

**BAZI PİRİDAZİNO PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN
ASİTLİK VE TAUTOMERİK DENGE SABİTLERİNİN
TEORİK HESAPLAMALARLA İNCELENMESİ**

Canan Fatma CAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Aralık 2002

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Canan Fatma CAN' ın Bazı Piridazino Piridazinon Türevlerinin Asitlik ve Tautomerik Denge Sabitlerinin Teorik hesaplamalarla İncelenmesi başlıklı Kimya Anabilim Dalındaki, Yüksek Lisans Tezi 11/ 12/ 2002 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı- Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı):Yrd.Doç. Dr. Halil BERBER

Üye :Prof .Dr. Lale ZOR

Üye :Yrd. Doç. Dr. Erol AÇIKKALP

Üye :.....

Üye :.....

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun

.....18.12.2002 tarih ve.....44/2.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Orhan ÖZER
Fen Bilimleri Enstitüsü
#00000

BABAMA.....

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI PİRİDAZİNO PİRİDAZİNON TÜREVLERİNİN ASİTLİK VE TAUTOMERİK DENGE SABİTLERİNİN TEORİK HESAPLAMALARLA İNCELENMESİ

CANAN FATMA CAN

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Alaaddin GÜVEN

2002, sayfa 63

Bu çalışmada 2-hidropiridazino[4,5-d]piridazin-1-on, 5, 8 dimetil 2-hidropiridazino[4,5-d]piridazin-1-on, 2,6 dihidro piridazino[4,5-d]piridazin-1,5-dion ve 2,6 dihidropiridazino[4,5-d]piridazin-1,8-dion bileşiklerinin sulu ortamda semi empirik (yarı deneysel) yöntemlerle asitlik ve tautomerik denge sabitlerinin hesaplanması teorik olarak incelenmiştir. Bileşiklerin asitlik sabitlerinin ve tautomerik denge sabitlerinin hesaplanması sırasında en kararlı tautomerik yapıları göz önüne alınmıştır. AM1 yöntemi ile bileşiklerin pK_a ve K_T değerleri hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Piridazino, piridazinon, tautomerik denge sabiti (K_T), asitlik sabiti (pK_a), yarı deneysel hesaplama.

ABSTRACT**Master of Science Thesis****ESTIMATION BY SEMIEMPRICAL CALCULATION OF
ACIDITY AND TAUTOMERIC EQUILIBRIUM CONSTANTS FOR
SOME PYRIDAZINO PYRIDAZIONE DERIVATIVES****CANAN FATMA CAN****Anadolu University
Graduate School of Natural and Applied Science
Chemistry Program****Supervisor: Doç. Dr. Alaaddin GÜVEN****2002, page 63**

In this thesis, theoretical studies for the estimation of pK_a values and tautomeric equilibrium constants of 2-hydropyridazino[4,5-d]pyridazin-1-one, 5, 8 dimethyl 2-hydropyridazino[4,5-d]pyridazin-1-one, 2,6 dihydropyridazino [4,5-d]pyridazin-1,5-dione and 2,6 dihydropyridazino[4,5-d]pyridazin-1,8-dione in aqueous solution by semiempirical methods are presented the pK_a values and tautomeric equilibrium constants were also considered, if available, to find out the most tautomers. The pK_a and K_T values were calculated with the AM1 method.

Keywords: Pyridazino, pyridazione, tautomeric equilibrium constant (K_T), acidity constant (pK_a), semiempirical calculation.

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalışması boyunca beni yönlendiren danışmanım Sayın Doç.Dr. Alaattin GÜVEN' e teşekkür ederim.

Bilgisayar olanakları sağlayan Sayın Yrd.Doç.Dr. Halil BERBER' e teşekkür ederim.

Çalışmam sırasında bölüm imkânlarını kullanmamı sağlayan Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Lale ZOR' a teşekkür ederim.

Kimya bölümü araştırma görevlilerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, ancak bu çalışmamı tamamlamadan bizi bırakıp giden babama teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. İzomerizm ve Mezomerizm.....	1
1.1.1. Prototropik Tautomerizm.....	3
1.1.2. Heteroaromatik Bileşiklerde Tautomerizm.....	4
1.1.3. Altı Üyeli Halkaların Tautomerizmi.....	10
1.1.4. Heteroaromatik Tautomerizmin Kimyada Önemi.....	12
1.2. Asitlik ve Bazlık.....	14
1.2.1. Asitlik ve Bazlık Tanımları.....	14
1.2.1.1. Arrhenius Asit Baz Tanımı.....	14
1.2.1.2. Brønsted-Lowry Asit Baz Tanımı.....	14
1.2.1.3. Lewis Asit Baz Tanımı.....	15
1.2.1.4. Lux-Flood Asit Baz Tanımı.....	16
1.2.1.5. Usanovich Asit Baz Tanımı.....	17
1.2.1.6. Molekül Orbitali Kuramında Asit Baz Tanımı.....	17
1.2.2. Piridazinonlarda Asitlik Sabitleri Ölçümleri.....	19
1.2.3. Asitlik ve Bazlık Ölçümlerinde Kullanılan Moleküler Orbital Hesaplamaları.....	21
1.2.3.1. Moleküler Orbital Hesaplama Yöntemleri.....	21
1.2.3.1.1. Moleküler Mekanik.....	21
1.2.3.1.2. Elektronik Yapı Yöntemleri.....	22
1.2.3.2. Mopac 7 Paket Programının Özellikleri.....	24

1.2.3.3. Bileşiklerin Tautomerik Dengelerine İlişkin Denge Sabitlerinin ve Mol Kesirlerinin Bulunması.....	26
2. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI.....	28
1.1. Bilgisayar Hesaplamalarında Çalışılan Moleküller.....	28
1.2. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucu Elde Edilen Veriler.....	33
3. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	35
3.1. Temel Haldeki Moleküllerin AM1 Yöntemi ile Enerji Hesaplamaları.....	37
3.2. Moleküllerin Protonlanmış Hallerinin AM1 Yöntemi ile Enerji Hesaplamaları.....	45
3.3. AM1 Yöntemi ile pK_a Hesaplamaları.....	55
3.4. AM1 Yöntemi ile Hesaplanan Tautomerik Denge Sabiti Değerleri...60	
4. KAYNAKLAR.....	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Tautomerizm ve diğer izomerizm türleri.....	1
1.2. Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri.....	2
1.3. Mezomerler (4a, 4b) , tautomerler (5a, 5b).....	2
1.4. Prototropik tautomerizm türleri.....	3
1.5. Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri.....	4
1.6. Annular ve yan zincir tautomerizmi.....	5
1.7. 2-hidroksi piridin, 4- hidroksi piridin ve alloksozin N-oksit'e ait prototropi.....	6
1.8. 2-hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi.....	7
1.9. N-hidroksi indollerin tautomerleri arasındaki prototropi.....	7
1.10. 2,4 dihidroksi piridin tautomerleri arasındaki prototropi.....	8
1.11. 3-sübstitüe 1-hidroksi izokuinolin-2-oksitin tautomerleri arasındaki prototropi.....	8
1.12. 2-hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi.....	9
1.13. Pirolin tautomerleri arasındaki prototropi.....	10
1.14. Piridin türevlerindeki tautomerik denge.....	10
1.15. Homoftalimid'in diokso formu.....	11
1.16. Aminopiridin'in tautomerik rezonans formları.....	12
1.17. Aminopiridin'in reaktivitesine tautomerizmin etkisi.....	13
1.18. Trialkilamin ve bortriflorür'ün asit-baz reaksiyonu.....	15
1.19. Piridazinonlarda tautomerik formlar.....	20
1.20. 3-piridazinonun protonlanması.....	20
2.1. Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomerleri.....	29
2.2. Çalışmada kullanılan bileşiklerin protonlanmış hallerinin olası tautomerleri.....	31
3.1. Molekül 1'in olası tautomerlerinin protonlanması.....	48
3.2. Molekül 2'nin olası tautomerlerinin protonlanması.....	49
3.3. Molekül 3'ün olası tautomerlerinin protonlanması.....	52
3.4. Molekül 4'ün olası tautomerlerinin protonlanması.....	54

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Olası tautomerik süstitüentler.....	5
1.2. Semi empirik (yarı deneysel) hesaplamalarda kullanılan yöntemler.....	24
2.1. Çalışmada kullanılan bileşikler.....	28
2.2. Nötr piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T= 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔH (oluşum ısısı) ve ΔS (entropi) değerleri	33
2.3. Protonlanmış piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T= 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔH (oluşum ısısı) ve ΔS (entropi) değerleri.....	34
3.1. Nötr piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T= 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔG (Gibbs serbest enerji) ve mol fraksiyon değerleri.....	39
3.2. Protonlanmış piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T= 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔG (Gibbs serbest enerji) ve mol fraksiyon değerleri.....	45
3.3. Piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T= 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış pK_a değerleri.....	57
3.4. Piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T= 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış tautomerik denge sabitleri.....	61

KISALTMALAR DİZİNİ

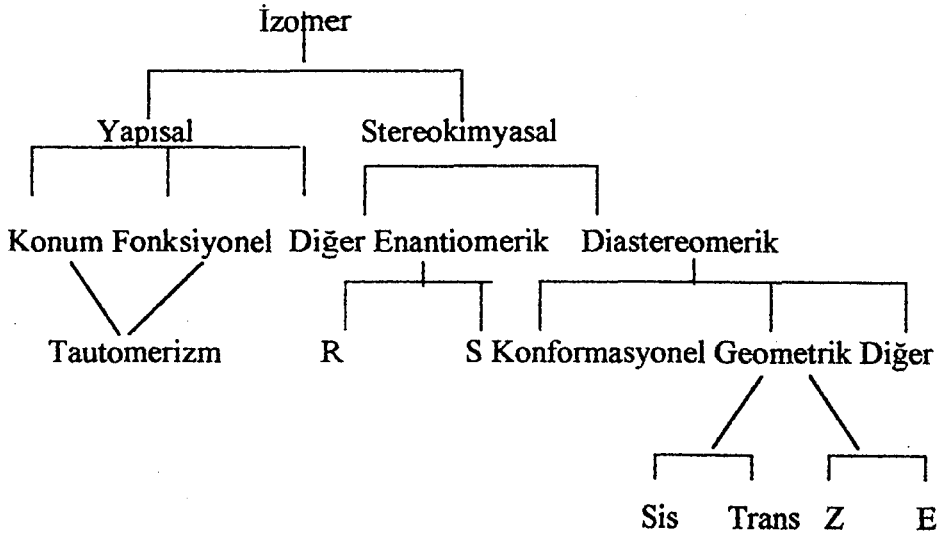
- AM1: Austin Model 1
- PM3 : MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonu
- CNDO- Complete Neglect of Differential Overlap
(Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
- INDO - Intermediate Neglect of Differential Overlap
(Diferansiyel Örtüşmenin Kısmen İhmali)
- NDDO - Neglect of Diatomic Differential Overlap.
(İki Atomlu Diferansiyel Örtüşmenin İhmali)
- MNDO - Modified Neglect of Diatomic Overlap.
(İki Atomlu Diferansiyel Örtüşmenin Değiştirilerek İhmali)
- ΔG - Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/ mol)
- ΔH - Oluşum Isısı (kcal/ mol)
- ΔS - Entropi (cal/ mol.K)
- $\delta\Delta G$ - Dengeye ilişkin Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/ mol)
- ϵ - Molar Soğurma Katsayısı
- (78.4) - Suyun Dielektrik Sabiti
- HOMO - İşgal edilmiş en yüksek moleküler orbital
- LUMO - İşgal edilmemiş en düşük moleküler orbital
- K_T - Tautomerik denge sabiti
- NMR - Nükleer Manyetik Rezonans
- PA - Proton afinitesi
- pK_a - Asitlik sabiti
- R - $1,987 \times 10^{-3}$ kcal/ mol
- T- Sıcaklık (K)
- UV - Ultraviyole

1.GİRİŞ

1.1. İzomerizm ve Mezomerizm

Tautomerizm, atomların farklı bir düzende yerleşmiş olmalarına rağmen, birbirlerine hızlı bir şekilde dönüşebilen izomere denir. (Zor, 1988) İzomerler arasındaki farklılık, yapıdaki bir atom veya grubun farklı konumlarda olmasıdır. (Zor, 1988)

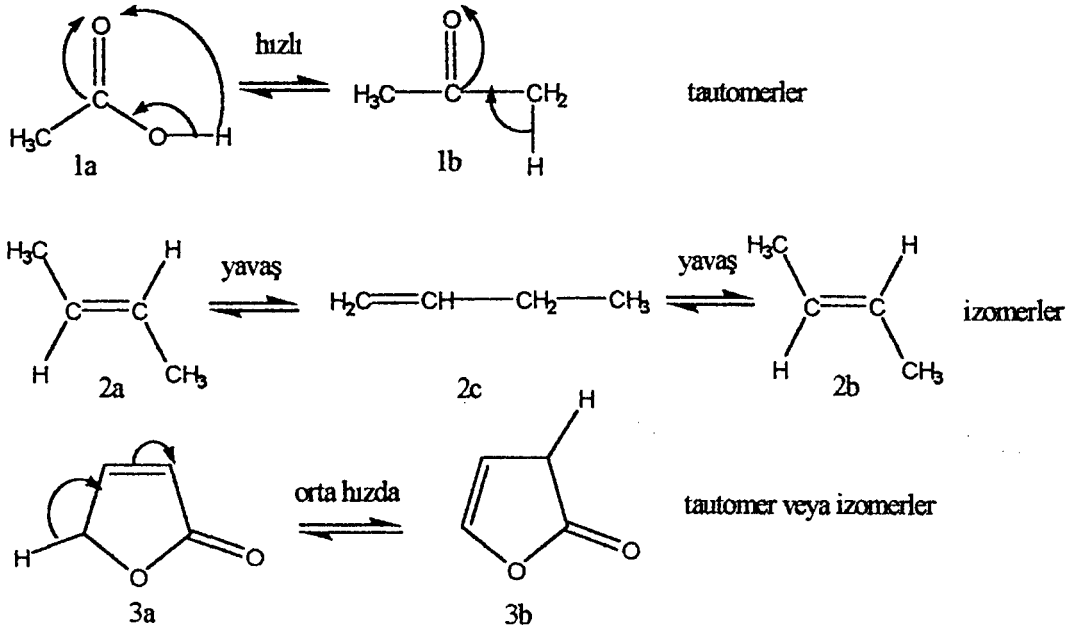
Tautomerizm, bir molekül için dengede olan yapısal izomerleri olarak da tanımlanır.



Şekil 1.1. Tautomerizm ve diğer izomerizm türleri

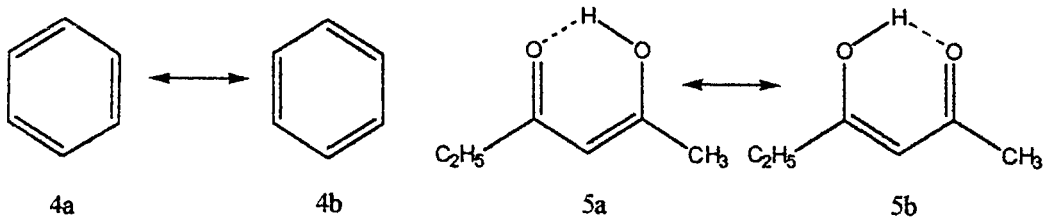
Tautomerizm ve izomerizm arasında kesin bir sınırlama yoktur., ancak izomerlerin birbirine dönüşümü, tautomerlerin birbirine dönüşümünden çok daha zor ve yavaştır. (Katritzky,1989) Örneğin, bir karboksilik asitin [1] iki formunda tautomerik denge gösterir. 1-Büten [2c] ve 2-büten [2a ve 2b] izomer oluştururlar. (Katritzky,1989)

Bazı bileşiklerde ise tautomerizm ve izomerizm ayırımına gidilemez. Butirolakton [3]'un birbirine kolayca dönüşebilen iki ayrı formu izole edilebilmiştir. Bu yüzden tautomer ve izomer olabilir. (Şekil 1.2)



Şekil 1.2. Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri.

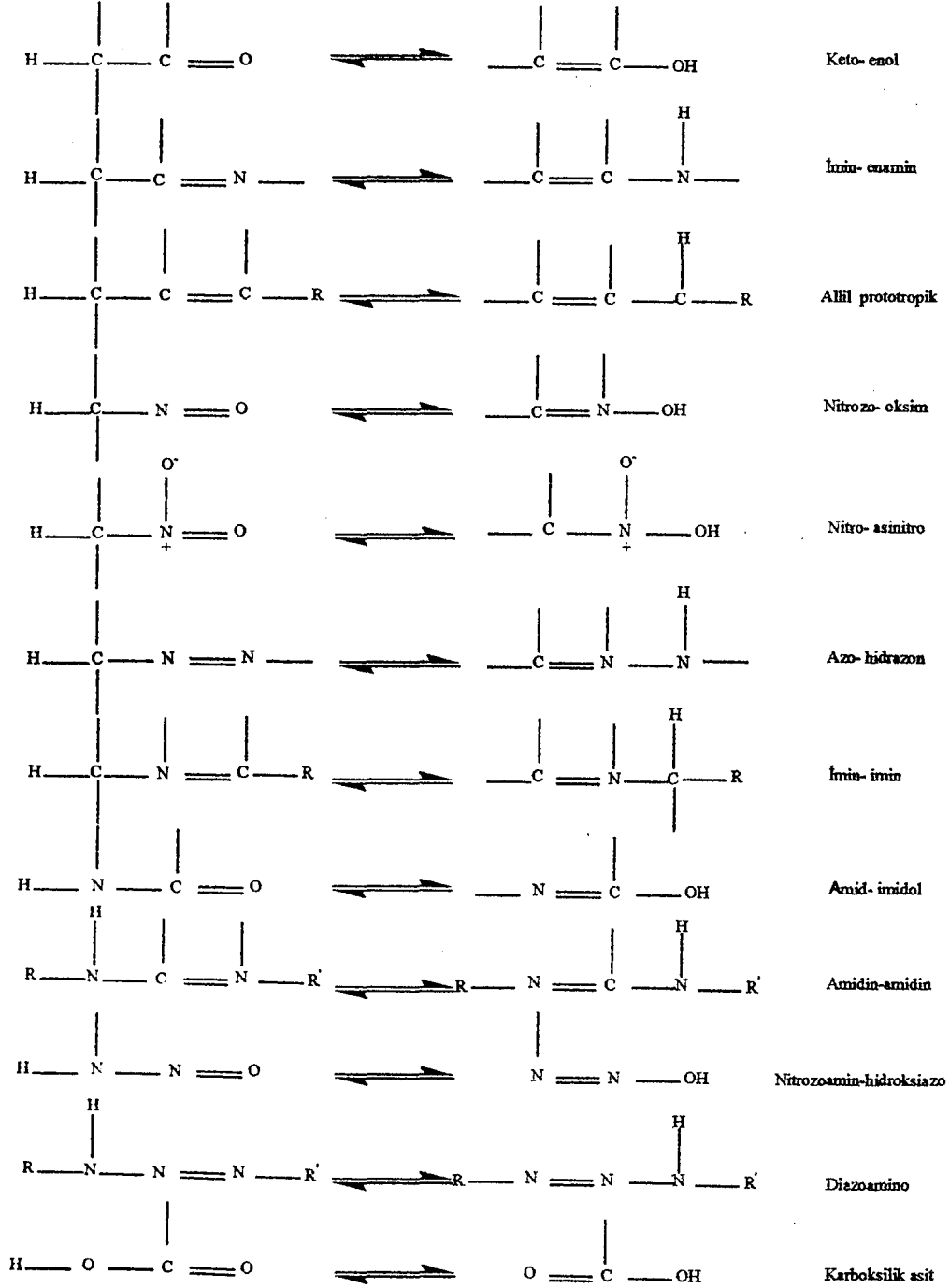
Diğer yandan, tautomerizm ve izomerizm arasındaki fark karşılaştırıldığında, iki tautomer bir enerji bariyeriyle ayrılmış tek bileşiktir. Tek yapı gösteren mezomerizm ise, gerçek yapıya katkıda bulunan iki veya daha fazla kanonikal form arasındaki minimum enerjiden oluşur. Bu sınırlamaları aşan bazı durumlar da olabilir. Örneğin hekzan- 2, 4- dion[5]' un enol formu hidrojen bağı içerir ve diğer hidrojen bağlı tautomerler arasında küçük bir enerji farkı vardır. Simetrik hidrojen bağlarının bu durumu nedeniyle tautomerizm ve izomerizm iç içe girmiş kavramlardır. (Şekil 1.3.)



Şekil 1.3. Mezomerler (4a, 4b), Tautomerler (5a, 5b)

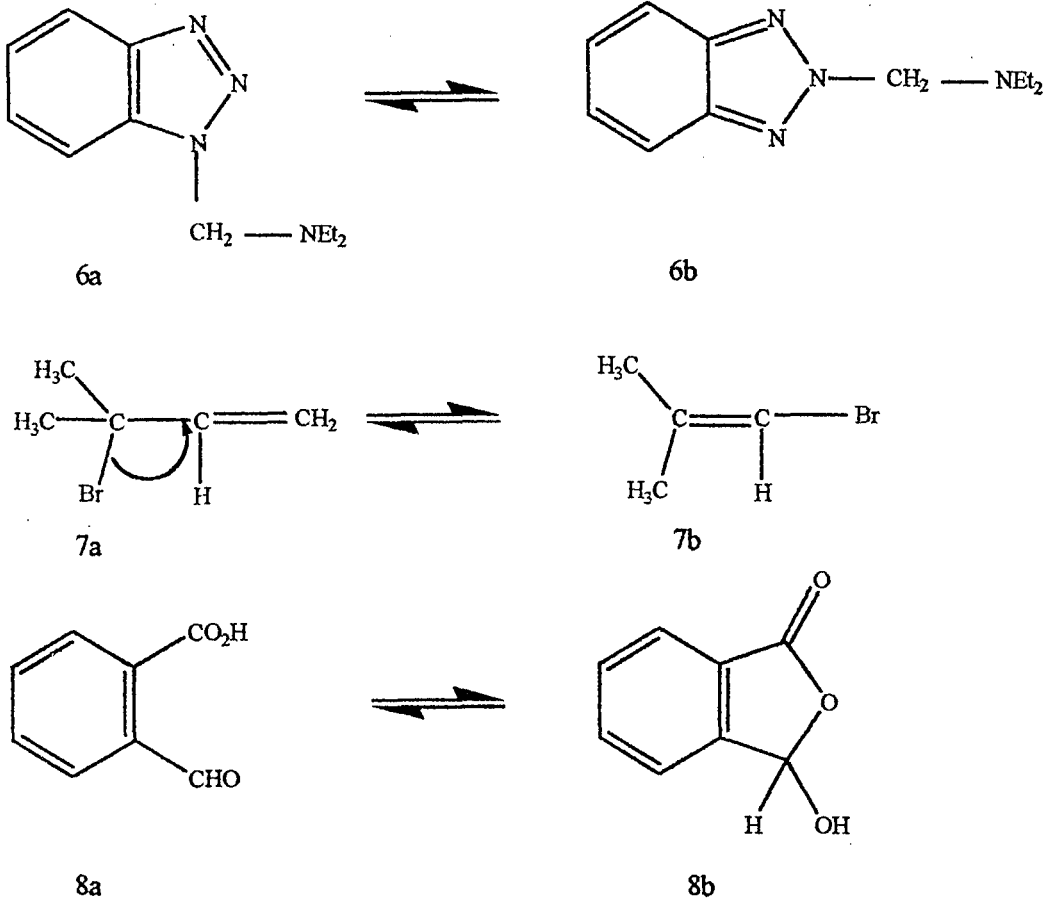
1.1.1. Prototropik tautomerizm

Proton tautomerizmi (prototropik tautomerizm), oynak hidrojenin birden fazla farklı merkezde yer alabilmesiyle oluşur. Prototropik tautomerizm olarak bilinen bu olgunun doğal bir sonucu olarak da, farklı veya özdeş yapıda tautomerler ortaya çıkmaktadır.



Şekil 1.4. Prototropik tautomerizm türleri

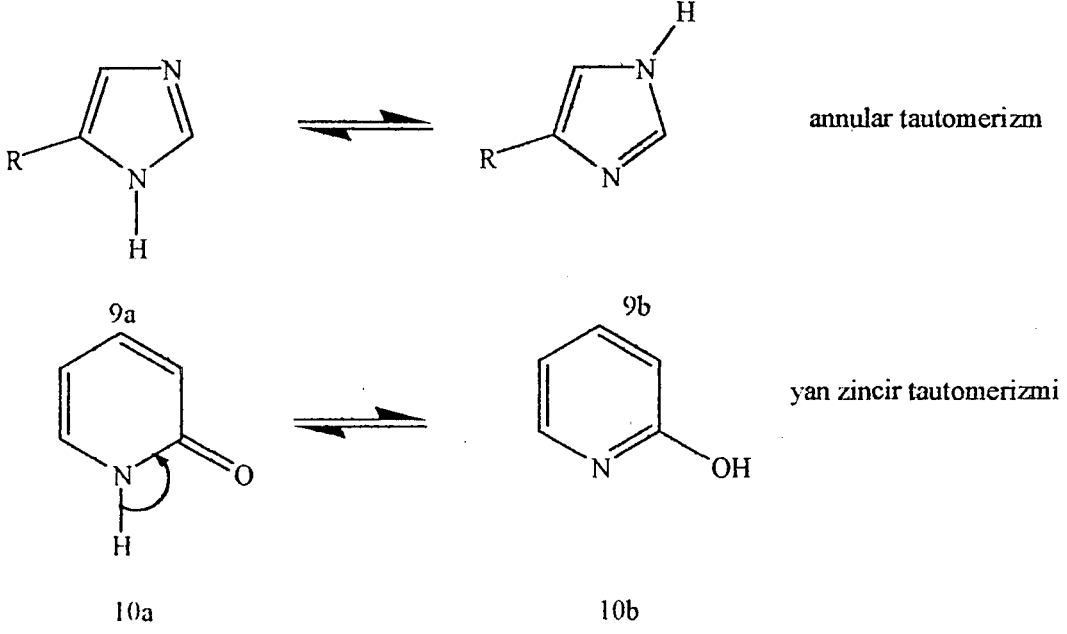
Proton dışındaki grupların yapıda farklı yerlerde olması ile oluşan tautomerlere aşağıdaki örnekler verilmiştir. Sübstitüe olmuş benzotriazollerin [6], 1-sübstitüe [6a] ve 2-sübstitüe [6b] formları arasında tautomerik bir denge vardır. (Katritzky, 1989) Diğer taraftan allil katyonunun yer değiştirmesi iyi bilinen bir anyonotropi [7] örneğidir. Şekil 1.5' de gösterilen [8a] ve [8b] bir halka-zincir tautomerizmidir. (Katritzky, 1989)



Şekil 1.5. Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri

1.1.2. Heteroaromatik bileşiklerde tautomerizm

Heteroaromatik bileşiklerde tautomerizm, annular ve yan zincir tautomerizmi olarak iki Şekilde incelenebilir. İlkinde, oynak hidrojen atomu halka atomları üzerinde yer değiştirir. Oysa ikincisinde yer değiştirme bir halka ve yan zincir atomları üzerinde meydana gelir. (Katritzky, 1989)

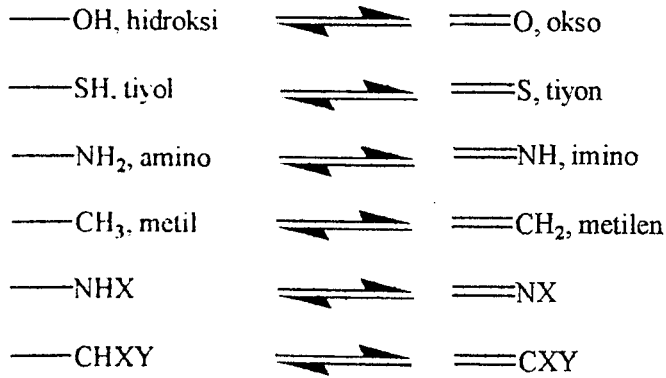


Şekil 1.6. Annular ve yan zincir tautomerizmi

Annular tautomerizmde oynak hidrojenin sadece halka üzerinde bir merkezden bir diğerine göçü söz konusu olduğundan protonun halka bünyesinde konumlanmasıyla kısıtlı özel bir durumdur. Beş üyeli heteroaromatik sistemlerde önemli olmasına rağmen, piridin ve diğer halkalı azinler için payı önemsizdir.

Yan zincir tautomerizmi için önemli olası tautomerik sübstitüentler Çizelge 1. 1.' de listelendi. (Katritzky, 1989)

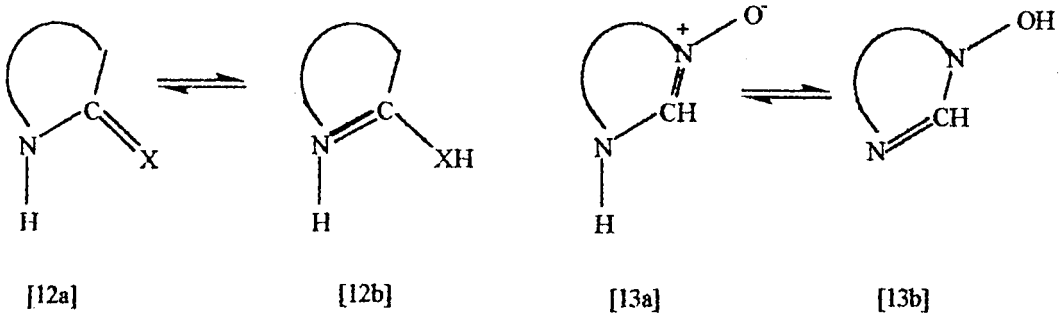
Çizelge 1.1. Olası Tautomerik Sübstitüentler



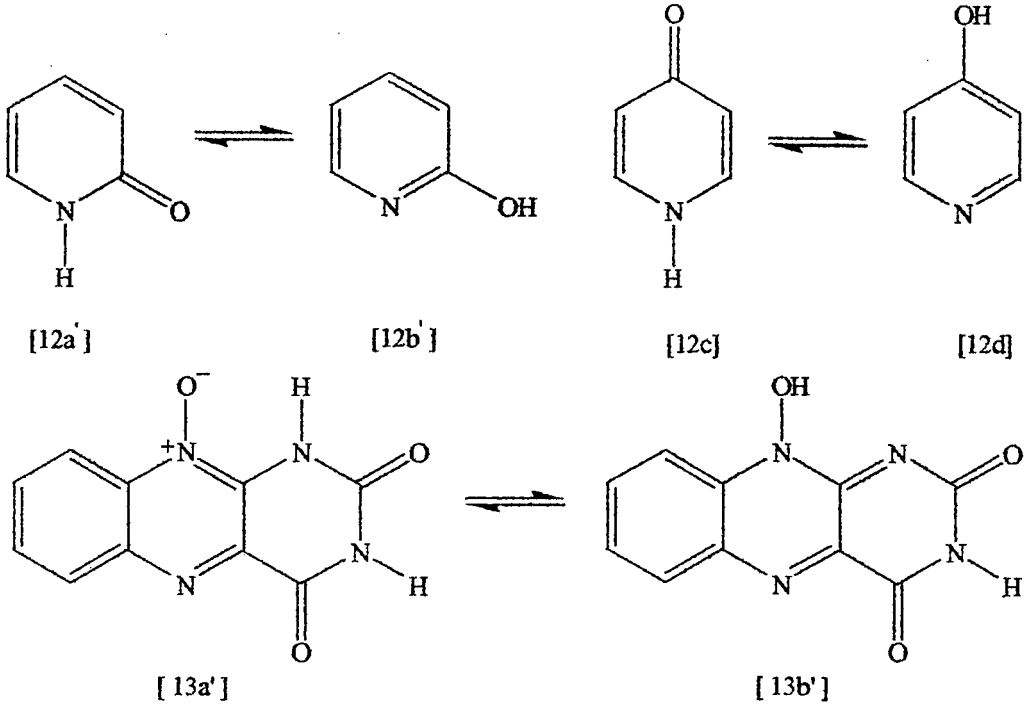
Annular ve yan zincir tautomerlerine aşağıdaki gibi özel örnekler verilebilir.

(Katritzky, 1989).

a) Halka Azotu İle Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki Prototropi

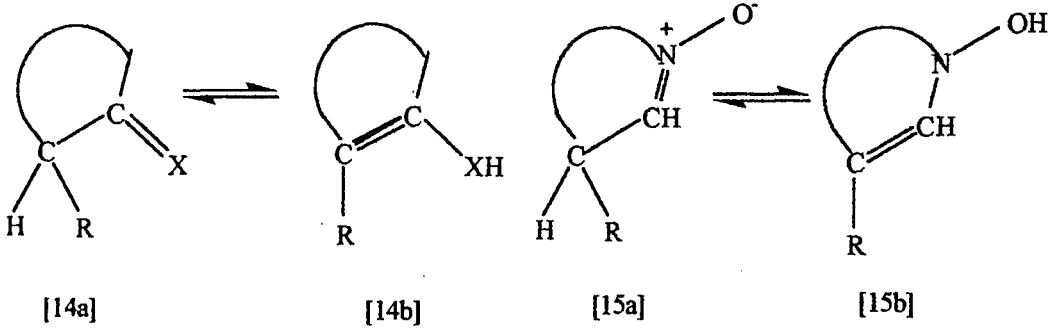


Yukarıda şematik olarak gösterilen tautomerizm türleri, aşağıda örnek moleküller üzerinde açıklanmıştır.

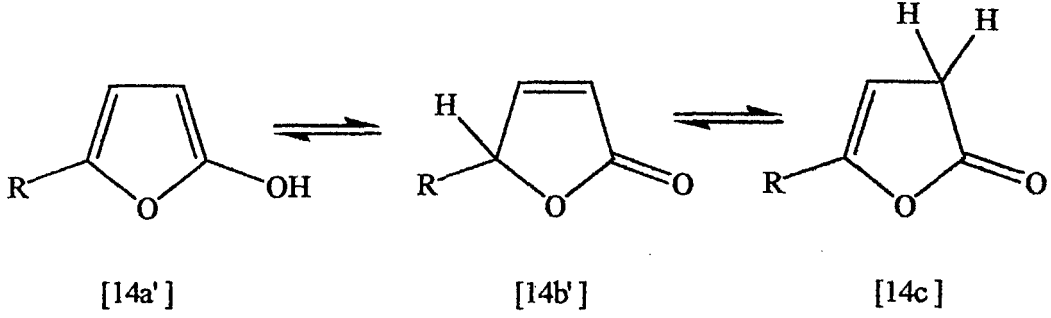


Şekil 1.7. 2-Hidroksi piridin, 4-hidroksi piridin ve alloksazin N-oksit' e ait prototropi

b) Halka Karbonu İle Halkaya Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki Prototropi

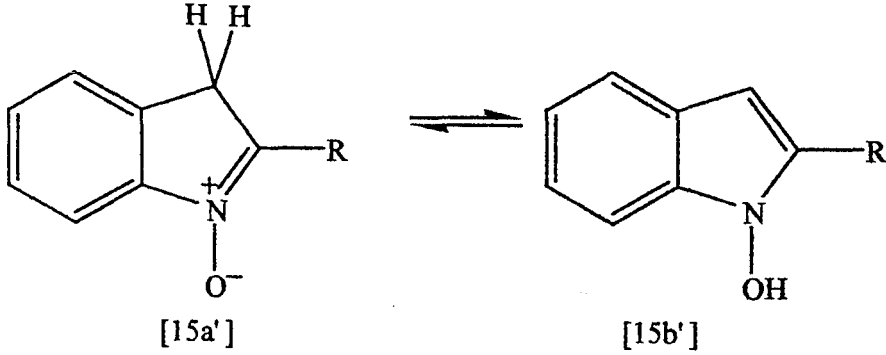


Bu prototropi için 2-hidroksi furanın [14a'] tautomerik dengeleri örnek olarak verilmiştir.



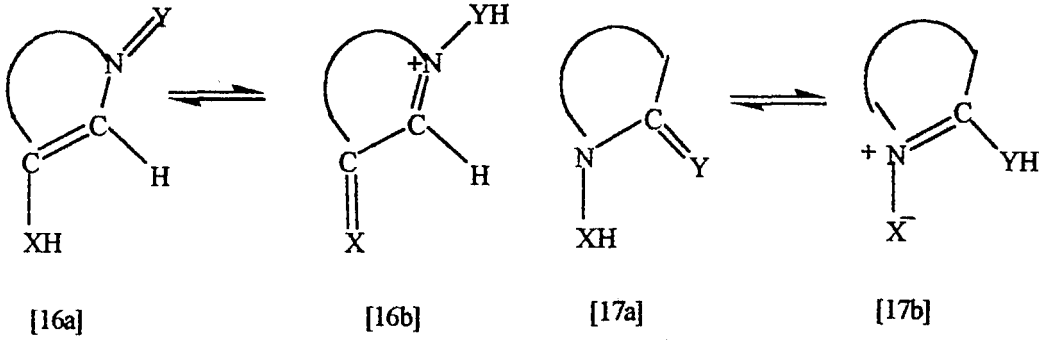
Şekil 1.8. 2-Hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi

Ayrıca 15a \rightleftharpoons 15b dengesiyle şematik olarak gösterilen prototropi için aşağıda N-hidroksi indollerin tautomerizmi örnek olarak verilmiştir.

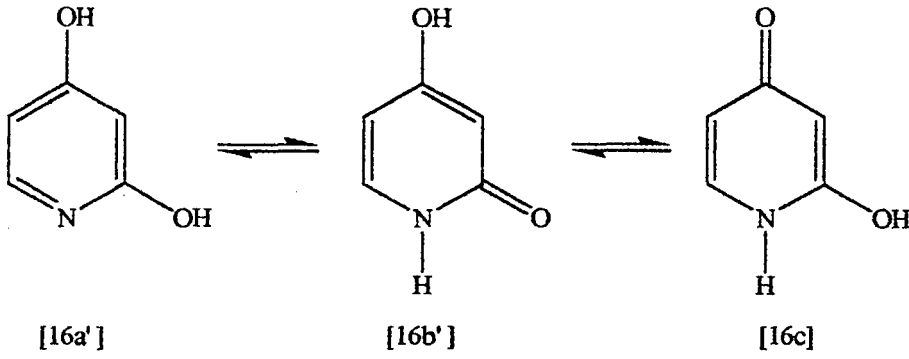


Şekil 1.9. N-Hidroksi indollerin tautomerleri arasındaki prototropi

c) Halkaya Doğrudan Bağlı İki Atom Arasındaki Prototropi

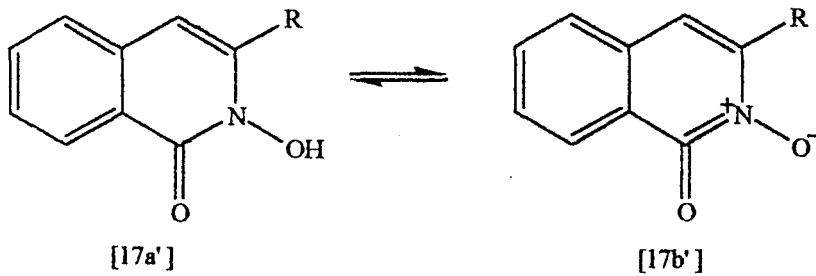


Birçok dihidroksi süstitüe heteroaromatik bileşik, yukarıda şematik olarak verilen prototropiye örnek olarak verilebilir. Bunlardan 2,4 dihidroksi piridin [16a'], yukarıda 16a' \rightleftharpoons 16b' olarak verilen prototropiye örnek verilebilir.



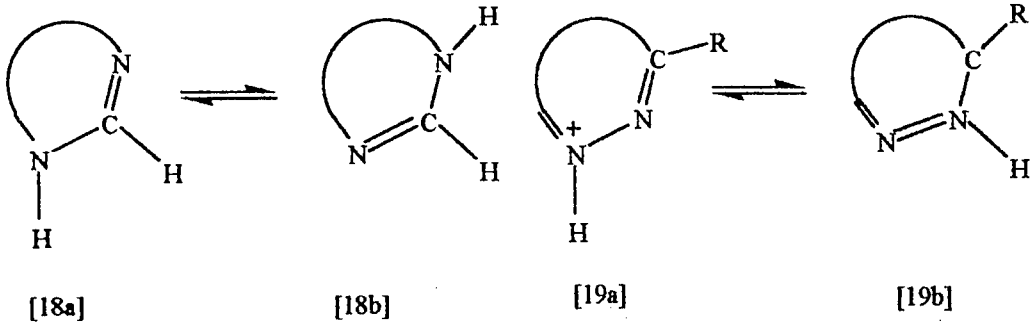
Şekil 1.10. 2,4- Hidroksi piridin tautomerleri arasındaki prototropi

Benzer şekilde yukarıda 17a' \rightleftharpoons 17b' olarak sembolize edilmiş prototropi için, 3-süstitüe-1- hidroksiizokuinolin-2-oksit' in tautomerizasyonu örnek olarak verilebilir.

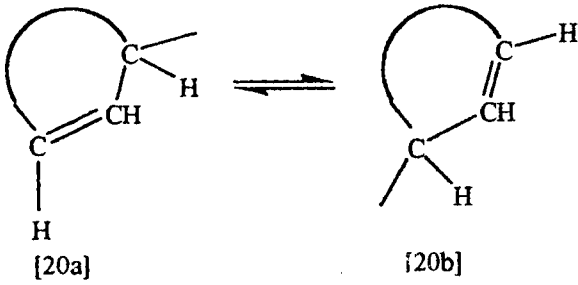


Şekil 1.11. 3-Süstitüe-1- hidroksiizokuinolin- 2- oksit' in tautomerleri arasındaki prototropi

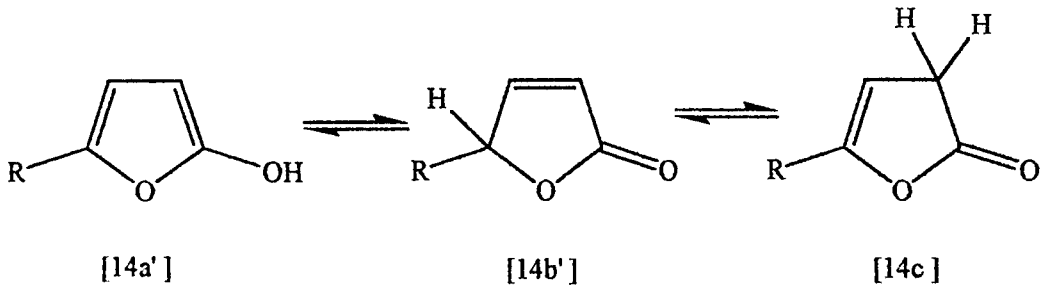
d) İki Halka Azotu Arasında Annular- Prototropi



e) İki Halka Karbonu Arasındaki Annular- Prototropi

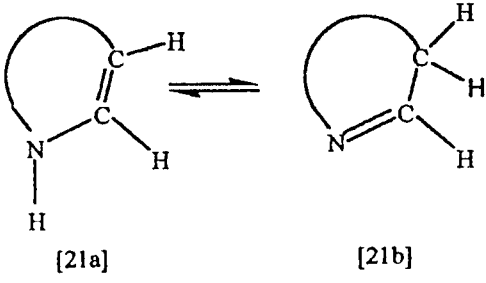


Bu tür prototropiye 2- hidroksi furanın iki okso formu arasındaki tautomerizm [14b] \rightleftharpoons [14c] örnek verilebilir.

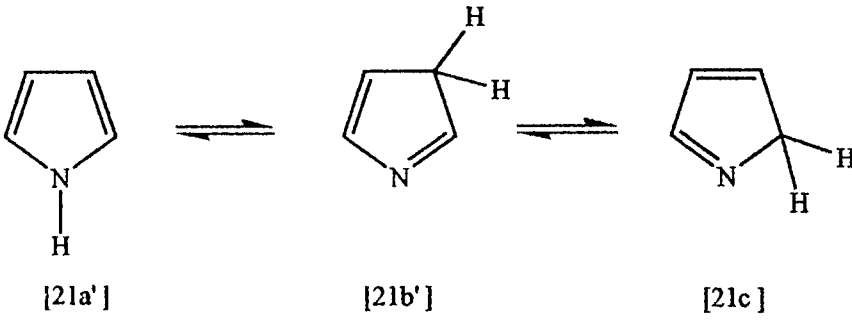


Şekil 1.12. 2-Hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi

f) Halka Karbonu ve Halka Azotu Arasındaki Prototropi



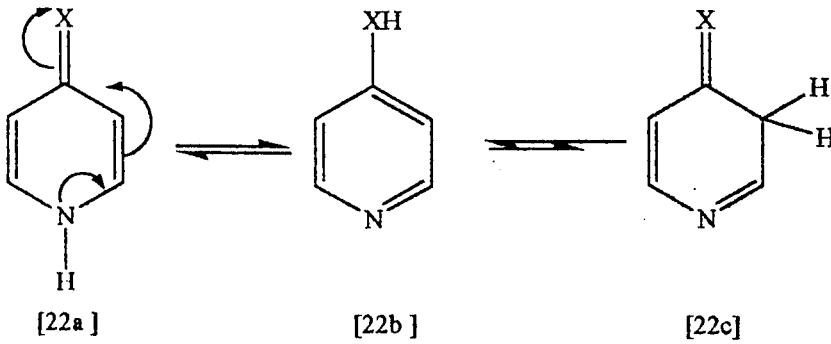
Bu türden prototropi için verilecek en bilinen örnek pirolün tautomerleri arasındaki prototropisidir.



Şekil 1.13. Pirolün tautomerleri arasındaki prototropi

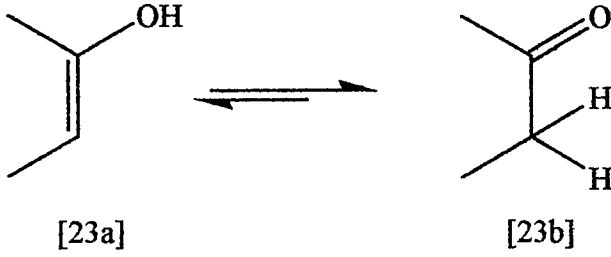
1.1.3. Altı Üyeli Halkaların Tautomerizmi

Süstitüe piridin ve azinlerde tautomerizm genellikle XH grubu protonunun halka azotuna transferi ile gerçekleşir. (Elguero, 1976) Bu nedenle [22a] \rightleftharpoons [22b] tautomerik dengesi önemli, [22b] \rightleftharpoons [22c] tautomerik dengesi önemsizdir.

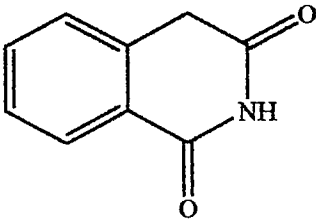


Şekil 1.14. Piridin türevlerindeki tautomerik denge

X= Oksijen atomu olduğu durumda, keto formları [22c] ve [23a] , enol formuna [23b] kıyasla yaklaşık sekiz kez daha kararlıdır. (Elguero, 1976)



[22c] nin [22b]' ye göre daha az kararlı olması rezonans enerji kaybından ileri gelir. Bu kayıp [22c]' deki konjugasyon $[C=N-C=C-C=X]$ ile karşılanmak eğilimindedir. [22a] \rightleftharpoons [22b] dengesinde ise [22b]'deki piridin rezonans enerji kaybı, [22a]'daki yay şeklinde oklarla gösterilen ve kazanılmış delokalizasyon enerjisini ifade eden olayla önlenmektedir. Daha da önemlisi piridonoid halka [22a] bir aromatik halkadır ve belirli rezonans enerjisi vardır. Böylece XH protonunun neden piridin ve azinlerde halka karbonuna değil de halka azotuna göç ettiği açıklanabilir. Ancak bazı durumlarda aromatik yapısı olmayan [22c] gibi yapılar kararlı hale gelebilir. Bu durumlar genellikle polisüstitüe türevlerde ortaya çıkar. Potansiyel tautomerik grup olan iki veya üç hidroksi grubu içeren moleküller bu tür davranışları yaygın olarak gösterirler. Örneğin homoftalimid diokso formunda [24] kararlıdır.

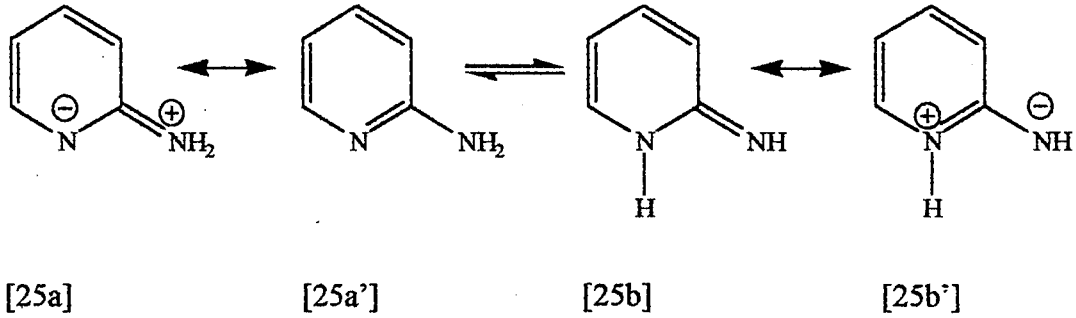


[24]

Şekil 1.15. Homoftalimid' in diokso formu

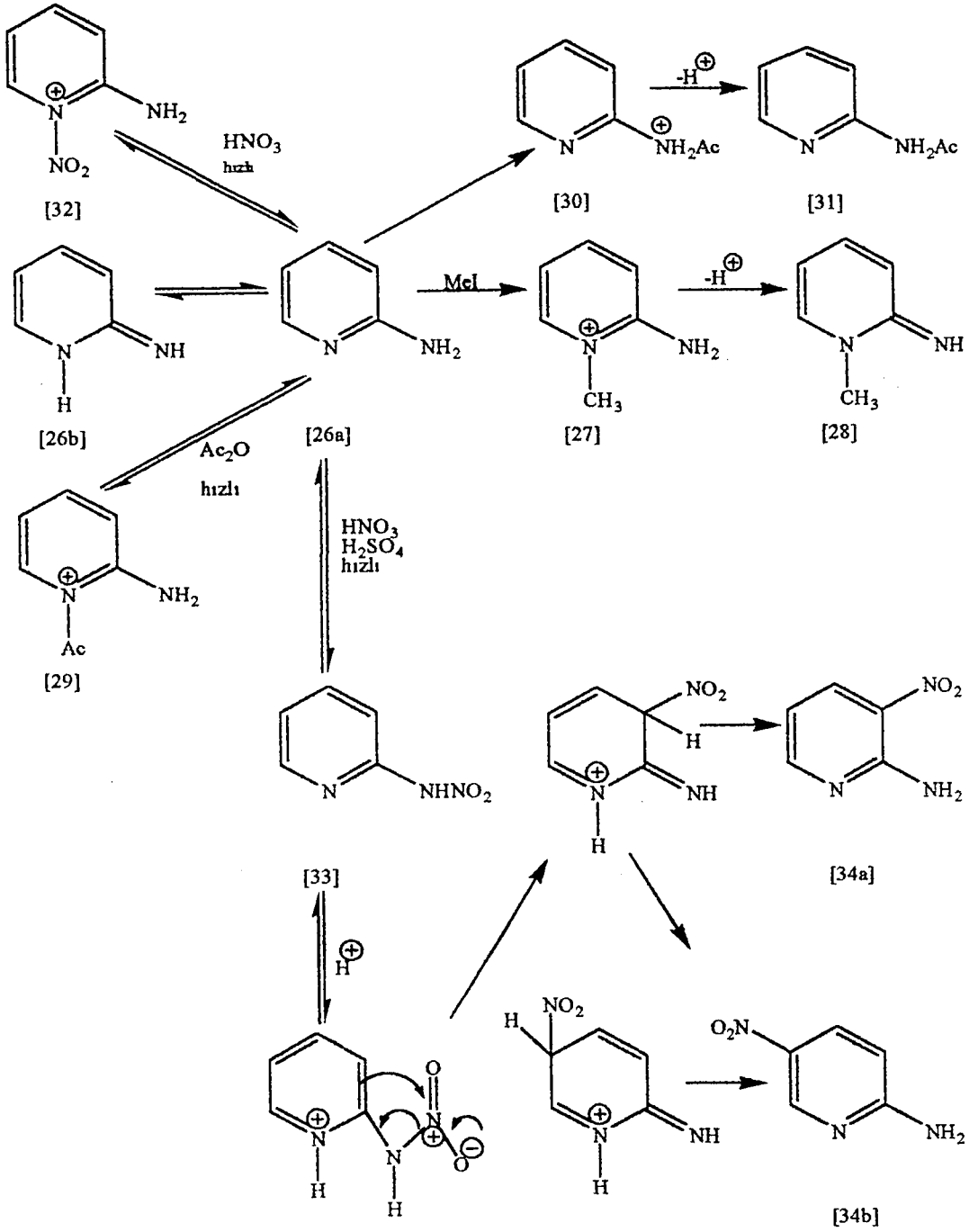
1.1.4. Heteroaromatik Tautomerizmin Kimyada Önemi

Heteroaromatik kimyada reaktivite ve reaksiyon mekanizmalarının yorumlanması bileşiklerin tautomer yapılarının bilinmesi ile mümkün olur. (Katritzky, 1989; Boulton, 1989, Katritzky, 1963)



Şekil 1.16. 2-Aminopiridin' in tautomerik rezonans formları

2-Aminopiridin' in amino formunda, elektrofiller halkadaki azot atomuna saldırırken, tautomerik imino formunda halka dışındaki azot atomuna saldırır. Tautomerik etkilerin önemini gösteren bir örnek, Şekil 17' de 2-aminopiridin'in reaktivitesi üzerinde gösterilmiştir. (Elguero, 1976) 2-aminopiridin genelde amino formundadır. Elektrofillerle reaksiyonunda, halka ve yan zincir azotunun her ikisiyle veya halka karbonlarıyla reaksiyon ürünleri verebilir. Örneğin, metil iyodür halka azotunun reaksiyon ürününü [28], asetik anhidrit ise yan zincir azotundan elektrofilik açilleme reaksiyonunu verir [31]. Ayrıca yeterince nitrik asit ve sülfürik asit karışımında ürün 5-nitro bileşiğidir [34b]. Ayrıca 2-amino formuna zwitter iyonik yapının mezomerik katkısı nedeniyle bütün reaktifler ilk önce halka azotuyla reaksiyona girer. Reaktifin metil iyodür olması durumunda reaksiyon geri dönüşümsüzdür ve bu ürünü belirler. (Elguero, 1976)



Şekil 1.17. 2-Aminopiridin'in reaktivitesine tautomerizmin etkisi

Asetik anhidrit ile annular azot atomunun reaksiyonu hızlı fakat geri dönüşümsüzdür [29]. Daha yavaş olan geri dönüşümsüz reaksiyon, yan zincir azot atomu üzerinden oluşur [31]. Nitrik asitin (nitronyum katyonu) reaktif olduğu konumda ise reaksiyon her iki azot atomu üzerinde gerçekleşir, geri dönüşümsüzdür ve kinetik olarak gerçekleşir. Fakat termodinamik olarak 2-amino

5-nitropiridin [34b] üzerinden yeniden düzenleme ile çok kararlı 2-amino 5-nitropiridin oluşur [34a]. (Katritzky, 1989)

1.2. Asitlik ve Bazlık

1.2.1. Asitlik ve bazlık tanımları

1.2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı

Arrhenius' un 1883'te önerdiği asit baz tanımı suyun iyonlaşma dengesine dayanır. Su,



dengesine göre iyonlaşmaktadır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

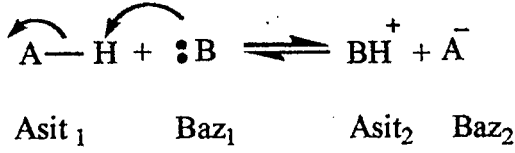
$$K_{\text{su}} = [\text{H}^+] [\text{OH}^-]$$

olarak gösterilmektedir. K_{su} 25 °C' de 1.01×10^{-14} ' tür. $[\text{H}^+] > [\text{OH}^-]$ olması halinde çözelti asidik, $[\text{H}^+] < [\text{OH}^-]$ halinde ise çözelti bazik, $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ ise çözelti nötrdür.

Arrhenius, sudaki çözeltilerinde H^+ iyonu oluşturabilen maddeleri asit, OH^- iyonu oluşturabilen maddeleri de baz olarak tanımlamıştır. Bu tanıma göre bir çok ametal oksit asit, bir çok metal oksit de baz olarak tanımlanabilmiştir. (Katritzky, 1989)

1.2.1.2. Brønsted- Lowry asit-baz tanımı

Arrhenius tanımının yetersiz olduğu anlaşılınca 1923 yılında Brønsted ve Lowry, ikinci asitlik ve baz tanımını geliştirmişlerdir. Asitlerin proton veren maddeler, bazların proton alan maddeler olduklarını söylemişlerdir. Bu tanıma göre nötrleşme bir asitten bir baza proton aktarımı ile gerçekleşir.



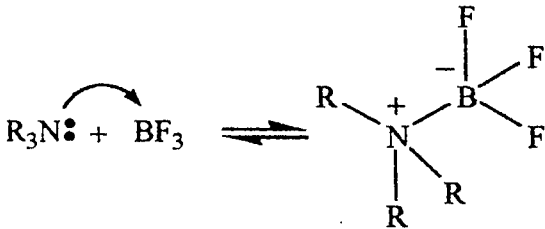
Tepkimede HA ve A⁻ arasındaki fark protonlanmış olma veya olmama halidir. Böylece oluşan HA ve A⁻ çiftine konjuge asit- baz çifti denir. Benzer şekilde B ve BH⁺ da konjuge asit- baz çiftidir.

Brønsted ve Lowry' nin asit-baz tanımı yalnızca sudaki çözeltiler için değil, proton içeren diğer çözücülerdeki veya gaz fazındaki tepkimeler için de geçerlidir. (Katritzky, 1989)

1.2.1.3. Lewis asit-baz tanımı

G.N. Lewis 1923 yılında asitleri elektron çifti alan, bazları elektron çifti veren maddeler olarak tanımlamıştır. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit-baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyumsuzluk vardır. Brønsted ve Lowry' e göre asitler artı yüklü tanecik (proton), veren maddeler olduğu halde, Lewis' e göre asitler eksi yüklü tanecikler (elektron çifti) alan maddeler olarak tanımlanmaktadır. (Katritzky, 1989)

Örnek olarak trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Şekil 1.18. Trialkilamin ve bor triflorür' ün asit-baz reaksiyonu

Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir elektron çifti vardır. Bor triflorür ise bir bor atomu oktetini tamamlayamamıştır ve bir elektron

çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti N-B kovalent bağının oluşmasında kullanılır. R_3N molekülünde azot atomu elektron verdiği için R_3N Lewis bazı, B atomu elektron aldığı için BF_3 Lewis asitidir. Elektron veren atomlara donör atom, elektron alan atomlara akseptör atom denir.

Lewis asitleri üç türde açıklanabilir:

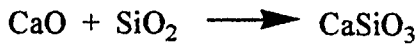
1. Elektron çifti aldıklarından bütün katyonlar,
2. Değerlik kabuğunda elektron eksikliği olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atom içeren bileşikler,
3. Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan CO_2 ve SO_3 gibi moleküller.

Lewis bazları da üç türde açıklanabilir.

1. Bütün anyonlar . Yük yoğunluğunun artması bazlığı artırır,
2. Su, alkol, eter gibi ortaklanmamış elektron çifti içeren moleküller,
3. Metal iyonları ile koordine kovalent bağ oluşturabilen alkan ve alkinler.

1.2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere 1939'da Lux tarafından önerilen tanım 1947' de Flood tarafından geliştirilmiştir. Bu tanıma göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir. Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir.



Baz Asit

Lux-Flood asidinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşik de olabilir. Aşağıdaki tepkimelerden birincisinde SO_3 bir oksit olduğu halde, $Na_2S_2O_7$ değildir.

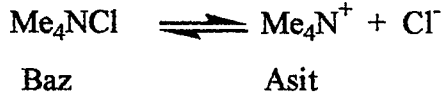


Baz Asit



Baz Asit

1952 ve 1960 yıllarında Gutmann ve arkadaşları, bazları klorür iyonu veren maddeler, asitleri de klorür iyonu alan maddeler olarak tanımlamışlardır. Aşağıdaki reaksiyonda Me_4NCl baz, Me_4N^+ asittir. (Tunalı ve Özkâr,1993)



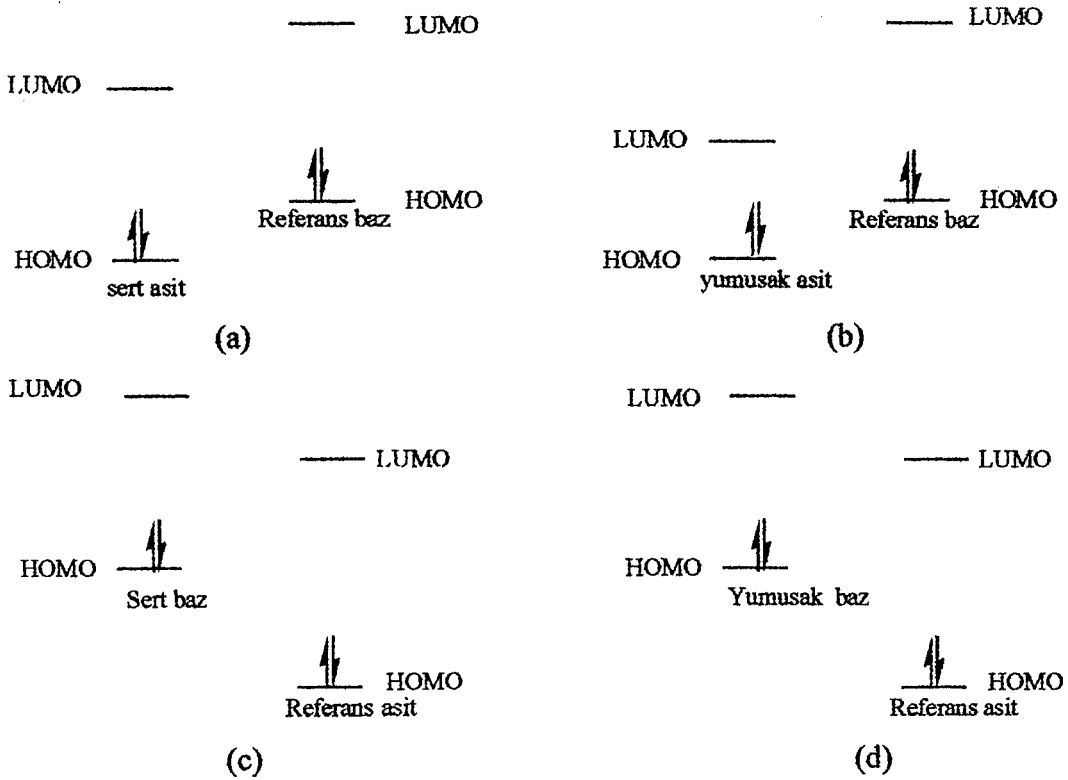
1.2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı

Rus bilgini Usanovich 1939 yılında, Lewis' in asit-baz tanımını redoks tepkimelerini de kapsayacak şekilde genişletmiştir. Usanovich'e göre asitler, kation veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, kation alan maddelerdir. Redoks tepkimelerindeki indirgen maddeler elektron vermeleri nedeniyle bazlara, yükseltgen maddeler de asitlere benzetilebilir.

1.2.1.6. Molekül orbitali kuramında asit-baz tanımı

Yapılan tüm tanımlarda artı veya eksi yüklü taneciklerin alınıp verilmesi esas alınmıştır. Artı yükün alınmasının elektron verilmesine, artı yükün verilmesinin elektron alınmasına karşı geldiği düşünülürse, asitler elektron alan, bazlar da elektron veren maddeler olarak tanımlanabilir. Moleküler orbital kuramına göre bir maddenin asit olarak davranabilmesi için aldığı elektronları koyabileceği düşük enerjili boş bir orbitale sahip olması gerekir. Yani LUMO' su düşük enerjili maddeler asit olarak davranırlar. (Tunalı ve Özkâr,1993)

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



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

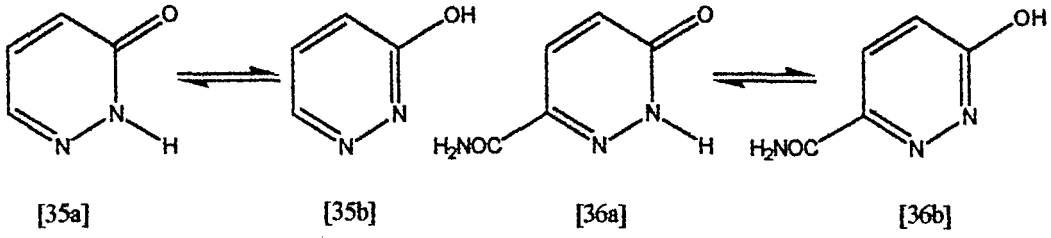
1.2.2. Piridazinonlarda asitlik sabitleri ölçümleri

Azinonlardaki tautomerik eşitlik oldukça komplekstir ve en az üç tautomerik formları vardır. Örneğin mono hidroksi diazinlerde hidroksi formu genellikle en kararsız olup, pK_a yöntemi model maddelerin ilk protonlanması için tautomerik denge sabiti (K_T) vermez. Bu nedenle teorik olarak incelenmesi uygun olacaktır. (Katritzky, Elguero, Marzin, Linda, 1976)

İkinci proton alma değerleri çift protonlanmış, dikasyon haline gelmiş molekül, üç tautomerik formunda daha kolaylıkla bulunabileceğinden güvenle kullanılabilir. (Katritzky, Elguero, Marzin, Linda, 1976)

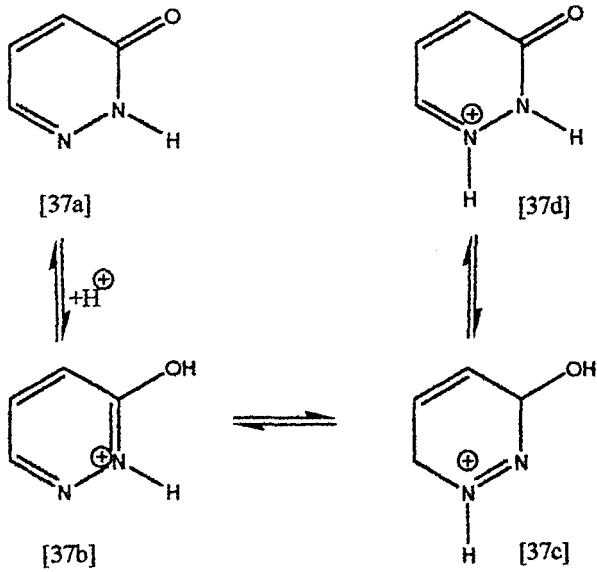
Çalışmaların çoğu okzo formunun daha baskın olduğu yönünde sonuçlar vermiştir. Genellikle çok oksijenli sistemlerde hidroksi formunun varlığı da tespit edilmiştir. (Katritzky, Elguero, Marzin, Linda, 1976)

Sulu ortamda okzo formunun baskınlığı pK_a yöntemiyle açıklanmış olup, model maddeleriyle yapılan UV, IR ve NMR karşılaştırılması ile aynı sonucu vermiştir. (Barlin ve Young, 1971)



Şekil 1.19. Piridazinonlarda tautomerik formlar.

X- ışınları kristalografisi [36a] yapısını önermiş olup, UV çalışmaları da 3-piridazinonun orto protonlanması yaparak katyon [37c]'yi verdiğini göstermektedir. (Cookson ve Cheeseman, 1972)



Şekil 1.20. 3- Piridazinon'un protonlanması

1.2.3. Asitlik ve bazlık ölçümlerinde kullanılan moleküler orbital hesaplamaları

1.2.3.1. Moleküler orbital hesaplama yöntemleri

Moleküler orbital hesaplama yöntemleri iki alanda incelenir. (Bingham, 1975) Moleküler mekanik ve Elektronik yapı kuramı içerisinde yarı deneysel (semi empirik) moleküler orbital yöntemleri ve ab-initio yöntemleri yer alır. Her ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir.

1.2.3.1.1. Moleküler mekanik

Moleküler mekanikte benzer moleküllerin özelliklerini ve yapısını tahmin etmek için klasik fiziğin kanunları kullanılır. Moleküler mekanik yöntemler bir çok bilgisayar programında mevcuttur. Örneğin HYPERCHEM, QUATA, SYBYL, ALCHEM, MACMIMIC, PC MODEL, CHEM 3D, MACROMODEL. Her biri kendine özgü güç alanıyla karakterize edilir. Bu güç alanı şunlardan oluşur:

- i) Molekülü meydana getiren atomların yerleşimi ile bu molekülün potansiyel enerjisinin nasıl değiştiğini tanımlayan eşitlikler verir.
- ii) Kendine özgü kimyasal şartlar içinde bir elementin karakteristik özelliğini tanımlar. Atom tiplerini, hibritleşmeye, yüke ve atomun bağlı olduğu diğer atomların tipine göre oluşturur.
- iii) Bir veya daha fazla parametre seti içerir. Bu parametreler bağ uzunluğunu, bağ açıları, enerji bileşenleri ile ilişkili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tayin eder.

Ayrıca moleküler mekanik binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemleri inceleme imkânı verir (Bingham, 1975).

1.2.3.1.2. Elektronik yapı yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunlarını kullanır. Kuantum mekaniği bir molekülün enerjisini ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerin Schrödinger eşitliğinin çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder.

$$H\psi = E\psi$$

Elektronik yapı yöntemleri bu eşitliği çeşitli matematiksel yaklaşımlar ile çözümlenmeye çalışır ve iki grupta incelenir:

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

a) Ab-initio yöntemler: Temel prensiplerden türetilmiş ve parametreler kullanılmadan yapılan hesaplama uygulamalarıdır. Teoride bir çok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller içerir. Hesaplamalar daha doğru ve komplikedir.

Teoride Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılmaktadır. Bu yaklaşımda atom çekirdeğinin sabit olduğu ancak elektronların çekirdek etrafında hareket ettiği göz önüne alınır. Bu durum ise elektronik dalga fonksiyonlarının nükleer hareketlerden etkilenmediği anlamındadır. Ab-initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır. Bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. Teoride bir tepkime sistemi tam olarak modellenebilir. Hesaplama süresi moleküler orbital yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur.

b) Yarı deneysel yöntemler: Bu yöntemler de kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler vardır. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların

şeklinde gösterilen yöntem ise en son geliştirilen yöntemlerdendir. Çok sayıda element için parametreleri optimize edebilen bir yaklaşımdır. MINDO/ 3, MNDO, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerindeki deneysel oluşum ısı (Heat of formation) ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25° C' de oluşturmak üzere optimize edilmiştir. Kesinlikle denge ve dengedeki geometrisini oluşturmak için değildir.

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

Çizelge 1.1. Semi empirik (yarı deneysel) hesaplamalarda kullanılan yöntemler.

1.2.3.2. Mopac7 paket programının özellikleri

MOPAC, James J.P. Stewart tarafından geliştirilen paket programlardandır. Daha sonra MOPAC6 ve MOPAC7 geliştirilmiştir. Bu programların hepsi benzer özelliklere sahiptir. MOPAC7 ise diğer üç paket programın önemli özelliklerini de bünyesinde toplamıştır.

MOPAC7, kimyasal yapıları ve tepkimeleri çalışmak için geliştirilmiş ve NDDO, MINDO/3, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. Bu programla moleküller, radikaller, iyonlar ve polimerler için oluşum ısısı gibi termodinamik özellikler, titreşim frekansı, kuvvet sabitleri, bağ dereceleri hesaplanabilir. Tepkimeler için geçiş hali yapıları ve bu yapılara ait özellikler bulunabilir. Sıvı faz hesaplamaları yapılabilir.

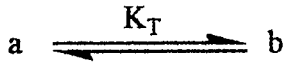
Yarı deneysel moleküler orbital hesaplamalarının en çok kullanılan fonksiyonu moleküler geometrileri optimize etmek ve bu optimize geometrilere karşı gelen ΔH_f (oluşum ısısı) gibi nicelikleri hesaplamaktır. Geometri enerji değişmeyinceye kadar değiştirilir. Bunun ölçüsü de gradient norm değerinin sıfır olması durumudur. Gradient norm, atomik konumların bir fonksiyonu olarak moleküler sistemin enerjisinin değişim hızıdır. Sıfır gradient değeri geometrinin minimum enerjide olduğunu gösterir. MOPAC7 programında önerilen gradient norm değeri 0,4 ve alt değerleridir. Program çalıştıktan sonra oluşum ısısı, iyonlaşma enerjisi, yük dağılımı ve dipol momentleri değerlerini vererek durur. (Bingham, Dewar ve Lo, 1975)

MOPAC7 programı ayrıca tepkime şeklinin nasıl olacağı, kuvvet sabitinin hesabı, geçiş hali optimizasyonu, yarı deneysel yöntemle titreşim frekansı bulunmasını ve tautomerik dengelere ilişkin enerjilerin hesaplanmasını mümkün kılar. (Bingham, Dewar ve Lo, 1975)

Yarı deneysel yöntemle yapılan tautomerik denge sabiti hesaplamaları son yıllarda çok fazla çalışılmaktadır. Bu yöntemin dezavantajı ise tautomerler arasındaki enerji farkının birkaç kkal/ mol mertebesinde çok küçük olmasına karşın, bu tautomerlerin hesaplanan enerjilerinin bir kaç yüz volt ($1 \text{ eV} = 23,063 \text{ kcal/ mol}$) mertebesinde olmasıdır. Tautomerik denge sabitinin güvenilir bir şekilde saptanabilmesinin, bütünüyle tautomerler arasındaki bu enerji farkına dayandığı düşünülürse söz konusu dezavantajın önemi artar. (Bingham, Dewar ve Lo, 1975)

Fakat yarı deneysel yöntemle yapılan tautomerik denge sabitinin hesaplanması yönünde yapılan son dönem çalışmalarında; yarı deneysel yöntemle bulunan tautomerik denge sabiti ile, deneysel olarak asitlik sabitinin karşılaştırılması yöntemiyle ilgili olarak önemli gelişmeler elde edilmiştir. (Bingham, Dewar ve Lo, 1975)

1.2.3.3. Bileşiklerin tautomerik dengelerine ilişkin denge sabitlerinin ve mol kesirlerinin bulunması.



Yukarıdaki dengeye göre;

$$K_T = \frac{N_b}{N_a} \quad \text{ve} \quad N_a + N_b = 1$$

$$N_b = N_a \cdot K_T \quad N_a + N_a \cdot K_T = 1$$

$$N_a (1 + K_T) = 1$$

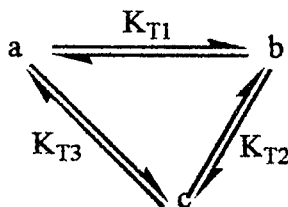
$$N_a = 1 / (1 + K_T)$$

K_T : denge sabiti.

N_a, N_b : bileşenlerin mol kesirleri.

Bu denklemler düzenlendiğinde ikili bir sistem için her bir bileşenin mol kesri bulunabilir.

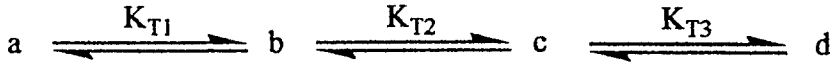
$$N_a = \frac{1}{1 + K_T} \quad N_b = \frac{K_T}{1 + K_T}$$



Yukarıda verilen üçlü bir sistem için yine her bir denge sabiti ve herbir bileşenin mol kesri aşağıdaki gibi bulunabilir.

$$K_{T1} = \frac{N_b}{N_a} \quad K_{T2} = \frac{N_c}{N_b} \quad K_{T3} = \frac{N_c}{N_a} \quad \text{ve} \quad N_a + N_b + N_c = 1 \text{ ise}$$

$$N_a = \frac{1}{1 + K_{T1} + K_{T3}} \quad N_b = \frac{K_{T2}}{1 + K_{T1} + K_{T3}} \quad N_c = \frac{K_{T3}}{1 + K_{T1} + K_{T3}} \quad \text{olur.}$$



Aynı şekilde dörtlü bir sistem içinde hesaplamalar yapılabilir.

$$K_{T1} = \frac{N_b}{N_a} \quad K_{T2} = \frac{N_c}{N_b} \quad K_{T3} = \frac{N_d}{N_c} \quad \text{ve} \quad N_a + N_b + N_c + N_d = 1 \text{ ise}$$

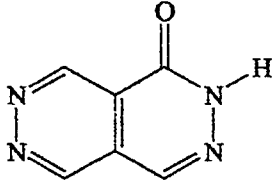
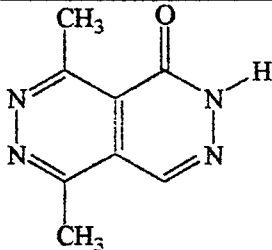
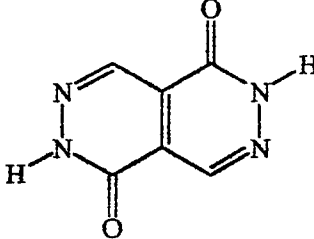
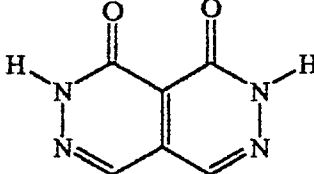
$$N_a = \frac{1}{1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}} \quad N_b = \frac{K_{T1}}{1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}}$$

$$N_c = \frac{K_{T1}K_{T2}}{1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}} \quad N_d = \frac{K_{T1}K_{T2}K_{T3}}{1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}}$$

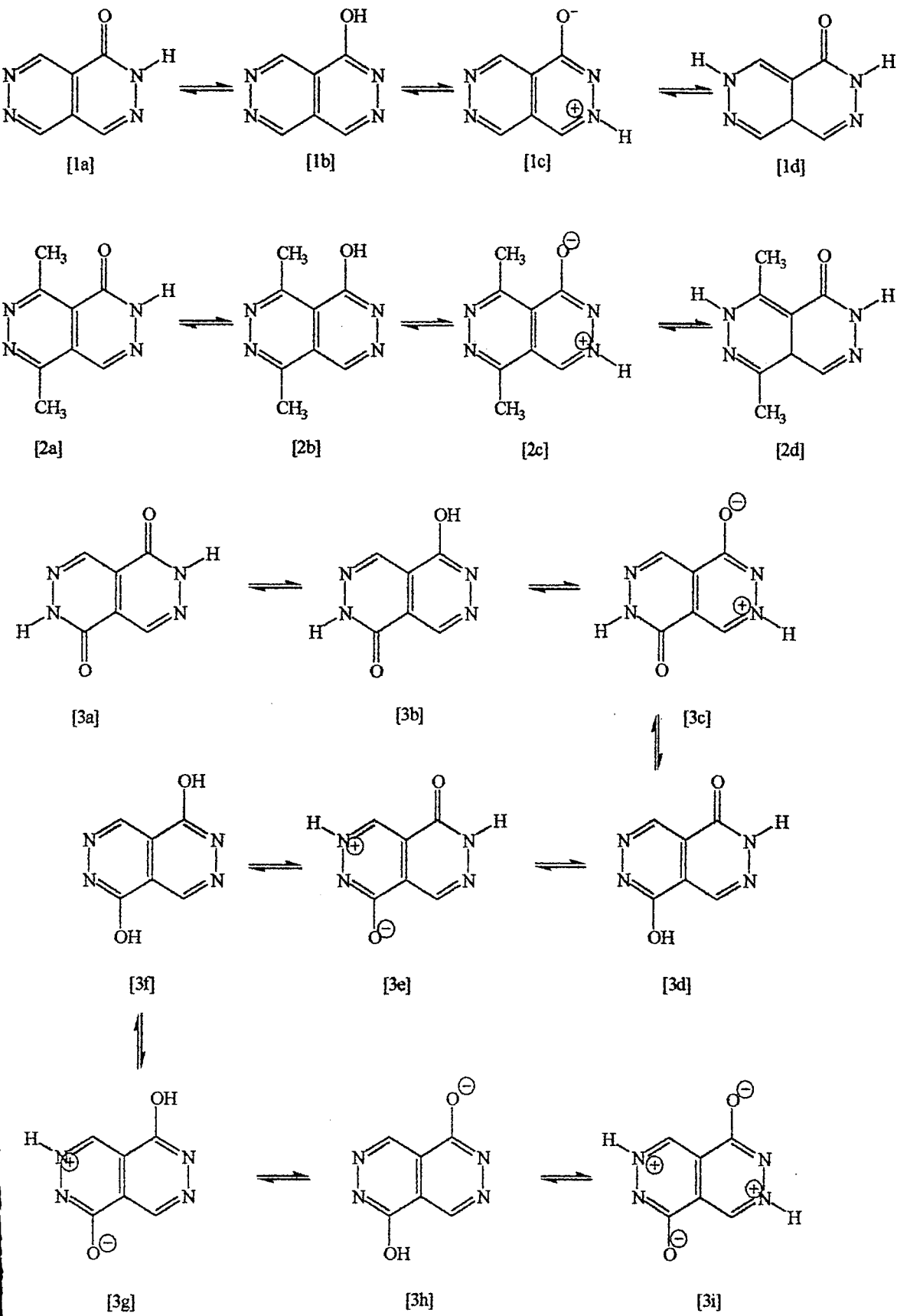
$$K_T = e^{-\Delta G/RT} \quad , R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal/molK} \quad , T = 298 \text{ K}$$

2. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI

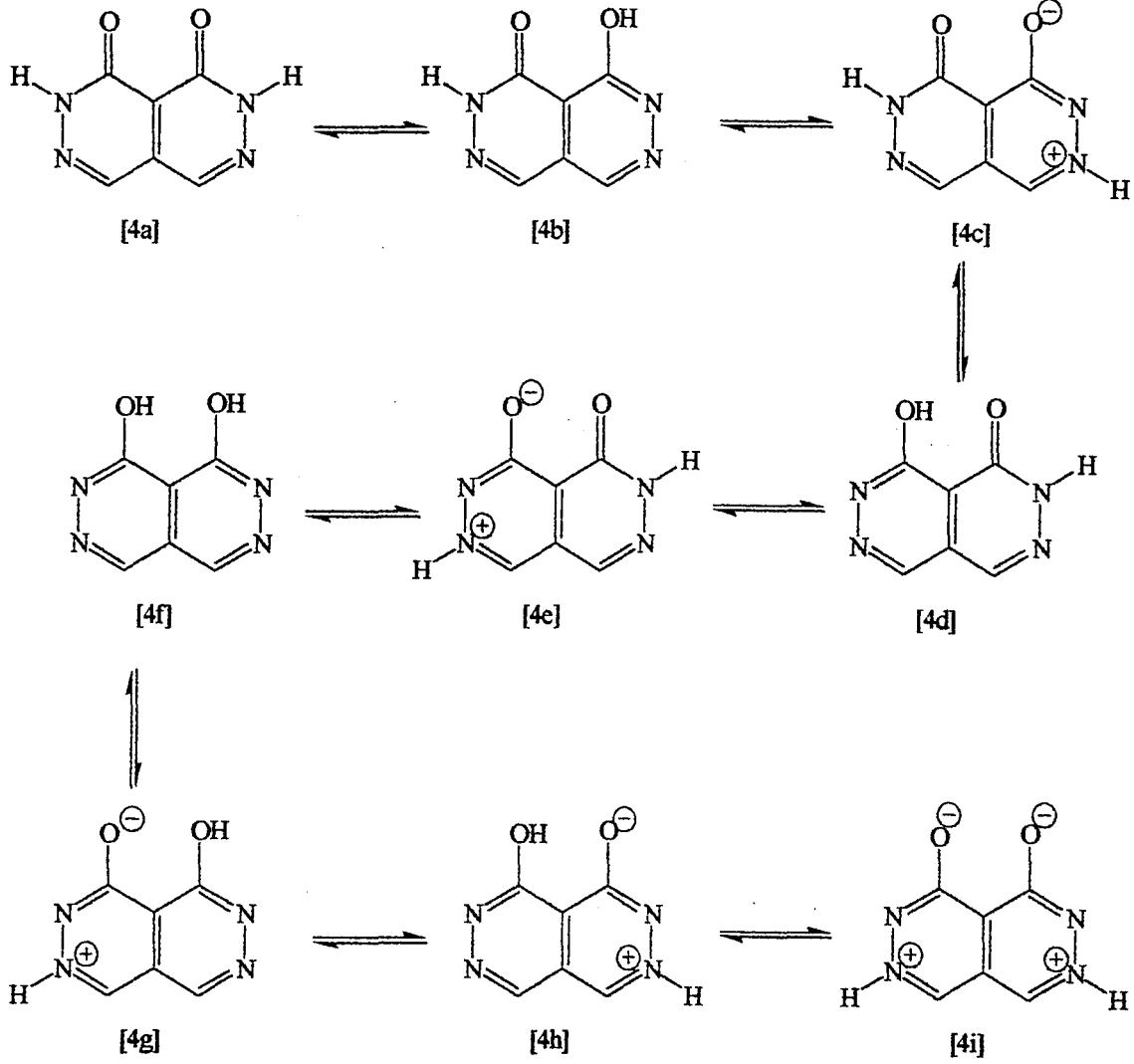
2.1 Bilgisayar Hesaplamalarında Çalışılan Moleküller

BİLEŞİK NO	BİLEŞİK	BİLEŞİĞİN ADI
1		2-hidropiridazino [4,5- d]piridazin-1-on
2		5,8-dimetil-2-hidropiridazino [4,5- d]piridazin-1-on
3		2,6- dihidropiridazino [4,5- d]piridazin-1,5-dion
4		2,6-dihidropiridazino [4,5- d]piridazin-1,8-dion

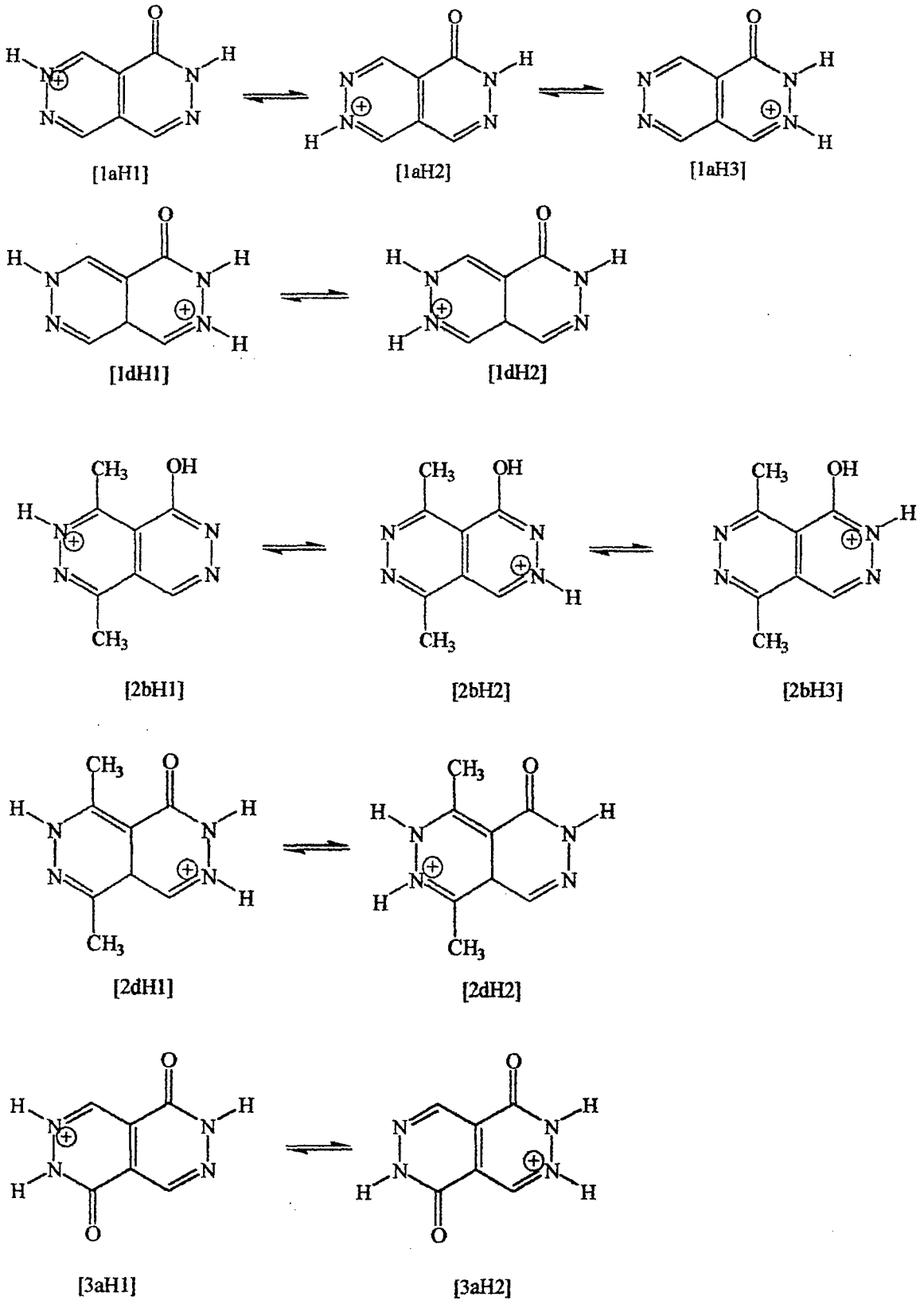
Çizelge 2.1. Çalışmada kullanılan bileşikler



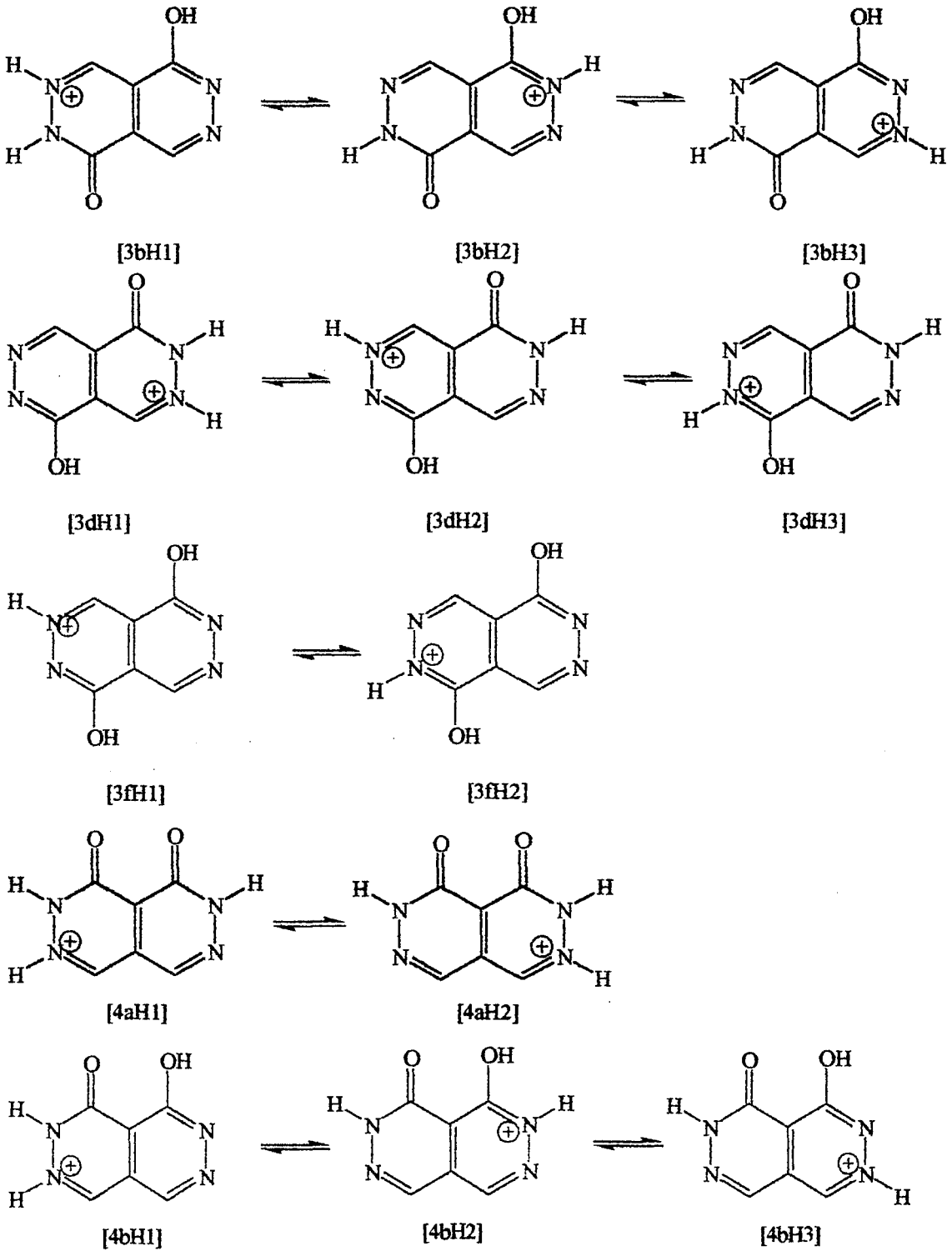
Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomerleri



Şekil 2.1. (Devamı) Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomerleri



Şekil 2.2. Çalışmada kullanılan bileşiklerin protonlanmış hallerinin olası tautomerleri



Şekil 2.2. (Devamı) Çalışmada kullanılan bileşiklerin protonlanmış hallerinin olası tautomerleri

2.2. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucu Elde Edilen Veriler

Bilgisayar hesaplamalarında CS ChemOffice paket programı kullanıldı. (ChemOffice, 1997) Bu program içerisinde yer alan programlardan, CS ChemDraw pro programı kullanılarak bileşiklere ait tüm çizimler yapıldı. Bu çizimler sırasıyla CS Chem3D pro programına aktararak hesaplamada kullanılarak veriler elde edildi. Elde edilen bu veriler CS Mopac pro programına aktararak hesaplama işlemi tamamlandı. Çalışmalar esnasında Mopac'taki AM1 hesaplama yöntemi ile hesaplamalar sulu fazda ($\epsilon = 78.4$) ve $T = 298 \text{ K}$ 'de yapıldı. Hesaplama sonuçlarından ΔH_f (oluşum ısı) ve ΔS (entropi) değerleri okunarak nötr bileşikler için Çizelge 2.2'de, protonlanmış bileşikler için Çizelge 2.3'de verildi.

Çizelge 2.2. Nötr piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T = 298 \text{ K}$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔH_f (oluşum ısı) ve ΔS (entropi) değerleri

Bileşik	ΔH_f	ΔS	Bileşik	ΔH_f	ΔS
1a	42,18	85,30	3f	2,02	87,37
1b	44,12	85,44	3g	8,81	86,69
1c	52,84	85,02	3h	41,50	87,15
1d	37,01	85,64	3i	18,44	84,70
2a	31,91	95,25	4a	-1,50	85,05
2b	27,61	96,56	4b	-1,11	86,88
2c	43,40	92,95	4c	-1,11	86,88
2d	27,63	99,41	4d	-1,19	86,83
3a	-1,37	84,95	4e	9,38	86,21
3b	-1,66	86,99	4f	1,26	91,34
3c	8,51	86,27	4g	9,97	86,71
3e	8,52	86,31	4h	9,13	87,30
3f	2,02	87,37	4i	20,42	84,92

Çizelge 2.3. Protonlanmış piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide

($\epsilon = 78.4$, $T = 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔH_f (oluşum ısısı) ve ΔS (entropi) değerleri

Bileşik	ΔH_f	ΔS	Bileşik	ΔH_f	ΔS
1aH1	157,33	85,62	3bH2	126,67	87,56
1aH2	158,08	85,60	3bH3	116,80	87,44
1aH3	162,23	86,71	3dH1	118,28	88,20
1dH1	151,99	83,96	3dH2	118,07	87,65
1dH2	151,67	85,25	3dH3	116,79	87,40
2bH1	148,65	96,79	3fH1	118,98	87,74
2bH2	153,20	95,14	3fH2	117,19	88,31
2bH3	149,70	93,96	4aH1	119,89	87,71
2dH1	143,40	100,53	4aH2	119,89	87,88
2dH2	143,12	97,43	4bH1	119,29	88,53
3aH1	118,97	87,64	4bH2	114,25	87,17
3aH2	118,91	87,82	4bH3	116,46	87,14
3bH1	118,41	88,44			

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bilgisayar hesaplama yöntemleri ile bir bileşiğin olası tautomerlerini bilgisayar ortamında şekillendirmek, her birinin standart serbest enerjisini, mol kesrini hesaplamak mümkündür. Böylece en düşük enerjili ve dolayısıyla en kararlı tautomerleri bulmak ve bunları kullanarak asitlik sabitini hesaplamak mümkündür.

Bu çalışmada bilgisayar hesaplamaları için öncelikle her bileşiğin olası tautomerleri belirlenmiş ve bunlardan kararlılığı az olanlar yani standart serbest enerjisi diğer tautomerlere oranla yüksek olanlar elenmiştir. (bkz. Çizelge 2.2)

Bilgisayar hesaplamalarında aşağıda verilen genel formüller kullanılmıştır.

1. Genel:

$$\text{Asitlik} \quad : \quad \delta\Delta G^0_{BH^+} = (\Delta G^0_B + \Delta G^0_{AH^+}) - (\Delta G^0_{BH^+} + \Delta G^0_A)$$

$$\text{Bazlık} \quad : \quad \delta\Delta G^0_B = (\Delta G^0_{BH^+} + \Delta G^0_A) - (\Delta G^0_B + \Delta G^0_{AH^+})$$

$$\delta\Delta G^0_B = -\delta\Delta G^0_{BH^+}$$

$$\text{Proton afinitesi: } PA_B = (\Delta H^0_B + \Delta H^0_{AH^+}) - (\Delta H^0_{BH^+} + \Delta H^0_A)$$

$$PA_B = -\delta\Delta H^0_B = \delta\Delta H^0_{BH^+}$$

$$\delta\Delta S^0_{BH^+} = (\Delta S^0_B + \Delta S^0_{AH^+}) - (\Delta S^0_{BH^+} + \Delta S^0_A)$$

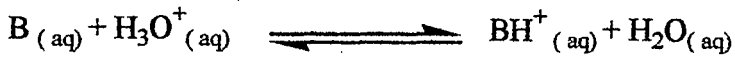
$$pK_{aBH^+} = \delta\Delta G^0_{BH^+} / 2,303RT, \quad pK_{aB} = \delta\Delta G^0_B / 2,303RT$$

$$\delta\Delta G^0_{BH^+} = \delta\Delta H^0_{BH^+} - T\delta\Delta S^0_{BH^+}, \quad \delta\Delta G^0_{BH^+} = PA_{BH^+} - T\delta\Delta S^0_{BH^+}$$

Relatif bazlık : $\delta\Delta G = \Delta G^0_A - \Delta G^0_B$
 $\delta\Delta H = PA_B - PA_A$

Relatif asitlik : $\delta\Delta G = \Delta G^0_{AH^+} - \Delta G^0_{BH^+}$

2. Sulu Faz:



Asitlik : $\delta\Delta G^0_{BH^+} = (\Delta G^0_B + \Delta G^0_{H_3O^+}) - (\Delta G^0_{BH^+} + \Delta G^0_{H_2O})$

Bazlık : $\delta\Delta G^0_B = (\Delta G^0_{BH^+} + \Delta G^0_{H_2O}) - (\Delta G^0_B + \Delta G^0_{H_3O^+})$

$$\delta\Delta G^0_B = -\delta\Delta G^0_{BH^+}$$

Proton afinitesi: $PA_B = (\Delta H^0_B + \Delta H^0_{H_3O^+}) - (\Delta H^0_{BH^+} + \Delta H^0_{H_2O})$

$$PA_B = -\delta\Delta H^0_B = \delta\Delta H^0_{BH^+}$$

$$\delta\Delta S^0_{BH^+} = (\Delta S^0_B + \Delta S^0_{H_3O^+}) - (\Delta S^0_{BH^+} + \Delta S^0_{H_2O})$$

$$pK_{aBH^+} = \delta\Delta G^0_{BH^+} / 2,303RT \quad pK_{aB} = \delta\Delta G^0_B / 2,303RT$$

$$\delta\Delta G^0_{BH^+} = \delta\Delta H^0_{BH^+} - T\delta\Delta S^0_{BH^+} \quad \delta\Delta G^0_{BH^+} = PA_{BH^+} - T\delta\Delta S^0_{BH^+}$$

Relatif bazlık : $\delta\Delta G = \Delta G^0_{H_2O} - \Delta G^0_B$

$$\delta\Delta H = PA_B - PA_{H_2O}$$

Relatif asitlik : $\delta\Delta G = \Delta G^0_{AH^+} - \Delta G^0_{BH^+}$

3. Gaz Fazı:



Asitlik : $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0)$

Bazlık : $\delta\Delta G_B^0 = (\Delta G_{BH^+}^0) - (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H^+}^0)$

$$\delta\Delta G_B^0 = -\delta\Delta G_{BH^+}^0$$

Proton afinitesi: $PA_B = (\Delta H_B^0 + \Delta H_{H^+}^0) - (\Delta H_{BH^+}^0)$

$$PA_B = -\delta\Delta H_B^0 = \delta\Delta H_{BH^+}^0$$

3.1. Temel Haldeki Moleküllerin AM1 Yöntemi İle Enerji Hesaplamaları

Tautomerler için ΔG değerlerinin hesaplanmasında Eşitlik (1) kullanıldı.

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

Eşitlik (1) kullanılarak Ia tautomeri için ΔG değerleri aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$\Delta H_f = 42,18 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta S = 85,30 \text{ cal/mol}^{-1} \cdot K^{-1} = 0,08 \text{ kcal/mol}^{-1} \cdot K^{-1}$$

$$T = 298K$$

Eşitlik (1)'den

$$\Delta G = 42,18 - 298 \cdot 0,08 = 16,76 \text{ kcal/mol}$$

bulundu. Bulunan ΔG değerleri Çizelge 3.1'de verildi.

Tautomerik denge sabitlerinin hesaplanmasında ise Eşitlik (2) kullanıldı.

$$K_{T1} = e^{-\Delta G/RT} \quad (2)$$

1a-1b dengesi için Eşitlik (2)'den $K_{T1} = 0,04$ olarak bulundu.

1b-1c dengesi için Eşitlik (2)'den $K_{T2} = 3,28 \cdot 10^{-7}$ olarak bulundu.

1c-1d dengesi için Eşitlik (2)'den $K_{T3} = 5,53 \cdot 10^{11}$ olarak bulundu.

Mol kesirleri ;

Eğer $a \rightleftharpoons b$ ise;

$$N_a = 1 / [1 + K_T], N_b = K_T / [1 + K_T] \quad (3)$$

Eğer $a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c$ ise;

$$N_a = 1 / [1 + K_{T1} + K_{T3}], N_b = K_{T1} / [1 + K_{T1} + K_{T3}], \quad (4)$$

$$N_c = K_{T3} / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$$

Eğer $a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c \rightleftharpoons d$ ise

$$N_a = 1 / A, N_b = K_{T1} / A, N_c = K_{T1}K_{T2} / A,$$

$$N_d = K_{T1}K_{T2}K_{T3} / A \quad A = 1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3} \quad (5)$$

eşitliklerinden hesaplandı.

1a, 1b, 1c ve 1d tautomerleri için mol kesirleri Eşitlik (4)'den:

$$A = 1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}$$

$$= 1 + 0,04 + 0,04 \cdot 3,28 \cdot 10^{-7} + 0,04 \cdot 3,28 \cdot 10^{-7} \cdot 5,53 \cdot 10^{11}$$

$$= 7256,4$$

$$N_a = 1 / 7256,4 = 0,01$$

$$N_b = 0,04 / 7256,4 \cong 0,00$$

$$N_c = 0,04 \cdot 3,28 \cdot 10^{-7} / 7256,4 \cong 0,00$$

$$N_d = 0,04 \cdot 3,28 \cdot 10^{-7} \cdot 5,53 \cdot 10^{11} / 7256,4 = 0,99$$

Hesaplanan sonuçlar Çizelge 3.1.' de verildi.

Çizelge 3.1. Nötr piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T = 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔG (Gibbs serbest enerjisi) ve mol fraksiyon değerleri

Bileşik	ΔH_f^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d
1a	42,18	85,30	16,76	0,01
1b	44,12	85,44	18,66	0,00
1c	52,84	85,02	27,50	0,00
1d	37,01	85,64	11,49	0,99
2a	31,91	95,25	3,52	0,00
2b	27,61	96,56	-1,17	0,20
2c	43,40	92,95	15,70	0,00
2d	27,63	99,41	-1,99	0,80
3a	-1,37	84,95	-26,69	0,14
3b	-1,66	86,99	-27,58	0,63
3c	8,51	86,27	-17,20	0,00
3d	0,39	88,38	-25,95	0,18
3e	8,52	86,31	-17,20	0,00
3f	2,02	87,37	-24,02	0,05
3g	8,81	86,69	-17,02	0,00
3h	41,50	87,15	15,53	0,00
3i	18,44	84,70	-6,80	0,00
4a	-1,50	85,05	-26,85	0,44
4b	-1,11	86,88	-26,99	0,56
4c	-1,11	86,88	-26,99	0,00
4d	-1,19	86,83	-27,06	0,00
4e	9,38	86,21	-16,32	0,00

Çizelge 3.1. (Devamı)

Bileşik	ΔH_f^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d
4f	1,26	91,34	-25,96	0,00
4g	9,97	86,71	-15,87	0,00
4h	9,13	87,30	-16,89	0,00
4i	20,42	84,92	-4,89	0,00

^a ΔH oluşum ısısı (kcal/ mol), ^b ΔS entropi (cal mol⁻¹ K⁻¹)

^c $\Delta G = \Delta H_f - T\Delta S$ (kcal/ mol), ^dTautomerlerin mol fraksiyonları

Çizelge 2.1' de belirtilen bileşik için dört tautomerik form vardır. Bunlar 1a, 1b, 1c ve 1d olarak adlandırılmıştır. Daha önce belirtilen Eşitlik (1)'den yararlanılarak sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25⁰C' de (298 K) bu tautomerlerin ΔG (kcal/ mol) değerleri Eşitlik (1)'den;

1a için 16,76

1b için 18,66

1c için 27,50

1d için 11,49

olarak bulundu. (bkz. Çizelge 3.1.) 1d en kararlı ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomerdir.

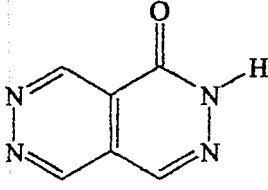
Tautomerlerin mol kesirleri Eşitlik (4)'den:

1a için 0,01

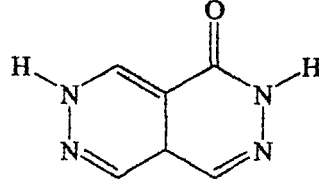
1b ve 1c için 0,00

1d için 0,99

olarak bulundu.



[1a]



[1d]

ΔG	:	16,76	11,49
Mol kesirleri	:	0,01	0,99

Bu sonuçlar bize bileşik 1'in en çok 1d formunda olduğunu, 1a formunda çok az bulunduğunu, 1b ve 1c formunda ise hiç bulunmadığını gösterir. Böylece bileşik 1'e ait dört tautomer iki tautomere indirgenmiş olur.

Bileşik 2 için de dört tautomerik form vardır. Bunlar 2a, 2b, 2c ve 2d formlarıdır. Sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) bu tautomerlerin $\Delta G(\text{kcal/ mol})$ değerleri Eşitlik (1)'den;

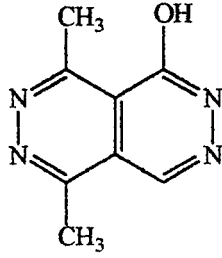
- 2a için 3,52
- 2b için -1,17
- 2c için 15,70
- 2d için -1,99

olarak bulundu. (bkz. Çizelge 3.1.) 2d en kararlı ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomerdir.

Tautomerlerin mol kesirleri Eşitlik (4)'den:

- 2a ve 2c için 0,00
- 2b için 0,20
- 2d için 0,80

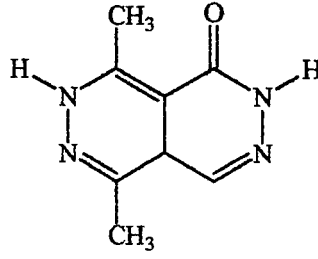
olarak bulundu. Bu sonuçlar bize bileşik 2'nin 2a ve 2c formunda hiç olmadığını, 2b formunda biraz bulunduğunu, en fazla 2d formunda bulunduğunu gösterir. Böylece bileşik 2'e ait dört tautomer iki tautomere indirgenmiş olur.



[2b]

$$\Delta G : -1,17$$

$$\text{Mol kesirleri} : 0,20$$



[2d]

$$\Delta G : -1,99$$

$$\text{Mol kesirleri} : 0,80$$

Bileşik 3 için dokuz farklı tautomer vardır. Bunlar 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h ve 3i olarak adlandırılmıştır. Sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) bu tautomerlerin ΔG (kcal/ mol) değerleri sırasıyla Eşitlik (1)'den;

$$3a \text{ için } -26,69$$

$$3b \text{ için } -27,58$$

$$3c \text{ için } -17,20$$

$$3d \text{ için } -25,95$$

$$3e \text{ için } -17,20$$

$$3f \text{ için } -24,02$$

$$3g \text{ için } -17,02$$

$$3h \text{ için } -15,53$$

$$3i \text{ için } -6,80$$

olarak bulundu. 3b en kararlı ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomerdir.

Mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

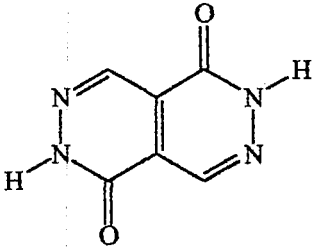
$$3a \text{ için } 0,14$$

$$3b \text{ için } 0,63$$

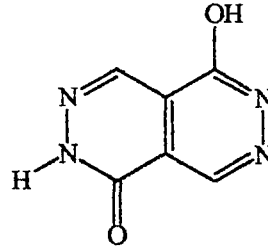
$$3d \text{ için } 0,18$$

$$3f \text{ için } 0,05$$

olarak bulundu. Bu hesaplamalarda enerjileri en düşük olan moleküller kullanılmıştır. Bu sonuçlar bize ortamda en fazla 3b formunun bulunduğunu, 3a ve 3d formlarının ortamda biraz bulunduğunu, 3f formunun ise çok az bulunduğunu gösterir. Böylece bileşik 3'e ait dokuz tautomer dört tautomere indirgenmiş olur.



[3a]



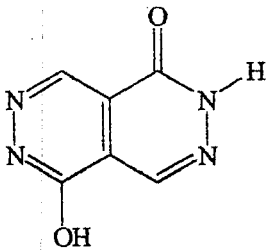
[3b]

ΔG : -26,69

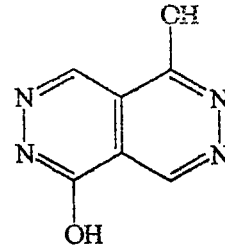
-27,58

Mol : 0,14

0,63



[3d]



[3f]

ΔG : -25,95

-24,02

Mol : 0,18

0,05

Kesirleri

Bileşik 4 için de dokuz farklı tautomerik form vardır. Bunlar 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h ve 4i olarak adlandırılmışlardır. Sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C 'de (298 K) bu tautomerlerin $\Delta G(\text{kcal/mol})$ değerleri sırasıyla Eşitlik (1)'den;

4a için -26,85

4b ve 4c için -26,89

4d için $-27,06$

4e için $-16,32$

4f için $-25,96$

4g için $-15,87$

4h için $-16,89$ ve

4i için $-4,89$

olarak bulundu. Bu sonuçlara göre 4d en kararlı molekül ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomer olmalıdır.

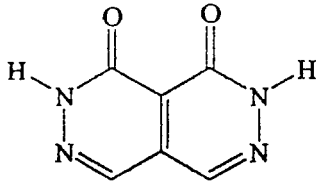
Mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

4a için 0,44

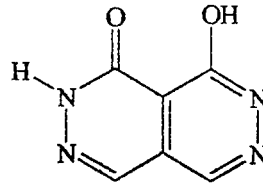
4b için 0,56

diğer tautomerler için 0,00

olarak bulundu. Bu sonuçlara göre en kararlı tautomer 4d değil 4b tautomeridir.



[4a]



[4b]

ΔG $-26,85$

$-26,89$

Mol kesirleri : $0,44$

$0,56$

Böylece bileşik 4'ün dokuz olan tautomer sayısı ikiye indirgenmiş olur.

3.2. Moleküllerin Protonlanmış Hallerinin AM1 Yöntemi İle Enerji Hesaplamaları

Moleküllerin protonlanmış hallerinin enerji hesaplamaları ve mol fraksiyonları da Eşitlik (1) ve Eşitlik (4)'den hesaplanarak Çizelge 3.2'de verildi.

Çizelge 3.2. Protonlanmış piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T = 298K$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış ΔG (Gibbs serbest enerjisi) ve mol fraksiyon değerleri

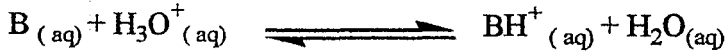
Bileşik	ΔH_f^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d
1aH1	157,33	85,62	131,82	0,78
1aH2	158,08	85,60	132,57	0,22
1aH3	162,23	86,71	136,39	0,00
1dH1	151,99	83,96	126,97	0,23
1dH2	151,67	85,25	126,27	0,77
2bH1	148,65	96,79	119,81	0,00
2bH2	153,20	95,14	124,85	0,00
2bH3	149,70	93,96	121,70	1,00
2dH1	143,40	100,53	113,44	0,75
2dH2	143,12	97,43	114,09	0,25
3aH1	118,97	87,64	92,85	0,45
3aH2	118,91	87,82	92,74	0,55
3bH1	118,41	88,44	92,05	0,00
3bH2	126,67	87,56	100,58	0,00
3bH3	116,80	87,44	90,74	1,00
3dH1	118,28	88,20	92,00	0,10
3dH2	118,07	87,65	91,95	0,10
3dH3	116,79	87,40	90,74	0,80
3fH1	118,98	87,74	92,83	0,04

Çizelge 3.2(devamı)

Bileşik	ΔH_f^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d
3fH2	117,19	88,31	90,87	0,96
4aH1	119,89	87,71	93,75	0,56
4aH2	119,89	87,88	93,91	0,44
4bH1	119,29	88,53	92,91	0,00
4bH2	114,25	87,17	88,27	0,98
4bH3	116,46	87,14	90,49	0,02

^a ΔH_f oluşum ısısı (kcal/ mol), ^b ΔS entropi (cal mol⁻¹ K⁻¹)

^c $\Delta G = \Delta H_f - T\Delta S$ (kcal/ mol), ^dTautomerlerin mol fraksiyonları



dengesine göre bileşiklerin asitlik sabitlerinin hesaplanabilmesi için dengedeki tüm bileşenlerin ΔG (kcal/mol) değerleri hesaplanmalıdır. Bileşiklerin AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25⁰C' de (298 K) temel halleri için (B) hesaplamalar yapılmıştır. Burada ise protonlanmış hallerinin yani konjuge asitleri için (BH⁺) ΔG (kcal/mol) değerleri hesaplanmıştır.

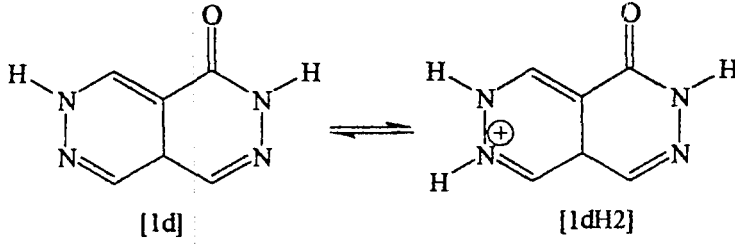
Bileşik 1'in iki tautomeri vardır. Bunlar 1a ve 1d olarak belirtilmiştir. 1a formunun 1aH1, 1aH2 ve 1aH3 olarak belirtilen üç protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 3.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25⁰C' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri sırasıyla Eşitlik (1)'den;

1aH1 için 131,82;

1aH2 için 132,57

1aH3 için 136,39

olarak bulundu.



ΔG : 11,49

126,27

Şekil 3.1. Molekül 1'in olası tautomerlerinin protonlanması

Bileşik 2'nin iki tautomeri vardır. Bunlar 2b ve 2d olarak belirtilmiştir. 2b formunun 2bH1, 2bH2 ve 2bH3 olarak belirtilen üç protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri Eşitlik (1)'den;

2bH1 için 119,81

2bH2 için 124,85;

2bH3 için 121,70

olarak bulundu.

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

2bH1 için 0,00

2bH2 için 0,00

2bH3 için 1,00

olarak bulundu. Buna göre 2b formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 2bH1 bileşiği olması gerekirken 2bH3 bileşiği olmuştur. Bunun nedeni 2bH1 bileşiğinde protonun bağlı olduğu azota komşu metil grubunun asitliği azaltıcı etkisindedir.

2d formunun 2dH1 ve 2dH2 olarak belirtilen iki protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri Eşitlik (1)'den;

2dH1 için 113,44

2dH2 için 114,09

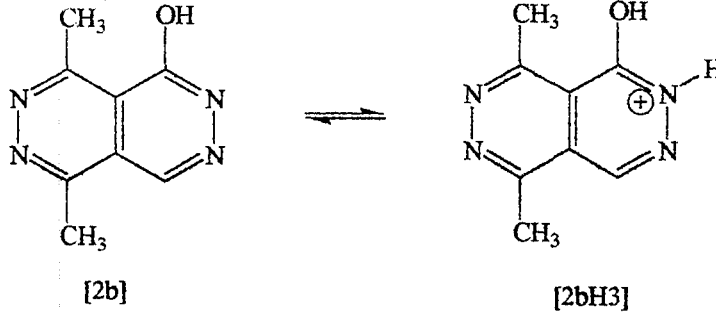
olarak bulundu

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (1)'den;

2dH1 için 0,75

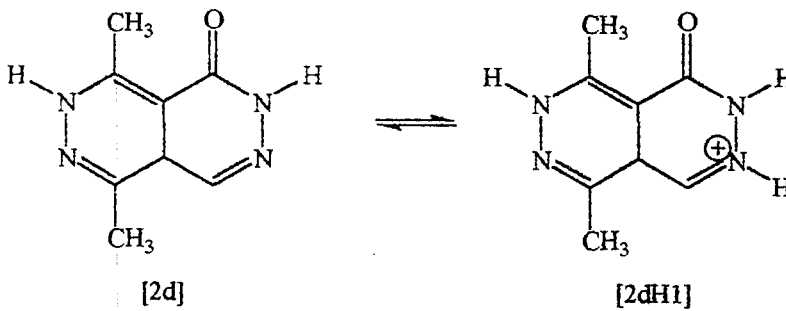
2dH2 için 0,25

olarak bulundu. Buna göre 2d formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 2dH1 bileşiği olmalıdır.



ΔG : -1,17

121,70



ΔG : -1,99

113,44

Şekil 3.2. Molekül 2'nin olası tautomerlerinin protonlanması

3 bileşiğinin 4 farklı tautomeri vardır. Bunlar 3a, 3b, 3d ve 3f olarak belirtilmiştir. 3a formunun 3aH1 ve 3aH2 olarak belirtilen iki protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri Eşitlik (1)'den;

3aH1 için 92,85

3aH2 için 92,74

olarak bulundu.

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

3aH1 için 0,45

3aH2 için 0,55

olarak bulundu. Buna göre 3a formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 3aH2 bileşiği olmalıdır.

3b formunun 3bH1, 3bH2 ve 3bH3 olarak belirtilen üç protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri Eşitlik 1'den;

3bH1 için 92,05

3bH2 için 100,58

3bH3 için 90,74

olarak bulundu.

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

3bH1 için 0,00;

3bH2 için 0,00

3bH3 için 1,00

olarak bulundu. Buna göre 3b formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 3bH3 bileşiği olmalıdır.

3d formunun 3dH1, 3dH2 ve 3dH3 olarak belirtilen üç protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri Eşitlik (1)'den;

3dH1 için 92,00

3dH2 için 91,95

3dH3 için 90,74

olarak bulundu.

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

3dH1 için 0,10

3dH2 için 0,11

3dH3 için 0,79

olarak bulundu. Buna göre 3d formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 3dH3 bileşiği olmalıdır.

3f formunun 3fH1 ve 3fH2 olarak belirtilen iki protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri Eşitlik (1)'den;

3fH1 için 92,83

3fH2 için 90,87

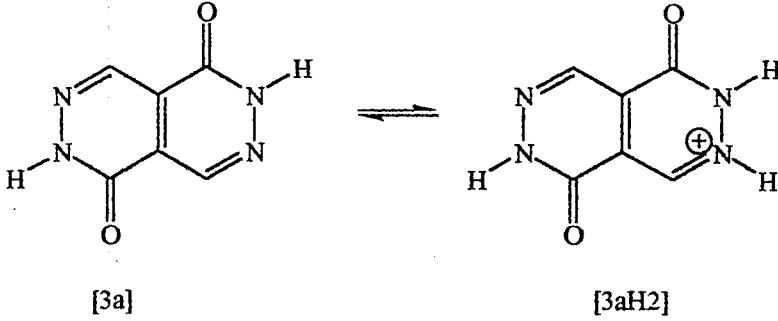
olarak bulundu.

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (1)'den;

3fH1 için 0,04

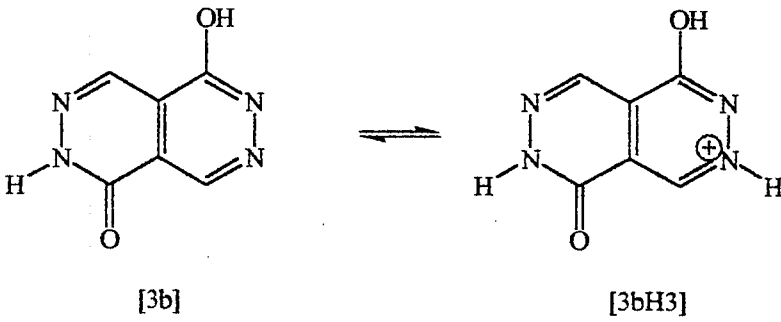
3fH2 için 0,96

olarak bulundu. Buna göre 3f formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 3fH2 bileşiği olmalıdır.



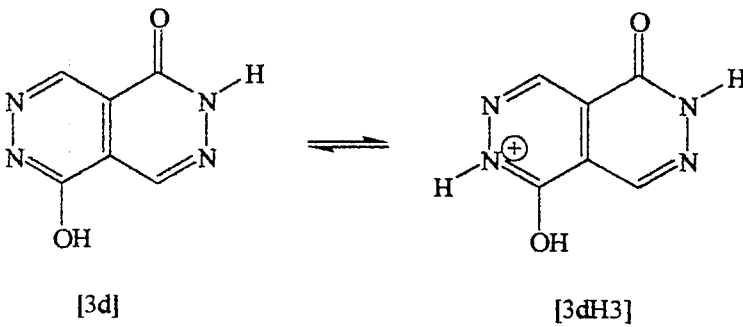
ΔG : -26,69

92,74



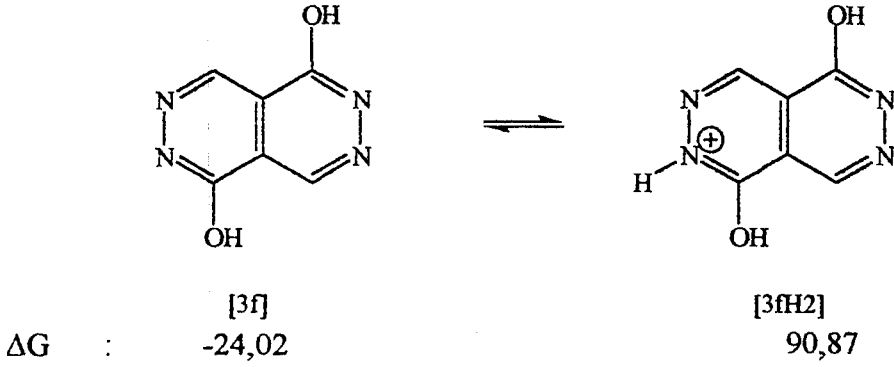
ΔG : -27,58

90,74



ΔG : -25,95

90,74



Şekil 3.3. Molekül 3'ün olası tautomerlerinin protonlanması

Bileşik 4'ün 4a ve 4b tautomerleri vardır. 4a formunun 4aH1 ve 4aH2 olarak belirtilen iki protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan $\Delta G(\text{kcal/mol})$ değerleri Eşitlik (1)'den;

4aH1 için 93,75

4aH2 için 93,91

olarak bulundu.

Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

4aH1 için 0,56

4aH2 için 0,44

olarak bulundu. Buna göre 4a formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 4aH1 bileşiği olmalıdır.

4b formunun 4bH1, 4bH2 ve 4bH3 olarak belirtilen üç protonlanmış hali vardır. (bkz. Şekil 2.2.) AM1 yöntemi ile sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) hesaplanan $\Delta G(\text{kcal/mol})$ değerleri Eşitlik (1)'den;

4bH2 için 88,27

4bH3 için 90,49

olarak bulundu.

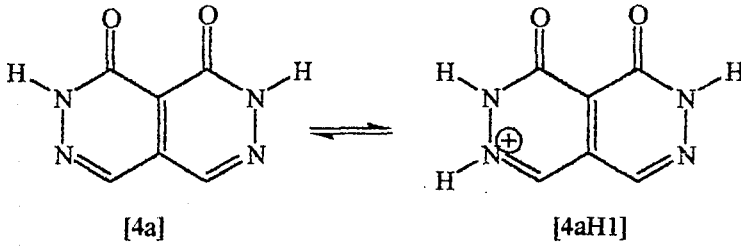
Hesaplanan mol kesirleri ise Eşitlik (4)'den;

4bH1 için 0,00

4bH2 için 0,98

4bH3 için 0,02

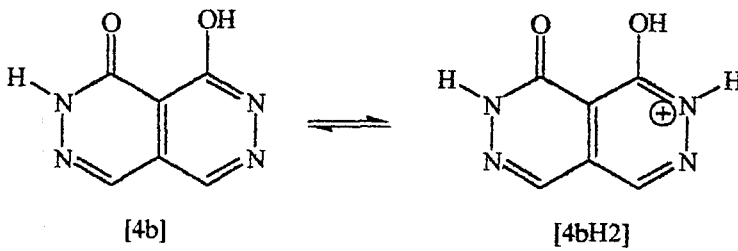
olarak bulundu. Buna göre 4b formunun protonlanmış hali yani konjuge asiti enerjisi düşük olan 4bH2 bileşiği olmalıdır.



ΔG

-26,85

93,75



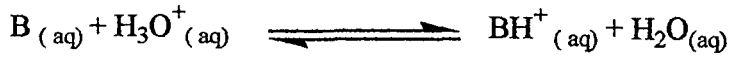
ΔG

-26,99

88,27

Şekil 3.4. Molekül 4'ün olası tautomerlerinin protonlanması

3.3. AM1 Yöntemi ile pK_a Hesaplamaları



dengesine göre, bileşiklerin konjuge asitinin sulu ortamda proton vermesi göz önüne alındı.

$$\delta\Delta G^0_{BH^+} = (\Delta G^0_B + \Delta G^0_{H_3O^+}) - (\Delta G^0_{BH^+} + \Delta G^0_{H_2O}) \quad (6)$$

genel formülünden faydalanılarak $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri hesaplandı.

Asitlik sabiti pK_a ise

$$pK_{aBH^+} = \delta\Delta G^0_{BH^+} / 2,303RT \quad (7)$$

formülü kullanılarak hesaplandı. (bkz. Çizelge 3.3.)

Bileşik 1'in iki tautomeri 1a ve 1d'nin protonlanmalarını ele alalım.

1a için $\Delta G = 16,76$ kcal/mol 1aH1 için $\Delta G = 131,82$ kcal/mol

$\Delta G_{(H_3O^+)} = 30,11$ kcal/mol, $\Delta G_{(H_2O)} = -81,91$ kcal/mol

Eşitlik (6)'dan;

$$\begin{aligned} \delta\Delta G_{(BH^+)} &= [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] \\ &= [16,76 + 30,11] - [131,82 + (-81,91)] \\ &= 46,87 - 49,91 \\ &= -3,04 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

bulundu.

Eşitlik (7)'den;

$$(R= 1,987.10^{-3} \text{ kcal/ mol, } T= 298K^0)$$

$$pK_a(BH^+) = \delta\Delta G_{(BH^+)} / [2,303 RT]$$

$$pK_a(BH^+) = -3,04 / 2,303.1,987.10^{-3}.298$$

$$pK_a(BH^+) = -2,22$$

bulundu.

$$1d \text{ için } \Delta G = 11,49 \text{ kcal/mol}$$

$$1dH2 \text{ için } \Delta G = 126,27 \text{ kcal/mol}$$

Eşitlik (6)'dan;

$$\delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)} - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}]$$

$$= [11,49 + 30,11] - [126,27 + (-81,91)]$$

$$= 41,6 - 44,36$$

$$= -2,76 \text{ kcal/mol}$$

bulundu.

Eşitlik 7'den;

$$pK_a(BH^+) = \delta\Delta G_{(BH^+)} / [2,303 RT]$$

$$pK_a(BH^+) = -2,76 / 2,303.1,987.10^{-3}.298$$

$$pK_a(BH^+) = -2,02$$

bulundu.

Bileşik 1'in ağırlıklı pK_a ortalamasını hesaplırsak:

$$1a\text{'nin mol kesri } N = 0,01$$

$$1d\text{'nin mol kesri } N = 0,99$$

$$pK_a \text{ ağırlık ortalaması } pK_{a(BH^+)} = [N_{1a}][pK_{a(1a)}] + [N_{1b}][pK_{a(1b)}] + \dots \quad (8)$$

den hesaplandı.

$$pK_{a(BH^+)} = 0,01 \cdot -2,22 + 0,99 \cdot -2,02$$

$$pK_{a(BH^+)} = -2,02$$

bulundu.

Bu çalışmada AM1 yöntemi ile bileşiklerin asitlik sabitleri bölüm 2.1.' de verildiği gibi hesaplandı. Her bir molekülün tüm formlarının temel ve protonlanmış hallerinin ΔG değerleri önceki bölümde verildiği gibi Eşitlik (1)'den hesaplandı.

Çizelge 3.3. Piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T = 298K$)

AM1 yöntemiyle hesaplanmış pK_a değerleri

(B) ^a	(BH ⁺) ^b	$\Delta G_{f(B)}$ kcal/ mol	$\Delta G_{f(BH^+)}$ kcal/ mol	$\delta\Delta G_f^c$ kcal/ mol	$pK_a(BH^+)^d$	$pK_a(BH^+)^e$ ağırl.Ort.
1a	1aH1	16,76	131,82	-3,04	-2,22	-2,02
1d	1dH2	11,49	126,27	-2,76	-2,02	
2b	2bH3	-1,17	121,70	-10,85	-7,96	-3,59
2d	2dH1	-1,99	113,44	-3,41	-2,50	
3a	3aH2	-26,99	92,74	-7,41	-5,43	-5,16
3b	3bH3	-27,58	90,74	-6,30	-4,62	
3d	3dH3	-25,95	90,74	-4,57	-7,72	
3f	3fH2	-24,02	90,87	-2,87	-2,10	
4a	4aH1	-26,85	93,75	-8,58	-6,29	-5,11
4b	4bH2	-26,99	88,27	-3,24	-2,38	

^a Konjuge baz ^b Konjuge asit

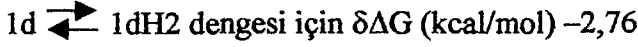
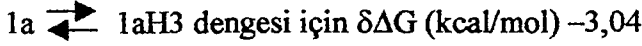
$$^c \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}]$$

$$^d pK_a(BH^+) = \delta\Delta G_{(BH^+)} / [2,303 RT] \quad R = 1,98710^{-3} \text{ kcal/ mol}, \quad T = 298K$$

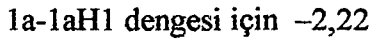
$$^e \text{ ağırlık ortalaması } pK_{a(BH^+)} = [N_{1a}][pK_{a(1a)}] + [N_{1b}][pK_{a(1b)}] + \dots$$

AM1 yöntemine göre sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve $25^\circ C$ ' de (298 K) bileşik 1, 1a formunda iken 1aH1, 1d formunda iken 1dH2 bileşiğini oluşturmuştur.

Bileşik 1'in asitlik sabiti pK_a hesaplanırken öncelikle 1a'nın protonlanarak 1aH1' e ve 1d' nin protonlanarak 1dH2' ye dönüşmesi ile ilgili dengelerin $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri hesaplandı.



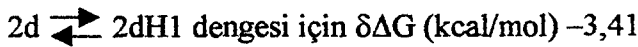
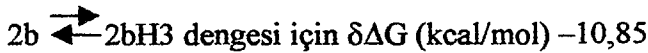
bulundu. Bu $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri kullanılarak her iki denge için pK_a , Eşitlik (7) ile hesaplanarak;



değerleri elde edildi.

Daha sonra temel haldeki 1a ve 1d formlarının mol kesirleri ile bulunan pK_a değerleri Eşitlik (8)'de yerine konularak ağırlıkça ortalama pK_a elde edildi. Bu değer $-2,02$ olarak hesaplandı ve bileşik 1'in toplam pK_a değeridir. (bkz. Çizelge 3.3.)

AM1 yöntemine göre sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve $25^{\circ}C$ ' de (298 K) bileşik 2, 2b formunda iken 2bH3, 2d formunda iken 2dH1 bileşiğini oluşturmuştur. Bileşik 2 'in asitlik sabiti pK_a hesaplanırken öncelikle 2b'nın protonlanarak 2bH3' e ve 2d' nin protonlanarak 2dH1' ye dönüşmesi ile ilgili dengelerin $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri hesaplandı.



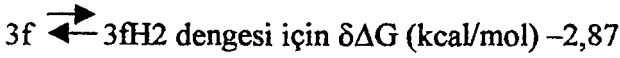
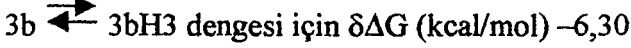
bulundu. Bu $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri kullanılarak her iki denge için pK_a , Eşitlik (7) ile hesaplanarak;



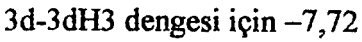
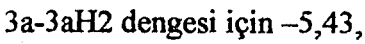
değerleri elde edildi.

Daha sonra temel haldeki 2b ve 2d formlarının mol kesirleri ile bulunan pK_a değerleri Eşitlik (8)'de yerine konularak ağırlıkça ortalama pK_a elde edildi. Bu değer $-3,59$ olarak hesaplandı ve bileşik 2'nin toplam pK_a değeridir. (bkz. Çizelge 3.3.)

AM1 yöntemine göre sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve $25^{\circ}C$ ' de (298 K) bileşik 3, 3a formunda iken 3aH2, 3b formunda iken 3bH3, 3d formunda iken 3dH3 ve 3f formunda iken 3fH2 bileşimini oluşturmuştur. Bileşik 3'ün asitlik sabiti pK_a hesaplanırken öncelikle 3a'nın protonlanarak 3aH2' e , 3b'nin protonlanarak 3bH3'e , 3d'nin protonlanarak 3dH3'e ve 3f'nin protonlanarak 3fH2'ye dönüşmesi ile ilgili dengelerin $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri hesaplandı.



olarak bulundu. Bu $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri kullanılarak her iki denge için pK_a , Eşitlik (7) ile hesaplanarak;



değerleri elde edildi.

Daha sonra temel haldeki 3a, 3b, 3d ve 3f formlarının mol kesirleri ile bulunan pK_a Eşitlik (8)'de yerine konularak ağırlıkça ortalama pK_a elde edildi. Bu değer $-5,16$ olarak hesaplandı ve bileşik 3'ün toplam pK_a değeridir.

(bkz. Çizelge 3.3.)

AM1 yöntemine göre sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) ve 25°C ' de (298 K) bileşik 4, 4a formunda iken 4aH1, 4b formunda iken 4bH2 bileşimini oluşturmuştur. Bileşik 4'ün asitlik sabiti pK_a hesaplanırken öncelikle 4a'nın protonlanarak 4aH1' e ve 4b' nin protonlanarak 4bH2' e dönüşmesi ile ilgili dengelerin $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri hesaplandı.

$$4a \rightleftharpoons 4aH1 \text{ dengesi için } \delta\Delta G \text{ (kcal/mol) } -8,58$$

$$4b \rightleftharpoons 4bH3 \text{ dengesi için } \delta\Delta G \text{ (kcal/mol) } -3,24$$

olarak bulundu. Bu $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri kullanılarak her iki denge için pK_a , Eşitlik (7) ile hesaplanarak;

$$4a-4aH1 \text{ dengesi için } -6,29$$

$$4b -4bH3 \text{ dengesi için } -2,38$$

değerleri elde edildi.

Daha sonra temel haldeki 4a ve 4b formlarının mol kesirleri ile bulunan pK_a değerleri Eşitlik (8)'de yerine konularak ağırlıkça ortalama pK_a elde edilmiştir. Bu değer $-5,11$ olarak hesaplanmıştır ve bileşik 4'ün toplam pK_a değeridir. (bkz. Çizelge 3.3.)

3.4. AM1 Yöntemi ile Hesaplanan Tautomerik Denge Sabiti Değerleri

AM1 yöntemi ile moleküllerin denge sabitlerinin hesaplanmasında Eşitlik (2),(9) ve (10) kullanıldı.

$$\delta\Delta G_f = \Delta G_{f(b)} - \Delta G_{f(a)} \quad (9)$$

$$K_T = e^{-\delta\Delta G/RT} \quad (2)$$

$$R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal/ mol ve } T = 298 \text{ K}^0$$

$$pK_T = -\log K_T \quad (10)$$

1a-1b molekülleri arasındaki tautomerik denge sabitini hesaplırsak;

$$\Delta G_{f(1a)} = 16,76 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta G_{f(1b)} = 18,66 \text{ kcal/mol}$$

Eşitlik (9)'dan;

$$\delta \Delta G_f = \Delta G_{f(b)} - \Delta G_{f(a)}$$

$$= 18,66 - 16,76$$

$$= 1,90 \text{ kcal/mol}$$

bulundu.

Eşitlik (2)'den $K_T = 0,04$ bulundu.

Eşitlik (10)'dan;

$$pK_T = -\log K_T = -\log 0,04 = 1,40$$

bulundu.

Eşitlik (2), (9) ve (10)'dan hesaplanan değerler Çizelge 3.4'de verildi.

Çizelge 3.4. Piridazino piridazinon türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$, $T = 298K$)

AM1 yöntemiyle hesaplanmış tautomerik denge sabitleri

Tautomerik Denge	$\Delta G_{f(a)}$ kcal/mol	$\Delta G_{f(b)}$ kcal/mol	$\delta \Delta G_f^a$ kcal/mol	K_T^b	pK_T^c
1a- 1b	16,76	18,66	1,90	0,04	1,40
1b- 1c	18,66	27,50	8,84	$3,28 \times 10^{-7}$	6,48
1c- 1d	27,50	11,49	-16,01	$5,53 \times 10^{11}$	-11,74
2a- 2b	3,52	-1,17	-4,69	$2,75 \times 10^3$	-3,44
2b-2c	-1,17	15,70	16,87	$4,23 \times 10^{-13}$	12,37
2c- 2d	15,70	-1,99	-17,69	$9,43 \times 10^{12}$	-12,97

Çizelge 3.4. (Devamı)

Tautomerik Denge	$\Delta G_{f(a)}$ kcal/mol	$\Delta G_{f(b)}$ kcal/mol	$\delta\Delta G_f^a$ kcal/mol	K_T^b	pK_T^c
3a-3b	-26,69	-27,58	-0,89	4,50	-0,65
3b-3d	-27,58	-25,95	1,63	0,30	0,52
3d-3f	-25,95	-24,02	1,93	0,24	0,62
4a-4b	-26,85	-26,99	-0,14	1,27	-0,10
4c-4d	-26,99	-27,06	-0,07	0,89	0,05

$$^a\delta\Delta G_f = \Delta G_{f(b)} - \Delta G_{f(a)}$$

$$^bK_T = e^{-\delta\Delta G/RT}$$

$$^cpK_T = -\log K_T$$

Bileşik 1'in tautomerik denge sabitleri 1a-1b dengesi için 0,04; 1b-1c dengesi için $3,28 \times 10^{-7}$; 1c-1d dengesi için $5,53 \times 10^{11}$ 'dir. En kararlı tautomerler K_T değeri en büyük olan 1a ve 1d tautomerleridir. 1d tautomeri en kararlı tautomerdir ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomer formudur.

Bileşik 2'nin tautomerik denge sabitleri 2a-2b dengesi için $2,75 \times 10^3$; 2b-2c dengesi için $4,23 \times 10^{-13}$; 2c-2d dengesi için $9,43 \times 10^{12}$ 'dir. En kararlı tautomerler K_T değeri en büyük olan 2b ve 2d tautomerleridir. 2d tautomeri en kararlı tautomerdir ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomer formudur.

Bileşik 3'ün tautomerik denge sabitleri 3a-3b dengesi için 4,50; 3b-3d dengesi için 0,30; 3d-3f dengesi için 0,24'dür. En kararlı tautomerler K_T değeri en büyük olan 3a, 3b, 3d ve 3f tautomerleridir. 3b tautomeri en kararlı tautomerdir ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomer formudur.

Bileşik 4'ün tautomerik denge sabitleri 4a-4b dengesi için 1,27; 4c-4d dengesi için 0,89'dur. En kararlı tautomerler K_T değeri en büyük olan 4a ve 4b tautomerleridir. 4b tautomeri en kararlı tautomerdir ve ortamda en fazla bulunması gereken tautomer formudur.

KAYNAKLAR

1. HÜR, Deniz. “ Bazı İndol Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Tayini” , Anadolu Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, (2000)
2. YARLIGAN, Semra. “ Bazı Piridazinon Türevleri Üzerinde Sentetik, Deneysel ve Teorik Çalışmalar” , Anadolu Üniversitesi, Doktora Tezi,(2001)
3. GÜVEN, A. “ Potentially Tautomeric Pyridazino(4,5- b) Indolones” , A Thesis Submitted to the University of East Anglia for the Degree of Doctor of Philosophy, (1992)
4. BERBER, Halil. “ Bazı Biyolojik Aktif Makro Halkalı Bileşikler Üzerinde Deneysel ve Teorik Çalışmalar” , Osmangazi Üniversitesi, Doktora Tezi, (1997)
5. AÇIKKALP, E. “ Tiazol Türevlerinde Semi Empirik Metodla Tautomeric Denge, Nitrolama Kinetiği ve Süstitüent Etkilerinin İncelenmesi” ,Osmangazi Üniversitesi, Doktora Tezi, (1994)
6. ÖĞRETİR, C. ve YARLIGAN, S. “ Journal Of Moleculer Structure (Theochem). 425, 249-254, (1998)
7. TUNALI, N.K ve ÖZKAR S. “ Anorganik Kimya” , Gazi Üni. Basımevi, (1993)
8. BINGHAM,R.C., DEWAR, M.J.S. ve LO,D.C., J.Ame. Chem. Soc., 97, 1285, (1975)
9. KATRITZKY, A.R. ve LAGOWSKI, J.M. , Adv. Heterocycl. Chem., 1 and 2, (1963)
10. ELGUERO, J., MARZIN, C., KATRITZKY, A.R. ve LİNDA, P. , The Tautomerism of Heterocycles, Supplement 1, Adv. Heterocycl. Chem., (1976)
11. ZOR, Lale, “ Temel Organik Kimya” , Anadolu Üniversitesi Basımevi, sf. 321, (1988)
12. KATRITZKY, A.R., KARELSON,M. , HARRIS, P.A., Heterocycles and References cited therein, 32, 329, 1989
13. CS ChemOffice Ultra 4.5, Cambridge Scientific Computing Inc., CambridgeSoft Corporation 875 Massachusetts Avenue Cambridge, Massachusetts 02139, USA