

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

709782

**BAZI 1,2,4-TRIAZİN TÜREVLERİNİN
ASİTLİK SABİTLERİNİN DENEYSEL
VE TEORİK OLARAK İNCELENMESİ**

İLHAMİ ÇELİK
Yüksek Lisans Tezi




109782

Kimya Anabilim Dalı
TEMMUZ 2001

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İlhami ÇELİK' in "Bazı 1,2,4-triazin Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi" başlıklı Kimya Anabilim Dalındaki Yüksek Lisans tezi/...../..... tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

T.C. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU DOKÜMANTASYON MERKEZİ

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Yard.Doç.Dr. Nevin KANŞKAN	
Üye :	Prof. Dr. Lale ZOR	
Üye :	Prof. Dr. Cemil ÖZRETİR	
Üye :
Üye :

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .17./...7../2004 tarih ve .24/5 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Osman ÖZER
Fen Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 1,2,4-TRIAZİN TÜREVLERİNİN ASİTLİK SABİTLERİNİN TEORİK VE DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

İLHAMİ ÇELİK

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nevin Kanışkan

2001,75 Sayfa

Bu çalışmada bazı biyolojik aktif 5,6-bis(4-süstitüe fenil)-1,2,4-triazin -3-ol ve 5,6-bis(4-süstitüe fenil)-1,2,4-triazin -3-tiyol türevlerinin asitlik sabitleri, sulu ortamda spektroskopik ve semi-empirik yöntemlerle incelenmiştir.

İncelenen moleküllere, semiempirik AM1 ve PM3 yöntemlerinin uygulanması ile bilgisayarda ΔH_f , ΔS değerleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin asitlik sabitlerinin hesaplanmasında olası tautomerik formlar göz önüne alınmıştır.

Teorik hesaplamalardan elde edilen verilerin, deneysel sonuçlarla uyumu araştırılmıştır. AM1 ile hesaplanan ve deneysel olarak bulunan pK_a değerleri arasında düşük bir korelasyon bulunmuş. Ancak PM3 ile hesaplanan pK_a değerleri arasında iyi bir korelasyon gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazin, tautomerik denge, konformasyon, asitlik bazlık(pK_a), yarı deneysel hesaplama, AM1, PM3

ABSTRACT**Master of Science Thesis****EXPERIMENTAL AND THEORETICAL
INVESTIGATION OF ACIDITY CONSTANTS OF
SOME 1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES****İLHAMİ ÇELİK****Anadolu University****Graduate School of Natural and Applied Sciences****Chemistry Program****Supervisor: Assist. Prof. Dr. Nevin Kanışkan****2001,75 pages**

In this work acidity constants of some biologically active 5,6-bis(4-substituted phenyl)-1,2,4-triazine -3-ol and 5,6-bis(4-substituted phenyl)-1,2,4-triazine -3-thiol derivatives were studied in aqueous phase by spectroscopic and semi-empirical methods.

ΔH_f and ΔS values of investigated compounds were calculated by using semi-empirical AM1 and PM3 methods. When the acidity constants of this compounds have been calculated possible tautomeric forms considered.

The obtained values from theoretical calculations were evaluated by searching a possible correlation with the experimental results. A low correlation between the calculated AM1 and experimental pK_a values was obtained. But there wasn't a good correlation between the calculated PM3 and experimental pK_a values .

Keyword: 1,2,4-Triazine, tautomeric equilibrium, conformation, acidity and basicity (pK_a), semi-empirical calculation, AM1, PM3

TEŞEKKÜR

Öncelikle, bu tez çalışması boyunca bilgisi ve emeğiyle beni yönlendiren danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN'a teşekkür ederim.

Çalışmam süresince bölüm imkanlarını kullanmamı sağlayan, Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Lale ZOR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmada kullandığım maddeleri sentezleyen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenim boyunca, hem maddi hem de manevi açıdan destek olan aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Bana emeği geçen hocalarıma ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim .

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Asitler ve Bazlar	2
2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı	2
2.1.2. Brönsted-Lowry asit-baz tanımı	3
2.1.3. Lewis asit-baz tanımı	4
2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı	5
2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı	6
2.2. Molekül Orbital Kuramında Asit-Baz Kavramı	6
2.2.1. Lewis asit-baz etkisi	7
2.3. Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları	9
2.3.1. Asitlik fonksiyonları	9
2.3.2 Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi	13
2.3.2.1. Hammett eşitliği	14
2.3.3. Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler	16
2.3.4. Asitlik sabitlerinin önemi	17
2.4 Asitlik-Bazlık Ölçümünde Kullanılan Deneysel Yöntemler	17
2.4.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi	17
2.4.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler	18

2.4.3. Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometrik yöntemler.....	18
2.5. Tautomerizm.....	20
2.5.1. Protropik tautomerizm ve heteroaromatik bileşiklerde protropik tautomerizm.....	22
2.5.2. Altı üyeli halkaların tautomerizmi.....	24
2.5.3. Tautomerik bir karışımda denge konumunu etkileyen dış etkenler	26
2.5.4. Bileşiklerin tautomerik ve yapılarına ilişkin denge sabitlerinin ve mol kesirlerinin bulunması	27
2.6. Moleküler Orbital Hesaplamaları	29
2.6.1. Moleküler mekanik yöntemleri.....	31
2.6.2. Elektronik yapı yöntemleri.....	32
2.6.2.1. Mopac 7 paket programının özellikleri.....	35
3. BULGULAR ve HESAPLAMALAR	36
3.1. Kullanılan Maddeler ve Cihazlar	36
3.2. Deneysel Çalışmalar	36
3.2.1. pH bölgesindeki çalışma	36
3.2.2. % H ₂ SO ₄ Bölgesindeki Çalışma.....	39
3.2.3. NaOH Bölgesindeki Çalışma.....	40
3.2.4. Deneysel çalışmalar Sonucu Elde Edilen Veriler.....	41
3.3. Bilgisayar Hesaplamaları	43
3.3.1. Bilgisayar hesaplamalarında çalışılan moleküller.....	43
3.3.2. Bilgisayar hesaplamaları çalışılan protonlanmış moleküller	45
3.4. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerler.....	46
3.4.1. Tautomerler arası dengenin incelenmesi.....	46
3.4.2. Sulu fazda AM1 ve PM3 yarı deneysel metodla asitlik sabitlerinin bulunması.....	52
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	58
4.1. AM1 Yöntemiyle Asitlik Sabitlerinin ve protonlanma Konumlarının Tartışılması	64

4.2. PM3 Yöntemiyle Asitlik Sabitlerinin Proton verme pK_a değerlerinin Tartışılması	67
4.3. Proton Verme pK_a Değerlerinin Tartışılması	68
4.4. Deneysel Sonuçlarla Yarı Deneysel Bilgisayar Hesaplama Sonuçlarının Karşılaştırılması	68
5. KAYNAKLAR	70
6. EKLER	73



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

2.1. Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu	4
2.2. Benzoik asitin iyonizasyonu	14
2.3. H_x-H_0 Grafiği	20
2.4. Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri	21
2.5. Tautomerler ve mezomerler	21
2.6. Annular ve yan zincir tautomeri	22
2.7. Beş üyeli halkalarda tautomerizm	24
2.8. Altı üyeli halkalarda tautomerizm.....	25
2.9. $X=O$ olduğu durumdaki tautomerizm	25
2.10. 6-kloro-4-metil-2-hidroksipiridin, 6-kloro-4-metil-2-pridinon tautomerizmi	26
3.1. Örnek spektrum	37
3.2. Örnek "S" grafiği	37
3.3. Örnek $\log I-pH (H_0)$ grafiği	38
3.4. Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomerleri	43
3.5. Çalışmada yer alan bileşiklerin protonlanmış halleri	45
4.1. Bazı 1,2,4-triazin türevleri	58
4.2. Bazı triazin türevlerinin olası tautomerleri	59
4.3. 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on için 2H ve 4H formu	60
4.4. 3-metiltiyol-1,2,4-triazin-5-on için 2H ve 4H formu	60
4.5. Triazin moleküllerine ilişkin protonlanma konumları.....	63
4.6. Bazı triazinlere ilişkin C-5 katılması	64

4.7. 5-6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol pH=7 ile NaOH arasındaki UV spektrumu	68
4.8. Deneysel ve AM1 yöntemiyle hesaplanan proton alma pK_a değerlerinin karşılaştırılması	69
4.9. Deneysel ve PM3 yöntemiyle hesaplanan proton alma pK_a değerlerinin karşılaştırılması	69



ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.1. Potansiyel tautomerik sübstütüentler	23
2.2. Bazı semiempirik moleküler orbital Yöntemler	34
3.1. 5,6-bis(4-sübstütüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin proton alma pK_a ve UV-spektra verileri	47
3.2. 5,6-bis(4-sübstütüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol ve 5,6-bis(sübstütüefenil) -1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 metoduyla hesaplanan değerleri($\epsilon=78,4$)	48
3.3. 5,6-bis(4-sübstütüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol ve 5,6-bis(sübstütüefenil) -1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 tautomerik denge sabitinin sulu fazda hesaplanması ($\epsilon=78,4$).....	51
3.4. 5,6-bis(4-sübstütüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol ve 5,6-bis(sübstütüefenil) -1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin PM3 tautomerik denge sabitinin sulu fazda hesaplanması ($\epsilon=78,4$)	52
3.5. 5,6-bis(4-sübstütüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol ve 5,6-bis(sübstütüefenil) -1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin sulu fazda ΔG_f proton alma pK_a hesaplaması ve deneysel pK_a değerleri ($\epsilon=78,$)	54
3.6. 5,6-bis(4-sübstütüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol ve 5,6-bis(sübstütüefenil) -1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin sulu fazda PM3 metoduyla ΔG_f proton alma pK_a hesaplaması ve deneysel pK_a değerleri ($\epsilon=78,$)	56
4.1. 1,2,4-triazin ve 3-sübstütüefenil türevlerine ilişkin $\sigma+\pi$ ve π - yük dağılımı.....	61
4.2. Bazı 1,2,4-triazin türevlerine ilişkin $CDCl_3$ içinde ^{13}C kimyasal kayma değerleri	62
4.3. Bazı 1,2,4-triazin türevleri için kimyasal kayma değerleri	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
a	: Aktiflik
CNDO	: Complete Neglect of Differential Overlap (Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
c	: Konsantrasyon (mol/L)
ΔG	: Gibbs serbest enerjisi (kcal/mol)
$\delta \Delta G_f$: Dengeye ilişkin serbest enerji (kcal/mol)
ΔH_f	: Oluşum ısısı (kcal/mol)
H_0	: Sülfirik asitin kuvvetli asit bölgesindeki asitlik sabiti ifadesi
H_-	: Kuvvetli baz bölgesi için asitlik sabiti ifadesi
$\delta \Delta H$: Dengeye ilişkin oluşum ısısı (kcal/mol)
INDO	: Intermediate Neglect of Differential Overlap (Diferansiyel Örtüşmenin kısmen ihmali)
k	: Hız sabiti
LUMO	: İşgal edilmemiş en düşük moleküler orbital
MNDO	: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki atomlu Diferansiyel Örtüşmenin değiştirilerek İhmali)
NDDO	: Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki atomlu Diferansiyel Örtüşmenin İhmali)
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
pK_a	: Asitlik sabiti
ΔS	: Entropi (cal/mol K)
$\delta \Delta S$: Dengeye ilişkin entropi (cal/mol K)
ϵ	: Molar soğurma katsayısı
$\epsilon = 78,4$: Suyun dielektrik sabiti
ϵ_1	: İyonik türe ait molar soğurma katsayısı

ϵ_m	: Moleküler türe ait molar soğurma sayısı
λ	: Dalga boyu (nm)
γ	: Aktiflik Katsayısı
σ_x	: Sübstitüent sabiti
ρ	: Reaksiyon sabiti



1.GİRİŞ

Heterosiklik moleküller doğada yaygın olarak bulunması ve yaşamda çok çeşitli yerlerde kullanılması nedeniyle büyük bir önem taşırlar.Özellikle azot atomu içeren heterosiklik moleküllerin farmosötik, biyolojik , medikal kullanımları yanında teknolojik kullanımları da çok yaygındır. Altı üyeli azot atomu içeren heterosiklik bileşikler arasında 1,2,4-triazin molekülünü içeren yeni bileşikler çeşitli biyolojik ve farmokolojik alanlarda aktive göstermesi ve de özellikle anti HIV ve antikanser ajanları araştırmalarında kullanılmaları son yıllarda son yıllarda söz konusu türevlerin sentezlerine ilişkin çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır ^[1].1,2,4-Triazinlerin medikal uygulama araştırmalarına yönelik 5,6-difenil, 3,5-difenil ve 3,6-difenil-sübstitüe 1,2,4-triazin türevleri sentezlenmiş ve in vitro inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. Bu izomerler arasında 5,6-difenil-1,2,4-triazin türevlerinin aktif olduğu ve dolayısıyla 1,2,4-triazin türevlerinin 5-ve 6-konumlarında fenil sübstitüentinin bulunması inhibitor aktivite için esas olduğu anlaşılmıştır ^[2]. Ayrıca 5,6,-difenil -1,2,4-triazin -3-tiyol bileşiğinin alkoksi türevleri sentezlenmiş ve türevlerin influenza virüslerine karşı antiviral inhibitor aktivitesi saptanmıştır ^[3].

Bu bilgilerden anlaşılacağı gibi 1,2,4-triazin türevlerinin biyolojik aktivliği ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında yakın bir ilişkiler vardır. Bu ve buna benzer molleküllerin yapılarının iyi bilinmesi ve hangi ortamda ne formda bulunacağını bilinmesi gerekir. Moleküllerin fiziksel sabitlerinden asitlik sabitlerinin saptanması ve bilinmesi, molekülün belirli bir ortamda nötral, anyon ve kation formunda olduğunu belirteceğinden ve de yeni sentezlenmiş bir molekülün yapısı hakkında bilgi vermesi bakımından oldukça önemlidir.

Bu bağlamda, bazı 5,6-diaril-1, 2, 4-triaizin-3-ol ve 5,6-diaril-1, 2, 4-triaizin-3-tiyol türevlerinin asitlik sabitleri UV-vis tekniğiyle ölçülerek, semi-empirik yöntemlerle desteklenmiş ve asit-baz davranışlarının açıklanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asitler ve Bazlar

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

2.1.1. Arrhenius asit – baz tanımı

Arrhenius, 1884'te, kendisinin geliştirmiş olduğu elektrolitik ayrışma kuramında, suyun iyonlaştırıcı bir çözücü olarak görev yaptığını vurguladı. Bu görüş asit ve bazların, suyun kendi bünyesindeki iyonlar cinsinden tanımlanmasına yol açtı^[4]. Su,



dengesine göre iyonlaşır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

$$K_{\text{su}} = [\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] \quad (2-1)$$

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

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

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

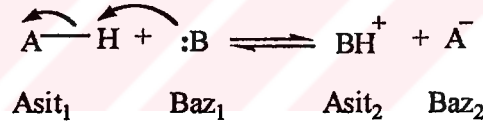
$[H^+] = [OH^-]$ halinde ise nötrdür.

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

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

2.1.2. Brönsted – Lowry asit ve baz tanımı

1923' te Johannes Brönsted ve Thomas Lowry birbirlerinden bağımsız, daha kapsamlı bir asit – baz kavramı önerdiler. Brönsted – Lowry tanımına göre, proton verebilen maddelere asit, proton kabul edebilen maddelere ise baz denir. Buna göre asidin bazla tepkimesi, asitten baza bir proton aktarımından ibarettir ^[4].

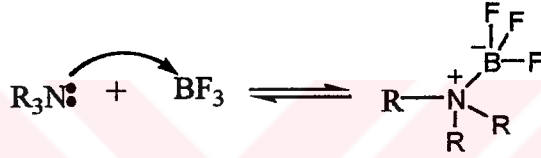


Bu denge tepkimesinde AH asidi, B ise bazı göstermektedir. Denkliğin tersi düşünülürse BH^+ 'nın bir asit, A^- 'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür. Burada AH ile A^- arasındaki fark, yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış haline de baz denir.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

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

2.1.3. Lewis asit – baz tanımı

1923 yılında Lewis ^[4], asitleri, elektron çifti alan maddeler, bazları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kapsam olarak Brönsted–Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit – baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Brönsted – Lowry’ye göre asitler artı yüklü tanecik (proton) veren maddeler olduğu halde, Lewis’ e göre asitler eksi yüklü tanecikler (elektron çifti) alan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Lewis sistemine göre karakteristik asit–baz tepkimesine örnek olarak, trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Şekil 2.1. Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu

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

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

Lewis asitleri üç türdür:

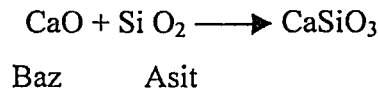
- 1-) Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asitidirler.
- 2-) Değerlik kabuğunda elektron eksikliği olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atomu içeren bileşikler, Lewis asiti olarak davranırlar.
- 3-) Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan CO₂ ve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

Lewis bazları için de genel gruplandırmalar yapılabilir:

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

2.1.4. Lux – Flood asit – baz tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939'da bir asit-baz tanımı önermiş, Flood (1947) tarafından geliştirilmiştir. Lux – Flood tanımına göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir [2].



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

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

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

2.1.5. Usanovich asit – baz tanımı

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

Usanovich'e göre asitler, katyon veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, katyon alan maddelerdir. Bu tanım, asit–baz tepkimelerini bütün kimyasal tepkimeleri içerecek şekilde genişlettiği için, birçok bilim adamı tarafından eleştirilmektedir^[4].

2.2. Molekül Orbitali Kuramında Asit – Baz Kavramı

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

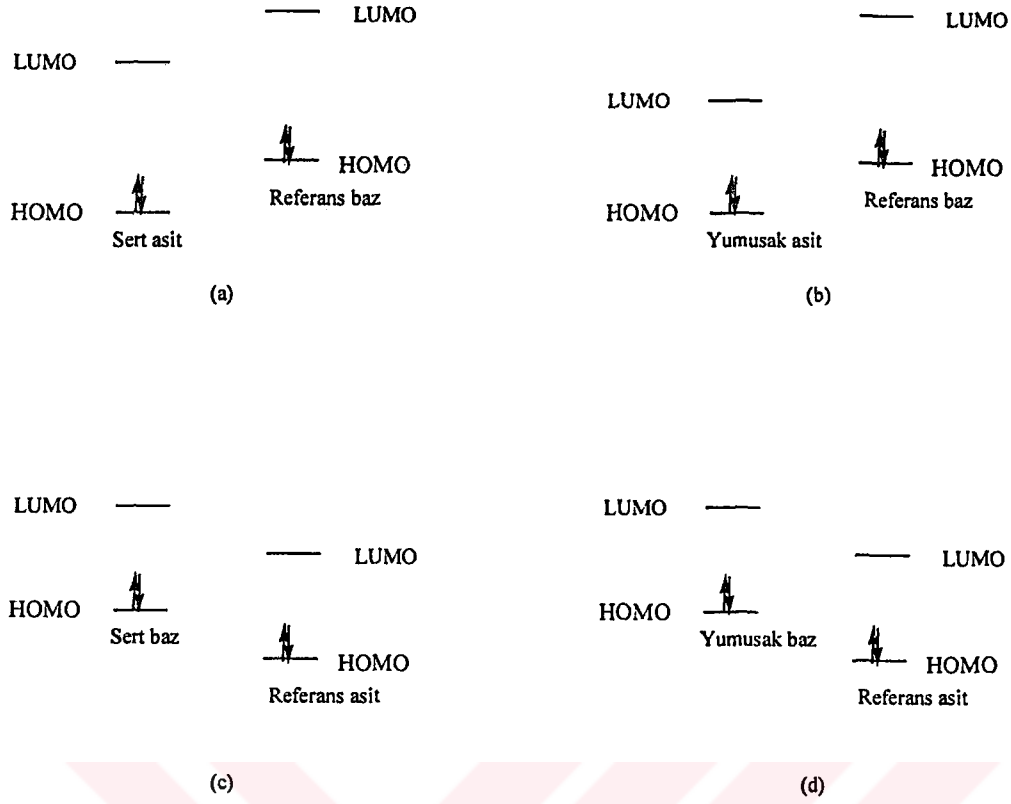
Benzer şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO'su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin BH_3 molekülünde LUMO (Bor atomu üzerindeki bağ yapmayan boş molekül orbitali) düşük enerjili olduğu için, molekül elektron alabilir ve dolayısıyla asit olarak davranabilir. NH_3 molekülü ise yüksek enerjili HOMO'ya (Azot atomu üzerindeki bağ yapmayan dolu moleküller

orbitali) sahiptir ve gerektiğinde bu orbitaldeki elektronlarını vererek baz olarak davranır. Amonyak molekülünde LUMO bağa karşı σ^* molekül orbitalidir ve enerjisi çok yüksektir. Amonyanın bu yüksek enerjili molekül orbitaline elektron alması çok fazla enerji gerektiren bir olay olduğundan, asit olarak etkimesi zordur. Maddelerin asitliği ve bazlığı HOMO ve LUMO orbitallerinin enerjisine bağlıdır. Bir maddenin HOMO'su ne kadar yüksek enerjili ise o madde o kadar kuvvetli asittir.

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

2.2.1. Lewis asit baz etkileşimleri

Lewis asit-baz etkileşimleri, Klopman tarafından uygulanan sınır orbital tartışmasının doğrultusunda moleküller orbital temelleri ile açıklanabilir. Aşağıdaki şemada Lewis asit ve bazının sınır orbitalleri bir referans bileşik ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. (a)' da olduğu gibi, yüksek pozitif yük yoğunluğuna sahip asidik merkez içeren sert aside ilişkin HOMO-LUMO enerji seviyeleri arasındaki fark büyük olduğunda, referans bazın HOMO' sunda asidin yüksek enerjili LUMO' suna transfer olamayacağından burada çok zayıf kovalent bağlanma olasılığı vardır. Eğer baz da yüksek yük yoğunluğuna sahipse burada etkin bir şekilde elektrostatik etkileşim gerçekleşecek ve sert-sert yapısı oluşacaktır. Fakat baz, düşük yüklü yumuşak bir baz ise az bir etkileşim



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

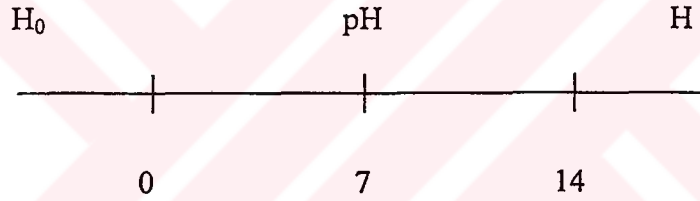
(c) ve (d) de ise aynı durum bu kez bir referans asit ile sert ve yumuşak baz ile etkileşimi gösterilmiştir.

2.3. Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları

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

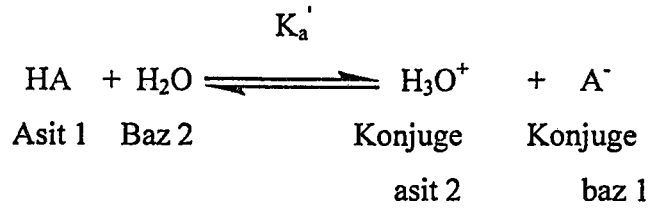
2.3.1. Asitlik fonksiyonları

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



H_0 fonksiyonu üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır [6]. Nitroanilinler gibi zayıf organik baz serisinin, değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir:

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



$$K_a' = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[H_2O][HA]} \quad (2-2)$$

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

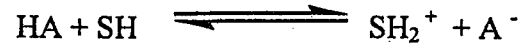
$$K_a = K_a' \cdot [H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} \quad (2-3)$$

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

$$pK_a = -\log K_a \quad (2-4)$$

Bir asite ilişkin pK_a 'nın sayısal değeri ne kadar küçük ise asitlik o kadar fazladır.

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



$$K_a = \frac{a_{\text{A}^-} \cdot a_{\text{SH}_2^+}}{a_{\text{HA}}} \quad (2-5)$$

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

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

$$K_a = a_{\text{SH}_2^+} \cdot \frac{[\text{A}^-] \cdot \gamma_{\text{A}^-}}{[\text{HA}] \cdot \gamma_{\text{HA}}} \quad (2-6)$$

elde edilir. (2-6) Eşitliğinde,

$$H_x = a_{\text{SH}_2^+} \cdot \frac{\gamma_{\text{A}^-}}{\gamma_{\text{HA}}} \quad (2-7)$$

olarak alınırsa (2-6) eşitliği,

$$K_a = H_x \cdot \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (2-8)$$

eşitlik (2-8) halini alır. H_x bir asitlik fonksiyonudur.

Seyreltik çözeltilerde aktiflik sabiti bire eşit alınabilir. Bu durumda (2-6) eşitliği, $[\text{SH}_2^+] = [\text{H}^+]$ alınarak,

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]} \quad (2-9)$$

şekline gelir.

Eşitlik (2-9)'un logaritması alınarak düzenlenirse,

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2-10)$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2-11)$$

pH = H₀ alınırsa,

$$pK_a = H_0 + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (2-12)$$

şeklini alır.

pK_a değeri bilinen p-nitroanilin'in artan asitliklerdeki protonlanması, yani [HA] / [A⁻] oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik bir nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pK_a değeri bir önceki indikatör yardımı ile elde edilmiş olan H₀ değerlerini veren çözeltilerde [HA] / [A⁻] oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgedeki asitlik fonksiyonu H₀ değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır ^[7].

Eşitlik (2-12)'ye göre $\log [HA] / [A^-]$ ile H_0 arasında çizilen grafiğin eğimi birdir. $[HA] = [A^-]$ olan noktada $pK_a = H_0$ olacağından , herhangi bir maddenin pK_a 'sı hesaplanabilir.

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

$$H_x = m \cdot H_0 \quad (2-13)$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0 = 0$ noktasından geçtiğini saptamıştır. Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazlar, $\log [HA] / [A^-]$ değerlerine karşı çizilen H_0 grafiğinde ; $\log [HA] / [A^-] = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlanma değerleri verilir. Bu, $H_0^{1/2}$ ile gösterilir. Buna göre pK_a değeri (2-14) eşitliğiyle hesaplanabilir.

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (2-14)$$

Bu çalışmada kullanılan H_2SO_4 çözeltilerinin H_0 değerleri, literatürde ve el kitaplarında verilen % $H_2SO_4 - H_0$ ve $C_{H_2SO_4} - \% H_2SO_4$ tablolarındaki değerlerin grafiğe dökülmesiyle elde edilen denklemler yardımıyla hesaplanmıştır (bkz. Ek1, Ek 2). Ve yine çalışmada kullanılan NaOH çözeltilerinin H_0 değerleri de literatürde verilen $C_{NaOH} - H_0$ tablosundaki değerlerle elde edilen $C_{NaOH} - H_0$ grafiğinin denkleminde hesaplanmıştır (bkz. Ek 3)^[8].

2.3.2 Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi

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

Bir süstitüentin komşu atomlara olan etkisini üç şekilde düşünebiliriz: Bunlardan ilki, σ bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-I) veya elektron itici (+I) indüktif etkiler; ikincisi π bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-M) veya elektron itici (+M) rezonans etkileridir. Bunlardan

başka bir diğer sübstitüent etkisi ise, sübstitüentlerin büyüklüğü ve geometrisinden kaynaklanan sterik etkidir. Bilindiği gibi asetik asitin α -hidrojenleri, siyano, halo, nitro gibi elektron çekici (-I) sübstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin artması ve aksine elektron itici (+I) sübstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin azalması, indüktif etkinin reaktiviteye olan katkısını açıklayan en klasik örnektir.

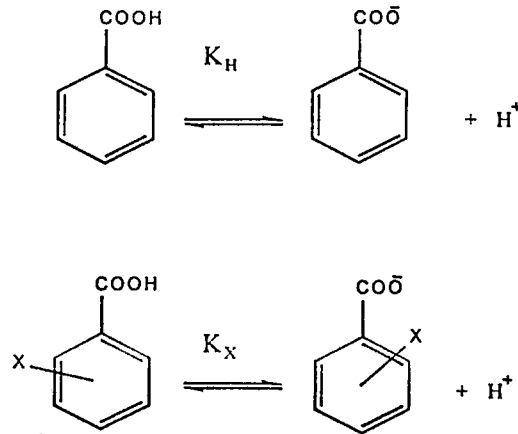
Reaksiyon mekanizması bilinen birçok reaksiyon için, sübstitüent etkisinin reaktiviteye olan katkısı önceden tahmin edilebilir. Hatta sübstitüentlerin kısmi elektron itme ve çekme yetenekleriyle reaktivite arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu tür bir korelasyonun varlığı ilk kez Louis P.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

2.3.2.1 Hammett eşitliği

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

Bu şekilde Hammett, sübstitüent etkilerini kantitatif olarak eşitlik (2-15)'te belirtildiği gibi tanımlamış ve her bir sübstitüent için σ_x değerlerini hesaplamıştır.

$$\log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} = \sigma_x \quad (2-15)$$



Şekil 2.2. Benzoik asitin iyonizasyonu

Hammett ayrıca, herhangi bir başka reaksiyon için beklenen süstitüent etkisinin, benzoik asit için elde edilen σ_x değerleriyle orantılı olduğunu varsayarak, Hammett denklemi olarak bilinen (2-16) eşitliğini ileri sürmüştür [9]

$$\log (K_x / K_H)_{\text{herhangi bir reaksiyon için}} = \rho \cdot \log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} \quad (2-16)$$

Reaksiyon standart serbest enerjisi ile denge sabiti arasındaki ilişki eşitlik (2-17)'deki gibi olduğundan,

$$\begin{aligned} \Delta G^0 &= -RT \ln K \\ \log K &= -\Delta G^0 / 2,303 \cdot RT \end{aligned} \quad (2-17)$$

Hammett bağıntısı ikinci bir yaklaşımla,

$$\begin{aligned} \log K_x &= -\Delta G_x^0 / 2,303 \cdot RT \\ \log K_H &= -\Delta G_H^0 / 2,303 \cdot RT \\ \log (K_x / K_H) &= -(\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303 \cdot RT \end{aligned} \quad (2-18)$$

haline getirilir. Herhangi bir reaksiyon için bir süstitüentin neden olacağı serbest enerji farkı $(\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0)$ bir diğer reaksiyondaki serbest enerji farkı ile orantılıdır yorumu yapılabilir. Hammett bağıntısı, bu yaklaşımla ele alındığında doğrusal serbest enerji bağıntısı olarak adlandırılır (Eşitlik 2-19).

$$\begin{aligned} -(\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} \\ -(\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \sigma_x \end{aligned} \quad (2-19)$$

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

$$\log (k_x / k_H) = - (\Delta G_X^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303 \cdot RT$$

$$-(\Delta G_X^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303 \cdot RT = \rho \cdot \sigma_x \quad (2-20)$$

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

2.3.3. Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler

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

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

Bu faktörlerden ilki, Y–H bağ enerjisinin büyüklüğüne göre proton kopmasının kolay veya güç olması ile ilgilidir. İkinci faktörün önemi, CH₃-H ile CH₃-O-H moleküllerinin pK_a'larının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkar. Oksijenin karbondan daha elektronegatif olması nedeniyle metanolün pK_a'sının 16 olmasına karşılık metanın pK_a'sı 43'tür. Üçüncü faktörün önemi ise CH₃-O-H ile HCOOH moleküllerinin pK_a'larının karşılaştırılması ile anlaşılabilir. Metanolün pK_a'sının 16 olmasına karşılık asidin pK_a'sının 3,77 oluşu sadece karbonil grubunun, elektronegatif olmasından ötürü, O–H arası bağı gevşeteceği şeklinde açıklanamaz. Burada en önemli faktör delokalizasyon ve bu yol ile metonat anyonunun sağlamlaşmasıdır. Dördüncü faktör olan çözücü , özellikle su olduğu zaman asitlik derecesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır. Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı, yani tekrar birleşme derecesi artar^[10].

Heterosiklik maddelerin bazlıkları ise yapılarındaki heteroatoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda azot, oksijen

ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron çeken bir grup yerleştirilmiş gibi düşünülebilir. Bunun sonucu olarak da heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır denilebilir.

2.3.4. Asitlik sabitlerinin önemi

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

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

2.4. Asitlik – Bazlık Ölçümünde Kullanılan Deneysel Yöntemler

2.4.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi

Ölçümde çok madde gerektirmesine rağmen, çalışmaların kısa zaman alması nedeni ile çok kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası, referans elektrodu ile indikatör elektrodu arasındaki potansiyel farkının ölçülmesine ve bu ölçümler kullanılarak çeşitli grafiksel hesaplamalarla titrasyonun dönüm noktasının bulunmasına dayanır. Günümüzde bu titrasyonlarda hem referans hem de

indikatör elektrodu bünyesinde bulunduran kombine cam elektrodlar kullanılmaktadır. Ancak cam elektrodun pH = 2–11 aralığının altındaki ve üstündeki değerlerde sapmalar göstermesi nedeniyle bu bölgenin dışında kalan kuvvetli asit ve kuvvetli baz bölgelerinde yapılan çalışmalarda potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanılmamaktadır .

2.4.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler

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

2.4.3. Ultraviyole – görünür bölge spektrofotometrik yöntem

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

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

Zayıf bir HA asitinin iyonlaşması eşitlik (2-12)'deki gibi yazılır. Bu eşitlikte H_0 , bir asitlik fonksiyonudur.

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

(2-12) Eşitliğinden anlaşılacağı gibi, $\log I = [HA] / [A^-]$ ile H_0 arasında çizilecek bir grafik, eğimi $m = 1$ olan bir doğru verir ve $\log I = 0$ olduğu noktada $pK_a = H_0$ olacağından herhangi bir organik maddenin pK_a ' sı bulunabilir.

Daha sonraki çalışmalarda sadece H_0 fonksiyonun tek asit fonksiyonu olmadığı, değişik indikatörlerin değişik asit fonksiyonları görülmüştür. Bu

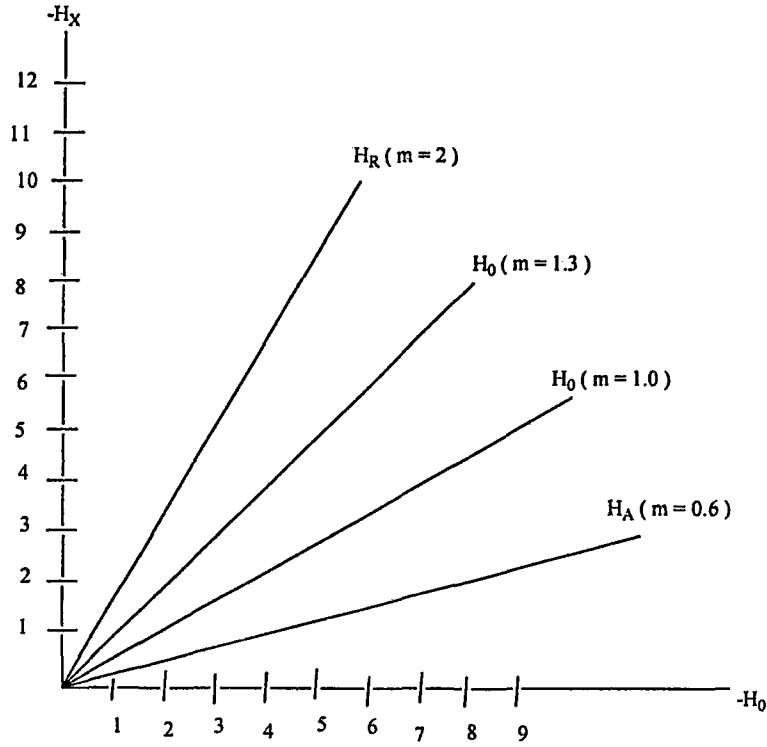
değerler için $m = 1$ yerine daha küçük veya daha büyük değer bulunmuştur. Triarilkarbinoller için H_R , tersiyer aromatik aminler için H_o , amidler için H_A , indoller için H_I asitlik fonksiyonları tayin edilmiştir^[11].

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

$$pK_a = H_o + \log \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (2-21)$$

$$\log I = m \cdot (H_o^{1/2} - H_o) \quad (2-22)$$

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



Şekil 2.3. H_x-H_0 Grafiği

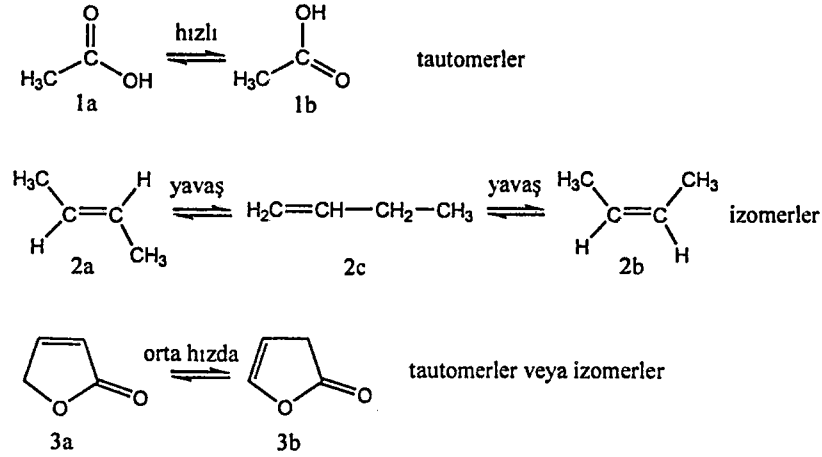
Araştırmalar bu kadarla kalmamış, asitlik fonksiyonlarının sıcaklık ile nasıl değiştiği de incelenmiştir. Shapiro H_0 fonksiyonunun sıcaklığa bağlılığını incelemiş ve sülfirik asidin proton verme yeteneğinin sıcaklık ile düştüğünü saptamıştır ^[12].

2.5 Tautomerizm

Tautomerizm kelime anlamı olarak Latince tauto (aynı) ve meros (parça) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş bir tür konum izomeridir ^[13]. Tautomerler arasındaki fark yapıdaki bir atom veya grubun farklı konumlarda olmasıdır. Tautomerler, bir molekülün dengede olan yapısal izomerleri olarak da tanımlanabilir.

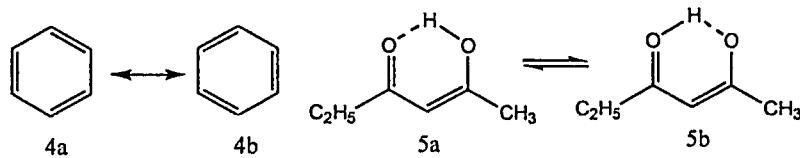
Tautomerizm ve izomerizm arasında kesin bir sınırlama yoktur, ancak genellikle, tautomerler kolaylıkla birbirlerine dönüşürler oysa izomerlerin dönüşümleri çok daha zor ve yavaştır ^[14]. Örneğin, bir karboksilik asidin (1) iki formu kesinlikle bir tautomerik dengede iken, 1-büten (2c) ve 2-büten (2a ve 2b) kolay ayrılabilirler için izomer oluştururlar.

Bununla birlikte bazı bileşiklerde böyle bir ayrıma gidilememektedir. Örneğin bütirolakton (3) 'un birbirine kolaylıkla dönüşebilen iki ayrı formu izole edilebilmiştir. Bu nedenle bu çift tautomer veya izomer olabilir.



Şekil 2.4. Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri

Diğer taraftan, tautomerizm ve mezomerizm arasındaki farklılık genellikle iyi bir şekilde belirlenebilir. Aradaki fark karşılaştırıldığında, iki tautomer bir enerji bariyeriyle ayrılmış tek bileşiktir ve tek yapı gösteren mezomerizm ise, gerçek yapıya katkıda bulunan iki veya daha fazla kanonik form arasındaki bir enerji minimumundan meydana gelir. Bununla beraber bu sınırlamaları aşan bazı nadir durumlar olabilir. Örneğin, hekzan-2,4-dion (5)'un enol formu hidrojen bağı içerir ve diğer hidrojen bağı tautomerle arasında sadece küçük bir enerji farkı vardır. Simetrik hidrojen bağlarının bilinen bu durumu nedeniyle tautomerizm ve mezomerizm kavramları nadir durumlarda iç içe girmiş kavramlardır.

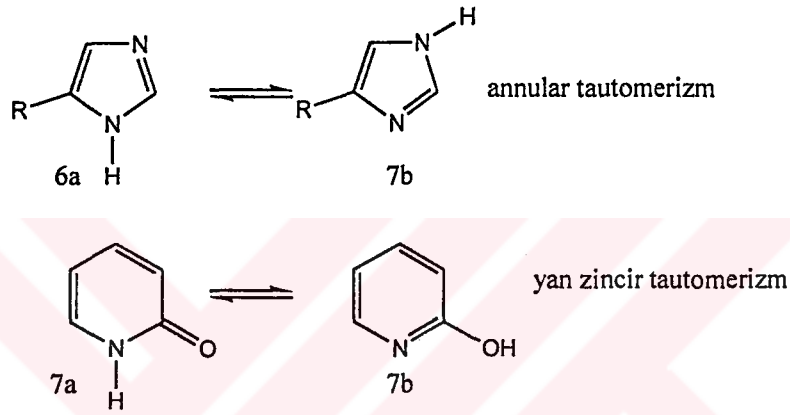


Şekil 2.5. Tautomerler ve mezomerler

2.5.1. Protropik tautomerizim ve heteroaromatik bileşiklerde protropik tautomerizim

Oynak hidrojenin birden fazla farklı merkezde yer alabilmesiyle proton tautomerizimi (prototropik tautomerizim) oluşur. Bu olgunun sonucu olarak da, farklı veya özdeş yapıda tautomerler ortaya çıkar.

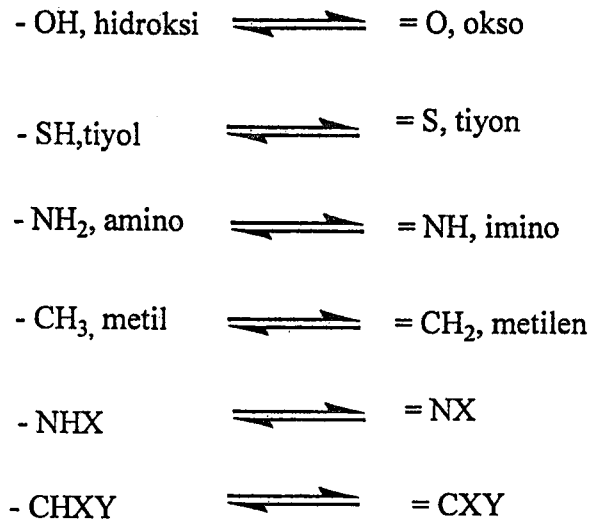
Heterosiklik bileşiklerde tautomerizm, annular ve yan zincir tautomerizmi olarak iki şekilde incelenebilir. İlkinde, oynak hidrojen atomu halka atomları üzerinde yer değiştirir. İkincisinde ise yer değiştirme bir halka ve yan zincir atomları üzerinde meydana gelir ^[15].



Şekil 2.6. Annular ve yan zincir tautomerizmi

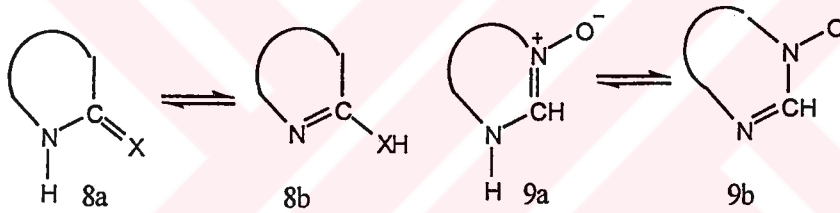
Yan zincir izomerizmi gösteren önemli potansiyel tautomerik süstitüentler çizelge 2.1.' verilmiştir.

Çizelge 2.1. Potansiyel tautomerik süstitüentler



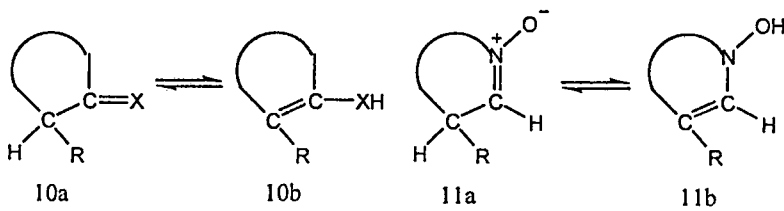
Yukarıda kısaca özetlenen genel durumları 6 grupta incelenebilir: ^[16].

a) Halka Azotu ile Halkaya Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki Prototropi

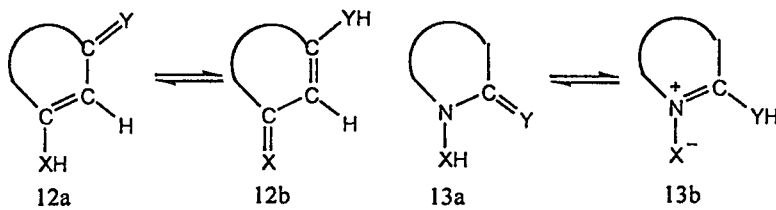


b) Halka Karbonu ile Halkaya Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki

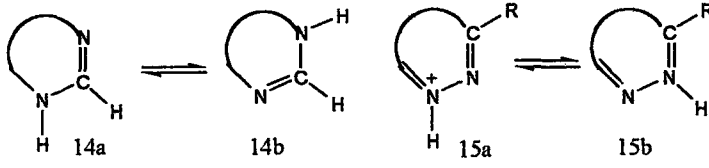
Prototropi



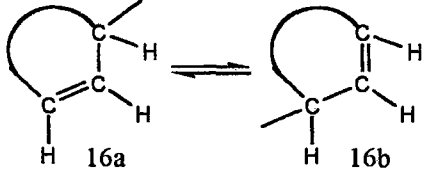
c) Halkaya Doğrudan Bağlı İki Atom Arasındaki Prototropi



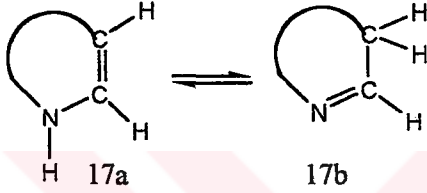
d) İki Halka Azotu Arasında Annular-Prototropi



e) İki Halka Karbonu Arasındaki Annular-Prototropi



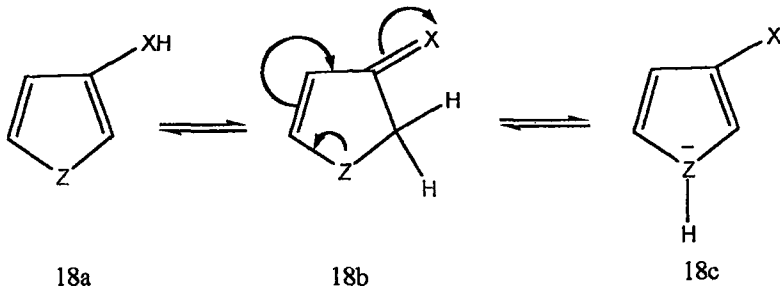
f) Halka Karbonu ve Halka Azotu Arasındaki Prototropi



2.5.2 Altı üyeli halkaların tautomerizmi

Heteroaromatik bileşiklerde oluşan tautomerik proseslerin büyük bir kısmı aromatik halkaya direkt bağlı XH süstitüenti (X=oksijen, nitrojen, veya sülfür) içeren heteroaromatik bileşikleri içerir. Bu tür tautomerik prosesler genellikle XH grubundaki protonun Halka azotuna veya halka karbonuna transferini içerir.

Bir heteroatomlu beş üyeli halkalarda, [18a] \rightleftharpoons [18b] de görüleceği gibi proses hemen hemen her zaman halka karbonuna transferi içerir. [18a] \rightleftharpoons [18c] ise tercih edilmeyen yüksek enerjili zwitter iyonik formu [18c] içerir.

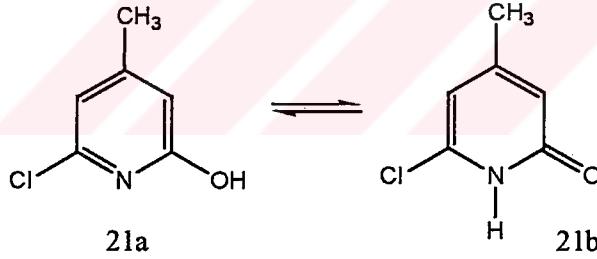


Şekil 2.7.Beş üyeli halkalarda tautomerizim

geri döndüğünde [19a]⇌ [19b]' dengesi daha denkleşmiş durumdadır. Çünkü [19b]'deki pridin rezonans enerji kaybı, [19a]'da oklarla gösterildiği gibi delokalizasyon enerjisinin kazanılması ile dekletirilmiştir. Ve daha da önemlisi [19a] aromatik bir halkadır. Ve rezonans enerjisine sahiptir^[17].

2.5.3. Tautomerik bir karışımda denge konumunu etkileyen dış etkenler

Tautomerik bir karışımda denge konumunu etkileyen dış etkenlerin tümü faz ve sıcaklık etkisi olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Faz başlığı altında sistemin hali, yani katı, çözelti (çözeltinin türü, derişimi) veya gaz olmasının denge üzerindeki farklı etkileri toplanır. Farklı dielektrik sabitlere sahip çözücüler içinde denge sabitleri çok büyük farklılıklar gösterir. Çözücünün dielektrik sabitinin yüksek olması dengenin yönünün iyonik karakterdeki tautomerik forma, aksine düşük olması ise, yüksüz tautomerik forma doğru kaymasına neden olacaktır. Bu durumu örneklemek üzere 6-kloro-4-metil-2-hidroksipridin (21a), 6-kloro-4-metil-2-pridinon (21b) tautomerik karışımına ilişkin dengeyi ele alalım.



Şekil 2.10. 6-kloro-4-metil-2-hidroksipridin, 6-kloro-4-metil-2-pridinon tautomerizmi.

Dielektrik sabiti yüksek olan H₂O içinde dengenin yönünün okso-formu (21b) lehine olmasına karşın; EtOH ve CCl₄ içinde hidroksi formu (21a) lehine olduğu saptanmıştır^[18].

Sıcaklığın heteroaromatik sistemlerdeki tautomerik denge üzerindeki etkisine ilişkin bir genelleme yapılamaz. Bu etki heteroaromatik sistemin beş veya altı üyeli oluşu, çözücünün türü vb. gibi diğer dış ve iç etkenlerle bağımlılık göstermektedir.

2.5.4. Bileşiklerin tautomerik ve yapılarına ilişkin denge sabitlerinin ve mol kesirlerinin bulunması



Yukarıdaki dengeye göre ;

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

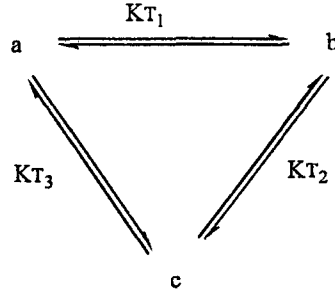
Burada;

K_T : Denge Sabiti

N_a, N_b : Bileşenlerin mol kesirleridir.

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

$$N_a = \frac{1}{1 + K_T} \quad \text{ve} \quad N_b = \frac{K_T}{1 + K_T} \quad (2-23)$$



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

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

$$N_a = \frac{1}{1+K_{T1}+K_{T3}}, \quad N_b = \frac{K_{T1}}{1+K_{T1}+K_{T3}}, \quad N_c = \frac{K_{T3}}{1+K_{T1}+K_{T3}} \quad (2-24)$$

Aynı şekilde ikili bir konformer dengesi incelenerek her bir konformerin mol kesri hesaplanabilir.



$$K_T = \frac{N_{\text{syn}}}{N_{\text{anti}}} \quad \text{ve} \quad N_{\text{anti}} + N_{\text{syn}} = 1 \text{ yazılabilir.}$$

Burada ,

K_T : Denge sabiti

$N_{\text{anti}}, N_{\text{syn}}$: Konformerlerin mol kesirleridir.

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

$$N_{anti} = \frac{1}{1 + K_T} \quad \text{ve} \quad N_{syn} = \frac{K_T}{1 + K_T} \quad (2-25)$$

N_{anti} ve N_{syn} (2-25) eşitlikleriyle elde edilmiş olur.

Buradaki denklemler için ;

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

$$\delta\Delta G = \Delta G_U - \Delta G_R$$

verilir.

2.6.Moleküler Orbital Hesaplamaları

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

oluşumunu ve bir çok durumda kinetik olarak takip edilmeyecek bir mekanizma izlemesine neden olur. Hatta bir çok heteroaromatik nükleofilik sübtütisyon kuvvetli bazik ortamda bu reaksiyonun konjuge – baz ve heteroaromatik substratın arasında oluşacak protropik denge de etkilenilebilir. Farklı çözücü sistemleri heteroaromatik sübtütisyon yönelmeleri saptar, ancak bu etkinin değerlendirilmesi çeşitli fiziksel olaylar tarafından engellenir. Örneğin, dipol moment gibi elektron yoğunluğu dağılımı ile ilgili bir özellik gözlenmek istendiğinde substrat molekülleri arasındaki olası hidrojen bağı göz önüne alınmalıdır.

Tüm bu güçlükleri yenmek için en iyi çözüm heteroaromatik maddelerin fizikokimyasal ölçümlerinin gaz fazında yapılmasıdır. Son yıllarda gaz fazında çok duyarlı incelemelerin yapılmasını sağlayan deneysel yöntemleri ile tatmin edici Moleküler Orbital hesaplama yöntemleri geliştirmek mümkün olmuştur. Gaz fazı reaktifliğinin çalışılmasında iki yönlü yarar vardır. Birincisi, reaksiyonun hız sabitleri ve denge sabitlerinin gaz fazı değerleri ile sıvı fazındaki sabitlerinin direk karşılaştırılması sonucu iyon solvasyonunun bulunabilmesi; ikincisi ise, gaz fazı reaktivlik verileri molekülün temel ve gerçek özelliklerinin elde edilmesine olanak sağlaması ve yeni moleküllerin yapıları ve diğer özelliklerinin önceden belirlenmesini sağlamasıdır.

Kimyasal araştırmalarda moleküllerin yapılarını anlamak için çoğu kez modeller üzerinde çalışılır. Son zamanlarda modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bununla da yetinilmeyip fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarlarla kimya hesaplamaları (computational chemistry) adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bilgisayarlarla kimya hesaplamaları kimyacılar reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarla çalışma olanağı sağlar. Bazı yöntemler sadece kararlı molekül değil aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır. Bu yolla, gözlem yoluyla elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve reaksiyonlara ait bir bilgi elde etmiş oluruz.

Moleküler Orbital hesaplama yöntemleri iki alanda incelenebilir ^[19]. 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. Bunlar ;

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

2.6.1. Moleküler mekanik yöntemleri

Moleküler mekanik hesaplamaları moleküler yapının basit klasik-mekanik modelinin oluşturulmasını sağlar. Moleküler mekanik yöntemler bir çok bilgisayar programında mevcuttur. Örneğin; HYPERCHEM, QUANTA, 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 açılarını, enerji bileşenleri ile ilişkili eşitliklerde kullanılan kuvvet sabitlerini tayin eder.

Ayrıca moleküler mekanik binlerce atomdan meydana gelmiş çok büyük sistemleri inceleme imkanı verir. Enzimler gibi büyük yapı sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler hesaplanabilir. Fakat bu yöntemlerle elektronik yapıya bağlı olan özellikler yada elektronik yapı hakkında bilgi edinilmez. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu ya da bağ parçalanmasını içeren işlemler yapılamaz.

2.6.2. Elektronik yapı yöntemleri

Elektronik yapı yöntemleri klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunları kullanılır. 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-) Semi-empirik moleküler orbital (SE-MO) 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 ve 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. Doğru değerden sapmaları çok azdır.

b-) Yarı deneysel yöntemler : Yarı deneysel moleküler orbital (SE-MO) yöntemleri, Ab-initio moleküler orbital yöntemleri gibi kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Etkileşim integralleri için

yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi, Ab-initio yöntemlerin hesaplama süresi ile karşılaştırılmayacak kadar azdır. Çok küçük sistemler için kullanılacağı gibi büyük kimyasal sistemler içinde kullanılabilir. SE-MO yöntemlerinden bazıları; AM1, PM3, MNDO, MINDO3, CNDO' dur. Bunlar MOPAC, AMPAC, HYPERCHEM, HUCKEL, EXTENDED, HUCKEL, HONDO gibi program isimleri ile bulunmaktadır. Bunlar Schrödinger eşitliğinin yaklaşık formunu çözmektedir ^[19].

MINDO/3, INDO yönteminin geliştirilmiş halidir. Analitik olarak bir merkezli itme integrali geliştirmekten ziyade bunlara yakın parametreler kullanılır. MINDO/3, MNDO yönteminin sonucusudur. Otomatik geometrik optimizasyonu ile kullanımı kolay olan ilk paket programdır.

MNDO, MINDO/3 versiyonunun daha geliştirilmiş hali değildir, fakat NDDO yaklaşımından daha bağımsız bir metottur. INDO' dan ziyade NDDO, moleküler için sistematik MINDO/3 hatalarından sakınmak için gereklidir.

Ab-initio hesaplamalarının yanında MINDO/3 ve MNDO' nun avantajı hızlı olmasının yanı sıra (MINDO/3, MNDO' dan yaklaşık 1,5 kat hızlıdır) aynı zamana da büyük moleküllerin yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerle mümkün kılar. MNDO' nun MINDO/3 den en önemli avantajı her bir element için özel parametreler ihtiyaç duymasıdır. Örneğin azot-lityum bağı bileşikler hesaplamak için MNDO sadece lityum bileşik gruplarını parametrize etmeye ihtiyaç duyar. MINDO/3 ikinci sıra elementleri için yanlış sonuç verir İyi sonuçlar verdiği alanlar ise karbokasyonlar, karbonil bileşiklerinin proton ilgisi ve basir primer aminleridir. MINDO/3 floropiridlerin yarı deneysel moleküler orbital yöntemi ile hesaplamalarında MNDO' ya tercih edilir.MNDO ve MINDO/3 eksik özelliği yeniden hidrojen bağı üretmede başarısız olmalarıdır. MNDO, MINDO/3' e kıyasla daha az dallanma hatası içerir. MINDO/3' ten en önemli avantajı daha polar moleküller için uygulanmasıdır.

Austin Model 1 adı verilen AM1 yöntemi, MNDO yönteminin geliştirilmiş halidir ^[19]. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur.

MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO' nun üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Nitro türevleri ve moleküller için AM1' de çok başarılıdır [20].

MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerindeki deneysel oluşum ısı ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25 °C oluşturulmak üzere optimize edilmiştir. Kesinlikle denge ve dengedeki geometrisini oluşturmak için değildir.

Çizelge 2.2 Bazı Semiempirik Moleküler Orbital Yöntemleri

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarımalarında 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 değişiklik ile oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonudur. En son Geliştirilen Semiempirik Moleküler Orbital yöntemlerindedir.

2.6.2.1. Mopac 7 Paket programının özellikleri

Son yıllarda moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulunduran MOPAC, AMPAC ve MNDO 88 gibi paket programlar geliştirilmiştir. MOPAC, James J.P. Stewart tarafından geliştirilen paket programlarından. Daha sonra MOPAC6 ve MOPAC7 geliştirilmiştir. Bu programların hepsi benzer özelliklere sahiptir. MOPAC 7 ise diğer üç paket programın önemli özelliklerini de bünyesinde toplamıştır.

MOPAC7, kimyasal yapıları ve tepkimeleri çalıştırmak için geliştirilmiş ve NNDO, MINDO/3, AM1 ve PM3 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. Bu programla moleküler, 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. Ayrıca sıvı faz hesaplamaları MOPAC7 ile yapılabilir.

Yarı deneysel moleküler orbital hesaplamaları en çok kullanılan fonksiyonu moleküler geometrileri optimize etmek ve bu optimize geometrilere karşı gelen ΔH_f (oluşum ısısı) gibi nicelikleri hesaplamaktadır. Optimizasyondaki hesaplamalar molekülü tanımlayan kartezyen ya da internal koordinatlarla (bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları) verilmiş yaklaşık bir geometri optimize edilir ve enerji minimuma indirilir. Geometri enerji değeri değişmeyinceye kadar değiştirilir. Bunun ölçüsü de gradient norm değerinin sıfır olması durumudur. Gradient norm, atomik konumların fonksiyonu olarak moleküler sistemin enerjisinin değişim hızıdır. Sıfır gradient değeri geometrinin minimum enerjide olduğunu gösterir. MOPAC7 programında önerilen gradient norm 0,4 ve alt değerleridir. Program çalıştıktan sonra oluşum ısısı, iyonlaşma enerjisi, yük dağılımı ve dipol momenti değerlerini vererek durur.

3. BULGULAR VE HESAPLAMALAR

3.1. Kullanılan Maddeler ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ,CH₃OH, NaOH, H₂SO₄, HCl, CH₃COOH, Na₂CO₃, KH₂PO₄ ve K₂HPO₄ maddeleri Merck marka olup tekrar saflaştırılmamıştır.

PH ölçümleri için mikro Computer pH vision pH-metre (Cole-Parmer) kullanılmıştır.

Ultraviyole-Görünür bölge spektrofotometrik ölçümleri, Shimadzu, UV2101 PC UV-VIS scannig spectrophotometer ile alınmıştır.

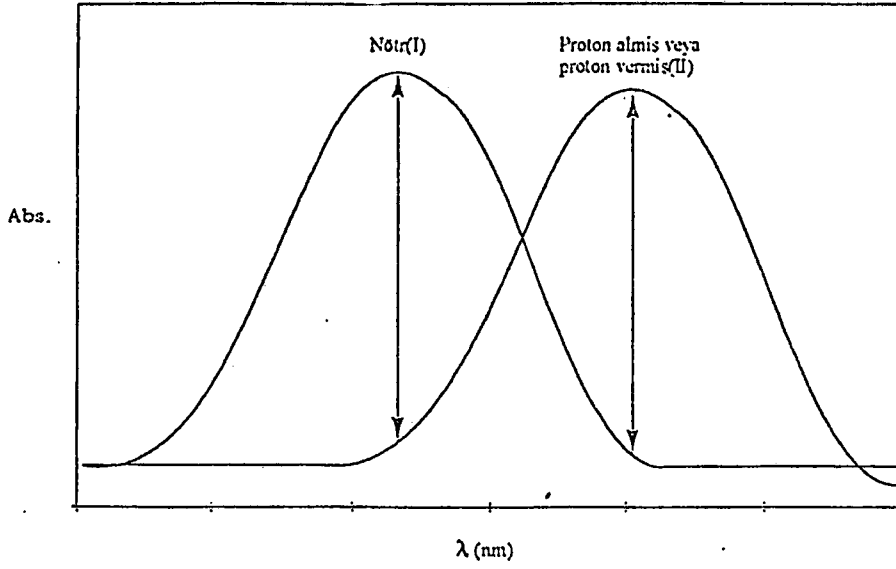
Bilgisayar hesaplamaları için Pentium III Hyundai marka bilgisayar ve fx-Casio 3660 PV hesap makinesi kullanılmıştır.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. pH Bölgesindeki çalışma

Sıfır ile ondört arasında pH' sı bilinen tampon çözeltileri hazırlanır. Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık 10⁻⁴ M' lık stok çözeltisi suda hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltilerden yaklaşık 1 mL alınır, 10 mL'lik balonjojeye aktarılarak pH'sı belli çözelti ile 10 mL'lik çözeltisi hazırlanır. Son çözeltinin molar konsantrasyonu hesaplanır ve pH metre ile son pH'sı ölçülür. Hazırlanan bu çözeltilerin soğurmaları ölçülür. Çift ışınlı olan spektrofotometrelerde, çözücünden gelebilecek herhangi bir soğurmayı gidermek amacı ile referans olarak aynı çözücü kullanılır.

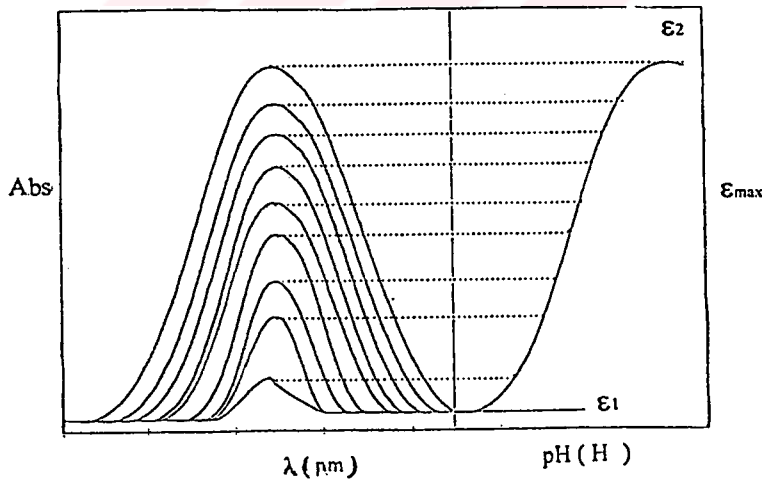
Çalışılacak dalga boyları, maddenin protonlanmış durumdaki molar sönüm katsayısı ile nötral durumdaki molar katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçilir (Şekil 3.1 benzeri).



Şekil 3.1. Örnek Spektrum

Seçilen dalga boyunda, hazırlanan çözeltilerin absorbanları okunur ve (3-1) eşitliğinden molar soğurma (ϵ_{\max}) katsayıları hesaplanır. pH' a karşı ϵ_{\max} grafiği çizilir. Grafik spektrumun yapısını yansıtacak şekilde bir "S" eğrisi verir. (Şekil 2.2 benzeri)

$$A = \epsilon_{\max} \cdot b \cdot c \quad (3-1)$$



Şekil 3.2. Örnek "S" grafiği

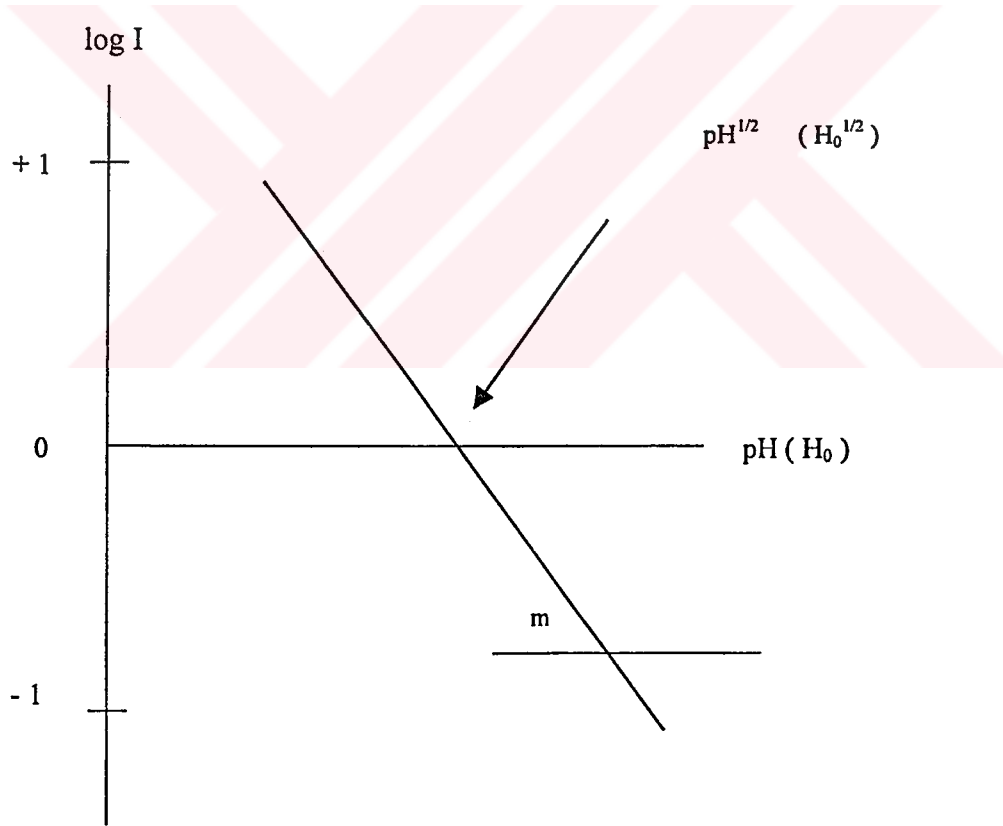
“S” eğrisinin uç kısımlarına doğru çizilen bir doğrudan moleküler halin soğurması ile ($\epsilon_1 = \epsilon_m$ veya $\epsilon_2 = \epsilon_m$) iyonlaşan halin soğurması ($\epsilon_1 = \epsilon_i$ veya $\epsilon_2 = \epsilon_i$) grafikten okunur. Bulunan bu değerler (3.2) eşitliğinde yerine yazılacak I değerleri hesaplanır.

$$I = \frac{\epsilon_{göz} - \epsilon_m}{\epsilon_1 - \epsilon_{göz}} \quad (3-2)$$

(I = İyonlaşma oranı)

Log I' ya karşı pH grafiği çizilir (Şekil 3.3 benzeri), doğrunun kesim noktası $pH^{1/2}$ olarak kaydedilir. Eşitlik (3-3)' ten pK_a değeri hesaplanır.

$$pK_a = m \cdot pH^{1/2} \quad (3-3)$$



Şekil 3.3. Örnek log I – pH (H₀) grafiği

3.2.2. % H₂SO₄ Bölgesindeki çalışma.

% 1 ile % 98 arasında değişik yüzdelere sahip H₂SO₄ çözeltileri hazırlanır. Derişimleri ayarlanan asit çözeltilerinin, derişim - %H₂SO₄ grafiğinden yüzdesi bulunur. Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık 10⁻⁴ M'lık stok çözeltisi hazırlanır.

Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 1 mL alınır, 10 mL'lik balon jöjeye aktarılarak % H₂SO₄ çözeltileriyle 10mL'lik çözelti hazırlanır. UV spektrofotometresinde, absorbansı 0 ile 1 arasında olacak şekilde spektrumu alınır. Bu spektrumdan çalışılacak dalga boyu belirlenir (Spektrum şekil 3.1 benzeri olmalıdır). Çalışma çözeltisinin son konsantrasyonu hesaplanır, gerçek %H₂SO₄ miktarı ise şu şekilde hesaplanır: 10 mL' lik balon jöjelerin boş tartımı alınır (1), yaklaşık 1 mL çalışma çözeltisi ilavesinden sonra tekrar tartılır (2) ve % H₂SO₄ çözeltisi ilavesinden sonra tekrar tartılır (3) ve bu değerler kaydedilir. Bu verilerden gerçek % H₂SO₄ miktarı (3-4) eşitliğinden hesaplanır.

$$\% W = \frac{3 - 2}{3 - 1} \cdot \% A \quad (3-4)$$

3- 2 : İlave edilen asidin ağırlığı

3- 1 : Asit ve madde karışımının ağırlığı

% A : İlave edilen % H₂SO₄

% W : 10 mL' lik çalışma çözeltisinin gerçek % H₂SO₄ miktarı

Hesaplanan gerçek % H₂SO₄ değerlerinden H₀ protonlanma değeri % H₂SO₄ – H₀ grafiğinden bulunur. Seçilen dalga boyunda absorbanlar okunarak kaydedilir ve (3-1) eşitliğinden molar sönüm katsayıları hesaplanır. Bu değerlerden ε_{max} – H₀ grafiği çizilir, çizilen grafik bir “ S ” eğrisi verir (Şekil 3.2

benzeri). Bu grafikten moleküler halin soğurması (ϵ_m) ile iyonik halin soğurması (ϵ_i) belirlenir. $\log I - H_0$ grafiği çizilir, şekil 3.3 benzeri bir doğru verir. Doğrunun kesim noktası ($H_0^{1/2}$) yarı protonlanma değerini verir, buradan pK_a hesaplanır. (bkz. Eşitlik 3-4)

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (3-4)$$

m : Eğim

$H_0^{1/2}$: Yarı protonlanma değeri

pK_a : Asitlik sabiti

3.2.3. NaOH bölgesindeki çalışma

1M–10M arasında değişen konsantrasyonlarda NaOH çözeltileri hazırlanır. Çözeltilerin konsantrasyonları titrasyon ile ayarlanır.

Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık 10^{-4} M'lık stok çözeltisi, suda veya uygun bir çözücüde hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltilerden yaklaşık 1 mL alınır, 10 mL'lik balon jöjeye aktarılarak NaOH çözeltileriyle 10 mL'lik çözelti hazırlanır. Ultraviyole Spektrofotometresinde, absorbanları 0 ile 1 arasında olacak şekilde spektrumu alınır. Bu spektrumdan, çalışılacak dalga boyu belirlenir. Çalışma çözeltilisinin son konsantrasyonu hesaplanır. Hesaplanan son konsantrasyonlar NaOH- H_0 grafiğinden H_0 değerleri bulunur .

Belirlenen dalga boyunda absorbanlar okunarak kaydedilir. Hesaplamalar diğer yöntemlerde olduğu gibi yapılır. Eşitlik (3-5)'ten pK_a hesaplanır.

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (3-5)$$

m : Eğim

$H_0^{1/2}$: Yarı proton verme değeri

pK_a : Asitlik sabiti

3.2.4. Deneysel çalışmalar sonucu elde edilen veriler

Bu çalışmada, 5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-ol ve 5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin deneysel olarak asitlik sabitleri ölçülmüş elde edilen değerler Çizelge 3.1 'de verilmiştir.



Tablo 3 . 1 Bazı 5, 6-bis(sübstüüfenefil)-1,2,4-Triazin-3-ol ve 5,6-bis(sübstüüfenefil) 1,2,4 Triazin-3-tiyol Türevlerinin Birinci Protonasyonları ve UV -Spektral Verileri

B i l e Ő i k	A _{max} ^(nm) (log ε ⁾		H _o ^{c/12}	m ^d	pK _a	λ ^e (nm)
	Nötröl ^a	Katyon ^b				
5, 6 – difenil-1, 2, 4 – triazin – 3 – ol - (1a)	(250)(4.08)	(271)(4.12)	-1.63	0.81	-1.32	249.40
5, 6 – bis (4 – metilfenil) – 1, 2, 4 triazin – 3-ol (2a)	(260)(4.09)	(286)(4.08)	-1.37	0.93	-1.27	261.40
5, 6 – bis (4 – metoksifenil) – 1, 2, 4–triazin-3-ol (3a)	350(3.86)	(305)(4.086)	-2.11	0.85	-1.79	295
5, 6 – bis (4 klorofenil) 1, 2, 4 – triazin – 3- ol (4a)	(250)(4.25)	(280)(4.37)	-2.43	0.84	-2.04	250
5, 6 – difenil – 1, 2, 4 - triazin – 3 – tiyol (5a)	(302)(4.29)	(316)(4.28)	-5.04	0.46	-2.32	317.80
5, 6 – bis(4 – metilfenil)-1, 2, 4–triazin-3- tiyol (6a)	(278)(3.54)	(320)(3.26)	-3.51	0.39	-1.37	321

a : pH = 1 tampon çözeltilde yapılan ölçüm

b : % 96 H₂SO₄ çözeltilisinde yapılan ölçüm

c : Yarı protonlanma değeri

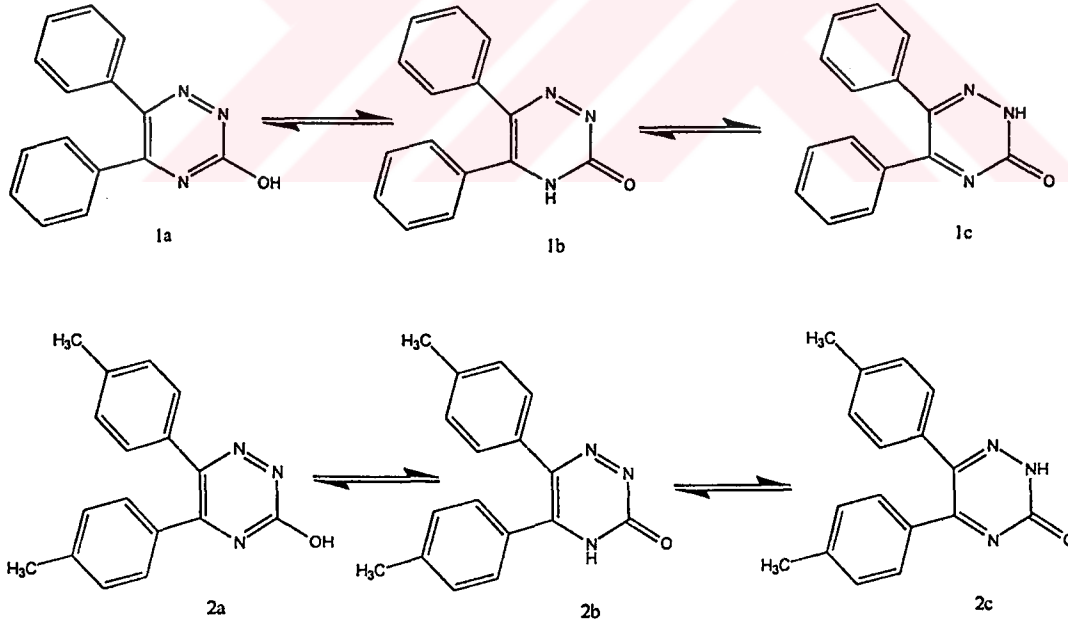
d : Eğimler

e: Ölçümün yapıldığı dalga boyu

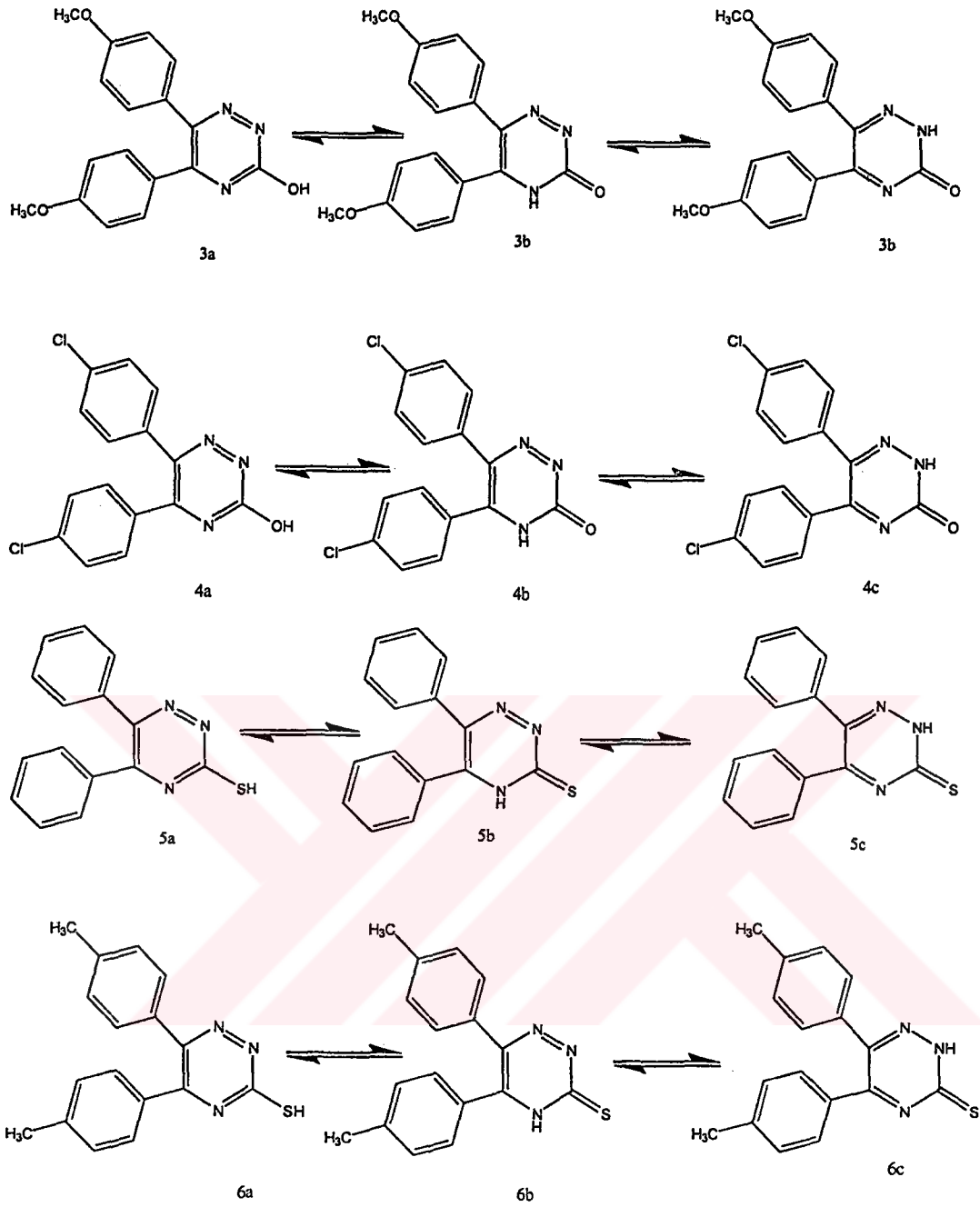
3.3. Bilgisayar Hesaplamaları

5,6-bis(sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-ol ve 5,6-bis(sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevleri ve model maddelerin moleküler orbital çalışmaları Restricted Hartree Fock(RHF) düzeyinde, Mopac7 içinde bulunan ve semi empirik (yarı deneysel) moleküler orbital metodları olan AM1 ve PM3 yöntemleri kullanılarak Pentium III, 64 mb ram PC $\epsilon=78.4$ (sıvı faz) alınarak yapılmıştır. Tüm yapıların geometrisi gradient normu 0.1-1 arası olacak şekilde tek vektör metodu kullanılarak optimize edilmiştir. Tüm yapıların ilk geometrik tahminleri moleküler mekanik ptoqramı olan Cs Chem Office programında yapılmıştır. Daha sonra tam Optimizasyon bağ açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açılar da dahil olmak üzere Mopac 7 içinde bulunan, semi-empirik yöntemler olan AM1 ve PM3 metodları ile çalışılmıştır.

3.3.1. Bilgisayar hesaplamalarında çalışılan moleküller

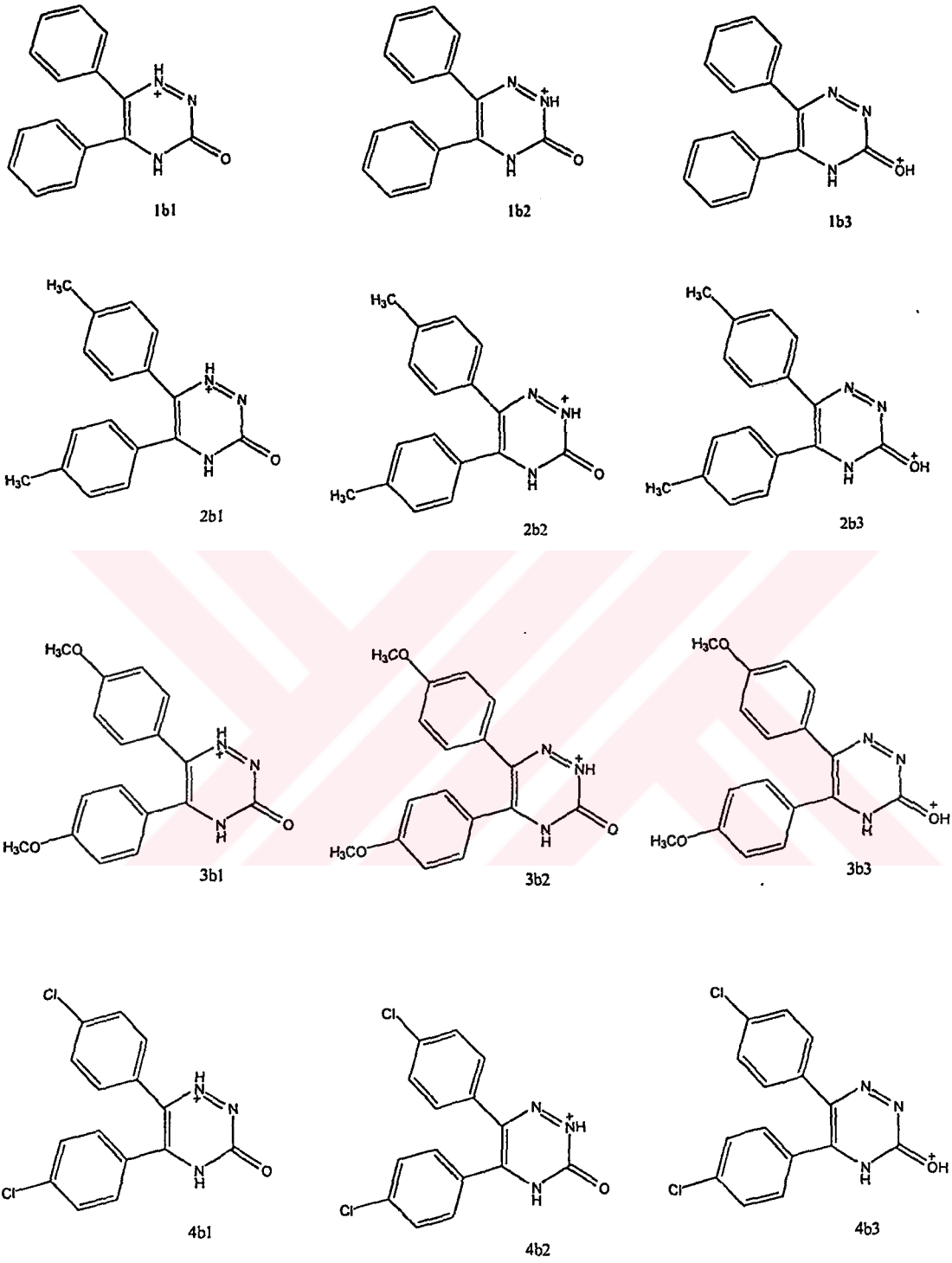


Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomerleri

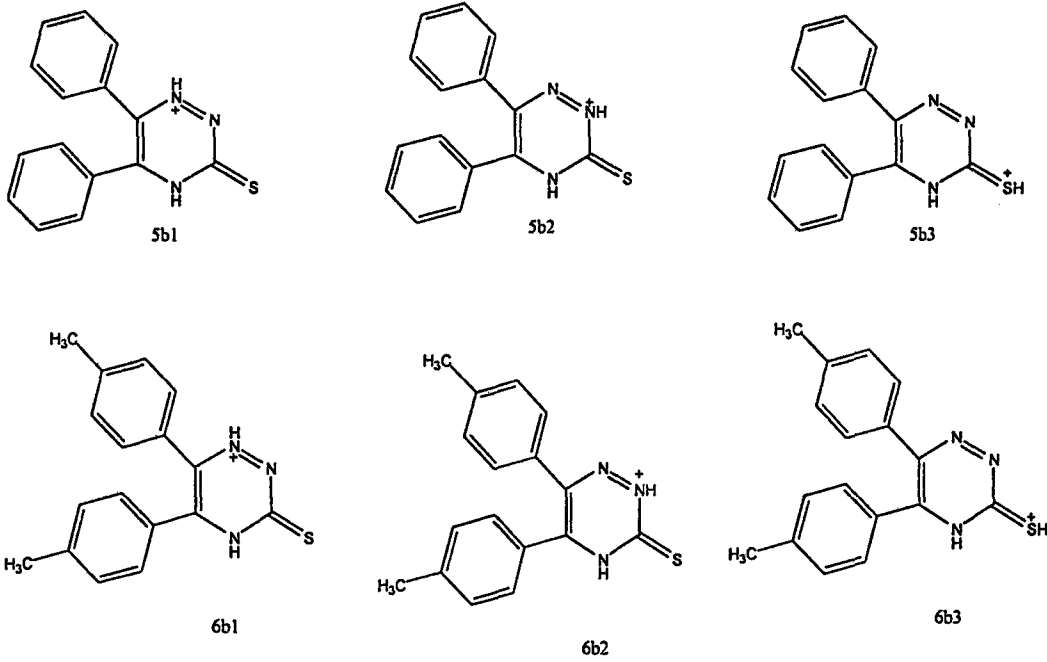


Şekil 3.4. (devamı) Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomerleri

3.3.2. Bilgisayar hesaplamalarında çalışılan protonlanmış moleküller



Şekil 3.5.Çalışmada yer alan bileşiklerin protonlanmış halleri



Şekil 3.5.(devamı) Çalışmada yer alan bileşiklerin protonlanmış halleri

3.4. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerler

Bilgisayar hesaplamaları sonucunda elde edilen ΔH_f ve ΔS değerleri Çizelge 3.1' ve Çizelge 3.2' de verilmiştir. Bu değerlere göre, aşağıda verilen genel formüller kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve çizelgelerde verilen değerler elde edilmiştir.

3.4.1. Tautomerler arası dengenin incelenmesi

Çalışılan moleküllerdeki olası tautomer dengeleri şekil 3.4'de gösterilmiştir. Bu dengeler için K_T değerlerini hesaplamak amacıyla, bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen ΔH_f ve ΔS değerlerinden, herbir yapı için ΔG_f değerleri hesaplanır (Eşitlik 3-6).

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S \quad (T = 298^0 K) \quad (3-6)$$

Moleküllerin hesaplanan ΔG_f değerleri Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3' de verilmiştir.

Çizelge 3.1 5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (süstitüe fenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 metoduyla hesaplanan değerleri ($\epsilon=78,4$)

Bileşik	ΔH_f (kcal / mol)	ΔS (cal / mol. ⁰ K)	ΔG_f^a (kcal / mol)
1a	68,624	104,832	37,38
1b	60,766	99,2319	31,19
1c	69,066	102,0159	38,66
1b1	187,013	107,7015	154,92
1b2	178,669	105,6798	147,18
1b3	179,443	105,2707	148,07
2a	53,001	115,9123	18,46
2b	45,071	115,1968	10,74
2c	53,428	112,4647	19,9
2b1	171,227	115,3815	136,84
2b2	162,780	115,3468	128,41
2b3	163,723	116,0850	129,13
3a	-13,735	117,560	-48,77
3b	-21,755	116,733	-56,54
3c	-13,341	112,4647	-47,19
3b1	104,043	118,2645	68,80
3b2	95,567	117,9521	60,41
3b3	96,729	117,6802	61,66
4a	54,398	112,9893	20,73
4b	46,732	112,5690	13,19
4c	54,949	106,3904	23,24
4b1	173,704	108,8466	141,37
4b2	165,331	110,2016	132,49
4b3	165,864	113,2401	132,12

Çizelge 3.1 (devamı) 5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis(sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 metoduyla hesaplanan değerleri ($\epsilon=78,4$)

Bileşik	ΔH_f (kcal / mol)	ΔS (cal / mol. ⁰ K)	ΔG_f^a (kcal / mol)
5a	112,626	104,94	81,36
5b	111,449	108,80	79,03
5c	118,791	106,7947	86,97
5b1	239,978	109,5018	207,35
5b2	235,619	106,6934	203,82
5b3	225,577	108,6828	193,19
6a	97,017	111,9586	63,65
6b	95,678	117,5298	60,65
6c	103,065	116,3582	68,39
6b1	224,042	118,0955	188,84
6b2	219,642	111,8788	186,302
6b3	209,711	119,2899	174,16

Çizelge 3.2 5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (sübstitüefenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin PM3 Metoduyla hesaplanan verileri ($\epsilon=78,4$)

Bileşik	ΔH_f (kcal / mol)	ΔS (cal / mol. ⁰ K)	ΔG_f^a (kcal / mol)
1a	50,874	103,8398	19,93
1b	44,498	107,9889	12,32
1c	49,095	104,2146	18,04
1b1	157,215	108,6307	128,84
1b2	160,696	104,2951	129,704
1b3	164,850	112,2259	131,41
2a	31,908	115,1343	-2,40
2b	25,466	116,6308	-9,29
2c	30,094	111,7275	-3,2
2b1	138,065	118,3479	102,79
2b2	141,382	115,3690	107,00
2b3	145,647	117,4212	110,66

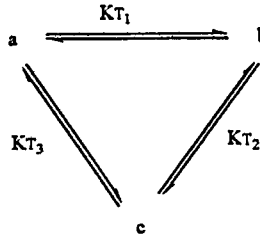
Çizelge 3.2 (devamı)5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (4-sübstitüefenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin PM3 Metoduyla hesaplanan verileri($\epsilon=78,4$)

Bileşik	ΔH_f (kcal / mol)	ΔS (cal / mol. ⁰ K)	ΔG_f^a (kcal / mol)
3a	-29,802	120,1854	-65,62
3b	-36,460	119,6972	-72,13
3c	-31,595	113,4809	-65,41
3b1	75,792	123,1790	38,98
3b2	79,792	117,3106	44,57
3b3	83,679	114,4536	49,59
4a	37,425	112,1676	3,999
4b	31,104	113,3893	-2,69
4c	35,643	109,1600	3,11
4b1	144,308	114,2036	110,28
4b2	147,541	109,3727	114,94
4b3	151,694	114,666	117,52
5a	105,871	104,2977	74,79
5b	104,506	106,0992	72,88
5c	108,212	107,7679	76,10
5b1	225,768	105,4525	194,34
5b2	228,672	108,3803	196,37
5b3	221,116	107,015	189,23
6a	86,826	118,3791	51,54
6b	85,323	113,8035	51,41
6c	89,158	118,0852	53,97
6b1	206,453	120,5630	170,52
6b2	209,358	119,9876	173,60
6b3	201,804	115,5152	167,38

Çalışılan moleküllerdeki olası tautomerik denge sabitleri eşitlik (3-7) ile hesaplanmıştır.

$$K_T = e^{(-\Delta G_f / RT)} \quad (3-7)$$

Burada K_T , tautomerler arasındaki tautomerik denge sabitidir. $\delta\Delta G_f$, tautomerlerin Gibbs serbest enerjilerinin farkıdır. (Eşitlik 3-8)



$$\delta\Delta G_{f(1)} = \Delta G_{f(b)} - \Delta G_{f(a)}$$

$$\delta\Delta G_{f(2)} = \Delta G_{f(c)} - \Delta G_{f(b)}$$

$$\delta\Delta G_{f(3)} = \Delta G_{f(c)} - \Delta G_{f(a)}$$

(3-8)

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

a, b ve c tautomerleri mol kesirleri (3-9) eşitliklerinden hesaplanır.

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

$$N_a = \frac{1}{1+K_{T1}+K_{T3}}, \quad N_b = \frac{K_{T1}}{1+K_{T1}+K_{T3}}, \quad N_c = \frac{K_{T3}}{1+K_{T1}+K_{T3}} \quad (3-9)$$

Çizelge 3.3 5,6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (sübstitüefenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin AM1 tautomerik denge sabitlerinin sulu fazda hesaplanması ($\epsilon = 78,4$)

Tautomerik Denge	$\delta\Delta G_f^a$ (kcal / mol)	K_T^b	pK_T^c	Tautomerlerin Mol fraksiyonları ^d
1a – 1b	-6,19	$3,47 \times 10^4$	-4,39	Na = 0
1b – 1c	7,47	$3,3 \times 10^{-6}$	5,48	Nb = 1
1a – 1c	1,28	$1,15 \times 10^{-1}$	0,94	Nc = 0
2a – 2b	-7,71	$4,57 \times 10^5$	-5,66	Na = 0
2b – 2c	9,16	$1,91 \times 10^{-7}$	6,72	Nb = 1
2a – 2c	1,45	$8,6 \times 10^{-2}$	1,07	Nc = 0
3a – 3b	-7,77	$5,03 \times 10^5$	-5,70	Na = 0
3b – 3c	9,35	$1,38 \times 10^{-7}$	6,86	Nb = 1
3a – 3c	1,58	$6,9 \times 10^{-2}$	1,16	Nc = 0
4a – 4b	-7,54	$3,40 \times 10^5$	-5,53	Na = 0
4b – 4c	10,05	$4,2 \times 10^{-8}$	7,38	Nb = 1
4a – 4c	2,51	$1,44 \times 10^{-2}$	1,84	Nc = 0
5a – 5b	-2,33	$5,1 \times 10^1$	-1,71	Na = 0,02
5b – 5c	7,94	$1,5 \times 10^{-6}$	5,82	Nb = 0,98
5a – 5c	5,61	$7,6 \times 10^{-5}$	4,12	Nc = 0
6a – 6b	-3	$1,6 \times 10^2$	-2,20	Na = 0,01
6b – 6c	7,74	$2,1 \times 10^{-6}$	5,68	Nb = 0,99
6a – 6c	4,77	$3,3 \times 10^{-4}$	3,48	Nc = 0

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

b : $K_T = e^{(-\delta\Delta G_f / RT)}$; $R = 1,987 \times 10^{-3}$ kcal / mol $^{\circ}K$, $T = 298$ $^{\circ}K$

c : $pK_T = -\log K_T$

d : $N_a = 1 / (1 + K_{T1} + K_{T3})$; $N_b = K_{T1} / (1 + K_{T1} + K_{T3})$; $N_c = K_{T3} / (1 + K_{T1} + K_{T3})$

Çizelge 3.4 5, 6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (sübstitüefenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin PM3 tautomerik denge sabitlerinin sulu fazda hesaplanması ($\epsilon = 78,4$)

Tautomerik Denge	$\delta\Delta G_f^a$ (kcal / mol)	K_T^b	pK_T^c	Tautomerlerin Mol fraksiyonları ^d
1a - 1b	-7,61	$2,82 \times 10^5$	-5,45	$N_a = 0$
1b - 1c	5,72	$6,4 \times 10^{-5}$	4,19	$N_b = 1$
1a - 1c	-1,89	$2,4 \times 10^1$	-1,38	$N_c = 0$
2a - 2b	-6,89	$1,13 \times 10^5$	-5,05	$N_a = 0$
2b - 2c	6,09	$3,14 \times 10^{-5}$	4,5	$N_b = 1$
2a - 2c	-0,8	1,35	-0,13	$N_c = 0$
3a - 3b	-6,51	$5,95 \times 10^4$	-4,77	$N_a = 0$
3b - 3c	6,72	$1,18 \times 10^{-5}$	4,93	$N_b = 1$
3a - 3c	0,21	0,7	0,15	$N_c = 0$
4a - 4b	1,31	$8,05 \times 10^4$	-4,91	$N_a = 0$
4b - 4c	5,8	$5,6 \times 10^{-5}$	4,25	$N_b = 1$
4a - 4c	-0,89	1,50	0,18	$N_c = 0$
5a - 5b	-1,91	251	-2,40	$N_a = 0,04$
5b - 5c	3,22	$4,3 \times 10^{-3}$	2,37	$N_b = 0,96$
5a - 5c	1,31	0,109	0,96	$N_c = 0$
6a - 6b	-0,13	1,25	-0,097	$N_a = 0,44$
6b - 6c	2,56	0,013	1,87	$N_b = 0,55$
6a - 6c	2,43	0,017	1,77	$N_c = 0,01$

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

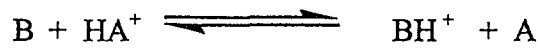
b : $K_T = e^{(-\delta\Delta G_f/RT)}$; $R = 1,987 \times 10^{-3}$ kcal / mol °K, $T = 298$ °K

c : $pK_T = -\log K_T$

d : $N_a = 1 / (1 + K_{T1} + K_{T3})$; $N_b = K_{T1} / (1 + K_{T1} + K_{T3})$; $N_c = K_{T3} / (1 + K_{T1} + K_{T3})$

3.4.2. Sulu fazda AM1 ve PM3 yarı deneysel metodla asitlik sabitlerinin bulunması

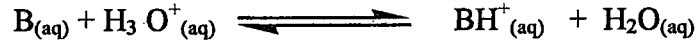
a -) Genel



Asitlik : $\delta\Delta G_{BH^+} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}]$

Bazlık : $\delta\Delta G_B = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)}]$

b -) Sulu Faz



$$\text{Asitlik : } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] \quad (3-10)$$

$$\text{Bazlık : } \delta\Delta G_{(B)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] \quad (3-11)$$

Sulu fazda B bazının konjuge asiti BH^+ 'nın standart serbest enerji değişimi yukarıdaki reaksiyona göre (3-10) eşitliğinden hesaplanır.

Sulu fazda B bazının standart serbest enerji değişimi yine yukarıdaki reaksiyona göre eşitlik (3-11) ' den hesaplanır.

Sulu çözeltide AM1 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O 'nun oluşum ısıları (Heat of formation) 44.33.kcal / mol ve $-68,49$ kcal / mol' dür. Ve yine H_3O^+ ve H_2O ' nun sırasıyla entropi değerleri 46,32 cal / mol 0K ve 45,09 cal / mol 0K ' dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O için hesaplanan $\Delta G_{H_3O^+} = 30,53$ kcal / mol ve $\Delta G_{H_2O} = -81,93$ kcal / mol' dür.

Sulu çözeltide PM3 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O ' nun oluşum ısıları (Heat of formation) 61.37 kcal / mol ve -61.92 kcal / mol' dür. Ve yine H_3O^+ ve H_2O ' nun sırasıyla entropi değerleri 45.99 cal / mol 0K ve 45.00 cal / mol 0K ' dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O için hesaplanan $\Delta G_{H_3O^+} = 47.06$ kcal / mol ve $\Delta G_{H_2O} = -75.33$ kcal / mol' dür.

Çalışılan moleküllerin sulu fazda pK_a değerleri, eşitlik (3-12) ve (3-13)'den hesaplanır.

$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2,303 RT} \quad (3-12)$$

$$pK_{a(B)} = \frac{\delta\Delta G_{(B)}}{2,303 RT} \quad (3-13)$$

Çizelge 3.5 5, 6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (4-sübstitüefenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda AM1 metoduyla $\delta\Delta G_f$, proton alma pK_a hesaplaması ve deneysel pK_a değerleri ($\epsilon = 78,4$)

Konjuge Baz (B)	Konjuge Asit BH ⁺	$\delta\Delta G_f^a$ (BH) (kcal / mol)	pK_a (hesp.) (BH ⁺)	pK_a (den.)	Tautomerlerin mol fraksiyonları	
1a	1b1	-8,08	-5,29	-1,32	$N_a = 0,00$	
	1b2	2,6	1,95			
	1b3	1,77	1,29			
1b	1b1	-11,27	-8,26		-1,32	$N_b = 1,00$
	1b2	-3,53	-2,57			
	1b3	-4,42	-3,24			
1c	1b1	-6,8	-4,88	-1,32		$N_c = 0,00$
	1b2	3,94	2,89			
	1b3	3,05	2,44			
2a	2b1	-5,92	-4,34		-1,27	$N_a = 0,00$
	2b2	2,51	1,84			
	2b3	1,79	1,31			
2b	2b1	-13,64	-10	-1,27		$N_b = 1,00$
	2b2	-5,21	-3,82			
	2b3	-5,94	-4,34			
2c	2b1	-4,84	-3,28		-1,27	$N_c = 0,00$
	2b2	3,95	2,89			
	2b3	3,23	2,37			
3a	3b1	-5,1	-3,74	-1,79		$N_a = 0,00$
	3b2	3,29	2,4			
	3b3	2,04	1,49			
3b	3b1	-12,88	-9,45		-1,79	$N_b = 1,00$
	3b2	-4,49	-3,29			
	3b3	-5,74	-4,21			
3c	3b1	-3,53	-2,59	-1,79		$N_c = 0,00$
	3b2	4,86	3,56			
	3b3	3,61	2,65			
4a	4b1	-8,18	-5,99		-2,04	$N_a = 0,00$
	4b2	0,7	0,51			
	4b3	1,07	0,78			
4b	4b1	-15,72	-11,53	-2,04		$N_b = 1,00$
	4b2	-6,84	-5,01			
	4b3	-6,74	-4,74			
4c	4b1	-5,67	-4,15		-2,04	$N_c = 0,00$
	4b2	3,21	2,35			
	4b3	3,58	2,63			

Çizelge 3.5 (devamı) 5, 6-bis(4-sübstitüfeniil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (4-sübstitüfeniil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda AM1 metoduyla $\delta\Delta G_f$, proton alma pK_a hesaplaması ve deneysel pK_a değerleri ($\epsilon = 78,4$)

Konjuge Baz(B)	Konjuge Asit BH ⁺	$\delta\Delta G_f^a$ (BH) (kcal / mol)	pK_a (hesp.) (BH ⁺)	pK_a (den.)	Tautomerlerin mol fraksiyonları		
5a	5b1	-13,53	-9,92	-2,32	$N_a = 0,02$		
	5b2	-10,40	-7,33				
	5b3	0,63	0,46				
5b	5b1	-15,86	-11,63		-1,37	$N_b = 0,98$	
	5b2	-12,33	-9,04				
	5b3	-1,64	-1,20				
5c	5b1	-7,92	-5,81			-1,37	$N_c = 0,00$
	5b2	-4,39	-3,22				
	5b3	6,24	4,58				
6a	6b1	-12,73	-9,34	-1,37			$N_a = 0,01$
	6b2	-10,19	-7,47				
	6b3	1,95	1,43				
6b	6b1	-15,73	-11,73		-1,37		$N_b = 0,99$
	6b2	-13,19	-9,67				
	6b3	-1,35	-0,78				
6c	6b1	-7,99	-5,86			-1,37	$N_c = 0,0$
	6b2	-5,45	-3,99				
	6b3	6,69	4,90				

$$a : \delta\Delta G_{f(BH^+)} = [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(AH^+)}] - [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{f(A)}]$$

$$b : pK_a = \delta\Delta G_{f(BH^+)} / 2,303.RT \quad R = 1,987.10^{-3} \text{ kcal / mol } ^\circ K, T = 298 \text{ } ^\circ K$$

Çizelge 3.6 5, 6-bis(4-sübstitüefenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (4-sübstitüefenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda PM3 metoduyla $\delta\Delta G_f^\circ$, proton alma pK_a hesaplaması ve deneysel pK_a değerleri ($\epsilon = 78,4$)

Konjuge Baz (B)	Konjuge Asit BH^+	$\delta\Delta G_f^\circ$ (BH) (kcal / mol)	pK_a (hesap.) (BH^+)	pK_a (den.)	Tautomerlerin mol fraksiyonları		
1a	1b1	13,48	9,89	-1,32	$N_a = 0,00$		
	1b2	12,68	9,25				
	1b3	10,91	8,00				
1b	1b1	5,87	4,30		-1,32	$N_b = 1,00$	
	1b2	5,06	3,67				
	1b3	3,3	2,4				
1c	1b1	11,59	8,50			-1,32	$N_c = 0,00$
	1b2	10,726	7,86				
	1b3	9,02	6,61				
2a	2b1	17,2	12,61	-1,27			$N_a = 0,00$
	2b2	12,99	9,53				
	2b3	9,33	6,84				
2b	2b1	10,31	7,56		-1,27		$N_b = 1,00$
	2b2	6,1	4,47				
	2b3	2,44	1,78				
2c	2b1	16,4	12,02			-1,27	$N_c = 0,00$
	2b2	12,19	8,93				
	2b3	8,53	6,26				
3a	3b1	16,79	12,31	-1,79			$N_a = 0,00$
	3b2	12,2	8,94				
	3b3	7,18	5,26				
3b	3b1	10,28	7,54		-1,79		$N_b = 1,00$
	3b2	5,69	4,17				
	3b3	0,67	0,49				
3c	3b1	17,6	12,91			-1,79	$N_c = 0,00$
	3b2	19,41	14,23				
	3b3	7,39	5,41				
4a	4b1	16,11	11,81	-2,04			$N_a = 0,00$
	4b2	11,45	8,40				
	4b3	8,87	6,5				
4b	4b1	9,42	6,91		-2,04		$N_b = 1,00$
	4b2	1,05	0,77				
	4b3	2,18	1,60				
4c	4b1	15,22	11,16			-2,04	$N_c = 0,00$
	4b2	10,56	7,74				
	4b3	7,89	5,85				

Çizelge 3.6 (devamı) 5, 6-bis(4-sübstitülfenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol ve 5, 6-bis (4-sübstitülfenil) 1,2,4-triazin-3 tiyol türevlerinin sulu fazda PM3 metoduyla $\delta\Delta G_f$, proton alma pK_a hesaplaması ve deneysel pK_a değerleri ($\epsilon = 78,4$)

Konjuge Baz	Konjuge Asit BH ⁺	$\delta\Delta G_f^a$ (BH) (kcal / mol)	pK_a (hesp.) (BH ⁺)	pK_a (den.)	Tautomerlerin mol fraksiyonları	
5a	5b1	2,84	2,08	-2,32	$N_a = 0,04$	
	5b2	0,81	0,59			
	5b3	7,95	5,82			
5b	5b1	3,58	2,6		-1,37	$N_b = 0,96$
	5b2	-1,1	-0,81			
	5b3	6,04	4,42			
5c	5b1	4,15	3,04			$N_c = 0,00$
	5b2	2,12	1,55			
	5b3	9,26	6,79			
6a	6b1	3,41	2,50	-1,37	$N_a = 0,44$	
	6b2	0,33	0,24			
	6b3	6,55	4,80			
6b	6b1	3,28	3,41		$N_b = 0,55$	
	6b2	0,2	0,15			
	6b3	6,42	4,70			
6c	6b1	5,84	4,28			$N_c = 0,01$
	6b2	2,76	2,02			
	6b3	8,98	6,59			

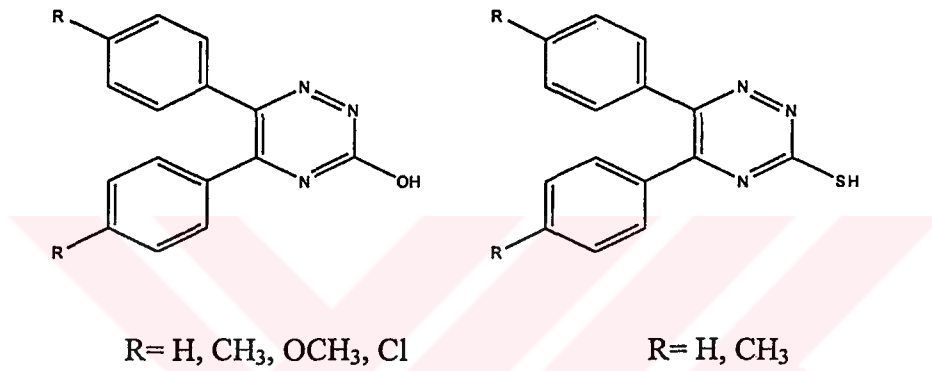
$$a : \delta\Delta G_{f(BH^+)} = [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(AH^+)}] - [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{f(A)}]$$

$$b : pK_a = \delta\Delta G_{f(BH^+)} / 2,303.RT \quad R = 1,987.10^{-3} \text{ kcal / mol } ^0K, T = 298 \text{ } ^0K$$

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

1, 2, 4-Triazin' ler uzun zamandan beri çalışılıyor ve de pek çok yayın yapılmış olmasına rağmen reaktiviteleri nicel bilgilerin azlığından ne yazık ki nitel olarak belirtilmiştir. Bu heterosiklik sisteme ilişkin bir çok ayrıntı hala araştırılmaya açıktır ^[21].

Bu çalışmada bazı 5,6-bis(sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-ol ve 5,6-bis(sübstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevlerinin



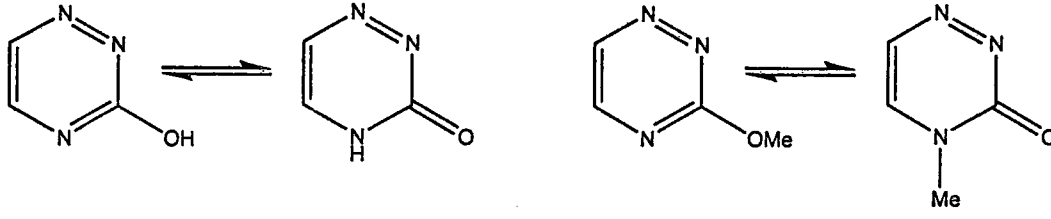
Şekil 4.1. Bazı 1,2,4-triazin türevleri

asit-baz davranışları, spektroskopik ve AM1, PM3 semi-empirik yöntemleriyle incelenmiştir. Ayrıca moleküllerdeki hidroksi-okso ve tiyol-tiyon tautomerik dengelerine ilişkin teorik denge sabitleri de hesaplanmıştır.

Hidroksitriazin ve merkaptotriazin molekülleri sırasıyla hidroksi-okso, merkaptotiyon (veya tiyol-tiyon) prototropik tautomerizmi gösterebilecek yapıda moleküllerdir.

Triazin halkasına bağlı olan OH ve SH hidrojenleriyle halkadaki aza azot atomları arasında prototropik tautomerizm söz konusudur.

Literatürde 1, 2, 4-Triazin halkasına bir hidroksi grubu bağlandığında okso formunun baskın olduğu belirtilmiştir ^[22,23]. Prensip olarak azot atomuna göre α veya γ konumunda bir hidroksil grubu olduğunda, iki tautomerik form söz konusudur.



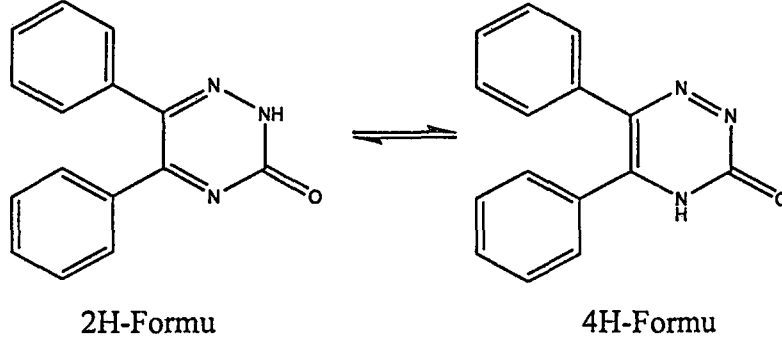
Şekil 4.2. Bazı triazin türevlerinin olası tautomerleri

Dengenin yönünü araştırmak üzere, metil türevleri sentezlenerek spektroskopik sonuçlar değerlendirildiğinde, genellikle karbonil formunun baskın olduğu belirtilmiştir (Sülfür benzerlerinde tiyol veya tiyon türevlerinde) altı-üyelik siklik yapılarda tiyon formu baskın iken beş-üyelik siklik yapılarda ise tiyol formunun baskın olduğu belirtilmiştir ^[24].

Deneyisel çalışmalarda, incelenen bir bileşiğin olası tüm tautomerlerinin izole edilip, ayrı ayrı incelenmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Bir bileşik için deneysel olarak elde edilen asitlik sabiti (pK_a), ortamda olabilecek tüm tautomerler ve konformerlerin kendi mol kesirleri oranında asitlik sabitine yaptıkları katkının ağırlıkça ortalama değeridir. Oysa bilgisayarlarla yapılan mol kesri hesaplamalarıyla olası tüm tautomer ve konformerleri bilgisayar ortamında şekillendirmek her birinin standart enerjisi, mol kesrini hesaplamak, böylece en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer ve konformerleri bulmak ve bunları kullanarak asitlik sabitini hesaplamak mümkündür. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan semi-empirik AM1 ve PM3 yöntemleriyle incelenen her bileşik için olası tautomerler belirlenerek şekil 4.1 ve şekil 4.2' de gösterilmiştir. Hesaplanan K_T ve mol fraksiyonları sırasıyla çizelge 4.3 ve çizelge 4.4' de verilmiştir. çizelge 4.3 ve çizelge 4.4' deki AM1 ve PM3 yöntemleri hesaplanan K_T ve mol fraksiyon değerleri okzo formlarından (b) formlarının hidroksi formlarından daha baskın olduğunu vurgulamaktadır. Aynı şekilde tiyol ve tiyon formlarının da tiyon formunun baskın olduğu görülmektedir. Bu durum yukarıda bahsedilen literatür bilgileri ile uyum göstermektedir.

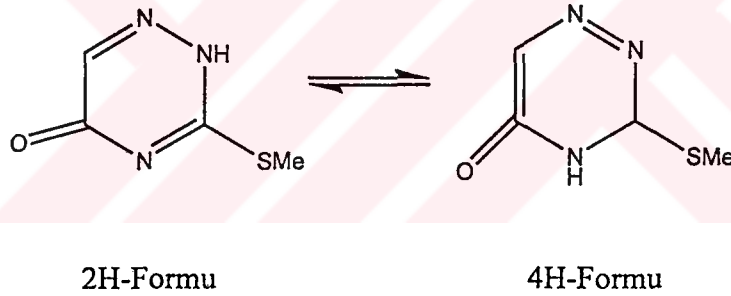
5, 6-difenil-1, 2, 4- triazin-3-on bileşiğine ilişkin 2H ve 4H formlarını incelemek üzere sırasıyla 2 ve 4-metil türevleri hazırlanarak yapılan

karşılaştırmalı UV-pektroskopik çalışmada ise 2H formunun baskın olduğu rapor edilmiştir [25]



Şekil 4.3. 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on için 2H ve 4H formu

Benzer bir sonuç da 3-metiltiyol-1,2,4-triazin-5-on bileşiğine ilişkin yapılan çalışmada 2H-formunun baskın olduğu şeklindedir.



Şekil 4.4. 3-Metiltiyol-,2,4-triazin -5-on için 2H ve 4H formu

Bu çalışmada incelenen bileşikler için yine Çizelge 4.3 ve 4.4 değerlerine bakıldığında okzo formlarından $1b \rightleftharpoons 1c$ dengesine ilişkin K_T değeri AM1 yöntemi ile $3,3 \times 10^{-6}$ olarak hesaplanmış ve mol kesirleri $N_b=1$ ve $N_c=0$ olarak bulunmuştur. Diğer moleküller için de benzer sonuçlar elde edilmiştir (bkz. Çizelge 3.3). Buna göre 4H formu (b), 2H-formundan (c) daha baskın olduğu belirtilebilir. 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on bileşiği için 2H formunun baskın olduğu belirtilmiş, ancak AM1 ve PM3 semiempirik yöntemleriyle yapılan

hesaplamalarda, çalışmada incelenen türevler için 4H formunun baskın olduğu sonucuna varılmıştır.

1, 2, 4 -Triazin' lerde C-3, C-5 ve C-6 konumları halkada yer alan sübstitüentlere bağlı olarak nükleofil hücumuna açık olup nükleofilik reaktiflerle reaksiyona girme eğilimleri çok yüksektir. 1, 2, 4-Triazin türevlerine ilişkin elektronik yapı $^1\text{H} - ^{13}\text{C} - ^{15}\text{N}$ NMR spektroskopi dataları ile belirtilmiş olup Tablo 4.2' de ^{13}C - kimyasal kayma değerleri verilmiştir. Ayrıca semiempirik yöntemler kullanılarak yapılan teorik hesaplamalar ile ($\sigma + \Pi$) yük dağılımı hesaplanmıştır (Tablo 4.1). Bu değerlere bakıldığında temel halde C - 3 konumunun en elektrofilik merkez olduğu görülmekte olup teorik verilerin spektroskopik sonuçlar ile uyum gösterdiği anlaşılmaktadır^[25; 26].

Tablo 4.1 1, 2, 4 – Triazin ve 3 – sübstitüe türevlerine ilişkin ($\sigma + \Pi$) ve Π - yük dağılımı ^a (CNDO / 2)

1, 2, 4 - Triazin	N - 1	N - 2	C - 3	N - 4	C - 5	C - 6	Referans
Sübstitüentsiz	-0.043	-0.101	0.155	-0.134	.0.099	0.040	[28]
	(-0.009)	(-0.072)	(0.055)	(-0.047)	(0.064)	(0.012)	[29]
3 - Metoksi -	-0.024	-0.140	.0.309	-0.184	.0.114	0.017	[28]
	(0.033)	(-0.140)	(0.099)	(-0.100)	(0.089)	(-0.040)	[29]
3 - Metiltiyo -	-0.034	-0.119	0.201	-0.159	0.105	0.025	[28]
	(0.024)	(-0.113)	(0.078)	(-0.078)	(0.078)	(-0.078)	[29]
3-(N-N-Dimetil amino)	-0.018	-0.167	0.287	-0.207	0.118	0.04	[28]
	(0.042)	(-0.157)	(0.130)	(-0.110)	(0.092)	(-0.055)	[29]
3 - Fenil	-0.048	-0.116	0.183	-0.163	0.111	0.026	[29]
	(-0.021)	(-0.094)	(0.069)	(0.062)	(0.072)	(-0.001)	[29]

^a parantez içinde verilen değerler Π - yük dağılımı.

TABLO 4.2 Bazı 1, 2, 4-Triazin türevlerine ilişkin CDCl₃ içinde ¹³C kimyasal kayma değerleri

Bileşik	C - 3	C - 5	C - 6	Referans
1, 2, 4-Triazin	158,1	149,6	150,8	[26]
3 - Metil - 1, 2, 3 - triazin	167,7	148,9	147,7	[26]
5 - Metil - 1, 2, 3 - triazin	157,0	160,5	150,9	[26]
6 - Metil - 1, 2, 3 - triazin	155,8	149,6	159,3	[26]
3 - Fenil - 1, 2, 3 - triazin	164,0	148,7	147,7	[26]
5 - Fenil - 1, 2, 3 - triazin	157,5	155,5	146,8	[26]
6 - Fenil - 1, 2, 3 - triazin	156,1	146,6	157,8	[26]
3 - Metiltiyo - 1, 2, 3 - triazin	174,3	148,0	145,2	[28]
3 - Amino - 1, 2, 4 - triazin	163,3	149,8	140,6	[30]
3 - (N,N - dimetilamino) - 1, 2, 4 triazin	160	148	138	[31]
3 - Morpholino - 1, 2, 4 - triazin	161,1	148,6	140,1	[32]
3 - Amino - 5, 6 - difenil - 1, 2, 4 - triazin	162,1	158,9	147,1	[30]

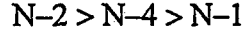
1,2,4-Triazine ve 3-sübstitüe türevlerinde, azot atomlarının bazlığına ilişkin sıralama; hesaplanan ($\sigma+\Pi$) yük dağılımı değerlerinden (Tablo 4.1) ve deneysel ¹⁴N ve ¹⁵N - NMR değerlerinden (Tablo 4.3)' de görüleceği gibi

Tablo 4.3 Bazı 1, 2, 4-Triazin türevleri için kimyasal kayma değerleri

1, 2, 4 - Triazin	Çözücü	Nuclei	N - 1	N - 2	N - 4	Referans
Sübstitüentsiz	DMSO -d ₆	¹⁵ N	420,0	382,0	318,0	[33]
	ETHER	¹⁴ N	422	378	299	[34]
3 - Metoksi -	DMSO -d ₆	¹⁵ N	416,0	322,0	253,6	[33]
	CDCl ₃	¹⁴ N	435	335	260	[28]
3 - Metiltiyo -	DMSO -d ₆	¹⁵ N	412,0	351,0	282,0	[33]
	CDCl ₃	¹⁴ N	430,0	366	288	[28]
3 - Amino -	CDCl ₃	¹⁵ N	432,0	338	265	[28]
3 - Morpholino	DMSO -d ₆	¹⁴ N	415,7	319,0	250,0	[33]

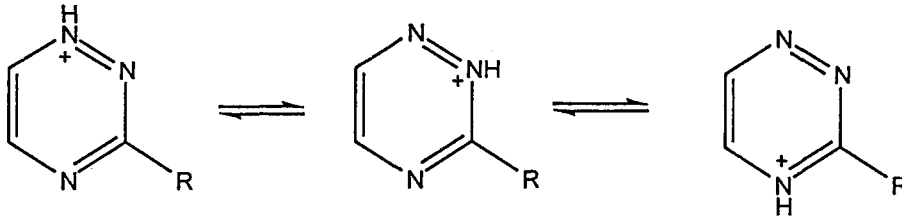


şeklindedir. Halka azotları üzerindeki Π - yük dağılımı Tablo 4.1' de de görüleceği gibi biraz farklı olup



sıralamasını göstermektedir. Bu durumda 1, 2, 4 – triazinlerin protonlanmasının N-4 veya N-2' de olabileceği beklenir. Diğer taraftan komşu iki azot atomundan birinin protonlanması ile elektron çiftlerinin birbirlerini itmesinin ortadan kalkmasına bağlı olarak N-1 veya N-2' den protonlanmış tuzların termodinamik olarak daha baskın olduğu belirtilmektedir. Bu durum 1,2,4-triazinlerin protonlanmasına ilişkin teorik çalışmalarda da, N-2 protonlanmış 1,2,4-Triazonyum kationunun $N^2-H \dots N^1$ H-bağı oluşacağından en kararlı olduğu belirtilmiştir.

1,2,4-Triazinlerin protonlanma konumlarına ilişkin deneysel veriler herhangi bir genelleme yapmaya hala yetersizdir. Ultraviyole (UV) spektroskopik çalışmalarına göre 3-metil-5 metoksi-1,2,4- triazin molekülünde protonlanmanın N-2 veya N- 4'de olacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte 3-sübstitüe-1,2,4-triazin'ne ilişkin 1H - ^{13}C ve ^{14}N -NMR çalışmaları N-1 protonlanmış izomerik tuzunun tercihli katılımı ile çözeltide birbirine dönüştürülebilen protropik formların bir karışımının yer alabileceği de belirtilmiştir (Şekil 4.5).

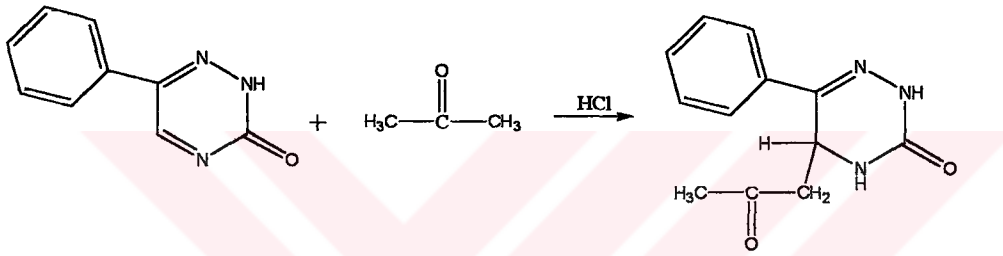


Şekil 4.5. Triazin moleküllerine ilişkin protonlanma konumları

İzomerik NH-triazonyum tuzlarının nükleofilik reaktivitesine ilişkin çalışmalar; N^2-H ve N^4-H -triazonyum kationlarının N^1-H -triazonyum kationlarından daha uygun substratlar olacağını göstermiştir. N^2-H ve N^4-H -tuzlarında nükleofilik katılımı C-5 konumunda (protonlanmış + yükü azot atomuna göre orto veya para konumları) olacağı hem kinetik hem de

termodinamik nedenlerle ve de daha kararlı σ -katılması gerçekleşeceğinden tercih edilen bir durumdur. Ne yazık ki literatürde NH – triazinyum katyonlarına ilişkin kontrollü nükleofil katılmasına dair güvenilir data yoktur^[27].

1, 2, 4-Triazin halkasının protonlanması elektrofilliğini arttıracığından karbonik nükleofillerin katılmasını kolaylaştırır. Ancak NH-triazinyum substratları ile reaksiyonda kullanılacak C-N nükleofillerinin sayısı, substrattan reaktif proton transferi mümkün olabileceğinden kısıtlıdır. Bu tür bir reaksiyonda aseton çok düşük C-nükleofilik karakteri taşımasına rağmen uygun bir reaktiftir. 6 fenil-1,2,4-triazin-3-on asetonunda çözülerek, HCl içeren ortamda reaksiyonunda C-5 katılması gerçekleşmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Bazı triazinlere ilişkin C-5 katılması

Aynı şartlar altında, 5-fenil-1,2,4-triazin-3-on bileşiğinin reaktif olmaması ilginçtir. Bu durum en reaktif C-5 konumunun sübtüent ile tamamen bloke edilmesi ve katılma reaksiyonunun sterik etkilere duyarlı olmasıyla açıklanmaktadır^[28].

4.1. AM1 Yöntemiyle Asitlik Sabitlerinin ve Protonlanma Konumlarının Tartışılması

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-ol(1a) molekülünün proton alma asitlik sabitinin ölçümünde $m=0.81$ bulunması protonlanmanın halka azotundan olduğunu gösterir (bkz Tablo 3.1). Literatürde 1, 2, 4-triazinlerin protonlanma konumlarına ilişkin deneysel veriler herhangi bir genelleme yapmaya hala yetersiz olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada AM1 yöntemiyle yapılan hesaplamalara göre baskın form olarak saptanan 1b üzerinden protonlanmanın olabileceği düşünülmüştür.

$1b \rightleftharpoons 1b_1$ (N-1 protonlanması), $1b \rightleftharpoons 1b_2$ (N-2 protonlanması) $1b \rightleftharpoons 1b_3$ (okzo-protonlanması) dengelerine ilişkin pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çizelge 4.5' de de görüleceği gibi 1a molekülü için deneysel saptanan pK_a değeri -1.32 olup hesaplanan pK_a değeri -2.57 ile $1b \rightleftharpoons 1b_2$ dengesine (N-2 protonasyonuna) ilişkindir. N-2 protonlanmış 1, 2, 4-triazinlerde; komşu iki azot atomundan birinin protonlanması ile elektron çiftlerinin birbirini itmesinin ortadan kalkması, ayrıca $N^2-H \cdots N^1$ hidrojen bağı oluşacağından en kararlı yapıyı oluşturması bu durumu desteklemektedir.

5, 6-bis (4-metilfenil)-1, 2, 4-triazin -3-ol (2a) molekülünün proton alma asitlik sabitinin ölçümünde $m=0.93$ bulunması protonlanmanın yine halka azotundan olabileceğini önermektedir. Bu molekülde, (1a) molekülünden farklı olarak fenil halkalarının para konumlarında metil sübtütenti bulunmaktadır. Bilindiği gibi metil grubu indüktif olarak elektron itici özellikte olup az da olsa bazılığın artmasına ve asitliğin azalmasına neden olabilir. Deneysel olarak saptanan pK_a değeri bu molekül için -1.27 olup (1a) molekülüne göre biraz daha bazik özelliktedir. AM1 yöntemiyle yapılan hesaplamalarda (1a) molekülüne benzer şekilde baskın form 2b üzerinden protonlanmanın gerçekleşeceği düşünülerek $2b \rightleftharpoons 2b_2$ (N-2 protonasyonu) dengesine ilişkin pK_a değeri -3.82 olarak hesaplanmıştır. Bu değer deneysel saptanan -1.27 pK_a değerine pek yakın bir değer değildir.

5, 6-bis (4-metoksifenil)-1, 2, 4-triazin-3-ol (3a) molekülünün proton alma sabitinin ölçümünde $m=0.85$ bulunması protonlanmanın yine halka azotlarında olabileceğini gösterir. Bu molekülde birinci molekülünden farklı olarak bu kez fenil halkalarının para konumlarında metoksi sübtütentleri bulunmaktadır. Metoksi sübtütentinin indüktif olarak elektron çekici ve mezomerik olarak elektron itici özelliğinden dolayı bazikliği artırması beklenir. Ancak deneysel olarak saptanan pK_a değeri -1.79 olup (1a) molekülüne göre daha asidiktir. Bu beklenen bir durum değildir. Bu durum molekülün düzlemsel olmaması ve mezomerik etkinin azalmasıyla açıklanabilir. AM1 yöntemiyle yapılan hesaplamalarda baskın form olarak saptanan 3b üzerinden protonlanmanın olabileceği düşünülerek $3b \rightleftharpoons 3b_1$ (N-1 protonlanması), $3b \rightleftharpoons 3b_2$ (N-2 protonlanması) dengelerine ilişkin pK_a

değerleri hesaplanmıştır. N-2 protonasyonuna ilişkin $3b \rightleftharpoons 3b_2$ dengesi için hesaplanan pK_a değeri -3.29 olup deneysel olarak saptanan -1.79 pK_a değerine çok yakın bir değer değildir.

5,6-bis(4-klorofenil) 1,2,4-triazin-3-ol (4a) molekülünün proton alma sabitinin ölçümünde $m=0.85$ bulunması N-2 protonlanması olduğunu gösterir. Bu molekülde fenil halkalarında para konumlarında klor sübtütientlerinin bulunması ve klor atomlarının indüktif elektron çekiciliğine bağlı olarak asitliği oldukça artmış ve pK_a değeri $-2,04$ olarak bulunmuştur. AM1 yöntemiyle yapılan hesaplamalarda baskın form olarak hesaplanan 4b üzerinden protonlanmanın gerçekleşeceği düşünülerek $4b \rightleftharpoons 4b_1$ (N-1 protonlanması), $4b \rightleftharpoons 4b_2$ (N-2 protonlanması), $4b \rightleftharpoons 4b_3$ (okzo protonlanması) dengelerine ilişkin pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çizelge 4.5' den de görüleceği gibi N-2 protonlanmasına ilişkin $4b \rightleftharpoons 4b_2$ dengesi için pK_a değeri $-5,01$ olarak hesaplanmıştır ve deneysel saptanan pK_a değeri $-2,04$ ' e çok yakın bir değer değildir.

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol (5a) molekülünün proton alma asitlik sabitinin ölçümünden $m=0.46$ bulunması protonlanmanın tiyon atomundan olduğunu göstermektedir. (1a) molekülünden farklı olarak 3-konumunda okzo yerine tiyon olması asitliği artırmıştır. AM1 yöntemiyle hesaplanan baskın form 5b üzerinden protonlanmanın gerçekleşeceği düşünülerek $5b \rightleftharpoons 5b_1$ (N-1 protonlanması), $5b \rightleftharpoons 5b_2$ (N-2 protonasyonu), $5b \rightleftharpoons 5b_3$ dengelerine ilişkin pK_a değerleri hesaplanmıştır. Çizelge 4.5' de de görüleceği tiyon protonlanmasına ilişkin $5b \rightleftharpoons 5b_3$ değeri için pK_a değeri -1.20 olarak hesaplanmış deneysel pK_a değeri ise -2.32 olarak saptanmıştır.

5,6-bis(4-metilfenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (6a) molekülünün proton alma asitlik sabitinin ölçümünde $m=0.39$ bulunması protonlanmanın tiyon atomundan olduğunu belirtir. Bu molekülde (5a)' dan farklı olarak fenil halkalarında p-konumlarında metil sübtütientlerinin bulunması ve metil sübtütientlerinin indüktif elektron iticiliğine bağlı olarak asitliği azaltması beklenebilir. Tablo 4.5' den de görüleceği gibi deneysel pK_a değeri -1.37 olarak bulunmuştur. AM1 yöntemiyle baskın form olarak belirtilen 6b formu üzerinden protonlanmanın

gerçekleşeceği düşünülerek $6b \rightleftharpoons 6b_1$ (N-1 protonasyonu), $6b \rightleftharpoons 6b_2$ (N-2 protonasyonu), $6b \rightleftharpoons 6_3$ (tiyon protonlanması) dengelerine ilişkin tiyon protonlanmış pK_a değeri -0.78 bulunmuştur.

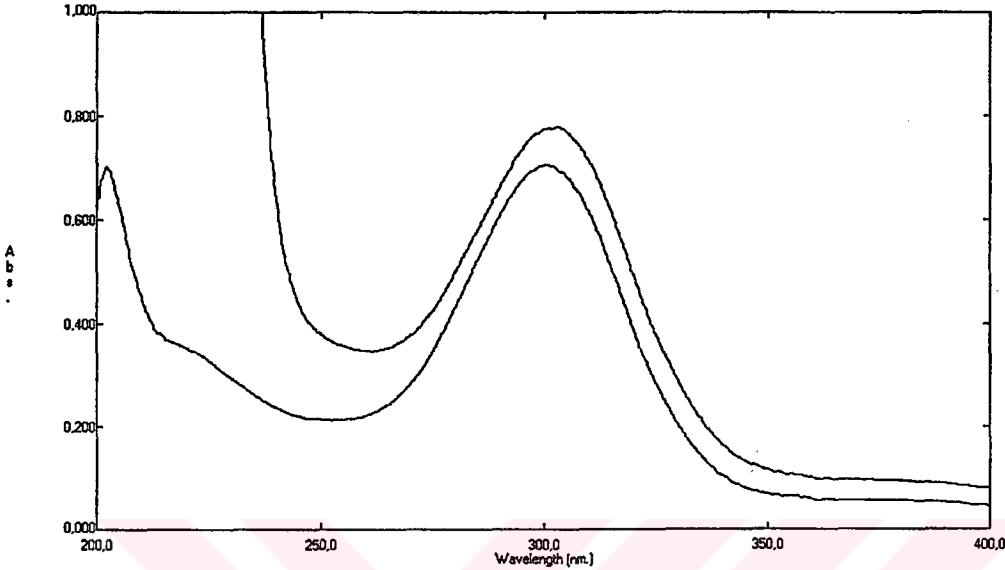
4.2. PM3 Yöntemiyle Asitlik Sabitlerinin ve Protonlanma Konumlarının Tartışılması

AM1 yöntemiyle yapılan hesaplamalar PM3 yöntemiyle de tekrarlanmış ve Çizelge 3.2 ve 3.4' ten de görüleceği gibi okzo ve tiyon formların ve 4H formlarının baskın olduğu sonucuna varılmıştır. Çizelge 3.6' ya bakıldığında en baskın 1b formunun N-1, N-2 ve okzo protonasyonlarına ilişkin $1b \rightleftharpoons 1b_1$, $1b \rightleftharpoons 1b_2$ ve $1b \rightleftharpoons 1b_3$ dengeleri için hesaplanan $\delta\Delta G$ değerlerinden protonlanmanın N-1 konumunda olacağı düşünülmüştür. Buna göre hesaplanan pK_a değerleri 4,30 alındığında deneysel pK_a değerleri ile $-1,32$ ile uyumlu değildir.

Aynı şekilde 2b, 3b, 4b formlarına ilişkin $b \rightleftharpoons b_1$, $b \rightleftharpoons b_2$, $b \rightleftharpoons b_3$ dengelerinin, $\delta\Delta G$ değerlerine bakıldığında protonlanmanın N-1 konumunda olacağı sonucuna varılmıştır. Buna göre 2,3 ve 4 nolu moleküllere ilişkin N-1 protonasyonu pK_a değerleri sırasıyla 7,56; 7,54; 6,91 alındığında, yine sırasıyla deneysel pK_a değerleri $-1,27$; $-1,79$; $-2,04$ arasında pek paralellik olmadığı görülmektedir. 5 ve 6 no'lu moleküllerde ise yine baskın form b formları üzerinden protonlanmanın tiyon üzerinden gerçekleşeceği belirtilebilir ki deneysel ölçümlerdeki eğim değerleri de aynı durumu göstermektedir. Buna göre $5b \rightleftharpoons b_3$ ve $6b \rightleftharpoons 6b_3$ dengelerine ilişkin pK_a değerleri sırasıyla 4,42 ve 4,70 alındığında ve deneysel pK_a değerleri $-2,32$ ve $-1,37$ ile uyumlu değildir. Sonuç olarak PM3 yöntemiyle hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel ölçülen pK_a değerleri arasında paralellik gözlenmemiştir.

4.3. Proton Verme pK_a Değerlerinin Tartışılması

Çalışılan moleküllerin nötr ve bazik ortamlarda alınan spektrumlarında kayma gözlenmemesi nedeniyle proton verme asitlik sabitleri saptanamamıştır.

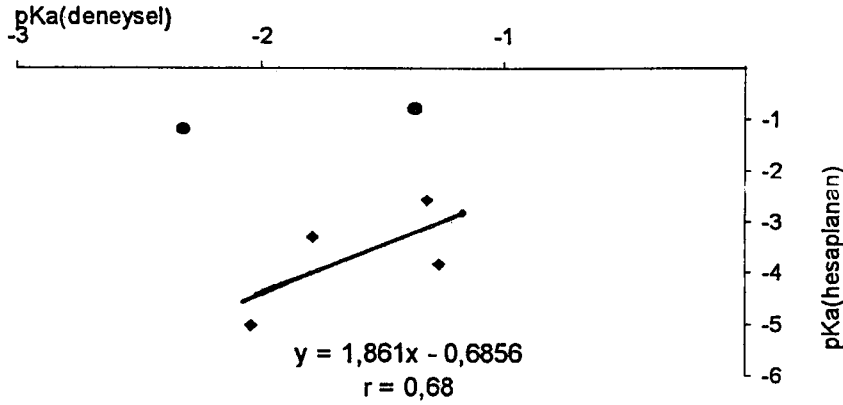


Şekil 4.7 5-6-difenil -1,2,4-Triazine -3-tiyol pH=7 ile 5N NaOH arasındaki UV Spekturumu

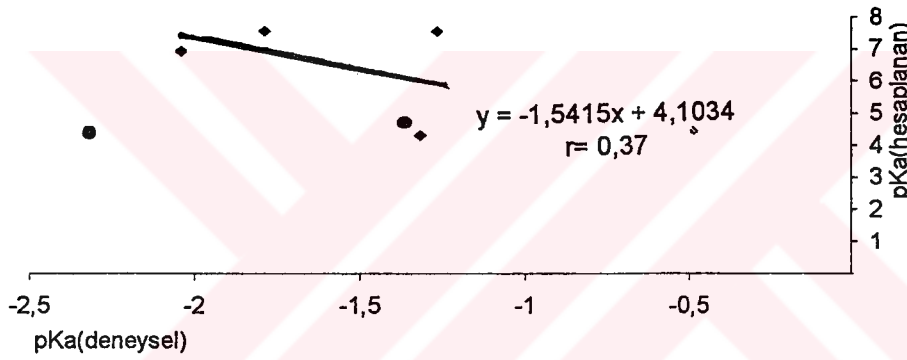
4.4 Deneysel Sonuçlarla Yarı Deneysel Bilgisayar Hesaplama Sonuçlarının Karşılaştırılması

Bu bölümde, UV spektroskopik yöntemle ölçülen pK_a değerleri ile AM1 PM3 yarı deneysel bilgisayar hesaplama yöntemleriyle sulu ortamda ($\epsilon = 78,4$) $25^\circ C$ ' de hesaplanan pK_a değerleri arasındaki paralellik araştırılmıştır.

Bu amaçla, deneysel olarak ölçülen pK_a değerlerine karşı AM1 ve PM3 yöntemiyle hesaplanan pK_a değerleri ayrı ayrı grafiğe geçirilerek doğru denklemi çıkarılıp regrasyon sabiti hesaplanmıştır. Deneysel pK_a ve AM1 yöntemiyle hesaplanan pK_a değerleri için çizilen grafik şekil .4.8' de, deneysel pK_a ' lar ile PM3 yöntemiyle hesaplanan pK_a değerleri için çizilen grafik şekil 4.9' da verilmiştir.



Şekil 4.8 Deneysel ve AM1 yöntemiyle hesaplanan proton alma pK_a değerlerinin karşılaştırılması
(● Tiyon türevlerine ilişkin değerler grafikte korelasyona alınmamıştır)



Şekil 4.9 Deneysel ve PM3 yöntemiyle hesaplanan proton alma pK_a değerlerinin karşılaştırılması
(● Tiyon türevlerine ilişkin değerler grafikte korelasyona alınmamıştır)

Yukarıdaki grafiklere göre AM1 yöntemiyle N-2 protanasyonu için hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerleri arasındaki regresyon sabiti 0,68 , aynı şekilde PM3 yöntemiyle N-2 protanasyonu için hesaplanan hesaplanan pK_a değerleri ile deneysel pK_a değerleri arasındaki regresyon sabiti 0,36 bulunmuştur. Buna göre AM1 yönteminin PM3 yöntemine göre nispeten daha uyumlu sonuç verdiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. RAHMAN, A. R. M. ve FAWZY, M. S., *Syntheses of some thioeters of 1,2,4-triazine-3-hydrzones for their anticancer and anti human virus activities*, *IL FARMACO*, 48(31, 397-406; 1993)
2. KUMAR, R., WANG, L., WIEBE, L. ve KNAUS, E. E., *J. Med. Chem.* 37,497(1994)
3. FELIX, A. S., VELAZQUEZ, S., PEREZ, M. J., BALZARANI, J., CLEREQ, E.D. ve CAMARASA, M. J., *Med.Chem* 37,453 (2994)
4. TUNALI N.K. ve ÖZKAR S., *Anorganik Kimya*, Gazi Üniv. Yay. 1993
5. LOWRY, T., Kathleen Schuller Richardson *Mechanism and Theory in organic Chemistry* (p:321) Harper Colins Publishers (1987)
6. HAMMETT L.P. ve DEYRUP A.J., *J. Amer. Chem.*, 54, 2721, 1923
7. ROCHESTER C.H., COCKERILL ve LAMPER *Acidity Function*, Academi Press, London, 1971
8. BOWDEN K., *Chem. Rev.*, 66, 199, 1966
9. YATES ve STEVENS J.B., *Canad. J. Chem.*, 43, 529, 1965
10. OSKAY E., *Organik Kimya*, Hacettepe Üniv. Yay., Ankara, 1983, s.469-471
11. BOWDEN, 1966; SCHWARZENBACH ve SULZBURG, 1944; DENO, V. ve SCHHRIESHEİM, 1955; VATES ve STEVENS, 1965; HINMON ve LONG, 1964
12. ALBERT, A. ve SERJEANT, *The Determination of Ionization Constans*, Chapman and Hall Ltd., London, 1971
13. McMURRY, J., *Organic Chemistry*, 1988
14. KATRITZKY, A. R., KARELSON, M. ve HARRIS, P.A., *Heterocyclic and References cited therein*, 32, 329, 1989
15. KATRITZKY, A. R. ve AMBER, A. P., "Physical Methods in Hetrocyclic Chemstr" (KATRITZKY, A. R., Ed), Vol:2 pp.161-360 Acedemic press, Nev York, 1963
16. ELGUERO, J., MERZİN, C., KATRITZKY, A. R., ve LİNDA, P., "The Tautomerizm of Heterocycles", Supp. 1. Adv. Hetrocylcl. Chem., 1-655, Acedemic Press, London, 1976.

KAYNAKLAR (Devamı)

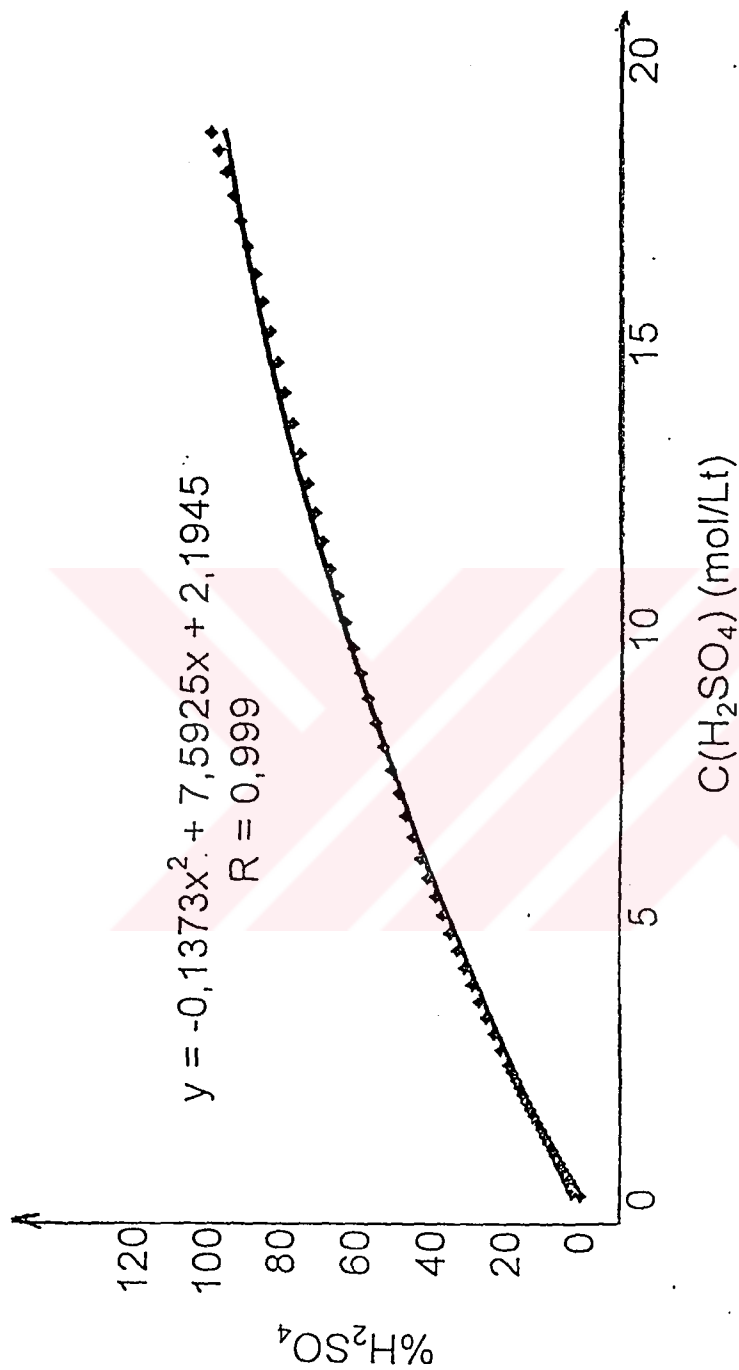
17. ELGUERO, E., MARZİN, C., KATRİTZKY, A.R. ve LİNDA, P., *The Tautomerizim of Heterocycles Supplement 1, Adv. Heterocycl. Chem.* 1976
18. SIMCHEN, G., *Chem. Ben.*, 103, 398, 197
19. BİNGHAM, R.C., DEWAR, M.J.S. ve LO, D.C., *J. Ame. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1285.
20. STEWART, R. J.P., *J. Comp. Chem.*, 10, 209, 221, 1989.
21. CHARUSHIN, S. G., CHUPAHKIN, O. N. ve VAN DER PLAS, H.C., *Behavior of monocyclic 1,2,4-Tiazines in Reactions with C-, N-, O-, S, Nucleophiles* p:134-135 *Advances in Heterocyclic Chemistry Vol 46, Academic Press. Inc* 1989
22. NEUNHOFFER, H., *Chem. Heterocycl. Coumpd.* 33, 189, 1978.
23. HEARN, M.J. ve LEVY, F., *Org. Prep. Int.* 16, 199, 1984.
24. JOULE, J. A., MILLS, K. ve SMİTH, G. F., *Heterocycles Chem* Third edition Stanly Thornes (Publishers) ltd. (P: 9) UK. 1998
25. PAUDLER, W. W. ve LEE, J., *J. Org. Chem.* 36, 3921, 1971.
26. BRAUN, S. ve FERY, G., *Org. Magn. Reson.* 7, 194. 1975.
27. MATSUO, M., MATSUMOTO, S., KURİHARA, T., AKİTA, Y., WATANABE, T., ve OHTA, A., *Org. Magn. Reson.* 13, 172. 1980.
28. ALEXEEV, S. G., TORRASHEV, P. A.; PHEDOTOV, M. A.; REZVUKHİN, A. I.; SHORSHNEV, S. V. Belik, V. N.; CHARUSHİN V.N.; ve CHUPAKHİN, *Khim, Geterotsikl. Soedin.*, 525(1998).
29. ALEXEEV, S.G., *Dissertaion, Sverdlovsk* 1989.
30. JOVANOVIĆ, M.V., *Heterocycles* 24, 951. 1986
31. RADEL, R. J., KEEN, B. T., WONG, C. ve PAUDELER, W. W., *J. Org Chem.* 42, 546. 1977
32. ALEXEEV, S. G., CHARUSHİN, V. N., CHUPAKHİN, O. N., SHORSHNEV, S. V., CHERBYSHEV, A. I. ve KLUEV, A. I., *Khim. Geterotsikl.* 1535. 1986
33. JOVANOVIĆ, *Spectrochim. Acta. Part .A40a*, 637. 1984.

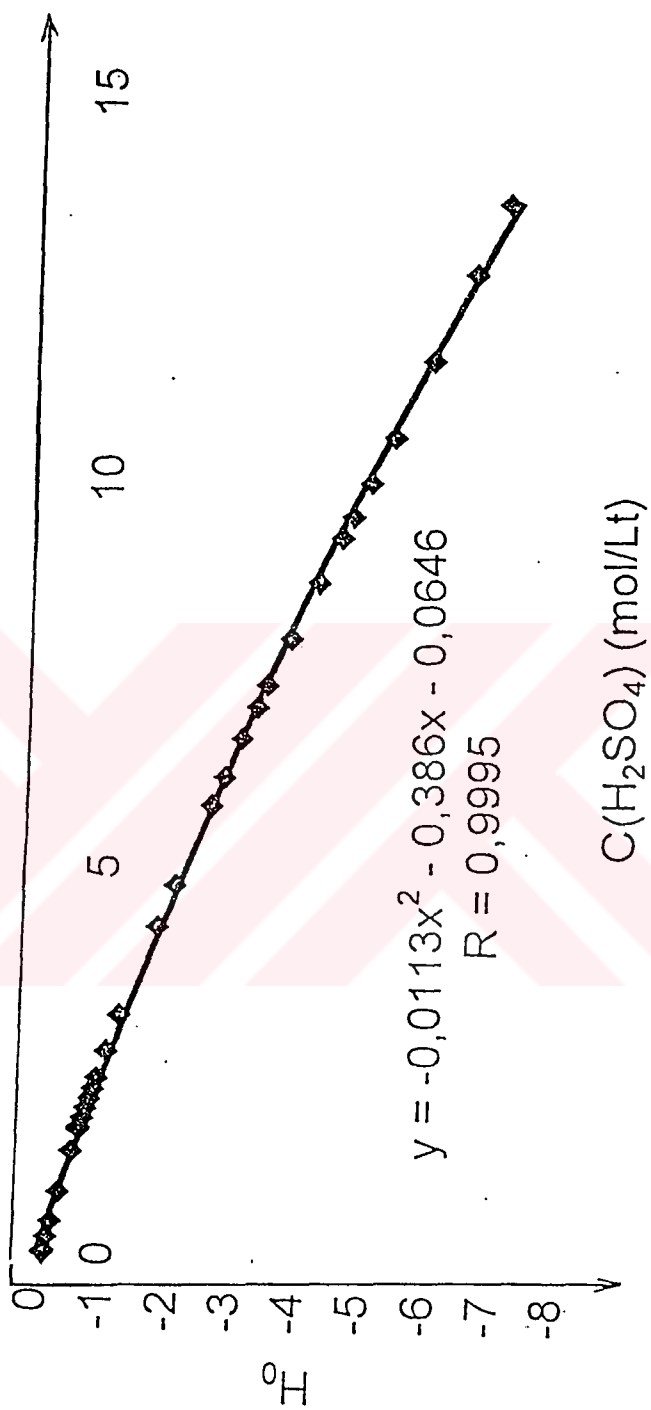
KAYNAKLAR (Devamı)

34. WITANOWSKI, M., STEFANIAK, L., SZYMANNSKI, S. ve WEBB, G. A.,
Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci, Chim. 26, 285. 1978



EKLER

Ek-1. C(H₂SO₄) - %H₂SO₄ grafiği

Ek-2. C(H₂SO₄) – H₀ grafiği

Ek.3. C (NaOH)- H₊ grafiği