

**BAZI İNDOL TÜREVLERİNİN
ASİTLİK SABİTLERİNİN TAYİNİ**

Deniz HÜR

Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Haziran-2000

ÖZET**Yüksek Lisans Tezi****BAZI İNDOL TÜREVLERİNİN
ASİTLİK SABİTLERİNİN TAYİNİ****DENİZ HÜR****Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı****Danışman: Yrd.Doç.Dr. Alaattin Güven****2000**

Bu çalışmada substitue olmuş 1-, 2- ve 1,2- indol'lerin sulu fazda spektroskopik ve semiempirik yöntemler ile asitlik sabitlerinin hesaplanması hem teorik hem de deneysel olarak incelenmiştir. Maddelerin asitlik sabitlerinin hesaplanması sırasında bileşiklerin en kararlı tautomerik ve konformer yapılarını bulabilmek için varsa tautomerik ve konformer yapıları da göz önüne alınmıştır. Substitue olmuş 1-, 2- ve 1,2-indol'lerin protonlanmasında substituent etkileri deneysel ve hesaplama yöntemi ile bulunmuş pKa değerleri kullanılarak incelenmiştir. Hesaplama yöntemi ile bulunan pKa değerleri deneysel yolla bulunan değerler ile iyi bir uyum sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Indol, tautomerik denge, konformasyon, asitlik ve bazlık (pKa), yarıdeneysel hesaplama

TEŞEKKÜR

Öncelikle, bu tez çalışması boyunca bilgisi ve emeğiyle beni yönlendiren danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr Alaattin GÜVEN'e teşekkür ederim.

Çalışmam süresince bölüm imkanlarını kullanmamı sağlayan Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr. Lale ZOR'a ve öğrencilik yıllarımda bilgisayarlı kimya uygulamaları ile ilk tanışmamı sağlayan Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr. Cemil ÖĞRETİR'e teşekkür ederim.

Ayrıca sağladığı bilgisayar olanakları için Metin AKGÜN'e teşekkürü bir borç bilirim. Tezimi yazma aşamasındaki yardımlarından dolayı nişanlım Evrim SOFUOĞLU'na, Kimya Bölümü Araştırma görevlilerine ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1.GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Tautomerizm ve Konformasyon.....	1
1.1.1.Heterosiklik bileşiklerde tautomerizm.....	4
1.1.2.Tautomerizmin kimyadaki önemi.....	9
1.1.3. Beş üyeli halkaların tautomerizmi.....	10
1.1.4. Prototropik tautomerizmde proton değişim hızı.....	11
1.1.5.Tautomerik bir karışımda denge konumunu etkileyen dış etkenler.....	13
1.1.6. Konformasyon.....	14
1.2. Asitlik ve Bazlık.....	15
1.2.1. Asitlik ve bazlık tanımları.....	15
1.2.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı.....	15
1.2.1.2. Brønsted-Lowry asit-baz tanımı.....	16
1.2.1.3. Lewis asit baz tanımı.....	17
1.2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı.....	18
1.2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı.....	18
1.2.1.6. Moleküler orbital kuramında asit-baz kavramı.....	19
1.2.2. Asitlik Fonksiyonları.....	20
1.2.3.Asitlik ve bazlık ölçümlerinde kullanılan deneysel yöntemler..	22
1.2.3.1.Potansiyometrik titrasyon yöntemi.....	22
1.2.3.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler.....	23
1.2.3.3. UV spektroskopik yöntem.....	23

1.2.4. Asitlik ve bazlık ölçümlerinde kullanılan bilgisayar hesaplama yöntemleri.....	26
1.2.4.1. Ab-initio yöntemler.....	26
1.2.4.2. Yarı deneysel yöntemler.....	27
1.2.4.3. Bileşiklerin tautomerik ve konformasyonel yapılarına ilişkin denge sabitlerinin ve mol kesirlerinin bulunması.....	28
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	31
2.1. Deneysel Çalışmalar Sonucunda Elde Edilen Veriler.....	32
3. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI.....	44
3.1. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Veriler.....	47
4. HESAPLAMA VE YORUMLAR.....	59
4.1. Deneysel Yorumlar.....	59
4.2. Bilgisayar Hesaplamalarının Yorumlanması.....	64
4.2.1. AM1 yarı deneysel yöntemine göre temel haldeki moleküllerin enerji hesaplamaları.....	65
4.2.2. PM3 yarı deneysel yöntemine göre temel haldeki moleküllerin enerji hesaplamaları.....	71
4.2.3. AM1 yarı deneysel yöntemine göre moleküllerin protonlanmış hallerinin enerji hesaplamaları.....	76
4.2.4. PM3 yarı deneysel yöntemine göre moleküllerin protonlanmış hallerinin enerji hesaplamaları.....	81
4.2.5. AM1 yarı deneysel yöntemine göre pKa hesaplamaları.....	85
4.2.6. PM3 yarı deneysel yöntemine göre pKa hesaplamaları.....	92
4.3. Deneysel Sonuçlar ile Yarı Deneysel Bilgisayar Hesaplama Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	99
5. KAYNAKLAR.....	102
6. EKLER.....	103

ŞEKİLLER DİZİNİ

1.1.	Tautomerizm ve diğer izomerizm türleri.....	1
1.2.	Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri.....	2
1.3.	Tautomer ve mezomerler.....	2
1.4.	Prototropik tautomerizm türleri.....	3
1.5.	Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri.....	4
1.6.	Annular ve yan zincir tautomerizmi.....	5
1.7.	2-hidroksi piridin, 4-hidroksi piridin ve alloksazin N-oksit'e ait prototropi.....	5
1.8.	2-hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi.....	6
1.9.	N-hidroksi indollerin tautomerleri arasındaki prototropi.....	6
1.10.	2,4-dihidroksi piridin'in tautomerleri arasındaki prototropi.....	7
1.11.	3-sübstitüe 1-hidroksi izokuinolin 2-oksitin tautomerleri arasındaki prototropi.....	7
1.12.	2-hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi.....	8
1.13.	Pirolün tautomerleri arasındaki prototropi.....	8
1.14.	2-aminopiridin'in tautomerik ve rezonans formları.....	9
1.15.	2-aminopiridin'in reaktivitesine tautomerizmin etkisi.....	9
1.16.	Beş halkalı bileşiklerde tautomerizm.....	10
1.17.	1H-indol, 3H-indol tautomerizmi.....	12
1.18.	2-piridon ve 4-hidroksipiridin 1-oksit'e ait tautomerik dengeler....	13
1.19.	6-kloro 4-metil 2-piridin, 6-kloro 4-metil 2-piridinon tautomerizmi.....	14
1.20.	a) Tek atomlu bir sistemin uzayda tanımlanması, b) İki atomlu bir sistemin uzayda tanımlanması, c) Üç atomlu bir sistemin uzayda tanımlanması, d) Dört atomlu bir sistemin uzayda tanımlanması.....	15
1.21.	Trialkilamin ve bor triflorür'ün asit-baz reaksiyonu.....	17
1.22.	NH ₃ BH ₃ molekülü.....	20

2.1.	Çalışmada kullanılan bileşikler.....	31
2.2.	İndol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	32
2.3.	2-metil indol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	33
2.4.	2-hidroksimetil indol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	33
2.5.	2-formil indol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	34
2.6.	Etil indol 2-karboksilat'ın 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	34
2.7.	İndol 2-karboksilik asit'in 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	35
2.8.	İndol 2-hidrazid'in 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	35
2.9.	1-metil indol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	36
2.10.	1,2-dimetil indol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu....	36
2.11.	2-formil 1-metil indol'ün 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	37
2.12.	Etil 1-metil indol 2-karboksilat'ın 25 °C'de su ve H ₂ SO ₄ 'deki UV spektrumu.....	37
2.13.	İndolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği.....	38
2.14.	2-metil indolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği	38
2.15.	2-hidroksimetil indolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği ...	39
2.16.	2-formil indolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği	39
2.17.	Etil indol 2-karboksilatın 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği ..	40
2.18.	İndol 2-karboksilik asitin 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği...40	
2.19.	İndol 2-hidrazidin 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği	41
2.20.	1-metil indolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği.....	41
2.21.	1,2-dimetil indolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği.....	42
2.22.	2-formil 1-metil indolün 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği...42	
2.23.	Etil 1-metil indol 2-karboksilatın 1.protonlanmasına ait log I - H ₀ grafiği.....	43
3.1.	Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomer ve konformerleri.....	44

3.2.	Çalışmada kullanılan bileşiklerin protonlanmış hallerinin olası tautomer ve konformerleri.....	46
4.1.	İndol ve protonlanmış türleri.....	59
4.2.	2-hidroksimetil indol bileşiğinin protonlanma dengeleri.....	60
4.3.	2-formil indol bileşiğinin protonlanma dengeleri.....	61
4.4.	Etil indol 2-karboksilat bileşiğinin protonlanma dengeleri... ..	62
4.5.	İndol 2-karboksilik asit bileşiğinin protonlanma dengeleri.....	62
4.6.	İndol 2-hidrazid bileşiğinin protonlanma dengeleri.....	63
4.7.	AM1 yarı deneysel yöntemine göre hesaplanan pKa ve deneysel pKa'nın korelasyonu.....	100
4.8.	PM3 yarı deneysel yöntemine göre hesaplanan pKa ve deneysel pKa'nın korelasyonu.....	100

ÇİZELGELER DİZİNİ

2.1.	Çalışmada incelenen indol türevlerinin UV spektrumları.....	32
3.1.	İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.....	49
3.2.	İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.....	51
3.3.	Protonlanmış indol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.....	53
3.4.	Protonlanmış indol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.....	54
3.5.	İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış pKa değerleri.....	56
3.6.	İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış pKa değerleri.....	57
3.7.	İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon=78.4$) hesaplanmış tautomerik denge sabitleri.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- a : Aktiflik
 A : Absorbans
 A_I : İyonik türe ait absorbans
 A_m : Moleküler türe ait absorbans
 $AM1$: Austin Model 1
 b : UV'de ölçüm yapılan çözeltinin kalınlığı (cm)
 c : UV'de ölçüm yapılan çözeltinin derişimi (mol/Lt)
 $CNDO$: Complete Neglect of Differential Overlap
(Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
 ΔG : Gibbs serbest enerjisi (kcal/mol)
 ΔH : Oluşum ısısı (kcal/mol)
 ΔS : Entropi (cal/mol K)
 $\delta \Delta G$: Dengeye ilişkin Gibbs serbest enerjisi (kcal/mol)
 $\delta \Delta H$: Dengeye ilişkin oluşum ısısı (kcal/mol)
 $\delta \Delta S$: Dengeye ilişkin entropi (cal/mol K)
 ϵ : Molar soğurma katsayısı
 $\epsilon (78.4)$: Suyun dielektrik sabiti
 $HOMO$: İşgal edilmiş en yüksek moleküler orbital
 H_0 : Sülfürik asitin kuvvetli asit bölgesindeki asitlik fonksiyonu
 H_- : Kuvvetli baz bölgesi için asitlik fonksiyonu
 H''' : Asitlik fonksiyonu
 H_I : Asitlik fonksiyonu
 H_A : Asitlik fonksiyonu
 H_R : Asitlik fonksiyonu
 H'_R : Asitlik fonksiyonu
 H_C : Asitlik fonksiyonu
 H^{\ddagger}_C : Asitlik fonksiyonu
 $INDO$: Intermediate Neglect of Differential Overlap
(Diferansiyel Örtüşmenin kısmen ihmali)

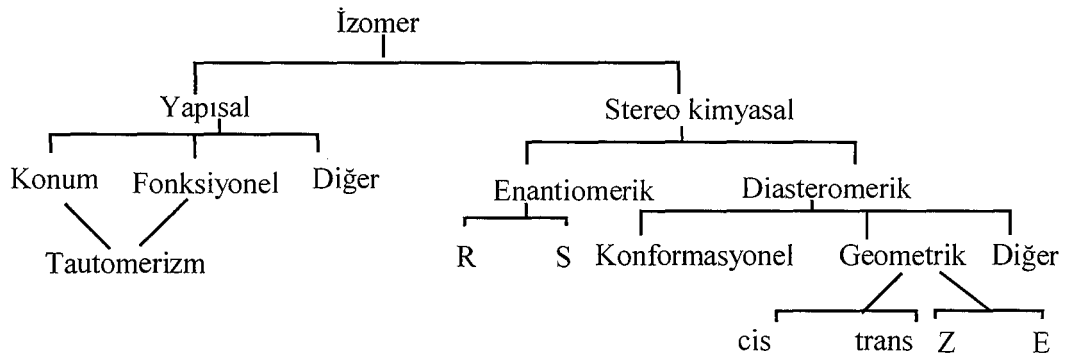
- K_T : Tautomerik denge sabiti
- LUMO : İşgal edilmemiş en düşük moleküler orbital
- λ : Dalga boyu (nm)
- MNDO: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap
(İki atomlu Diferansiyel Örtüşmenin Değiştirilerek İhmali)
- NDDO : Neglect of Diatomic Differential Overlap
(İki atomlu Diferansiyel Örtüşmenin İhmali)
- NMR : Nükleer Magnetik Rezonans
- PA : Proton afinitesi
- pH : Hidronyum iyonunun -log değeri
- pKa : Asitlik sabiti
- PM3 : MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonu
- R : $1.987 \cdot 10^{-3}$ kcal/mol
- T : Sıcaklık (K)
- UV : Ultraviole

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Tautomerizm ve Konformasyon

Tautomerizm kelime anlamı olarak Latince tauto (aynı) ve meros (parça) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş bir tür konum izomeridir ^[1]. Tautomerler arasındaki fark yapıdaki bir atom veya grubun farklı konumlarda olmasıdır.

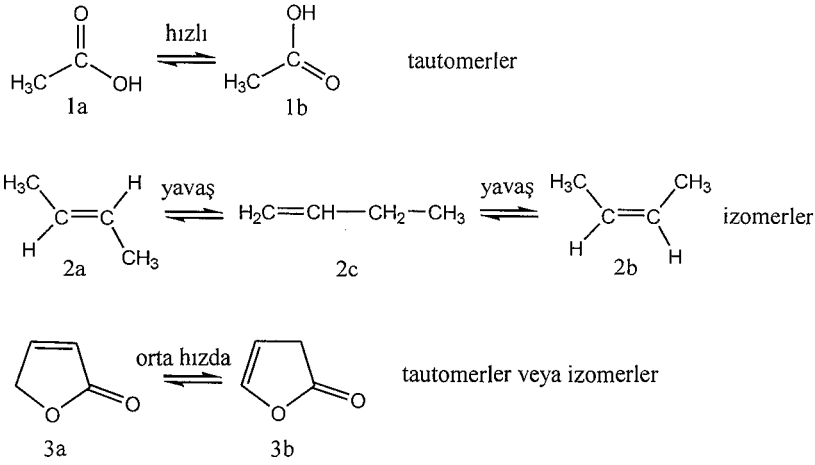
Tautomerler, bir molekülün dengede olan yapısal izomerleri olarak da tanımlanabilir.



Şekil 1.1. Tautomerizm ve diğer izomerizm türleri

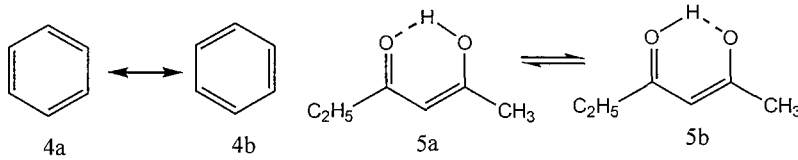
Tautomerizm ve izomerizm arasında kesin bir sınırlama yoktur, ancak genellikle, tautomerler kolaylıkla birbirlerine dönüşürler oysa izomerlerin dönüşümleri çok daha zor ve yavaştır ^[2]. Örneğin, bir karboksilik asidin (1) iki formu kesinlikle bir tautomerik dengede iken, 1-büten (2c) ve 2-büten (2a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



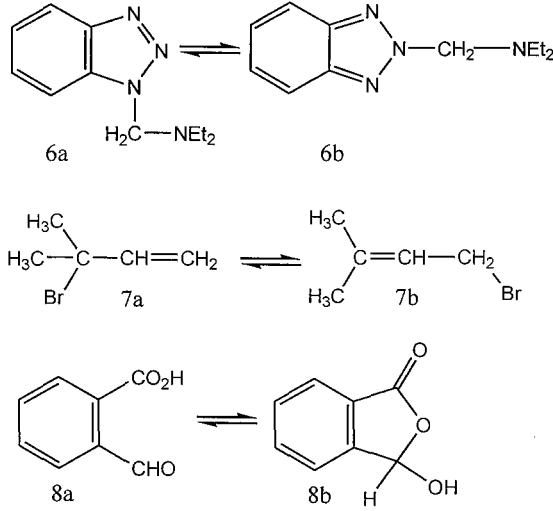
Şekil 1.2. Çeşitli tautomer ve izomer çiftleri

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 kanonikal form arasındaki bir enerji minimumundan meydana gelir. Bununla beraber bu sınırlamaları aşan bazı nadir durumlar olabilir. Örneğin, heksan-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 içiçe girmiş kavramlardır.



Şekil 1.3. Tautomer ve mezomerler

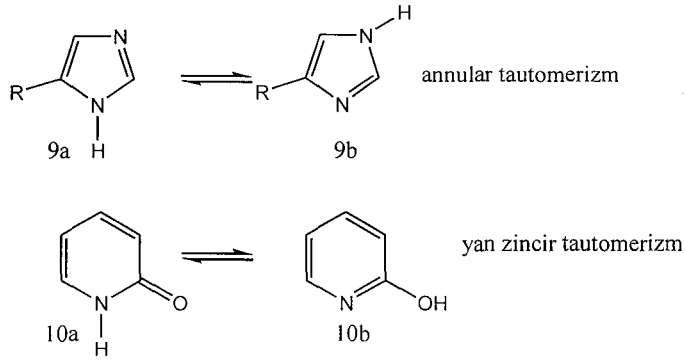
Proton dışındaki grupların yapıda farklı yerlerde olmasıyla meydana gelen tautomerlere aşağıdaki örnekler verilebilir. Örneklerden görüleceği gibi; süstitüe olmuş benzotriazollerin (6), 1-süstitüe (6a) ve 2-süstitüe (6b) formları arasında tautomerik bir denge vardır ^[3]. Diğer taraftan allil katyonunun yer değiştirmesi iyi bilinen bir anyonotropi (7) örneğidir. Son olarak, (8a) ve (8b) bir halka-zincir tautomerizmi göstermektedir ^[2].



Şekil 1.5. Prototropik tautomerizm dışındaki bazı tautomerizm türleri

1.1.1. Heterosiklik bileşiklerde tautomerizm

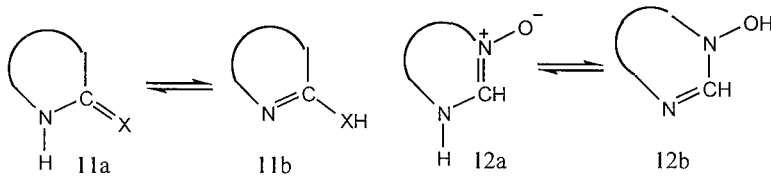
Heterosiklik kimyada tautomerizm, annular ve yan zincir tautomerizmi olarak iki şekilde incelenebilir. İlkinde, oynak hidrojen atomu halka atomları üzerinde yer değiştirir. Oysa ikincisinde yer değiştirme bir halka ve yan zincir atomları üzerinde meydana gelir ^[4].



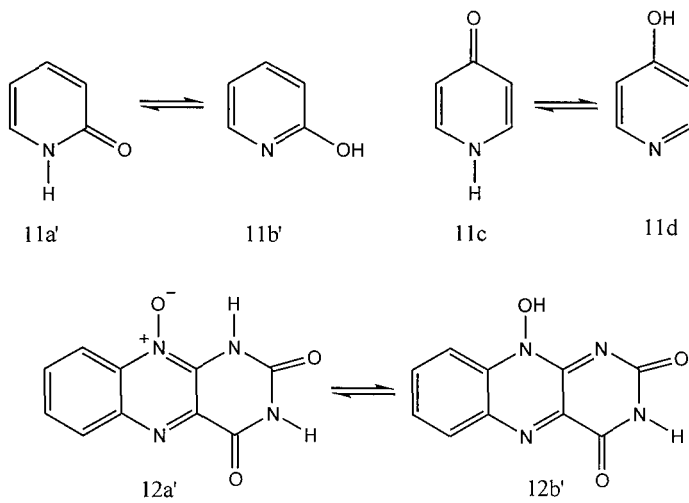
Şekil 1.6. Annular ve yan zincir tautomerizmi

Yukarıda kısaca özetlenen genel durumları özel örnekler üzerinde inceleyelim [5].

a) Halka Azotu ile Halkaya Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki Prototropi

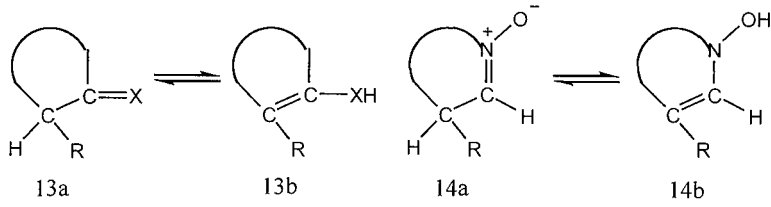


Yukarıda şematik olarak gösterilen tautomerizm türleri, aşağıda örnek moleküller üzerinde gösterilmiştir.

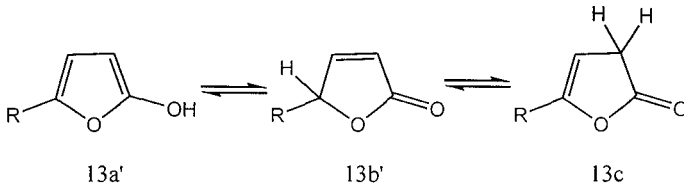


Şekil 1.7. 2-hidroksi piridin, 4-hidroksi piridin ve alloksazin N-oksit'e ait prototropi

b) Halka Karbonu ile Halkaya Doğrudan Bağlı Atomlar Arasındaki Prototropi

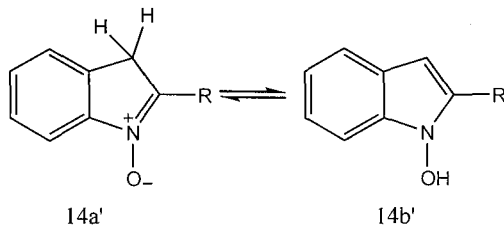


Yukarıda şematik olarak gösterilen halka karbonu ile halkaya doğrudan bağlı atomlar arasındaki prototropi için aşağıda 2-hidroksi furanın (13a') tautomerik dengeleri örnek olarak verilmiştir.



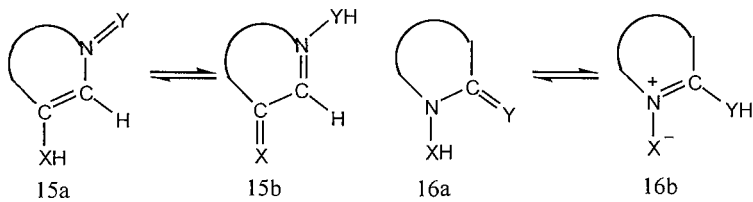
Şekil 1.8. 2-hidroksi furan'ın tautomerleri arasındaki prototropi

Ayrıca yukarıda 14a'↔14b' dengesiyle şematik olarak gösterilen prototropi için aşağıda N-hidroksi indollerin tautomerizmi örnek olarak verilmiştir.

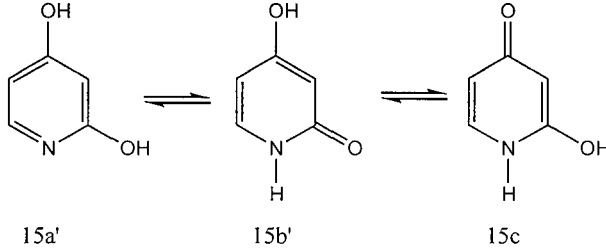


Şekil 1.9. N-hidroksi indollerin tautomerleri arasındaki prototropi

c) Halkaya Doğrudan Bağlı İki Atom Arasındaki Prototropi

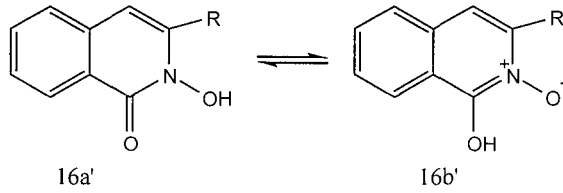


Yukarıda sembolik olarak ifade edilen, halkaya doğrudan bağlı iki atom arasındaki prototropi için birçok dihidroksi sübstitüe heteroaromatik bileşik örnek verilebilir. Bunlardan 2,4-dihidroksi piridin (15a'), yukarıda 15a \rightleftharpoons 15b olarak sembolize edilmiş prototropiye örnek olarak verilebilir.



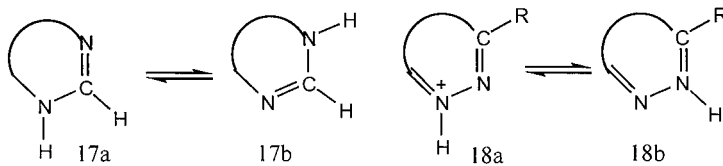
Şekil 1.10. 2,4-dihidroksi piridin tautomerleri arasındaki prototropi

Benzer şekilde yukarıda 16a \rightleftharpoons 16b olarak sembolize edilmiş prototropi için, 3-sübstitüe 1-hidroksi izokuinolin 2-oksit'in tautomerizasyonu örnek olarak aşağıda verilmiştir.

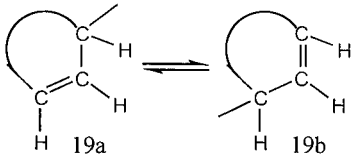


Şekil 1.11. 3-sübstitüe 1-hidroksi izokuinolin 2-oksitin tautomerleri arasındaki prototropi

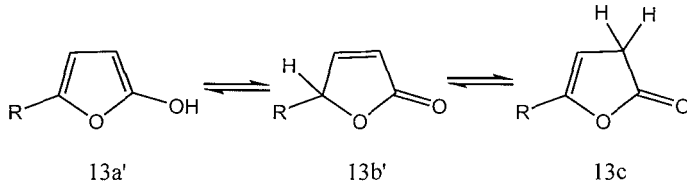
d) İki Halka Azotu Arasında Annular-Prototropi



e) İki Halka Karbonu Arasındaki Annular-Prototropi

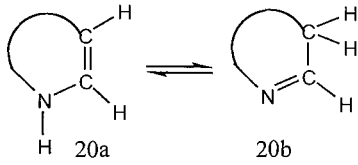


Bu tür prototropiye 2-hidroksi furanın iki okso formu arasındaki tautomerizm (13b' \rightleftharpoons 13c) örnek verilebilir.

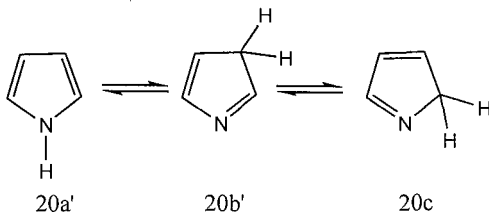


Şekil 1.12. 2-hidroksi furanın tautomerleri arasındaki prototropi

f) Halka Karbonu ve Halka Azotu Arasındaki Prototropi



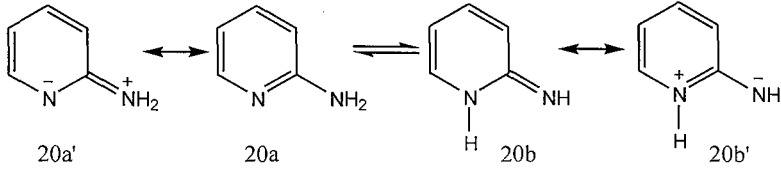
Bu türden prototropi için verilebilecek en klasik örnek pirolün tautomerleri arasındaki prototropisidir.



Şekil 1.13. Pirolün tautomerleri arasındaki prototropi

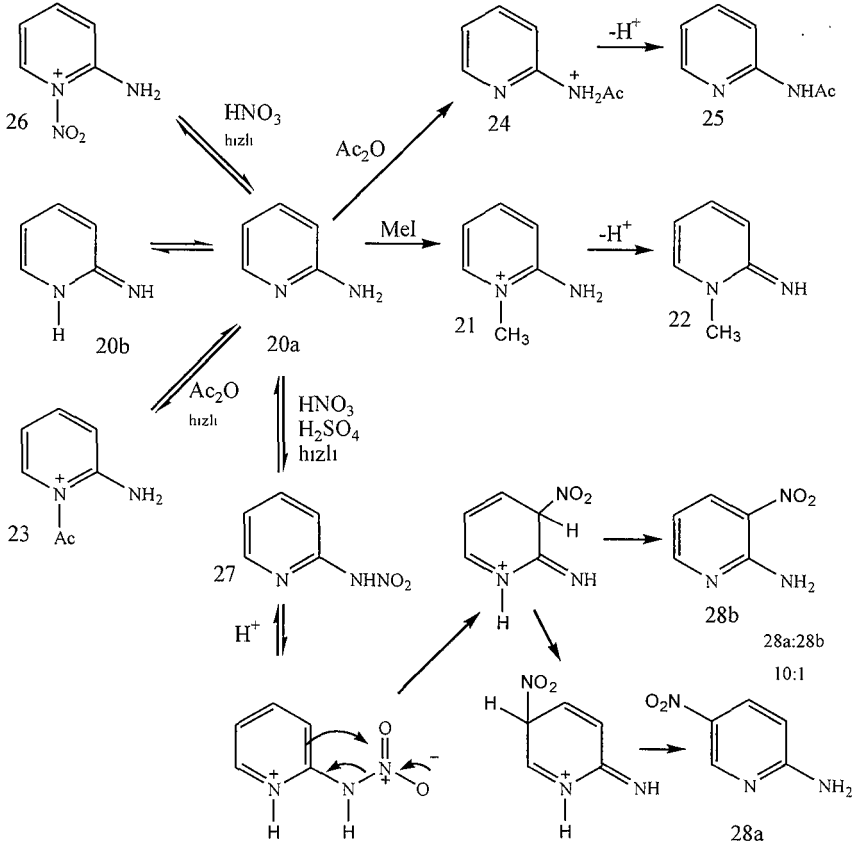
1.1.2. Tautomerizmin kimyadaki önemi

Heterosiklik kimyada reaktivite ve reaksiyon mekanizmalarının doğru şekilde yorumlanabilmesi ancak bileşiklerin tautomerik yapıları bilindiğinde mümkün olabilir [2,6,7].



Şekil 1.14. 2-aminopiridin'in tautomerik ve rezonans formları

2-aminopiridin'in amino formunda, elektrofiller halkadaki azot atomuna saldırırken, tautomerik imino formunda elektrofiller halka dışındaki (ekzosiklik) azot atomuna saldırır.



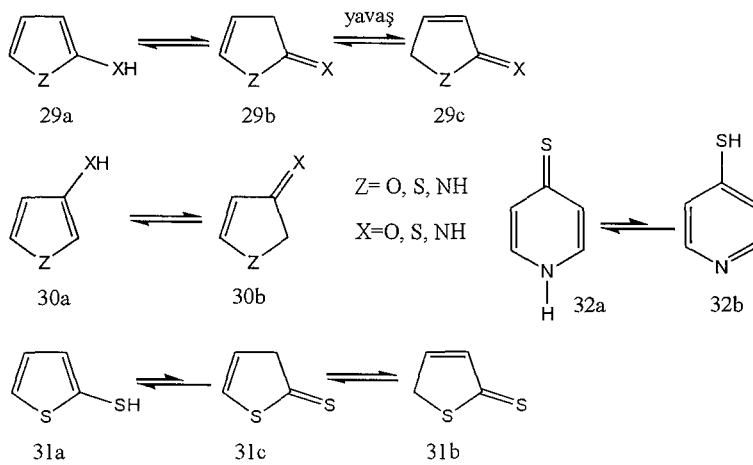
Şekil.1.15. 2-aminopiridin'in reaktivitesine tautomerizmin etkisi

Tautomerik etkilerin önemini anlatan bir örnek yukarıda Şekil.1.15’de 2-amino piridinin reaktivitesi üzerinde gösterilmiştir [8].

2-aminopiridin genelde amino formundadır. Elektrofillerle reaksiyonunda, halka azotu ve yan zincir azotunun her ikisiyle veya halka karbonlarıyla reaksiyon ürünleri verebilir. Örneğin, metiliyodür, halka azotunun reaksiyon ürününü verir. Oysa asetik anhidrit yan zincir azotundan reaksiyon ürünü verir. Ayrıca yeterince nitrik asit ve sülfirik asit karışımında ürün 5-nitro bileşiğidir. Bununla beraber, 2-amino formuna zivitter iyonik yapının mezomerik katkısından beklendiği gibi bütün bu reaktifler ilk olarak halka azotuyla reaksiyona girer. Reaktifin metiliyodür olduğu durumda reaksiyon geri dönüşümsüzdür ve bu, ürünü belirler. Asetik anhidrit ile annular azot atomu arasındaki reaksiyon hızlı fakat geri dönüşümlüdür ve daha yavaş olan geri dönüşümsüz reaksiyon, yan zincir azot atomu üzerinden meydana gelir. Nitrik asitin (nitronyum katyonu) reaktif olduğu durumda, reaksiyon her iki azot atomu üzerinden gerçekleşir, geri dönüşümsüz ve kinetik tercihlidir. Fakat termodinamik olarak 2-nitroaminopiridin üzerinden yeniden düzenlenmeyle çok kararlı 2-amino-5-nitropiridin (28a) ve 2-amino-3-nitropiridin (28b) oluşur [6].

1.1.3. Beş üyeli halkaların tautomerizmi

Tek heteroatomlu beş üyeli halkalı bileşikler için tautomerik olasılıklar aşağıda gösterilmiştir. Bu tautomerlerden sadece birisi aromattir [2,6].



Şekil 1.16. Beş halkalı bileşiklerde tautomerizm

Bu bileşiklerde X=O için, non-aromatik formlar(29b), (29c) ve (30b) daima tercih edilir. X=S veya NH için, aromatik formlar (29a) ve (30a) tercih edilir. Ayrıca iki non-aromatik form arasındaki tautomerizm genellikle yavaş ve tautomerler tek tek izole edilebilir. Bu, beş üyeli halka içeren merkaptto (31) bileşikleriyle ilgilidir. Bu bileşiklerde, tiyol dominantları (31a) sulu çözeltilerde O- analoglarından daha çok N-analogları içerir. Aynı durum sulu çözeltilerinde tiyon formu (32a) içeren altı üyeli halkalı (32) bileşiklerde de görülür.

1.1.4. Prototropik tautomerizminde proton değişim hızı

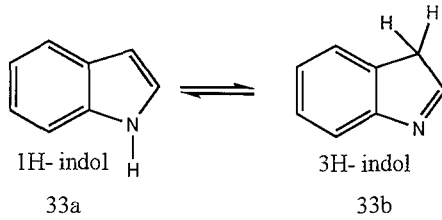
Bir izomerizasyonun, tautomerizasyon olarak değerlendirilebilmesindeki en belirgin özelliklerden biri de, değişimin hızlı olmasıdır. Bu durum heteroaromatik bileşiklerin prototropik tautomerisi için de geçerlidir. Proton transferinin çok hızlı olması, farklı tautomerler arasındaki enerji bariyerinin küçük olması ve bunun doğal bir sonucu olarak da, izole edilememeleri sorununu ortaya çıkarır. Çok nadiren (tautomerlerin arasındaki enerji farkının yaklaşık ≥ 30 kcal/mol civarında olması durumunda) tautomerizasyon hızı, bireysel tautomerlerin izole edilerek fiziksel özelliklerinin saptanmasına elverecek kadar yavaş olabilir. Yine nadiren (tautomerlerin arasındaki enerji farkının yaklaşık 20-30 kcal/mol civarında olması durumunda), tautomerizasyon hızı farklı bireysel tautomerlere ilişkin farklı NMR sinyalleri kaydedilebilmesine elverecek kadar yavaş olabilir. Bazen tautomerlerin arasındaki enerji farkı, tautomerik karışıma ilişkin zaman ortalamalı NMR sinyalleri elde edilmesi için yüksek, ancak farklı NMR sinyalleri elde edilmesi için ise, yetersiz ($\Delta G \approx 10-20$ kcal/mol) olabilir. Bu durumda karışımın düşük sıcaklıklarda alınan NMR spektrumlarında farklı sinyalleri, yüksek sıcaklıklarda alınan NMR spektrumlarında ise, zaman ortalamalı sinyaller ortaya çıkar.

Şimdiye kadar anlatılan ve enerji farkları yaklaşık 10-30 kcal/mol aralığında yer alan prototropik tautomerizm türlerine ilişkin denge sabitlerinin (K_T) saptanmasında proton NMR tekniğinin kullanımı çok yaygındır. NMR spektrumunun integrasyon oranlarından yararlanılarak K_T kolayca saptanabilir. Ancak çoğu heteroaromatik bileşik için durum bu kadar basit değildir. Birçok heteroaromatik sistem için, prototropik tautomerler arasındaki enerji farkı çok

küçük olduğundan ($\Delta G < 10$ kcal/mol), dönüşüm hızı çok yüksektir. Bu tür tautomerik karışımların NMR spektrumlarında sadece zaman ortalamalı sinyaller elde edilebileceğinden, denge sabitlerinin (K_T) saptanmasında proton NMR tekniğinden yararlanılamaz.

Heteroaromatik bileşiklere özgü prototropik tautomerizmin çözelti içindeki hızlarına ilişkin şu genellemeler yapılabilir: Eğer, protonu sağlayan (verici) ve kabul eden (alıcı) merkezlerin her ikisi de karbon ise, bu durumda prototropi nedeniyle oluşan ve kırılan bağlar C-H türü bağlardır. Genellikle CH-CH prototropisi, tautomerlerin izole edilerek fiziksel sabitlerinin saptanabilmesine elverişli yavaşlıkta gerçekleşir ^[9].

Eğer protonu sağlayan (verici, donör) ve kabul eden (alıcı, akseptör) merkezlerden biri karbon diğeri bir heteroatom ise, bu durumda hız çok yüksek olmamakla birlikte, bir önceki duruma göre daha yüksektir. Ancak bu tür prototropiye sahip sistemlerde hızın, bazı tautomerlerin izole edilebilmelerine veya tam izole edilemeseler de NMR ile farklı bireysel tautomerlere ilişkin sinyallerin elde edilebilmelerine elverecek yavaşlıkta olduğu bilinmektedir. Bu tür prototropiye klasik bir örnek olarak indol/indolenin tautomerik çiftini verebiliriz.

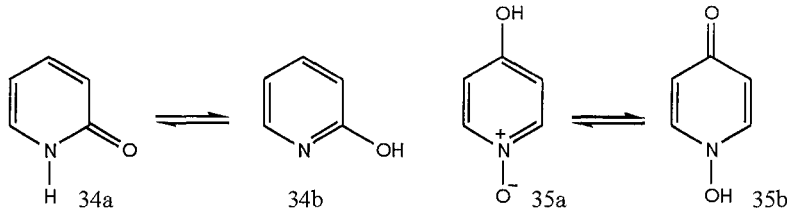


Şekil 1.17. 1H-indol, 3H-indol tautomerizmi

Birçok indol ve türevleri için 1H-indol/3H-indol tautomerik dengesinin 1H-indol formu lehine (33a) olduğu, başta NMR olmak üzere çeşitli tekniklerle ortaya konmuştur ^[10,11].

Eğer protonu sağlayan ve kabul eden merkezlerden her ikisi de heteroatom ise (-OH, -SH, -NH, vb), bu durumda prototropik hız çok yüksek olacaktır. Bu tür prototropik tautomerizm gösteren heteroaromatik sistemlerde, tautomerlerin ayrılabilmesi olası değildir ve daima bir karışım söz konusudur.

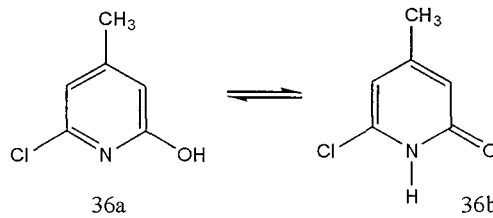
Diğer taraftan katı halde çok farklı bir durum ortaya çıkar. En basit anlatımla kristal örgü yapısı, tautomerlerin birbirlerine dönüşmelerini engeller ve bunun doğal bir sonucu olarak da, her bir kristalin tek bir tautomerden oluşması durumu ortaya çıkar denilebilir. Ancak durum bu kadar basit değildir. Kristal örgü yapısı kuvvetli molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağlanmasına da neden olacağından, ortaya üç farklı durum çıkar. Bunlardan ilki hidrojenin heteroatomlardan birine kovalent bir bağla, diğerinde ise hidrojen bağı ile bağlandığı durumudur. 2-piridinon'un (34a) katı haldeki yapısı bu durum için iyi bir örnek oluşturur. Üçüncü durumda ise, hidrojen atomunun her iki heteroatomla simetrik hidrojen bağı verecek tarzda ve eş uzaklıkta konumlanması düşünülmektedir. 4-hidroksipiridin 1-oksit'in (35a) katı haldeki yapısı buna örnek olarak verilebilir.



Şekil 1.18. 2-piridon ve 4-hidroksipiridin 1-oksit'e ait tautomerik dengeler

1.1.5. 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-hidroksipiridin (36a), 6-kloro-4-metil-2-piridinon (36b) tautomerik karışımına ilişkin dengeyi ele alalım.



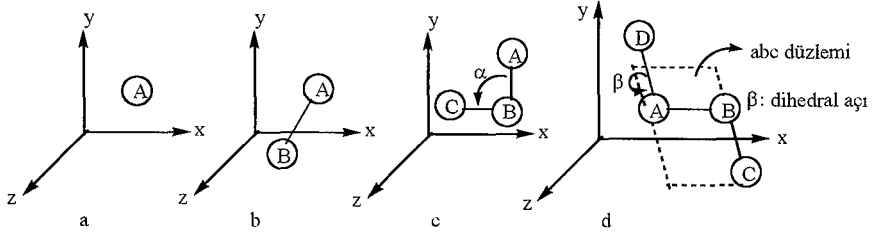
Şekil 1.19. 6-kloro-4-metil-2-hidroksipiridin, 6-kloro-4-metil-2-pridinon tautomerizmi.

Dielektrik sabiti yüksek olan H_2O içinde dengenin yönünün okso-formu (36b) lehine olmasına karşın; $EtOH$ ve CCl_4 içinde hidroksi formu (36a) lehine olduğu saptanmıştır ^[12].

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.

1.1.6. Konformasyon

Tek atomlu bir sistemin uzaydaki yerini tanımlayabilmek için sadece koordinat sistemindeki (x,y,z) yerini belirtmek yeterlidir. Sistem iki atomlu olduğunda, bu sistemin uzaydaki yerini belirtmek için iki atom arasındaki bağ uzunluğuna da ihtiyaç vardır. Eğer sistem üç atomlu bir sistem olursa bu sistemin uzaydaki yerini tanımlamak için koordinat sistemi, bağ uzunlukları ve bağ açısı kullanılmalıdır. Son olarak dört atomlu bir sistemin uzaydaki yerini tanımlarken, koordinat sistemi, bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açı belirtilmelidir. Bu açı bir ABC üçlü sisteminin oluşturduğu düzleme bu atomlardan birine bağlı olan D atomunun yaptığı açığı temsil eder. Açı (β) -30 ile $+30$ arasında olduğunda syn konformer, -150 ile $+150$ arasında olduğunda ise anti konformer olarak tanımlanır. ^[13a,13b] Bu konformerler arasındaki enerji farkı konformerlerin ortamda bulunma olasılıklarını tamamen değiştirir. Böylece molekülün toplam enerjisi de değişir.



Şekil 1.20. a) Tek atomlu bir sistemin uçayda tanımlanması,
 b) İki atomlu bir sistemin uçayda tanımlanması,
 c) Üç atomlu bir sistemin uçayda tanımlanması,
 d) Dört atomlu bir sistemin uçayda tanımlanması.

1.2. Asitlik ve Bazlık

Kimyasal tepkimelerin çok önemli bir kısmı asit-baz reaksiyonlarıdır. Bu konudaki çok çeşitli çalışma ve önerileri bir düzen içinde inceleyebilmek için, asit ve bazların bazı önemli tanımlarının incelenmesinin yararı vardır.

1.2.1. Asitlik ve bazlık tanımları

1.2.1.1 Arrhenius asit-baz tanımı

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



dengesine göre iyonlaşmaktadır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

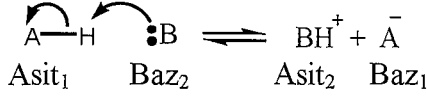
$$K_{su} = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

olarak gösterilmektedir. K_{su} 25°C'de 1.01×10^{-4} tür. $[\text{H}^+] > [\text{OH}^-]$ olması halinde çözelti asidik, $[\text{H}^+] < [\text{OH}^-]$ halinde bazik, $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ halinde ise nötrdür.

Arrhenius, asitleri sudaki çözeltilerinde H^+ iyonu oluşturabilen maddeler, bazları da OH^- iyonu oluşturulabilen maddeler şekline getirilmiştir. Bu tanıma göre birçok ametal oksit asit, metal oksit de baz olarak tanımlanabilmiştir.

1.2.1.2. Brønsted-Lowry asit-baz tanımı

1923'te J.N.Brønsted ve T.M.Lowry asitlerin proton veren maddeler, bazların proton alan maddeler olduğunu söylemişlerdir. Bu tanıma göre nötürleşme, bir asitten bir baza proton aktarımı olayıdır.

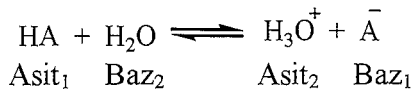


Bu denge tepkimesinde HA asidi, B ise bazı göstermektedir. Geri tepkime düşünüldüğünde HB^+ 'nın bir asit, A^- 'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür. Tepkimede HA ile A^- arasındaki fark yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış haline de baz denir. Böylece oluşan HA ve A^- çiftine konjuge asit-baz çifti denir. Benzer şekilde B ve BH^+ da konjuge asit-baz çiftidir.

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

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.

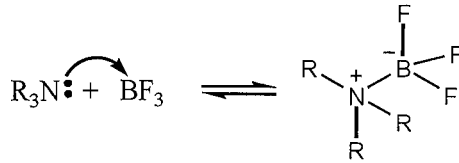
Herhangi bir asitin sudaki iyonlaşması,



denge denkleminde göre olur. Burada HA asiti, suyun H_3O^+ asidi ile yarışmaktadır. HA asidi hidronyum iyonundan daha kuvvetli ise, denge H_3O^+ oluşması yönünde ilerler ve asidin tümü iyonlaşır.

1.2.1.3 Lewis asit baz tanımı

G.N.Lewis 1923 yılında asitleri elektron çifti alan maddeler, bazıları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlamıştır. Bu tanım kapsam olarak Brønsted-Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit-baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Brønsted-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 1.21. Trialkilamin ve bor triflorür'ün asit-baz reaksiyonu

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

Lewis asitlerinin üç tür olduğu söylenebilir:

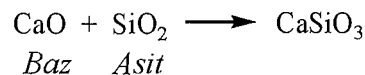
1. Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asitidirler.
2. Değerlik kabuğunda elektron noksanı olan ve koordinasyon sayısını arttırabilen merkez atomu içeren bileşikler Lewis asiti olarak davranır.
3. Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan CO_2 ve SO_3 gibi moleküller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

Lewis bazları içinde genel gruplamalar yapılabilir:

1. Bütün anyonlar Lewis bazıdır. Yük yoğunluğunun artması baz kuvvetini arttırır.
2. Su, alkol, eter gibi ortaklanmamış elektron çifti bulunan moleküller Lewis bazı olarak davranır.
3. Metal iyonları ile koordinat kovalent bağı oluşturabilen alken ve alkinler Lewis bazı olarak davranır.

1.2.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939 yılında bir asit-baz tanımı önermiştir. Bu tanım daha sonra Floot (1947) tarafından geliştirilmiştir. Lux-Flood tanımı olarak bilinen bu tanıma göre asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir.



Silisyum dioksit ile arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir. Lux-Flood asidinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşik de olabilir. Lux-Flood tanımı, Lewis ve Brønsted-Lowry tanımları ile uyum içindedir. Lewis tanımında olduğu gibi Lux-Flood tanımında da eksi yüklü bir parçacık veren madde baz olarak nitelendirilmektedir. Brønsted-Lowry tanımında alınıp verilen artı yüklü parçacık olduğuna göre, proton alan maddelerin baz olarak tanımlanması beklenmelidir.

1.2.1.5. Usanovich asit-baz tanımı

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

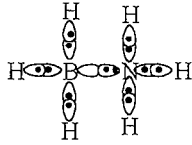
1.2.1.6. Moleküler orbital kuramında asit-baz kavramı

Bütün bu tanımlarda artı veya eksi yüklü taneciklerin alınıp verilmesi esas alınmıştır. Artı yükün alınmasının elektron verilmesine, artı yükün verilmesinin de elektron alınmasına karşı geldiği düşünülürse asitler elektron alan, bazlarda elektron veren maddeler olarak tanımlanabilir. Bu tanımları moleküler orbital 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 moleküler orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerji dolu moleküler 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 moleküler orbitali) düşük enerjili olduğu için, moleküler elektron alabilir ve dolayısıyla asit olarak davranabilir. NH_3 molekülü ise yüksek enerjili HOMO'ya (azot atomu üzerindeki bağ yapmayan dolu moleküler orbitali) sahiptir ve gerektiğinde bu orbitaldeki elektronlarını vererek baz olarak davranır. Amonyak molekülünde LUMO bağa karşı σ^* moleküler orbitalidir ve enerjisi çok yüksektir. Amonyakın bu yüksek enerjili moleküler 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 bazdır. LUMO ne kadar düşük 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 moleküler orbitali (kalay atomunun moleküler düzlemine dik 5p orbitali), ikincisinde de yine kalay üzerindeki bağ yapmayan dolu moleküler orbitali (sp^3 hibrit orbitali)

kullanılır. Bir molekül bir maddeye karşı aynı anda 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.

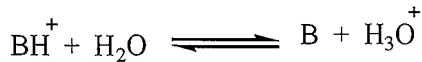
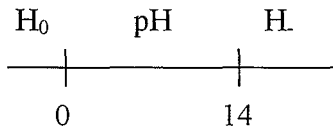


Şekil 1.22. NH_3BH_3 molekülü

1.2.2. Asitlik fonksiyonları ^[13c]

Seyreltik çözeltilerde H^+ iyonunun ölçüsü olarak kullanılan pH değerleri 0-14 arasındadır. Örneğin 0,1 N HCl asit çözeltisinin pH değeri 1'dir. Ancak çok derişik asit ve baz çözeltileri için pH skalası kullanılamaz. pH skalasının altında ve üstünde kalan kuvvetli asit ve kuvvetli baz bölgeleri için Hammet ve Deyrup tarafından sırasıyla H_0 ve H asitlik fonksiyonları geliştirilmiştir.

H_0 fonksiyonu üzerine yapılan ilk çalışmada nitroanilinler gibi bir zayıf organik baz serisinin değişik derişimlerdeki asit çözeltileri ile protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanmasına dayanan bir yöntem uygulanmıştır. Bu yöntem kısaca şöyle özetlenebilir:



$$K_a = \frac{[\text{B}][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{BH}^+][\text{H}_2\text{O}]} \cdot \frac{[\text{H}_2\text{O}]}{[\text{H}_2\text{O}]} \Rightarrow \text{p}K_a = \log \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} + \text{pH}(\text{H}_0) \text{ formülüne göre}$$

pKa değeri bilinen p-Nitroanilin'in artan asitliklerdeki çözeltilerde protonlanması

ile $\frac{[BH^+]}{[B]}$ oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik olan bir diğer nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pKa değeri bir önceki indikatör yardımıyla elde edilmiş olan H_0 değerlerini veren çözeltilerde $\frac{[BH^+]}{[B]}$ oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgeye ait asitlik fonksiyonu H değerlerinin elde edilmesi için indoller ve fluorenler kullanılmıştır.

Süstitüe anilinlerin H_0 fonksiyonunu belirlemedeki başarısından sonra başka birçok bileşiğin de asitlik fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bundan sonra da yukarıda verilen eşitliğe dayanarak Arnett ve March bir N,N-dialkil nitroanilin ve N-alkilnitroanilin serisini indikatör olarak kullandı ve H_0 'dan farklı olarak H''' asitlik skalasını buldu. Bir grup halkalı amin (genelde indoller) Hinman ve Lang tarafından indikatör olarak incelendi. Bu indikatörler de bir başka asitlik skalası olan ve H''' asitlik skalasından biraz daha farkı olan H_c asitlik skalasını oluşturdu. Diğer bir asitlik skalası olan H_A , bir dizi amidin indikatör olarak kullanılmasıyla Yates, Stevens ve Katritzky tarafından oluşturuldu.

Yine bir başka asitlik fonksiyonu olan H_R , triaril karbonillerin davranışlarına dayanılarak oluşturuldu. Deno, Jaruzelski ve Schriesheim tarafından incelenen bu bileşikler asidik ortamda bir karbokasyon ve su oluştururlar. Buna göre H_R fonksiyonu suyun miktarına ek olarak aktivitesini de içerir. H'_R asitlik fonksiyonu ise suyun aktivitesinin logaritmik değerinin H_R 'den çıkartılmasıyla elde edilmiştir ve diaril alkenlerin protonlanmasına dayanır.

$$H'_R = H_R - \log \alpha_{H_2O}$$

H_C fonksiyonu, direkt olarak alkenler üzerinde ölçüm yapılmasından türetilmiştir ve H_C 'nin modifikasyonu olan H^+_C , asit katalizinde proton-dötöryum değişim oranının, karbon bazlarındaki oranı üzerine kurulmuştur.

Asitlik skalalarının artması çözünürlük hesaplarında dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. Zorluk $\frac{[B]}{[BH^+]}$ oranındadır. Bu oran, tüm organik bazların benzer yüklü türleri için aynı olmak yerine, protonlanmış fonksiyonel

gruplarla ve daha az derecede verilen bir fonksiyonel gruptaki süstitüentlerin değiştirilmesiyle önemli farklılıklar gösterir. Bundan dolayı zayıf bazların universal uygulamalarında H_0 'a ek olarak, su-asit karışımının belirli solvasyon özelliklerinin önemli olduğu bileşikler için $\frac{[B]}{[BH^+]}$ oranını karakterize eden ikinci bir parametre gerektirir.

Bunnet ve Olsen, bütün bu asitlik fonksiyonlarının bulunmasından sonra H_0 'ın tüm bazlar için tek bir asitlik fonksiyonu olarak kullanılmasına olanak sağlayan, ancak her bazın karakterine göre bir düzeltme faktörü kullanmayı gerektiren bir şema türettiler.

Bu çalışmada kullanılan H_2SO_4 çözeltilerinin H_0 değerleri literatür ve elkitablarından elde edilen $\%H_2SO_4$ - H_0 ve $\%H_2SO_4$ - $H_2SO_4(N)$ tablolarından bulunan değerlerin ($N_{H_2SO_4}$, H_0) grafiğinde yerine koyulmasıyla elde edilen 2.derece denkleminin çözümünüyle bulunmuştur (bkz. Ek1, Ek2).

1.2.3. Asitlik ve bazlık ölçümlerinde kullanılan deneysel yöntemler

1.2.3.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi

Ölçümde çok madde gerektirmesine rağmen, çalışmaların kısa zaman alması nedeniyle 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.

1.2.3.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler

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

1.2.3.3. UV spektroskopik yöntem

Spektrofotometrik 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.

Lambert-Beer yasalarının her iki türe de uyduğu varsayılarak;

$$A = A_I + A_m \quad (1)$$

A : maddenin seçilen dalgaboyundaki soğurması,

A_I : iyonlaşmış türün soğurması,

A_m : moleküler türün soğurması.

$$A = \epsilon . b . c \quad (2)$$

ϵ : molar soğurma katsayısı,

b : ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı,

c : çözeltinin derişimi, (mol/Lt).

İyonlaşan kısım F_I olursa, iyonlaşan türün molar soğurması $\epsilon_I . F_I$ 'dir. Böylece iyonlaşan kısmın soğurması,

$$A_I = \epsilon_I . F_I . b . c \text{ olur.} \quad (3)$$

Aynı eşitlik moleküler tür için de yazıldığında,

$$A_m = \epsilon_m \cdot F_m \cdot b \cdot c \text{ dir.} \quad (4)$$

Eşitlik (3) ve (4), eşitlik (1)'de yerine koyulursa;

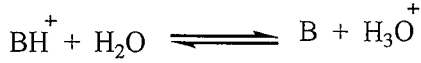
$$A = A_I + A_m$$

$$\epsilon \cdot b \cdot c = \epsilon_I \cdot F_I \cdot b \cdot c + \epsilon_m \cdot F_m \cdot b \cdot c$$

$$\frac{\epsilon \cdot b \cdot c}{b \cdot c} = \frac{b \cdot c}{b \cdot c} [\epsilon_I F_I + \epsilon_m F_m] \text{ ise,}$$

$$\epsilon = \epsilon_I F_I + \epsilon_m F_m \text{ elde edilir.} \quad (5)$$

Bazlığı incelenen maddenin konjuge asidinin sudaki ayrışma dengesi aşağıdaki gibi yazılabilir;



$$K_a = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+][H_2O]} \text{ ve } K_a = K_d \cdot [H_2O] \text{ olduğuna göre,}$$

$$K_a = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+][H_2O]} \cdot [H_2O] \text{ ise, } [BH^+] = \frac{1}{K_a} [B][H_3O^+] \quad (6)$$

$$F_I = \frac{[BH^+]}{[B] + [BH^+]} \quad (7)$$

$$F_m = \frac{[B]}{[B] + [BH^+]} \quad (8)$$

Eşitlik (6)'daki $[BH^+]$ değeri eşitlik (7) ve (8) de yerine koyulduğunda aşağıdaki ifadeler elde edilir:

$$\begin{aligned}
 F_l &= \frac{[B][H_3O^+] \frac{1}{K_a}}{[B] + [B][H_3O^+] \frac{1}{K_a}} \Rightarrow F_l = \frac{[B][H_3O^+] \frac{1}{K_a}}{\frac{[B]K_a + [B][H_3O^+]}{K_a}} \Rightarrow F_l = \frac{[B][H_3O^+]}{[B]([H_3O^+] + K_a)} \\
 &\Rightarrow F_l = \frac{[H_3O^+]}{[H_3O^+] + K_a} \quad (9)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_m &= \frac{[B]}{[B] + [B][H_3O^+] \frac{1}{K_a}} \Rightarrow F_m = \frac{[B]}{\frac{[B]K_a + [B][H_3O^+]}{K_a}} \Rightarrow F_m = \frac{[B]K_a}{[B]([H_3O^+] + K_a)} \\
 &\Rightarrow F_m = \frac{K_a}{[H_3O^+] + K_a} \quad (10)
 \end{aligned}$$

Eşitlik (9) ve (10)'daki değerler eşitlik (5)'de yerine koyulduğunda,

$$\epsilon = \epsilon_l F_l + \epsilon_m F_m$$

$$\epsilon = \epsilon_l \cdot \frac{[H_3O^+]}{[H_3O^+] + K_a} + \epsilon_m \frac{K_a}{[H_3O^+] + K_a} \Rightarrow \epsilon = \frac{[H_3O^+] \epsilon_l + \epsilon_m K_a}{[H_3O^+] + K_a}$$

$$\Rightarrow \epsilon \cdot ([H_3O^+] + K_a) = [H_3O^+] \epsilon_l + \epsilon_m K_a$$

$$\Rightarrow \epsilon \cdot [H_3O^+] + \epsilon K_a = [H_3O^+] \epsilon_l + \epsilon_m K_a \text{ olur.}$$

$$\Rightarrow [H_3O^+] (\epsilon_l - \epsilon) = K_a (\epsilon - \epsilon_m) \text{ eşitliğin her iki tarafının logaritması}$$

alındığında;

$$\Rightarrow \log [H_3O^+] + \log (\epsilon_l - \epsilon) = \log K_a + \log (\epsilon - \epsilon_m)$$

$\Rightarrow -pH = -pKa + \log(\epsilon - \epsilon_m) - \log(\epsilon_I - \epsilon)$ her iki taraf eksi(-) ile çarpılırsa,

$$\Rightarrow pH = pKa - \log(\epsilon - \epsilon_m) + \log(\epsilon_I - \epsilon)$$

$$\Rightarrow pH = pKa + \log \frac{\epsilon_I - \epsilon}{\epsilon - \epsilon_m} \text{ veya } H_0 = pKa + \log \frac{\epsilon_I - \epsilon}{\epsilon - \epsilon_m} \text{ olur.} \quad (11)$$

Eşitlik (11) düzenlendiğinde,

$$pKa = H_0 + \log \frac{\epsilon - \epsilon_m}{\epsilon_I - \epsilon} \quad (12)$$

1.2.4. Asitlik ve bazlık ölçümlerinde kullanılan bilgisayar hesaplama yöntemleri

1.2.4.1. Ab-initio yöntemler

Ab-initio temel prensiplerden türetilmiş ve parametreler kullanılmadan yapılan hesaplama uygulamaları demektir. Ab-initio teoride birçok basitleştirici yaklaşım ve ön kabuller vardır. Hesaplamalar daha doğru ve komplikedir.

Bu yöntem teoride Born-Oppenheimer yaklaşımını kullanmaktadır. Bu yaklaşımda atom çekirdeğinin sabit olduğu, elektronların çekirdek etrafında hareket ettiği göz önüne alınmaktadır. Bu da elektronik dalga fonksiyonlarının nükleer hareketlerden etkilenmediği anlamına gelir.

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 diğer moleküler orbital yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan değerler elde edilmesine neden olur.

1.2.4.2. Yarı deneysel yöntemler

Ab-initio moleküler orbital yöntemleri gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemler de kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler vardır. Etkileşim integralleri için yaklaşık fonksiyonların kullanılmasıyla hesaplama süresi Ab-initio yöntemlerin hesaplama süresine göre çok azdır. Çok küçük sistemler için kullanılabileceği gibi büyük kimyasal sistemler için de kullanılabilir. Yarı deneysel yöntemlerden bazıları AM1, PM3, MNDO, MINDO/3, CNDO'dur.

Hesaplamaları kolaylaştırmak için deneysel verilerden elde edilen parametreler yarı deneysel yöntemlerde kullanılmaktadır. Ancak bu parametreler incelenen sistem için uygun olmalıdır.

LCAO-SCF moleküler orbital yaklaşımına dayanan ilk yarı deneysel moleküler orbital yöntemi CNDO'dur. Bundan sonra INDO ve NDDO yaklaşımları geliştirilmiştir. CNDO ve INDO yöntemleri moleküler özelliklerin hesaplanmasında oldukça zayıftır. Bu yaklaşımlara dayanarak MINDO/3 adı verilen yeni bir yöntem geliştirildi. Sadece on element için geliştirilen bu yöntem, C, H, N ve O içeren moleküllerin oluşum ısılarında, bağ uzunluklarında ve iyonlaşma potansiyellerinde uygun sonuçlar vermesine rağmen yine de bazı yetersizliklere sahipti. Diatomik parametrelerin kullanılmasından dolayı diğer elementler için bu yöntemi geliştirmek oldukça zordu. Bu nedenle 1977 yılında NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemi geliştirildi. Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azaldı. Bu yöntemde sadece atomik parametreler kullanıldığı için, yöntemin diğer elementler için de gelişimini sağlamak oldukça kolaydı. Budan sonra onaltı element için daha bu yöntemler geliştirildi. CNDO, INDO ve NDDO yöntemleri moleküler geometri ve oluşum enerjisi hakkında bilgi vermezken, sadece dipol moment hakkında bilgi verebiliyordu. CNDO, atomik orbitalleri küresel simetri olarak kabul ediyor ve p orbitallerinin yönünün sadece bir elektron rezonans integrali içerdiğini savunuyordu. Elektron rezonans integralinin büyüklüğü orbitaller arası uzaklığa ve herbir çeşit bağ için belirlenmiş sabite bağlıdır. INDO

yaklaşımında ise aynı atom üzerinde atomik orbitaller tek merkezli bir itme integrali içermektedir. NDDO, itme integrallerinin hesaplanması için atomik orbitallerin yönünü hesaba katan ilk yaklaşımdır.

Austin Model 1 adı verilen AM1 yöntemi MNDO yönteminin geliştirilmiş halidir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmasıyla oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak bilinen ve MNDO yönteminin üçüncü parametrizasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen yöntem ise en son geliştirilen yöntemlerdendir. Çok sayıda element için parametreleri optimize edebilen bir yaklaşımdır.

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

AM1 ve PM3 yöntemlerinin bilgisayar teknolojisinin süratle gelişmesinin sonucunda büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada da AM1 ve PM3 yöntemleri kullanılmıştır.

1.2.4.3. Bileşiklerin tautomerik ve konformasyonel yapılarına ilişkin denge sabitlerinin ve mol kesirlerinin bulunması.



Yukarıdaki dengeye göre;

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

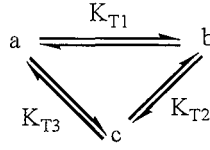
Burada,

K_T : denge sabiti

N_a, N_b : bileşenlerin mol kesirleridir.

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

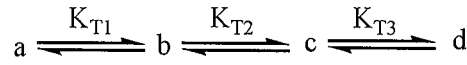
$$N_a = \frac{1}{1 + K_T} \quad \text{ve} \quad N_b = \frac{K_T}{1 + K_T}$$



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

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

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



Aynı şekilde dörtlü bir sistem için de hesaplamalar yapılabilir.

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

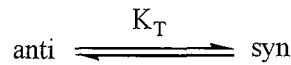
$$N_a = \frac{1}{1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}}, N_b = \frac{K_{T1}}{1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}}$$

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

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

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

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



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

Burada,

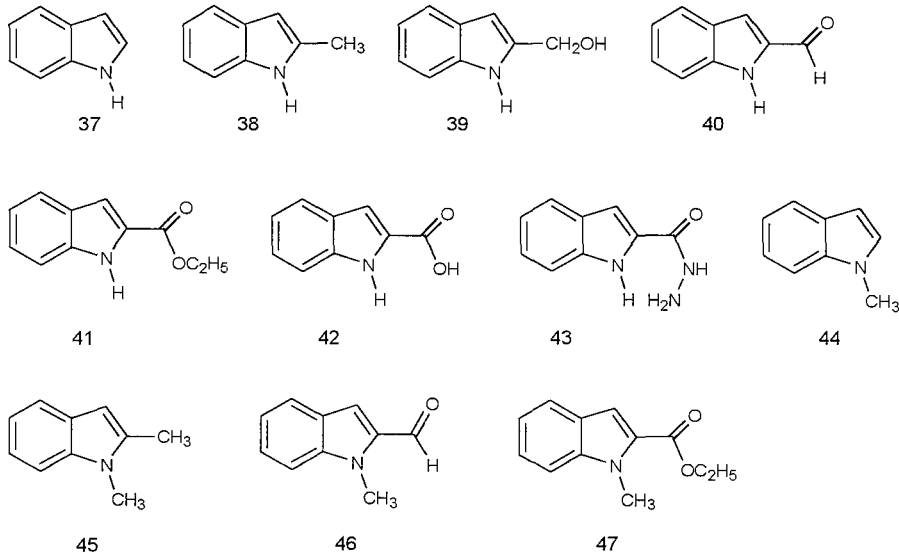
K_T : denge sabiti

N_{anti}, N_{syn} : konformerlerin mol kesirleridir.

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

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

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR



Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan bileşikler

Bazı indol türevleri ile yapılan bu çalışmada deneysel olarak UV spektroskopik yöntem kullanılmıştır.

Deneysel çalışma dört basamakla sınıflandırılabilir:

1) Stok çözeltinin hazırlanması ve artan pH veya H_0 değerlerinde asitlerle uygun derişimlere seyreltilmesi ($A \leq 1$)

Maddeler suda çözünmediği için önce 0,5-1 mL metanol ile çözülmüş daha sonra 100 mL'ye su ile seyreltilmiştir. Burada seyrelmeden dolayı metanolün hacime etkisi ihmal edilmiştir. Ardından çözültiden alınan uygun bir miktar 32 farklı derişimde H_2SO_4 ile ayrı ayrı 10 mL'ye seyreltilmiştir. Buna göre ölçümü yapılan çözültinin son derişimi $1 \cdot 10^{-5}M$ - $9 \cdot 10^{-5}M$ arasında kalmıştır.

2) Dengedeki iki türün spektrumunun incelenmesi,

3) Çalışma için uygun dalgaboyunun seçilmesi,

4) $pKa = H_0 + \log \frac{\epsilon - \epsilon_m}{\epsilon_1 - \epsilon}$ formülünü kullanarak ($-H_0, \log I$) grafiğinden

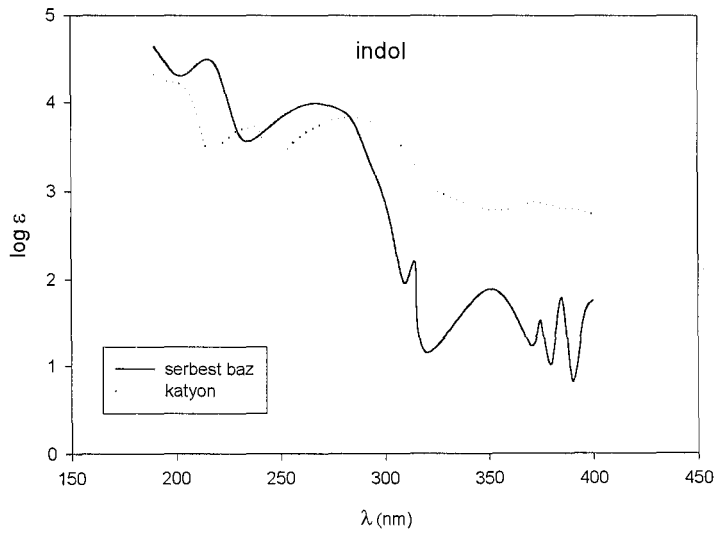
pKa'nın hesaplanması.

Burada, I : $\frac{\epsilon - \epsilon_m}{\epsilon_1 - \epsilon}$ dir.

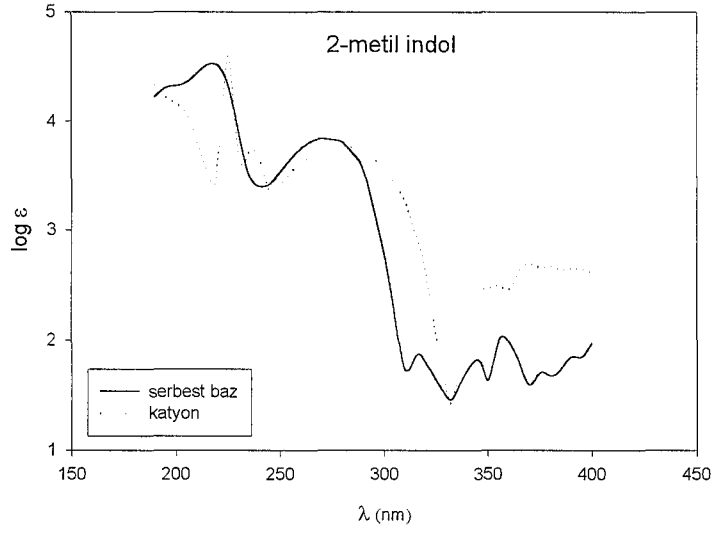
2.1. Deneysel Çalışmalar Sonucunda Elde Edilen Veriler

Çizelge 2.1. Çalışmada incelenen indol türevlerinin UV spektrumları

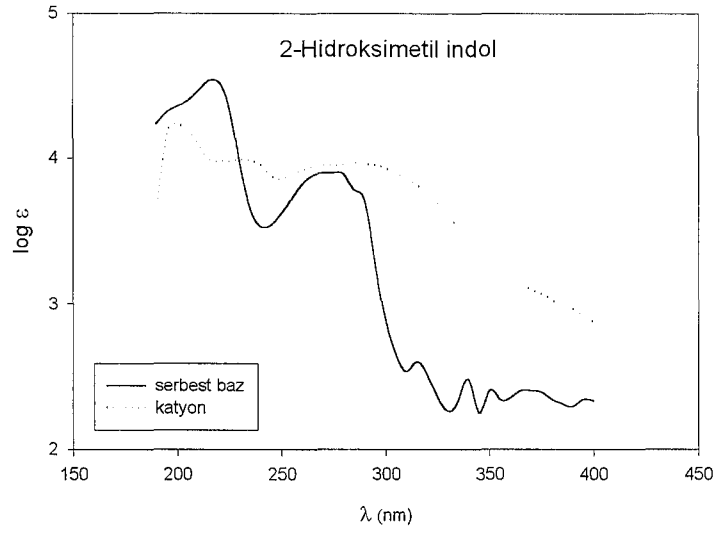
Bileşik	Adı	λ_{nm} ($\log \epsilon$)	λ_{nm} ($\log \epsilon$)	λ_{nm} ($\log \epsilon$)
37	İndol	270.0(3.70)	286.0(3.54)	215.0(4.52)
38	2-metil indol	315.0(1.89)	271.2(3.83)	216.8(4.52)
39	2-hidroksimetil indol	279.6(3.90)	269.0(3.91)	217.2(4.55)
40	2-formil indol	310.0(4.29)	233.6(4.05)	196.4(4.27)
41	etil indol 2-karboksilat	293.8(4.40)	217.8(4.43)	202.8(4.41)
42	İndol 2-karboksilik asit	289.2(4.34)	217.4(4.59)	-
43	indol 2-hidrazid	293.0(4.30)	214.4(4.44)	-
44	1-metil indol	281.8(3.82)	219.0(4.57)	196.8(4.39)
45	1,2-dimetil indol	281.4(3.84)	221.2(4.25)	198.4(4.31)
46	2-formil-1-metil indol	310.0(4.35)	235.4(4.25)	200.2(4.34)
47	etil 1-metil indol 2-karboksilat	345.4(2.64)	294.8(4.25)	223.2(0.498)



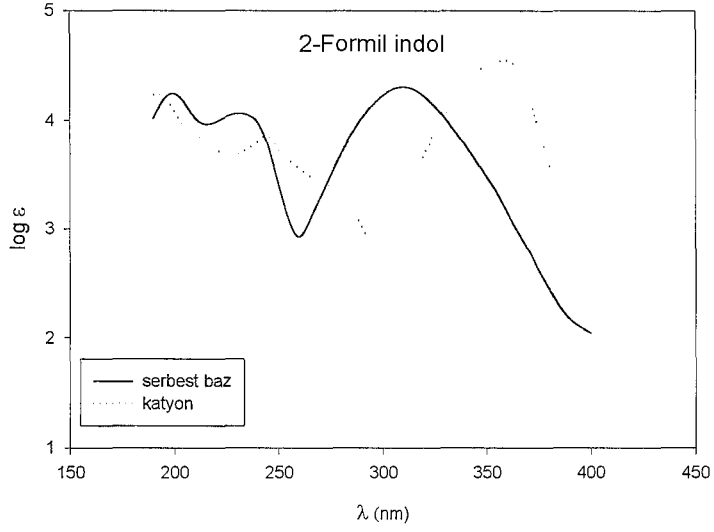
Şekil 2.2. İndol'ün 25 °C'de su ve H₂SO₄'deki UV spektrumu



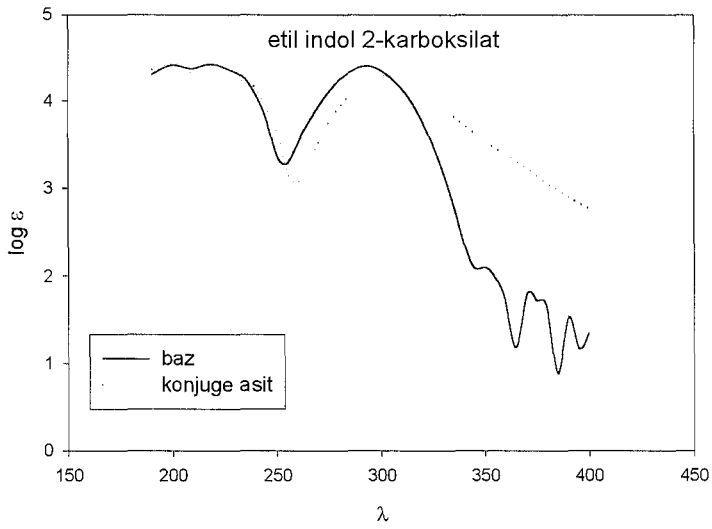
Şekil 2.3. 2-metil indol'ün 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



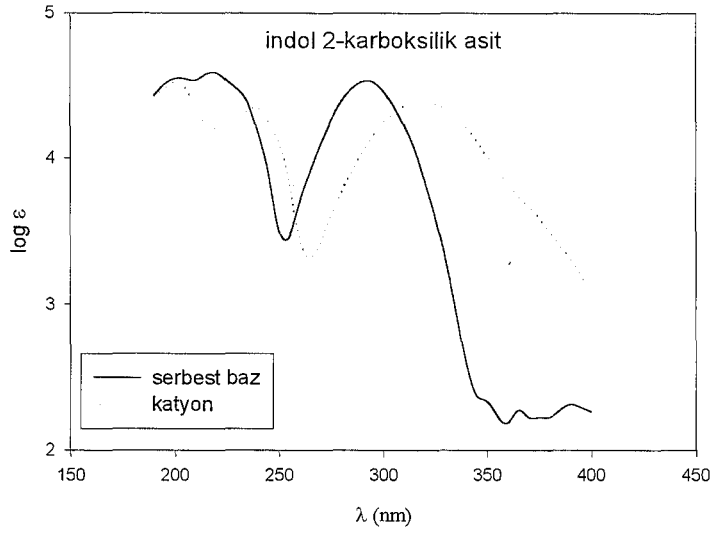
Şekil 2.4. 2-hidroksimetil indol'ün 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



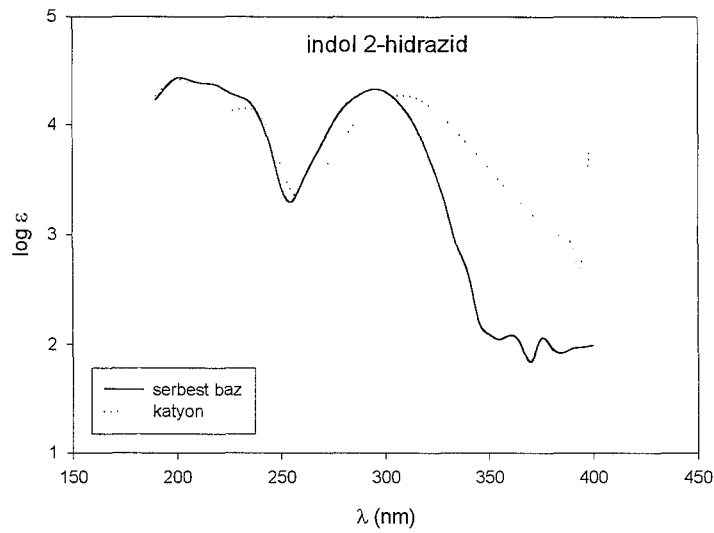
Şekil 2.5. 2-formil indol'ün 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



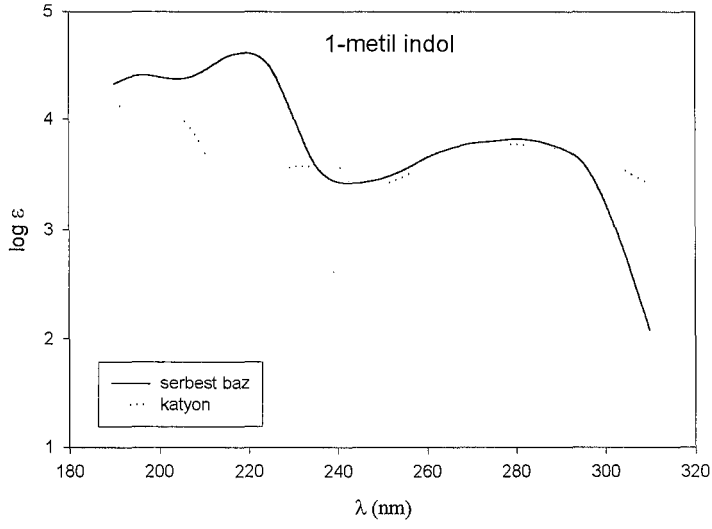
Şekil 2.6. etil indol 2- karboksilat'ın 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



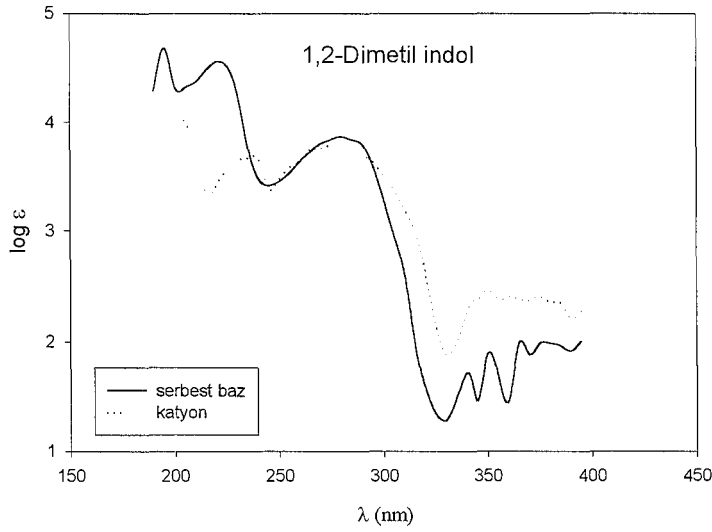
Şekil 2.7. indol 2-karboksilik asit'in 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



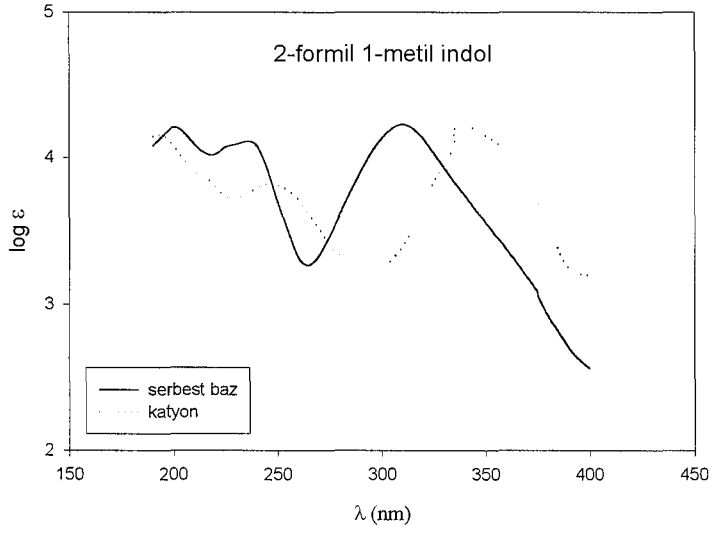
Şekil 2.8. indol-2-hidrazid'in 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



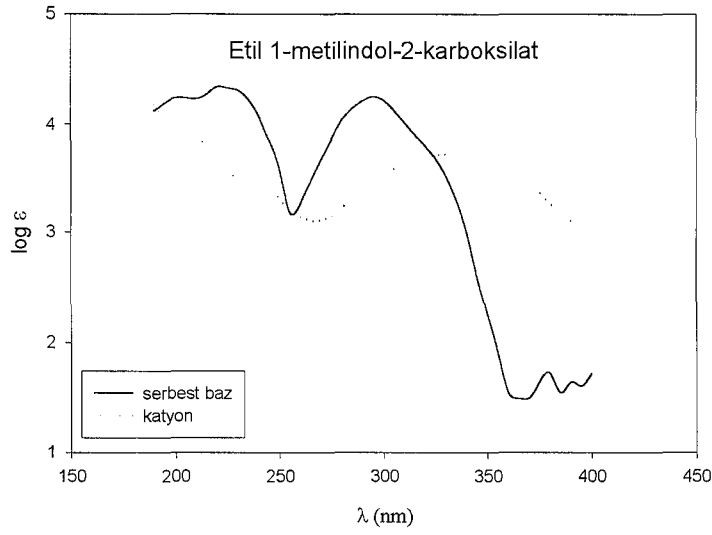
Şekil 2.9. 1-metil indol'ün 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



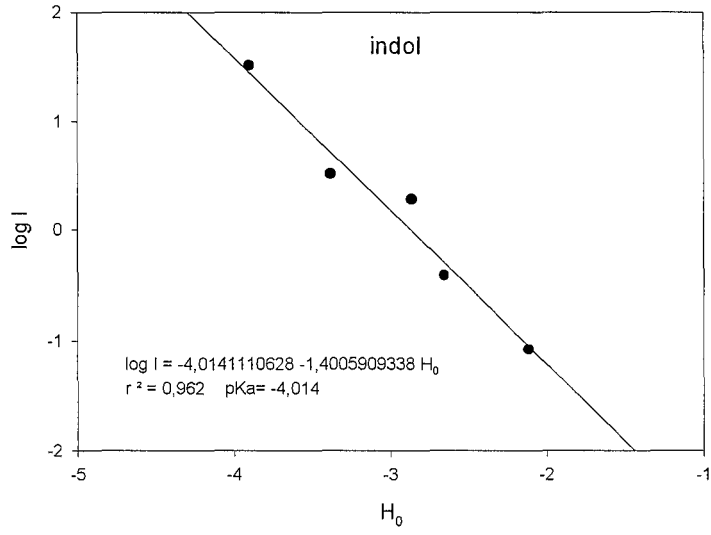
Şekil 2.10. 1,2-dimetil indol'ün 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



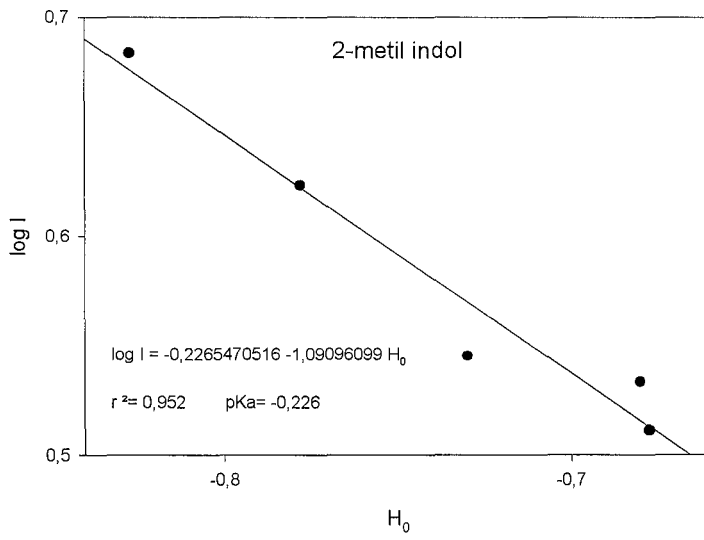
Şekil 2.11. 2-formil 1-metil indol'ün 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



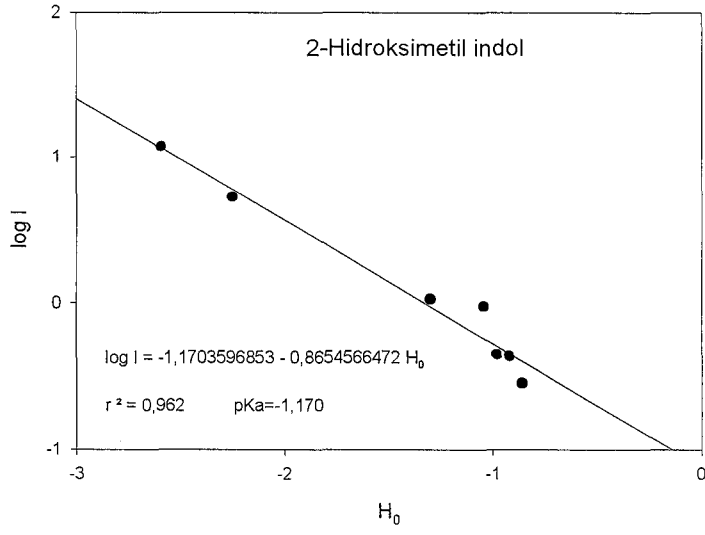
Şekil 2.12. etil 1-metil indol 2-karboksilat'ın 25 °C'de su ve asidik ortamdaki UV spektrumu



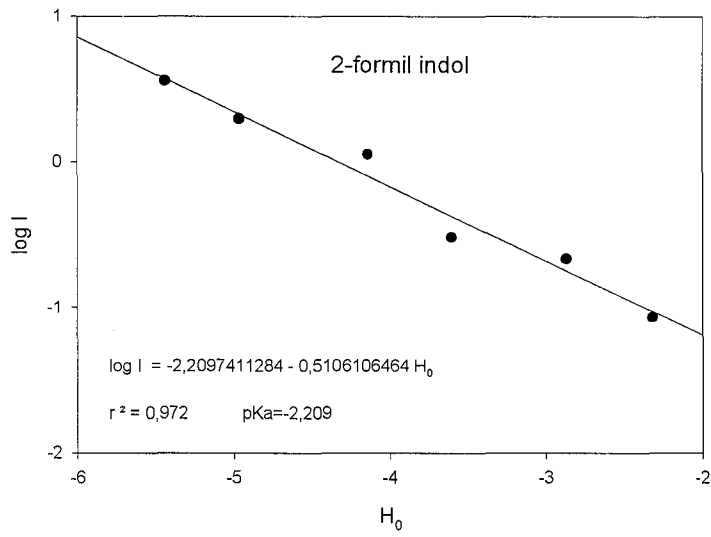
Şekil 2.13. indolün 1. protonlanmasına ait $\log I - H_0$ grafiği



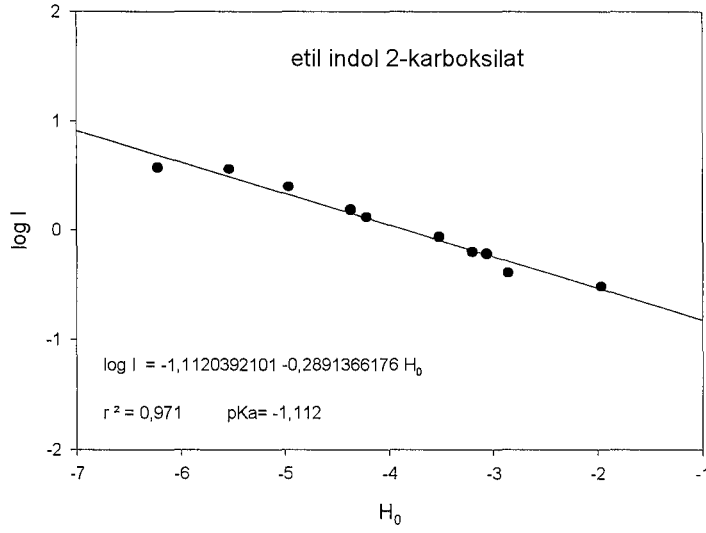
Şekil 2.14. 2-metil indolün 1. protonlanmasına ait $\log I - H_0$ grafiği



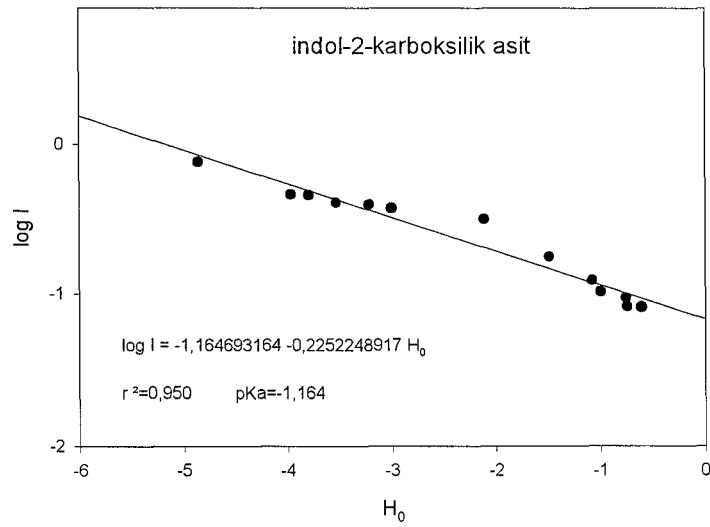
Şekil 2.15. 2-hidroksimetil indolün 1. protonlanmasına ait log I - H_0 grafiği



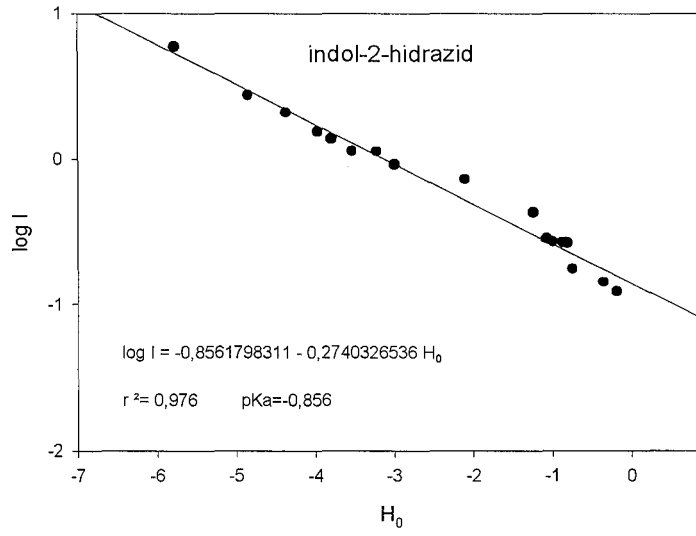
Şekil 2.16. 2-formil indolün 1. protonlanmasına ait log I - H_0 grafiği



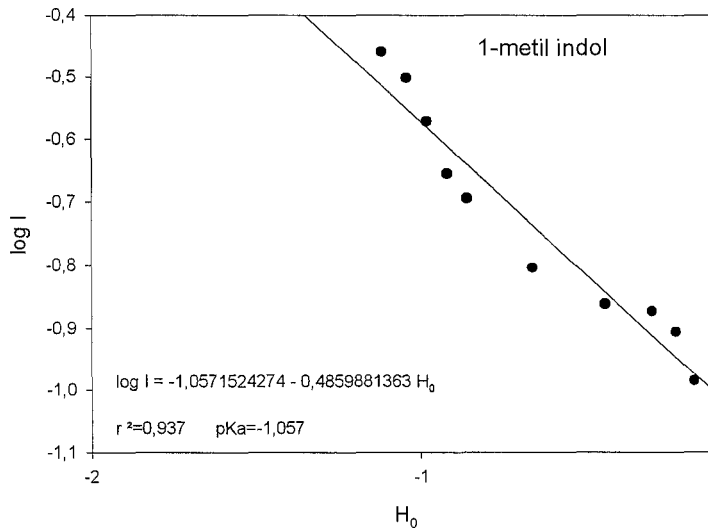
Şekil 2.17. etil indol 2- karboksilatın 1. protonlanmasına ait log I - H₀ grafiği



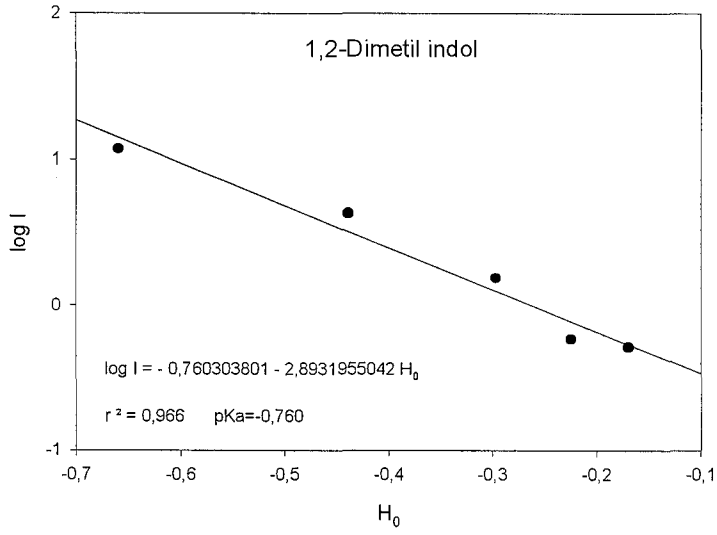
Şekil 2.18. indol 2-karboksilik asitin 1. protonlanmasına ait log I - H₀ grafiği



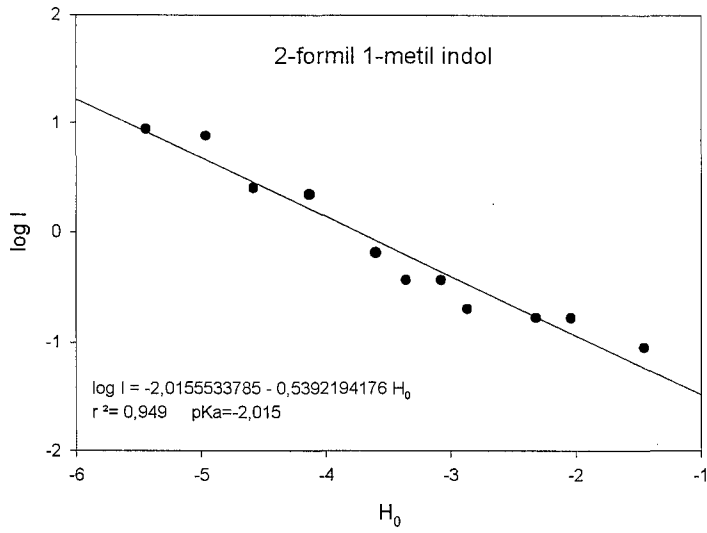
Şekil 2.19. indol 2-hidrazidin 1. protonlanmasına ait log I - H_0 grafiği



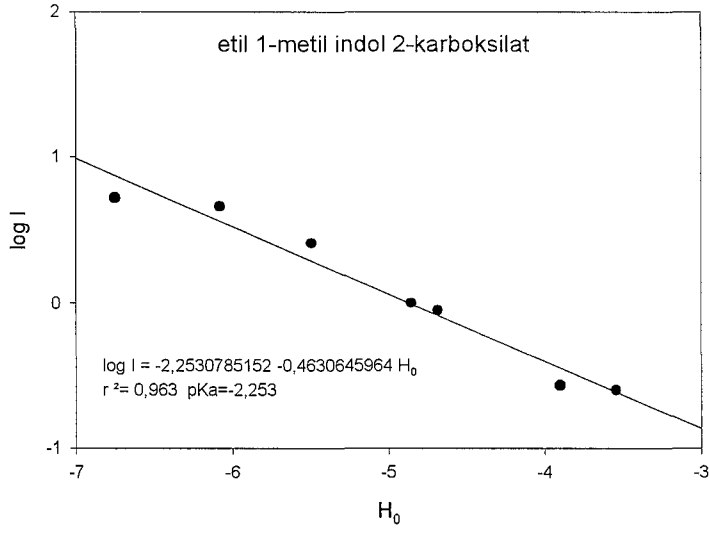
Şekil 2.20. 1-metil indolün 1. protonlanmasına ait log I - H_0 grafiği



Şekil 2.21. 1,2-dimetil indolün 1. protonlanmasına ait log I - H₀ grafiği

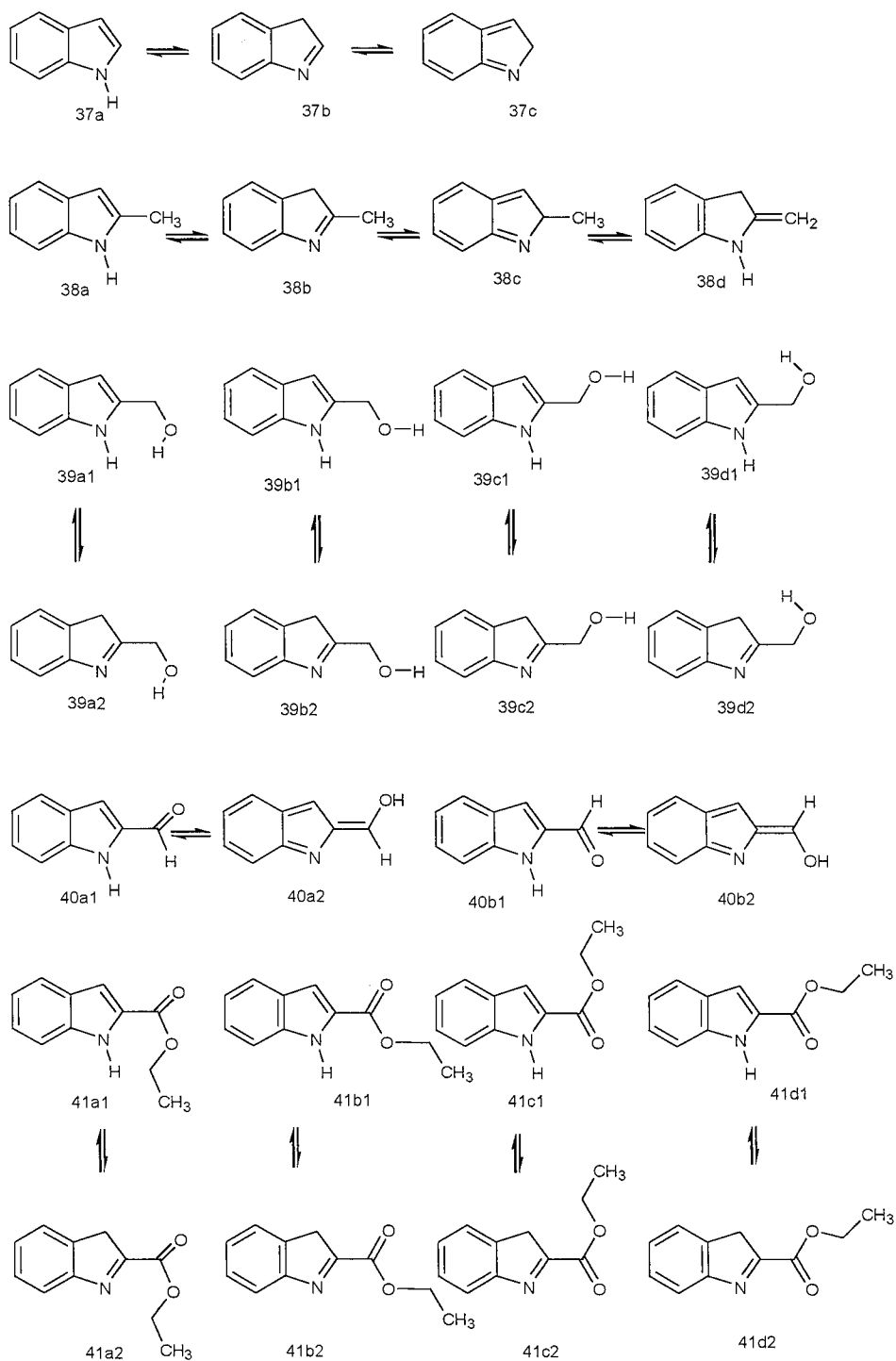


Şekil 2.22. 2-formil 1-metil indolün 1. protonlanmasına ait log I - H₀ grafiği

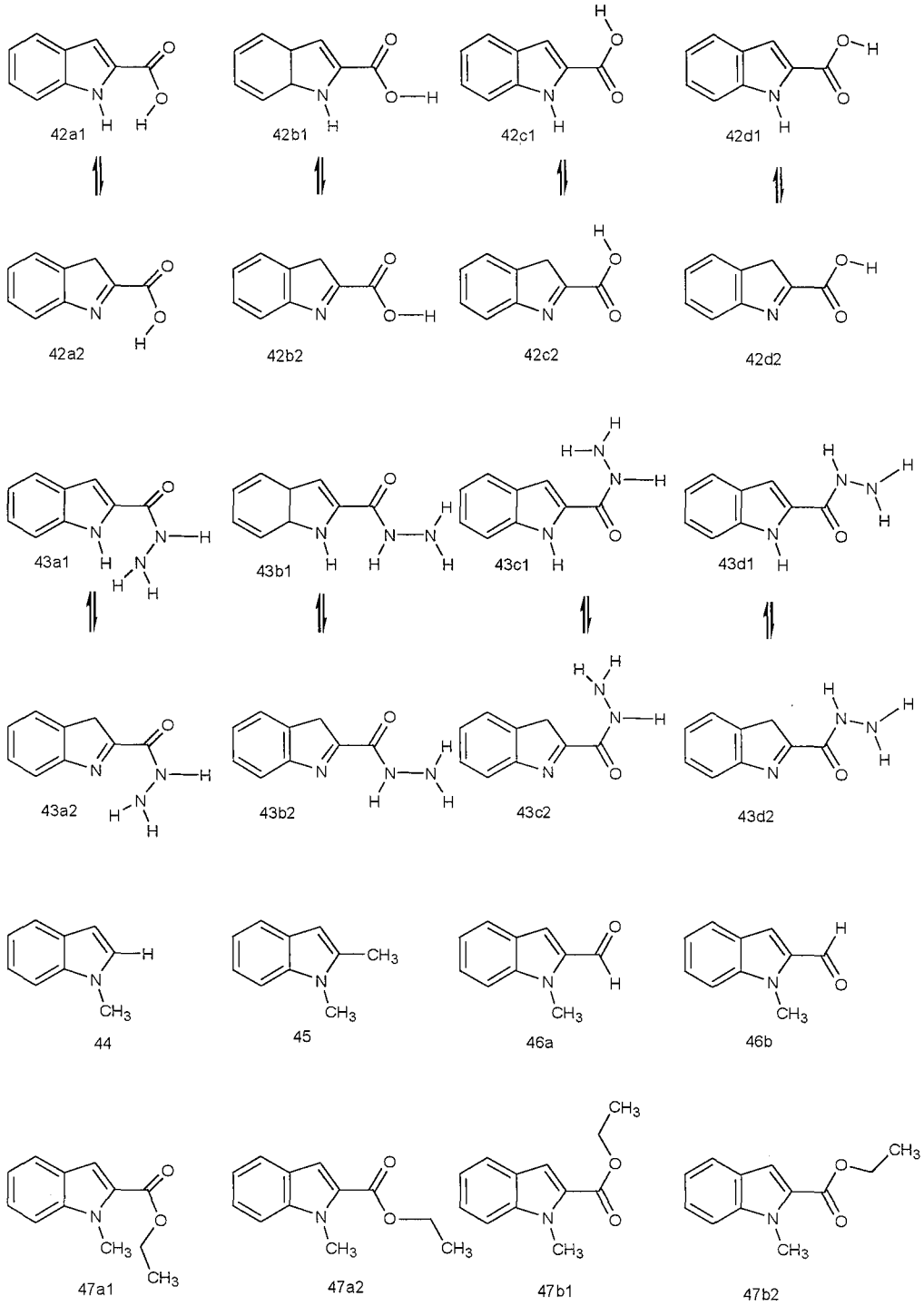


Şekil 2.23. etil 1-metil indol 2-karboksilatın 1. protonlanmasına ait $\log I - H_0$ grafiği

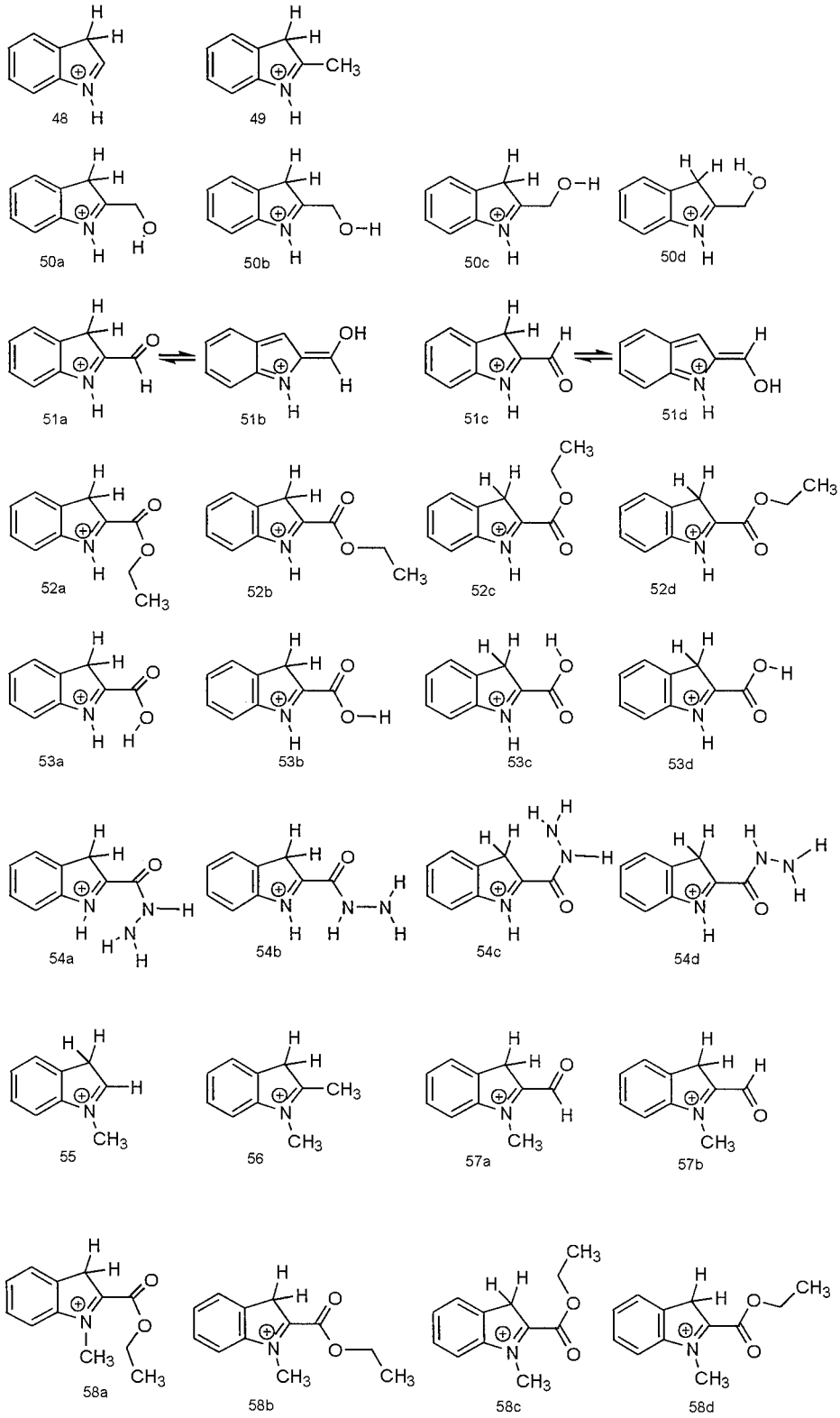
3. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomer ve konformerleri



Şekil 3.1. (Devam) Çalışmada kullanılan bileşiklerin olası tautomer ve konformerleri



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan bileşiklerin protonlanmış hallerinin olası tautomer ve konformerleri

3.1. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Veriler

Bilgisayar hesaplamalarında aşağıda verilen genel formüller kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve çizelgelerde verilen değerler elde edilmiştir.

1. Genel:

$$\text{Asitlik} \quad : \quad \delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{AH^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_A^0)$$

$$\text{Bazlık} \quad : \quad \delta\Delta G_B^0 = (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_A^0) - (\Delta G_B^0 + \Delta G_{AH^+}^0)$$

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

$$\text{Proton afinitesi:} \quad PA_B = (\Delta H_B + \Delta H_{AH^+}) - (\Delta H_{BH^+} + \Delta H_A)$$

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

$$\delta\Delta S_{BH^+}^0 = (\Delta S_B^0 + \Delta S_{AH^+}^0) - (\Delta S_{BH^+}^0 + \Delta S_A^0)$$

$$pKa_{BH^+} = \frac{\delta\Delta G_{BH^+}^0}{2,303RT} \text{ ve } pKb_B = \frac{\delta\Delta G_B^0}{2,303RT}$$

$$\delta\Delta G_{BH^+}^0 = \delta\Delta H_{BH^+}^0 - T\delta\Delta S_{BH^+}^0$$

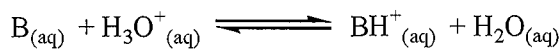
$$\delta\Delta G_{BH^+}^0 = PA_{BH^+} - T\delta\Delta S_{BH^+}^0$$

$$\text{Relatif bazlık:} \quad \delta\Delta G = \Delta G_A^0 - \Delta G_B^0$$

$$\delta\Delta H = PA_B - PA_A$$

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

2. Sulu Faz:



$$\text{Asitlik} \quad : \quad \delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$$

Bazlık :
$$\delta\Delta G_B^0 = (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0) - (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0)$$

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

Proton afinitesi:
$$PA_B = (\Delta H_B + \Delta H_{H_3O^+}) - (\Delta H_{BH^+} + \Delta H_{H_2O})$$

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

$$\delta\Delta S_{BH^+}^0 = (\Delta S_B^0 + \Delta S_{H_3O^+}^0) - (\Delta S_{BH^+}^0 + \Delta S_{H_2O}^0)$$

$$pKa_{BH^+} = \frac{\delta\Delta G_{BH^+}^0}{2,303RT} \text{ ve } pKb_B = \frac{\delta\Delta G_B^0}{2,303RT}$$

$$\delta\Delta G_{BH^+}^0 = \delta\Delta H_{BH^+}^0 - T\delta\Delta S_{BH^+}^0$$

$$\delta\Delta G_{BH^+}^0 = PA_{BH^+} - T\delta\Delta S_{BH^+}^0$$

Relatif bazlık:
$$\delta\Delta G = \Delta G_{H_2O}^0 - \Delta G_B^0$$

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

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

3.Gaz Fazı:



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

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

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

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

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

Çizelge 3.1. İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

Bileşik	ΔH^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut.Mol Frak. ^d	$\Delta G(a.o)^e$ kcal/mol	Bağlı kararlılık kcal/mol	Konf. Top. mol frak. ^f	Toplam ΔG^g kcal/mol
37a	45.40	79.13	21.82	N _{37a} = 0.97	21.88	0.00		21.88
37b	47.28	78.53	23.88	N _{37b} = 0.03		2.06		
37c	68.80	78.93	45.28	N _{37c} = 0.00		23.46		
38a	37.46	84.25	12.35	N _{38a} = 0.97	12.41	0.00		12.41
38b	39.44	83.56	14.54	N _{38b} = 0.03		2.19		
38c	65.61	85.83	40.04	N _{38c} = 0.00		27.69		
38d	41.51	84.84	16.23	N _{38d} = 0.00		3.88		
39a1	-12.80	88.58	-39.20	N _{39a1} =0.98	-39.15	0.00	N _{39a} =0.72	-38.92
39a2	-10.04	87.36	-36.78	N _{39a2} = 0.02				
39b1	-10.85	89.74	-37.60	N _{39b1} = 0.80	-37.43	1.71	N _{39b} =0.04	
39b2	-10.74	87.35	-36.77	N _{39b2} = 0.20				
39c1	-9.35	88.77	-35.80	N _{39c1} = 0.52	-35.78	3.37	N _{39c} =0.00	
39c2	-9.63	87.65	-35.75	N _{39c2} = 0.48				
39d1	-12.04	88.88	-38.53	N _{39d1} = 0.99	-38.50	0.65	N _{39d} =0.24	
39d2	-9.62	87.40	-35.67	N _{39d2} = 0.01				
40a1	9.38	86.46	-35.14	N _{40a1} = 1.00	-35.14	0.00	N _{40a} =1.00	-35.14
40a2	34.65	85.54	9.16	N _{40a2} = 0.00				
40b1	8.04	86.42	-17.70	N _{40b1} = 1.00	-17.70	17.44	N _{40b} =0.00	
40b2	33.39	85.63	7.87	N _{40b2} = 0.00				
41a1	-44.61	97.01	-73.52	N _{41a1} = 1.00	-73.52	3.17	N _{41a} =0.00	-76.52
41a2	-40.17	96.34	-68.88	N _{41a2} = 0.00				
41b1	-48.76	91.42	-76.01	N _{41b1} = 1.00	-76.01	0.68	N _{41b} =0.25	
41b2	-42.51	93.32	14.70	N _{41b2} = 0.00				
41c1	-45.02	96.15	-73.67	N _{41c1} = 1.00	-73.67	3.02	N _{41c} =0.00	
41c2	-40.22	96.56	-69.00	N _{41c2} = 0.00				
41d1	-48.31	95.23	-76.70	N _{41d1} = 1.00	-76.70	0.00	N _{41d} =0.75	
41d2	-42.27	95.83	-70.80	N _{41d2} = 0.00				
42a1	-48.09	90.61	-75.10	N _{42a1} = 1.00	-75.10	2.42	N _{42a} =0.02	-77.32
42a2	-42.78	89.99	-69.60	N _{42a2} = 0.00				
42b1	-49.20	88.27	-75.50	N _{42b1} = 1.00	-75.50	2.02	N _{42b} =0.03	
42b2	-45.06	89.46	-71.72	N _{42b2} = 0.00				
42c1	-49.78	87.10	-75.74	N _{42c1} = 1.00	-75.74	1.78	N _{42c} =0.05	
42c2	-42.88	86.55	-68.67	N _{42c2} = 0.00				
42d1	-51.46	87.44	-77.52	N _{42d1} = 1.00	-77.52	0.00	N _{42d} =0.90	
42d2	-45.27	89.63	-71.98	N _{42d2} = 0.00				

Çizelge 3.1 (Devam). İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

43a1	26.26	95.44	-2.18	N _{43a1} = 1.00	-2.18	3.05	N _{43a} = 0.01	-5.13
43a2	29.13	92.43	1.59	N _{43a2} = 0.00				
43b1	25.40	96.72	-3.42	N _{43b1} = 0.99	-3.39	1.84	N _{43b} = 0.04	
43b2	27.43	95.06	-0.89	N _{43b2} = 0.01				
43c1	26.62	94.50	-1.53	N _{43c1} = 0.99	-1.50	3.73	N _{43c} = 0.00	
43c2	29.13	92.52	1.56	N _{43c2} = 0.01				
43d1	22.50	93.06	-5.23	N _{43d1} = 1.00	-5.23	0.00	N _{43d} = 0.95	
43d2	28.24	92.81	0.58	N _{43d2} = 0.00				
44	51.55	87.25	25.55				N ₄₄ = 1.00	25.55
45	43.84	91.79	16.49				N ₄₅ = 1.00	16.49
46a	16.33	90.33	-10.58				N _{46a} = 0.09	-11.80
46b	15.70	92.69	-11.92				N _{46b} = 0.91	
47a	-37.35	104.64	-68.53				N _{47a} = 0.02	
47b	-40.85	97.37	-69.87				N _{47b} = 0.24	-70.31
47c	-37.95	101.05	-68.06				N _{47c} = 0.01	
47d	-40.39	101.16	-70.54				N _{47d} = 0.73	

Burada,

^a ΔH oluşum ısısı (kcal/mol)

^b ΔS entropi (cal mol⁻¹K⁻¹)

^c $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ (kcal/mol)

^d Tautomerlerin Mol Fraksiyonları

Eğer a \rightleftharpoons b ise; $N_a = 1 / [1 + K_T]$, $N_b = K_T / [1 + K_T]$

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c ise; $N_a = 1 / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$, $N_b = K_{T1} / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$,
 $N_c = K_{T3} / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c \rightleftharpoons d ise; $N_a = 1 / A$, $N_b = K_{T1} / A$, $N_c = K_{T1}K_{T2} / A$,
 $N_d = K_{T1}K_{T2}K_{T3} / A$
 $A = 1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}$

^e Tautomerlerin ağırlıklı ortalaması ΔG (a.o) = $[N_{1a}][\Delta G_{1a}] + [N_{1b}][\Delta G_{1b}] + \dots$

^f Konformerlerin toplam mol fraksiyonları,

Eğer anti \rightleftharpoons syn $N_{t(anti)} = 1 / [1 + K_T]$ $N_{s(syn)} = K_T / [1 + K_T]$

$K_T = e^{(-\delta\Delta G / RT)}$, $R = 1.987 \times 10^{-3}$ kcal/mol and $T = 298$ K°.

^g Toplam $\Delta G = [N_a][\Delta G_f(a)] + [N_b][\Delta G_f(b)] + [N_c][\Delta G_f(c)] + \dots$ (kcal/mol)

Çizelge 3.2. İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

Bileşik	ΔH^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d	$\Delta G_{f(ao)}^e$ kcal/mol	Bağıl kararlılık kcal/mol	Konf. Top. mol Frak. ^f	Toplam ΔG^g kcal/mol
37a	34.89	79.75	11.13	N _{37a} = 1.00	11.13	0.00		11.13
37b	38.14	79.35	14.49	N _{37b} = 0.00		3.36		
37c	55.98	79.95	32.15	N _{37c} = 0.00		21.02		
38a	25.15	86.67	-0.67	N _{38a} = 0.99	-0.64	0.00		-0.64
38b	28.35	87.63	2.24	N _{38b} = 0.01		2.91		
38c	51.90	87.13	25.93	N _{38c} = 0.00		26.60		
38d	33.07	82.34	8.52	N _{38d} = 0.00		9.19		
39a1	-18.24	89.60	-44.94	N _{39a1} =1.00	-44.94	0.05	N _{39a} =0.34	
39a2	-14.35	89.32	-40.97	N _{39a2} = 0.00				
39b1	-17.06	86.22	-42.76	N _{39b1} = 0.96	-42.86	2.13	N _{39b} =0.01	
39b2	-14.39	88.86	-40.87	N _{39b2} = 0.04				-44.91
39c1	-18.43	89.12	-44.99	N _{39c1} = 1.00	-44.99	0.00	N _{39c} =0.37	
39c2	-14.09	88.59	-40.49	N _{39c2} = 0.00				
39d1	-18.22	89.30	-44.83	N _{39d1} = 1.00	-44.84	0.15	N _{39d} =0.28	
39d2	-14.09	88.50	-40.46	N _{39d2} = 0.00				
40a1	-7.06	86.37	-32.80	N _{40a1} = 1.00	-32.80	0.44	N _{40a} =0.32	
40a2	21.95	86.06	-3.77	N _{40a2} = 0.00				-33.10
40b1	-7.51	86.35	-33.24	N _{40b1} = 1.00	-33.24	0.00	N _{40b} =0.68	
40b2	21.59	85.95	-4.02	N _{40b2} = 0.00				
41a1	-58.79	100.40	-88.71	N _{41a1} = 1.00	-88.71	0.00	N _{41a} =0.79	
41a2	-53.87	96.52	-82.64	N _{41a2} = 0.00				
41b1	-59.42	92.18	-86.90	N _{41b1} = 1.00	-82.64	6.07	N _{41b} =0.00	
41b2	-51.81	94.61	-80.00	N _{41b2} = 0.00				-88.54
41c1	-61.40	96.97	-90.29	N _{41c1} = 1.00	-80.00	8.71	N _{41c} =0.00	
41c2	-53.79	96.48	-82.54	N _{41c2} = 0.00				
41d1	-59.53	95.25	-87.92	N _{41d1} = 1.00	-87.92	0.79	N _{41d} =0.21	
41d2	-51.66	94.89	-79.94	N _{41d2} = 0.00				
42a1	-64.89	88.00	-91.11	N _{42a1} = 1.00	-91.11	2.24	N _{42a} =0.03	
42a2	-57.60	87.28	-83.61	N _{42a2} = 0.00				
42b1	-65.43	87.78	-91.59	N _{42b1} = 1.00	-91.59	1.76	N _{42b} =0.04	
42b2	-57.23	87.53	-83.31	N _{42b2} = 0.00				-93.13
42c1	-67.16	87.91	-93.35	N _{42c1} = 1.00	-93.36	0.00	N _{42c} =0.88	
42c2	-58.17	87.02	-84.10	N _{42c2} = 0.00				
42d1	-65.51	87.87	-91.70	N _{42d1} = 1.00	-91.70	1.65	N _{42d} =0.05	
42d2	-57.45	87.42	-83.51	N _{42d2} = 0.00				

Çizelge 3.2. (Devam) İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

43a1	12.70	90.31	-14.20	N _{43a1} = 1.00	-14.20	3.92	N _{43a} = 0.00	
43a2	18.40	95.52	-10.06	N _{43a2} = 0.00				
43b1	12.40	92.86	-15.26	N _{43b1} = 1.00	-15.27	2.85	N _{43b} = 0.01	
43b2	17.92	92.98	-9.83	N _{43b2} = 0.00				-17.93
43c1	11.60	97.47	-17.44	N _{43c1} = 1.00	-17.45	0.67	N _{43c} = 0.24	
43c2	18.45	96.92	-9.83	N _{43c2} = 0.00				
43d1	10.40	95.73	-18.11	N _{43d1} = 1.00	-18.12	0.00	N _{43d} = 0.75	
43d2	17.69	92.05	-9.73	N _{43d2} = 0.00				
44	35.23	85.41	9.78				N ₄₄ = 1.00	9.78
45	25.67	89.88	-1.11				N ₄₅ = 1.00	-1.11
46a	-5.87	91.35	-33.09				N _{46a} = 0.8	-32.93
46b	-4.86	92.01	-32.28				N _{46b} = 0.2	
47a	-58.15	105.38	-89.55				N _{47a} = 0.71	
47b	-56.43	102.66	-87.03				N _{47b} = 0.01	-89.35
47c	-58.46	102.43	-88.99				N _{47c} = 0.27	
47d	-56.43	102.84	-87.08				N _{47d} = 0.01	

Burada,

^a ΔH oluşum ısı (kcal/mol)

^b ΔS entropi (cal mol⁻¹K⁻¹)

^c $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ (kcal/mol)

^d Tautomerlerin Mol Fraksiyonları

Eğer a \rightleftharpoons b ise; $N_a = 1 / [1 + K_T]$, $N_b = K_T / [1 + K_T]$

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c ise; $N_a = 1 / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$, $N_b = K_{T1} / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$,

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

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c \rightleftharpoons d ise; $N_a = 1 / A$, $N_b = K_{T1} / A$, $N_c = K_{T1}K_{T2} / A$,

$N_d = K_{T1}K_{T2}K_{T3} / A$

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

^e Tautomerlerin ağırlıklı ortalaması ΔG (a.o) = $[N_{1a}][\Delta G_{1a}] + [N_{1b}][\Delta G_{1b}] + \dots$

^f Konformerlerin toplam mol fraksiyonları,

Eğer anti \rightleftharpoons syn $N_{i(\text{anti})} = 1 / [1 + K_T]$ $N_{s(\text{syn})} = K_T / [1 + K_T]$

$K_T = e^{(-\delta\Delta G / RT)}$, $R = 1.987 \times 10^{-3}$ kcal/mol and $T = 298$ K°.

^g Toplam $\Delta G = [N_a][\Delta G_f(a)] + [N_b][\Delta G_f(b)] + [N_c][\Delta G_f(c)] + \dots$ (kcal/mol)

Çizelge 3.3. Protonlanmış İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

Bileşik	ΔH^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d	$\Delta G^{(ao)^e}$ kcal/mol	Bağlı kararlılık kcal/mol	Konf. Top. mol Frak. ^f	Top. ΔG^g
48	145.24	79.02	121.70				N ₄₈ = 1.00	121.70
49	138.23	83.91	113.23				N ₄₉ = 1.00	113.23
50a	94.80	87.82	68.64			3.37	N _{50a} = 0.00	65.37
50b	91.65	88.32	65.33			0.06	N _{50b} = 0.45	
50c	93.38	89.41	66.74			1.47	N _{50c} = 0.05	
50d	91.60	88.34	65.27			0.00	N _{50d} = 0.5	
51a1	120.33	86.03	94.70	N _{51a1} = 0.14	93.78	0.37	N _{51a} = 0.35	93.86
51a2	126.30	89.48	93.63	N _{51a2} = 0.86				
51b1	119.13	86.31	93.41	N _{51b1} = 1.00	93.41	0.00	N _{51b} = 0.65	36.40
51b2	124.76	86.35	99.03	N _{51b2} = 0.00				
52a	70.73	97.68	41.63				N _{52a} = 0.00	
52b	65.02	96.55	36.26				N _{52b} = 0.88	
52c	70.84	97.40	41.82				N _{52c} = 0.00	
52d	65.46	94.08	37.43				N _{52d} = 0.12	
53a	62.36	87.14	36.39				N _{53a} = 0.40	
53b	62.42	87.24	36.43				N _{53b} = 0.38	
53c	65.83	87.44	39.78				N _{53c} = 0.00	
53d	62.71	87.11	36.75				N _{53d} = 0.22	
54a	135.40	91.60	108.10				N _{54a} = 0.09	
54b	135.03	91.10	107.88				N _{54b} = 0.13	
54c	137.99	96.95	109.10				N _{54c} = 0.02	
54d	134.93	94.32	106.82				N _{54d} = 0.77	
55	153.14	84.03	128.10				N ₅₅ = 1.00	128.10
56	145.57	91.07	118.44				N ₅₆ = 1.00	118.44
57a	126.65	92.30	99.15				N _{57a} = 0.49	99.14
57b	126.65	92.38	99.13				N _{57b} = 0.51	
58a	87.10	107.19	56.06				N _{58a} = 0.00	41.72
58b	73.16	104.01	42.16				N _{58b} = 0.27	
58c	78.74	103.92	47.78				N _{58c} = 0.00	
58d	73.20	106.19	41.56				N _{58d} = 0.73	

Burada,

^a ΔH oluşum ısı (kcal/mol)

^b ΔS entropi ($\text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$)

^c $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ (kcal/mol)

^d Tautomerlerin Mol Fraksiyonları

Eğer a \rightleftharpoons b ise;

$$N_a = 1 / [1 + K_T], N_b = K_T / [1 + K_T]$$

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c ise;

$$N_a = 1 / [1 + K_{T1} + K_{T3}], N_b = K_{T1} / [1 + K_{T1} + K_{T3}],$$

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

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

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

$$N_d = K_{T1}K_{T2}K_{T3} / A$$

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

^e Tautomerlerin ağırlıklı ortalaması $\Delta G(a.o) = [N_{1a}][\Delta G_{1a}] + [N_{1b}][\Delta G_{1b}] + \dots$

^f Konformerlerin toplam mol fraksiyonları,

Eğer anti \rightleftharpoons syn $N_{t(anti)} = 1 / [1 + K_T]$ $N_{s(syn)} = K_T / [1 + K_T]$

$K_T = e^{(-\delta\Delta G/RT)}$, $R = 1.987 \times 10^{-3}$ kcal/mol and $T = 298$ K°.

^g Toplam $\Delta G = [N_a][\Delta G_f(a)] + [N_b][\Delta G(b)] + [N_c][\Delta G(c)] + \dots$ (kcal/mol)

Çizelge 3.4. Protonlanmış İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

Bileşik	ΔH^a	ΔS^b	ΔG^c	Taut. Mol Frak. ^d	$\Delta G(a.o)^e$ kcal/mol	Bağıl kararlılık kcal/mol	Konf. Top. Mol Frak. ^f	Top. ΔG^g
48	136.80	79.92	112.98				N48= 1.00	112.98
49	127.72	84.95	102.41				N49= 1.00	102.41
50a	89.84	89.83	63.07			2.80	N50a= 0.00	60.35
50b	86.95	89.07	60.41			0.14	N50b= 0.31	
50c	86.97	89.60	60.27			0.00	N50c= 0.39	
50d	86.98	89.15	60.41			0.14	N50d= 0.30	
51a1	120.11	86.57	94.31	N51a1 =0.00	88.98	13.29	N51a= 0.00	75.69
51a2	114.79	86.60	88.98	N51a2 =1.00				
51b1	101.53	86.72	75.69	N51b1=1.00	75.69	0.00	N51b= 1.00	
51b2	114.71	86.94	88.80	N51b2 =0.00				
52a	52.46	98.02	23.25				N52a= 0.08	22.48
52b	51.68	97.34	22.68				N52b= 0.22	
52c	51.12	97.17	22.17				N52c= 0.52	
52d	51.27	95.63	22.78				N52d= 0.18	
53a	45.75	87.92	19.55				N53a= 0.16	19.25
53b	45.79	87.85	19.61				N53b= 0.15	
53c	45.09	87.49	19.02				N53c= 0.40	
53d	45.41	87.88	19.22				N53d= 0.29	

Çizelge 3.4. **(Devam)** Protonlanmış indol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış termodinamik özellikleri.

54a	122.43	93.71	94.51	N54a= 0.01	92.33
54b	120.53	95.19	92.16	N54b= 0.47	
54c	121.09	94.85	92.82	N54c= 0.15	
54d	120.59	94.95	92.29	N54d= 0.37	
55	140.61	88.54	114.22	N55= 1.00	114.22
56	131.26	95.06	102.94	N56= 1.00	102.94
57a	106.74	93.62	78.85	N57a= 0.43	78.75
57b	106.76	94.20	78.69	N57b= 0.57	
58a	63.56	100.95	33.17	N58a= 0.00	26.59
58b	57.18	101.96	26.76	N58b= 0.19	
58c	57.18	104.44	26.06	N58c= 0.61	
58d	57.03	101.78	26.70	N58d= 0.21	

Burada,

^a ΔH oluşum ısısı (kcal/mol)

^b ΔS entropi (cal mol⁻¹K⁻¹)

^c $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ (kcal/mol)

^d Tautomerlerin Mol Fraksiyonları

Eğer a \rightleftharpoons b ise; $N_a = 1 / [1 + K_T]$, $N_b = K_T / [1 + K_T]$

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c ise; $N_a = 1 / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$, $N_b = K_{T1} / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$,
 $N_c = K_{T3} / [1 + K_{T1} + K_{T3}]$

Eğer a \rightleftharpoons b \rightleftharpoons c \rightleftharpoons d ise; $N_a = 1 / A$, $N_b = K_{T1} / A$, $N_c = K_{T1}K_{T2} / A$,
 $N_d = K_{T1}K_{T2}K_{T3} / A$
 $A = 1 + K_{T1} + K_{T1}K_{T2} + K_{T1}K_{T2}K_{T3}$

^e Tautomerlerin ağırlıklı ortalaması $\Delta G (a.o) = [N_{1a}][\Delta G_{1a}] + [N_{1b}][\Delta G_{1b}] + \dots$

^f Konformerlerin toplam mol fraksiyonları,

Eğer anti \rightleftharpoons syn $N_{t(anti)} = 1 / [1 + K_T]$ $N_{s(syn)} = K_T / [1 + K_T]$

$K_T = e^{(-\delta\Delta G / RT)}$, $R = 1.987 \times 10^{-3}$ kcal/mol and $T = 298$ K°.

^g Toplam $\Delta G = [N_a][\Delta G_f(a)] + [N_b][\Delta G_f(b)] + [N_c][\Delta G_f(c)] + \dots$ (kcal/mol)

Çizelge 3.5. İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle hesaplanmış pK_a değerleri

(B) ^a	(BH ⁺) ^b	$\delta\Delta G_f^c$ kcal/mol	$pK_a(BH^+)^d$	$pK_a(BH^+)^e$ ağırl. Ort.	Top. pK_a^f	pK_a^g	Deneysel $pK_a(BH^+)$	Sentez Kaynakları
37a	48	12.15	8.92	8.96	8.96	-1.26	-4.01 ^h , -3.50 ^t	Hazır alındı
37b	48	14.21	10.42					
38a	49	11.14	8.17	8.22	8.22	-1.31	-0.22 ^h	1
38b	49	13.33	9.80					
38c	49	39.19	28.61					
38d	49	15.02	11.02					
39a	50a	4.23	3.01	2.17			-1.17 ^h	2
39b	50b	9.25	6.79	0.27	0.84	-1.81		
39c	50c	9.50	6.96	0.00				
39d	50d	8.25	6.05	1.45				
40a	51a	-16.90	-12.40	-12.40	-4.34	-2.17	-2.21 ^h	3
40b	51b	0.90	0.66	0.00				
41a	52a	-3.13	-2.30	0.00				4
41b	52b	-0.25	-0.18	-0.04	-0.18	-1.88	-1.11 ^h	
41c	52c	3.47	2.55	0.00				
41d	52d	-2.11	-1.54	-1.16				
42a	53a	0.53	0.39	0.007				Hazır alındı
42b	53b	0.08	0.06	0.002	-0.32	-1.89	-1.38 ^h , -3.87 ^k	
42c	53c	-3.50	-2.57	-0.13				
42d	53d	-2.25	-1.65	-1.487				
43a	54a	1.74	1.27	0.01				5
43b	54b	10.74	7.88	0.31	5.39	-1.50	-1.12 ^h	
43c	54c	14.41	10.57	0.00				
43d	54d	9.96	7.31	6.94				
44	55	19.50	14.31	14.31	14.31	-0.90	-1.05 ^h , -2.32 ⁱ	6
45	56	20.07	14.72	14.72	14.72	-0.87	-0.75 ^h , 0.30 ⁱ	7
46a	57a	12.28	9.05	0.811	4.13	-1.59	-2.01 ^h	8
46b	57b	10.97	8.04	7.32				
47a	58a	-12.57	-9.22	-0.18				9
47b	58b	-0.01	-0.008	-0.002	-0.03	-1.87	-2.25 ^h	
47c	58c	-3.82	-2.80	-0.03				
47d	58d	-0.08	-0.06	-0.04				

Burada,

^a Konjuge baz

^b Konjuge asit

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

$\Delta G(H_3O^+) = 30.11$ kcal/mol, $\Delta G(H_2O) = -81.91$ kcal/mol

^d $pK_a(BH^+) = \delta\Delta G(BH^+) / [2.303RT]$ R = 1.987×10^{-3} kcal/mol, T = 298 K°.

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

^f Toplam $pK_a(BH^+) = [N_{12}][pK_a 12] + \dots$

^g Regrasyon hesaplamasından $pK_a = 0.068pK_a(BH^+) - 1.87$ r = 0.81

^h Bu çalışmada bulunan deneysel pK_a

ⁱ kaynak ^[14]

^k kaynak ^[15]

Çizelge 3.6. İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle hesaplanmış pK_a değerleri

(B) ^a	(BH ⁺) ^b	$\delta\Delta G_f^c$ kcal/mol	$pK_a(BH^+)^d$	$pK_a(BH^+)^e$ Ağırl. Ort.	Top. pK_a^f	pK_a^g	Deneysel $pK_a(BH^+)$	Sentez kaynakları
37a	48	20.54	15.10	15.10	15.10	-0.50	-4.01 ^h , -3.50 ⁱ	Hazır alındı
37b	48	23.90	17.57					
38a	49	19.30	14.20	14.22	14.22	-0.58	-0.22 ^h	1
38b	49	22.22	16.33					
38c	49	45.11	32/93					
38d	49	28.50	20.96					
39a	50a	14.37	10.57	3.59				2
39b	50b	19.12	14.06	0.14	2.92	-1.57	-1.17 ^h	
39c	50c	17.13	12.59	4.66				
39d	50d	17.14	12.60	3.53				
40a	51a	0.61	0.45	0.14	6.73	-1.24	-2.21 ^h	3
40b	51b	13.45	9.89	6.73				
41a	52a	10.43	7.66	6.05				4
41b	52b	17.07	12.55	0.00	0.80	-1.76	-1.11 ^h	
41c	52c	20.21	14.86	0.00				
41d	52d	11.69	8.59	1.80				
42a	53a	11.72	8.62	0.26				Hazır alındı
42b	53b	11.18	8.22	0.33	2.80	-1.58	-1.38 ^h , -3.87 ^k	
42c	53c	10.01	7.36	6.48				
42d	53d	11.46	8.43	0.42				
43a	54a	13.67	10.05	0.00				5
43b	54b	14.96	11.00	0.11	2.81	-1.58	-1.12 ^h	
43c	54c	12.12	8.91	2.14				
43d	54d	11.98	8.81	6.60				
44	55	17.95	13.20	13.20	13.20	-0.67	-1.05 ^h , -2.32 ⁱ	6
45	56	18.33	13.48	13.48	13.48	-0.64	-0.75 ^h , 0.30 ⁱ	7
46a	57a	10.44	7.67	6.14	2.96	-1.57	-2.01 ^h	8
46b	57b	11.41	8.39	1.68				
47a	58a	-0.34	-0.25	-0.17				9
47b	58b	8.60	6.32	0.06	0.91	-1.75	-2.25 ^h	
47c	58c	7.34	5.40	1.46				
47d	58d	8.60	6.32	-0.06				

Burada,

^a Konjuge baz

^b Konjuge asit

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

$$\Delta G(H_3O^+) = 47.06 \text{ kcal/mol}, \Delta G(H_2O) = -75.33 \text{ kcal/mol}$$

$$^d pK_a(BH^+) = \delta\Delta G(BH^+) / [2.303RT] \quad R = 1.987 \times 10^{-3} \text{ kcal/mol}, T = 298 \text{ K}^\circ.$$

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

$$^f \text{Toplam } pK_a(BH^+) = [N_{12}][pK_a 12] + \dots$$

$$^g \text{Regrasyon hesaplamasından } pK_a = 0.088pK_a(BH^+) - 1.83 \quad r = 0.78$$

^h Bu çalışmada bulunan deneysel pK_a

ⁱ kaynak [13]
^k kaynak [14]

Çizelge 3.7. İndol türevlerinin sulu çözeltide ($\epsilon = 78.4$) hesaplanmış tautomerik denge sabitleri

Tautomerik Denge	AM1			PM3		
	$\delta\Delta G_f^a$ kcal/mol	K_T^b	pK_T^c	$\delta\Delta G_f^a$ kcal/mol	K_T^b	pK_T^c
37a-37b	2.05	3.10×10^{-2}	1.51	3.36	3.40×10^{-3}	2.47
37a-37c	23.45	6.20×10^{-18}	17.20	21.02	7.78×10^{-16}	15.10
37b-37c	21.40	1.99×10^{-16}	15.70	17.66	1.10×10^{-13}	12.96
38a-38b	2.19	0.02	1.70	2.91	7.29×10^{-3}	2.14
38a-38c	27.69	4.87×10^{-21}	20.31	26.61	3.01×10^{-20}	19.52
38a-38d	3.88	1.40×10^{-3}	2.85	9.20	1.78×10^{-7}	6.75
38b-38c	25.50	1.98×10^{-19}	18.70	23.70	4.12×10^{-18}	17.38
38b-38d	1.69	0.06	1.24	6.28	2.44×10^{-5}	4.61
38c-38d	-23.80	2.92×10^{17}	-0.60	-17.41	5.91×10^{12}	-12.77
39a1-39a2	2.41	0.017	1.77	3.97	1.21×10^{-3}	2.92
39b1-39b2	0.82	0.25	0.60	1.88	0.041	1.38
39c1-39c2	0.05	0.911	0.04	4.49	5.50×10^{-4}	3.26
39d1-39d2	2.86	7.9×10^{-3}	2.10	4.37	6.20×10^{-4}	3.21
40a1-40a2	44.31	3.12×10^{-33}	32.50	29.02	5.08×10^{-22}	21.29
40b1-40b2	25.58	1.71×10^{-19}	18.76	29.22	3.68×10^{-22}	21.43
41a1-41a2	4.64	3.90×10^{-4}	3.41	6.07	3.50×10^{-5}	4.45
41b1-41b2	90.72	2.81×10^{-67}	66.55	6.89	8.81×10^{-6}	4.05
41c1-41c2	4.67	3.74×10^{-4}	3.43	7.75	2.06×10^{-6}	5.68
41d1-41d2	5.90	4.69×10^{-5}	4.32	7.97	1.40×10^{-6}	5.85
42a1-42a2	5.50	9.20×10^{-5}	4.03	7.49	3.17×10^{-6}	5.50
42b1-42b2	3.78	1.68×10^{-3}	2.77	8.27	8.45×10^{-7}	6.07
42c1-42c2	7.07	6.48×10^{-6}	5.19	9.25	1.63×10^{-7}	6.79
42d1-42d2	5.54	8.60×10^{-5}	4.06	8.19	9.76×10^{-7}	6.01
43a1-43a2	3.77	1.71×10^{-3}	2.76	4.13	9.21×10^{-4}	3.03
43b1-43b2	2.53	1.39×10^{-2}	1.86	5.43	1.03×10^{-4}	3.99
43c1-43c2	3.10	5.30×10^{-3}	2.27	7.61	2.59×10^{-6}	5.58
43d1-43d2	5.82	5.30×10^{-5}	4.27	8.38	7.10×10^{-7}	6.15
44a1-44a2	-1.07	6.09	-0.78	-5.33	8130.50	-3.91
44b1-44b2	5.62	7.53×10^{-5}	4.12	13.11	2.41×10^{-10}	9.62

Burada,

$$^a \delta\Delta G_f = \Delta G_f(b) - \Delta G_f(a)$$

$$^b K_T = e^{(-\delta\Delta G / RT)} \quad R = 1.987 \times 10^{-3} \text{ kcal/mol and } T = 298 \text{ K}^\circ.$$

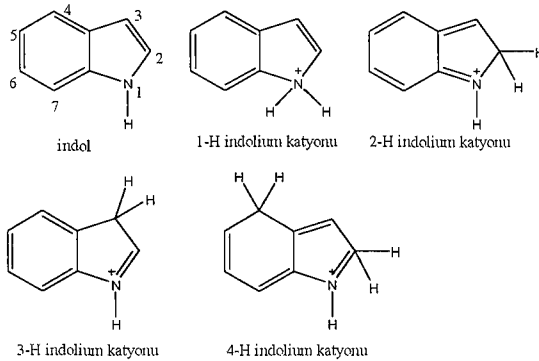
$$^c pK_T = -\log K_T$$

4. HESAPLAMA VE YORUMLAR

4.1. Deneysel Yorumlar

İndol, herhangi bir süstitüent içermediğinde, 3C pirol karbonundan protonlanır. UV ve NMR spektroskopisi sonuçları maddenin sadece 3C pirol karbonundan protonlandığını ve bunun sonucunda 3H-indolium kationunu oluşturduğunu göstermiştir. İndolün pKa değeri (-3.5), 3-metil indolün pKa değeri (-4.6) ve 2-metil indolün pKa değeri (-0.3) karşılaştırıldığında da indolün 3C pirol karbonundan protonlandığı sonucu kanıtlanmıştır.

3H-indolium kationunun bu termodinamik kararlılığının ve dengedeki baskınlığının temel nedenleri; benzen aromatikliği ve pozitif yükün azot ve α -karbon atomu arasındaki delokalizasyonudur^[16]



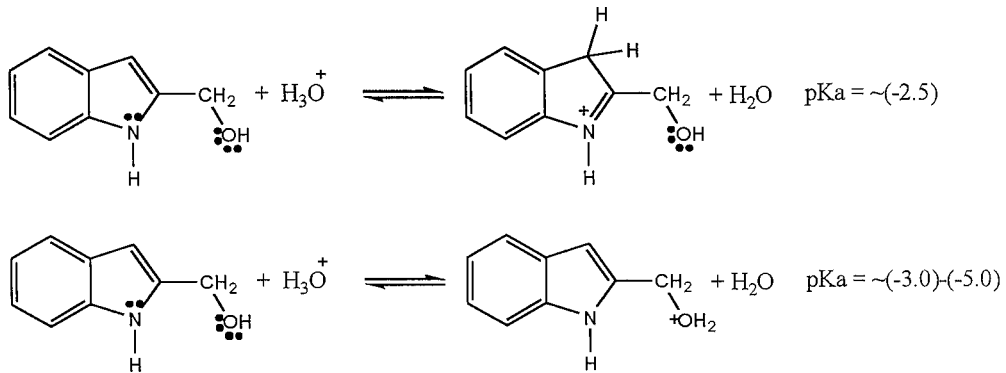
Şekil 4.1. İndol ve protonlanmış türevleri

Bu çalışmada indol için pKa değeri deneysel olarak -4.01 bulunmuştur. İndolün asitliği üzerine süstitüentlerin etkilerini incelemek amacıyla, çalışmada incelenen her bir süstitüe indolün deneysel olarak elde edilen pKa değerleri ile indolün pKa değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya göre, 2-metil indol'ün (38), metil grubunun elektron itici etkisinden dolayı, indolün daha önce protonlanması en muhtemel konumu olarak belirlenmiş 3C pirol karbonundaki elektron yoğunluğunu arttıracığı düşünülmüştür. Bu konumda elektron yoğunluğunun artması, protonlanma eğiliminin artması dolayısıyla da bazlığın artması anlamına gelmektedir. Bazlığın artması ise, asitliğin azalması anlamına

geleceğinden 2-metil indol'ün asitlik sabiti pKa'nın , indolün asitlik sabitine göre daha büyük olması beklenir. Nitekim deneysel çalışma sonucunda 2-metil indol'ün pKa değeri -0.22 olarak bulunmuştur.

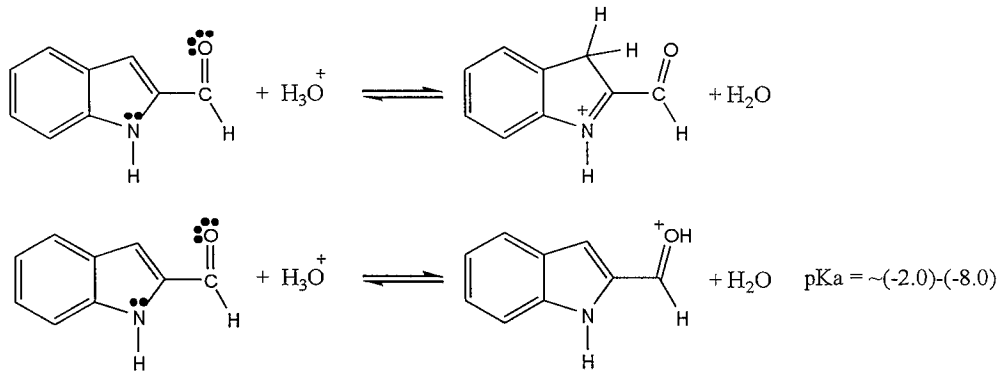
Ancak metil grubunun elektron itici indüktif etkisinin asitlik üzerinde bu kadar büyük bir etkisinin olmayacağı bilinmektedir. Ancak literatürde yapılan araştırmalar sonucunda da bununla ilgili herhangi bir bilgi bulunamadığından, bu durum için herhangi bir yorum getirilememiştir.

2-hidroksimetil indol (39) bileşiğinde 2-konumunda hidroksimetil grubu vardır. Bu grup elektron çekici indüktif etkiye sahiptir ve indolün 3-konumundaki elektron yoğunluğunu azaltır. Bu durumda indolün 3-konumundan protonlanma olasılığı yani bazlığı azalır. Bazlığın azalması, asitliğin artmasını gerektirir. Oysa (39) bileşiğinin deneysel olarak bulunmuş pKa değeri (-1.17) ve indolün deneysel pKa değeri (-4.01) karşılaştırıldığında durumun beklenenin aksine olduğu görülmüştür. Bu sonuç 2-hidroksimetil indol'ün, 3-konumu dışında, asitliğini indole göre azaltacak hidroksi grubundan daha çok protonlanmış olabileceğini göstermiştir. Bilindiği gibi alkollerin protonlanmalarına ilişkin pKa değeri bağlı olan sübstitüente bağlı olarak yaklaşık (-2) ile (-5) arasında değişmektedir. Toplam deneysel pKa değerinin, deney ortamında bulunabilecek tüm formların mol kesirleri ve asitlikleri oranında katkısıyla ortaya çıktığı düşünüldüğünde, 2-hidroksimetil indol'ün toplam pKa değerinin az oranda 3-konumundan protonlanma ve büyük oranda hidroksi grubundan protonlanma ile oluştuğu görülmüştür.



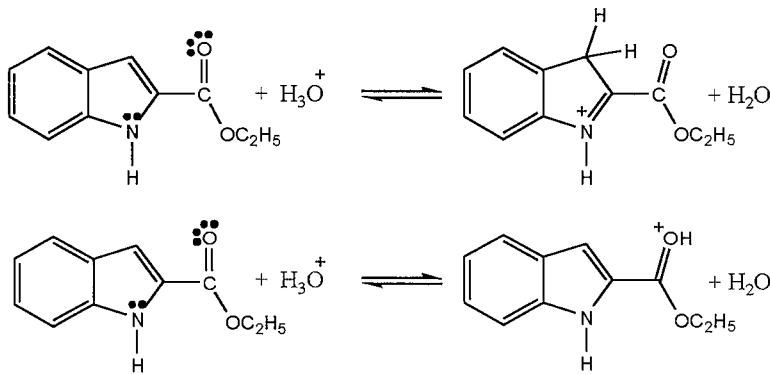
Şekil 4.2. 2-hidroksimetil indol bileşiğinin protonlanma dengeleri

2-formil indol (40) bileşiğinde kuvvetli elektron çekici aldehit grubu vardır. Bu grup indolün 3-konumundaki elektron yoğunluğunu azaltır. Bu konumda elektron yoğunluğunun azalması, bazlığın azalması dolayısıyla asitliğin artması anlamına gelmektedir. Buna göre 2-formil indol'ün deneysel pKa değerinin, indolün deneysel pKa değerinden daha düşük olması beklenir. Oysa deneysel çalışma sonucunda (40) bileşiğinin pKa değeri -2.21 olarak bulunmuştur. Bu sonuç (40) bileşiğinin az miktarda 3-konumundan protonlandığını, büyük oranda aldehit grubundan protonlandığını ve aldehit grubunun yaklaşık (-2) ile (-8) arasında değişen pKa değerinden dolayı indole göre daha düşük bir asitlik değerine sahip olduğunu göstermiştir. Buna göre elde edilen toplam pKa değeri az oranda 3-konumundan ve büyük oranda aldehit grubundan protonlanmanın sonucudur.



Şekil 4.3. 2-formil indol bileşiğinin protonlanma dengeleri

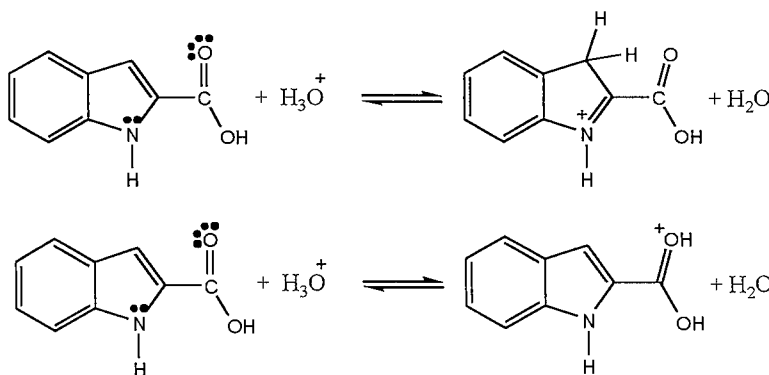
Etil indol 2-karboksilat (41) bileşiğinin 2-konumunda ester grubu vardır. Bu grup, karbonil dolayısıyla elektron çekicidir ve indolün 3-konumundaki elektron yoğunluğunu azaltır. Buna göre bileşiğin bu konumdan protonlanma eğilimi azalır, yani asitliği artar. Asitliğin artmasıyla (41) bileşiğinin asitlik sabiti pKa'nın indol'e göre daha düşük olması beklenir. Oysa yapılan deneysel çalışmalar sonucunda (41) bileşiği için pKa değeri -1.11 olarak bulunmuştur. Bu değer indol'ün -4.01 pKa değerinden daha büyüktür. Bu durumda 41 bileşiğinin sadece 3-konumundan değil, büyük oranda ester grubundan protonlandığı düşünülmüştür. Deneysel olarak elde edilen -1.11 pKa değeri, az oranda 3-konumundan ve büyük oranda ester grubundan protonlanmanın sonucunda oluşmuştur.



Şekil 4.4. Etil indol 2-karboksilat bileşiğinin protonlanma dengeleri

İndol 2-karboksilik asit (42) bileşiğinde 2-konumundaki kuvvetli elektron çekici karboksilik asit grubu indol'ün 3-konumundaki elektron yoğunluğunu azaltır. Böylece bu konumdan protonlanma olasılığı azalır yani asitlik artar. Asitliğin artmasıyla indol 2-karboksilik asit bileşiğinin asitlik sabiti pKa'nın indol'e göre daha az olması beklenir. Aksine deneysel çalışmalar sonucunda (42)

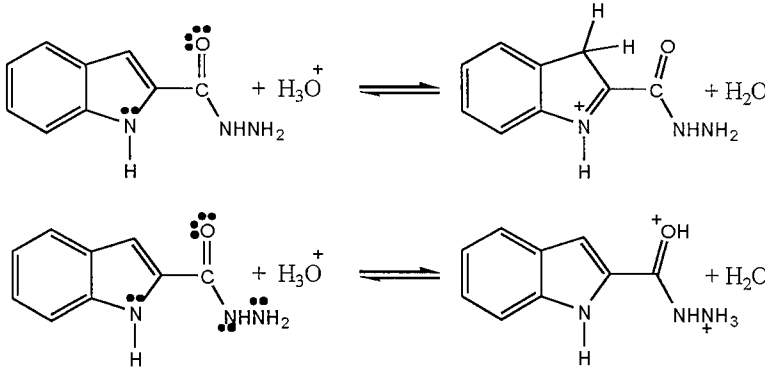
bileşiği için pKa değeri -1.38 bulunmuştur. Bu değer indolün pKa değerinden yüksektir. Bu sonuç, indol 2-karboksilik asit'in büyük oranda, asitliğini azaltacak karboksilik asit grubundan ve çok az oranda 3-konumundan protonlandığını göstermektedir. Toplam pKa değeri bu iki protonlanmanın bir sonucudur.



Şekil 4.5. İndol 2-karboksilik asit bileşiğinin protonlanma dengeleri

İndol 2-hidrazid (43) bileşiğinde, kuvvetli elektron çekici hidrazid grubu vardır. Bu grup indolün 3-konumundaki elektron yoğunluğunu azaltır. Bu konumda elektron yoğunluğunun azalması, bazlığın azalması dolayısıyla asitliğin

artması anlamına gelmektedir. Buna göre indol 2-hidrazid'in deneysel pKa değerinin, indolün deneysel pKa değerinden daha düşük olması beklenir. Oysa deneysel çalışma sonucunda (43) bileşiğinin pKa değeri -1.12 olarak bulunmuştur. Bu sonuç (43) bileşiğinin az miktarda 3-konumundan protonlandığını, büyük oranda hidrazid grubundan protonlandığını ve hidrazid grubunun yaklaşık (0) ile (-4) arasında değişen pKa değerinden dolayı indole göre daha düşük bir asitlik değerine sahip olduğunu göstermiştir. Buna göre elde edilen toplam pKa değeri az oranda 3-konumundan ve büyük oranda hidrazid grubundan protonlanmanın sonucudur.



Şekil 4.6. İndol 2-hidrazid bileşiğinin protonlanma dengeleri

1-metil indol (44) bileşiğinin pKa değeri deneysel çalışmalar sonucunda -1.05 olarak bulunmuştur. Bu değer, indolün pKa değeri (-4.01)'den daha yüksek bir değerdir. Bundan dolayı da 1-metil indol, indol'e göre daha baziktir yani asitliği daha azdır. Ancak metil grubunun asitliği bu kadar fazla azaltmasının nedeni yorumlanamamıştır.

1,2-dimetil indol (45) bileşiğinin deneysel olarak pKa değeri -0.75 olarak bulunmuştur. Bu değer indol'ün pKa değerine göre daha büyüktür ve bu nedenle bu maddenin indol'e göre asitliği daha düşüktür. Metil grubunun asitliği bu kadar çok düşürmesinin nedeni yorumlanamamakla birlikte bu bileşiğin pKa değeri metil grubu içeren 1-metil indol (44) ve 2-metil indol (38) ile karşılaştırıldığında, pKa değerinin bu iki maddenin pKa değerlerinin arasında olduğu görülmüştür. Bu da 2-konumuna bağlı metil grubunun asitliği 1-konumundakine göre daha fazla düşürdüğünü ortaya çıkarmıştır.

2-formil 1-metil indol (46) bileşiği için yapılan deneysel çalışmalar sonucunda -2.01 değeri elde edilmiştir. Bu değer indol'un pKa değerine göre yüksek bir değerdir. Bunun nedeni olarak maddenin büyük oranda asitliğini azaltacak olan aldehit grubundan protonlandığı ve 3-konumundan az oranda protonlandığı düşünülmüştür. Metil grubunun maddenin bazlığını arttırdığı dikkate alındığında (46) bileşiğinin, 2-formil indol (40) bileşiğine göre daha bazik olması beklenmektedir. Yapılan alışmalar sonucunda da 2-formil indol'e ait pKa değerinin (-2.21), 2-formil 1-metil indol (46) bileşiğinin pKa değerinden (-2.01) daha düşük olduğu yani asitliğinin daha yüksek dolayısıyla bazlığının daha düşük olduğu görülmüştür.

Etil 1-metil indol 2-karboksilat (47) bileşiğinin deneysel çalışmalar sonunda elde edilen pKa değeri -2.25'dir. Bu değer indol'un pKa değerinden (-4.01) daha yüksektir. Normalde 2-konumundaki elektron çekici karboksilat grubundan dolayı bu bileşiğin asitliğinin indol'e göre daha yüksek, dolayısıyla pKa değerinin daha düşük olması beklenir. Bu uyumsuzluğun nedeni olarak bileşiğin büyük oranda, asitliğini azaltan, karboksilat grubundaki karbonil oksijeninden protonlandığı düşünülmüştür.

4.2. Bilgisayar Hesaplamalarının Yorumlanması

Deneysel çalışmalarda, incelenen bir bileşiğin olası tüm tautomerlerinin izole edilip ayrı ayrı incelenmesi genellikle mümkün olmamaktadır (bkz. Bölüm 1.1.4). Bir bileşik için deneysel olarak elde edilen asitlik sabiti (pKa), ortamda olabilecek tüm tautomerler ve konformerlerin kendi mol kesirleri oranında asitlik sabitine yaptıkları katkının ağırlıkça ortalama değeridir. Oysa bilgisayar hesaplama yöntemleriyle olası tüm tautomer ve konformerleri bilgisayar ortamında şekillendirmek, her birinin standart serbest enerjisini, mol kesirini hesaplamak böylece en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer ve konformerleri bulmak ve bunları kullanarak asitlik sabitini hesaplamak mümkündür.

Bu düşünceden yola çıkararak yapılan bu çalışmanın bilgisayar hesaplamaları bölümünde öncelikle incelenen her bir bileşik için olası tautomerler ve konformerler belirlenmiş ve bunlardan kararlılığı az olanlar yani standart serbest

enerjileri diğer tautomer ve konformerlere oranla bağıl olarak yüksek olanları (bkz. Çizelge 1, bağıl kararlılık) elimine etme yoluna gidilmiştir. Bu işlemler sırasında konformerler belirlenirken milyonlarca konformasyondan sadece anti ve syn konformerler bölüm 1.1.6'de anlatıldığı gibi incelenmiştir.

4.2.1. AM1 yarı deneysel yöntemine göre temel haldeki moleküllerin enerji hesaplamaları

Yukarıda anlatılanlara göre çalışmada incelenen bileşikler için AM1 yöntemine göre enerji değerleri sırasıyla aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

37 bileşiği için üç tautomerik yapıya sahiptir. Bunlar 37a, 37b ve 37c olarak adlandırılmıştır. Daha önce bölüm 3.1'de belirtilen $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ temel formülünden yararlanarak sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) ve 25 °C'de AM1 yöntemiyle bu tautomerlerin her birinin ΔG (kcal/mol) değerleri hesaplanmış ve sırasıyla (37a) için 21.82, (37b) için 23.88, (37c) için 45.28 olarak bulunmuştur (bkz.Çizelge 1). Görüldüğü gibi 37a en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomerdir ve ortamda en çok bulunması beklenir. Nitekim bu tautomerlerin mol kesirleri bölüm 1.2.4.3'de anlatıldığı şekilde üçlü bir sistem için hesaplandığında sırasıyla 0.97 (37a), 0.03 (37b), 0.00 (37c) değerleri bulunmuştur. Bu da 37 molekülünün en çok 37a formunda olduğunu, 37b formunda çok az olduğunu ve 37c formunda hiç bulunmadığını göstermektedir.

Daha sonra 37 molekülünün gibbs serbest enerjisinin ağırlıkça ortalaması ($\Delta G (ao)$), $\Delta G(ao) = [N_1.\Delta G_1 + N_2.\Delta G_2.N_3.\Delta G_3 + \dots]$ genel formülü ile hesaplanmıştır. Böylece her bir tautomerin ağırlıkça katkıları sonucunda molekülün toplam enerjisi 21.88 kcal/mol olarak bulunmuştur.

38 bileşiği için dört farklı tautomer vardır. Bunlar; 38a, 38b, 38c, 38d olarak isimlendirilmişlerdir. Sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) ve 25 °C'de AM1 yöntemiyle bu tautomerlerin hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri sırasıyla (38a) için 12.35, (38b) için 14.54, (38c) için 40.04 ve (38d) için 16.23 bulunmuştur (bkz.çizelge 1). Değerlerden görüldüğü gibi en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer 38a'dır. Bu tautomerler için mol kesirleri yine daha önce bölüm 1.2.4.3'de anlatılan dörtlü bir sistem için hesaplandığında sırasıyla 0.97 (38a), 0.03 (38b),

0.00 (38c), 0.00 (38d) olarak bulunmuştur. Böylece 38 molekülünün ortamda büyük oranda 38a formunda olduğu ve çok düşük oranda 38b formunda olduğu, 38c ve 39d formlarında ise hiç bulunmadığı görülmüştür.

38a ve 38b tautomerik formlarının ΔG değerlerine ve mol kesirlerine bakıldığında ~ 2 kcal/mol bir enerji farkının bile tautomerin ortamdaki miktarını ne kadar etkilediği görülebilir. Bu da tautomerler arasında enerji farkının ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir.

39 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 39a, 39b, 39c, 39d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin her birinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 39a1, 39a2, 39b1, 39b2, 39c1, 39c2, 39d1, 39d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 39a1-39a2, 39b1-39b2, 39c1-39c2, 39d1-39d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (39a1) için -39.20, (39a2) için -36.78, için -37.60, (39b2) için -36.77, (39c1) için -35.80, (39c2) için -35.75, (39d1) için -38.53, (39d2) için -35.67 değerleri bulunmuştur. Ardından her bir tautomer çiftindeki tautomerlerin, kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 0.98(39a1), 0.02(39a2), 0.80(39b1), 0.20(39b2), 0.52(39c1), 0.49(39c2), 0.99(39d1), 0.01(39d2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, her bir tautomer çifti için $\Delta G (ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 39a1-39a2 çifti için -39.15, 39b1-39b2 çifti için -37.43, 39c1-39c2 çifti için -35.78, 39d1-39d2 çifti için -38.50 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 39a, 39b, 39c ve 39d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 1). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve (39a) için 0.72, (39b) için 0.04, (39c) için 0.00, (39d) için 0.24 değerleri bulunmuştur.

Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 39 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -38.92 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

40 molekülü için iki farklı konformer vardır. Bunlar 40a, 40b olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin her birinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 40a1, 40a2, 40b1, 40b2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 40a1-40a2, 40b1-40b2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (40a1) için -35.14, (40a2) için 9.16, (40b1) için -17.70, (40b2) için 7.87 değerleri bulunmuştur. Ardından her bir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00 (40a1), 0.00 (40a2), 1.00 (40b1), 0.00 (40b2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, her bir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1.\Delta G_1 + N_2.\Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 40a1-40a2 çifti için -35.14, 40b1-40b2 çifti için -17.70 değerleri bulunmuştur. Böylece dört tautomer iki konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 40a, 40b konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 1). Bundan sonra iki konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri ikili bir sistem için hesaplanmış ve (40a) için 1.00, (40b) için 0.00 değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a.\Delta G_a + N_b.\Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 40 molekülü için toplam dört tautomer, iki konformere indirgenmiş bu iki konformer de tek bir moleküle indirgenerek -35.14 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur. Bu sonuç 40 molekülünün tamamen 40a formunda olduğunu göstermiştir.

41 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 41a, 41b, 41c, 41d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin her birinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 41a1, 41a2, 41b1, 41b2, 41c1, 41c2, 41d1, 41d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 41a1-41a2, 41b1-41b2, 41c1-41c2, 41d1-41d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (41a1) için -73.52, (41a2) için -68.88, (41b1) için -76.01, (41b2) için -14.70, (41c1) için -73.67, (41c2) için -69.00, (41d1) için -76.70, (41d2) için -70.80 değerleri bulunmuştur. Ardından her bir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(41a1), 0.00(41a2), 1.00(41b1), 0.00(41b2), 1.00(41c1), 0.00(41c2), 1.00(41d1), 0.00(41d2) değerleri

bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, her bir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 41a1-41a2 çifti için -73.52, 41b1-41b2 çifti için -76.01, 41c1-41c2 çifti için -73.67, 41d1-41d2 çifti için -76.70 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 41a, 41b, 41c ve 41d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 1). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve (41a) için 0.00, (41b) için 0.25, (41c) için 0.00, (41d) için 0.75 değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 41 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -76.52 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

42 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 42a, 42b, 42c, 42d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin her birinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 42a1, 42a2, 42b1, 42b2, 42c1, 42c2, 42d1, 42d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 42a1-42a2, 42b1-42b2, 42c1-42c2, 42d1-42d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (42a1) için -75.10, (42a2) için -69.60, (42b1) için -75.50, (42b2) için -71.72, (42c1) için -75.74, (42c2) için -68.67, (42d1) için -77.52, (42d2) için -71.98 değerleri bulunmuştur. Ardından her bir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(42a1), 0.00(42a2), 1.00(42b1), 0.00(42b2), 1.00(42c1), 0.00(42c2), 1.00(42d1), 0.00(42d2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, her bir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 42a1-42a2 çifti için -75.10, 42b1-42b2 çifti için -75.50, 42c1-42c2 çifti için -75.74, 42d1-42d2 çifti için -77.52 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 42a, 42b, 42c ve 42d

konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 1). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve 0.02 (42a), 0.03 (42b), 0.05 (42c), 0.90 (42d) değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine konularak hesaplanmıştır. Böylece 42 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -77.32 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

43 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 43a, 43b, 43c, 43d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin her birinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 43a1, 43a2, 43b1, 43b2, 43c1, 43c2, 43d1, 43d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 43a1-43a2, 43b1-43b2, 43c1-43c2, 43d1-43d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (43a1) için -2.18, (43a2) için 1.59, (43b1) için -3.42, (43b2) için -0.89, (43c1) için -1.53, (43c2) için 1.56, (43d1) için -5.23, (43d2) için 0.58 değerleri bulunmuştur. Ardından her bir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(43a1), 0.00(43a2), 0.99(43b1), 0.01(43b2), 0.99(43c1), 0.01(43c2), 1.00(43d1), 0.00(43d2) değerleri elde edilmiştir. Bu aşamadan sonra, her bir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 43a1-43a2 çifti için -2.18, 43b1-43b2 çifti için -3.39, 43c1-43c2 çifti için -1.50, 43d1-43d2 çifti için -5.23 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 43a, 43b, 43c ve 43d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 1). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve (43a) için 0.01, (43b) için 0.04, (43c) için 0.00, (43d) için 0.95 değerleri bulunmuştur.

Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine konularak hesaplanmıştır. Böylece 43 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere

indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -5.13 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

44 molekülü için herhangi bir tautomer veya konformer yoktur, dolayısıyla molekülün hesaplamaları tek bir form üzerinden yapılmıştır. Böylece molekülün toplam ΔG (kcal/mol) değeri 25.55 olarak bulunmuştur. 44 molekülünün ortamda başka bir formu olmadığı için molekülün mol kesri 1.00'dir.

Aynı 44 molekülünde olduğu gibi 45 molekülünün de bir başka konformer veya tautomeri yoktur ve tek bir yapının hesaplamaları yapılmıştır. Böylece 45 molekülünün ΔG (kcal/mol) değeri 16.49 olarak bulunmuştur. Ayrıca molekülün mol kesri 1.00'dir.

46 molekülü için iki konformer vardır. Bunlar 46a ve 46b olarak adlandırılmıştır. Bu molekül için herhangi bir tautomer yoktur. Bu nedenle sadece konformerlerin ΔG (kcal/mol) değerleri $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ genel formülünden yararlanılarak hesaplanmış ve (46a) için -10.58, (46b) için -11.92 olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre ortamda en çok bulunması beklenen konformer, en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı olan 46b molekülü olacaktır. Daha sonra her bir konformerin mol kesri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi ikili bir sistem için hesaplandığında 0.09(46a), 0.91(46b) değerleri elde edilmiştir. Bu da 46 molekülünün gerçekten en çok 46b formunda olduğunu ve 46a formunda çok az olduğunu göstermiştir. Bundan sonra $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde bu konformerin mol kesirleri ve ΔG değerleri yerine koyularak molekülün toplam serbest enerjisi -11.80 kcal/mol olarak bulunmuştur.

47 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 47a, 47b, 47c, 47d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerler için herhangi bir tautomer yoktur. Bu nedenle sadece her bir konformerin ΔG değeri hesaplanarak (47a) için -68.53, (47b) için -69.87, (47c) için -68.06, ve (47d) için -70.54 değerleri bulunmuştur. Buna göre 47 molekülünün en fazla, en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı konformer olan 47d formunda olması beklenir. Ardından her bir konformerin mol kesirleri hesaplanarak 0.02(47a), 0.24(47b), 0.01(47c), 0.73(47d) değerleri bulunmuştur. Bu da molekülün gerçekten en çok 47d formunda olduğunu göstermiştir. Ardından $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülünde konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine konularak molekülün toplam

ΔG değeri hesaplanmıştır. Böylece 47 molekülü için toplam dört konformer tek bir moleküle indirgenerek -70.31 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

4.2.2. PM3 yarı deneysel yöntemine göre temel haldeki moleküllerin enerji hesaplamaları

37 bileşiği için üç tautomer 37a, 37b ve 37c vardır. Daha önce bölüm 3.1'de belirtilen $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ temel formülünden yararlanarak sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) ve 25 °C'de PM3 yöntemiyle bu tautomerlerin herbirinin ΔG (kcal/mol) değerleri hesaplanmış ve sırasıyla 11.13 (37a), 14.49 (37b), 32.15 (37c) olarak bulunmuştur (bkz.Çizelge 2). Görüldüğü gibi 37a en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomerdir ve ortamda en çok bulunması beklenir. Nitekim bu tautomerlerin mol kesirleri bölüm 1.2.4.3'de anlatıldığı şekilde üçlü bir sistem için hesaplandığında sırasıyla 1.00 (37a), 0.00 (37b), 0.00 (37c) değerleri bulunmuştur. Bu da 37 molekülünün bütünüyle 37a formunda olduğunu, 37b ve 37c formlarında hiç bulunmadığını göstermektedir.

Daha sonra 37 molekülünün toplam gibbs serbest enerjisinin ağırlıkça ortalaması $\Delta G(ao)$, $\Delta G(ao) = [N_1.\Delta G_1 + N_2.\Delta G_2.N_3.\Delta G_3 + \dots]$ genel formülü ile hesaplanmıştır. Böylece herbir tautomerin ağırlıkça katkıları sonucunda 11.13 kcal/mol olarak bulunmuştur.

38 bileşiği için dört farklı tautomer 38a, 38b, 38c, 38d vardır. Sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) ve 25 °C'de PM3 yöntemiyle bu tautomerlerin hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri sırasıyla -0.67 (38a), 2.24 (38b), 25.93 (38c), 8.52 (38d) bulunmuştur (bkz.çizelge 2). Değerlerden görüldüğü gibi en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer 38a'dır. Bu tautomerler için mol kesirleri yine daha önce bölüm 1.2.4.3'de anlatılan dörtlü sistem için hesaplandığında sırasıyla 0.99 (38a), 0.01 (38b), 0.00 (38c), 0.00 (38d) olarak bulunmuştur. Böylece 38 molekülünün ortamda büyük oranda 38a formunda olduğu ve çok düşük oranda 38b formunda olduğu, 38c ve 38d formlarında ise hiç bulunmadığı görülmüştür.

38a ve 38b tautomerik formlarının ΔG değerlerine ve mol kesirlerine bakıldığında ~2 kcal/mol bir enerji farkının bile tautomerin ortamdaki miktarını

ne kadar etkilediği görülebilir. Bu da tautomerler arasında enerji farkının ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir.

39 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 39a, 39b, 39c, 39d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 39a1, 39a2, 39b1, 39b2, 39c1, 39c2, 39d1, 39d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 39a1-39a2, 39b1-39b2, 39c1-39c2, 39d1-39d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra herbir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak -44.94 (39a1), -40.97 (39a2), -42.76 (39b1), -40.87 (39b2), -44.99 (39c1), -40.49 (39c2), -44.83 (39d1), -40.46 (39d2) değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(39a1), 0.00(39a2), 0.96(39b1), 0.04(39b2), 1.00(39c1), 0.00(39c2), 1.00(39d1), 0.00(39d2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 39a1-a2 çifti için -44.94, 39b1-b2 çifti için -42.86, 39c1-c2 çifti için -44.99, 39d1-d2 çifti için -44.84 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 39a, 39b, 39c ve 39d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 2). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve 0.34 (39a), 0.01 (39b), 0.37 (39c), 0.28 (39d) değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 39 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -44.91 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

40 molekülü için iki farklı konformer vardır. Bunlar 40a, 40b olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 40a1, 40a2, 40b1, 40b2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 40a1-40a2, 40b1-40b2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra herbir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak -35.14 (40a1), 9.16 (40a2), -17.70 (40b1), 7.87 (40b2) değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00 (40a1), 0.00 (40a2), 1.00 (40b1), 0.00 (40b2)

değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 40a1-40a2 çifti için -35.14, 40b1-40b2 çifti için -17.70 değerleri bulunmuştur. Böylece dört tautomer iki konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 40a, 40b konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 2). Bundan sonra iki konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri ikili bir sistem için hesaplanmış ve 1.00 (40a), 0.00 (40b) değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 40 molekülü için toplam dört tautomer, iki konformere indirgenmiş bu iki konformer de tek bir moleküle indirgenerek -35.14 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur. Bu sonuç 40 molekülünün tamamen 40a formunda olduğunu göstermiştir.

41 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 41a, 41b, 41c, 41d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 41a1, 41a2, 41b1, 41b2, 41c1, 41c2, 41d1, 41d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 41a1-41a2, 41b1-41b2, 41c1-41c2, 41d1-41d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra herbir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak -73.52 (41a1), -68.88 (41a2), -76.01 (41b1), -14.70 (41b2), -73.67 (41c1), -69.00 (41c2), -76.70 (41d1), -70.80 (41d2) değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(41a1), 0.00(41a2), 1.00(41b1), 0.00(41b2), 1.00(41c1), 0.00(41c2), 1.00(41d1), 0.00(41d2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 41a1-41a2 çifti için -73.52, 41b1-41b2 çifti için -76.01, 41c1-41c2 çifti için -73.67, 41d1-41d2 çifti için -76.70 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 41a, 41b, 41c ve 41d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 2). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler

için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve 0.00 (41a), 0.25 (41b), 0.00 (41c), 0.75 (41d) değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 41 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -76.52 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

42 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 42a, 42b, 42c, 42d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 42a1, 42a2, 42b1, 42b2, 42c1, 42c2, 42d1, 42d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 42a1-42a2, 42b1-42b2, 42c1-42c2, 42d1-42d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra herbir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak -75.10 (42a1), -69.60 (42a2), -75.50 (42b1), -71.72 (42b2), -75.74 (42c1), -68.67 (42c2), -77.52 (42d1), -71.98 (42d2) değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(42a1), 0.00(42a2), 1.00(42b1), 0.00(42b2), 1.00(42c1), 0.00(42c2), 1.00(42d1), 0.00(42d2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 42a1-42a2 çifti için -75.10, 42b1-42b2 çifti için -75.50, 42c1-42c2 çifti için -75.74, 42d1-42d2 çifti için -77.52 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 42a, 42b, 42c ve 42d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 2). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve 0.02 (42a), 0.03 (42b), 0.05 (42c), 0.90 (42d) değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine konularak hesaplanmıştır. Böylece 42 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -77.32 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

43 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 43a, 43b, 43c, 43d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 43a1, 43a2, 43b1, 43b2, 43c1, 43c2, 43d1, 43d2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 43a1-43a2, 43b1-43b2, 43c1-43c2, 43d1-43d2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Daha sonra herbir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak -2.18 (43a1), 1.59 (43a2), -3.42 (43b1), -0.89 (43b2), -1.53 (43c1), 1.56 (43c2), -5.23 (43d1), 0.58 (43d2) değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 1.00(43a1), 0.00(43a2), 0.99(43b1), 0.01(43b2), 0.99(43c1), 0.01(43c2), 1.00(43d1), 0.00(43d2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G_f(wa) = [N_1.\Delta G_1 + N_2.\Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 43a1-43a2 çifti için -2.18, 43b1-43b2 çifti için -3.39, 43c1-43c2 çifti için -1.50, 43d1-43d2 çifti için -5.23 değerleri bulunmuştur. Böylece sekiz tautomer dört konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 43a, 43b, 43c ve 43d konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 2). Bundan sonra dört konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve 0.01 (43a), 0.04 (43b), 0.00 (43c), 0.95 (43d) değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a.\Delta G_a + N_b.\Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine konularak hesaplanmıştır. Böylece 43 molekülü için toplam sekiz tautomer, dört konformere indirgenmiş bu dört konformer de tek bir moleküle indirgenerek -5.13 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

44 molekülü için herhangi bir tautomer veya konformer yoktur, dolayısıyla molekülün hesaplamaları tek bir form üzerinden yapılmıştır. Böylece molekülün toplam ΔG (kcal/mol) değeri 25.55 bulunmuştur. Ortamda başka bir formu olmadığı için molekülün mol kesri de 1.00 (44) bulunmuştur.

Aynı 44 molekülünde olduğu gibi 45 molekülünün de bir başka konformer veya tautomeri yoktur ve tek bir molekülün hesaplamaları yapılmıştır. Böylece 45 molekülünün ΔG (kcal/mol) değeri 16.49 olarak bulunmuştur. Ayrıca molekülün mol kesri 1.00(45) bulunmuştur.

46 molekülü için iki konformer vardır. Bunlar 46a ve 46b olarak adlandırılmıştır. Bu molekül için herhangi bir tautomer yoktur. Bu nedenle sadece konformerlerin ΔG (kcal/mol) değerleri $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ genel formülünden yararlanılarak hesaplanmış ve -10.58(46a), -11.92(46b) olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre ortamda en çok bulunması beklenen konformer, en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı olan 46b molekülü olacaktır. Daha sonra her bir konformerin mol kesri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi ikili bir sistem için hesaplandığında 0.09(46a), 0.91(46b) değerleri elde edilmiştir. Bu da 46 molekülünün gerçekten en çok 46b formunda olduğunu ve 46a formunda çok az olduğunu göstermiştir. Bundan sonra $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde bu konformerin mol kesirleri ve ΔG değerleri yerine koyularak molekülün toplam serbest enerjisi -11.80 kcal/mol olarak bulunmuştur.

47 molekülü için dört farklı konformer vardır. Bunlar 47a, 47b, 47c, 47d olarak adlandırılmıştır. Bu konformerler için herhangi bir tautomer yoktur. Bu nedenle sadece her bir konformerin ΔG değeri hesaplanarak -68.53 (47a), -69.87 (47b), -68.06 (47c), ve -70.54 (47d) değerleri bulunmuştur. Buna göre 47 molekülünün en fazla, en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı konformer 47d formunda olması beklenir. Ardından her bir konformerin mol kesirleri hesaplanarak 0.02(47a), 0.24(47b), 0.01(47c), 0.73(47d) değerleri bulunmuştur. Bu da molekülün gerçekten en çok 47d formunda olduğunu göstermiştir. Ardından $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülünde konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine konularak molekülün toplam ΔG değeri hesaplanmıştır. Böylece 47 molekülü için toplam dört konformer tek bir moleküle indirgenerek -70.31 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

4.2.3. AM1 yarı deneysel yöntemine göre moleküllerin protonlanmış hallerinin enerji hesaplamaları

$B_{(aq)} + H_3O_{(aq)}^+ \rightleftharpoons BH_{(aq)}^+ + H_2O_{(aq)}$ dengesine göre bileşiklerin asitlik sabitlerinin hesaplanabilmesi için dengedeki tüm bileşenlerin ΔG (kcal/mol) değerlerinin hesaplanması gerekmektedir. Bu amaçla önceki bölümlerde yarı

deneysel AM1 ve PM3 yöntemleriyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de bileşiklerin tüm formlarının temel halleri için (B) hesaplamalar yapılmıştır. Bu bölümde ise bu bileşiklerin her bir formuna ait protonlanmış halleri yani konjuge asitleri için toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplanmıştır.

37 bileşiğinin her iki formunun (37a ve 37b) protonlanmış halleri yani konjuge asitleri, 48 bileşiktir. AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de bu bileşiğin hesaplanan ΔG (kcal/mol) değeri 121.70 (48) olarak bulunmuştur.

38 bileşiğinin dört farklı tautomeri vardır ve bunların hepsinin konjuge asiti 49 bileşiktir. Bu bileşiğin AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değeri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında 113.23 (49) değeri elde edilmiştir.

39 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 39a, 39b, 39c, 39d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 50 bileşiğinin sırasıyla 50a, 50b, 50c, 50d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (50a) için 68.64, (50b) için 65.33, (50c) için 66.74, (50d) için 65.27 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (50a) için 0.00, (50b) için 0.45, (50c) için 0.05 ve (50d) için 0.5 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 65.37 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

51 bileşiği 40 bileşiğinin protonlanmış hali yani konjuge asitidir. 51 bileşiği için iki farklı konformer vardır. Bunlar 51a, 51b olarak adlandırılmıştır. 51a ve 51b sırasıyla 40a ve 40b konformerlerinin protonlanmış halleridir. Bu protonlanmış haldeki konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 51a1, 51a2, 51b1, 51b2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 51a1-51a2, 51b1-51b2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Bu çiftler de toplam enerji değerleri daha önce hesaplanmış olan sırasıyla 40a1-40a2, 40b1-40b2 tautomer çiftlerinin

protonlanmış halleri, yani konjuge asitleridir. Burada öncelikle protonlanmış haldeki her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (51a1) için 94.70, (51a2) için 93.63, (51b1) için 93.41, (51b2) için 99.03 değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 0.14 (51a1), 0.86 (51a2), 1.00 (51b1), 0.00 (51b2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalamaları hesaplanmış ve sırasıyla 51a1-51a2 çifti için 93.78, 51b1-51b2 çifti için 93.41 değerleri bulunmuştur. Böylece dört tautomer iki konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 51a, 51b konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 3). Bundan sonra iki konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri dörtlü bir sistem için hesaplanmış ve (51a) için 0.35, (51b) için 0.65 değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 51 molekülü için toplam dört tautomer, iki konformere indirgenmiş bu iki konformer de tek bir moleküle indirgenerek 93.86 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

41 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 41a, 41b, 41c, 41d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 52 bileşiğinin sırasıyla 52a, 52b, 52c, 52d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (52a) için 41.63, (52b) için 36.26, (52c) için 41.82, (52d) için 37.43 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (52a) için 0.00, (52b) için 0.88, (52c) için 0.00 ve (52d) için 0.12 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel

formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 36.40 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

42 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 42a, 42b, 42c, 42d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 53 bileşiğinin sırasıyla 53a, 53b, 53c, 53d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (53a) için 36.39, (53b) için 36.43, (53c) için 39.78, (53d) için 36.75 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (53a) için 0.40, (53b) için 0.38, (53c) için 0.00 ve (53d) için 0.22 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 36.48 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

43 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 42a, 43b, 43c, 43d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 54 bileşiğinin sırasıyla 54a, 54b, 54c, 54d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (54a) için 108.10, (54b) için 107.88, (54c) için 109.10, (54d) için 106.82 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (54a) için 0.09, (54b) için 0.13, (54c) için 0.02 ve (54d) için 0.77 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 108.18 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

55 bileşiği 44 bileşiğinin konjuge asitidir ve herhangi başka bir formu olmadığı için sadece bir formun toplam enerji değeri ΔG (kcal/mol), AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de hesaplanarak 128.10 değeri elde edilmiştir. Bir başka formu olmadığı için mol kesri de 1.00'dir.

56 bileşiği 45 bileşiğinin protonlanmış hali, yani konjuge asitidir. Bu bileşiğin de aynı yukarıda 55 bileşiğinde olduğu gibi herhangi bir tautomeri veya konformeri olmadığı için tek bir form için toplam enerji değeri ΔG (kcal/mol), AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 $^{\circ}\text{C}$ 'de hesaplanmıştır. Bu hesaplama sonucunda 118.44 (56) değeri elde edilmiştir. Bileşiğin mol kesri de ortamda herhangi bir başka form olmadığı için 1.00'dir.

46 bileşiğinin sırasıyla iki farklı konformeri vardır. Bunlar daha önce sırasıyla 46a ve 46b, olarak tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 57 bileşiğinin sırasıyla 57a ve 57b olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu konformerlerin AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 $^{\circ}\text{C}$ 'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (57a) için 99.15 ve (57b) için 99.13 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi ikili bir sistem için hesaplandığında (57a) için 0.49 ve (57b) için 0.51 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 99.14 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

47 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 47a, 47b, 47c, 47d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 58 bileşiğinin sırasıyla 58a, 58b, 58c, 58d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların AM1 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 $^{\circ}\text{C}$ 'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (58a) için 56.06, (58b) için 42.16, (58c) için 47.78, (58d) için 41.56 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (58a) için 0.00, (58b) için 0.27, (58c) için 0.00 ve (58d) için 0.73 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 41.72 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

4.2.4. PM3 yarı deneysel yöntemine göre moleküllerin protonlanmış hallerinin enerji hesaplamaları

$B_{(aq)} + H_3O_{(aq)}^+ \leftrightarrow BH_{(aq)}^+ + H_2O_{(aq)}$ dengesine göre bileşiklerin asitlik sabitlerinin hesaplanabilmesi için dengedeki tüm bileşenlerin ΔG (kcal/mol) değerlerinin hesaplanması gerekmektedir. Bu amaçla önceki bölümlerde yarı deneysel AM1 ve PM3 yöntemleriyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de bileşiklerin tüm formlarının temel halleri (B) için hesaplamalar yapılmıştır. Bu bölümde ise bu bileşiklerin her bir formuna ait protonlanmış halleri yani konjuge asitleri için toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplanmıştır.

37 bileşiğinin her iki formunun (37a ve 37b) protonlanmış halleri yani konjuge asitleri, 48 bileşiğidir. PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de bu bileşiğin hesaplanan ΔG (kcal/mol) değeri 112.98 (48) olarak bulunmuştur.

38 bileşiğinin dört farklı tautomeri vardır ve bunların hepsinin konjuge asiti 49 bileşiğidir. Bu bileşiğin PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değeri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında 102.41 (49) değeri elde edilmiştir.

39 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 39a, 39b, 39c, 39d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 50 bileşiğinin sırasıyla 50a, 50b, 50c, 50d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (50a) için 63.07, (50b) için 60.41, (50c) için 60.27, (50d) için 60.41 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (50a) için 0.00, (50b) için 0.31, (50c) için 0.39 ve (50d) için 0.30 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 60.35 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

51 bileşiği 40 bileşiğinin protonlanmış hali yani konjuge asitidir. 51 bileşiği için iki farklı konformer vardır. Bunlar 51a, 51b olarak adlandırılmıştır. 51a ve 51b sırasıyla 40a ve 40b konformerlerinin protonlanmış halleridir. Bu protonlanmış haldeki konformerlerin herbirinin iki tautomeri vardır. Bunlar da 51a1, 51a2, 51b1, 51b2 olarak adlandırılmıştır. Böylece 51a1-51a2, 51b1-51b2 tautomer çiftleri oluşturulmuştur. Bu çiftler de toplam enerji değerleri daha önce hesaplanmış olan sırasıyla 40a1-40a2, 40b1-40b2 tautomer çiftlerinin protonlanmış halleri, yani konjuge asitleridir. Burada öncelikle protonlanmış haldeki her bir tautomerin ΔG değeri hesaplanarak (51a1) için 94.31, (51a2) için 88.98, (51b1) için 75.69, (51b2) için 88.80 değerleri bulunmuştur. Ardından herbir tautomer çiftindeki tautomerlerin kendi aralarındaki mol kesirleri hesaplanarak 0.00 (51a1), 1.00 (51a2), 1.00 (51b1), 0.00 (51b2) değerleri bulunmuştur. Bu aşamadan sonra, herbir tautomer çifti için $\Delta G(ao) = [N_1 \cdot \Delta G_1 + N_2 \cdot \Delta G_2 + \dots]$ genel formülü kullanılarak tautomerlerin ağırlıkça ortalama ΔG değerleri hesaplanmış ve sırasıyla 51a1-51a2 çifti için 88.98, 51b1-51b2 çifti için 75.69 değerleri bulunmuştur. Böylece dört tautomer iki konformere indirgenmiştir. Tautomer çiftleri için bulunan $\Delta G(ao)$ değerleri 51a, 51b konformerlerinin ΔG değerlerini oluşturmuştur (bkz. Çizelge 4). Bundan sonra iki konformerin tek bir moleküle indirgenmesi için aynen yukarıda tautomerler için yapıldığı gibi konformerlerin mol kesirleri ikili bir sistem için hesaplanmış ve (51a) için 0.00, (51b) için 1.00 değerleri bulunmuştur. Molekülün toplam ΔG değeri $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde, konformerlerin ΔG değerleri ve mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmıştır. Böylece 51 molekülü için toplam dört tautomer, iki konformere indirgenmiş bu iki konformer de tek bir moleküle indirgenerek 75.69 kcal/mol toplam enerji değeri bulunmuştur.

41 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 41a, 41b, 41c, 41d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 52 bileşiğinin sırasıyla 52a, 52b, 52c, 52d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 $^{\circ}\text{C}$ 'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (52a) için 23.25, (52b) için 22.68, (52c) için

22.17, (52d) için 22.78 değerleri elde edilmiştir. Ardından her bir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (52a) için 0.08, (52b) için 0.22, (52c) için 0.52 ve (52d) için 0.18 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 22.48 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

42 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 42a, 42b, 42c, 42d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 53 bileşiğinin sırasıyla 53a, 53b, 53c, 53d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (53a) için 19.55, (53b) için 19.61, (53c) için 19.02, (53d) için 19.22 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (53a) için 0.16, (53b) için 0.15, (53c) için 0.40 ve (53d) için 0.29 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 19.25 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

43 bileşiğinin sırasıyla dört farklı konformeri vardır. Bunlar sırasıyla 42a, 43b, 43c, 43d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 54 bileşiğinin sırasıyla 54a, 54b, 54c, 54d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (54a) için 94.51, (54b) için 92.16, (54c) için 92.82, (54d) için 92.29 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dörtlü bir sistem için hesaplandığında (54a) için 0.01, (54b) için 0.47, (54c) için 0.15 ve (54d) için 0.37 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel

formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 92.38 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

55 bileşiği 44 bileşiğinin konjuge asitidir ve herhangi başka bir formu olmadığı için sadece bir formun toplam enerji değeri ΔG (kcal/mol), PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de hesaplanarak 114.22 değeri elde edilmiştir. Bir başka formu olmadığı için mol kesri de 1.00'dir.

56 bileşiği 45 bileşiğinin protonlanmış hali, yani konjuge asitidir. Bu bileşiğin de aynı yukarıda 55 bileşiğinde olduğu gibi herhangi bir tautomeri veya konformerini olmadığı için tek bir form için toplam enerji değeri ΔG (kcal/mol), PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de hesaplanmıştır. Bu hesaplama sonucunda 102.98 (56) değeri elde edilmiştir. Bileşiğin mol kesri de ortamda herhangi bir başka form olmadığı için 1.00'dir.

46 bileşiğinin sırasıyla iki farklı konformerini vardır. Bunlar daha önce sırasıyla 46a ve 46b, olarak tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 57 bileşiğinin sırasıyla 57a ve 57b olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu konformerlerin PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (57a) için 78.85 ve (57b) için 78.69 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi ikili bir sistem için hesaplandığında (57a) için 0.43 ve (57b) için 0.57 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 78.75 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

47 bileşiğinin dört farklı konformerini vardır. Bunlar sırasıyla 47a, 47b, 47c, 47d olarak daha önce tanımlanmıştır. Bu konformerler protonlandıklarında, oluşan konjuge asitleri, 58 bileşiğinin sırasıyla 58a, 58b, 58c, 58d olarak isimlendirilmiş konformerlerini oluşturmuştur. Bu formların PM3 yarı deneysel yöntemiyle sulu ortamda ($\epsilon=78.4$), 25 °C'de toplam enerji değerleri ΔG (kcal/mol) hesaplandığında sırasıyla, (58a) için 33.17, (58b) için 26.76, (58c) için 26.06, (58d) için 26.70 değerleri elde edilmiştir. Ardından herbir konformer için mol kesirleri daha önce bölüm 1.2.4.3'de gösterildiği gibi dördü bir sistem için

hesaplandığında (58a) için 0.00, (58b) için 0.19, (58c) için 0.61 ve (58d) için 0.21 değerleri elde edilmiştir. Bu mol kesirleri ve her bir konformerin yukarıda hesaplanan ΔG (kcal/mol) değerleri, $\Delta G = [N_a \cdot \Delta G_a + N_b \cdot \Delta G_b + \dots]$ genel formülünde yerine koyularak molekülün toplam enerji değeri hesaplanmış ve 41.72 (kcal/mol) olarak bulunmuştur.

4.2.5. AM1 yarı deneysel yöntemine göre pKa hesaplamaları

Bu çalışmada incelenen bileşiklerin asitlik sabitleri (pKa) sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) önce deneysel olarak UV spektroskopik yöntemle, ardından yarı deneysel yöntemlerden AM1 ve PM3 yöntemleri kullanılarak, bölüm 3.1'de verildiği gibi hesaplanmıştır. Bu amaçla her bir molekülün tüm formlarının temel ve protonlanmış haldeki ΔG değerleri bir önceki bölümde yorumlandığı gibi hesaplanmıştır.

$B_{(aq)} + H_3O_{(aq)}^+ \rightleftharpoons BH_{(aq)}^+ + H_2O_{(aq)}$ dengesine göre, bileşiklerin konjuge asidinin sulu ortamdaki proton vermesi göz önüne alınmıştır.

Bu denge ile ilgili toplam serbest enerji değeri, $\delta\Delta G$ (kcal/mol), $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülünden faydalanılarak hesaplanmıştır. Ardından asitlik sabiti, $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde bulunan bu $\delta\Delta G$ değerleri yerine koyularak konjuge asitin asitlik sabiti yarı deneysel olarak saptanmıştır (bkz. Çizelge 5, Çizelge 6).

Çalışmanın son aşamasında, yarı deneysel AM1 ve PM3 yöntemleri ile elde edilen bu asitlik sabitleri ve deneysel yöntemle saptanan asitlik sabitlerinin karşılaştırması yapılmış ve bunun sonucunda da korelasyon grafikleri elde edilmiştir.

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) 37a ve 37b formlarında olacağı daha önceki bölümde tartışılan 37 bileşiği sulu ortamda protonlandığında 48 bileşiğini oluşturmuştur. Bu nedenle 37 bileşiğinin asitlik sabiti (pKa) hesaplanırken öncelikle hem 37a'nın hem de 37b'nin protonlanarak 48 bileşiğine dönüşmeleri ile ilgili dengelerin $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri hesaplanmış, bunun sonucunda, $37a \rightleftharpoons 48$ dengesi için 12.15 ve $37b \rightleftharpoons 48$ dengesi

için 14.21 değeri bulunmuştur. Bu $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri kullanılarak her iki denge için pKa , $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda sırasıyla $37a \rightleftharpoons 48$ dengesi için 8.92 ve $37b \rightleftharpoons 48$ dengesi için 10.42 değerleri elde edilmiştir. Daha sonra temel haldeki $37a$ ve $37b$ formlarının mol kesirleri ile yukarıda bulunan pKa değerleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak ağırlıkça ortalama pKa değerleri hesaplanmıştır. Bu değer artık 37 bileşiğinin bir bütün olarak her bir formunun katkısı sonucu, protonlandığında 48 molekülüne dönüşmesi ile ilgili dengede konjuge asitin asitlik sabitidir ve 8.96 olarak hesaplanmıştır. Bu değer aynı zamanda 37 bileşiğinin toplam pKa değeridir.

38 bileşiği için daha önceki bölümde tartışıldığı gibi dört farklı konformer vardır ve bu bölümde tartışılacağı gibi, bunların hepsi protonlandıklarında 49 bileşiğine dönüşmüştür. Dolayısıyla 38 bileşiği için pKa hesaplanırken dört farklı denge incelenmiştir. Bunlar; $38a \rightleftharpoons 49$ dengesi, $38b \rightleftharpoons 49$ dengesi, $38c \rightleftharpoons 49$ dengesi ve $38d \rightleftharpoons 49$ dengesidir. Yine yukarıda yapıldığı gibi her bir denge için $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri sulu ortamda AM1 yarı deneysel yöntemle 25 °C hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $38a \rightleftharpoons 49$ dengesi için 11.14, $38b \rightleftharpoons 49$ dengesi için 13.33, $38c \rightleftharpoons 49$ dengesi için 39.19 ve $38d \rightleftharpoons 49$ dengesi için 15.02 değerleri elde edilmiştir. Daha sonra her bir denge için konjuge asitin asitlik sabiti $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde $\delta\Delta G$ değerleri yerine koyularak hesaplanmıştır (bkz. Çizelge 5). Buna göre $38d \rightleftharpoons 49$ dengesi için 8.17, $38b \rightleftharpoons 49$ dengesi için 9.80, $38c \rightleftharpoons 49$ dengesi için 28.61 ve $38d \rightleftharpoons 49$ dengesi için 11.02 değerleri elde edilmiştir. Buradan elde edilen, dört farklı dengeye ait konjuge bazın asitlik sabitleri (pKa_{BH^+}) ve $38a$, $38b$, $38c$, $38d$ formlarına ait mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak ağırlıkça ortalama pKa değeri 8.22 olarak bulunmuştur. Bu değer aynı zamanda 38 molekülünün toplam pKa değeridir.

39 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 39a, 39b, 39c ve 39d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 50 bileşiğinin 50a, 50b, 50c ve 50d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 39 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $39a \rightleftharpoons 50a$, $39b \rightleftharpoons 50b$, $39c \rightleftharpoons 50c$ ve $39d \rightleftharpoons 50d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de $\Delta G_{BH^+}^0 = \left(\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0 \right) - \left(\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0 \right)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $39a \rightleftharpoons 50a$ dengesi için 4.23, $39b \rightleftharpoons 50b$ dengesi için 9.25, $39c \rightleftharpoons 50c$ dengesi için 9.50 ve $39d \rightleftharpoons 50d$ dengesi için 8.25 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 5). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asitin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $39a \rightleftharpoons 50a$ dengesi için 3.01, $39b \rightleftharpoons 50b$ dengesi için 6.79, $39c \rightleftharpoons 50c$ dengesi için 6.96, $39d \rightleftharpoons 50d$ dengesi için 6.05 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları 39a, 39b, 39c ve 39d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $39a \rightleftharpoons 50a$ dengesi için 2.17, $39b \rightleftharpoons 50b$ dengesi için 0.27, $39c \rightleftharpoons 50c$ dengesi için 0.00 ve $39d \rightleftharpoons 50d$ dengesi için 1.45 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 50a, 50b, 50c, 50d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyularak toplam pKa değeri 0.84 olarak hesaplanmıştır.

40 bileşiği için iki farklı konformer vardır. Bunlar daha önceki bölümde 40a ve 40b olarak isimlendirilmiş ve her biri için temel haldeki ΔG değerleri bulunmuştur. Bu aşamada 40a ve 40b formlarının protonlanmaları sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de incelenmiştir. Bu şartlarda 40a ve 40b

protonlandıklarında 51 bileşiğinin sırasıyla 51a ve 51b formlarını oluşturmuştur. Böylece $40a \rightleftharpoons 51a$ ve $40b \rightleftharpoons 51b$ protonlanma dengeleri yazılmıştır.

Daha sonra bu dengelere ilişkin $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $40a \rightleftharpoons 51a$ dengesi için -16.90 ve $40b \rightleftharpoons 51b$ dengesi için 0.90 bulunmuştur. Ardından bu dengeler için pKa değerini hesaplamak için yukarıda bulunan $\delta\Delta G$ değerleri $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyulmuş ve sırasıyla $40a \rightleftharpoons 51a$ protonlanma dengesi için -12.40, $40b \rightleftharpoons 51b$ protonlanma dengesi için 0.66 değerleri elde edilmiştir. Elde edilen bu pKa değerleri, konjuge aside ait ağırlıkça ortalama pKa değerini bulmak amacıyla, $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde 40a ve 40b formlarının temel haldeki mol kesirleri ile birlikte yerine koyulmuştur. Bu hesaplamalar sonucunda $40a \rightleftharpoons 51a$ dengesi için -12.40 ve $40b \rightleftharpoons 51b$ dengesi için 0.00 değerleri bulunmuştur.

Son olarak toplam pKa, $pKa_{(BH^+)(toplamlam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde 51a ve 51b formlarının mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmış ve -4.34 değeri elde edilmiştir.

41 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 41a, 41b, 41c ve 41d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 52 bileşiğinin 52a, 52b, 52c ve 52d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 41 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $41a \rightleftharpoons 52a$, $41b \rightleftharpoons 52b$, $41c \rightleftharpoons 52c$ ve $41d \rightleftharpoons 52d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $41a \rightleftharpoons 52a$ dengesi için -3.13, $41b \rightleftharpoons 52b$ dengesi için -0.25, $41c \rightleftharpoons 52c$ dengesi için 3.47 ve $41d \rightleftharpoons 52d$ dengesi için -2.11 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 5). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için

konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $41a \rightleftharpoons 52a$ dengesi için -2.30, $41b \rightleftharpoons 52b$ dengesi için -0.18, $41c \rightleftharpoons 52c$ dengesi için 2.55, $41d \rightleftharpoons 52d$ dengesi için -1.54 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları 41a, 41b, 41c ve 41d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $41a \rightleftharpoons 52a$ dengesi için 0.00, $41b \rightleftharpoons 52b$ dengesi için -0.04, $41c \rightleftharpoons 52c$ dengesi için 0.00 ve $41d \rightleftharpoons 52d$ dengesi için -1.16 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asitine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 52a, 52b, 52c, 52d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplama)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyularak toplam pKa değeri -0.18 olarak hesaplanmıştır.

42 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 42a, 42b, 42c ve 42d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 53 bileşiğinin 53a, 53b, 53c ve 53d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 42 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $42a \rightleftharpoons 53a$, $42b \rightleftharpoons 53b$, $42c \rightleftharpoons 53c$ ve $42d \rightleftharpoons 53d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de $\Delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $42a \rightleftharpoons 53a$ dengesi için 0.53, $42b \rightleftharpoons 53b$ dengesi için 0.08, $42c \rightleftharpoons 53c$ dengesi için -3.50 ve $42d \rightleftharpoons 53d$ dengesi için -2.25 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 5). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \Delta\Delta G_{(BH^+)} / 2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $42a \rightleftharpoons 53a$ dengesi için 0.39, $42b \rightleftharpoons 53b$ dengesi için 0.06, $42c \rightleftharpoons 53c$ dengesi için -2.57, $42d \rightleftharpoons 53d$ dengesi için -1.65 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları 42a, 42b, 42c ve 42d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge

asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $42a \rightleftharpoons 53a$ dengesi için 0.007, $42b \rightleftharpoons 53b$ dengesi için 0.004, $42c \rightleftharpoons 53c$ dengesi için -0.13 ve $42d \rightleftharpoons 53d$ dengesi için -1.487 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 53a, 53b, 53c, 53d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyularak toplam pKa değeri -0.32 olarak hesaplanmıştır.

43 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 43a, 43b, 43c ve 43d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 54 bileşiğinin 54a, 54b, 54c ve 54d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 43 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $43a \rightleftharpoons 54a$, $43b \rightleftharpoons 54b$, $43c \rightleftharpoons 54c$ ve $43d \rightleftharpoons 54d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $43a \rightleftharpoons 54a$ dengesi için 1.74, $43b \rightleftharpoons 54b$ dengesi için 10.74, $43c \rightleftharpoons 54c$ dengesi için 14.41 ve $43d \rightleftharpoons 54d$ dengesi için 9.96 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 5). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $43a \rightleftharpoons 54a$ dengesi için 1.27, $43b \rightleftharpoons 54b$ dengesi için 7.88, $43c \rightleftharpoons 54c$ dengesi için 10.57, $43d \rightleftharpoons 54d$ dengesi için 7.31 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları 43a, 43b, 43c ve 43d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $43a \rightleftharpoons 54a$ dengesi için 0.01, $43b \rightleftharpoons 54b$ dengesi için 0.31, $43c \rightleftharpoons 54c$ dengesi için 0.00 ve $43d \rightleftharpoons 54d$ dengesi için 6.94 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 54a, 54b, 54c, 54d protonlanmış

formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)_{(toplama)}} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyularak toplam pKa değeri 5.39 olarak hesaplanmıştır.

44 bileşiği için herhangi bir tautomer ve konformer yoktur. Bu nedenle bu bileşik için sadece tek bir formun protonlanması sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de incelenmiştir. Bu şartlar altında 44 molekülünü protonlandığında 55 molekülünü oluşturmuştur. $44 \rightleftharpoons 55$ protonlanma dengesine ilişkin toplam enerji değeri $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmış ve 19.50 (kcal/mol) değeri bulunmuştur. Daha sonra konjuge asitin asitlik sabiti hesaplanırken, yukarıda bulunan $\delta\Delta G$ değeri, $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak 14.31 değeri elde edilmiştir. Bu değer ortamda başka bir form dolayısıyla başka bir protonlanma dengesi olmadığı için 44 bileşiğinin hem ağırlıkça ortalama pKa değeri hem de toplam pKa değeri olmuştur (bkz. Çizelge 5).

Aynen yukarıda 44 molekülünde olduğu gibi 45 molekülü için de tek bir form olduğu için sadece $45 \rightleftharpoons 56$ protonlanma dengesi sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de incelenmiştir. Bu şartlar altında 45 molekülünü protonlandığında 55 molekülünü oluşturmuştur. $44 \rightleftharpoons 56$ protonlanma dengesine ilişkin toplam enerji değeri $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmış ve 20.07 (kcal/mol) değeri bulunmuştur. Daha sonra konjuge asitin asitlik sabiti hesaplanırken, yukarıda bulunan $\delta\Delta G$ değeri, $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak 14.72 değeri elde edilmiştir. Bu değer ortamda başka bir form dolayısıyla başka bir protonlanma dengesi olmadığı için 45 bileşiğinin hem ağırlıkça ortalama pKa değeri hem de toplam pKa değeri olmuştur (bkz. Çizelge 5).

47 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 43a, 43b, 43c ve 43d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 58 bileşiğinin 58a, 58b, 58c ve 58d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 47 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $47a \rightleftharpoons 58a$, $47b \rightleftharpoons 58b$, $47c \rightleftharpoons 58c$ ve $47d \rightleftharpoons 58d$ dengelerinin her biri için toplam

enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) AM1 yöntemiyle 25 °C'de $\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $47a \rightleftharpoons 58a$ dengesi için -12.47, $47b \rightleftharpoons 58b$ dengesi için -0.01, $47c \rightleftharpoons 58c$ dengesi için -3.82 ve $47d \rightleftharpoons 58d$ dengesi için -0.08 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 5). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $47a \rightleftharpoons 58a$ dengesi için -9.22, $47b \rightleftharpoons 58b$ dengesi için -0.008, $47c \rightleftharpoons 58c$ dengesi için -2.80, $47d \rightleftharpoons 58d$ dengesi için -0.06 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları 47a, 47b, 47c ve 47d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $47a \rightleftharpoons 58a$ dengesi için -0.18, $47b \rightleftharpoons 58b$ dengesi için -0.002, $47c \rightleftharpoons 58c$ dengesi için -0.03 ve $47d \rightleftharpoons 58d$ dengesi için -0.04 değerleri elde edilmiştir.

Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 58a, 58b, 58c, 58d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplamlam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyularak toplam pKa değeri -0.03 olarak hesaplanmıştır.

4.2.6. PM3 yarı deneysel yöntemine göre pKa hesaplamaları

Yukarıda AM1 yöntemi için yapılan hesaplamalar PM3 yöntemine uygulandığında asitlik sabiti için aşağıdaki değerler elde edilmiştir.

Yarı deneysel PM3 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) 37a ve 37b formlarında olacağı daha önceki bölümde tartışılan 37 bileşiği sulu ortamda protonlandığında 48 bileşiğini oluşturmuştur. Bu nedenle 37 bileşiğinin asitlik sabiti (pKa) hesaplanırken öncelikle hem 37a'nın hem de 37b'nin protonlanarak 48 bileşiğine dönüşmeleri ile ilgili dengelerin ΔG (kcal/mol) değerleri

hesaplanmış, bunun sonucunda, $37a \rightleftharpoons 48$ dengesi için 20.54 ve $37b \rightleftharpoons 48$ dengesi için 23.90 değeri bulunmuştur. Bu $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri kullanılarak her iki denge için pKa , $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda sırasıyla $37a \rightleftharpoons 48$ dengesi için 15.10 ve $37b \rightleftharpoons 48$ dengesi için 17.57 değerleri elde edilmiştir. Daha sonra temel haldeki $37a$ ve $37b$ formlarının mol kesirleri ile yukarıda bulunan pKa değerleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak ağırlıkça ortalama pKa değerleri hesaplanmıştır. Bu değer artık 37 bileşiğinin bir bütün olarak her bir formunun katkısı sonucu, protonlandığında 48 molekülüne dönüşmesi ile ilgili dengede konjuge asitin asitlik sabitidir ve 15.10 olarak hesaplanmıştır. Bu değer aynı zamanda 37 bileşiğinin toplam pKa değeridir.

38 bileşiği için daha önceki bölümde tartışıldığı gibi dört farklı konformer vardır ve bu bölümde tartışılacağı gibi, bunların hepsi protonlandıklarında 49 bileşiğine dönüşmüştür. Dolayısıyla 38 bileşiği için pKa hesaplanırken dört farklı denge incelenmiştir. Bunlar; $38a \rightleftharpoons 49$ dengesi, $38b \rightleftharpoons 49$ dengesi, $38c \rightleftharpoons 49$ dengesi ve $38d \rightleftharpoons 49$ dengesidir. Yine yukarıda yapıldığı gibi her bir denge için $\Delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri sulu ortamda PM3 yarı deneysel yöntemiyle $25^\circ C$ hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $38a \rightleftharpoons 49$ dengesi için 19.30, $38b \rightleftharpoons 49$ dengesi için 22.22, $38c \rightleftharpoons 49$ dengesi için 45.11 ve $38d \rightleftharpoons 49$ dengesi için 28.50 değerleri elde edilmiştir. Daha sonra her bir denge için konjuge asitin asitlik sabiti, $pKa_{BH^+} = \Delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde $\Delta\Delta G$ değerleri yerine koyularak hesaplanmıştır (bkz. Çizelge 6). Buna göre $38a \rightleftharpoons 49$ dengesi için 14.20, $38b \rightleftharpoons 49$ dengesi için 16.33, $38c \rightleftharpoons 49$ dengesi için 33.07 ve $38d \rightleftharpoons 49$ dengesi için 20.96 değerleri elde edilmiştir. Buradan elde edilen, dört farklı dengeye ait konjuge bazın asitlik sabitleri (pKa_{BH^+}) ve $38a$, $38b$, $38c$, $38d$ formlarına ait mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak ağırlıkça ortalama pKa değeri 14.22 olarak bulunmuştur. Bu değer aynı zamanda 38 molekülünün toplam pKa değeridir.

39 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 39a, 39b, 39c ve 39d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 50 bileşiğinin 50a, 50b, 50c ve 50d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 39 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $39a \rightleftharpoons 50a$, $39b \rightleftharpoons 50b$, $39c \rightleftharpoons 50c$ ve $39d \rightleftharpoons 50d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = \left(\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0\right) - \left(\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0\right)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $39a \rightleftharpoons 50a$ dengesi için 14.37, $39b \rightleftharpoons 50b$ dengesi için 19.12, $39c \rightleftharpoons 50c$ dengesi için 17.13 ve $39d \rightleftharpoons 50d$ dengesi için 17.14 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 6). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asitinin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $39a \rightleftharpoons 50a$ dengesi için 10.57, $39b \rightleftharpoons 50b$ dengesi için 14.06, $39c \rightleftharpoons 50c$ dengesi için 12.59, $39d \rightleftharpoons 50d$ dengesi için 12.60 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları olan 39a, 39b, 39c ve 39d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $39a \rightleftharpoons 50a$ dengesi için 3.59, $39b \rightleftharpoons 50b$ dengesi için 0.14, $39c \rightleftharpoons 50c$ dengesi için 4.66 ve $39d \rightleftharpoons 50d$ dengesi için 3.53 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 50a, 50b, 50c, 50d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplamlam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyularak toplam pKa değeri 2.92 olarak hesaplanmıştır.

40 bileşiği için iki farklı konformer vardır. Bunlar daha önceki bölümde 40a ve 40b olarak isimlendirilmiş ve her biri için temel haldeki ΔG değerleri bulunmuştur. Bu aşamada 40a ve 40b formlarının protonlanmaları sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de incelenmiştir. Bu şartlarda 40a ve 40b

protonlandıklarında 51 bileşiğinin sırasıyla 51a ve 51b formlarını oluşturmuştur. Böylece $40a \rightleftharpoons 51a$ ve $40b \rightleftharpoons 51b$ protonlanma dengeleri yazılmıştır.

Daha sonra bu dengele ilgili $\delta\Delta G$ (kcal/mol) değerleri $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $40a \rightleftharpoons 51a$ dengesi için 0.61 ve $40b \rightleftharpoons 51b$ dengesi için 13.45 değeri bulunmuştur. Ardından bu denge için pKa değerini hesaplamak amacıyla yukarıda bulunan $\delta\Delta G$ değerleri $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyulmuş ve sırasıyla $40a \rightleftharpoons 51a$ protonlanma dengesi için 0.45, $40b \rightleftharpoons 51b$ protonlanma dengesi için 9.89 değerleri elde edilmiştir. Elde edilen bu pKa değerleri, konjuge asite ait ağırlıkça ortalama pKa değerini bulmak amacıyla, $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde 40a ve 40b formlarının temel haldeki mol kesirleri ile birlikte yerine koyulmuştur. Bu hesaplamalar sonucunda $40a \rightleftharpoons 51a$ dengesi için 0.14 ve $40b \rightleftharpoons 51b$ dengesi için 6.73 değerleri bulunmuştur.

Son olarak toplam pKa, $pKa_{(BH^+)_{(toplaml)}} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde 51a ve 51b formlarının mol kesirleri yerine koyularak hesaplanmış ve 6.73 değeri elde edilmiştir.

41 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 41a, 41b, 41c ve 41d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 52 bileşiğinin 52a, 52b, 52c ve 52d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 41 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $41a \rightleftharpoons 52a$, $41b \rightleftharpoons 52b$, $41c \rightleftharpoons 52c$ ve $41d \rightleftharpoons 52d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $41a \rightleftharpoons 52a$ dengesi için 10.43, $41b \rightleftharpoons 52b$ dengesi için 17.07, $41c \rightleftharpoons 52c$ dengesi için 20.21 ve $41d \rightleftharpoons 52d$ dengesi için 11.69 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 6). Bu değerler

$pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $41a_{\rightleftharpoons}52a$ dengesi için 7.66, $41b_{\rightleftharpoons}52b$ dengesi için 12.55, $41c_{\rightleftharpoons}52c$ dengesi için 14.86, $41d_{\rightleftharpoons}52d$ dengesi için 8.59 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları 41a, 41b, 41c ve 41d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $41a_{\rightleftharpoons}52a$ dengesi için 6.05, $41b_{\rightleftharpoons}52b$ dengesi için 0.00, $41c_{\rightleftharpoons}52c$ dengesi için 0.00 ve $41d_{\rightleftharpoons}52d$ dengesi için 1.80 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asitine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 52a, 52b, 52c, 52d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplamlam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyulmuş ve toplam pKa değeri 0.80 olarak hesaplanmıştır.

42 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 42a, 42b, 42c ve 42d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 53 bileşiğinin 53a, 53b, 53c ve 53d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 42 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $42a_{\rightleftharpoons}53a$, $42b_{\rightleftharpoons}53b$, $42c_{\rightleftharpoons}53c$ ve $42d_{\rightleftharpoons}53d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $42a_{\rightleftharpoons}53a$ dengesi için 11.72, $42b_{\rightleftharpoons}53b$ dengesi için 11.18, $42c_{\rightleftharpoons}53c$ dengesi için 10.01 ve $42d_{\rightleftharpoons}53d$ dengesi için 11.46 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 6). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $42a_{\rightleftharpoons}53a$ dengesi için 8.62, $42b_{\rightleftharpoons}53b$ dengesi için 8.22, $42c_{\rightleftharpoons}53c$ dengesi için 7.36, $42d_{\rightleftharpoons}53d$ dengesi için 8.43 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları olan 42a, 42b, 42c ve 42d'nin mol kesirleri

$pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $42a \rightleftharpoons 53a$ dengesi için 0.26, $42b \rightleftharpoons 53b$ dengesi için 0.33, $42c \rightleftharpoons 53c$ dengesi için 6.48 ve $42d \rightleftharpoons 53d$ dengesi için 0.42 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 53a, 53b, 53c, 53d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplamlam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyulmuş ve toplam pKa değeri 2.80 olarak hesaplanmıştır.

43 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 43a, 43b, 43c ve 43d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 54 bileşiğinin 54a, 54b, 54c ve 54d formlarına dönüşmüştür.

Bu durumda 43 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $43a \rightleftharpoons 54a$, $43b \rightleftharpoons 54b$, $43c \rightleftharpoons 54c$ ve $43d \rightleftharpoons 54d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon=78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de $\Delta\Delta G_{BH^+}^0 = \left(\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0 \right) - \left(\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0 \right)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $43a \rightleftharpoons 54a$ dengesi için 13.67, $43b \rightleftharpoons 54b$ dengesi için 14.96, $43c \rightleftharpoons 54c$ dengesi için 12.12 ve $43d \rightleftharpoons 54d$ dengesi için 11.98 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 6). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \Delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $43a \rightleftharpoons 54a$ dengesi için 10.05, $43b \rightleftharpoons 54b$ dengesi için 11.00, $43c \rightleftharpoons 54c$ dengesi için 8.91, $43d \rightleftharpoons 54d$ dengesi için 8.81 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları olan 43a, 43b, 43c ve 43d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $43a \rightleftharpoons 54a$ dengesi için 0.00, $43b \rightleftharpoons 54b$ dengesi için 0.11, $43c \rightleftharpoons 54c$ dengesi için 2.14 ve $43d \rightleftharpoons 54d$ dengesi için 6.60 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için

yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 54a, 54b, 54c, 54d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplama)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyulmuş ve toplam pKa değeri 2.81 olarak hesaplanmıştır.

44 bileşiği için herhangi bir tautomer ve konformer yoktur. Bu nedenle bu bileşik için sadece tek bir formun protonlanması sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de incelenmiştir. Bu şartlar altında 44 molekülü protonlandığında 55 molekülünü oluşturmuştur. $44 \rightleftharpoons 55$ protonlanma dengesine ilişkin toplam enerji değeri $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmış ve 17.95 (kcal/mol) değeri bulunmuştur. Daha sonra konjuge asitin asitlik sabiti hesaplanırken, yukarıda bulunan $\delta\Delta G$ değeri, $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak 13.20 değeri elde edilmiştir. Bu değer ortamda başka bir form dolayısıyla başka bir protonlanma dengesi olmadığı için 44 bileşiğinin hem ağırlıkça ortalama pKa değeri hem de toplam pKa değeri olmuştur (bkz. Çizelge 6).

Aynen yukarıda 44 molekülünde olduğu gibi 45 molekülü için de tek bir form olduğu için sadece $45 \rightleftharpoons 56$ protonlanma dengesi sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de incelenmiştir. Bu şartlar altında 45 molekülü protonlandığında 56 molekülünü oluşturmuştur. $45 \rightleftharpoons 56$ protonlanma dengesine ilişkin toplam enerji değeri $\delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmış ve 18.33 (kcal/mol) değeri bulunmuştur. Daha sonra konjuge asitin asitlik sabiti hesaplanırken, yukarıda bulunan $\delta\Delta G$ değeri, $pKa_{BH^+} = \delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak 13.48 değeri elde edilmiştir. Bu değer ortamda başka bir form dolayısıyla başka bir protonlanma dengesi olmadığı için 45 bileşiğinin hem ağırlıkça ortalama pKa değeri hem de toplam pKa değeri olmuştur (bkz. Çizelge 6).

47 molekülünün temel halde dört konformeri vardır. Bunlar 43a, 43b, 43c ve 43d olarak adlandırılmıştır. Bu formların her biri protonlandıklarında sırasıyla 58 bileşiğinin 58a, 58b, 58c ve 58d formlarına dönüşmüştür.

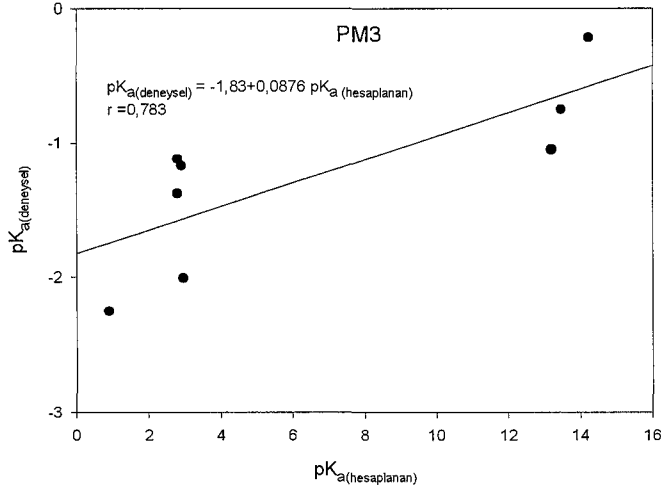
Bu durumda 47 bileşiğinin konjuge asitinin asitlik sabitini hesaplamak için $47a \rightleftharpoons 58a$, $47b \rightleftharpoons 58b$, $47c \rightleftharpoons 58c$ ve $47d \rightleftharpoons 58d$ dengelerinin her biri için toplam enerji değeri sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) PM3 yöntemiyle 25 °C'de $\Delta\Delta G_{BH^+}^0 = (\Delta G_B^0 + \Delta G_{H_3O^+}^0) - (\Delta G_{BH^+}^0 + \Delta G_{H_2O}^0)$ genel formülüne göre hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda $47a \rightleftharpoons 58a$ dengesi için -0.34, $47b \rightleftharpoons 58b$ dengesi için 8.60, $47c \rightleftharpoons 58c$ dengesi için 7.34 ve $47d \rightleftharpoons 58d$ dengesi için 8.60 değerleri bulunmuştur (bkz. Çizelge 6). Bu değerler $pKa_{BH^+} = \Delta\Delta G_{(BH^+)}/2,303RT$ genel formülünde yerine koyularak her denge için konjuge asidin asitlik sabiti hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $47a \rightleftharpoons 58a$ dengesi için -0.25, $47b \rightleftharpoons 58b$ dengesi için 6.32, $47c \rightleftharpoons 58c$ dengesi için 5.40, $47d \rightleftharpoons 58d$ dengesi için 6.32 değerleri elde edilmiştir. Bu pKa değerleri ve molekülün temel haldeki formları olan 47a, 47b, 47c ve 47d'nin mol kesirleri $pKa_{(A.O)} = N_1 \cdot pKa_1 + N_2 \cdot pKa_2 + \dots$ genel formülünde yerine koyularak konjuge asitlerin ağırlıkça ortalama asitlik sabitleri hesaplanmış ve bu hesaplamalar sonucunda $47a \rightleftharpoons 58a$ dengesi için -0.17, $47b \rightleftharpoons 58b$ dengesi için 0.06, $47c \rightleftharpoons 58c$ dengesi için 1.46 ve $47d \rightleftharpoons 58d$ dengesi için -0.06 değerleri elde edilmiştir.

Bileşiğin konjuge asidine ait toplam pKa değeri hesaplanırken her bir denge için yukarıda bulunan $pKa_{(A.O)}$ değerleri ve 58a, 58b, 58c, 58d protonlanmış formlarının mol kesirleri $pKa_{(BH^+)(toplamlam)} = N_{1a} \cdot pKa_{1a} + N_{1b} \cdot pKa_{1b} + \dots$ genel formülünde yerine koyulmuş ve toplam pKa değeri 0.91 olarak hesaplanmıştır.

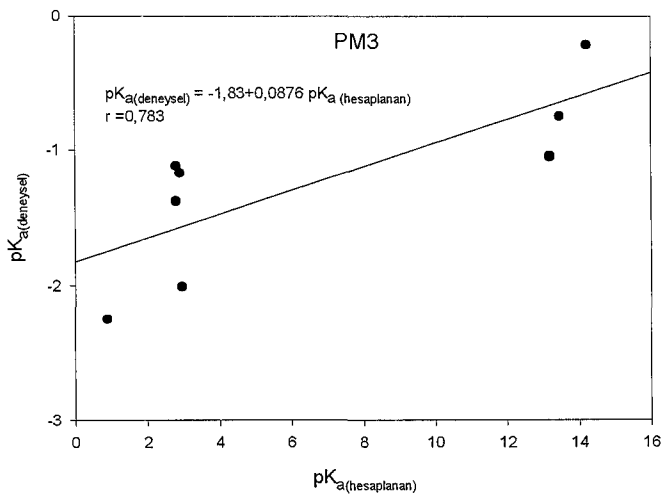
4.3. Deneysel Sonuçlar ile Yarı Deneysel Bilgisayar Hesaplama Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmanın bu bölümünde, daha önceki bölümlerde incelenen bileşiklerin konjuge asitlerinin, UV spektroskopik yöntemle sulu ortamda 25 °C'de deneysel olarak hesaplanmış pKa değerleri ile AM1 ve PM3 yarı deneysel bilgisayar hesaplama yöntemleriyle sulu ortamda ($\epsilon = 78.4$) 25 °C'de elde edilmiş pKa değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Bu amaçla, AM1 ve PM3 yarı deneysel yöntemleriyle elde edilen toplam pKa değerleri ayrı ayrı, deneysel pKa

değerlerine karşı grafiğe geçirilerek her grafik için elde edilen doğrunun korelasyon denklemi çıkartılmıştır. Böylece bu korelasyon denklemleri kullanılarak, asitliği bilinmeyen bir indol türevi için yaklaşık deneysel pKa değeri, bilgisayar hesaplama yöntemleriyle elde edilen asitlik sabiti, bu korelasyon denkleminde yerine koyularak hesaplanabilir.



Şekil 4.7. AM1 yarı deneysel yöntemine göre hesaplanan pKa ve deneysel pKa'nın korelasyonu

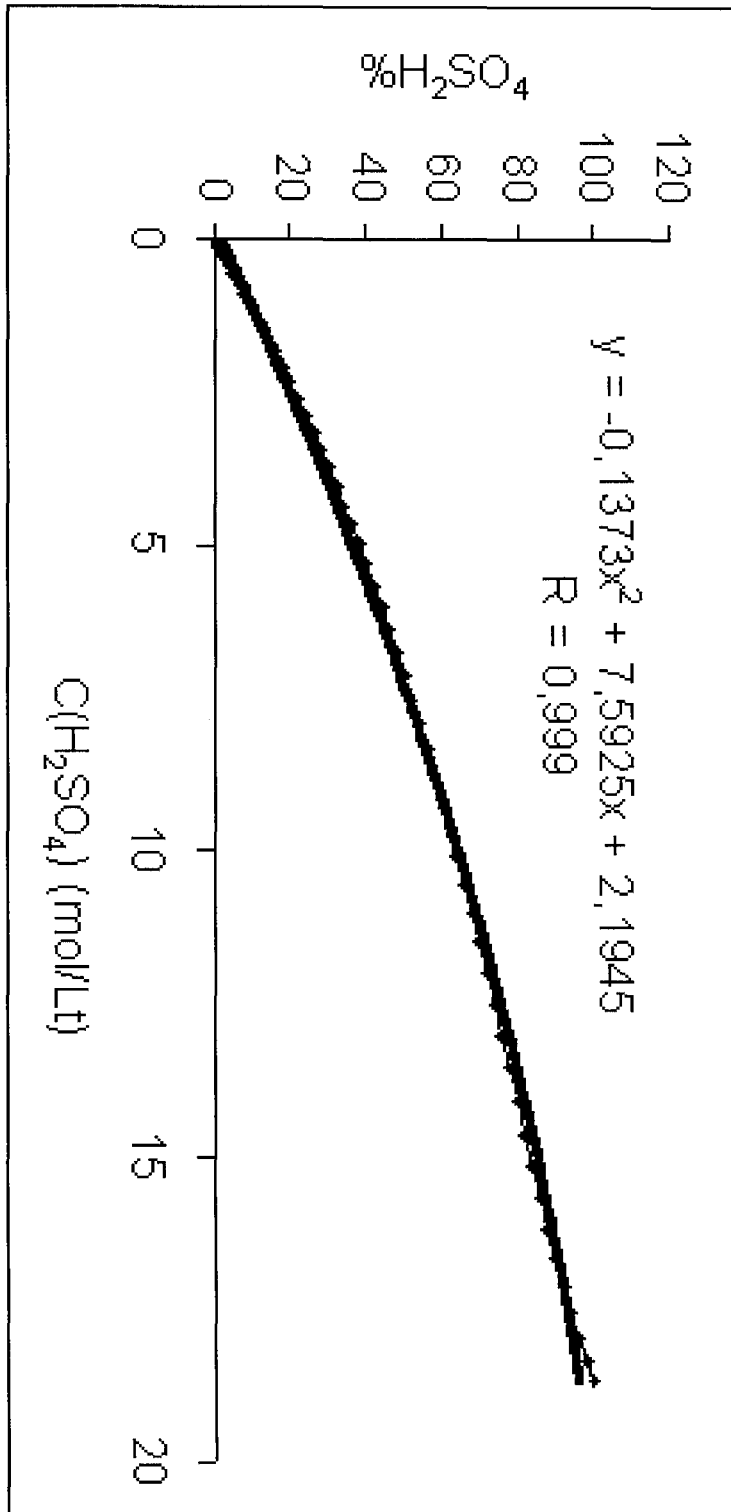


Şekil 4.8. PM3 yarı deneysel yöntemine göre hesaplanan pKa ve deneysel pKa'nın korelasyonu

Yukarıdaki grafiklere göre AM1 yöntemine göre hesaplanmış toplam pKa değerleri ile deneysel pKa değerleri arasında regrasyon sabiti (r) 0.81 olan bir doğru elde edilmiştir. Diğer taraftan PM3 yöntemi ile hesaplanmış pKa değerleri ile deneysel pKa değerleri arasında regrasyon sabiti (r), 0.783 olan bir doğru elde edilmiştir. Regrasyon değerinin 1'e yaklaşmasıyla karşılaştırılan değerlerin uyumluluğunun artacağı göz önüne alındığında incelenen bileşikler için uygulanan yarı deneysel yöntemlerden AM1 yöntemi, PM3 yöntemine göre daha uyumlu sonuçlar vermiştir.

KAYNAKLAR

1. McMURRY, J., *Organic Chemistry*, 1988, 87-15835
2. KATRITZKY, A.R., KARELSON, M., HARRIS, P.A., *Heterocycles and References cited therein*, 32, 329, 1989
3. KATRITZKY, A.R. and YANNAKOPOULOU, K., *Heterocycles*, 28, 1121, 1989
4. GÜVEN, A., *Potentially Tautomeric Pyridazino (4,5-b) Indolones*, A Thesis Submitted to the University of East Anglia for the Degree of Doctor of Philosophy, 1992
5. AÇIKKALP, E., *Tiyazol Türevleri Semi-Ampirik Metodla Tautomerik Denge, Nitrolama Kinetiği ve Süstitüent Etkilerinin İncelenmesi*, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 1994
6. BOULTON, A. J., McKILLOP, A., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2, pp,192,1984
7. KATRITZKY, A.R. and LAGOWSKI, J.M., *Adv. Heterocycl.Chem.*, 1 and 2, 1963
8. ELGUERO, J., MARZIN, C., KATRITZKY, A.R. and LINDA, P., *The Tautomerism of Heterocycles, Supplement 1, Adv. Heterocycl. Chem.*, 1976
9. KATRITZKY, A.R., *Chimia*, 24, 134, 1970
10. HARLEY-MASON, J. And LEENEY, T.J., *Proc. Chem. Soc.*, 368, 1964
11. REINECKE, M.G., SEBASTIAN, J.F., JOHNSON, H.W. and PYUNI, C., *J.Org. Chem.*, 37, 3066, 1972
12. SIMCHEN, G., *Chem. Ben.*, 103, 398, 1970
13. a) ELIEL, E.L., WILEN, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*, 1993
b) *Cambridgesoft Corp. Cs. ChemOffice User's Guide*
c) LOWRY, T., H., RICHARDSON, K., S., *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 1981
14. HINMAN, R.C. and LANG, J., *J.Am.Chem.Soc.*, 86, 3796, 1964
15. LUMNE, P. and SEPPALAINEN, N., *Suomen Kemistilehti*, 35B, 123-6, (CAS:58:10561), 1962
16. JOULE, J.A., SMITH, G.F., *Heterocyclic Chemistry* Thetford Press Limited

Ek-1. C(H₂SO₄) - %H₂SO₄ grafiği

Ek-2. C(H₂SO₄) – H₀ grafiği