

Bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin Teorik Olarak İncelenmesi

Seda Gündoğdu

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Ocak 2013

The theoretical investigation of some 1-aryl-3-hydroxy-1,2,4-triazoles

Seda Gündoğdu

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

January-2013

Bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin Teorik Olarak İncelenmesi

Seda Gündoğdu

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

Danışman: Doç. Dr. N. Funda TAY

Ocak 2013

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Seda Gündoğdu'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Bazı -1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin Teorik Olarak İncelenmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Doç.Dr. N. Funda Tay

İkinci Danışman : -

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye: Doç. Dr. N. Funda TAY

Üye: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Üye: Doç. Dr. İsmail KAYAGİL

Üye: Doç. Dr. Taner ARSLAN

Üye: Yrd. Doç. Dr. Murat GÜNDÜZ

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

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol türevlerinin fizikokimyasal özellikleri, ab initio ve DFT kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak Gaussian 03 program ile teorik olarak hesaplanmış ve deneysel veriler ile hesaplanmış veriler arasındaki olası paralellik araştırılmıştır.

Bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazoller ile bunların tautomerizmine neden olan mobil hidrojenleri ile yer değiştirdiği modellerinin tautomer formları için geometrileri HF/ 6-311 G(d) ve B3LYP/ 6-311 G(d) yöntemlerinin kullanıldığı tam geometri optimizasyonu ile hesaplanmıştır.

Yapılan hesaplamalar sonucunda, 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol türevlerinin 4. azottan protonlandığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: 3-Hidroksi-1,2,4-triazol, ab-initio yöntem, DFT yöntem, asitlik sabiti, tautomerizm.

SUMMARY

In this work physicochemical properties of some 1-Aryl-3-hydroxy-1,2,4-triazole derivatives were computed by using ab initio and DFT quantum chemical methods with Gaussian 03 program. A possible parallelism between experimental and computed results were searched.

The geometries for the tautomerism form of some 1-Aryl-3-hydroxy-1,2,4-triazoles and their fixed forms (model compounds in which proton migration is eliminated by replacing the mobile H atom with a methyl group) were calculated with fully geometry optimization using HF/6-311 G(d) and B3LYP/6-311 G(d) methods.

As a results of theoretical investigation, it is seems that, 1-Aryl-3-hydroxy-1,2,4-triazole derivatives protonation at fourth nitrogen atom.

Keywords: 3-Hydroxy-1,2,4-Triazole, Ab initio method, DFT method, acidity constant, tautomerism

TEŞEKKÜR

Bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin Teorik Olarak İncelenmesi konulu çalışma, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Doç. Dr. N. Funda TAY'ın danışmanlığında yürütülmüştür.

Tez çalışmalarına başladığım günden bu yana bana vakit ayırarak her konuda ilgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili hocam Sayın Doç. Dr. N Funda TAY'a ve tez çalışmam süresince sorunların aşılmasında bana yol gösterip yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Arş. Gör. Dr. Murat DURAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında beni her konuda destekleyen, motive eden canım annecim, canım babacım ve değerli arkadaşlarım Emine Arman Kandırmaz ve Canan Çakır başta olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISATMALAR DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ	1
1.1. Triazollerin Yapısı	4
1.2 . Triazollerin Özellikleri.....	5
1.2.1. Asitlik bazlık	5
1.2.2. Reaktivitesi.....	6
1.3.Triazol ve Türevleri İlgili Yapılan Literatür Çalışmaları.....	6
2.TRİAZOLLERİN BAZI SENTEZ YÖNTEMLERİ	13
2.1.Amidrozanlardan.....	13
2.2.Açilhidrazinler ile Amitlerden Elde Edilişi	14
2.3.Diaçil Hidrazinlerden Elde Edilişi	15
2.4. Semi Karbazitlerden Elde Edilişi.....	15
3.ASİTLİK VE BAZLIK	17
3.1.Asit-Baz Tanımları.....	18

İÇİNDEKİLER(devam)

	<u>Sayfa</u>
3.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı.....	18
3.1.2. Brønsted-Lowry kuramı	19
3.1.3. Lewis asit-baz tanımı.....	21
3.2. Asit ve Bazların Kuvvetliliği	22
3.2.1. Asitlik sabitleri	22
3.2.2. Bazlık sabitleri.....	25
3.3. Asitlik Sabiti Üzerine Etki Eden Faktörler	26
3.3.1. Elektronegativite ve polarizabilitenin asit-bazlığa etkisi	27
3.3.2. İyon büyüklüğü ve asit-bazlık	27
3.3.3. Melezleşmenin etkisi ve asitlik-bazlık	29
3.3.4. İndüktif etki ve asitlik-bazlık	30
3.3.5. Rezonans etki ve asitlik-bazlık.....	32
3.3.6. Sterik etkiler ve asitlik-bazlık.....	34
3.3.7. Çözücünün asitlik-bazlık üzerine etkisi	36
3.4. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları	36
3.5. Nükleofil ve Baz	37
3.6. Denge Sabiti (K) ve Standart Serbest Enerji Değişimi ΔG° Arasındaki İlişki ...	38
4. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	40
4.1. Moleküler Orbital Teorisi	40
4.1.1. LCAO (Linear combination of atomic orbitals) yöntemi.....	41
4.2. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları	42
4.2.1. Ab initio yöntemleri	45

İÇİNDEKİLER(devam)

	<u>Sayfa</u>
4.2.1.1. HF yöntemi	46
4.2.2. DFT (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi).....	47
4.2.3. Ab initio ve DFT metodlarında kullanılan taban kümeleri	47
4.2.3.1. Yaygın taban kümeler.....	47
4.2.3.1.1 Minimal taban kümeler	47
4.2.3.1.2 Bölünmüş valans taban kümeler	48
4.2.3.1.3. Polarize taban küme	48
4.2.4. Yarı-deneysel yöntemler	49
5.SONUÇ VE TARTIŞMA	51
5.1. Teorik İnceleme	51
5.1.1. Teorik çalışmada kullanılan bazı triazol türevleri	52
5.1.2. Teorik çalışmalardan elde edilen veriler	53
5.2. Teorik Verilerden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi	65
5.2.1. Asitlik ve Bazlık	65
5.2.2. Tautomerizm	67
5.2.3. Korelasyon değerlendirilmesi.....	68
5.2.4. Dipol moment.....	70
6.KAYNAKLAR DİZİNİ	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol yapıları.....	1
1.2. 1,2,4-Triazol halkası oluşum reaksiyonu.....	2
1.3. 1,2,4-Triazolün oluşumu.....	3
1.4. 1,2,4-Triazol'ün tautomerik formları.....	4
1.5. 1,2,4-Triazollerin yapısal parametreleri.....	4
1.6. 1,2,4-Triazollerin proton alma ve proton verme kararlılığı.....	5
1.7. 1,2,4-Triazolün benzenden türetilişinin gösterimi.....	6
1.8. S-alkilli 5-(2-,3- and 4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyoller (5a-c, 6a-c) ve 5-(2-,3- ve 4-metoksifenil)-4 fenil-4H- 1,2,4-triazol-3tiyoller gösterimi.....	8
1.9. 4-hidroksi-8-triflorometil kinolin-3-arbonhidrozitin gösterimi.....	9
1.10.3-(3-piridil)-5-(4-metilfenil)-4-(N-substitue-1,3-benzotiyazol-2-amino)-4H-1,2,4-triazol 6a-j. Nin gösterimi.....	11
1.11. Triazol türevlerinin tautomerik formlarının gösterimi.....	12
2.1. 3-Hidroksimetil-1,2,4-Triazol'ün oluşumu.....	13
2.2. 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol'ün oluşumu.....	13
2.3. 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol'ün oluşumu.....	14
2.4. 1,2,4-Triazol'ün oluşumu.....	14
2.5. 1,2,4-Triazol türevlerinin oluşumu.....	15
2.6. 3-Hidroksi-1(4-nitrofenil)1,2,4-triazol oluşumu.....	15
2.7. Aril triazolonların oluşumu.....	16
3.1. Eten, eten ve etanın asitlik sabitleri.....	29
3.2. Asetik asit ve etanolün asitlik sabitleri ve serbest enerji değişimleri.....	32
3.3. Asetik asit ve asetat iyonunun rezonans yapıları.....	33
3.4. N,N-Dimetil anilin ve N,N-Dimetil-o-toluidinin bazlığı.....	35
3.5. Sterik etkinin gösterimi.....	36
5.1. Gaz faz ve sıvı faz termodinamik parametreler arasındaki ilişki.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.2. 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol türevlerinin olası tautomer formları ve protonlanan atomların gösterimi.....	52
5.3. 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol türevlerinin protonlanma mekanizması.....	52
5.4. 1,2,4 Triazolün rezonans gösterimi.....	66
5.5. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin deneysel pK _a değerlerine karşı HF/6-311G(d) hesaplanan pK _a değerleri	68
5.6. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin model hallerinin deneysel pK _a değerlerine karşı HF/6-311G(d) hesaplanan pK _a değerleri	69
5.7. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin deneysel pK _a değerlerine karşı B3LYP/6-311G(d) hesaplanan pK _a değerleri.....	69
5.8. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin model hallerinin deneysel pK _a değerlerine karşı B3LYP/6-311G(d) hesaplanan pK _a değerleri	70

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Asit ve konjuge bazlarının kuvvetliliği	25
3.2. Elektron çeken ve elektron veren süstitüentler	31
3.3. İndüktif ve rezonans yolla elektron salan ve çeken gruplar	34
5.1.2.1. İncelenen bazı triazol türevlerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları (HF/6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri.....	53
5.1.2.2. İncelenen bazı triazol türevlerinin modellerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları(HF/6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri.....	54
5.1.2.3. İncelenen bazı triazol türevlerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları (B3LYP /6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri.....	55
5.1.2.4. İncelenen bazı triazol türevlerinin modellerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri	56
5.1.2.5.İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun gaz fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri.....	57
5.1.2.6. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun sıvı fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri.....	58
5.1.2.7. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun gaz fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri	59
5.1.2.8. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun sıvı fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri	60
5.1.2.9. İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu gaz fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri.....	61
5.1.2.10. İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu sıvı fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri.....	62
5.1.2.11. İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu gaz fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri.....	63
5.1.2.12 İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu sıvı fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri.....	64
5.1.2.13. İncelenen bazı triazol türevlerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları (HF/6-311G(d) ve B3LYP/6-311G(d)) ile edilen dipol moment (μ , Debye) değerleri	65

ÇİZELGELER DİZİNİ(devam)**Çizelge****Sayfa**

5.2. Proton-alma için değerlendirme çizelgesi	72
--	-----------

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
$4\pi\epsilon_0$	Boşluğun elektrik geçirgenliği
A°	Bağ uzunlukları
Cal	Kalori
e	Elektron yükü
E	Sistemin toplam enerjisi
E	Elektronun enerjisi
E_b	Düzlemde bükülme enerjisi
E_{bb}	Gerilme-gerilme enerjisi
E_d	Düzlem dışı bükülme enerjisi
E_g	Gerilme enerjisi
E_{nb}	Van der Waals ve elektrostatik enerji
E_t	Burulma (torsiyon) enerjisi
G_g	Termal serbest enerji
$G_{g(BH^+)}$	Termal Serbest Enerji
h	Planck sabiti
H	Hamilton işlemcisi
I	İndüktif etki
K	Kelvin sıcaklık birimi
K_b	Bazlık Sabiti
kcal	Kilokalori
kJ	Kilojoule
K_{su}	Suyun iyonlaşma denge sabiti
K_T	Tautomerik denge sabiti değerleri
log	Logaritma
m	Tanecik kütlesi
M	Molarite
R	Gaz sabiti ($1.987 \text{ kal.K}^{-1} \times \text{mol}^{-1}$)
pH	Asitlik Değeri

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ(devam)

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
pK_a	Asitlik Sabiti
T	Sıcaklık (K, °C)
V	Potansiyel enerji
Z	Çekirdek yükü
$\Delta G_{s(B)}$	Solvasyon serbest enerji
$\Delta G_{s(BH^+)}$	Solvasyon serbest enerji
ΔG	Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol)
ΔH°	Entalpi değişimi
ΔS°	Entropi değişimi
$\ddot{O}(x, y, z)$	Hamilton işlemcisinin özfonksiyonu
σ	Sigma
δ	Gama
Ψ	Dalga fonksiyonudur
π	Pi

Kısaltmalar **Açıklama**

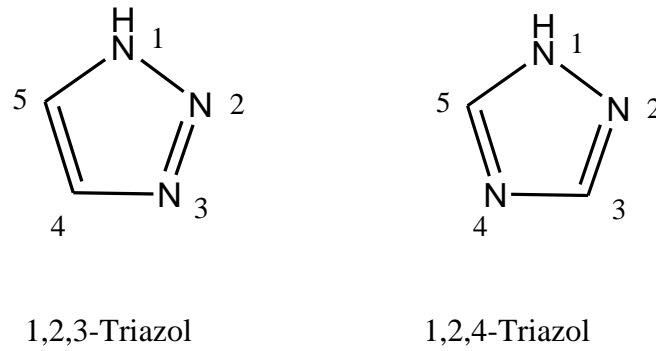
AM1	Austin model1
ANTA	3-Amino-5-nitro-1,2,4-triazol
AO	Atomik orbital
CNDO	Complete neglect of differential overlap
CPCM	Cosmo polarizable continuum model
DANTNP	4,6-bis-(3-amino-5-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropirimidin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ(devam)**Kısaltmalar Açıklama**

DFT	Density functional theory
DTA	Farklı termal analizler
GTO	Gauss tipi orbitalleri
HF	Hartree-Fock
INDO	Intermediate neglect of differential overlap
MO	Molekül orbital
MINDO	Modified intermediate neglect of differential overlap
MNDO	Modified neglect of diatomic overlap
NDDO	Neglect of diatomic differential overlap
PM3	Parameterized model number 3
RHF	Restricted Hartree Fock
STO	Slater tipi orbitalleri
TG	Termogravimetri
UHF	Unrestricted Hartree Fock
vb.	Ve benzerleri
vd.	Ve diğerler

1.GİRİŞ

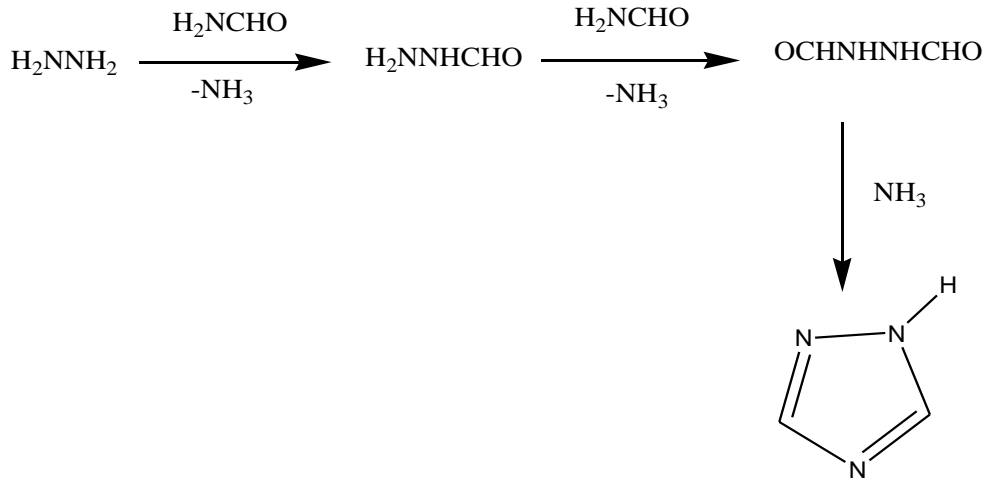
1,2,4-Triazoller hidrojen atomlarıyla birlikte halkalı hidrazidinlerden oluşur. 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere birbirleri ile izomer iki triazol halkası vardır (Gupta, 1998).



Şekil 1.1. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol yapıları

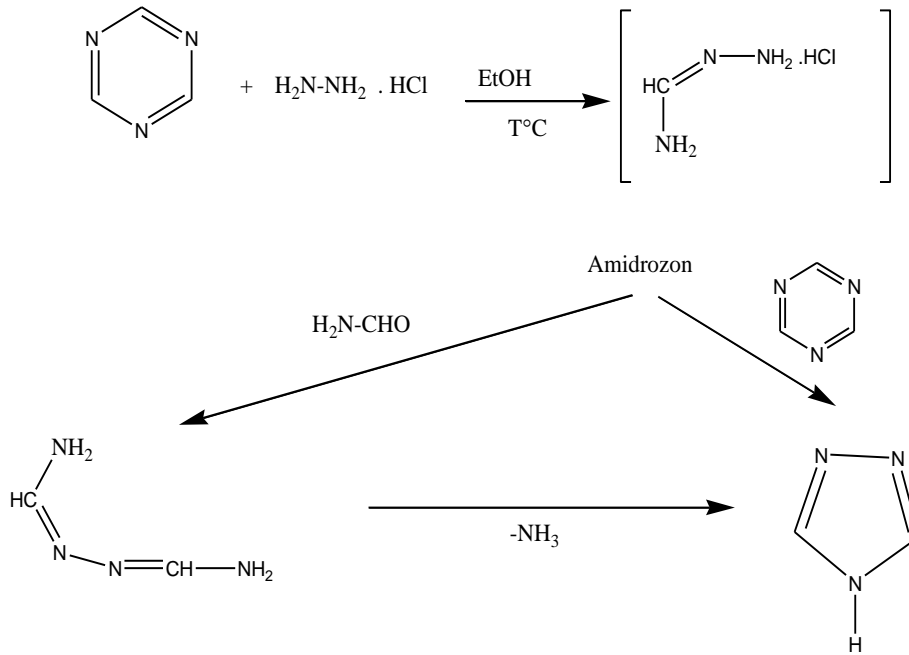
Her iki triazol halkası aromatik karakterde olup bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik yapısı, piroldaki azot atomununki ile aynıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir (Fessenden and Fessenden 1992).

Triazol halkası üzerine çalışmalar, 1885’de Bladin ve Pelizzari’nin hidrazin ve formamidi reaksiyona sokarak ana halkayı sentezlemeleriyle başlamıştır (Bladin, 1885).



Şekil 1.2. 1,2,4-Triazol halkası oluşum reaksiyonu

Bu reaksiyonda, verimin düşük ve değişken olması nedeniyle 1,2,4-triazol sentezi için farklı yöntemler denenmiştir. Sonraki yıllarda, hidrazin sülfat ile formamid reaksiyona sokularak verim %53'e kadar yükseltilmiştir (Walker vd., 1990). Grundman ve Ratz (Grundmann ve Ratz, 1956), triazin ve hidrazin hidroklorürün reaksiyonu ile %95 verimle 1,2,4-triazol elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu reaksiyon için iki ayrı yöntem kullanılarak, Birincisinde oluşan ara ürün (amidrozon) bir mol s-triazin reaksiyonu ile s-triazol elde edilmiş; ikincisinde ise amidrozonun formamid ile reaksiyonu sonucunda oluşan üründen bir mol amonyağın uzaklaşmasıyla 1,2,4-triazol yapısı elde edilmiştir.

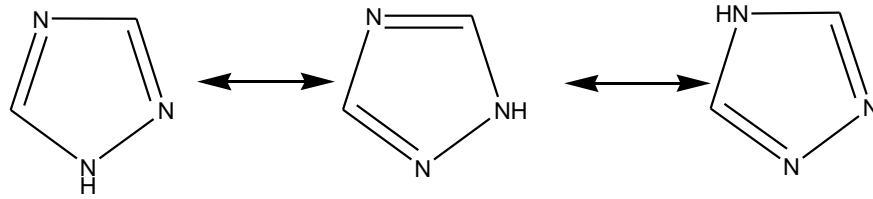


Şekil 1.3. 1,2,4-Triazolün oluşumu

1,2,4-triazol türevlerinin antibakteriyel, antikanser, antihelmintik etkileri yanında herbisit, insektisit ve fungusit etkileri de bilinmektedir. Metal komplekslerinin, imin bileşiklerinin ve imin bileşiklerinin bazı metal komplekslerinin de antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri olduğu belirtilmiştir (Grundmann and Ratz, 1956; Köller, 1987).

Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol renksiz, kokusuz, kristal bir bileşiktir. 120°C 'de erir ve 260°C 'de kaynayan zayıf bazdır.

1,2,4-Triazoller, aromatik özelliklerinden, dolayı bazlıkları ve kararlılıkları bakımından 1,2,3-triazollere benzerler. Oksitleyiciler sadece yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Azot atomundaki hidrojen, metaller ile yer değiştirir. 1,2,4-Triazol halkası için olası tautomer şekilleri aşağıdaki gibi gösterilir (İkizler, 1996).



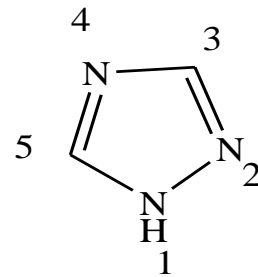
Şekil 1.4. 1,2,4-Triazol'un tautomerik formları

1,2,4-Triazoller genellikle tautomerik karışım halinde bulunur (Şekil1.4). (Kathari v.b.,1980).

1.1. Triazollerin Yapısı

1,2,4-Triazoller aşağıdaki yapısal parametreler ile düzlemsel bir yapıya sahiptir.

Atomlar arası bağ	Bağ uzunlukları (Å°)
N1-N2	1,359
N2- C3	1,323
C3-N4	1,359
N4-C5	1,324
N1-C5	1,331
N1-H	1,030
C3-H	0,930
C5-H	0,930



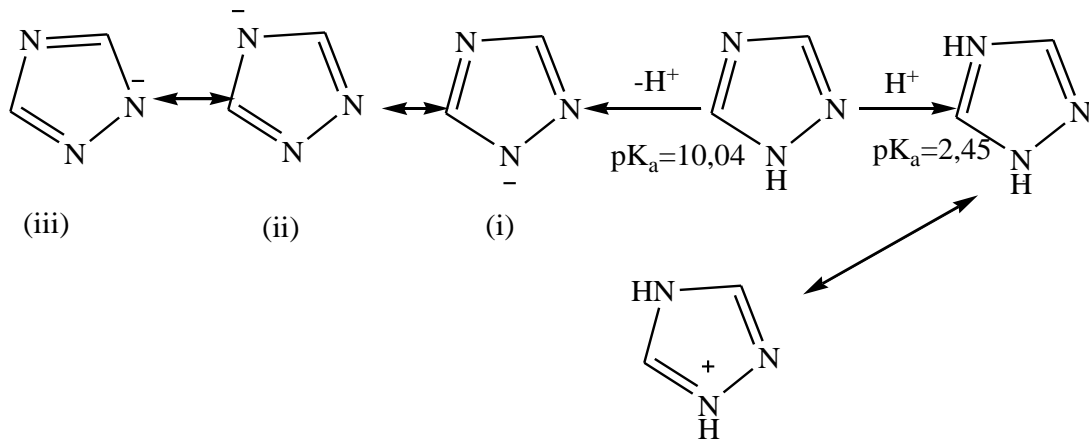
Şekil 1.5. 1,2,4-Triazollerin yapısal parametreleri

1,2,4-Triazol aromatiktir ve rezonans enerjisinin 205,9 kJ/mol olduğu belirtilmiştir. 1,2,4-Triazolün iki tautomeri arasında hesaplanmış enerji farkı 1-*H* tautomerinin 4-*H* tautomerine tercih edildiğini gösterir (Gupta,1998).

1.2 . Triazollerin Özellikleri

1.2.1. Asitlik bazlık

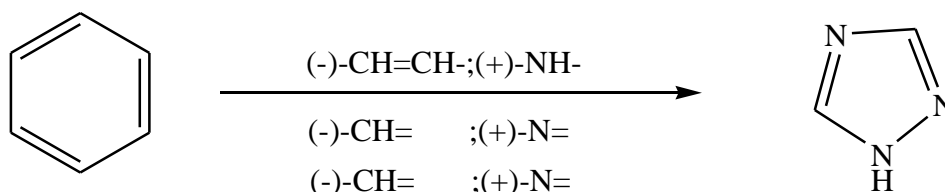
1,2,4-Triazoller zayıf asittir (proton verme için $pK_a=10,04$) fakat 1,2,3-triazolden daha baziktir (proton alma için $pK_a=2,45$). 1,2,4-triazolün bazikliği imidazolyum tipi katyonun mezomerik kararlılığına etki eder. Ayrıca protonlanmış azotun maksimum ayrımı katyonu daha kararlı kılar (Şekil 1.6.). Triazoller, diazollerden daha zayıf bazik özellik gösterirken tetrazoller üç tersiyer azot atomunun indüktif etkileri sonucu hemen hemen bir alifatik karboksilli asit kadar kuvvetli bir asitlik gösterirler. Zayıf asidik özelliğe sahip 1,2,4-triazol halkasının asitliğinin belirlenmesi konusunda pek çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışılan bileşiklere benzer yapıdaki triazol bileşiklerinin çeşitli susuz ortam çözücülerinde asitlikleri belirlenmesi ve bu bileşiklerin asitlikleri üzerine çözücünün etkisi incelenmiştir (Gupta, 1998).



Şekil 1.6. 1,2,4-Triazollerin proton alma ve proton verme kararlılığı

1.2.2. Reaktivitesi

1,2,4-Triazolün 2 –N= atomları ile 2 –CH= yer değiştirmesi ve –CH=CH in –NH- ile yer değiştirmesiyle benzenden türetildeği belirtilmiştir (şekil 1.7.).



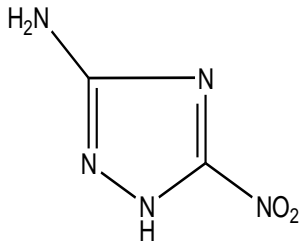
şekil 1.7. 1,2,4-Triazolün benzenden türetilişinin gsterimi

Benzende –CH=CH- in –NH- ile yer değiştirmesi elektron yoğunluğunu artırarak 1,2,4-triazolü benzene göre elektrofilik reaksiyonlara daha duyarlı getirir.

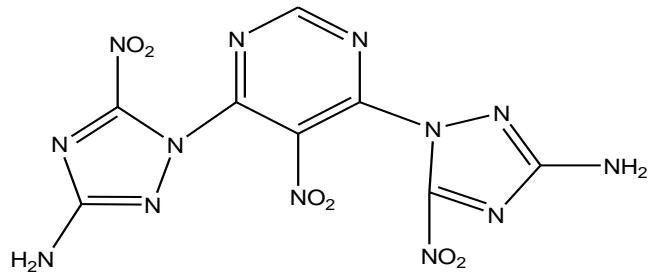
1,2,4-Triazollere elektron çeken substituentler bağlı olması durumunda nükleofilik substitüsyona uğrarlar (Gupta, 1998).

1.3.Triazol ve Türevleri ile İlgili Yapılan Literatür Çalışmaları

3-Amino-5-nitro-1,2,4-triazol (ANTA) ve türevleri yapısal görünüm, termal ve patlayıcı davranışları üzerine sistematik bir çalışma gerçekleştirmek için Agrawal ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır (Sikder et al., 2000). Termal çalışmalar ANTA ve 4,6-bis-(3-amino-5-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropirimidin (DANTNP) için termogravimetri (TG), farklı termal analizler (DTA) ve manomerik termal analizler ile gerçekleştirildiği bildirilmiştir. Sonuçlar göstermiştir ki aktivasyon enerjisi bakımından kıyaslandığında, 6-bis-(3-amino-5-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitropirimidin (DANTNP) nın termal kararlılığı 3-Amino-5-nitro-1,2,4-triazol (ANTA) dan daha fazla bulunmuştur (Sikder et al., 2000).

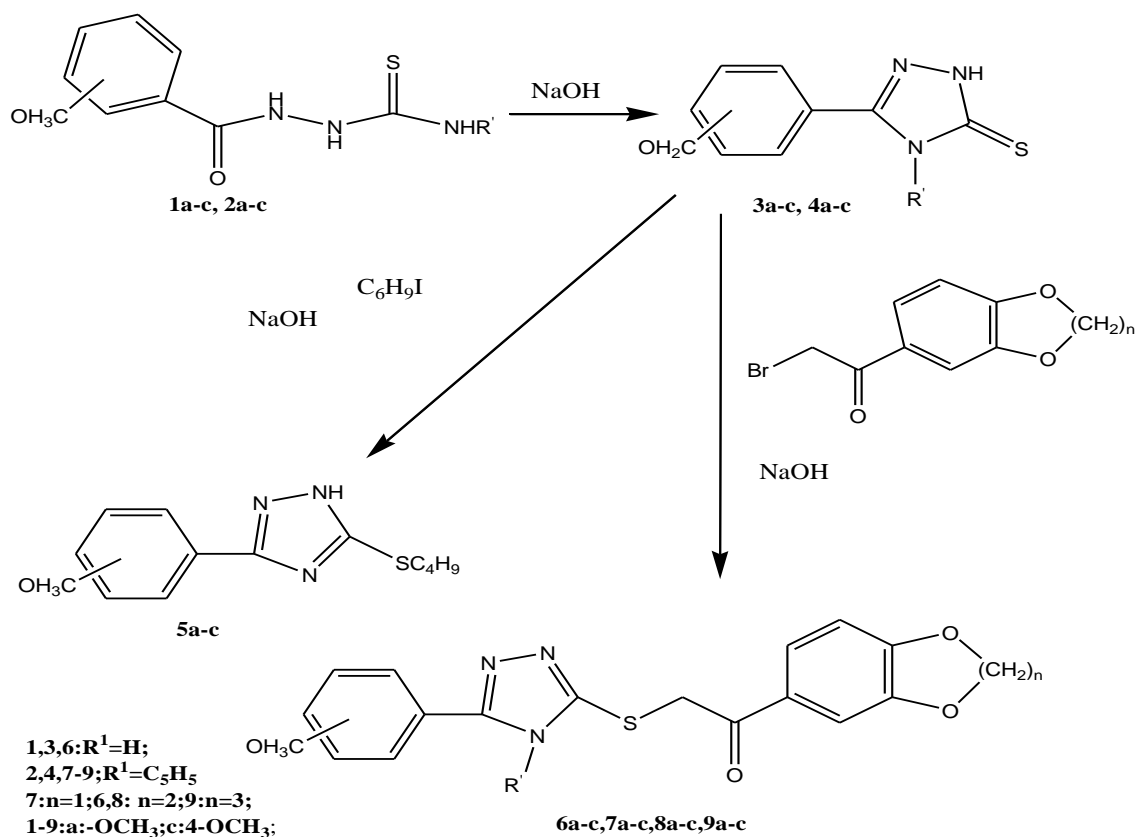


ANTA



DANTNP

Yeni S-alkilli 5-(2-,3- ve 4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tyoller (5a-c, 6a-c) ve 5-(2-,3- ve 4-metoksifenil)-4 fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tyoller (7a-c, 8a-c, 9a-c) 1-iyodobutan veya 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-bromo-1-etanon, 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-1-etanon ve 2-bromo-1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioksepin-7-il)-1-etanon kullanılarak 3-(2-,3- and 4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tyonlar (3a-c) veya 3-(2-,3- and 4 metoksifenil)-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tyonlar (4a-c) nın alkilasyonu ile Labanauskas ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. 3a-c ve 4a-c bileşikleri 2-, 3- ve 4-kloridler kullanılarak tiyosemikarbazid veya 4fenil-3- tiyosemikarbazidin açılması ile sentezlenmiştir. Sentezlenen 4a-c, 5a, 6a-c, 7a-c, 8a-c, 9b,c bileşikleri antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bulunmuştur (Labanauskas et al., 2003).

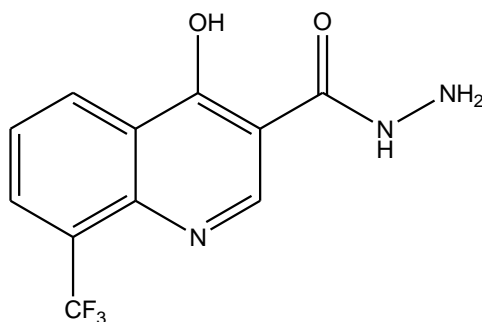


Şekil 1.8. S-alkilli 5-(2-,3- and 4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyoller (5a-c, 6a-c) ve 5-(2-,3- ve 4-metoksifenil)-4 fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyollerinin gösterimi

4-Substitue 3,5-di(2-piridil)-4H-1,2,4-triazoller ve benzer türden ligantlar olan 2,5-di(2-piridil)-1,3,4-okzadiazol ve 2,5-di(2-piridil)-1,3,4-tiyodiazollerin kordinasyon kimyası kapsamlı Broker tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Klinge and Brooker, 2003).

Des-Martin Periodinane ve Ley in TPAP/NMO gibi yaygın kullanılan oksitleyicilerle 1,2,4-triazinlerin halka kapanması ve 1,3,5-trisubstitue 1,2,4-triazollere ait basit ve etkili bir yaklaşım Paulvannan ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (Paulvannan et al., 2001).

1,2,4-Triazol içeren kinolin türevlerinin yeni bir sınıfı 4-hidroksi-8-(triflorometil) kinolin-3-karbondioksit (Şekil 1.9.) türevlerinden sentezlenmiştir (Eswaran et al., 2009).



Şekil 1.9. 4-hidroksi-8-triflorometil kinolin-3-karbonhidrozitin gösterimi

Bazı 3-arilamino-5-[2-(substitue imidazol-1-il veya benzimidazol-1-il)etil]-1,2,4-triazol türevleri, 3-(substitue imidazol-1-il)propionil hidrazidlerin S-metil-N-arilisotiyouronyum iyodat tuzları ile reaksiyonundan Demirayak ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Yapılar IR, ¹H-NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antibiyotik aktiviteyi tüp dilisyon tekniği kullanılarak *Staphylococcus aureus* NRRL B-767, *Micrococcus luteus* NRRL B-4375, *Escherichia coli* B, *Pseudomonas aeruginosa* NRRL B-23, the fungi *Candida Albicans* ve *Candida Glabrata* ya karşı dikkate değer bir aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Demirayak vd., 2000).

1,2,4-Triazol ve 4-metil-1,2,4-triazolin 3-benzilsulfanil türevlerinin serileri, uygun substitute benzil halojenür ile triazole-3- tiyol un alkilasyonu sonucu sentezlenmiştir. Tüm yapılar için in vitro antimikrobiyal aktivite etkisi araştırılmıştır. Bileşikler zayıf bir aktivite gösterdiği ve sitotoksik etki ile ilgili olarak, kullanılan bileşikler makul derecede toksik olduğu bulunduğu belirtilmiştir (Klimešová at al., 2004).

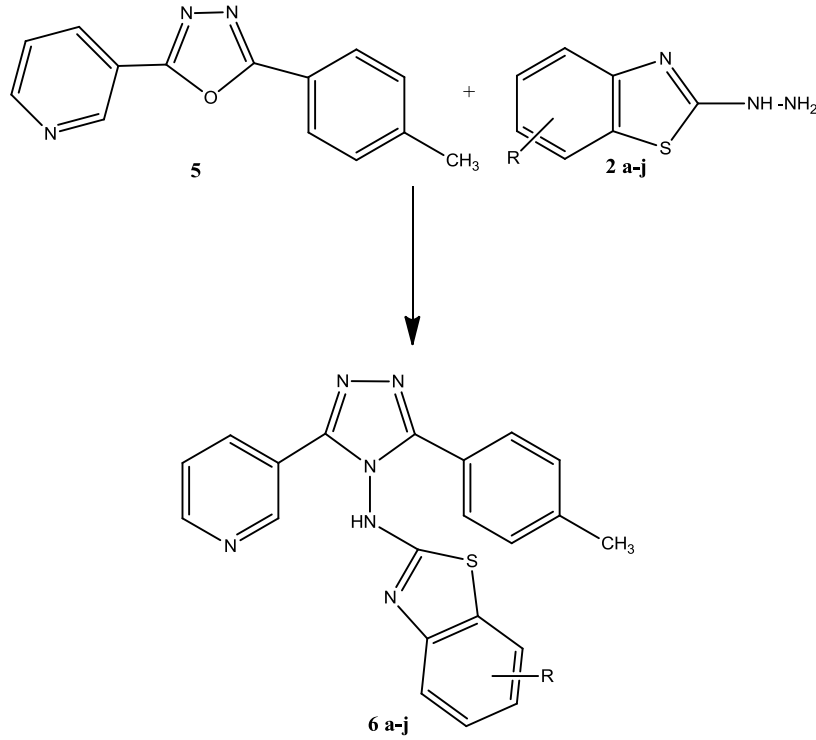
5-Aril-3-alkiltiyol-1,2,4-triazollerin ve buna karşılık gelen bir dizi sülfonlar, analjezik-enflamatuar bileşikler elde etmek için sentezlenmiş ve alkil sülfon

türevlerinin, karşılık gelen alkiltiyolo analoglarından çok daha güçlü bir analjezik-antiinflatuar maddeler oldukları bulunmuştur (Tozkoparan vd., 2006).

5 - [2 - (Substitue sülfamoil) -4,5-dimetoksi-benzil]-4-aril-s-triazol-3-tiyonlar sentezlenmiş antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Test edilen tüm bileşikler, ticari fungusit bifonazol göre önemli bir antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Sentetik analogları arasından antifungal aktivitesi, en iyi N-dimetilsülfamoil grubu ile gösterildiği belirtilmiştir (Ezabadi et al., 2007).

4,5-Diaril-4H-1,2,4-triazolün yeni bir türü enflatuar aktivite ile siklooksijenaz inhibitörü olarak kullanımını araştırmak için sentezlendiği ve 3-etiltiyolo-5-(4-florofenil)-4-(4-metilsülfonilfenil)-4H-1,2,4-triazol bileşiği referans ilaç olan celcoxibe göre oldukça yüksek seçicilik ve enflatuar etki gösterdiği bulunmuştur (Bayrak vd., 2008).

Triazol türevleri etil nikotinat ile başlayan çoklu sentez ile elde edildiği ve sentezlenen tüm bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37RV e karşı anti tüberküler aktivitesi incelenmiştir. 2e, 6a, 6b, 6c, 6d, 6g, 6h and 6i bileşikleri önemli aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca 6j bileşiği referans ilaç olan rifampisine göre daha iyi bir antitüberküler aktivite sergilendiği bildirilmiştir (Patel et al., 2010).



i. susuz piridin, geri çeviren soğutucuda kaynatma

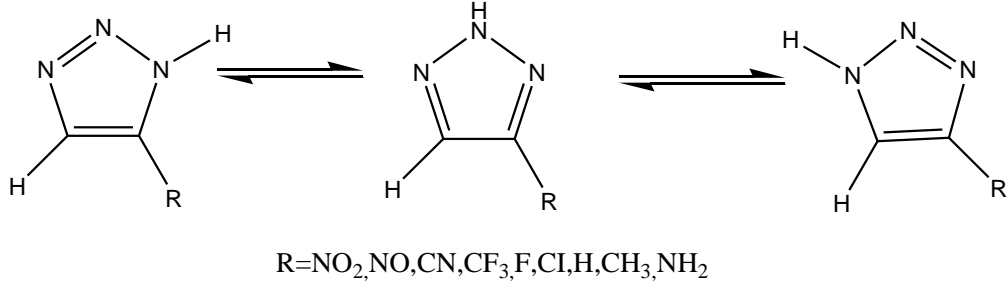
R=a.6-F, d.6-CH₃, g.4-CH₃, j.4-Cl
 b.6-Br, e.6-OCH₃, h.4-NO₂,
 c.6-NO₂, f. 6-Cl, i.5-Cl,6Cl,

Şekil 1.10. 3-(3-Piridil)-5-(4-metilfenil)-4-(N-substitue-1,3-benzotiyazol-2-amino)-4H-1,2,4-triazol 6a-j' nin gösterimi

Yeni seri 4,5-disübstítue-2, 4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonlar (8a-j) ve 2,5-disübstítue-1,3,4-tiyadiazoller (9a-h) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin antioksidan ve üreaz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. N-(2,4-dimetilfenil)-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-amin (9h) standart ilaçtan daha iyi bir antioksidan aktivite gösterirken 4-(2,4-dimetilfenil)-5-(3-nitrofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (8d) ve 4-(2,3-dimetilfenil)-5-fenil-2, 4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (8e) güçlü bir üreaz inhibisyon aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Khan et al., 2010).

N1-H, N2-H ve N3-H triazol türevlerinin baskın tautomerik formları HF, B3LYP ve MP2 metodları ile analiz edilmiştir. Tüm triazollerin N2-H formunun hem

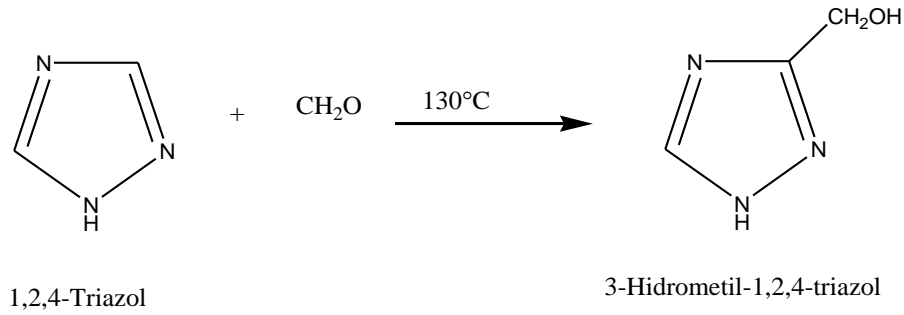
gaz fazı hem de çözelti fazında daha kararlı olduğu belirlenmiştir (Dabbagh at al., 2010).



Şekil 1.11. Triazol türevlerinin tautomerik formlarının gösterimi

2. TRİAZOLLERİN BAZI SENTEZ YÖNTEMLERİ

1,2,4-Triazoller, nitrolama, sülfolama, Friedel-Crafts alkillenme ve açillenme gibi asidik koşulları gerektiren elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130 °C’de 3-hidroksimetil-1,2,4-triazollerini verirler (İkizler, 1984).

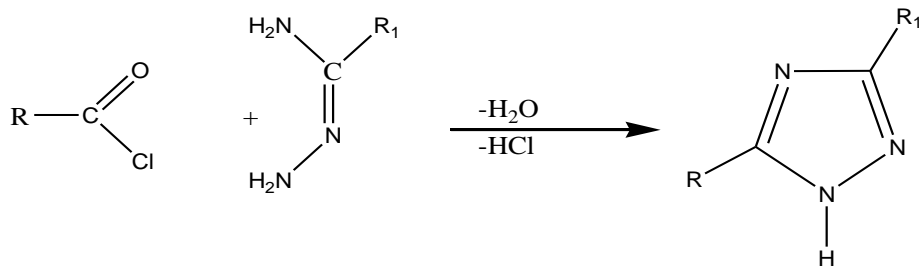


Şekil 2.1. 3-Hidroksimetil-1,2,4-Triazol’ün oluşumu

Triazoller, indirgenlere ve KMnO_4 , CrO_3 gibi yükseltgenlere karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir. 1,2,4-Triazol ve türevlerinin elde edilmelerine ait bazı yöntemler aşağıda verilmiştir.

2.1 Amidrozonlardan

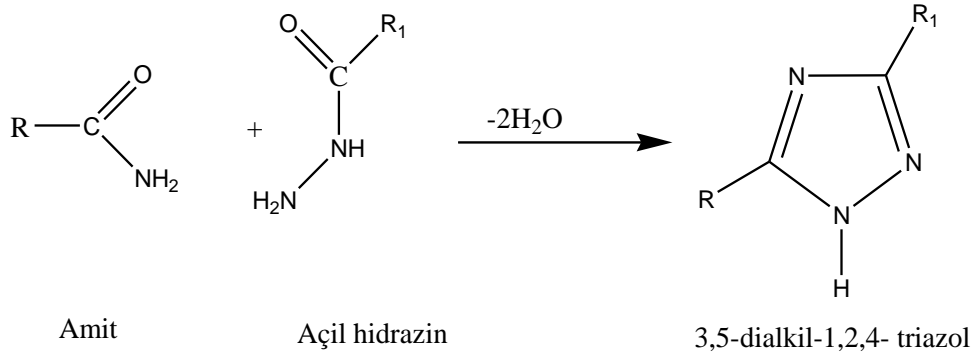
Amidhidrazon (amidrozon)’ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir (İkizler, 1984).



Şekil.2.2. 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol’ün oluşumu

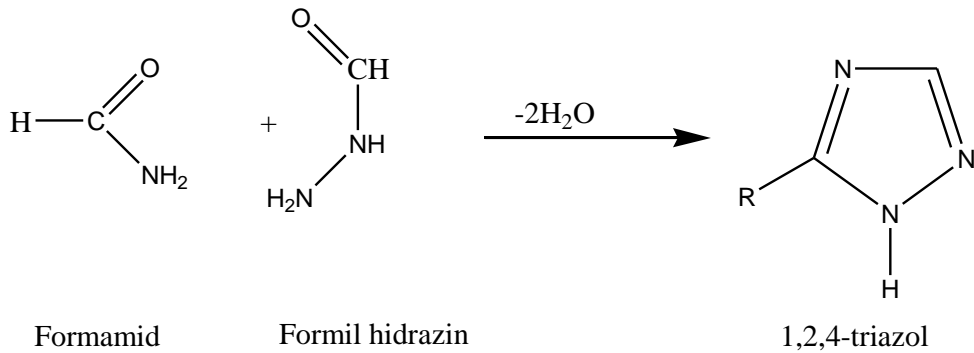
2.2. Açılıhidrazinler ile amidlerden elde edilişi

Açılıhidrazinlerin amidlerle ısıtılması sonucu 1,2,4-triazol oluşur.



Şekil 2.3. 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol'ün oluşumu

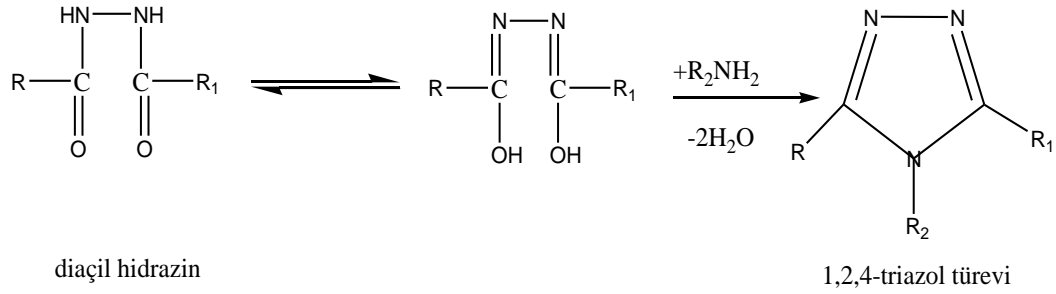
Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamid (R=H) ve formil hidrazin (R₁=H) kullanılarak 1,2,4-triazol elde edilir (Fessenden and Fessenden,1992; İkizler ,1984; Doub v.b.,1958; Rusinov, 1990).



Şekil 2.4. 1,2,4-Triazol'ün oluşumu

2.3. Diaçil Hidrazinlerden Elde Edilişi

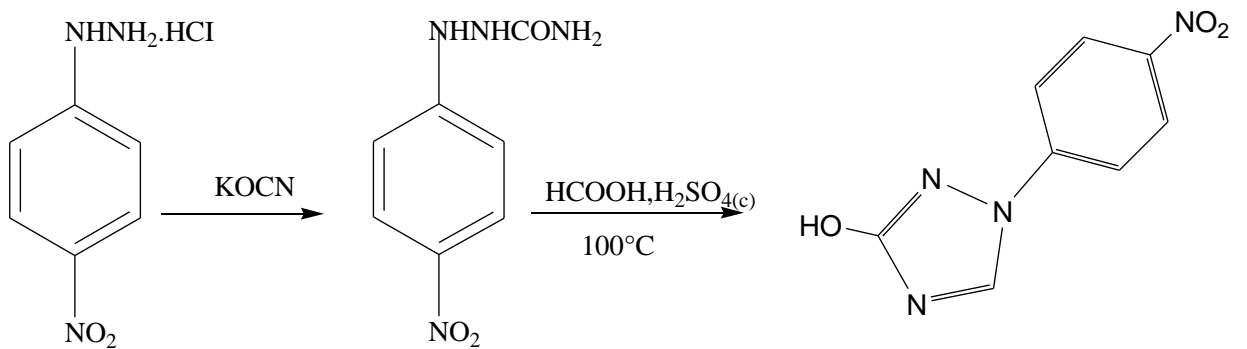
Diaçil hidrazinlerin, birincil aminlerle reaksiyonundan 1,2,4-triazol türevleri elde edilir (İkizler,1984).



Şekil 2.5. 1,2,4-Triazol türevlerinin oluşumu

2.4. Semi Karbazitlerden Elde Edilişi

4-Nitrofenilhidrazinhidroklorür ile potasyum siyanat (KOCN) 'ın reaksiyonu sonucu 4-nitrofenilsemikarbazit oluşur. Oluşan 4-nitrofenilsemikarbazit %85 formik asit ve derişik H_2SO_4 ile $100^\circ C$ deki reaksiyonu 3-hidroksi-1(4-nitrofenil) 1,2,4-triazol'ü verir (Todoulou at.al., 1993).

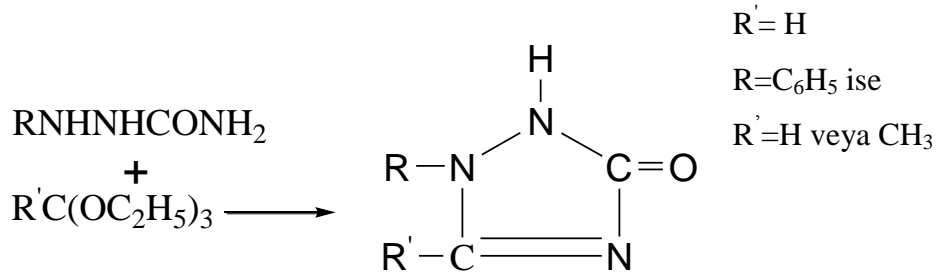


Şekil 2.6. 3-hidroksi-1(4-nitrofenil) 1,2,4-triazol oluşumu

Bu tezde teorik hesaplamaları yapılmış olan 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin sentezi literatüre göre yapılmıştır (Demirayak, yayınlanmamış çalışma).

Arilsemikarbazitler, trietilortaformat ve trietilortaasetatla reaksiyonu aril triazolunları verir (Whitehead and Traverso, 1955).

R=*p*-HO₂CC₆H₄ ise



Şekil 2.7. Aril triazolunların oluşumu

3.ASİTLİK VE BAZLIK

Asit ve bazlar çok eski çağlardan beri bilinmekte olup bilim adamları uzun yıllar boyunca asit baz tepkimelerine ilgi duymuşlardır. Örneğin Fransız bilim adamı Boyle, 1664'te "Renklerin Denel Tarihi" adlı kitabında asitlerin tatlarının ekşi olduğunu, turnusolün rengini kırmızıya çevirdiğini, suda çözünmeyen hidroksit ve karbonatları çözünür hale getirdiğini belirtmiştir. 1776'da Cavendish ise bazı aktif metallerin (kalay, çinko veya demir gibi) asitlerle reaksiyonu sonucunda hidrojen gazı çıktığını göstermiştir. 1783'te asitlerin ametal oksitler olduğunu Lavoisier belirtmiştir.

Asit-baz kimyasının temel prensipleri kimyasal reaksiyonlar organik kimyada meydana gelen reaksiyonların bir kısmında asit-baz etkileşmesi görülebileceği gibi, birçoğu direkt olarak asit-baz reaksiyonudur. Bu yüzden asit-baz reaksiyonları, kimyacıların bir reaksiyonun mekanizmasını anlayabilmesinde önemli yer tutmaktadır. Bu reaksiyonların incelenmesiyle bağ kırılmalarının ya da yeni bağ oluşumlarının mekanizması hakkında fikir sahibi olunabilir.

Asit- baz reaksiyonları, reaksiyon dengeye ulaşırken ne kadar ürün oluştuğunu ya da oluşabileceğini tahmin etmede, bazı termodinamik özelliklerin nasıl kullanılabileceği hakkındaki ilişkiyi açıklar, molekül yapısı ile molekül reaktifliği arasında nasıl bir ilişki bulunduğunu açıklar. Ayrıca asit-baz reaksiyonları çözücülerin kimyasal tepkimelerde ne gibi rollere sahip olduğunu da ortaya koyar, organik sentezler hakkında detaylı bilgiler verir (Solomons, 1996; Kon, 2006).

Asit-baz reaksiyonlarının bu önemi, öncelikle literatürde yer alan asit-baz tanımları üzerinde durulmasını gerektirir.

3.1.Asit-Baz Tanımları

3.1.1. Arrhenius Asit-Baz Tanımı

Oswald ve Arrhenius, 1880-1890'da iyonların sulu çözeltide mevcut olduğunu belirledikten sonra, asit-baz kimyası, ilk defa tatmin edici şekilde moleküler düzeyde açıklanmıştır (Miessler and Tarr, 2002).

Arrhenius'un asit-baz tanımı suyun iyonlaşma dengesine dayanmaktadır. Su,



göre iyonlaşmaktadır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

$$K_{su} = [\text{H}^+][\text{OH}^-] \quad (3.1)$$

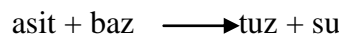
olarak gösterilmektedir. K_{su} 0°C'de $0,114 \times 10^{-14}$, 60°C'de ise $9,55 \times 10^{-14}$ 'tür; ancak en çok kullanılan, 25°C'deki $1,01 \times 10^{-14}$ değeridir. Buna göre;

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

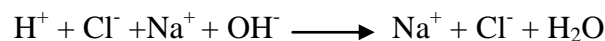
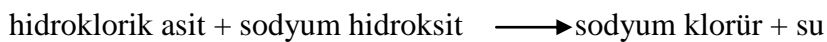
$[\text{H}^+] < [\text{OH}^-]$ halinde bazik,

$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ halinde ise nötrdür (Tunalı ve Özkar, 1999).

Arrhenius asitleri sulu çözeltide hidrojen iyonu, Arrhenius bazları ise sulu çözeltide hidroksit iyonu veren bileşiklerdir. Hidrojen ve hidroksit iyonları arasındaki tepkime sonucu H_2O oluşması, sulu ortamdaki asit-baz tepkimesidir. Hidrojen ve hidroksit iyonları içeren çözeltiler aynı zamanda tuz da oluştururlar, bu nedenle toplam Arrhenius asit-baz tepkimesi şu şekilde yazılabilir:



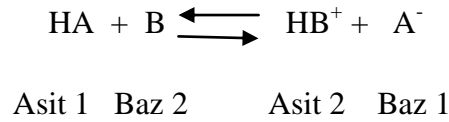
Örneğin:



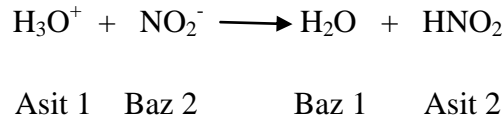
Bu açıklama sulu çözeltiler için geçerlidir, buna karşılık H^+ ve OH^- iyonlarının mevcut olmadığı katı ve gaz fazı tepkimeleri ile susuz çözeltiler için uygun değildir. Brønsted ve Lewis tarafından yapılan tanımlar genel kullanım için daha uygundur (Miessler and Tarr, 2002).

3.1.2. Brønsted-Lowry kuramı

1923 Yılında Brønsted ve Lowry 'e göre hidrojen iyonu verebilen asit, hidrojen iyonu alabilen maddeler baz olarak tanımlanmıştır (Miessler ve Tarr, 2002). Brønsted-Lowry'nin asit baz tanımı yalnızca sudaki çözeltiler için değil, proton içeren diğer çözücülerdeki veya gaz fazındaki tepkimeler için de geçerlidir (Tunalı ve Özkar, 1999).



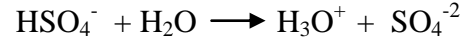
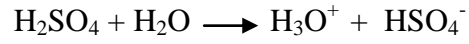
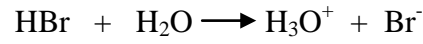
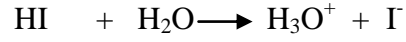
Bu denge tepkimesinde denge okunun sol tarafı HA asidi, B ise bazı göstermektedir. Denge okunun sağ tarafı HB^+ 'nin bir asit, A^- 'nin bir baz olduğunu göstermektedir. Aynı maddenin protonlanmış haline (HA) asit, protonlanmamış haline de (A^-) baz denir. Benzer şekilde B ve HB^+ da konjuge asit-baz çiftidir (Tunalı ve Özkar, 1999). Bu maddeler birbirinin konjuge asit-baz çifti olarak isimlendirir.



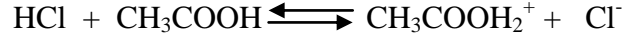
Eşlenik asit-baz çiftleri:	Asit	Baz
	H_3O^+	H_2O
	HNO_2	NO_2^-

Asit- baz tepkimelerinde tepkime yönü her zaman ürünler lehinedir tepkimeye giren maddelerden daha zayıf asit ve bazdır. Örnekte HNO_2 daha kuvvetli asittir, Bu nedenle tepkimeler HNO_2 oluşması yönündedir.

Suda çözündüklerinde suya tamamıyla proton aktaran diğer kuvvetli asitler hidrojen iyodür, hidrojen bromür ve sülfürik asittir.



Asetik asit içinde, suda kuvvetli olarak bilinen asitlerin kuvvetlilik sırası proton verme eğilimine bakılır, proton verme eğilimi fazla olan asitlerin kuvvetliliği fazladır(Miessler and Tarr, 2002).



Asit Baz

(3.2)

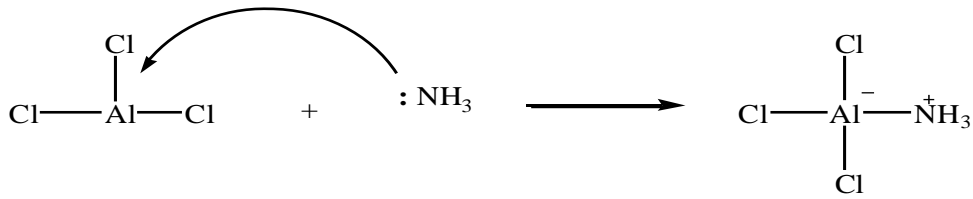
3.1.3. Lewis asit-baz tanımı

Lewis asit baz tanımına göre Lewis asitlik ve bazlığı; elektron çifti alabilen maddeler asit ise elektron çifti verebilen maddeler bazdır.

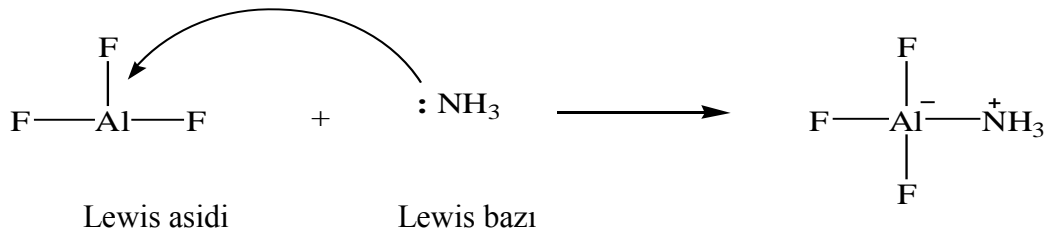
Lewis'e göre asit tanımı yalnızca protonla sınırlı kalmayıp başka maddeler de asit özelliği göstermektedir. Örneğin, AlCl_3 ve BF_3 'ün amonyak ile reaksiyonu da aynen bir protonun reaksiyonu gibidir.



Lewis asidi Lewis bazı
(e- çifti alan) (e- çifti veren)



Lewis asidi Lewis bazı



Lewis asidi Lewis bazı

Bu atomlar amonyaktan birer elektron çifti kabul ederek altışar olan elektronlarını sekize tamamlayarak oktete ulaşmasını sağlarlar. Elektron çifti kabul ettikleri için de Lewis asidi olarak adlandırılırlar.

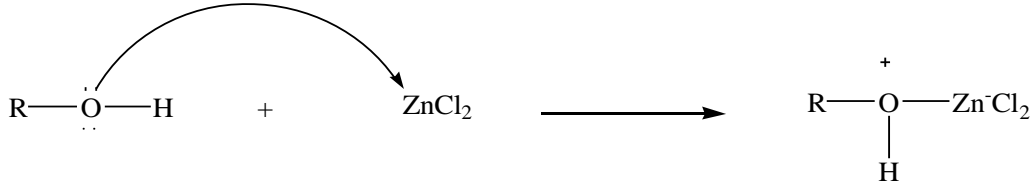
Lewis'in baz kavramı ise hemen hemen Lowry-Bronsted ile aynıdır. Çünkü Lewis'in tanımında da bir bazın proton alabilmesi için elektron vermesi gerekir (Solomons, 1996).

Lewis asitleri genel olarak 3 temel grupta incelenebilir:

1. e- çifti alabilen bütün katyonlar.
2. Değerlik orbitallerinde e⁻ eksikliği olan ve merkez atomun koordinasyon sayısını artırabildiği maddeler.
3. Merkez atomunda bir veya daha fazla sayıda çoklu bağı olan moleküller (SO₃, CO₂ gibi).

Lewis bazları da 3 ana grupta toplanabilir:

1. Bütün anyonlar Lewis bazıdır. Yük yoğunluğunun artmasıyla birlikte baz kuvveti artar.
2. Ortaklanmamış e⁻ çifti bulunan moleküller (su, eter, alkol gibi).



3. Metal iyonları ile kovalent bağ oluşturabilen alken ve alkinler (Tunalı ve Özkar, 1999).

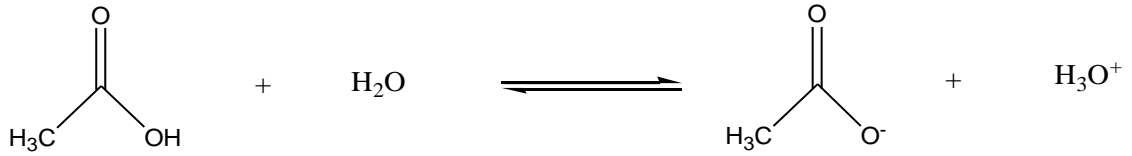
3.2. Asit ve Bazların Kuvvetliliği

3.2.1. Asitlik sabitleri

Kimyasal tepkimelerin gerçekleşmesi sırasında bir denge söz konusudur. Bir tepkimenin ne ölçüde yürüdüğünü ortaya koyan bir de denge sabiti vardır ve K ile gösterilir. Denge sabiti, derişim değerlerinin molarite M, olarak ifade edildiği aşağıdaki eşitlik ile tayin edilir.

$$K = \frac{\text{Ürünlerin derişimleri, M}}{\text{Tepkimeye giren bileşiklerin derişimleri, M}}$$

HCl, H₂SO₄ gibi asitler suda %100 iyonlaştığı için kuvvetli asitlerdir. Asetik asit suda %100 iyonlaşmadığı için zayıf asittir ve asetik asidin sulu çözeltisinde meydana gelen tepkime bir denge tepkimesi olduğundan dolayı onu denge sabitiyle tanımlayabiliriz.



Yapılan deneylerde, 25°C'de 0,1 M'lik asetik asit çözeltisinde, asetik asit moleküllerinin ancak %1'inin protonlarını suya transfer ettiği gözlemlenmiştir. Asetik asit suda tam olarak iyonlaşmadığından bir denge sabiti yazılması gerekir.

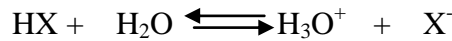
$$K_{denge} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}_2\text{O}]} \quad (3.3)$$

Suyun konsantrasyonu sabit olacağından yeni bir denge sabitinin yazılması gerekir. Bu yeni denge sabiti K_a (asitlik sabiti) olarak adlandırılır.

$$K_a = K \cdot [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]} \quad (3.4)$$

Asetik asit için 25°C'de bulunan K_a=1,76x10⁻⁵'tir(Solomons, 2002).

Asitlerin şiddeti (zayıf veya kuvvetli oluşu) pK_a değerleri ile belirlenir. Bir asit suda çözüldüğü zaman proton molekülünden asitlerin şiddetine bağlı olarak tamamen ayrılır yada protonların tamamı her zaman ayrılmayabilir. Protonun ayrılması bir denge reaksiyonudur.



şeklinde yazılabilir.

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

Bu denklemde K_a değerleriyle asitlik şiddeti değerlerini ifade etmek yerine daha kullanışlı rakamlar elde edebilmek için pK_a değerleri kullanılır. Genelde asitlik sabitini, K_a 'yı onun negatif logaritması olarak, pK_a gösterilir.

$$pK_a = -\log K_a$$

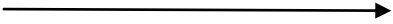
Çözeltide bulunan hidronyum iyon konsantrasyonunun negatif logaritması alındığında,

$$pH = -\log [H_3O^+]$$

eşitliği elde edilir (Balcı 2008).

Asetik asit için literatürdeki pK_a değeri 4,75 olarak verilmiştir ($-\log 1,76 \times 10^{-5}$).

Bu eşitlikten de görüleceği gibi pK_a değerinin büyük olması o asitlin zayıf bir asit olduğu anlamına gelir (Tası, 2004).

	CH_3COOH	$<$	CF_3COOH	$<$	HCl
pK_a	4.75		0		-7
					
	Asitlik kuvveti artar				

Çizelge 3.1. Asit ve konjuge bazlarının kuvvetliliği (Balcı, 2008; Taşçı, 2004)

Kuvvetli Asit	Asit	Yaklaşık pK _a	Konjuge baz	Zayıf Baz
	HSbF ₆	>-12	SbF ₆ ⁻	
	H ₂ SO ₄	-10	HSO ₄ ⁻	
	HI	-9	I ⁻	
	HBr	-8	Br ⁻	
	HCl	-7	Cl ⁻	
	C ₆ H ₅ SO ₃ H	-6,5	C ₆ H ₅ SO ₃ ⁻	
	H ₃ O ⁺	-1,74	H ₂ O	
	HNO ₃	1,4	NO ₃ ⁻	
	CF ₃ CO ₂ H	0,18	CF ₃ CO ₂ ⁻	
	HF	3,2	F ⁻	
	CH ₃ CO ₂ H	4,75	CH ₃ CO ₂ ⁻	
	NH ₄ ⁺	9,2	NH ₃	
	C ₆ H ₅ OH	9,9	C ₆ H ₅ O ⁻	
	CH ₃ NH ₃	10,6	CH ₃ NH ₂	
	H ₂ O	15,7	OH ⁻	
	CH ₃ CH ₂ OH	16	CH ₃ CH ₂ O ⁻	
	(CH ₃) ₃ COH	18	(CH ₃) ₃ CO	
	C ₂ H ₂	25	C ₂ H	
	H ₂	35	H	
	HNH ₃	38	NH ₂ ⁻	
	C ₂ H ₄	44	C ₂ H ₃	
	C ₂ H ₆	50	C ₂ H ₅	

Zayıf Asit Kuvvetli Baz

3.2.2. Bazlık sabitleri

Zayıf bir baz, su ile reaksiyona girdiğinde bir denge tepkimesi oluşur. Bu tepkimenin denge sabitine bazlık denge sabiti, K_b denir. Bazlık kuvveti arttığında pK_b değeri azalır, K_b değeri artar. pK_b değeri ne kadar küçük ise, baz o kadar kuvvetlidir. pK_b değeri K_b değerinin eksi logaritması olarak ifade edilir (Fessenden, 1990).

Asit ne kadar kuvvetli ise, onun konjuge bazı da o kadar zayıftır. Bir bazın kuvvetini, onun konjuge asidinin pK_a değeri ile ilişkilendirebiliriz. Konjuge asidin pK_a 'sı ne kadar büyükse asit o oranda kuvvetlidir (Solomons, 2002).

	Bazlık kuvveti artar		
	—————→		
	Cl^-	CH_3COO^-	OH^-
Konjuge	HCl	CH_3COOH	H_2O
Asitinin pK_a değeri	(-7)	(4,75)	(15,7)

3.3. Asitlik Sabiti Üzerine Etki Eden Faktörler

Ortamın pH' ı, maddenin iyonize veya noniyonize durumu hücre membranlardan geçişlerini ve bileşiğin aktivitesini belirler. Örneğin, benzoik asit, salisilik asit ve mandelik asit en yüksek antibakteriyel etkiyi asit ortamda gösterirler. Zira asit ortamda noniyonize haldedirler. Yine fenol en yüksek antibakteriyel etkisi pH 4,5'un altındadır. Bileşiğin aktivitesini değiştiren diğer bir etken moleküllerin yapısını buna bağlı olarak iyonizasyonunu değiştirmektedir. Bu durumda pK_a değiştirebilmek için asitlik sabiti üzerine etki eden faktörlerin bilinmesi gerekir (Demirayak, 2012). Bu faktörler:

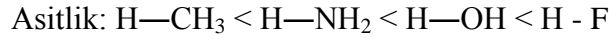
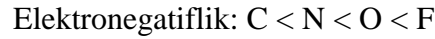
1. Hidrojen taşıyan atomun elektronegativitesi ve polarizabilitesi,
2. İyon büyüklüğü,
3. Melezleşmenin etkisi,
4. İndüktif etki,
5. Rezonans etki,
6. Sterik etki,
7. Çözücünün yapısıdır (Uyar, 1981; Solomons and Fryhle, 2002; Oskay, 1975).

3.3.1. Elektronegativite ve polarizabilitenin asit-bazlığa etkisi

Hidrojene göre daha elektronegatif olan bir atom (A) hidrojen ile kovalent bağ yaptığında bağ elektronlarının iki atom arasındaki dağılımı düzgün olmayacağından, elektronlar elektronegatif atoma daha yakın olacaktır. A atomunun elektronegatifliği arttıkça H-A bağı elektronları A tarafından daha çok çekilecek ve elektron bulutları hidrojen atomu etrafından daha çok uzaklaşacaktır. Yani hidrojenin pozitifliği artacaktır. Böylece pozitifleşen hidrojen bir elektron çiftinin saldırısına açıktır ve bir elektron çifti bulunursa yeni bir bağ oluşturmak üzere ayrılır (Uyar, 1981).

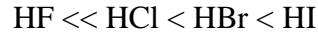
Kısaca; elektronegativite ve polarizabilite ne kadar artarsa o atomun proton salması da o kadar kolaylaşır, yani asitliği artar.

Elektronegatiflik bir periyotta atom numarası ile arttığından, asitlik de periyotta soldan sağa doğru artar:

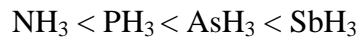
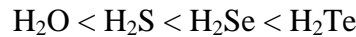


3.3.2. İyon büyüklüğü ve asit-bazlık

Flor periyodik cetvelin en elektronegatif elementidir; fakat hidrojen halojenürler arasında en zayıf asit HF dir. Hidrojen halojenürlerin asitlikleri şu sırayı izler:



O ve N grupları da aynı özelliği taşırlar. Bunların asitlikleri de aşağıdaki sırayı izler:

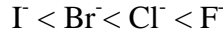


Deneysel olarak bulunan bu asitlik sıraları elektronegatiflik ile asitlik arasındaki bağıntıdan farklılık göstermektedir; çünkü asitlik ve elektronegatiflik bağıntısı oldukça ideal bir hale indirgenmiştir. Bunu yaparken göz önüne alınan yalnızca asitlik

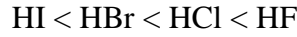
kendisidir. Ancak bir asittin asitliğini onun eşlenik bazı da etkiler. Bir HA asidinin eşlenik bazı A⁻ asite göre ne denli kararlı ise bu HA asidi o denli kuvvetlidir. Buna göre, asittin eşlenik bazını kararlı kılan herhangi bir etken o asitti kuvvetli olmasını sağlar. Bu durum elektronegatiflikle de uyuşmaktadır; çünkü bir atom ne kadar elektronegatif olursa onun anyonu o kadar kararlıdır. Bu nedenle, CH₄, NH₃, H₂O ve HF in anyonlarının kararlılığı aşağıdaki gibidir.



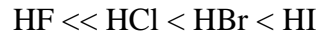
Halojenür iyonları da elektronegatiflikten beklendiği gibi bir kararlılık sırasına sahiptirler:



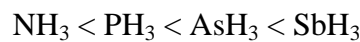
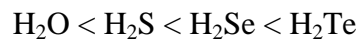
Halojen atomunun elektronegatifliği arttıkça hidrojenle yaptığı bağı kuvveti de artacağından, halojen asitlerinin kararlılığı da şu sırayı izler:



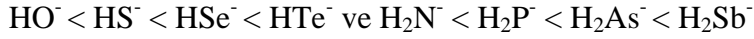
Kısacası, hidrojen halojenür, amonyak ve su ailelerinde, elektronegatifliğin artması ve anyonun küçülmesi asitti anyondan daha kararlı kılar. Bir halojenür iyonunda yük, iyonun her tarafına dağılmış durumdadır. İyon büyüdükçe yükün dağılacağı bölge artacağından, iyonun herhangi bir noktasında yük yoğunluğu azalacaktır. Negatif yükün yoğun olduğu bir yere protonun bağlanmasıyla yoğun olmadığı yere bağlanması arasında fark olacağından yarıçapı büyük olan iyonun protona karşı daha az ilgi duymasını beklenir. Bu durum her ne kadar elektronegatiflikle tam ters durum oluşturuyorsa da da halojenür asitlerinin aşağıdaki asitlik sırasına sahip olması için önemli bir etkendir:



Merkez atomunun elektronegatifliği arttıkça asittin kararlılığı, çapı büyüdükçe anyonun kararlılığı artacaktır. Bunun sonucu asitlikleri şu sırayı izleyecektir:

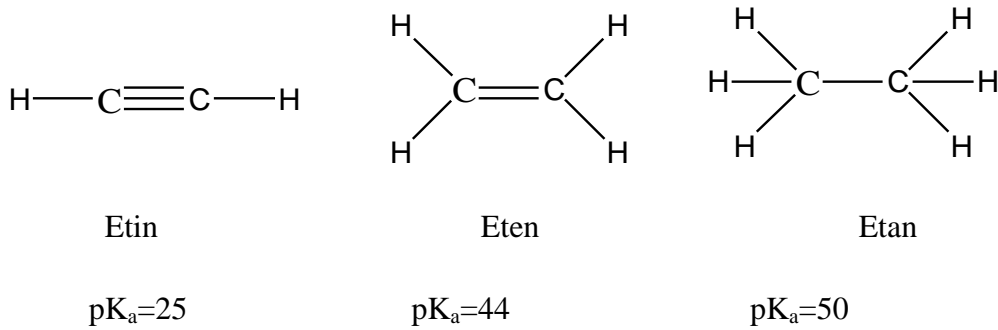


Bu asitlerin iyon kararlılığı da şu sırayı izler (Uyar, 1981):



3.3.3. Melezleşmenin etkisi ve asitlik-bazlık

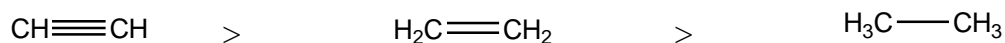
Etinin protonları eteninkilerden daha asidik, eteninkiler ise etaninkilerden daha asidikdir (Şekil 3.1).



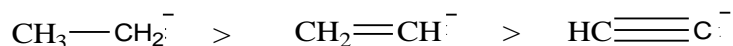
Şekil 3.1 Etin, eten ve etanın asitlik sabitleri

Bu asitlik sırası, her bir bileşikteki karbon atomunun melezleşme durumuna dayanarak açıklanabilir. 2s orbitallerinin elektronları 2p orbitallerinin elektronlarından daha düşük enerjilidir; çünkü 2s orbitallerindeki elektronlar ortalama olarak, çekirdeğe 2p orbitallerinin elektronlarından çok daha yakın olacak şekilde yönelmişlerdir. Bundan dolayı, melez orbitallerinin daha fazla s karakterine sahip olması, anyonun elektronlarının, ortalama olarak, daha düşük enerjili olacağı ve anyonun da daha kararlı olacağı anlamına gelir. Etinin C—H bağlarının sp orbitalleri %50 s karakterindedir, etenin sp² orbitalleri %33,3 s karakterinde, etanın sp³ orbitalleri ise sadece %25 s karakterindedir.

Etin, eten ve etanın bağıl asitlik sırası, her bir bileşikteki karbon atomlarının etkin elektronegatiflikleriyle paraleldir: Etin, eten ve etanın bağıl asitlik sırası, her bir bileşikteki karbon atomlarının etkin elektronegatiflikleriyle paraleldir:



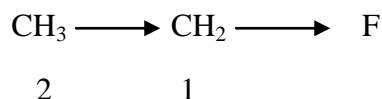
En elektronegatif olan etinin sp melezleşmiş karbon atomu, hidrojenlerinin en pozitif olmasına yol açarak C—H bağı en fazla polarize eder. Bundan dolayı, etin, bazlara en kolay proton verir. Aynı şekilde, etinür iyonu en zayıf bazdır; çünkü etinin daha elektronegatif karbon atomu eksi yükü en iyi şekilde kararlı kılabilir (Solomons and Fryhle, 2002):



3.3.4. İndüktif etki ve asitlik-bazlık

İndüktif etki, protonun bağlı bulunduğu atoma komşu atomların, doğrudan doğruya σ bağları boyunca elektron çekme veya itme durumlarını belirler. Diğer bir deyişle, σ bağları boyunca farklı grupların farklı elektronegativitelerinden doğar ve süstitüent merkezden uzaklaştıkça indüktif etki azalır (Demirayak, 2012).

Etil florürdeki karbon-karbon bağı için;



bağın flor atomuna yakın olan ucu diğerinden daha pozitifdir. Karbon-karbon bağının bu polar hale gelmesi flor atomunun elektronegatifliğinden kaynaklanır. Bu çekim uzaydan ve molekülün bağları boyunca iletilir. Buna indüktif etki denir. Buradaki indüktif etki elektron çekendir. İndüktif etki elektron-salıveren de olabilir. Burada flor atomunun C-1 üzerinde oluşturduğu pozitif yük C-2 üzerinde oluşturduğundan daha fazladır; çünkü flor C-1'e daha yakındır (Solomons and Fryhle, 2002).

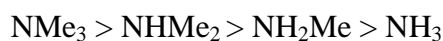
İndüktif etki I ile gösterilir. H'den daha fazla elektron çeken süstitüentler -I, H'den daha fazla elektron veren süstitüentler +I ile gösterilirler. Bazı örnekler Çizelge 3.1'de verilmiştir (Demirayak, 2012):

Çizelge 3.2 Elektron çeken ve elektron veren süstitüentler

+I	-I
-CH ₃	-NH ₃ ⁺
-CH ₂ -R	-NR ₃ ⁺
-O ⁻	-NO ₂
	-CN
	-COOH
	-COR
	-Halojenler
	-OR
	-SR
	-C ₂ H ₂ -

Flor, klor gibi elektronegatif atomların amonyak veya fosfindeki hidrojenlerle yer değiştirmesi sonucu bazlık kuvveti azalır. Elektronegatif atom elektronları kendisine doğru çektiği için azot ve fosfor atomları üzerindeki eksi yük azalır ve ortaklanmamış elektron çiftini asite vermek zorlaşır. Örneğin, PF₃, PH₃'e göre çok daha zayıf bir bazdır.

Alkil gruplarının hidrojenle yer değiştirmesi ile benzer; fakat ters yönde bir etki görülür. Örneğin, aminlerde alkil grupları azota elektron sağlar, azotun negatif karakterini artırır ve daha kuvvetli bir baz yapar. İlave yer değiştirmeler bu etkiyi artırır ve gaz fazında bazlık kuvvetleri sırası aşağıda verilmektedir.



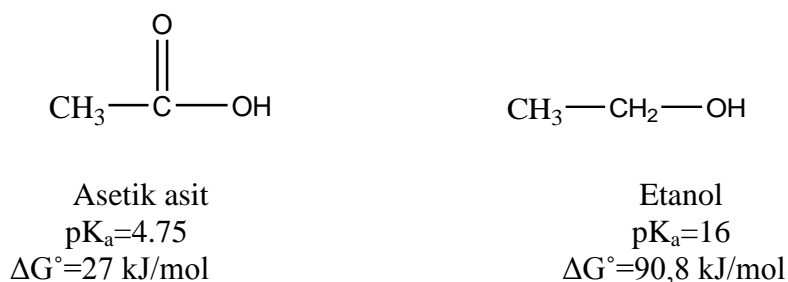
Bu indüktif etkiler, organik moleküllerdeki, elektron veren veya elektron çeken grupların etkilerine benzer. Bu kuralın diğer bileşiklere uygulanmasında dikkatli olunması gerekir. Örneğin, bor halojenürler bu kurala uymaz. Çünkü BF₃ ve BCl₃ bor atomu üzerindeki elektron yoğunluğunu önemli ölçüde artıran π bağına sahiptirler. İndüktif etkiye göre BF₃'ün en kuvvetli asit olması beklenir; çünkü flor atomlarının elektronegatifliği büyüktür ve elektronları bor atomundan uzaklaştırır. Gerçekte asitlik sırası:



şeklindedir (Miessler and Tarr, 2002).

3.3.5. Rezonans etki ve asitlik-bazlık

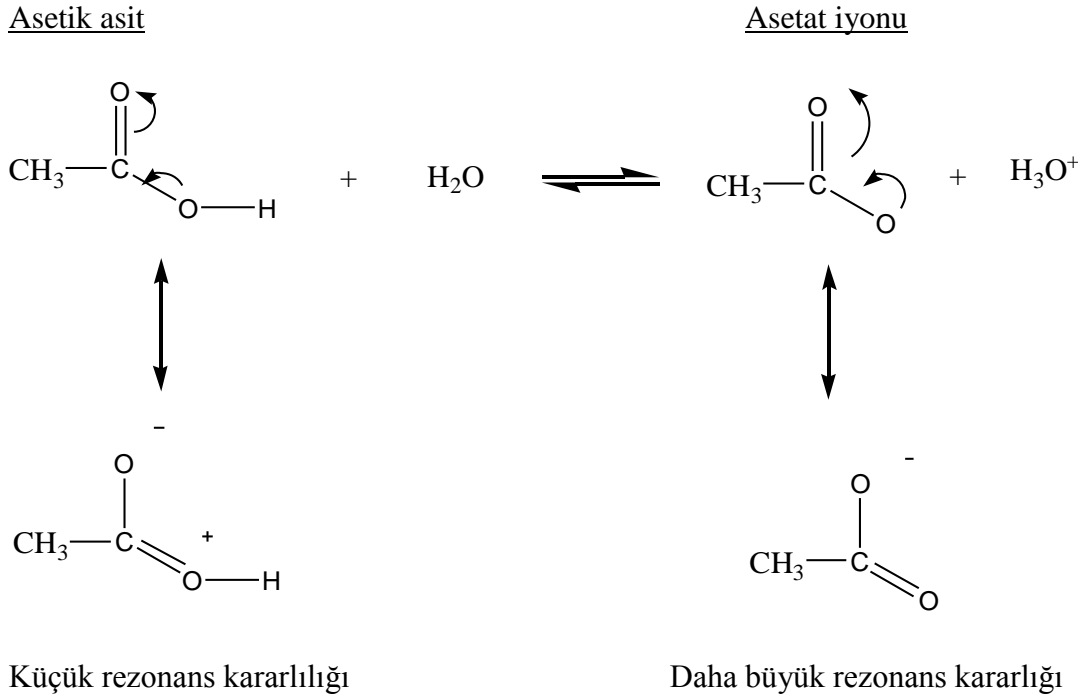
Rezonans etki π elektronlarının yüksek delokalizasyonu sonucudur. İndüktif etki atomların farklı elektronegativitelerinden doğarken, rezonans etki moleküllerin yükleri daha geniş bir alana dağıtarak daha kararlı bir duruma ulaşmak istemelerinden kaynaklanır. Elektronların delokalizasyonu, sistemi kararlı yaparken ederken, lokalizasyonu ise daha az kararlı yapar. Karboksilli asitlerin alkollerden daha asidik olmasının nedenlerinden biri rezonans etkidir (Demirayak, 2012). Asetik asit ve etanol ele alındığında (Şekil 3.2):



Şekil 3.2 Asetik asit ve etanolün asitlik sabitleri ve serbest enerji değişimleri

Bu değerler her iki bileşiğin de zayıf asit olduğunu ancak etanolün asetik asitten çok daha zayıf asit olduğunu göstermektedir; çünkü etanol daha büyük pozitif serbest enerji değişimine sahiptir ve iyonlaşma fazla yeğlenmediğinden daha zayıf bir asittir (Solomons and Fryhle, 2002).

Bir karboksilik asit ve onun anyonu için ikişer rezonans yapı (Şekil 3.3) yazılabilir.



Şekil 3.3.Asetik asit ve asetat iyonunun rezonans yapıları

Anyonun rezonans yapıları eşdeğer olduğundan ve yapıda zıt yüklerin ayrımı olmadığından, anyonun rezonans kararlılığının daha fazla olduğu kabul edilebilir.

Bir karboksilik asitinin anyonunun yüksek kararlılığı anyonun serbest enerjisini düşürür; böylece, iyonlaşma için gerekli olan pozitif serbest enerji değişimi de azalır. (Bir asitinin iyonlaşması için olan serbest enerji değişimini daha az pozitif veya daha çok negatif yapan her etken asitini daha kuvvetli yapar).

Alkol ve anyonunu kararlı kılan rezonans yapılar yoktur. Bir alkolün iyonlaşmasının pozitif serbest enerji değişimi rezonans kararlılığıyla azaltılmaz ve bu da serbest enerji değişiminin karboksilik asit için olandan niçin çok daha büyük olduğunu açıklar. Sonuç olarak, bir alkol bir karboksilik asitten çok daha az asidiktir (Solomons and Fryhle, 2002).

Rezonans etki için;

1. Çifte bağlar sisteminin olması
2. Çifte bağlar iki veya daha fazla sayıda ise bu çifte bağların yaklaşık aynı

düzlemde olması gerekir.

Rezonans yolla elektron veren gruplar +R, elektron çeken gruplar -R ile gösterilir (Çizelge 3.2):

Çizelge 3.3 İndüktif ve rezonans yolla elektron salan ve çeken gruplar

+R +I	-R -I		+R -I		
-O ⁻	-NO ₂	-COOR	-F	-OH	-SR
-S ⁻	-CN	-CONH ₂	-Cl	-OR	-NH ₂
-CH ₃	-CHO	-SO ₂ R	-Br	-OCOR	-NR ₂
-CR ₃	-COR	-CF ₃	-I	-SH	-NHCOR
	-COOH				

Elektron veren gruplar veya atomlar asitliği azaltır, elektron çekenler ise artırır. Tam tersine baziklik söz konusu olunca elektron çekenler bazikliği azaltırken elektron verenler artırılır.

Süstitüentler aynı zamanda hem rezonans olarak etkinken hem de indüktif olarak etki gösteriyor olabilirler. Süstitüentlerin elektronik katkıları şu şekilde yazılabilir:

$$\delta_T = \delta_R + \delta_I$$

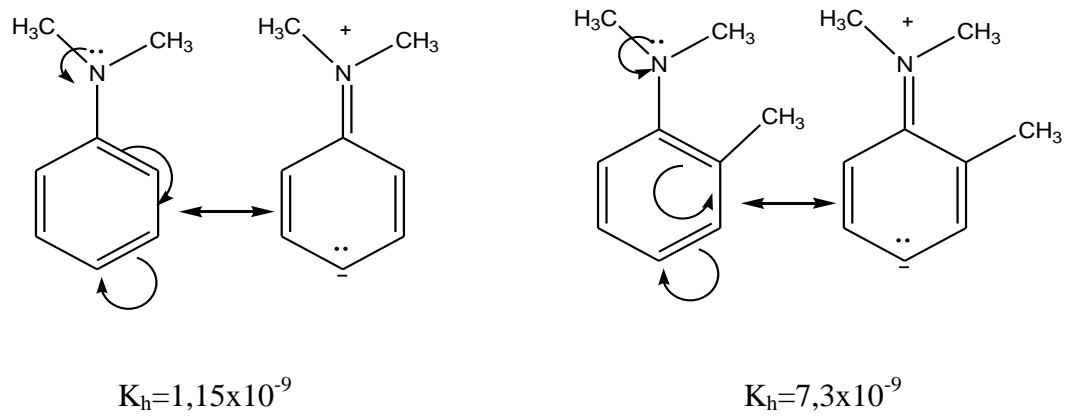
Ancak burada polarizabilite ve sterik etkiler ihmal edilmektedir (Demirayak, 2012).

3.3.6. Sterik etkiler ve asitlik-bazlık

Asit baz davranışına etki eden faktörlerden biri de sterik etkidir. Büyük gruplar katılma bileşiği oluşturmaya zorlandıkları zaman onların birbirini karşılıklı itmeleri tepkimeyi zorlaştırır. H.C. Brown bu konuda çalışmış ve sterik etkileri sınıflara ayırmıştır. Büyük gruplar arasındaki itme, asit ve bazların birbirine yaklaşmasını

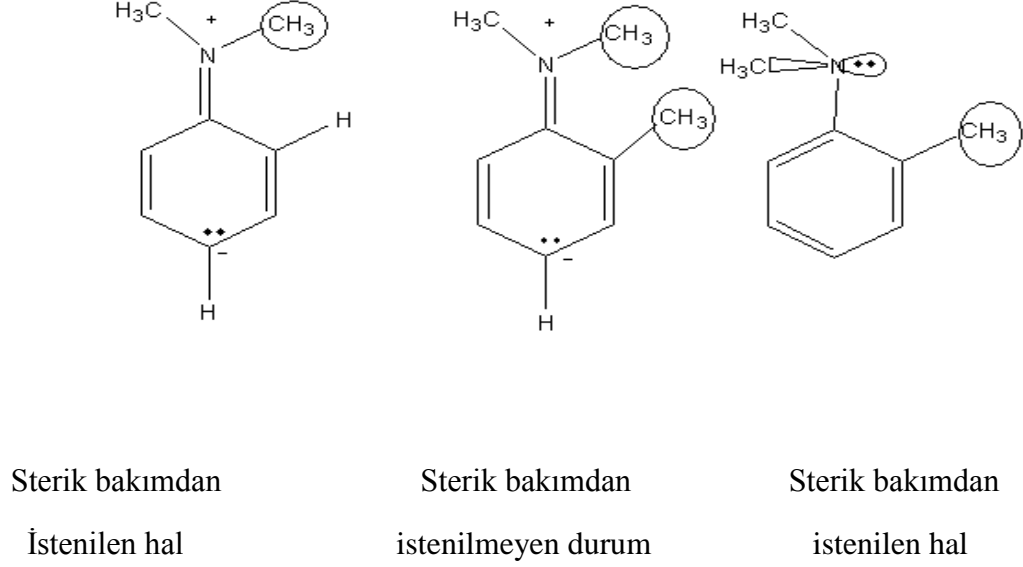
güçleştirir ve orbital örtüşmesini engellerse, büyük grupların bu etkisine ön gerginlik denir. Büyük grupların birbirini engellemeleri merkez atomun geometrisini değiştirirse, buna arka gerginlik denir. Benzer moleküllerdeki elektronik yapıların farklı olmasından oluşan etkilere iç gerginlik adı verilir (Miessler and Tarr, 2002).

N,N-Dimetil anilin, N,N-Dimetil-o-toluidinden altı kere daha az baziktir. Bu durum sterik etki ile açıklanabilir. Azottaki elektron çifti rezonans ile delokalize edilir. Bu hal her ikisinde de metil aminden daha zayıf bazlar teşkil eder, buna rağmen orto toluidin daha kuvvetli bir bazdır (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. N,N-Dimetil anilin ve N,N-Dimetil-o-toluidinin bazlığı

Benzendeki π elektronlarının rezonansa katılımı için bütün molekülün aynı düzlemde olması gerekir; halbuki orto toluidindeki metil grubu ile azottaki metil grubu birbirini sterik bakımdan iterler (Şekil 3.5), yani $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ grubu benzen halkası ile aynı düzlemde kalamaz dolayısıyla daha az rezonans söz konusudur (Ulubelen, 1968).



Şekil 3.5 Sterik etkinin gösterimi

3.3.7. Çözücünün asitlik-bazlık üzerine etkisi

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 artar. İyonlar çevrelerinde bulunan su moleküllerini kolaylıkla polarlaştırarak onlarla solvatize olur. İyonlar solvatasyon için yüklerini etrafında yaydığından, solvatize olmakla daha dayanıklı bir hale geçer. Özellikle anyonlar, hidrojen bağlı solvatasyonla daha kararlı bir duruma geçer.

Katyonlar bunu yapmamakla beraber, protonlar da hidrojen bağlı solvatasyona uğrar. Alkollerin de, suyunki kadar olmamakla beraber, iyi iyonlaştırıcı ve solvatize edici özellikleri vardır (Oskay, 1975).

3.4. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları

Asitlik sabitlerinin uygulandığı alanlar oldukça geniştir. Asitlik sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği

reaksiyonlar arasında yakın bir ilgi vardır. Asitlik sabitleri, bir molekülde bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır (Coohson,1974; Kon, 2006). Asitlik sabitleri, asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereokimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformosyonel analizlerde kullanılmaktadır (Brown and Hafliger, 1955; Chilton and Stenlake, 1962; Kon, 2006). Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler (Johnson, 1973; Kon, 2006). Biyokimyada, enzimlerin aktif merkezlerinin saptanmasında kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır.

Sentez çalışmalarında, elde edilecek maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez işlemleri sonunda maddeler çoğunlukla çözülmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH değeri maddenin pK_a değerlerinin iki birim üzerinde ayarlanması ile en yüksek verim elde edilir.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğu zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeni ile, ilaç molekülünün zarlardan geçişi, dağılımı, taşınımı ve reseptörlere bağlanması olaylarında iyonlaşma sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilgilidir. Aynı durum vücut sıvıları için de geçerlidir(Öğretir, 1979; Öğretir ve Demirayak, 1985; Kon, 2006).

3.5. Nükleofil ve Baz

Nükleofil tanım olarak pozitif bir merkez tarafından çekilen herhangi bir atom yada gruptur yani nükleofil Lewis bazıdır denilebilir. Güçlü bir baz, aynı zamanda iyi bir nükleofildir. İyon ya da molekülün polarlanabilirliği nükleofilliği etkiler. Büyük atomların dış elektronları çekirdekten uzaktır ve küçük atomlarınkine göre daha az çekilirler. Bu nedenle büyük atomların dış elektronları pozitif merkezler tarafından

daha kolay çekilerek pozitif merkeze daha kolay etkiyebilirler. Örneğin iyodür, klorürden daha iyi bir nükleofildir (Fessenden, 1990).

Bir nükleofilin kuvvetliliğini ya da zayıflığı yapısal yöntemleri ile ilişkilendirilebilir.

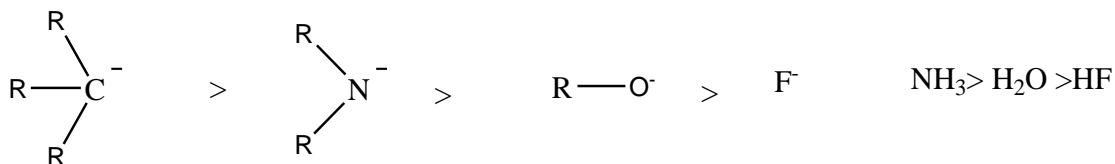
1. Eksi yüklü nükleofil, kendisinin konjuge asidinden daima daha etkin bir nükleofildir.



2. Periyodik tabloda yukarıdan aşağıya inildikçe nükleofil karakter azalır.



3. Periyodik tabloda aynı periyotta olan elementlerden daha elektronegatif olanlar daha zayıf nükleofil olarak davranırlar (Hart, Craine and Hart, 1998).



4. Bir nükleofil grubunda nükleofilik atom aynı ise, nükleofilik, baziklikle paraleldir

(Solomons, 2002; Hart, Craine and Hart, 1998).



3.6. Denge Sabiti (K) ve Standart Serbest Enerji Değişimi ΔG° Arasındaki İlişki

Genel olarak serbest enerji değişimi ;

$\Delta G^\circ = -RT / \ln K$ olarak ifade edilir.

R: Gaz sabiti (1.987 kal.K⁻¹x mol⁻¹)

T: Sıcaklık birimi (°K)

Bu eşitlikte K değeri ne kadar büyük olursa (K>1) ΔG° da o kadar negatif olur. $\Delta G^\circ < 0$ ise dengedeki ürünler, tepkenlere baskındır.

K değerinin küçük ne kadar olursa (K<1) pozitif olur. $\Delta G^\circ > 0$ ise dengedeki tepkenlerin ürünlere baskın olduğunu gösterir.

Standart serbest enerji değişimi ΔG° ,

$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ olarak ifade edilir.

ΔH° : Entalpi Değişimi

ΔS° : Entropi Değişimi

İstemli bir tepkimenin yönünün sıcaklığa da bağlı olmasına rağmen, negatif bir ΔH (ekzotermik tepkime) ve pozitif bir ΔS , ΔG° 'yi negatif yapma eğilimindedir. Buna bağlı olarak sonuçlar aşağıda verilmiştir.

i-Hem ΔH hem de ΔS pozitif ise, ΔG değerinin negatif (tepkimenin istemli) olması sadece $T\Delta S$ değeri ΔH dan daha büyük olduğunda gerçekleşir. Bu durum ancak yüksek T değerlerinde mümkündür.

ii- ΔH pozitif ve ΔS negatif ise, ΔG sıcaklığa bağlı olmaksızın daima pozitif yani istemsiz olacaktır.

iii- ΔH negatif ve ΔS pozitif ise , ΔG sıcaklığa bağlı olmaksızın daima negatif yani istemli olacaktır.

iv- Hem ΔH negatif hem de ΔS negatif ise, ΔG sadece $T\Delta S$ terimi ΔH dan daha küçük olduğu zaman negatif olabilecektir. Bu durum ancak T nin küçük değerleri için olasıdır. (Uyar, 2006).

4.TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri, kimyayı matematiksel yöntemlerle tanımlayarak, kimyasal olayları temel fizik yasalarına bağlı olarak açıklamaya çalışır. Teorik hesaplama yöntemleri kullanılarak, moleküler yapı, oluşum ısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları bağ uzunlukları vb birçok bilgiyi verir. Bilgisayarla yapılan hesaplamalarda istenilen sonuçları, deneysel çalışmalara göre daha kısa sürede almak mümkün olsa da, deneysel çalışmaların yerini alması mümkün gözükmemektedir. Çünkü önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan araştırmacılar gerçek ve güvenilir sonuç deneysel verilere ihtiyaç duyacaktır. Teorik veriler, deneysel çalışmayı yönlendirici ve açıklayıcı olmakla birlikte, genellikle teorik çalışma ile deneysel çalışmalar kıyaslamalı olarak kullanılırlar.

Teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin geometrisi, konformasyonları, enerjileri, IR, UV ve NMR spektrumları belirlenebilir.

4.1. Moleküler Orbital Teorisi

Moleküler Orbital teorisi, Hund ve Mullikan tarafında geliştirilmiştir. Bu teoriye göre, moleküllerde atom orbitalleri özelliklerini yitirir ve yerlerini molekül orbitallerine bırakır. Atom orbitallerine benzer şekilde, molekül orbitalleri de dalga fonksiyonları ile tanımlanır ve farklı enerji değerlerine, farklı şekillere sahip olabilir. Molekül orbitallerinin sayısı, kendilerini oluşturan atom orbitallerinin sayısına eşittir. Atom orbitallerinin elektron dizilişinde kullanılan Pauli ilkesi ve Hund kuralı, elektronların molekül orbitallerine dağılımına da uygulanır. Yani bir molekül orbitali en fazla zıt spinli iki elektron alabilir. Elektronlar önce mümkün olan en düşük enerjili molekül orbitaline yerleşir. Eş enerjili molekül orbitalleri varsa, önce bunların her biri birer elektronla paralel spinli olarak dolar. Açısız momentum kuantum sayılarına bağlı olarak atom orbitallerinin s, p, d ve f ile adlandırılmalarına benzer şekilde, molekül orbitalleri de ó, ğ, ä, vb. ile gösterilir (Tunalı ve Özkar, 1999).

4.1.1. LCAO (Linear combination of atomic orbitals) yöntemi

Bir moleküldeki elektronların davranışını incelemek için yazılacak Schrödinger denkleminde potansiyel enerji ifadesinin çıkarılışı oldukça zordur; çünkü böyle bir potansiyel enerji ifadesi elektron-elektron, elektron-çekirdek ve çekirdek-çekirdek etkileşimleri dikkate alınarak yazılmalıdır. Çok elektronlu atomlarda olduğu gibi, büyük moleküllerde de enerji ifadesi yazılsa bile Schrödinger denkleminin kesin çözüm mümkün değildir; fakat bazı yaklaşımlar yapılarak doğruya yakın çözümler bulunabilir. Kimyacılar için çok uygun Moleküler Orbital dalga fonksiyonlarını veren yaklaşımlardan biri LCAO (atom orbitallerinin doğrusal birleşimi) yöntemidir. Bu yöntemde, bir moleküldeki elektronların belirli bir atomlar üzerindeymiş gibi davrandıkları varsayılır. Böylece, her elektron için Moleküler Orbital dalga fonksiyonu, moleküldeki atomlar için bilinen AO (atomik orbital) dalga fonksiyonlarının doğrusal birleşimi olarak yazılabilir.

$$\Phi_i = \sum c_j \psi_j = c_1 \psi_1 + c_2 \psi_2 + c_3 \psi_3 + \dots \quad (4.7)$$

Burada Φ_i molekül orbitalini tanımlayan dalga fonksiyonu, ψ_j molekül orbitalinin oluşumuna katılan atom orbitallerinin dalga fonksiyonlarını, c_j katsayıları ise atom orbitallerinin söz konusu molekül orbitalinin oluşumuna katkı payını göstermektedir. Molekül orbitallerinin oluşturulmasında ne kadar çok atom orbitali

hesaba katılırsa, elde edilecek sonucun doğruluğu o kadar yüksek olur; ancak kimyasal açıdan değerlik orbitallerinin hesaba katılması yeterlidir. Diğer yandan yalnızca birbirleriyle etkileşime girebilen atom orbitallerini hesaba katmak ve etkileşime katkısı küçük olan atom orbitallerinin katkılarının sıfır olduğunu varsaymak hesaplamaları oldukça kolaylaştırır.

Atom orbitalleri gibi, molekül orbitalleri de normalize olmalıdır:

$$\int \Psi^2 d\tau = 1 \quad (4.8)$$

MO dalga fonksiyonu, AO dalga fonksiyonlarının birleşimi olarak yazıldığında

$\Psi_i = \sum c_i \phi_i = c_1\phi_1 + c_2\phi_2 + c_3\phi_3 + \dots$ bağıntısında yerine konur ve gerekli işlemler yapılırsa;

toplam olasılık

$$\int \Psi^2 d\tau = \int \left(\sum c_i \phi_i \right)^2 d\tau = \int (c_1^2 \phi_1^2 + c_2^2 \phi_2^2 + \dots + 2c_1 c_2 \phi_1 \phi_2 + \dots) d\tau \quad (4.9)$$

$$\int \Psi^2 d\tau = c_1^2 \int \phi_1^2 d\tau + c_2^2 \int \phi_2^2 d\tau + \dots + 2c_1 c_2 \int \phi_1 \phi_2 d\tau + \dots \quad (4.10)$$

şeklinde yazılabilir. Yukarıdaki eşitlikte,

$$S_{12} = \int \phi_1 \phi_2 d\tau \quad (4.11)$$

integraline ϕ_1 ve ϕ_2 atom orbitallerinin örtüşme integrali denir.

Bir elektron için molekülde toplam bulunma olasılığı bire eşit olduğundan, toplam olasılık ifadesindeki terimler şu şekilde anlamlandırılır: c_1^2 , elektronun ϕ_1 atom orbitalinde bulunma olasılığı; c_2^2 , elektronun ϕ_2 atom orbitalinde bulunma olasılığı; $2c_1 c_2 S_{12}$ çarpımı ise ϕ_1 ve ϕ_2 atom orbitallerinin örtüşme olasılığını, yani elektronun iki atom arasındaki bölgede bulunma olasılığını verir. Bu çarpımın değerinin büyük olması, örtüşme bölgesindeki elektronun bulunma olasılığının o kadar fazla olmasına

neden olur. Bu durum atomlar arasındaki bağı kuvvetini gösterir (Tunalı ve Özkar, 1999).

4.2. Bilgisayarda Kimya Hesaplamaları

Bilgisayarda kimya hesaplamaları içinde moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen iki alan vardır. Moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramıdır. Moleküler mekanik benzer moleküllerin özelliklerini ve yapısını tahmin etmek için klasik fiziğin kanunları kullanılır. Elektronik yapı yöntemleri, hesaplamalarda kuantum mekaniğinin kanunları klasik fizikten daha çok kullanılır. Kuantum mekaniği, bir molekülün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerinin Schrödinger eşitliğinin çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder(Foresman and Frisch,1996).

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

$$H \Psi = E \Psi \quad (4.1)$$

Burada,

H = Hamiltonian işlemcisi,

E = Elektronun enerjisi,

Ψ = Dalga fonksiyonudur.

Hamiltonian işlemcisi, dalga fonksiyonuna uygulanan türevleri içerir. Bir başka dalga fonksiyonuna Hamiltonian işlemi uygulandığı zaman, sabit (enerji) x Ψ den ibaret bir sonuca varılır. İşlem bir atom orbitalini tanımlayan herhangi bir dalga fonksiyonuna uygulanabilir. Farklı orbitaller, farklı Ψ dalga fonksiyonlarına ve farklı E değerlerine sahiptirler.

Enerji düzeylerini hesaplamada kullanılan Hamiltonian işlemcisi aşağıdaki gibidir:

$$H = \underbrace{\frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)}_1 - \underbrace{\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}}_2 \quad (4.2)$$

(1) İşlemcinin bu kısmı, elektronun kinetik enerjisini tanımlar.

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

Burada,

h = Planck sabiti,

m = tanecik kütlesi,

E = sistemin toplam enerjisi,

e = elektron yükü,

$\sqrt{x^2 + y^2 + z^2} = r$ = çekirdeğe olan uzaklık,

Z = çekirdek yükü,

$4\pi\epsilon_0$ = boşluğun elektrik geçirgenliğidir.

Bu işlemin bir Ψ dalga fonksiyonuna uygulanması aşağıdaki gibidir:

$$\left[\frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V(x, y, z) \right] \psi(x, y, z) = E\psi(x, y, z) \quad (4.3)$$

Burada,

$$V = \frac{-Ze^2}{4\pi\epsilon_0} = \frac{-Ze^2}{4\pi\epsilon_0 \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}$$

(4.4)

V potansiyel enerji, elektron ve çekirdek arasındaki elektrostatik çekimden kaynaklanan enerjidir.

Her bir ψ bir atom orbitaline karşılık geldiğinden, Schrödinger denkleminin çözüm sayısı için bir sınırlama yoktur. Her bir ψ , belirli bir orbitaldeki belirli bir elektronun dalga özelliğini tanımlar. Uzayın belirli bir noktasında bir elektronun bulunma olasılığı ψ^2 ile orantılıdır. ψ için fiziksel olarak gerçek bir çözüm gerektiren birkaç koşul aşağıda verilmiştir:

1. ψ dalga fonksiyonu tek değerli olmalıdır: Uzayın herhangi bir noktasında bir elektron için iki olasılık mevcut olamaz.
2. ψ dalga fonksiyonu ve türevleri sürekli olmalıdır: Uzayın tüm noktalarında olasılık tanımlı olmalıdır ve bir noktadan diğerine geçişte kesin bir değişim olmamalıdır.
3. r sonsuza giderken ψ dalga fonksiyonu sifıra yaklaşmalıdır: Çekirdekten uzaklaştıkça olasılık giderek küçülmelidir (Atom sonlu olmalıdır).

4. $\int_{\text{tüm uzay}} \psi_A \psi_A^* d\tau = 1$ (Normalizasyon şartı): Uzayın herhangi bir bölgesinde elektronun toplam bulunma olasılığı 1 dir.

5. $\int_{\text{tüm uzay}} \psi_A \psi_B^* d\tau = 0$ (Ortogonalite şartı): Bir atomdaki tüm orbitaller birbirleriyle ortogonal olmalıdır. Bazı durumlarda, p_x , p_y ve p_z orbitallerinde olduğu gibi, bu integral orbitallerin dik olması anlamını taşır (Miessler and Tarr, 2002).

Kimi olaylarda, incelenen sisteme ilişkin V potansiyel enerjisi zamana bağımlı olmayıp sadece taneciğin (x, y, z) koordinatlarına bağımlılık gösterir. Örneğin, hidrojen atomundaki tek elektron, $V = -e^2/r$ potansiyel enerjisiyle zamana bağımlı olmayıp sadece çekirdeğe olan uzaklıkla değişebilen bir potansiyel enerjisine sahiptir.

$\psi(x, y, z)$ gibi üç boyutlu uzayda bir dalga fonksiyonunun varlığı söz konusu ise, daha genel nitelikli Schrödinger denklemi,

$$\left[\frac{-\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + V(x, y, z) \right] \psi(x, y, z) = E\psi(x, y, z) \quad (4.5)$$

olarak yazılabilmektedir. Son ifade kısa olarak;

$$H\ddot{O}(x, y, z) = E\ddot{O}(x, y, z) \quad (4.6)$$

eşitliğiyle verilebilmektedir. Bu şekilde yazılan Schrödinger denkleminde yer alan H işlemcisi Hamiltonien işlemcisi olarak adlandırılır. $\ddot{O}(x, y, z)$ fonksiyonuna H işlemcisinin özfonksiyonu, E enerji büyüklüğüne ise H işlemcisinin $\ddot{O}(x, y, z)$ özfonksiyonu üzerinde verdiği özdeğer adı verilmektedir (Cebe, 1998).

Elektronik yapı yöntemleri 2 ana gruba ayrılır.

- a) Ab-initio yöntemler
- b) Yarı- deneysel yöntemler

4.2.1. Ab initio yöntemleri

Ab initio terimi, “başlangıçtan beri” anlamında Latin kökenli bir kelimedir (Young, 2001). Ab initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniğinin kanunlarına dayanır (Foresman and Frisch, 1996). Ab initio yönteminde genellikle karmaşık bir fonksiyonun daha basit fonksiyonlara indirgenmesi gibi matematiksel yaklaşımlar kullanılır. Ab initio hesapları genel olarak çok iyi nitel sonuçlar verir ve molekül küçüldükçe nitel sonuçların kesinliği artar (Young, 2001).

4.2.1.1. Hartree-Fock (HF) yöntemi

Atomik ve moleküler sistemlerin tanımlanabilmesi için 1928 yılında D.R. Hartree tarafından önerilen çözüm merkezci alan yaklaşıklığına dayanmaktadır. Bu yaklaşıklığa göre n elektronlu bir sistemde her elektron çekirdeğin çekimi ve diğer (n-1) elektronun itme etkileşmelerinin ortalama etkisini gösteren bir etkin potansiyelde hareket eder (Bransden and Joachain, 1999). Bu yaklaşımdan yola çıkarak Hartree her elektronu kendi dalga fonksiyonu ile tanımlamıştır. Ancak elektronlar arasındaki korelasyonu dikkate almaması nedeniyle büyük moleküllerde başarısızdır.

En basit ab initio elektronik yapı hesaplaması Hartree-Fock (HF) dur ki, burada anlđ Coulomb elektron-elektron itmesi özellikle hesaba katılmamıştır, sadece onun ortalama etkisi hesaba katılır (Foresman and Frisch,1996).

Hartree-Fock metodunda her bir elektron etkin ortalama bir alanın içinde hareket etmektedir. Bu alan bütün çekirdek sistemi ve diğer elektron sistemleri ile oluşmuştur (Dimoglo ve Kandemirli, 2005)

Burada enerji birimi olarak Hartree kullanılır. 1 Hartree 27,211 eV ya da 627,51 kcal/mol'e karşılık gelir (Koch and Holthausen, 2001).

Yöntemin avantajlarından biri, çok elektronlu Schrödinger denklemini çok daha basit tek elektronlu denklemlere dönüştürmesidir.

HF hesaplamalarında dalga fonksiyonları bazı fonksiyonel formlarla tanımlanmıştır. Bu fonksiyonlar genellikle Slater tipi orbitallerin (STO) veya Gauss tipi orbitallerin (GTO) lineer kombinasyonları olarak kullanılır. Dalga fonksiyonu, Atomik orbitallerin lineer kombinasyonlarından veya daha sık olarak kullanılan temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından oluşturulmuştur (Young, 2001).

Bütün Gaussian hesaplamalarında teori düzeyi ve baz kümesi belirlendikten sonra, elektron spininin nasıl ele alınacağını gösteren open shell ya da closed Shell modellerinden birisinin seçilmesi gerekmektedir. Bu iki seçenek sırasıyla, sınırlandırılmamış ve sınırlandırılmış hesaplamalar olarak da bilinirler. Gaussian programında, açık kabuk hesapları U ve kapalı kabuk hesapları da R sembolleriyle gösterilir. Örneğin, Hartree Fock teori düzeyi kullanılan bir hesapta UHF (Unrestricted Hartree Fock) veya RHF (Restricted Hartree Fock) sembolleri kabuk seçimini belirler.

Açık kabuk sistemlerinde ise (rneğin, spin yukarıda ve spin aşağıda elektron sayılarının eşit olmadığı moleküllerde) sınırlandırılmamış model kullanılmalıdır.. Sınırlandırılmamış hesaplar, uyarılmış seviyeler veya tek sayıda elektronu olan moleküller (rneğin iyonlar) için gereklidir (Foresman and Frisch, 1996).

4.2.2. DFT (Yoğunluk fonksiyoneli teorisi)

DFT hesaplamaları yapısal enerjik ve titreşimsel özelliklerini belirler (Kandemirli ve Dimoglo, 2005)

Modern DFT teorisinin temelleri, Hohenberg ve Kohn tarafından verilen bir teoriyle atılmış ve bu teorinin pratik uygulanabilirliği Kohn-Sham denklemleri ile sağlanmıştır (Kandemirli ve Dimoglo, 2005).

4.2.3. Ab initio ve DFT metodlarında kullanılan taban kümeleri

Taban küme teorik hesaplamalar oluşturma için kullanılan bir sistem içindeki orbitallerin matematiksel tanımıdır (Dimoglo ve Kandemirli, 2005).

Bir taban küme bir atomdaki orbitallerin şeklinin tanımlanması için kullanılan fonksiyon setidir. Moleküler orbitaller ve tüm dalga fonksiyonları temel fonksiyonları ve açıl fonksiyonların doğrusal birleşimi dikkate alınarak oluşturulur (Young,2001)

4.2.3.1. Yaygın taban kümeler

4.2.3.1.1. Minimal taban kümeler

Minimal taban kümeler örnekteki gibi her bir atom için ihtiyaç duyulan temel fonksiyonun minimum sayısı içerir(Kandemirli and Dimoglo, 2005)

H: 1s

C: 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z

Minimal taban kümeleri, sabit boyutlu atom tipi orbitaller kullanır. STO-3G taban kümesi, minimal taban kümedir. STO-3G, gaussian fonksiyonlu slater orbitalidir (Dimoglo ve Kandemirli, 2005).

4.2.3.1.2. Bölünmüş valans taban kümeler

Valans taban kümenin bölünmesinde, iç kabuk atomik orbitalleri bir fonksiyon, valans atomik orbitalleri iki fonksiyon ile gösterilir. Taban kümesini daha büyük yapmanın bir yolu atomlar için temel fonksiyon sayısını arttırmaktır. 3-21 G ve 6-31 G

gibi bölünen valans taban kümeleri her bir valans orbitalleri için iki veya daha fazla taban fonksiyonu vardır.

H: $1s \ 1s'$

C: $1s \ 2s \ 2s^1 \ 2p_x \ 2p_y \ 2p_z \ 2p_x' \ 2p_y' \ 2p_z'$

Valans taban fonksiyonları için iki küme oluşturulması ile minimal taban kümenin bütün taban fonksiyonlarının ya tek başına küresel (s fonksiyonu) ya da toplamının (p fonksiyonları) küresel olması eksikliği giderilir (Dimoglo ve Kandemirli, 2005). 6-311 G taban kümeleri ile yorumlanan bütün geometriler çok hassastır.

4.2.3.1.3. Polarize taban küme

Polarize taban kümeleri, her bir atomun tanımına, temel durum için gerekli olan açısal momentumu olan orbitalleri ilave ederek sınırlamayı kaldırır.

Örneğin, polarize taban küme; karbon atomuna d fonksiyonları, geçiş metallerine f fonksiyonları ve hidrojen atomlarına p fonksiyonlarını ilave eder. 6-31 G(d) taban kümesinde, ağır atomlara d fonksiyon taban kümesi ilave edilir. Bu taban küme, orta boyutlu sistemleri içeren hesaplamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır (Dimoglo ve Kandemirli, 2005).

Yaygın olarak kullanılan bazı taban kümeler aşağıda verilmiştir (Dimoglo ve Kandemirli, 2005)

Taban Küme	Tanımı
S-TO-3G [H-Xe]	Aşırı derecede büyük sistemlerde kalitatif sonuçlar için kullanılır.
3-21 G [H-Xe]	6-31G(d) çok pahalı olduğundan çok büyük moleküller için kullanılır. Organik moleküller için kalitatif sonuçlar için popüler olup bazı kantitatif sonuçlar için uygundur.
6-31 G	H' den Ar' a mevcuttur. Organik

	moleküller kantitatif sonuçlar için çok popülerdir.
6-31G(d)	Ağır atomlara polarizasyon fonksiyonlarını ilave eder. Orta ve büyük boyuttaki sistemlerle çalışmada kullanılır.
6-311G	H' den Kr' a mevcuttur. Organik moleküllerin kantitatif sonuçları için popülerdir.

4.2.4. Yarı-deneysel yöntemler

Yarı deneysel hesaplamalar, HF hesaplamaları gibi aynı genel yapıda olup Hamilton ve bir dalga fonksiyonuna sahiptir. Bu bilgi çerçevesinde belirli parçaları yaklaştırılır ya da tamamıyla ihmal edilir. Genellikle çekirdek elektronları hesaplamalarda dahil değildir ve sadece asgari temel setler kullanılır. Ayrıca bazı iki elektron integralleri ihmal edilmiştir. Hesaplamaların bir kısmının atlamasıyla oluşan hataları düzeltmek için bu yöntem parametreler tanımlanmıştır. İhmal edilen değerleri tahmin etmek için parametreler, deneysel veri veya ab initio hesaplama sonuçlarına sığdırılarak sağlanmıştır.

En yaygın kullanılan yarı deneysel metotlardan bazıları, CNDO, MINDO, MNDO, AM1 ve PM3 dir.

CNDO metodu değerlik orbitalleri sadece slater tipi orbitallerinin minimal temel setlerini kullanır. CNDO hidrokarbonların ab initio hesaplamalarında hala kullanılır (Young, 1967). CNDO yöntemleri moleküler özelliklerin hesaplamasında oldukça zayıftır. Dewar ve arkadaşları bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adını verdikleri yeni bir metot geliştirmişlerdir (Bingham at al, 1975). Bu metot organik moleküler için iyi kantitatif sonuçlar verir(Young, 1967). Sadece 10 element için geliştirilen bu yöntem C, H, N ve O içeren moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen, diatomik parametrelerin

kullanılması nedeniyle diğer elementler için bu yöntemi uygulamak zordur. Bu nedenle MNDO yöntemi geliştirilmiştir(Dewar et. al, 1977). Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaltılmıştır. Bu yöntemle sadece atomik parametre kullanıldığı için yöntemin diğer element içinde gelişimini sağlamak oldukça kolaydır.

Austin model 1 adı verilen AM1 yöntemi, MNDO'nun geliştirilmiş halidir (Bingham at al, 1975). Bu yöntem moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek- çekirdek itme fonksiyonlarında değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. PM3 yöntemi MNDO'nun üçüncü parametrizasyonudur. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilir.

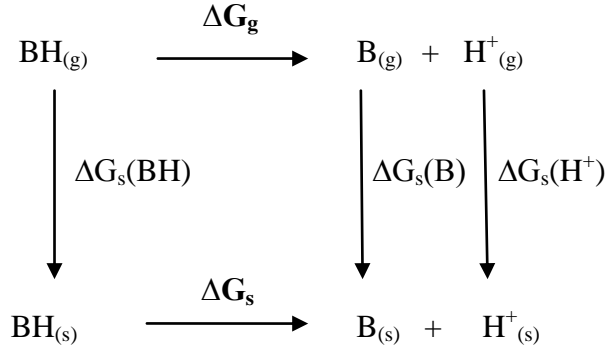
PM3 ve AM1 yöntemleri, hesaplamalarda solvasyon etkisini içeren algoritmaların bulunması yüzünden diğer yarı-deneysel yöntemlerden daha başarılıdır (Young, 1967).

Özetle her iki yöntemde (yarı-deneysel yöntemler veya ab-initio yöntemler) orbitalleri hidrojen benzeri orbital olarak tanımlar. Dalga fonksiyonlarında Slater veya Gaussian tipi orbitalleri kullanılır. Moleküllerin hem gaz fazında hemde çözeltide temel hal veya uyarılmış halleri incelenebilmektedir.

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1.Teorik İnceleme

1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin moleküler orbital hesaplamaları, GAUSSIAN 03 paket programında gaz fazı ve sıvı fazında yapılmıştır. HF/6-311G(d) ve B3LYP/6-311G(d) temel setleri ile CPCM yöntemi kullanılmıştır (Cossi, 2002). Moleküler orbital hesaplamalarında gaz fazı ve sıvı fazı için kullanılan asitlik bazlık termodinamik döngüsü Şekil 5.1 de verilmiştir.



Şekil 5.1 Gaz faz ve sıvı faz termodinamik parametreler arasındaki ilişki

Şekil 5.1 deki döngüden yararlanılarak, moleküllerin asitlik sabiti Eşitlik 5.1 ve Eşitlik 5.2'in düzenlenmesiyle hesaplanabilir.

$$\Delta G = -RT \ln K_a \quad (5.1)$$

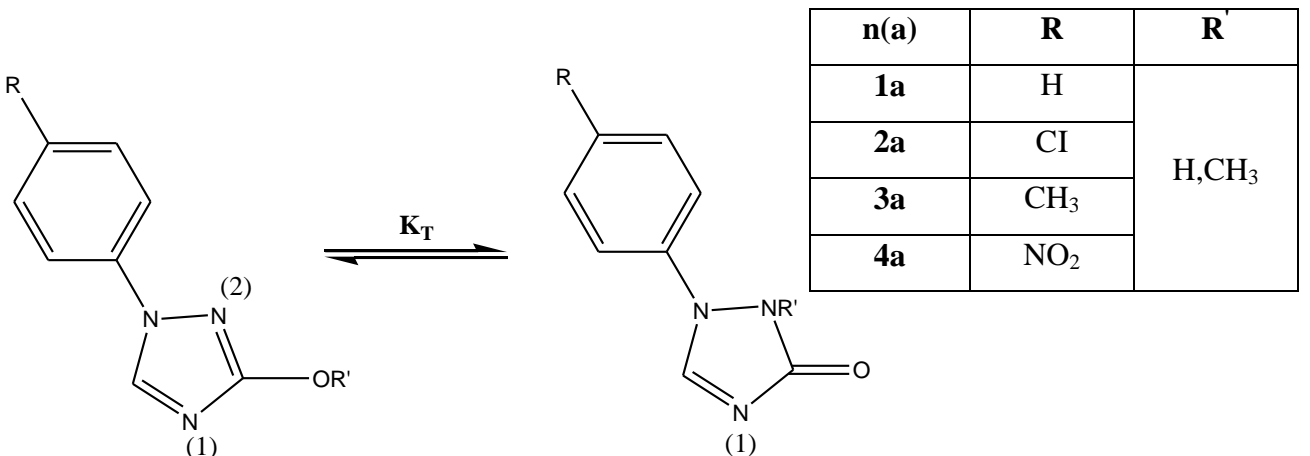
$$\text{p}K_a = \Delta G_a / 2.303RT \quad (5.2)$$

Bu eşitlikte ΔG_g gaz fazını, $\Delta G_a = \Delta G_s(\text{B}) - \Delta G_s(\text{BH}) + \Delta G_s(\text{H}^+)$ ise sıvı fazı serbest enerjilerini belirtir. Mutlak asitlik sabiti eşitlik 5.3 ten yararlanılarak hesaplanır (Frisch et al.2003). $\Delta G_s(\text{H}^+) = -260$ değeri alınmıştır (Knapp, 2004).

$$\text{p}K_a = [\Delta G_g + \Delta G_a] / 2,303 RT \quad (5.3)$$

Bazı 1-aril-3-hidroksi-1,2,4-triazollerin yapılan gaz ve sıvı fazı (etanol) hesaplamalarında nötr, olası proton alma hallerinin termodinamik hesaplamaları yapılmıştır.

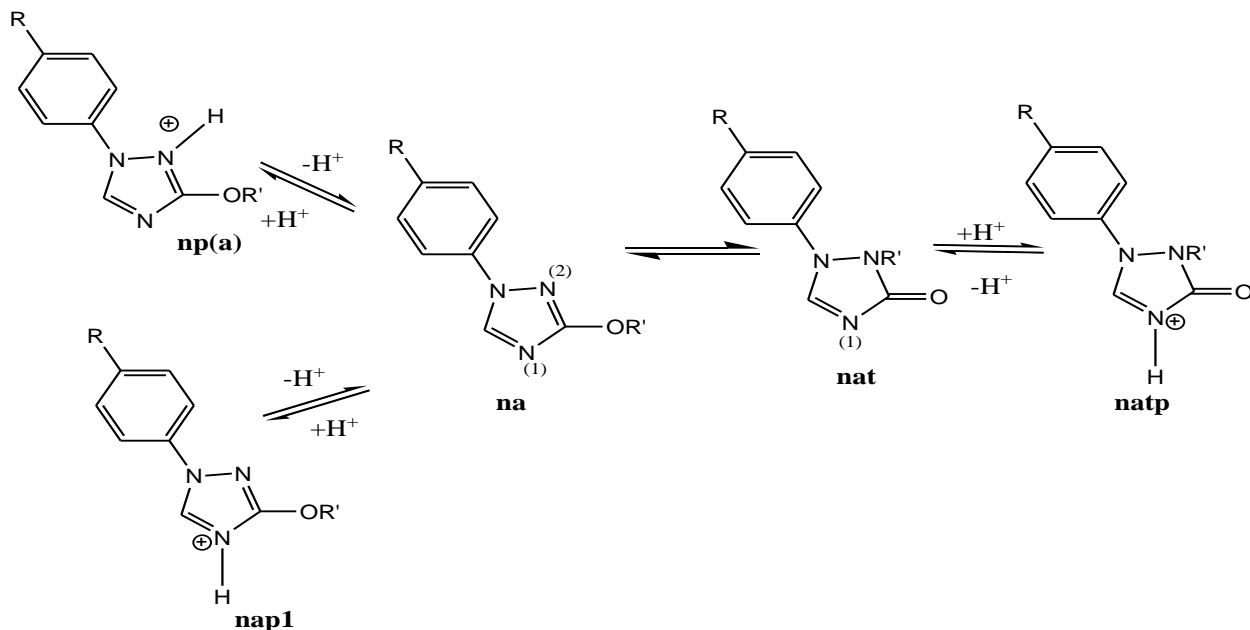
5.1.1. Teorik çalışmada kullanılan bazı triazol türevleri



n(a)

nt(a)

Şekil 5.2. 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol türevlerinin olası tautomer formları ve protonlanan atomların gösterimi



Şekil 5.3. 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol türevlerinin protonlanma mekanizması

5.1.2. Teorik çalışmalardan elde edilen veriler

Çizelge 5.1.2.1. İncelenen bazı triazol türevlerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları (HF/6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal/mol) ve asitlik sabiti değerleri (ϵ :24,95)

Bileşik	R	R'	Termal Serbest Enerji G_g kcal/mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(B)}$ kcal/mol	Termal Serbest Enerji $G_{g(BH^+)}$ kcal/mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(BH^+)}$ kcal/mol	^a $\delta\Delta G$ kcal/mol	^b pK_a (hesap.)	^c pK_a (deney.)
1a	H	H	-342166,55	-18,50			268,53	6,26	7,23
1ap	H	H			-342380,14	-73,44			
1a	H	H	-342166,55	-18,50			273,32	9,77	
1ap1	H	H			-342389,85	-68,52			

1at	H	H	-342163,58	-22,20					
1atp	H	H			-342388,73	-72,03	274,98	10,99	
2a	Cl	H	-630191,50	-18,83			267,75	5,68	8,91
2ap	Cl	H			-630401,44	-76,64			
2a	Cl	H	-630191,50	-18,83			272,46	9,14	
2ap1	Cl	H			-630411,50	-71,29			
2at	Cl	H	-630188,18	-22,43			274,30	10,49	
2atp	Cl	H			-630409,90	-75,01			
3a	CH ₃	H	-366653,88	-18,36			268,15	5,98	7,41
3ap	CH ₃	H			-366869,37	-71,02			
3a	CH ₃	H	-366653,88	-18,36			273,58	9,96	
3ap1	CH ₃	H			-366878,76	-67,06			
3at	CH ₃	H	-366651,31	-22,71			273,45	9,86	
3atp	CH ₃	H			-366878,06	-69,41			
4a	NO ₂	H	-469896,89	-22,52			263,32	2,44	6,79
4ap	NO ₂	H			-470477,72	294,99			
4a	NO ₂	H	-469896,89	-22,52			270,46	7,67	
4ap1	NO ₂	H			-470110,54	-79,33			
4at	NO ₂	H	-469892,68	-26,24			271,94	8,76	
4atp	NO ₂	H			-470107,69	-83,17			

^a $\delta\Delta G = (G_g - G_{(BH^+)}) + (G_{s(B)} - \Delta G_{s(BH^+)})$ ^b pK_a hesaplamalarından $pK_a = [\Delta G_g + \Delta G_a] / 2,303 RT$,
^c pK_a (deney) (Tay N. F vd., yayınlanmamış çalışma).

Çizelge 5.1.2.2. İncelenen bazı triazol türevlerinin modellerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları(HF/6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri(ε:24,95)

Bileşik	R	R'	Termal Serbest Enerji G_g kcal /mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(B)}$ kcal /mol	Termal Serbest Enerji $G_{g(BH^+)}$ kcal /mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(BH^+)}$ kcal /mol	^a $\delta\Delta G$ kcal /mol	^b pK_a (hesap.)
1ma	H	H	-366645,85	-12,16			264,94	3,62
1map	H	H			-366871,43	-51,52		
1ma	H	H	-366645,85	-12,16			273,08	9,59
1map1	H	H			-366873,05	-58,04		
1mat	H	H	-366647,1	-17,07			275,11	11,08
1matp	H	H			-366875,59	-63,69		
2ma	Cl	H	-654670,89	-12,29			263,20	2,35
2map	Cl	H			-654892,88	-53,50		
2ma	Cl	H	-654670,89	-12,29			272,16	8,92
2map1	Cl	H			-654894,82	-60,52		

2mat	Cl	H	-654671,75	-17,20			2981,49	1995,81
2matp	Cl	H			-654896,83	-2773,61		
3ma	CH ₃	H	-391133,16	-11,79			265,24	3,84
3map	CH ₃	H			-391353,37	-56,82		
3ma	CH ₃	H	-391133,16	-11,79			273,76	10,09
3map1	CH ₃	H			-391361,88	-56,83		
3mat	CH ₃	H	-391134,64	-16,57			276,04	11,76
3matp	CH ₃	H			-391365,31	-61,94		
4ma	NO ₂	H	-494376,50	102718,34			107999,39	79010,99
4map	NO ₂	H			-494591,96	-5065,59		
4ma	NO ₂	H	-494376,50	102718,34			103004,06	75347,65
4map1	NO ₂	H			-494594,12	-68,10		
4mat	NO ₂	H	-494376,01	-20,66			272,12	8,89
4matp	NO ₂	H			-494594,81	-73,98		

^a $\delta\Delta G = (G_g - G_{(BH^+)}) + (G_{s(B)} - \Delta G_{s(BH^+)})$ ^b pK_a hesaplamalarından $pK_a = [\Delta G_g + \Delta G_a] / 2,303 RT$,

^c pK_a (deney) (Tay N. F vd., yayınlanmamış çalışma).

Çizelge 5.1.2.3. İncelenen bazı triazol türevlerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları (B3LYP /6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri (E:24,95)

Bileşik	R	R'	Termal Serbest Enerji G_g kcal /mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(B)}$ kcal /mol	Termal Serbest Enerji $G_{g(BH^+)}$ kcal /mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(BH^+)}$ kcal /mol	^a $\delta\Delta G$ kcal/mol	^b pK_a (hesap.)	^c pK_a (deney.)
1a	H	H	-344260,90	-17,12			264,84	3,55	7,23
1ap	H	H			-344471,18	-71,68			
1a	H	H	-344260,90	-17,12			270,96	8,04	
1ap1	H	H			-344481,97	-67,01			
1at	H	H	-344257,4	-20,28			-1703,98	-1440,29	
1atp	H	H			-344481,87	1908,18			
2a	Cl	H	-632726,12	-16,08			263,96	2,90	8,91
2ap	Cl	H			-632932,22	-73,94			
2a	Cl	H	-632726,12	-16,08			270,24	7,51	
2ap1	Cl	H			-629562,65	-3449,79			
2at	Cl	H	-632721,02	-20,59			272,62	9,25	

2atp	Cl	H			-632942,75	-71,48			
3a	CH ₃	H	-368926,00	2253,76			2396,58	1566,87	7,41
3ap	CH ₃	H			-369138,38	69,56			
3a	CH ₃	H	-368926,00	2253,76			2542,17	1673,64	
3ap1	CH ₃	H			-366945,82	-2268,59			
3at	CH ₃	H	-368922,47	-20,28			273,36	9,80	
3atp	CH ₃	H			-369149,45	-66,66			
4a	NO ₂	H	-472640,96	-20,46			267,81	5,73	6,79
4ap	NO ₂	H			-473214,97	285,74			
4a	NO ₂	H	-472640,96	-20,46			267,81	5,73	
4ap1	NO ₂	H			-472853,37	-75,86			
4at	NO ₂	H	-472636,54	-24,28			269,07	6,65	
4atp	NO ₂	H			-472851,87	-78,02			

^a $\delta\Delta G = (G_g - G_{(BH^+)}) + (G_{s(B)} - \Delta G_{s(BH^+)})$ ^b pK_a hesaplamalarından $pK_a = [\Delta G_g + \Delta G_a] / 2,303 RT$,
^c pK_a (deney) (Tay N. F vd., yayınlanmamış çalışma).

Çizelge 5.1.2.4. İncelenen bazı triazol türevlerinin modellerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile edilen serbest enerji (ΔG , kcal /mol) ve asitlik sabiti değerleri (ϵ :24,95)

Bileşik	R	R'	Termal Serbest Enerji G_g kcal /mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(B)}$ kcal /mol	Termal Serbest Enerji $G_{g(BH^+)}$ kcal /mol	Solvasyon Serbest Enerji $\Delta G_{s(BH^+)}$ kcal /mol	^a $\delta\Delta G$ kcal/mol	^b pK_a (hesap.)
1ma	H	H	-368917,59	-10,37			261,21	0,89
1map	H	H			-369132,00	-57,17		
1ma	H	H	-368917,59	-10,37			270,27	7,53
1map1	H	H			-369142,16	-56,07		
1mat	H	H	-368918,4	-15,22			273,76	10,09
1matp	H	H			-369147,63	-59,76		
2ma	Cl	H	-657381,72	-10,53			260,26	0,19
2map	Cl	H			-657593,60	-58,91		
2ma	Cl	H	-657381,72	-10,53			269,33	6,84
2map1	Cl	H			-657603,52	-58,06		
2mat	Cl	H	-657382,09	-15,37			272,98	9,52
2mat	Cl	H			-657608,87	-61,57		
3ma	CH ₃	H	-393582,70	-10,38			412,77	112,03

3map	CH ₃	H			-393789,86	-215,99		
3ma	CH ₃	H	-393582,70	-10,38			270,64	6,84
3map1	CH ₃	H			-393809,21	-54,51		
3mat	CH ₃	H	-393583,94	-15,14			273,59	9,97
3matp	CH ₃	H			-393814,75	-57,92		
4ma	NO ₂	H	-497298,04	-6,99			256,67	-2,44
4map	NO ₂	H			-497508,78	-52,92		
4ma	NO ₂	H	-497298,04	103197,61			103477,93	75695,17
4map1	NO ₂	H			-497513,93	-64,43		
4mat	NO ₂	H	-497297,35	-17,80			270,35	7,59
4matp	NO ₂	H			-497517,62	-67,88		

^a $\delta\Delta G = (G_g - G_{(BH^+)}) + (G_{s(B)} - \Delta G_{s(BH^+)})$ ^b pK_a hesaplamalarından $pK_a = [\Delta G_g + \Delta G_a] / 2,303 RT$,

^c pK_a (deney) (Tay N. F vd., yayınlanmamış çalışma).

Çizelge 5.1.2.5. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun gaz fazı hesaplamaları (HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri

Tautomerik Form	G _T (hartree)	G _T (kcal/mol)	^a K _T	^b N _a	^c N _{at}
1a	545,2028	-342166,55	6,67x10 ⁻³	0,99	0,01
1at	-545,1981	-342163,58			
2a	-1004,1372	-630191,50	3,69 x 10 ⁻³	0,99	0,01
2at	-1004,1319	-630188,18			
3a	-584,2205	-366653,88	0,013	0,99	0,01
3at	-584,2164	-366651,31			

4a	748,7263	-469896,88	8,33x 10 ⁻⁴	0,99	0,01
4at	-748,7196	-469892,68			

G_T = Termal Serbest Enerji

$${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT} \quad (R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal / mol}^\circ\text{K ve } T = 298^\circ\text{K})$$

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_a = \quad {}^c N_{at} = \frac{K_T}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.6. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun sıvı fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri (E:24,95)

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_a$	${}^c N_{at}$
1a	-545,2323	-342185,05	3,421	0,2	0,8
1at	-545,2334	-342185,78			
2a	-1004,1672	-630210,33	1,599	0,4	0,6
2at	-1004,1677	-630210,61			
3a	-584,2498	-366672,24	20,08	0,05	0,95

3at	-584,2526	-366674,02			
4a	-748,7622	-469919,41	0,44	0,7	0,3
4at	-748,7614	-469918,92			

G_T = Termal Serbest Enerji

${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT}$ ($R = 1,987 \times 10^{-3}$ kcal / mol $^\circ$ K ve $T = 298^\circ$ K)

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_a = \quad {}^c N_{at} = \frac{K_T}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.7. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun gaz fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_a$	${}^c N_{at}$
1a	-548,5399	-344260,90	2,68x10 ⁻³	0,99	0,01
1at	-548,5343	-344257,39			
2a	-1008,1759	-632726,12	1,822x10 ⁻⁴	0,99	0,01
2at	-1008,1677	-632721,02			
3a	-587,8409	-368926,00	2,58x10 ⁻³	0,99	0,01

3at	-587,8353	-368922,47			
4a	-753,0987	-472640,96	5,756x10 ⁻⁴	0,99	0,01
4at	-753,0916	-472636,54			

G_T = Termal Serbest Enerji

$${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT} \quad (R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal / mol}^\circ\text{K ve } T = 298^\circ\text{K})$$

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_a = \quad {}^c N_{at} = \frac{K_T}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.8. İncelenen bazı triazol türevlerinin keto-enol formunun sıvı fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri (E:24,95)

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_a$	${}^c N_{at}$
1a	-548,5672	-344278,02	0,554	0,64	0,36
1at	-548,5666	-344277,67			
2a	-1008,2015	-632742,20	0,371	0,73	0,27
2at	-1008,2005	-632741,61			
3a	-587,8676	-368942,78	0,951	0,51	0,49

3at	-587,8676	-368942,75			
4a	-753,1313	-472661,42	0,368	0,73	0,27
4at	-753,1303	-472660,82			

G_T = Termal Serbest Enerji

$${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT} \quad (R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal / mol}^\circ\text{K ve } T = 298^\circ\text{K})$$

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_a = \quad {}^c N_{at} = \frac{K_T}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.9. İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu gaz fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_{ma}$	${}^c N_{mat}$
1ma	-584,2077	-366645,85	8,248	0,1	0,9
1mat	-584,2097	-366647,10			
2ma	-1043,1423	-654670,89	4,272	0,19	0,81
2mat	-1043,1437	-654671,75			
3ma	-623,2254	-391133,16	12,18	0,1	0,9

3mat	-623,2278	-391134,64			
4ma	-787,7317	-494376,50	0,437	0,7	0,3
4mat	-787,7310	-494376,01			

G_T = Termal Serbest Enerji

${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT}$ ($R = 1,987 \times 10^{-3}$ kcal / mol $^\circ$ K ve $T = 298^\circ$ K)

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_{\text{ma}} = \frac{{}^c N_{\text{mat}}}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.10. İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu sıvı fazı hesaplamaları(HF /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri (ϵ :24,95)

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_{\text{ma}}$	${}^c N_{\text{mat}}$
1ma	-584,2271	-366658,01	32859,6	0,01	0,99
1mat	-584,2369	-366664,17			
2ma	-1043,1619	-654683,18	16983,54	0,01	0,99
2mat	-1043,1711	-654688,95			
3ma	-623,2442	-391144,95	38948.67	0,01	0,99

3mat	-623,2542	-391151,21			
4ma	-624,0620	-391658,16	8,33x 10 ⁻⁴	0,01	0,99
4mat	-787,7639	-494396,67			

G_T = Termal Serbest Enerji

${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT}$ (R = 1,987x10⁻³ kcal / mol°K ve T = 298°K)

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_{\text{ma}} = \frac{K_T}{1 + K_T} \quad {}^c N_{\text{mat}} = \frac{1}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.11. İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu gaz fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_{\text{ma}}$	${}^c N_{\text{mat}}$
1ma	-587,8275	-368917,59	3,995	0,2	0,8
1mat	-587,8288	-368918,41			
2ma	-1047,4617	-657381,72	1,868	0,35	0,65
2mat	-1047,4623	-657382,09			
3ma	-627,1285	-393582,70	8,08	0,1	0,9

3mat	-627,1305	-393583,94			
4ma	-792,3869	-497298,04	0,313	0,76	0,24
4mat	-792,3858	-497297,35			

G_T = Termal Serbest Enerji

${}^a K_T = e^{-\Delta G/RT}$ ($R = 1,987 \times 10^{-3}$ kcal / mol $^\circ$ K ve $T = 298^\circ$ K)

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad {}^b N_{\text{ma}} = \frac{{}^c N_{\text{mat}}}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.12 İncelenen bazı triazol türevlerine ait model molekülünün keto-enol formu sıvı fazı hesaplamaları(B3LYP /6-311G(d)) ile elde edilen tautomer sabiti değerleri (E:24,95)

Tautomerik Form	G_T (hartree)	G_T (kcal/mol)	${}^a K_T$	${}^b N_{\text{ma}}$	${}^c N_{\text{mat}}$
1ma	-587,8440	-368927,96	14328,4	0,01	0,99
1mat	-587,8530	-368933,63			
2ma	-1047,4785	-657392,25	6634,24	0,01	0,99
2mat	-1047,4868	-657397,46			
3ma	-627,1450	-393593,08	25084,36	0,01	0,99

3mat	-627,1546	-393599,08			
4ma	-627,9534	-394100,43	-	-	-
4mat	-792,4141	-497315,15			

G_T = Termal Serbest Enerji

$^a K_T = e^{-\Delta G/RT}$ ($R = 1,987 \times 10^{-3}$ kcal / mol $^\circ$ K ve $T = 298^\circ$ K)

$$\Delta G = G_{\text{Türünler}} - G_{\text{Tgirenler}} \quad ^b N_{\text{ma}} = \quad ^c N_{\text{mat}} = \frac{K_T}{1 + K_T}$$

Çizelge 5.1.2.13. İncelenen bazı triazol türevlerinin gaz ve sıvı fazı hesaplamaları (HF/6-311G(d) ve B3LYP/6-311G(d)) ile edilen dipol moment (μ , Debye) değerleri (ϵ :24,95)

Molekül ismi	HF Gaz Fazı	HF Sıvı Fazı	B3LYP Gaz Fazı	B3LYP Sıvı Fazı
1a	3.9444	4.9955	3.6191	4.6482
2a	1.6432	2.0701	2.2840	1.8430
3a	4.4382	5.4397	4.1379	5.1094
4a	2.0063	2.3729	2.0129	2.7978
1at	7.0403	10.5383	6.9277	10.2539
2at	5.0247	7.6179	4.9580	7.4855
3at	7.5306	11.0029	7.4895	10.7981
4at	2.7516	4.0030	2.1510	3.3264
1ma	3.4252	4.7552	3.1504	4.5635

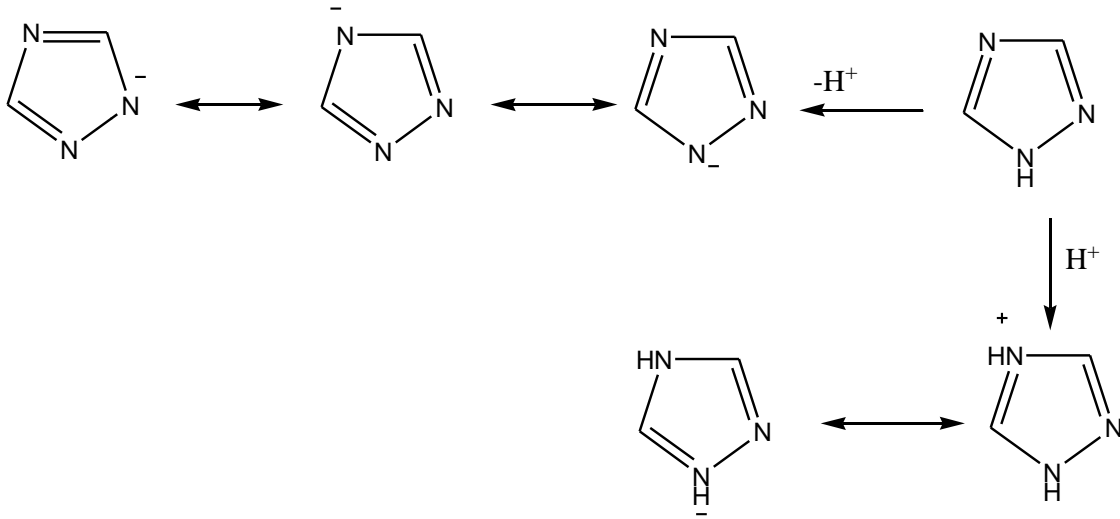
2ma	1.1210	1.7721	1.0801	1.6773
3ma	3.9178	5.2040	3.6411	4.9732
4ma	2.6484	11.3701	2.6917	11.1807
1mat	8.2147	10.6487	6.9459	10.5932
2mat	5.0865	7.7516	5.0072	7.8525
3mat	7.6023	11.1232	7.5023	11.1130
4mat	2.8214	4.2557	2.3411	3.7598

5.2. Teorik Verilerden Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi

5.2.1. Asitlik ve Bazlık

Moleküllerin asitlik-bazlıkları, molekülün stereokimyasal yapılarının belirlenmesinde önemli olması ve ayrıca organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönünün belirlenmesinde, ara ürünlerin kararlılığı gibi özellikler hakkında bilgi vermesi nedeniyle analitik sabitlerin teorik incelenmesinin önemli olduğu inancı ile bu bölümde çalışılan triazol molekülleri detaylı olarak incelenmiştir.

1,2,4 triazollerin bazlığı imidazolyum tip katyonunun mezomerik kararlılığına katkısı nedeniyle öncelikle **4**. Azot üzerinden öncelikle protonlanır. Üstelik protonlanmış azotlar arasındaki maksimum ayırım (N_1-N_4 arasındaki ayırım N_1-N_2 den daha fazladır) katyonu daha kararlı yapar (Gupta, 1998).



Şekil 5.4. 1,2,4 Triazolün rezonans gösterimi

Çalışılan moleküllerin protonlanması için bulunan asitlik sabiti değerleri Çizelge 5.1.2.1-5.1.2.4'te teorik olarak hesaplanmıştır. Yapılan teorik hesaplamalar sonucunda HF yönetimine göre çalışılan moleküllerin enerji değerlerine bakıldığında enerji değeri en düşük olan moleküllerin en kararlı olacağı düşüncesi ile teorik olarak bulunan asitlik sabiti değerleri belirlenmiştir. Buna göre molekül **1a** için teorik asitlik sabiti değeri (pK_a) değeri 9,77 olup, deneysel asitlik sabiti değeri (pK_a) değeri 7,23 uyumlu olduğu ve **4** numaralı azottan protonlandığı görülmüştür.

1a molekülünün modeli olan ise teorik asitlik sabiti değeri (pK_a) değeri 11,08 olup **4**. Azottan protonlandığı görülmektedir. DFT yöntemine göre ise **1a** ve **1ma** moleküllerinin asitlik sabiti değeri pK_a 'ları sırasıyla 8,04 ve 10,09 olup **4**. Azottan protonlandığını görülmektedir. Molekül **2a** için asitlik sabiti değerleri HF yönteminde 9,14 iken, DFT yönteminde **2a** ve **2ma** için 9,25 ve 9,52 olup deneysel asitlik sabiti değeri pK_a değeri olan 8,91'e çok yakın olup **4**. Azottan protonlandığı görülmektedir. Molekül **3a** ve **3ma** için HF yönteminde teorik asitlik sabiti değeri (pK_a) değerleri 9,96 ve 11,76 dır **4**. azottan protonlanmaktadır. Teorik olarak elde edilen bu değerler, deneysel asitlik sabiti değeri (pK_a) 7,41 ile yine uyumlu olduğu görülmüştür. DFT yönteminde ise 9,8 ve 9,97 olup 7,41 bu moleküllerin **4**. Azottan protonlandığı

görülmektedir. Molekül **4a** için HF yöntemine göre asitlik sabiti değeri (pK_a) 2,4 olup 2. Azottan, **4ma** için 8,89 olup **4**. Azottan protonlandığı görülmekle birlikte deneysel asitlik sabiti değeri (pK_a) 6,79'a oldukça yakındır. DFT yöntemine göre ise molekül **4a** için 5,73 olup 2. azottan protonlandığı, **4ma** için 7,59 olup **4**. azottan protonlandığı görülmüştür.

DFT yönteminde hesaplanan asitlik sabiti değerleri itibariyle HF yöntemine göre, deneysel asitlik sabiti değeri (pK_a)larla daha uyumlu olduğu görülmüştür.

5.2.2.Tautomerizm

Prototropik tautomerizmde, ana moleküller arasındaki tautomerik denge sabitleri K_T hesaplamasında, model moleküllerin (proton göçü önlenmiş) asitlik sabitlerinin kullanılması ile yapılabilir (Katritzky A.R. and Baulton A.J,1976).

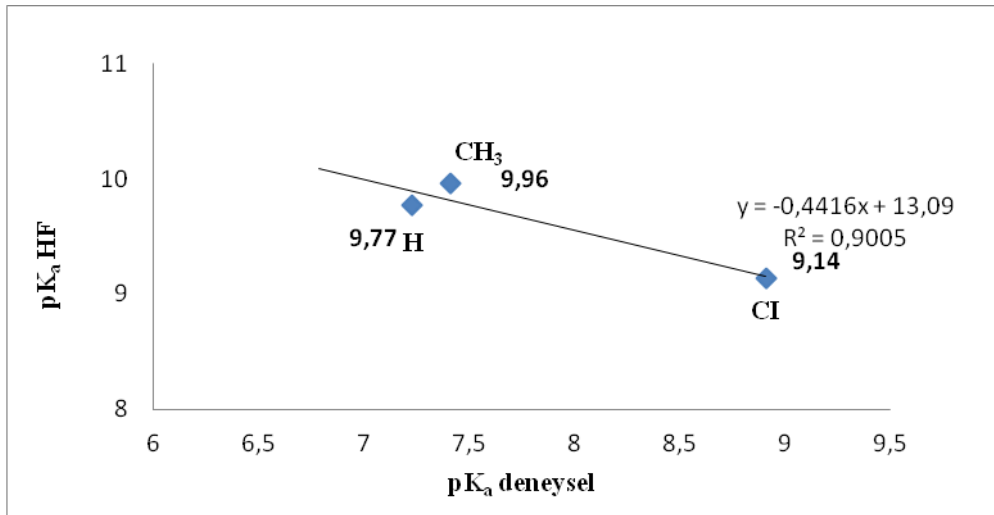
Bu çalışmada tautomer sabitleri hesaplanırken serbest enerji değerleri kullanılmıştır. 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4-triazol bileşiklerinin tautomerik yapıları incelendiğinde, 2 formda bulunma olasılığı hemen görülebilir (Şekil 5.2).

Serbest enerji değerleri kullanılarak hesaplanılan tautomerik denge sabiti değerleri (K_T) Çizelge 5.1.2.5-5.1.2.12 'de verilmiştir. Bu çizelgeler incelendiğinde, HF yöntemi gaz fazı, DFT yöntemi gaz ve sıvı fazı (HF yöntemi sıvı fazı hariç) 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazollerin enol formunda olduğu görülmektedir.

5.2.3. Korelasyon değerlendirilmesi

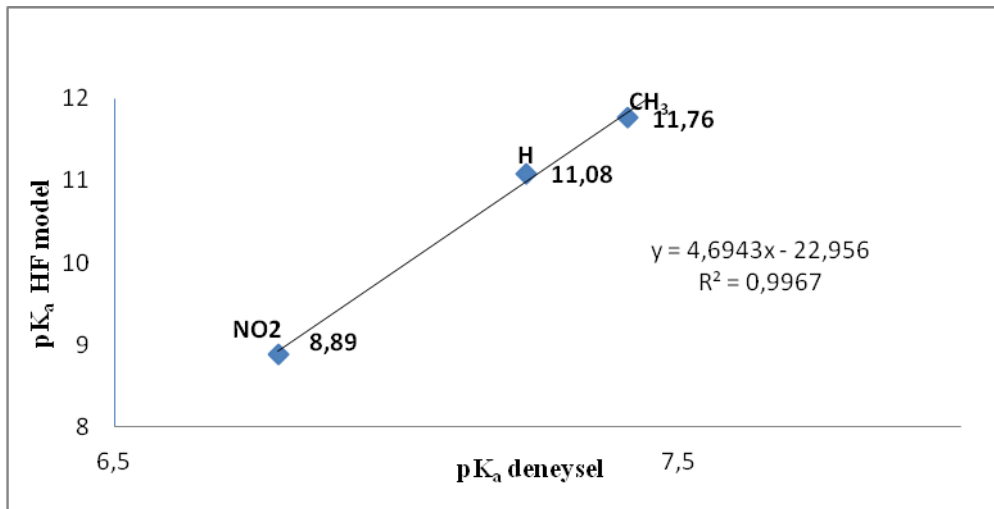
Şekil 5.5 'de görüldüğü gibi deneysel asitlik sabiti değerlerine karşı HF yöntemine göre hesaplanan asitlik sabit değerleri (pK_a) grafiği çizildiğinde **4a** molekülü hariç diğer 3 molekülün uyum içinde olduğu görülmektedir. Bu durum ile enerji değeri en düşük olan moleküllerin en kararlı olacağı düşüncesi ile **4a** molekülünün 2.azottan protanlandığı diğer 3 molekülün ise 4.azottan protonlanması düşüncesi birbirini

desteklemekte olup **4a** molekülünün farklı şekilde protonlanma olasılığının olduğu düşünülmektedir.



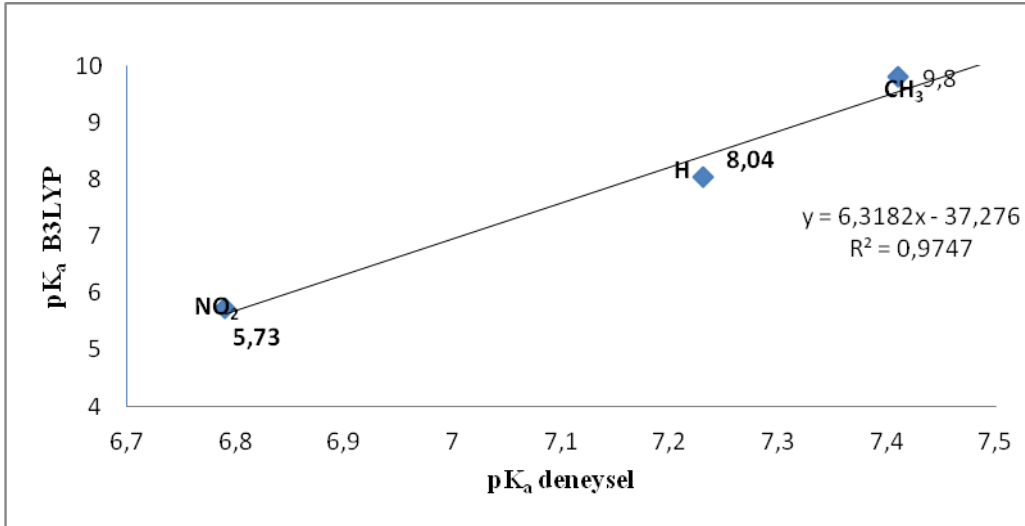
Şekil 5.5. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin deneysel pK_a değerlerine karşı HF/6-311G(d) hesaplanan pK_a değerleri

Şekil 5.6'da görüldüğü gibi pK_a(deneysel) - pK_a(HF model hesaplanan) çizildiğinde model moleküller için **2ma** molekülü hariç diğer üçünün uyumlu olduğu görülmektedir



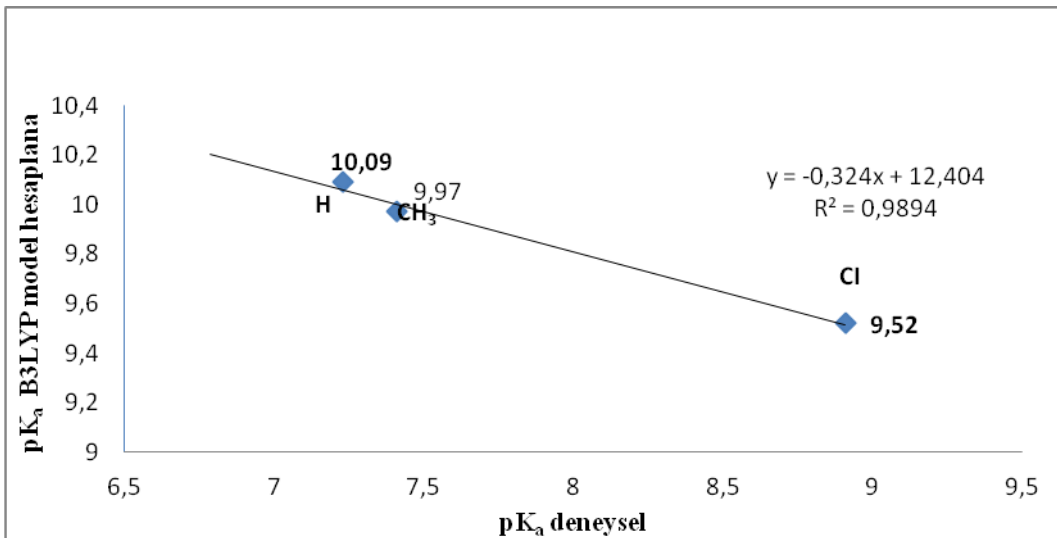
Şekil 5.6. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin model hallerinin deneysel pK_a değerlerine karşı HF/6-311G(d) hesaplanan pK_a değerleri

Şekil 5.7’de görüldüğü gibi pK_a deneysel – pK_a (DFT hesaplanan) DFT yöntemine göre 2a molekülü hariç diğer 3 molekülün uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 5.7. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin deneysel pK_a değerlerine karşı B3LYP/6-311G(d) hesaplanan pK_a değerleri

Şekil 5.8’de görüldüğü gibi pK_a (deneysel) – pK_a (DFT model hesaplanan) grafiği çizildiğinde model moleküller için 4ma molekülü hariç diğer 3 molekülün uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 5.8. İncelenen bazı 1-Aril-3-hidroksi-1,2,4 triazol türevlerinin model hallerinin deneysel pK_a değerlerine karşı B3LYP/6-311G(d) hesaplanan pK_a değerleri

5.2.4.Dipol moment

Gaz fazında 1,2,4 triazolün deneysel dipol momentleri 2,7 dir. Moleküler orbital hesaplamalarına göre CNDO/2 metoduna göre 3,07 dir (Brown,1971).

HF ve DFT yöntemine göre hesaplanan dipol momentleri Çizelge 5.1.2.13 te verilmiştir. HF yöntemine göre gaz fazında ana moleküller **1a,2a,3a,4at** 'nın sırasıyla dipol momentleri 3,94; 1,64;4,43;2,75 D ve model moleküller **1ma, 2ma, 3ma, 4mat** 'nın sırasıyla dipol momentleri 3,42;1,12; 3,91; 2,82 olup 1,2,4 triazolün literatürdeki dipol momentine en yakın değerler olduğu için enol formunu desteklediği söylenebilir. (**4a ve 4ma** hariç) .

DFT yöntemine göre gaz fazında ana moleküller **1a,2a,3a,4at** 'nın sırasıyla dipol momentleri 3,61; 2,28;4,13; 2,15 D ve model moleküller **1ma, 2ma, 3ma, 4ma** 'nın sırasıyla dipol momentleri 3,15; 1,08; 3,64; 2,69 olup 1,2,4 triazolün literatürdeki dipol momentine en yakın değerler olduğu için enol formunu desteklediği söylenebilir (**4a** hariç).

HF yöntemine göre sıvı fazında ana moleküller **1a,2a,3a,4at** 'nın sırasıyla dipol momentleri 4,99; 2,07; 5,43; 4,00 D ve model moleküller **1ma, 2ma, 3ma, 4mat** 'nın sırasıyla dipol momentleri 4,75;1,77; 5,20; 4,25 olup enol formunu desteklediği söylenebilir (**4a ve 4ma** hariç).

DFT yöntemine göre sıvı fazında ana moleküller **1a,2a,3a,4at** 'nın sırasıyla dipol momentleri 4,64; 1,84; 5,10; 3,32 D ve model moleküller **1ma, 2ma, 3ma, 4mat** 'nın sırasıyla dipol momentleri 4,56; 1,67; 4,97; 3,75 olup enol formunu desteklediği söylenebilir (**4a ve 4ma** hariç).

HF ve DFT yöntemlerinin sıvı faz dipol momentleri diğerleri gaz fazı ile uyum içerisindedir.

5.2. Proton-alma için değerlendirme çizelgesi

Moleköl	Desteklenen Mekanizma	pK _a (teorik)		K _T (gaz)		K _T (sıvı)		Dipol Moment(gaz)		Dipol Moment(sıvı)	
		HF	DFT	HF	DFT	HF	DFT	HF	DFT	HF	DFT
1a	2.azottan (enol formu)	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	4.azottan (enol formu)	+	+								
1at	4azottan (keto formu)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
2a	2.azottan (enol formu)	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	4.azottan (enol formu)	+	-								
2at	4azottan (keto formu)	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
3a	2.azottan (enol formu)	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	4.azottan (enol formu)	+	-								
3at	4azottan (keto formu)	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
4a	2.azottan (enol formu)	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	4.azottan (enol formu)	-	-								
4at	4azottan (keto formu)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
1ma	2.azottan (enol formu)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	4.azottan (enol formu)	-	-								
1mat	4azottan (keto formu)	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
2ma	2.azottan (enol formu)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	4.azottan (enol formu)	-	-								
2mat	4azottan (keto formu)	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3ma	2.azottan (enol formu)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	4.azottan (enol formu)	-	-								
3mat	4azottan (keto formu)	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
4ma	2.azottan (enol formu)	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-
	4.azottan (enol formu)	-	-								
4mat	4azottan (keto formu)	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akbaş, H.Z., Atav, Ü., 2009, Bose-Einstein yoğunlaşmasına doğal orbitaller yaklaşımı, Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 21(1), 95-103.
- Akpolat, O. ve Kartal, F., 2009, Kimyacılar için bilişim teknolojileri, Akademik Bilişim'09 - XI. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa
- Aygün, E. ve Zengin, M., 1994, Kuantum fiziği, Bilim Yayınevi, 304 s
- Balcı, M., 2008, Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları Tüba yayınları Ankara
- Bayrak, H., Demirbaş, A., Karaoğlu, Ş.A. ve Demirbaş, A., 2009, Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44, 1057-1066.
- Bingham, R.C., Dewar, M.J.S. ve LO, D.C., J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 1285
- Bladin, J.A., Ber., 18, 1885, 1544.
- Bransden, B.H., Joachain C.J., 1999. Atom ve Molekül Fiziği (çeviri). Bilim yayıncılık, 387 s.
- Brown, H.C., Daniel, O.H., Mc. ve Hafliger, O., 1955, Determination of Organic Structure by Physical Methods, Academic Press Newyork, Vol 1.
- Busch, M.S.A., ve Knapp, E.W., 2004, Accurate pKa Determination for a Heterogeneous Group of Organic Molecules, ChemPhysChem, 5, 1513 – 1522
- Cebe, M., 1998, Atom ve molekül kimyası (kuantum kimyası), Uludağ Üniversitesi Geliştirme Vakfı Yayınları
- Chilton, J., and Stenlake, J.B., 1962, Pharma J., 14, 367.
- Coohson, R.F., 1974, Chem. Rev., 74, 5
- Cossi, M., Rega, N., Scalmani, G., Barone, V., 2003, Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model, Journal of Computational Chemistry, Vol. 24, No. 6, 669–681

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Çelik, İ., Akkurt, M., İde, S., Tutar, A. ve Çakmak, O., 2003, C₇H₈Br₄ Molekülünün konformasyon analizi ve kuantum mekanik yöntemle optimizasyonu, elde edilen elektronik ve yapısal parametrelerin x-ışınları yapı analiz sonuçları ile karşılaştırılması, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 16 (1) 27-35.
- Dabbagh, H.A., Rasti, E. ve Chermahini A. N., 2010, Theoretical studies on tautomerism of triazole derivatives in the gas phase and solution, Journal of Molecular Structure: Theochem 947, 92–100.
- Demirayak,Ş., Yayınlanmamış çalışma.
- Demirayak, Ş., Benkli, K. ve Güven, K., 2000, Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2-(substituted 1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives, Eur. J. Med. Chem. 35, 1037–1040.
- Demirayak, Ş, Farmasötik Kimya Ders Notları, 2012, İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
- Demirtaş, E., 2003, Bazı Piridin N-Oksit Türevlerinin Asitlik-Bazlık Davranışlarının Teorik Olarak incelenmesi, Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens.. Yüksek Lisans Tezi
- Dewar, M.J.S. ve Morita, T.,1977, J. Am. Chem. Soc., 99, 4899-, (1977)
- Doub,L.Richardson,L.M., Bambas,L.L,Youmans,G.P.,Youmans,A.S.,1958, J.Am.Chem .Soc, 1958, 80, 2205.
- Erdem, S., 2007, Organik kimyada teorik yöntemler ders notları, İstanbul
- Ezabadi, I.R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovic, M., Glamocilija ve Ciric, A., 2008, Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies, Bioorg. Med. Chem., 16,1150–1161
- Eswaran, S., Adhikari, A.V. ve Shetty, N.S., 2009, Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety, Eur. J. Med. Chem., 44, 4637–4647.
- Fessenden, J.S. and Fessenden, R. J., 1990, Organic Chemistry, 4th ed
- Fessenden and Fessenden, 1992, Organic Chemistry.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Foresman JB. and Frisch A.,M, 1996 Exploring chemistry with electronic Structure methods, Second edition, Gaussian Inc.USA.
- Gece, G., 2008, The use of quantum chemical methods in corrosion inhibitor studies, Corrosion Science, 50, 2981–2992.
- Grundmann, C., Ratz, R., 1956, Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles; J.Org. Chem. 21,1037.
- Gupta, R.R., Kumar, M. ve Gupta, V.,1998, Heterocyclic Chemistry, Cilt II, 416-420.
- Hart, H., Hart, D.J., Craine, L.E., 1998, Organic Chemistry, 9 th ed.
- İkizler, A., 1984, Heterohalkalı Bileşikler, K.A.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No:38,236-241, Trabzon.
- Johnson, C.D., 1973,the Hammett Equation, William Clowes&Sons Limited ,London
- Kathari,P.J.,Sigh,S.P.,Parmar,S.S.,Stenberg,V, 1980,J. Heter. Chem., vol 17, issue, pages 1393-1398
- Kandemirli, F., Dimoglo,A 2005, Moleküler orbital teorisinin prensipleri ve uygulamaları, GYTE Basımevi,35-37,39.
- Katritzky, A.R. Ve Boulton A.J., 1976,“The Tautomerism of Heterocycles Supp.1 Academic press.
- Keser, T., 2006, Bazı 2-(4H[1,2,4]triazol-3il-sulfanil)-asetamit türevlerinin sentezi, Yüksek lisans tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 72 s.
- Khan, I, Ali, S., Hameed, S., Rama, N.R., Hussain, M.T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Haq, Z., Khan, Z., Ali, S. ve Choudhary, M.I., 2010, Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives, Eur. J. Med. Chem. 45, 5200-5207.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Klimešová, V., Zahajská, L., Waissner, K., Kaustová, J. ve Möllmann, U., 2004, Synthesis and antimycobacterial activity of 1,2,4-triazole 3-benzylsulfanyl derivatives, *Farmaco*, 59, 279-288.
- Koch, W. and Holthausen, M.C., 2001, A chemist's guide to density functional theory, Wiley-Vch, 293 p.
- Kon, U., 2006, 1,2,4-Triazol-5-On Türevlerinin asit-baz davranışlarının incelenmesi, Yüksek lisans tezi, O.G.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, 34 s.
- Köller, W., 1987, Isomers of sterol synthesis inhibitors: Fungicidal effects and plant growth regulator activities, *Pestic. Sci.* 18, 129-147.
- Labanauskas, L., Udrenaite E., Gaidelis, P. ve Brukštus, A., 2004, Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity, *Farmaco*, 59, 225-259.
- Marco, Klingele, H. and Brooker, S., 2003, The coordination chemistry of 4-substituted 3,5-di(2-pyridyl)-4H-1,2,4-triazoles and related ligands, *Coord. Chem. Revis.*, 241, 119-132.
- Miessler, G.L. and Tarr, D.A., 2002, İnorganik kimya, (Çev. N. Karacan ve P. Gürkan), Palme Yayıncılık, Ankara, 642 p
- Mortimer, R.G., 2004, Fizikokimya II, (Çev. O. Şanlı ve H.İ. Ünal), Palme Yayıncılık, Ankara
- Navidpour, L., Shafaroodi, H., Abdi, K., Amini, M., Ghahremani, M.H., Dehpour, A., R. ve Shafiee, A., 2006, Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2507–2517.
- Oskay, E., 1975, Organik kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara
- Öğretir, C., 1979, değişik Prolog [3,4-d] Pirsizin Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Bulunması ve Değerlendirilmesi, Eskişehir Devlet Mühendislik Mimarlık Akademisi, Doçentlik Tezi, Eskişehir
- Öğretir, C., Demir ayak, S., 1985, Bazı Benzimi azol Türevlerinin Sentezi ve Fizikokimya sal Özelliklerinin incelenmesi, TBAG Proje, Anadolu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Eskişehir

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Öztürk Yıldırım S. ve Akkurt, M., 2008, 2-Hidroksi-1,2-Difenil-ethanon'un cndo/2 yaklaşımı ile konformasyonun tayini ve x-ışınları yapı analiz sonuçlarının karşılaştırılması, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Kayseri, 24 (1-2) 191–201.
- Rauk, A., 2001, Orbital interaction theory of organic chemistry, A Wiley-Interscience Publication, 343 p.
- Rusinov, V.L., Ulomkii, E.N., Chupakhin, O.N., Zubairov, M.M., Kapustin, A.B., Mitin, N., Zhiravetskii, M.I., Vinograd, I.A., Khim-Farm, Zh., 1992, 24,4 (C.A.).
- Patel, N.B., Khan, I.H. ve Rajani, S.D., 2010, Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 45, 4293-4299.
- Paulvannan, K., Hale, R., Sedehi, D., ve Chen T., 2001, Cyclization of 1,2,4-triazenes to 1,2,4-triazoles using oxidizing reagents-NaClO, Ca(ClO)₂, Dess-Martin periodinane and Ley's TPAP/NMO, Tetrahedron, 57, 9677-9682.
- Sikder, A.K., Geetha, M., Sarwade, D.B. ve Agrawal J.P., 2001, Studies on characterisation and thermal behaviour of 3-amino-5-nitro-1,2,4-triazole and its derivatives, J. Hazard. Mat. A82, 1-12.
- Solomons, T.W.G., 1996, Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley & Sons, USA
- Solomons, T.W.G., 2002, Organic Chemistry, 7th ed.,
- Solomons, T.W.G. and Fryhle, B.C., 2002, Organik kimya, (Çev. G. Okay ve Y. Yıldırım), Literatür Yayıncılık, İstanbul, 1258 p.
- Sousa, S.F., 2007, Theoretical studies on the catalytic and inhibition mechanisms of the farnesyltransferase enzyme, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto Departamento de Química, 485 p.
- Şenyel, M. ve Aybek, A.Ş., 1998 Kuantum fiziği, Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir
- Tay N.F, Demirayak Ş., Duran M., İspir C. yayınlanmamış çalışma
- Tay, N.F., 2005, Bazı biyolojik aktif heteroaromatik moleküllerin sentezleri asitlik sabitlerinin deneysel ve teorik olarak saptanması, Doktora tezi, O.G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, 228 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E. ve Ertan, M., 2007 Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory–analgesic activity, *Bioorg. Med. Chem.* 15, 1808–1814.
- Tunalı, N.K. ve  zkar, S., 1999, Anorganik kimya, Gazi Kitabevi Tic. Ltd. Őti., Ankara, 579 s.
- Ulubelen, A., 1968, Genel organik kimya, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul
- Uyar, T., 1981, Organik kimya temel kavramlar, Ankara İktisadi ve Ticari İlimler Akademisi, Ankara
- Walker, Q. D., Lewis, M. H., Crofton, K. M. and Mailman, R. B. *Pharmacol.* 102, 474-485.
- Whitehead, C.W., Traverso, J.J., 1955, Reaction of Orthoesters with Ureas. II, Vol 77, 5872 - 5877
- Wille, S., Hein, M ve Miethchen, R., 2006, First cross-coupling reactions on halogenated 1H-1,2,4-triazole nucleosides, *Tetrahedron* 62 , 3301–3308
- Young, D., 1967, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems Wiley-Interscience, New York, 408 p
- Young, D., 2001, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems, Wiley-Interscience, New York, 408 p.
- Zielinski,W. And Kudelko,A.,2005, Acid base interactions in some isoquinoline and quinazoline amino derivatives. *Arkivoc* v, 66-82