 1996 Exploring Chemistry with electronic structure
Methods, Second edition, Gaussian Inc.USA

Frisch A and Frisch MJ.,1999, Gaussian 98 Users Reference, Second edition Gaussian
Inc.,USA

Frisch A, Nielsen AB., Holder Aj.,2000, Gauss View Users Reference, Version 2.0
Gaussian Inc., USA

Gupta, R.R., Kumar, M. And Gupta, V., 1999, Heterocyclic Chemistry II, Springer – Verlag Berlin Heidenberg, Volume 2.,435-455 p.

Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M.J.; G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

Hinchliffe A., 1997, Modelling Molecular Structures, John Wiley&Sons, New York

Jensen F., 1999, Introduction to Computational chemistry., John Wiley&Sons, England

Joule, J.A., Mills, K. And Smith, G.F., 1995 Heterocyclic Chemistry, Stanley Thorns Ltd., 394-405 p.

Joule, J.A. and Mills, K., 2000, Heterocyclic Chemistry, Blacwell Sience Ltd., 431-445 p

Karelson, Mati, Lobanov, V.S., and Katritzky, Alan R., 1996, Quantum-Chemical

Knorr, L., 1884, *Ber.* 17, 1635

Koyuncu U Gulsah, Yüksek lisans Tezi, 2003

K. Yates and J. B. Stevens, *Can. J. Chem.*, 1965, 529

Parfitt,G.D., J. Ramsbotham, and C.H. Rochester, Trans. Faraday Soc., 1971., 67-841 p.

Smith, S. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4256.

Taşal S., Yüksek Lisans Tezi,2008

Yarlıgan S, Doktora Tezi,2001

Yenikaya C., Öğretir C., Berber H., 2005,1, Journal of Molecular Structure:
THEOCHEM, 725, 207