

T.C.  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PIRİDAZİN MOLEKÜLÜNÜN OH RADİKALİ İLE OLASI REAKSİYON  
YOLLARININ SAPTANMASI

Alkan GÜLSEN

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd. Doç.Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

TEKİRDAĞ-2013

Her hakkı saklıdır

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### PIRIDAZİN MOLEKÜLÜNÜN OH RADİKALI İLE OLASI REAKSİYON YOLLARININ SAPTANMASI

Alkan GÜLSEN

Namık Kemal Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Yelda YALÇIN GÜRKAN

Piridazin endüstriyel açıdan yaygın olarak kullanılmakta olan bir çözücüdür. Ayrıca, türevleri pek çok pestisidin yapısında bulunur. Canlı organizmaların zararlı etkileri, sulara kötü bir koku vermeleri, dayanıklı oluşları ve çözünürlükleri nedeni ile, piridazin ve türevleri önemli bir su kirletici grubunu oluşturmaktadır. Bu maddeleri sulardan uzaklaştırmak için kullanılmakta olan pek çok yöntem bulunmakla birlikte, her yöntemin kendine göre bir sakıncası vardır.

Bu çalışmada, piridazin ve hidroksi türevlerinin degradasyon reaksiyonunun kinetiği teorik olarak incelenmiştir.

Piridazinin degradasyon reaksiyonunda oluşan ara ürünlerin belirlenebilmesi amacı ile, reaktan ve geçiş konumu komplekslerinin geometrik optimizasyonları yarı-ampirik AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Kuantum mekaniksel hesaplama sonuçlarına dayanılarak, olası tüm reaksiyon yollarının hız sabitleri Geçiş Konumu Teorisi'nin kullanımı ile hesaplanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Piridazin, PM3, AM1, HF/3.21G, HF/6.31G, hidroksil radikal

**2013 , 81 sayfa**

## ABSTRACT

MSc. Thesis

### DETERMINING POSSIBLE REACTION PATHWAYS OF PYRIDAZINE MOLECULE WITH OH RADICAL

Alkan GÜLSEN

Namık Kemal University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Counselor : Assist. Prof. Dr. Yelda Yalçın Gürkan

Pyridazine is a widely used industrial solvent. In addition, its substituted derivatives are present in a great number of pesticides. Due to their harmful effects to living organisms, unpleasant smell, stability and solubility in water, pyridazine and its derivatives constitute an important class of water contaminants. There are many conventional methods to destroy such compounds, but each method has its shortcomings.

In this study, the kinetics of pyridine and its hydroxy derivatives have been investigated theoretically.

With the intention of predicting intermediates forming in the degradation reaction of pyridazine, geometry optimizations of the reactants and the transition state complexes have been performed with the semiempirical PM3, AM1, Hartree-Fock 3.21 ve Hartree-Fock 6.31G methods. Based on the results of the quantum mechanical calculations, the rate constants of all the possible reaction paths have been calculated by means of the Transition State theory.

**Keywords:** Pyridazine, PM3, AM1, HF-3.21, HF-6.31G hydroxyl radicals

**2013 , 81pages**

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AM1	Austin Modeli 1
AMBER	Enerji İslahıyla Yardımcı Model Kurma
C	Konsantrasyon
CHARMM	Harvard Moleküler Mekaniğinde Kimya
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
DFT	Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri
DMPO	5,5-dimetilpirolin-N-oksit
EAAT2	Eksitator Amino Asit Taşıyıcı 2
$E_0$	Molekülün Temel Halindeki Mümkün Olan En Düşük Enerjisi
$E_a$	Aktifleşme Enerjisi
$E_d$	Dönme Enerjisi
$E_e$	Elektronik Enerji
$E_t$	Titreşim Enerjisi
$E_T$	Molekülün Toplam Enerjisi
ESR	Elektron Spin Rezonans
G	Entropi
GLC	Gaz-Sıvı Kromatografisi
GTO	Gauss Tipi Orbitallerin
h	Planck Sabitini
H	Entalpi
H	Hamilton Operatörü
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HF-SCF	Hartree-Fock Alan Teorisi
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap
k	Hız Sabiti
$k_B$	Boltzmann Sabiti
L	Litre
LCAO	Atomik Orbitallerin Doğrusal Kombinasyonu
LİTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidin
LYP	Lee-Yang-Parr
M	Molarite
n	Mol

NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
OPLS	Sıvılardaki Simülasyonlar için Optimize Edilmiş Potansiyeller
PM3	Parametrik Yöntem Numara 3
PMO	Pertürbasyon Moleküler Orbital
PPP	Pariser-Parr-Pople
$r$	Çekirdekler Arası Uzaklık
R	İdeal Gaz Sabiti
s	Saniye
T	Mutlak Sıcaklık
TCHQ	Tetraklorohidrokinon
UHF	Kısıtlanmamış Hartree-Fock
$V_{mn}$	Çekirdek - Çekirdek İtme Enerjisini
Z	Çekirdeklerin Atom Numarasını
$\psi$	Moleküler Dalga Fonksiyonu
$\psi^*$	Dalga Fonksiyonunun Eşlenik Kompleksi
$\Phi$	Elektronların Hareketini Gösteren Yaklaşık Dalga Fonksiyonu

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT.....	ii
SİMGELER DİZİNİ veya SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.2 Hidroksil Radikali.....	5
1.2.1 Hidroksil radikal üretimi .....	6
1.2.1 Hidroksil radikal dedeksiyonu.....	7
<b>2. PİRİDAZİN</b> .....	13
2.1 Piridazin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	13
2.2 Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri.....	16
2.2.1 Hidrazinden Hareketle Piridazin Sentezi.....	17
2.2.2 Doymamış 1,4-diketonlardan hareketle piridazin sentezi.....	18
2.2.3 3(2H)-Piridazinonlardan hareketle piridazin sentezi.. ..	19
2.2.4 Furan Türevlerinden hareketle piridazin sentezi.. ..	20
2.2.5 $\alpha,\beta$ -doymamış ve doymuş 1,4-dikarbonil türevlerinden hareketle piridazin sentezi.....	21
2.2.6 Diels-Alder Tepkimesiyle piridazin sentezi.. ..	21
2.3 Piridazin Halkasının Tepkimeleri.....	22
<b>3. MOLEKÜLER MODELLEME</b> .....	31
3.1 Giriş.....	31
3.2 Molekül Modelleme Yöntemleri.....	32
3.3 Moleküler Mekanik Yöntemler.....	33
3.4 Moleküler Mekanik Kuvvet Alanı.....	35
3.5 Elektronik Yapı Yöntemleri.....	36
3.5.1 Schrödinger denklemi.....	37
3.5.2 Born-Oppenheimer yaklaşımı.....	39
3.5.3 Varyasyon teoremi.....	40
3.5.4 Atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonları (LCAO).....	41
3.5.5 Hartree-Fock alan teorisi, HF-SCF yöntemi.....	42

3.5.6 Hartree-Fock eşitlikleri.....	43
3.5.7 Toplam elektronik enerji.....	44
3.5.8 Kısıtlanmış ve kısıtlanmamış Hartree Fock.....	45
3.6 Yarı-ampirik Yöntemler.....	45
3.6.1 Austin modeli 1 (AM1).....	51
3.6.2 Parametrik yöntem numara 3 (PM3).....	51
3.7 Ab initio Yöntemler.....	51
3.8 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT).....	52
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
4.1 Kuramsal Çalışmalar.....	54
4.2 Moleküler orbital hesapları.....	54
4.3 Geçiş konumu teorisi.....	55
<b>5. HESAPLAMALAR ve SONUÇ.....</b>	<b>60</b>
5.1 Reaktanlar.....	60
5.2 Geçiş kompleksleri.....	61
5.3 Kinetik hesaplamalar.....	61
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>72</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>80</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>81</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Salisilatın hidroksillenme ürünleri.....	11
Şekil 1.2: Fenil alaninin hidroksillenme ürünleri.....	11
Şekil 2.1: Piridazinin molekül yapısı.....	13
Şekil 2.2: Piridazinin Kekule yapısı.....	13
Şekil 2.3: Diese tarafından fenilhidrazon ile 2,3-diasetisüksinik asit ile dietil esterinin tepkimesinden sentez edildiği bildirilen bileşik.....	16
Şekil 2.4: Levülinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin sentezi.....	17
Şekil 2.5: benzo[c]sinnolininden hareketle piridazin sentezi.....	17
Şekil 2.6: Hidrazinden hareketle piridazin sentezi.....	18
Şekil 2.7: Benzoiletillen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi.....	18
Şekil 2.8: 3(2H)-Piridazinonlardan hareketle piridazin sentezi.....	19
Şekil 2.9: Maleik anhidritten hareketle piridazin sentezi.....	19
Şekil 2.10: 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi.....	20
Şekil 2.11: Grignard bileşikleri ile 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi.....	20
Şekil 2.12: Furandan hareketle piridazin sentezi.....	21
Şekil 2.13: $\alpha,\beta$ -doymamış ve doymuş 1,4-dikarbonil türevlerinden hareketle piridazin Eldesi.....	21
Şekil 2.14: Diels-Alder ve Retro-Diels-Alder tepkimeleri.....	22
Şekil 2.15: 3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin ile tepkimesi.....	23
Şekil 2.16: Piridazin halkasının asit katalizör ve ısı etkisiyle yeniden düzenlenme Tepkimeleri.....	24
Şekil 2.17: 3,6-Dialkoksipiridazinin metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi.....	24
Şekil 2.18: Piridazin türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesi.....	25
Şekil 2.19: 3,6-Dimetoksipiridazinin katım tepkimeleri.....	25
Şekil 2.20: Piridazin halkasının Reissert tepkisi.....	26
Şekil 2.21: 3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkillenmesi.....	26
Şekil 2.22: 3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri.....	27



Şekil 2.23: Piridazin halkası üzerindeki sübstitüentlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine etkileri.....	28
Şekil 2.24: 3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi türevinin elde edilmesi.....	28
Şekil 2.25: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı.....	29
Şekil 2.26: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin elde edilmesi.....	29
Şekil 2.27: Piridazin N-oksit elde edilmesi.....	29
Şekil 2.28: Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılması ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların elde edilmesi.....	30
Şekil 5.1: Piridin + ·OH için olası reaksiyon yolları.....	60
Şekil 5.2: o-hidroksipiridazin –TS (PM3).....	63
Şekil 5.3: m-hidroksipiridazin –TS (PM3) .....	63
Şekil 5.4: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (PM3) .....	64
Şekil 5.5: o-hidroksipiridazin –TS (AM1) .....	65
Şekil 5.6: m-hidroksipiridazin –TS (AM1) .....	65
Şekil 5.7: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (AM1) .....	66
Şekil 5.8: o-hidroksipiridazin –TS (HF 3/21G) .....	67
Şekil 5.9: m-hidroksipiridazin –TS (HF 3/21G) .....	67
Şekil 5.10: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (HF 3/21G) .....	68
Şekil 5.11: o-hidroksipiridazin –TS (HF 6/31G*).....	69
Şekil 5.12: m-hidroksipiridazin –TS (HF 6/31G*).....	69
Şekil 5.13: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (HF 6/31G*).....	70

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1: Piridazinin Bazı Fiziksel Özellikleri.....	14
Çizelge 2.2: Bazı Piridazin Türevleri için Dipol Momentler.....	15
Çizelge 2.3: Piridazinler için pKa değerleri.....	15
Çizelge 3.1 Molekül modelleme tekniklerinin özeti.....	33
Çizelge 3.2 Yarı-deneysel yöntemlerde kullanılan parametreler.....	48
Çizelge 3.3: Ağır atomların bağ uzunluğu ve bağ açılarındaki RMS hataları.....	50
Çizelge 5.1: Aktivasyon enerjileri $E_a$ , reaksiyon enerjileri $E_r$ ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (PM3) .....	64
Çizelge 5.2: Aktivasyon enerjileri $E_a$ , reaksiyon enerjileri $E_r$ ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (AM1).....	66
Çizelge 5.3: Aktivasyon enerjileri $E_a$ , reaksiyon enerjileri $E_r$ ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (HF 3/21G).....	68
Çizelge 5.4: Aktivasyon enerjileri $E_a$ , reaksiyon enerjileri $E_r$ ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (HF 6/31G*).....	70

## 1. GİRİŞ

Piridazin endüstriyel açıdan yaygın olarak kullanılmakta olan bir çözücüdür. Ayrıca, türevleri pek çok pestisidin yapısında bulunur. Canlı organizmaların zararlı etkileri, sulara kötü bir koku vermeleri, dayanıklı oluşları ve çözünürlükleri nedeni ile, piridazin ve türevleri önemli bir su kirletici grubunu oluşturmaktadır. Bu maddeleri sulardan uzaklaştırmak için kullanılmakta olan pek çok yöntem bulunmakla birlikte, her yöntemin kendine göre bir sakıncası vardır.

Bu çalışmada, piridazin ve hidroksi türevlerinin degradasyon reaksiyonunun kinetiği teorik olarak incelenmiştir.

Piridazinin degradasyon reaksiyonunda oluşan ara ürünlerin belirlenebilmesi amacı ile, reaktan ve geçiş konumu komplekslerinin geometrik optimizasyonları yarı-ampirik AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Kuantum mekaniksel hesaplama sonuçlarına dayanılarak, olası tüm reaksiyon yollarının hız sabitleri Geçiş Konumu Teorisi'nin kullanımı ile hesaplanmıştır.

Su ve hava kirleticilerin önemli bir kısmını aromatik kirleticiler oluşturur. Bu kirleticiler esas olarak yanma işlemlerinden, araç emisyon ve sınav kaynaklarından, hem de biyolojik işlemlerde olduğu gibi antropojenik kaynaklardan çevreye yayılırlar (Finlayson-Pitts, ve Pitts Jr. 2000). Son hesaplamalar kentsel alanlarda fotokimyasal olarak üretilen ozonun % 40 üzerinde aromatiklerin emisyonlarına dayandığını göstermiştir (Bohn 2001). Ayrıca, aromatik hidrokarbonların degradasyon reaksiyonları uçucu olmayan organik bileşenleri ikincil organik aerosolların oluşumuna katkıda bulunur (Finlayson-Pitts, ve Pitts Jr. 2000). Dahası insan sağlığı ve küresel iklim koşullarına ciddi etkileri vardır (Suh ve ark. 2002). Bahsedilen atmosferik reaksiyonlar da polisiklik aromatik hidrokarbonların, partikül madde ve kurum oluşumunda katkısı vardır (Seta ve ark. 2006). Bu nedenle, aromatik bileşiklerin oksidatif parçalanma mekanizmaları mevcut sıcak bir araştırma konusudur.

Organik kirleticiler sularda çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar (Verschueren 1983). Bu nedenle; su kaynaklarından içme suyu elde etmek için organik kirleticilerin kesinlikle uzaklaştırılması gerekmektedir. Yeryüzündeki nehir, dere, göl, havuz gibi su sistemlerinde doğal arıtma güneş ışığı tarafından gerçekleştirilir. Güneş ışınları, büyük organik moleküllerin daha küçük ve basit moleküllere parçalanma reaksiyonlarını başlatır ve reaksiyon sonunda CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O ve diğer bazı zararlı moleküler ürünlerin oluşmasını sağlar (Matthews ve ark. 1993).

Birçok doğal hem de sentetik heterosiklik bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir. Piridazin kısım biyolojik olarak aktivite gösteren bileşiklerin önemli bir yapısal özeliğidir ve farklı farmakolojik özellik gösterirler. Piridazinler organik ara bileşikler ve fizyolojik aktivite gösteren bileşiklerin hazırlanmasında hatırı sayılır ilgi görür (Asif ve ark 2012).

Pirido[2,3-d]piridazinlerin yüksek olasılıkla hazırlanması için çeşitli sentetik yöntemler geliştirmiştir. İbrahim ve ark. (2012) özellikle piridin halkasındaki azot atomunun etkisi, aromatik yer değiştirmelere karşı piridazin halkasının reaktivitesi, alkilasyon ya da palladyum katalizli çapraz eşleşme reaksiyonları üzerinde durmuşlardır.

6-süstitüe-4-hidroksi-3-metoksikarbonil piridazinlerin uygun ve seçici bir sentezi diaza-Wittig reaksiyonuyla geliştirilmiştir. C6 konumuna bağlanmış istenen ürünler yumuşak şartlar altında başlangıç maddelerinden kolaylıkla elde edilebilir. Bu, piridazin türevlerinin sentezi için cazip yeni bir yöntemdir (Abed ve ark. 2012).

İki çekirdekli rutenyum (II) piridazin kompleksinin sentezi için uygun ve genel bir yöntem rapor edilmiştir. Sentezlenen kompleks analitik ve spektral yöntemlerle karakterize edilmiştir. Kompleks yapısı X-ışını kırınımı yöntemi ile teyit edildi ve 82°C de izopropanol / KOH varlığında ketonların hidrojenasyonu için etkili bir katalizör olduğu bulundu (Raja ve Ramesh 2012).

Piridazin N-oksit, pirimidin N-oksit ve pirazin N-oksit yapılar, ilk kez için X-ışını difraksiyonu ile tespit edilmiştir. Bir cc-pVTZ baz seti ile birlikte B3LYP metodu kullanılarak denge yapıların teorik tahminleri ile karşılaştırılması, gözlenen yapısal parametreler ve deneysel dipol momentleri, yük dağılımlarının gerçekçi olması yakın sonuçlar olduğunu göstermektedir (Aitken ve ark. 2012).

Temsilci kloroformlar, 4 elektron ve 4 proton ilavesi içeren, indirgeyici bir zıtlık halkası vasıtasıyla seçilmiş olan 1,2 piridazinlerden sentezlenebilirler (Silva 2012).

Lambert ve ark. (2012) ın yapı faaliyeti ilişkisi çalışmalarında, metil ve klorin bileşenlerinin her iki azot atomlarına ve diğer iki piridazin pozisyonunda olan iki aril ya da iki heteroaril yakın olanlarının önemini ortaya koymuşlardır.

Xie ve ark. (2012) nın yaptığı çalışmalara göre; çeşitlilik gösteren ve hemen ulaşılabilir olan alfa, beta-doymamış aldehitten ve (E)-1-fenil-2-(2,2,2-trifloroetildien) hidrazinden, 3-triflorometil-1,4-dihidropiridazin sentezi kolay ve verimli bir şekilde geliştirildi. Reaksiyon uygun (müsait) koşullar altında ilerler ve 1,4 dihidropiridazin ürünleri, orta ve yüksek verimde beklenir.

Batori ve ark. (2012); yeni 1,2,3-triazol-sübstitüte vinamidinler (i.e. 1-azobütadien)'in reaktifliği araştırdı. Bunlar sinton olarak, yeni pirazoller elde etmek için kullanıldı (di-1,2,3-triazole 4-amino-1,2,3-triazole gibi türevleri ). Ters elektronik gereksinimli Diels-Alders reaksiyonu (reaktif olarak dimetil 1,2,4,5-tetrazin-3,6 dikarboksilat kullanarak), yeni piridazin türevi formasyonu ile sonuçlandı.

Ali ve ark. (2011); artrit modellerinde iltihap bastırıcı (baskılayıcı) aktivite gösteren imidazo [1,2-b] piridazin türevleri keşfettiklerini bildirdiler. Güçlü (etkili) IKK beta inhibitör aktivitesini birleştirmek (toplamak) için; imidazo [1,2-b] piridazin türevlerinin altyapılarını optimize ettiler. Canlı bünyesindeki TNF alfa inhibitör aktivitesi ve iyi farmakokinetik profiller, geliştirilmiş psikokimyasal özelliklere dayanır. Fare ve sıçan bünyelerinde, kollojen kaynaklı eklem iltihabi (kireçlenme) modelleri etkinliğini kanıtladıklarını ifade ettiler.

Xing ve ark. (2011); (Eksitator = aktiviteyi artıran uyarıcı) eksitator amino asit taşıyıcı 2 (EAAT2), büyük bir glutamat (=Glutamik asitin tuz ve esteri) taşıyıcısıdır ve glutamati sinaplardan uzaklaştırma fonksiyonunu vardır. Astrositlerde, EAAT2 protein seviyesini arttıran bir tiyopiridazin türevi bulmuşlardır.

Snyder ve ark. (2011) piridazinler, materyal olarak ve ticari uygulamalarından dolayı, heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfındadırlar. 1,2-diasiklopentadienler fulven 1a-h 'lardan 2a-h' a kadar olan 5,6-birleşmiş halka piridazinlerin sentezini tarif etmişlerdir.. Bu yol biraz geneldir ve enolize olmuş 1,2-disübstitüte olmuş fulvenler kullanarak, verimli ve geleneksel 5,6-birleşmiş halka 1,2-disübstitüte piridazinler sentezinin 2 adımını içerir. Yeni oluşmuş fulven 1e ve piridazin 2a-h 'larının tam karakterizasyonu rapor edilir. Tek-kristal X-ray analizleri , beklenen piridazin birleşmiş silikopentadienil parçasına gösterdiği, piridazin f 'nin moleküler yapısını onaylar. 2a-h bileşiklerinin, gerçek dünyadaki kapasitelerini elektronik aygıtlara ekleyerek; çözelti içinde ve oda sıcaklığında hava ile temasında, oldukça yüksek kararlılık gösterdiklerini ifade etmişlerdir.

1M hidroklorik asit içindeki çelik bir kimyasal aşınma önleyiciler olarak, (P1, P2, P3 ve P4) türetilmiş mevcut olan yeni sentezlenmiş piridazinler kimyasal aşınma oranları 303 ten 305K e kadar olan sıcaklık değişkenleri içinde metodsak ağırlık kaybı vasıtasıyla ölçüldü. Elde edilen sonuçlar şunu açığa çıkardı ki; bu bileşenlerdeki inhibitör verimliliği, belirgin ölçüde sıcaklık artışı ve  $10^{-3}M$  daki 353K deki % 48.5 a ulaşan değerleri ile azalır. İnhibisyonun metalik yüzeydeki piridazin molekülerinin yüzeyde tutunma yoluyla açığa çıktığı varsayılır. Çelik yüzeydeki önleyici moleküllerin yüzeyde tutulması, Langmuir'ın yüzeyde tutulma izotermelerinin asidik media içine sığdırılmasını gösterdi. Açıkça görülebilen E-a aktifleşme enerjileri, entalpiler  $\Delta H$ -a ve  $\Delta G$ a entropilerinin aktivasyon değeri, türetilen

piridazin etkilerine açıklık sağlar. Yüzeyde tutulma sürecindeki K-ads sabit denge değerleri ve serbest enerji değeri  $\Delta G$  ads P1 varlığındaki sıcaklık artışıdaki şiddetli azalışı gösterir (Zerga ve ark. 2012).

El-Hamdi ve ark. (2011); 1,2- ve 1,3-diazosiklobütadienlerin, pirazol ve imidazollerin, piridazine ve pirimidinlerin izomerizasyon enerjileri, BP86/TZ2P seviyesi teorsinde, sırasıyla, 10.6, 9.4, ve 20.9 kcal/mol'dür. Bu enerjiler Morokuma kullanılarak ("döndürm-baş aşağı yaklaşımı" olarak isimlendirdikleri birleşmenin, enerji ayrışması analizi) ile elde etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, bu üç durumda, 1,3 izomeri yüksek kararlılığı Pauli itme prensibine dayanmıyor. Fakat; daha elverişli sigma-orbital etkileşimleri 2 adet C-N bağının oluşumunun (1,2 izomerleri içindeki C-C ve N-N bağları oluşumun akıyla) katılmasına dayandırdığını ifade ettiler.

Zhang ve ark. (2012); 3-(4-bromobenziloksi)-6-morfolinopiridazin ( $C_{15}H_{16}BrN_3O_2$ ) bileşiği elde etmiş ve kristal yapısını incelemişlerdir.

Aril hidrokarbonlarla ilgili bir dizi başlangıç reaksiyonlarından bazı yeni 6-(substitüe fenil)-2-(4-substitüe fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-4,5-dihidropiridazin 3(2H)-on türevleri sentez edilmiştir. Son bileşikler (4a-i) Tail Cuff yöntemi kullanılarak non-invazif yöntemi ile antihipertansif etkinlikleri açısından taranmıştır. Bileşikler 4e ve 4i sezilebilir antihipertansif aktivite göstermiştir (Mishra ve ark. 2011).

2-piridin, 3-piridin ve piradazin analogları uygun CYP3A4 inhibitör ve mikrozomal kararlılık profiller ile sEH güçlü inhibitörleridir (Lo ve ark. 2010).

Tetrafloropiridazin reaksiyonları ile iminopiperidin ve 2-aminopikolin yüksek verimle heterosiklik çerçevede yeni tetrahidropirido- ve pirido-[1'2'1 2]imidazo[4-5b]piridazin vermiştir (Parks ve ark. 2010).

Bir dizi yeni alkil-6-aril-3-metilpiridazin-4-karboksilatlar oda sıcaklığında üç bileşenli beta-ketoesterlerle arilglioksallların suda hidrazin hidrat varlığında verimli bir şekilde sentezlenmiştir (Rimaz ve Khafaly 2010).

6-kloro-3-klorometil-1,2,4-triazol[4,3-b]piridazin sentezi ve onun yerine nükleofilik yer değiştirme ürünleri spektroskopik yöntemler ve X-ışını kırınımı yöntemiyle tanımlanmış ve karakterize edilmiştir (Katrusiak ve Katrusiak 2010).

Mikrodalda-geliştirilmiş, sentetik ve biyolojik açıdan önemli 2,3,6-trisubstitüe piridazin yapılarının sentezi için yüksek verimli protokolleri sıralı aminasyon/Suzuki bağlanma/alkilasyon reaksiyonları tarafından geliştirilmiştir. Bu güçlü strateji çeşitli piridazinlerin sentezi için ekonomik ve oldukça kemoselektif bir protokoldür. Gabazin (SR-

95531) 'nin tam sentezi % 73 verimle ve dört adımda bir çok yönlü bir strateji kullanılarak elde edilmiştir (Gavande ve ark. 2010).

3-halo-6-(N-tosil-2-pirrolil) piridazin 7'nin sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. 7'nin çapraz bağlanma reaksiyonlarıyla arikboronik asitler ve in sute de-tosilasyonlar bir çeşit yeni 3-aril-6-(2-pirrolil) piridazinler verdi. Bu, pirolil koruma kısmının etkili bağlama reaksiyonu için gerekli olduğu bulunmuştur (Song ve ark. 2010).

Hadad ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, etenil ve vinilpiridazin türevleri ile çeşitli çubuk-benzeri moleküllerin sentezini açıklamışlardır. Önemli adımlar Sonogashira çapraz-bağlanma ve kondenzasyon reaksiyonları içerir. Bazı moleküllerin ışık yayan özellikleri absorpsiyon ve emisyon spektrumları bakımından incelemişlerdir.

## 1.2 HİDROKSİL RADİKALİ

Hidroksil radikali asidik çözeltilerde 2.7 V, nötr çözeltilerde ise 1.8 V standart indirgeme potansiyeline sahip güçlü bir oksidandır.

Hidroksil radikalinin iyonlar ile reaksiyonu genellikle basit elektron transferi şeklinde gösterilir.



Güçlü alkali çözeltilerde hidroksil radikali hızlı bir şekilde konjuge bazı olan oksit radikal iyonuna ( $\bullet OH^-$ ) dönüşmektedir.



Hidroksil radikalinin bu reaksiyonu için hız sabiti  $k = 1.2 \times 10^{10} \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ , geri reaksiyon hız sabiti ise  $k = 1 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$  olarak verilmiştir. Hidroksil radikale ait pKa değeri 11.9'dur. Oksit radikal iyonu bazı inorganik anyonlarla hidroksil radikalinden daha yavaş reaksiyona girmektedir.  $\text{Br}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  ve  $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$  gibi anyonlarla reaksiyon hızı ölçülemeyecek derecede yavaş olmasına rağmen bu iyonların hidroksil radikali tarafından oksidasyonu hızlıdır.

Hidroksil radikalinin organik moleküllerle reaksiyonunda hidroksil radikali elektrofil olarak davranırken oksit radikali nükleofildir. Bu nedenle hidroksil radikali doymamış bağlara eklenirken oksit radikali eklenememektedir. Radikalin her iki formu da C-H bağından hidrojen çıkarabilir, pH'ın yüksek olduğu durumlarda ortamda hidroksil radikalinin yanı sıra oksit radikali de reaktiftir ve bu durum farklı ürünlerin oluşmasına neden olabilir. Örneğin; aromatik molekül alifatik yan zincire sahipse oksit radikali hidrojen çıkarmasıyla saldırırken hidroksil radikali aromatik halkaya katılmayı tercih eder (Buxton ve ark. 1988).

Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan hidroksil radikali, su dahil ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer. Potansiyel olarak her biyomolekül farklı hızlarda hidroksil radikal süpürücüdür. Hidroksil radikali canlı hücrelerde bulunan her tip molekül ile yüksek hız sabitleriyle ( $10^8$ - $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) reaksiyona girebilmektedir. Şekerler, aminoasitler, fosfolipitler, DNA bazları ve organik asitler gibi (Anbar ve Neta 1965). Hidroksil radikalının üç temel reaksiyonu vardır. Bu reaksiyonlar;

- Hidrojen çıkarma reaksiyonu (örneğin, metanol ile reaksiyonu)



- Katılma reaksiyonu (örneğin, pürin ve pirimidin gibi aromatik yapılara eklenebilmesi)

- Elektron transfer reaksiyonları (örneğin, klorür iyonu ile reaksiyonu) şeklinde sıralanır (Apak ve ark. 2005).



Hidroksil radikalının reaktivitesi çok yüksek olduğundan canlı sistemlerde üretildiğinde hemen etrafındaki biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek çeşitli reaktivitede ikincil radikaller üretebilir. Örneğin; hidroksil radikalının karbonat iyonu ile reaksiyonu sonucunda güçlü indirgeme aracı olan karbonat radikali ( $\text{CO}_3^{\cdot-}$ ) oluşur (Halliwell ve Gutteridge 1984).

### 1.2.1 Hidroksil Radikal Üretimi

Hidroksil radikali bazı geçiş metal iyonlarının indirgenmiş formunun hidrojen peroksit ile reaksiyona girmesiyle üretilebilir (Buxton ve ark 1988). Örneğin;



Büyük olasılıkla bu reaksiyonlardan biyolojik olarak en uygunu hidrojen peroksitin demir tuzlarına bağlı ayrışmasıdır. Bu reaksiyon “Fenton reaksiyonu” olarak adlandırılır. Hidrojen peroksit ile demir(II) tuzu karışımının hidroksil radikal oluşturduğu ilk defa 1894 yılında Fenton (Fenton 1984) tarafından gözlenmiştir. Aslında Fenton kimyası yukarıda belirtilen reaksiyondan çok daha karmaşıktır. Özellikle hidroksil radikal oluşumunu katalizlemeleri nedeniyle, canlılarda geçiş metal iyonları radikal hasarlarından birinci derecede sorumludurlar ve organizmada bu etkiye sahip olamadıkları formda ( proteine bağlı) tutulmalıdırlar (Halliwell ve ark. 1988).



Fotokimyasal olarak oluşturulmuş Fe(II) ile hidrojen peroksit arasında meydana gelen reaksiyondan hidroksil radikali üretilebilir ve bu reaksiyon “Foto-Fenton” reaksiyonu olarak adlandırılır. Hidrojen peroksitin direkt fotoliziyle de hidroksil radikali üretilebilmektedir, fakat hidrojen peroksitin ışık absorpsiyonu zayıf olduğu için bu şekilde hidroksil radikal üretimi daha yavaş meydana gelmektedir (Zepp ve ark. 1992).



Ayrıca Fe(III)’ün askorbik asit (Halliwell ve ark. 1987) ve süperoksit anyon radikali (Gutteridge ve ark. 1981) gibi indirgenlerle Fe(II)’ye indirgenerek hidrojen peroksit ile reaksiyonu sonucunda da hidroksil radikali üretilmektedir.

Hidroksil radikalleri tetraklorohidrokinon (TCHQ) ile hidrojen peroksit arasındaki reaksiyondan da üretilebilir. Bu reaksiyon metal iyonuna bağımlı değildir ve “Organik Fenton” reaksiyonu olarak adlandırılır. TCHQ’nun otooksidasyonu ile tetraklorosemikinon (TCSQ $\cdot$ ) radikali oluşur. Bu radikal klasik Fenton reaksiyonundaki demir iyonunun yerine geçer ve hidrojen peroksitle birlikte hidroksil radikali üretilir (Zhu ve ark. 2000).



Hidroksil radikal üretimi için Fenton reaksiyonu dışında başka yöntemler de vardır. Hidrojen peroksitin süperoksit radikali ile reaksiyonu (Halliwell 1978);



suyun yüksek enerjili iyonizan radyasyona maruz kalarak fotolizi (Buxton ve ark. 1988);



hidrojen peroksitin UV ışığına maruz kalması nedeniyle, hidrojen peroksitteki O-O bağının homolitik ayrılması (Stenier ve Babbs 1990) ve



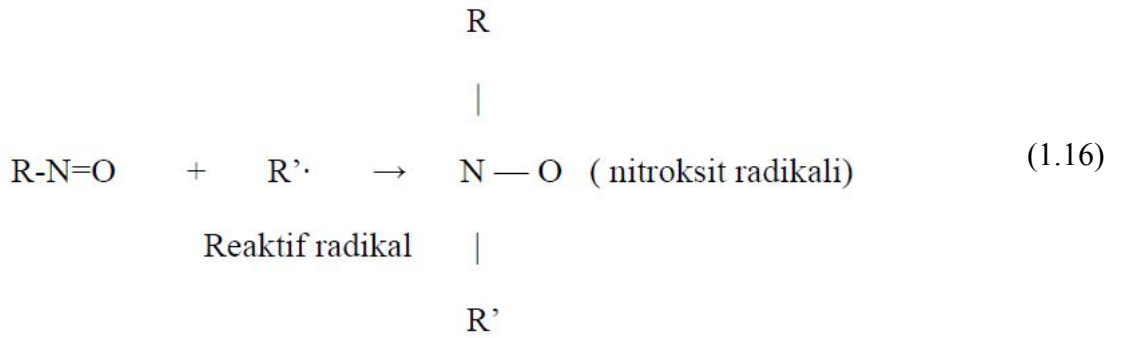
hipokloroz asitin süperoksit radikali ile reaksiyonu sonucunda hidroksil radikali üretilebilir (Candeias ve ark. 1993).



## 1.2.2. Hidroksil Radikal Dedeksiyonu

Herhangi bir serbest radikalın dedeksiyonu için en spesifik teknik elektron spin rezonanstır (ESR). Bu yöntem ilkesel olarak basittir çünkü eşleşmemiş elektronların varlığını dedekte edebilir. Radikal, ESR spektrumundan tanımlanır. ESR’nin duyarlılığı; biyolojik dokularda, vücut sıvılarında, gıdalarda veya içeceklerde bulunan askorbat ve vitamin E gibi

antioksidanlardan türeyen radikalleri dedekte edebilmek için yeterlidir. Bununla birlikte ESR duyarlılığı hidroksil, peroksil ( $RO_2 \bullet$ ) veya alkoksil ( $RO \bullet$ ) radikalleri gibi oldukça reaktif radikallerin direkt dedeksiyonu için yeterli değildir. Örneğin hidroksil radikali gıdalarda veya canlı ortamda öncelikle yakınında bulunan moleküllerle reaksiyona girer. Hidroksil radikali gibi reaktif radikalleri dedekte edebilmek için spin tuzakları kullanılır. Radikalin tuzak ile reaksiyonu sonucunda daha uzun ömürlü radikalik türler meydana gelmektedir. Radikallerin (R-NO) nitrozo bileşikleriyle reaksiyonu sonucunda genellikle uzun ömürlü olan nitroksit radikalleri oluşur.

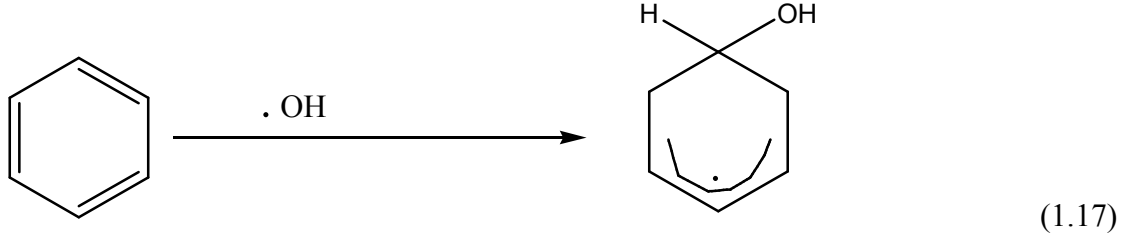


Nitroksit radikali çeşitli spin tuzaklarından oluşabilir. Bunun için sıklıkla kullanılanlardan biri 5,5-dimetilpirolin-N-oksit (DMPO) dir. Fakat burada üzerinde durulması gereken nokta DMPO'nun gıdalarda ve canlı ortamda bulunan birkaç indirgeme aracı ile indirgenebilmesi ve ESR'de okunmayan türler (uzun ESR sinyali vermeyen türler) oluşturmasıdır. Bu durum radikalin süpürüldüğü gibi yanlış yorumlara neden olabilir. Örneğin; askorbat DMPO'nun indirgenmesinde etkilidir (Candenas ve Packer 2002).

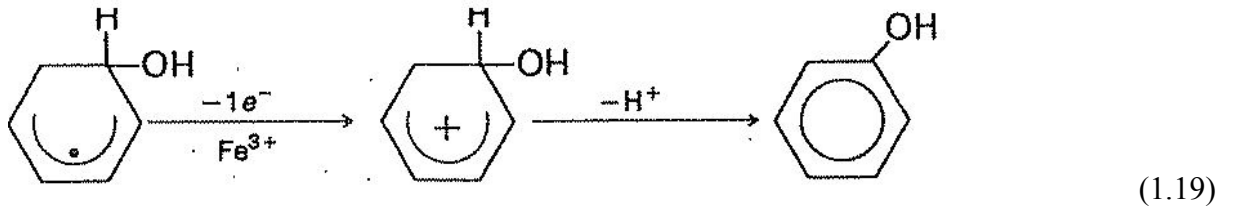
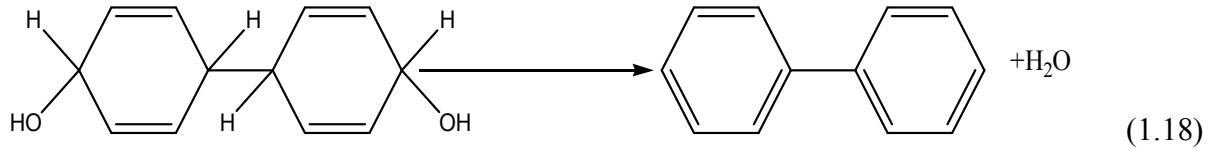
Spin tuzakları canlı ortamda oluşan hidroksil radikallerini tutmada yeteri kadar başarılı değildir. Buna rağmen hidroksil radikallerinin biyomoleküle saldırması sonucu oluşan peroksil radikal veya karbon merkezli radikallerden bir kısmını tutabilirler. Spin tuzaklarındaki potansiyel problem, üretilen hidroksil radikalının ne kadarının spin tuzağı ile reaksiyon sonucu elektron spin rezonans (ESR) sinyali verdiği ve ne kadarının diğer yollardan reaksiyona girerek ESR'de okunmayan türler verdiği konusunda karar verme zorluğudur. Bu problemin çözümü için hidroksil radikali ile spin tuzağının reaksiyonu sonucunda oluşan ürünlerin yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analizi yapılabilir. Aslında ESR/HPLC bileşim sistemleri aromatik hidroksillenme yöntemine benzemektedir (Halliwell ve ark. 1988).

Hidroksil radikallerinin dedeksiyonunda bir başka yararlı yöntem de aromatik bileşiklerin kullanılmasıdır. Canlı ortamda hidroksil radikal üretiminin önemli olduğu ileri sürüldüğünden beri bu ortamda kullanılacak yöntemlere önem verilmiştir. Aromatik

hidroksilasyon canlı ortamda kullanılabilir bir yöntemdir. Aromatik bileşikler iyi dedektörlerdir, çünkü hidroksil radikali ile kararlı türevlerine hidroksillenirler. Buna ek olarak halkaya saldırının pozisyonu, halkada önceden var olan substitüentlerin elektron çekme veya itme özelliklerine bağlıdır (Kaur ve Halliwell 1994). Benzen ve benzen türevlerinin metal iyonu-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> karışımıyla oksidasyonu 80 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Bu reaksiyonlar çok karmaşıktır. Hidroksil radikalının aromatik halka yapısına eklenmesiyle hidrokloroheksadienil radikali oluşmaktadır.



Hidrokloroheksadienil radikalının dimer yapısından su çıkarmasıyla bifenil oluşabilir veya radikal fenole okside olabilir.



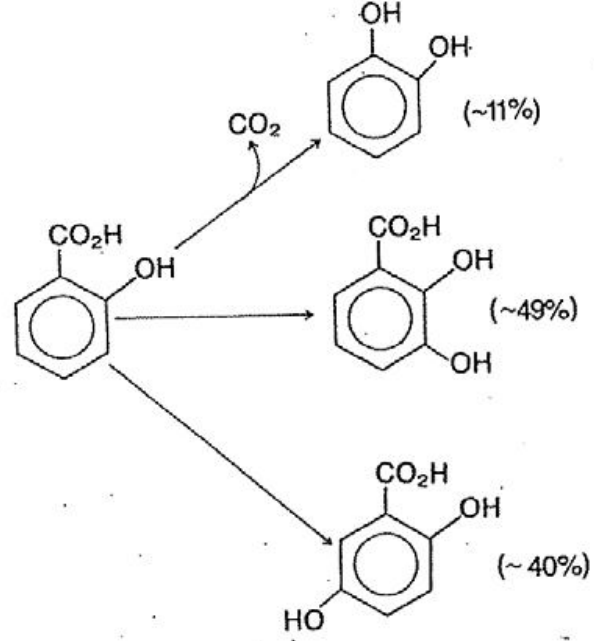
Eğer hidroksil radikali tarafından substite benzene saldırı olursa reaksiyonlar daha da karmaşık hale gelir. Örneğin, aromatik asitlerin hidroksil radikalleri ile reaksiyonlarında Cu<sup>2+</sup> veya Fe<sup>3+</sup> gibi oksitleyici metallerin yokluğunda ve düşük pH değerlerinde dekarboksilasyon reaksiyonları tercih edilirken, metal iyonlarının varlığında hidroksillenme reaksiyonları tercih edilir. Bu sebepten dolayı fizyolojik şartlar altında (pH= 7.4; metal iyonu ve oksijen mevcut) hidroksilasyon olayı baskın olarak gözlenmektedir (Halliwell 1978). Biyokimyasal sistemlerde üretilen hidroksil radikalının büyük bir kısmı demir veya bakır iyonlarının hidrojen peroksit ile reaksiyonundan ileri gelir. Hidroksil radikallerinin herhangi bir aromatik bileşiğe saldırması hidroksillenmiş ürün oluşumu ile sonuçlanır. Halliwell (Halliwell 1978) süperoksit anyon radikali ve hidrojen peroksit sisteminde hidroksil radikal üretimini denemek için aromatik hidroksilasyonu kullanmıştır. Hidroksillenmiş ürünlerin kantitatif değerlendirmeleri kolorimetrik yöntem ile yapılabilir. Kolorimetrik yöntemde o-dihidrik

fenoller ölçülür. 4-hidroksi sinamik asit (p-kumarik asit), 2-hidroksi benzoik asit( salisilik asit) ve 4-hidroksi benzoik asit uygun substratlar olarak bulunmuştur.

Hidroksillenmiş aromatik bileşikler floresans özellikleriyle de ölçülebilir. Barker ve Gebicki (Baker ve Gebicki 1984) 2-, 3- ve 4-hidroksi benzoatların floresans özelliklerini kullanarak benzoat içeren sulu çözeltide radyoliz sonucunda hidroksil radikal oluşumunu ölçmüştür ve Gutteridge (Gutteridge 1987) benzer bir yöntem kullanarak fizyolojik şartlar altında demir(II) ve hidrojen peroksitten hidroksil radikal oluşumunu izlemiştir. Benzoat probu kullanıldığında 3-hidroksi benzoat ve 4- hidroksi benzoat esas reaksiyon ürünleridir.

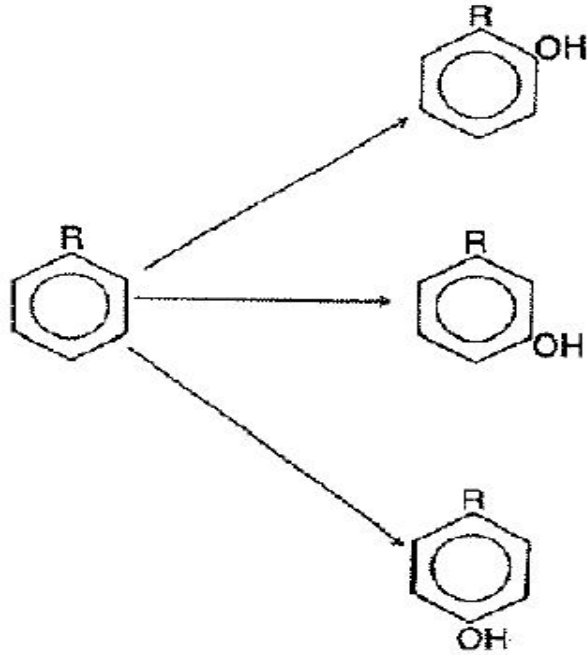
Bununla birlikte basit kolorimetrik ve florimetrik denemelerdeki temel problem sadece tek hidroksillenme ürününün ölçülmesidir. Barker ve Gebicki (Baker ve Gebicki 1984) floresans özellik gösteren her üç benzoatı da ölçmüştür, fakat aromatik halkaya hidroksil radikal saldırısı sonucunda ortaya çıkabilecek diğer ürünler ölçülmemiştir. Oluşan tüm reaksiyon ürünlerinin değerlendirilebilmesi için en uygun yöntem kromatografik yöntemlerdir. Gaz-sıvı kromatografisi (GLC) kullanılabilir. Bununla birlikte fenollerin uçucu ürünlere dönüştürülmesi gerekmektedir. TÜrevleştirme işlemleri sırasında uçucu fenollerin kaybolma ihtimali vardır. GLC kütle spektrometresi ile kullanıldığında ürünlerin kolayca tanımlanması gibi bir avantaja sahiptir. Fakat genellikle laboratuvar kullanımı için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi tercih edilmektedir. Örneğin; fizyolojik pH'da Fenton sistemiyle üretilen hidroksil radikallerinin fenole saldırmasıyla kateşol (1,2-dihidroksibenzen) ve hidrokinon (1,4-dihidroksibenzen), az miktarda da resorsinol (1,3-dihidroksibenzen) oluşmaktadır. Bu ürünler hem GLC ile hem de HPLC ile belirlenebilir.

Biyolojik sistemlerdeki hidroksil radikal oluşumunun ölçülmesinde aromatik bileşikler kullanılmaktadır. Bunun için en uygun olanlardan biri salisilatır (Halliwell ve ark. 1988). Salisilat fizyolojik pH'da demir(II) ve hidrojen peroksitten üretilen hidroksil radikali ile reaksiyona girdiğinde esas olarak üç ürün oluşmaktadır. 2,3-dihidroksi benzoat, 2,5-dihidroksi benzoat ve az miktarda dekarboksilasyon nedeniyle kateşol oluşmaktadır. Bu ürünler dışında 2,4-dihidroksi benzoatın da hidroksillenme ürünleri içerisinde yer alabilir (Grootweld ve Halliwell 1986).



Şekil 1.1: Salisilatın hidroksillenme ürünleri

Hidroksil radikali için diğer olası dedektör molekül aromatik aminoasit fenilalanindir. Fenilalanine hidroksil radikallerinin saldırısı sonucunda izomerik tirozin karışımı oluşur ve HPLC ile kolayca ayrılır. Oluşan ürünler 2-hidroksifenilalanin (o-tirozin), 3-hidroksifenilalanin(m-tirozin) ve 4-hidroksifenilalanindir (p-tirozin) (Kaur ve Halliwell 1994).



Şekil 1.2: Fenil alaninin hidroksillenme ürünleri

Hidroksil radikal dedeksiyonu için reaksiyon karışımının içerdiği aromatik bileşiklerin sadece milimolar derişiminde olmasına ihtiyaç duyulurken spin tuzaklarında daha yüksek derişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bundan dolayı HPLC'den yararlanılan aromatik hidroksilasyon, canlı ortamda hidroksil radikal üretiminin ölçülmesinde daha duyarlı ve doğrudur. Dihidroksillenmiş aromatik ürünler fizyolojik pH'da yavaşça otookside olur. Bu durum inkübasyondan sonra reaksiyon karışımının asitlendirilmesiyle önlenabilir (Halliwell ve ark. 1988).

## 2. PİRİDAZİN

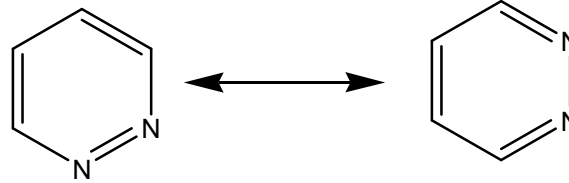
1886 yılında ardışık 2 azot atomu içeren 6 üyeli halkalı bir bileşik sentezlendiği bildirilmiştir (Fischer ve Ann 1886). Piridazin ismi ilk olarak Knorr tarafından ileri sürülmüştür (Lenhert ve Castle 1973).

Piridazin, 1,2-diazin veya 1,2-diazabenzen yapısına sahip bir halka sistemidir. Üç izomerik diazinden (piridazin, pirimidin, pirazin) biri olan piridazin, halka içi bir hidrazon olarak da kabul edilmektedir (Boulton ve ark. 1968, Castle ve ark. 1973).



Şekil 2.1: Piridazinin molekül şekli

Piridazin halkasının rezonans hibrit özelliği gösteren iki Kekule yapısı bulunmaktadır (Boulton ve ark. 1968, Castle ve ark. 1973).



Şekil 2.2: Piridazinin Kekule yapısı

Piridazinin, X-ışınları kristalografik analizi ve elektron difraksiyon sonuçları ve mikrodalga spektroskopisi verileri N-N bağının tek bağ karakterine sahip olduğunu göstermektedir (Castle ve ark. 1973).

### 2.1 Piridazin Halkasının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Piridazin; dayanıklı, renksiz, kokusu piridine benzeyen ve suda çözünen bir bileşiktir. Erime noktası  $-8^{\circ}\text{C}$ 'dir. Kaynama noktası  $207^{\circ}\text{C}$ 'dir ( pirimidin  $123-124^{\circ}\text{C}$ ; pirazin  $118^{\circ}\text{C}$  ). Piridazin halkasında azot atomlarının birbirine yakın olması; pirimidin ve pirazine göre değişik fiziksel ve kimyasal özelliklere neden olmaktadır (Mills ve Joule 2000).

Piridazinin diğer diazinlere göre daha yüksek kaynama noktasına sahip olmasının nedeni, N-N ünitesinin polarize özellik göstermesidir. Sonuçta; geniş dipolar ilişkiden dolayı piridazin oda koşullarında sıvı halde bulunmaktadır (Mills ve Joule 2000).

Çizelge 2.1: Piridazinin Bazı Fiziksel Özellikleri

Erime noktası	-8 ° C
Kaynama noktası	207 ° C (760 mm), 207.4 ° C ( 762.5 mm), 87 ° C (14 mm ), 48 ° C ( 1 mm )
Yoğunluk	$d_4^{20} = 1.1054$ , $d_4^{23.5} = 1.1035$ , $d_4^{18} = 1.107$
Kırılma indeksi	$n_D^{23.5} = 1.5231$
Yüzey gerilimi	$5.015 \times 10^{-10} \text{ Nm}^{-2} ( 0^\circ \text{ C } )$
Tuzları	Hipoklorit tuzu ( sarı katı ), erime derecesi 161-163 ° C; Monopikrat tuzu ( sarı katı), erime derecesi 170-175 ° C

İki azot atomu içeren piridazin halkasının, pirimidin halkasındaki herhangi bir azot atomuna göre daha iyi elektron akseptörü özelliği göstermektedir. Piridazinin dipol momenti (  $\mu = 3.95 \text{ D}$  ) pirimidinden (  $\mu = 2.10 \text{ D}$  ) daha yüksektir (Eicher ve Hauptman 2003).

Piridazin azot atomları üzerinde ortaklanmamış elektron çiftleri nedeniyle suyla hidrojen bağı yapabilir ve bu nedenle, sudaki çözünürlüğü yüksektir, alkol ve suyla tamamen karışır, benzen ve eterde de çözünür fakat ligroin ve sikloheksanda çözünmez. Alkil grupları çözünürlüğü arttırırken -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> içeren piridazin türevlerinin çözünürlüğü daha düşüktür (Castle ve ark. 1973).

Farklı konumlarda alkil, halojen ve diğer grupları içeren piridazin türevleri için dipol momentler deneysel olarak hesaplanmış ve belirlenmiştir. Hesaplanan ve deneysel yollarla bulunan değerler Çizelge 2 de görüldüğü gibi birbirine yakındır.



Çizelge 2.2: Bazı Piridazin Türevleri için Dipol Momentler

Bileşikler	Deneysel [ $\mu$ (D)]	Hesaplanan [ $\mu$ (D)]
Piridazin	3.95	4.00
3-metilpiridazin	3.86	3.96
4-metilpiridazin	4.34	4.29
3-kloropiridazin	4.42	4.24
3,6-dikloropiridazin	4.11	3.94
3-strilpiridazin	5.82	-
3-asetilpiridazin	2.48	4.89*
		2.19**
3-etoksikarbonilpiridazin	3.33	4.34*
		2.30**

\* Serbest rotasyon için hesaplanan değer

\*\* Trans konformasyon için hesaplanan değer

Piridazin diazinler arasında en yüksek pKa değerine sahiptir (piridazin pKa 2.33; pirimidin pKa 1.30; pirazin pKa 0.6 ). İkinci bir azot atomu piridin halkasına girdiğinde, piridinin bazikliği düşer (piridin pKa 5.33). Halkaya katılan süstitüentlerin pKa değeri üzerine etkileri bu süstitüentlerin konumlarına bağlıdır. pKa değerleri en çok 2- konumuna bağlı süstitüentlere duyarlıdır. Bunu 3- ve 4- süstitüentler izler. İndüktif karaktere azot atomu ve 2- süstitüentler arasındaki etkileşimlerin etkisi %70' in üzerindedir (Mills ve Joule 2000).

Çizelge 2.3: Piridazinler için pKa değerleri ( 20 ° C )

Bileşikler	pKa	Bileşikler	pKa
Piridazin	2.33	3-metilmerkaptopiridazin	2.26
4-metilpiridazin	2.92	4-metilmerkaptopiridazin	3.26
3-metoksipiridazin	2.52	3-aminopiridazin	5.19
4-metoksipiridazin	3.70	4-aminopiridazin	6.69
3,6-dimetilpiridazin	1.61	3-amino 6-metilpiridazin	5.32

Kimyasal açıdan, halka karbonlarının özü pozitif olduğundan piridazinin nükleofilik süstitüsyona uğrayacağı ve elektrofilik saldırıya karşı dirençli olacağı öngörülmüş ve bu

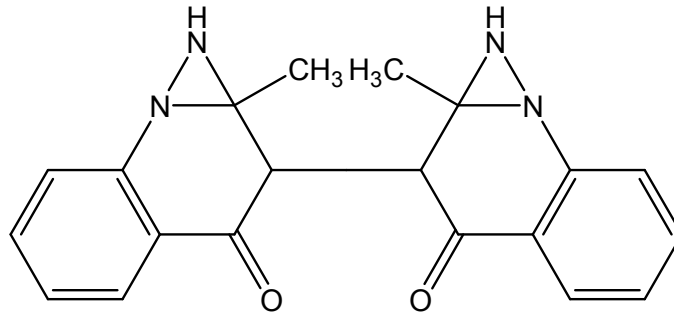
durum süstitüe piridazinler üzerinde yapılan çalışmalar ile onaylanmıştır (Mills ve Joule 2000).

Piridazin halkası üzerinden yürüyecek tepkimeleri değerlendirmek gerekirse; elektrofil yapıların azot atomuna saldırması sonucu; protonlama, alkilasyon ve azot oksidasyonu reaksiyonları gerçekleşebilmektedir. Karbon atomları üzerinden aromatik süstitüsyon reaksiyonları yürütmenin zor olduğu, fakat bazı durumlarda N- oksidasyonun bu durumu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Eicher ve Hauptman 2003).

Nükleofilik tepkimenin, Grignard rejanları ile 4. karbondan veya organolityum bileşikleri ile 3. karbondan yürüyeceği bildirilmiştir (Eicher ve Hauptman 2003).

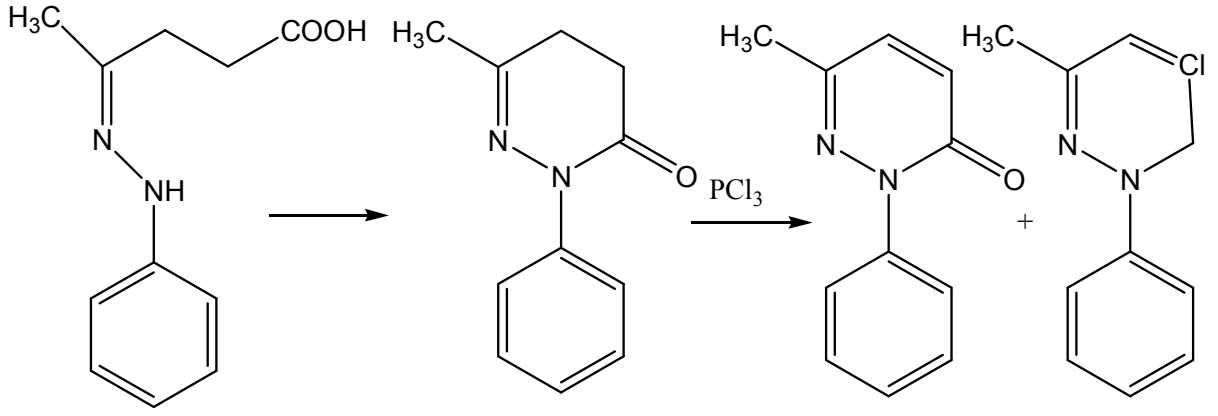
## 2.2 Piridazin Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

Diese, fenilhidrazon ile 2,3-diasetisüksinik asit ile dietil esterinin tepkimesinden Şekil 2.3'de açık formülü verilen dimetiloksikinizin adını verdiği bileşiği elde ettiğini düşünmüştür. Knorr, bu bileşiğin piridazin-3,4-dietil karboksilat türevi olduğunu öne sürerek ilk kez piridazin adını kullanmıştır (Knorr 1885).



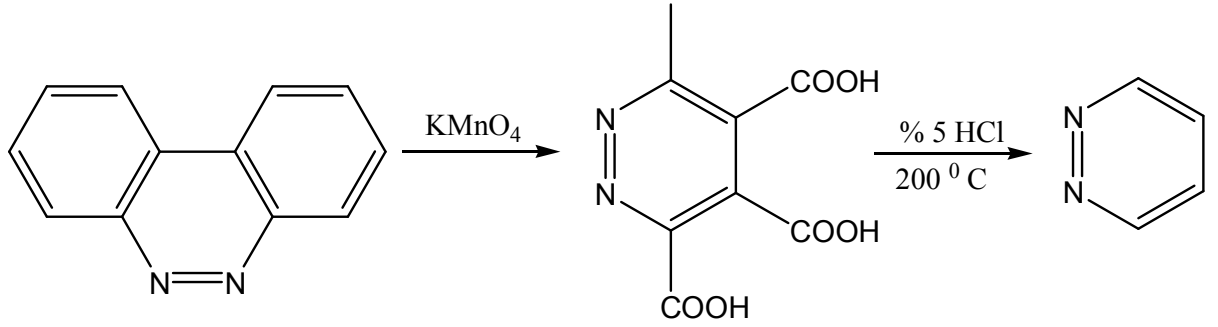
Şekil 2.3: Diese tarafından fenilhidrazon ile 2,3-diasetisüksinik asit ile dietil esterinin tepkimesinden sentez edildiği bildirilen bileşik

İlk süstitüe piridazin, 1886 yılında Fischer tarafından levülinik asit fenilhidrazonun siklizasyonu ve daha sonra fosfor pentaklorürle oksidasyonu ile hazırlanmıştır (Boulton ve ark. 1968, Castle ve ark. 1973).



Şekil 2.4: Levülinik asit fenilhidrazondan hareketle piridazin sentezi

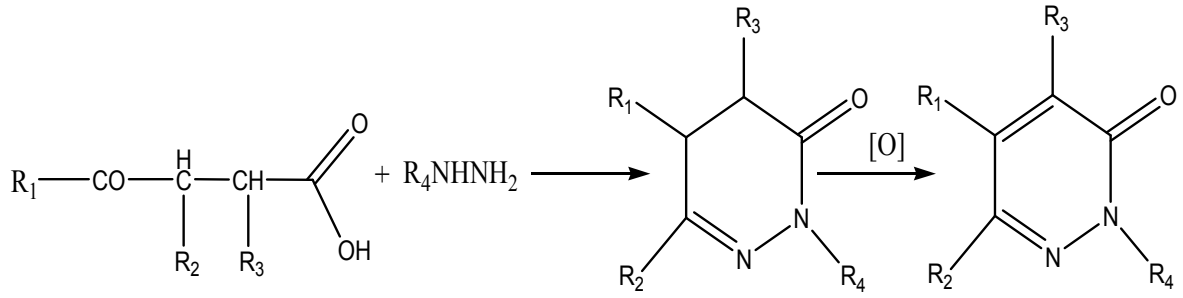
Süstitüent taşımayan piridazin ise ilk kez 1895 yılında Tauber sentez edilmiştir. Tauber, benzo[c]sinnolinin potasyum permanganat ile oksidasyonundan elde ettiği, piridazin-3,4,5,6-tetrakarboksilik asidi % 5'lik hidroklorik asit ile 200 °C'de dekarboksile ederek piridazini elde etmiştir (Tauber 1985).



Şekil 2.5: benzo[c]sinnolininden hareketle piridazin sentezi

### 2.2.1 Hidrazinden Hareketle Piridazin Sentezi

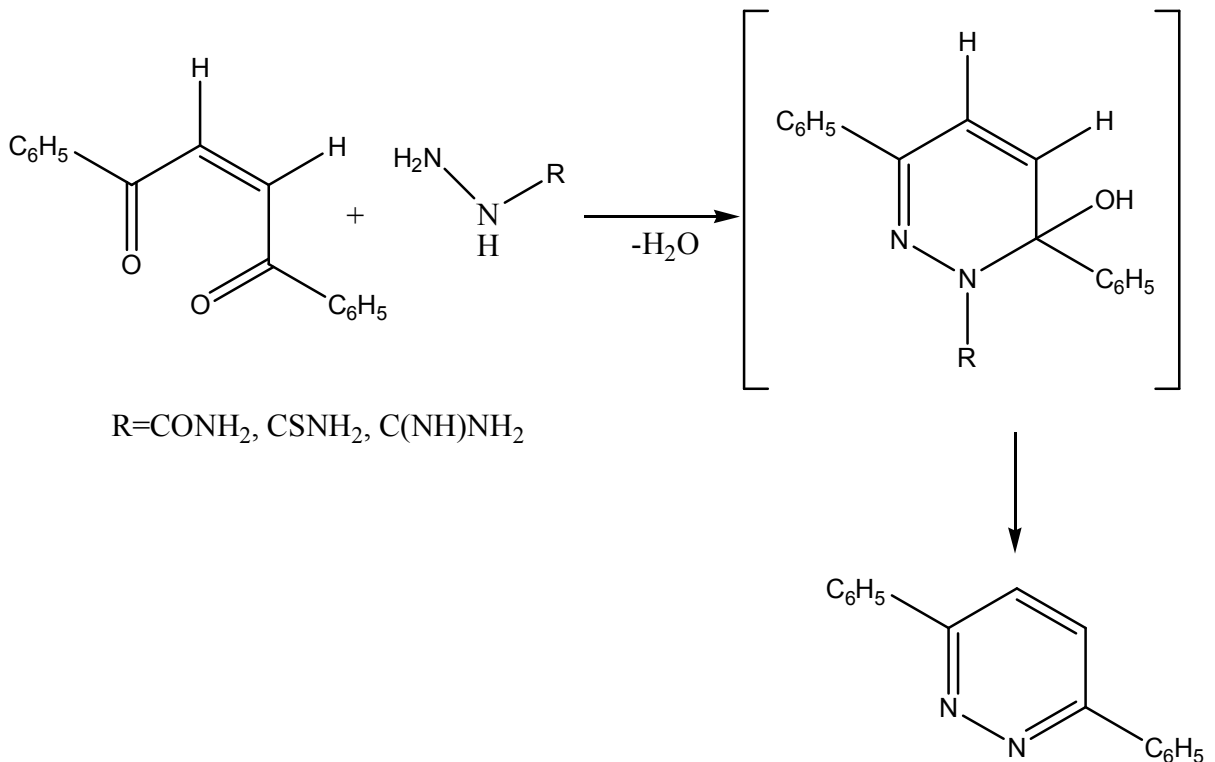
Piridazin halkasının sentezi için; 1,4-keto asit türevleri veya bunların esterleriyle süstitüe veya süstitüe olmayan hidzain kullanılması en yaygın metodudur. 1,4-keto asit türevlerinde yer alan R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> süstitüentleri alkil veya aril grupları olabilmekle birlikte genellikle hidrojen olduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.6: Hidrazinden hareketle piridazin sentezi

### 2.2.2 Doymamış 1,4-diketonlardan hareketle piridazin sentezi

Pek çok alkil ve aril süstitüe piridazin türevinin doymamış 1,4-diketon ve hidrazinden tek basamakta elde edilmiş olduğu ve hidrazin terine tepkimede semikarbazit, tiyosemikarbazit ve aminoguanidin gibi bileşiklerinde kullanılabileceği bilgisi literatürde kayıtlıdır (Boulton ve ark. 1968, Beyler ve ark. 1960, Campell ve Khanna 1949).



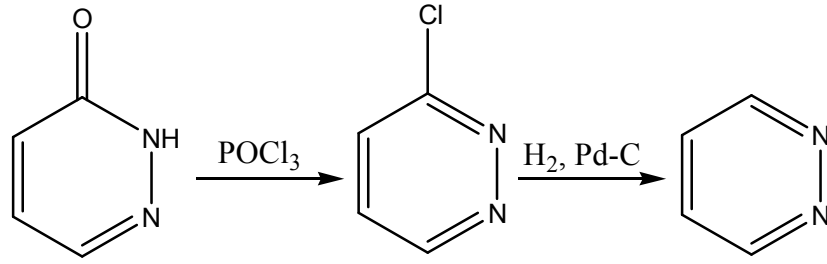
Şekil 2.7: Benzoiletlen ve hidrazinden hareketle piridazin sentezi

Bu tepkimede, doymamış 1,4-diketonların cis izomerlerinin yeğlendiği, trans izomerler ile piridazinlerin genellikle oluşmadığı, fakat bazı trans izomer hidrazonların

glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılmasıyla düşük verimlilerde olsa piridazinlerin oluşabileceği belirtilmiştir.

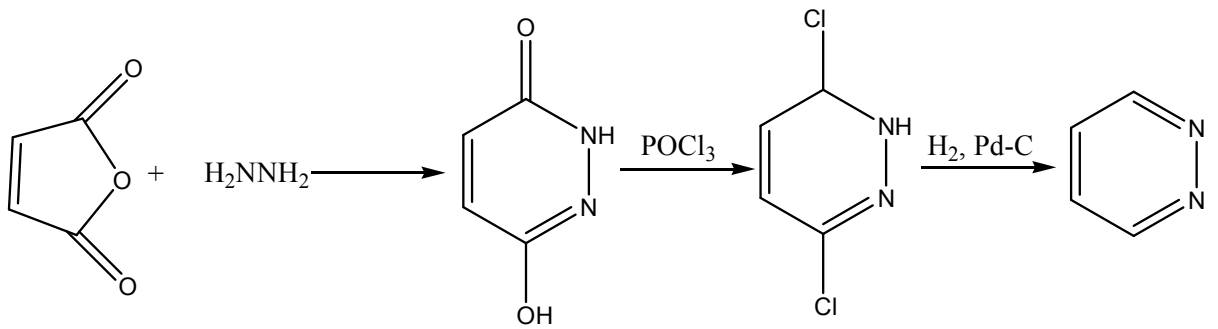
### 2.2.3 3(2H)-Piridazinonlardan Hareketle Piridazin Sentezi

3(2H)-Piridazinonun fosfor oksiklorürle 3-kloropiridazin türevine dönüştürülmesi ve daha sonra halkaya bağlı klor atomunun uzaklaştırılması ile piridazin hazırlanmıştır (Evans ve Wiselogle 1945).



Şekil 2.8: 3(2H)-Piridazinonlardan hareketle piridazin sentezi

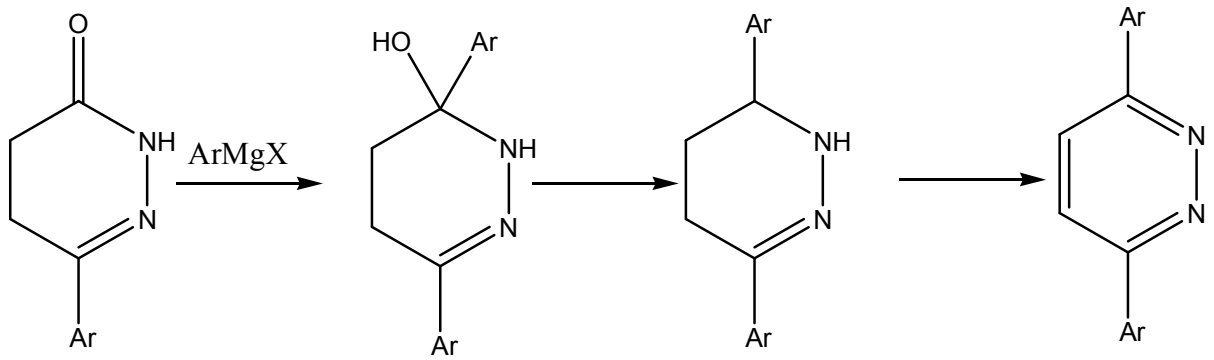
Piridazinlerin elde edilmesinde maleik anhidridin hidrazin hidratla halka kapanma tepkimesi kullanılır. Maleik anhidrit, hidrazin ile maleik hidrazit verdikten sonra POCl<sub>3</sub>/PCl<sub>5</sub> ile tepkimeye girerek 3,6-dikloropiridazin bileşiğine dönüştürülür. Daha sonra klor atomunu uzaklaştırmak için H<sub>2</sub>/Pd-C ile redüktif dehalojenizasyon yapılarak piridazin elde edilmiş olunur (Mizzoni ve Spoerri 1951).



Şekil 2.9: Maleik anhidritten hareketle piridazin sentezi

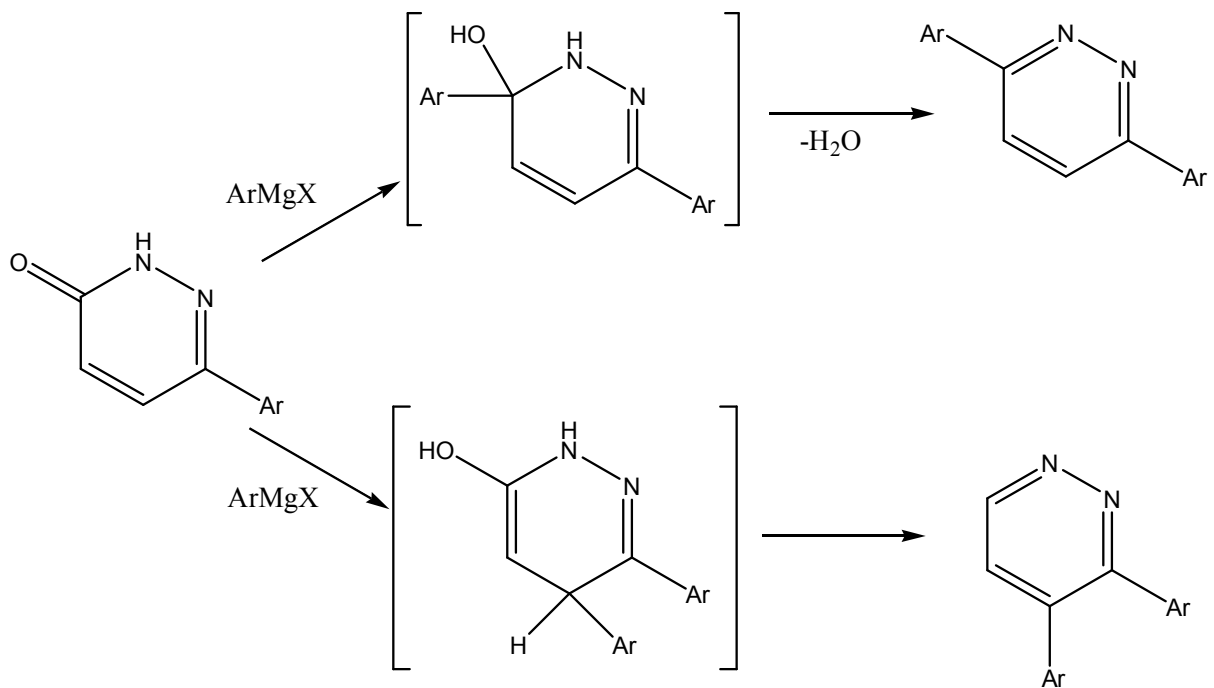
İndirgenmiş aromatik piridazinonların, aromatik grignard bileşikleriyle tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir.

A) indirgenmiş piridazinonlara Grignard bileşiklerinin 1,2-katılımı ile piridazinlerin elde edildiği bildirilmiştir (Mustafa ve ark. 1964, Baddar ve ark.1965).



Şekil 2.10: 4,5-Dihidro-3(2H)-piridazinon türevleri ile grignard bileşiklerinin tepkimesinden piridazin türevlerinin sentezi

B) 3(2H)-piridazinon türevlerine Grignard bileşiklerinin 1,4-katılımı: Grignard bileşiklerinin 3(2H)-piridazinonlar ile 1,2- ve 1,4- katılım tepkimelerinden piridazin türevleri elde edilmiştir (Castle ve ark.1973, Mustafa ve ark. 1964).

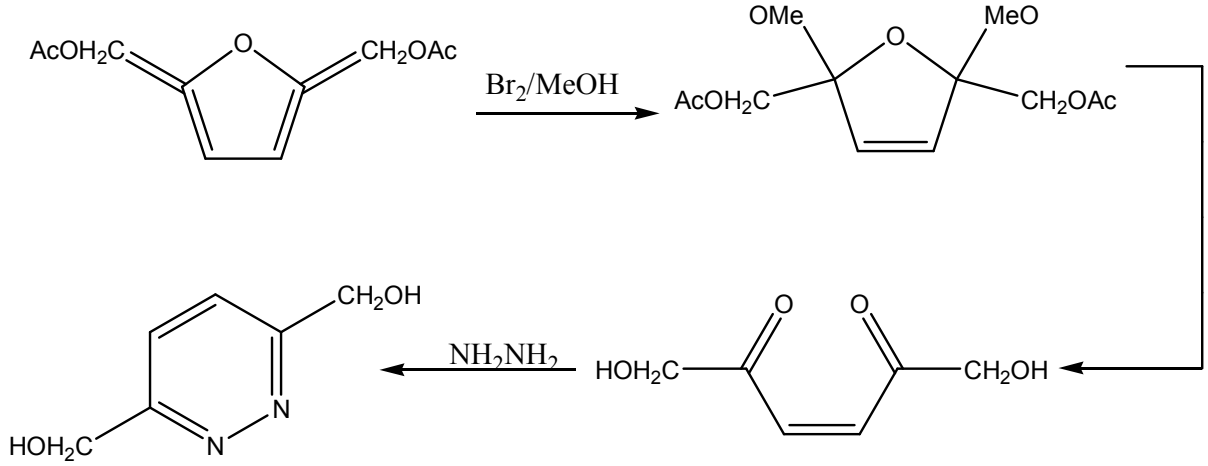


Şekil 2.11: Grignard bileşikleri ile 3(2H)-piridazinon türevlerinin tepkimesinden piridazin sentezi

#### 2.2.4 Furan Türevlerinden Hareketle Piridazin Sentezi

Piridazinlerin elde edilmesinde kullanılan yöntemlerden bir diğeri ise furan türevlerinden hareketle piridazin yapısına sahip bileşiklerin elde edilmesidir. 2,5-Disübstitüe

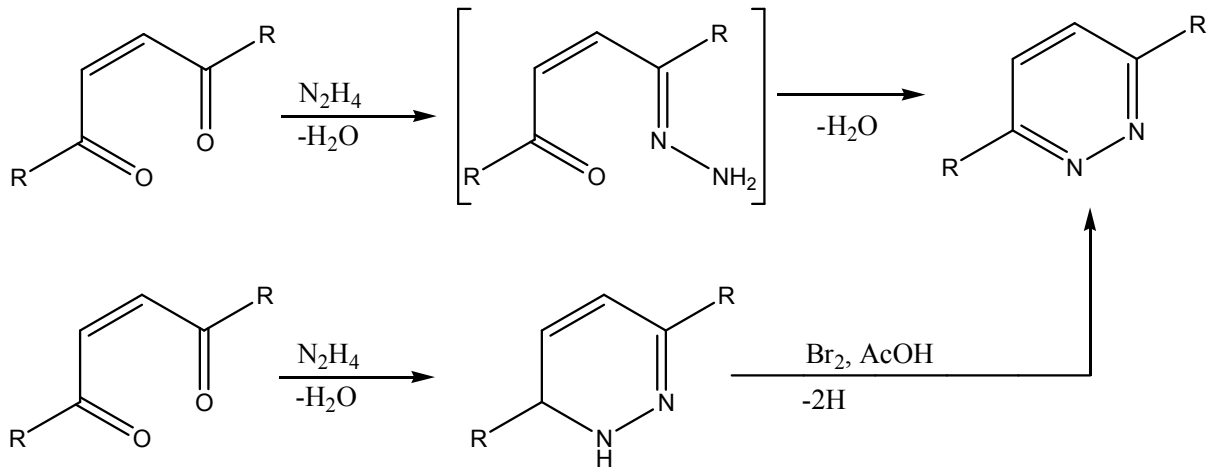
furan türevinin metanol içinde brom ile tepkimesinden 2,5-Dihidrofuran türevi hazırlanmış ve daha sonra dihidrofuran türevinin asit hidrolizinden elde edilen ara ürünün hidrazin ile muamelesi ile piridazin türevi sentez edilmiştir (Castle ve ark.1973, Mernari ve Lagrenee 1996).



Şekil 2.12: Furandan hareketle piridazin sentezi

### 2.2.5 $\alpha,\beta$ -doymamış ve doymuş 1,4-dikarbonil türevlerinden hareketle piridazin sentezi

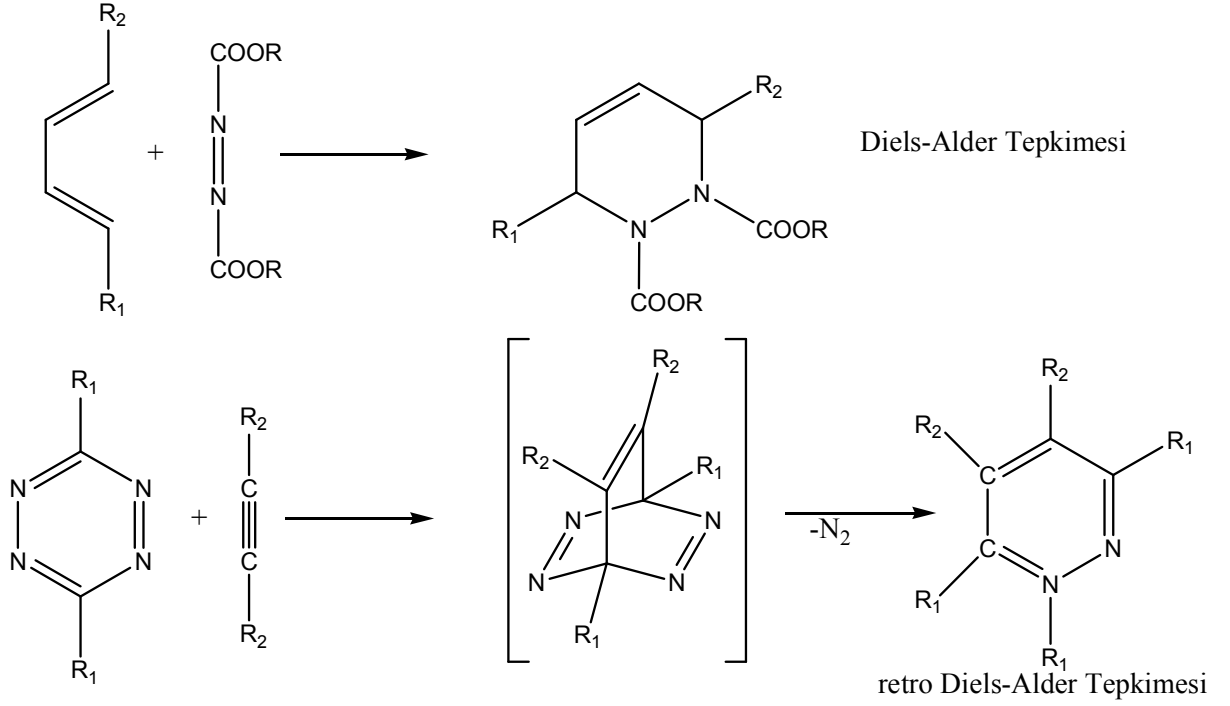
$\alpha,\beta$ -doymamış ve doymuş 1,4-dikarbonil türevi yapıların, hidrazon vasıtasıyla hidrazin siklokondenzasyonuna uğrayarak 1,4-dihidropiridazinleri ve piridazinleri verdiği literatürde kayıtlıdır.



Şekil 2.13:  $\alpha,\beta$ -doymamış ve doymuş 1,4-dikarbonil türevlerinden hareketle piridazin eldesi

### 2.2.6 Diels-Alder Tepkimesiyle Piridazin Sentezi

1,3-dienlerden, azodikarboksilik ester ile Diels-Alder reaksiyonu tabi tutularak tetrahidropiridazinler elde edilir. Ayrıca, retro Diels-Alder tepkimesiyle 1,2,4,5-tetrazinlere alkin eklenerek ve ardından oluşan yapının  $N_2$  eliminasyonu ile piridazinler elde edilebilmektedir (Vors 1990).

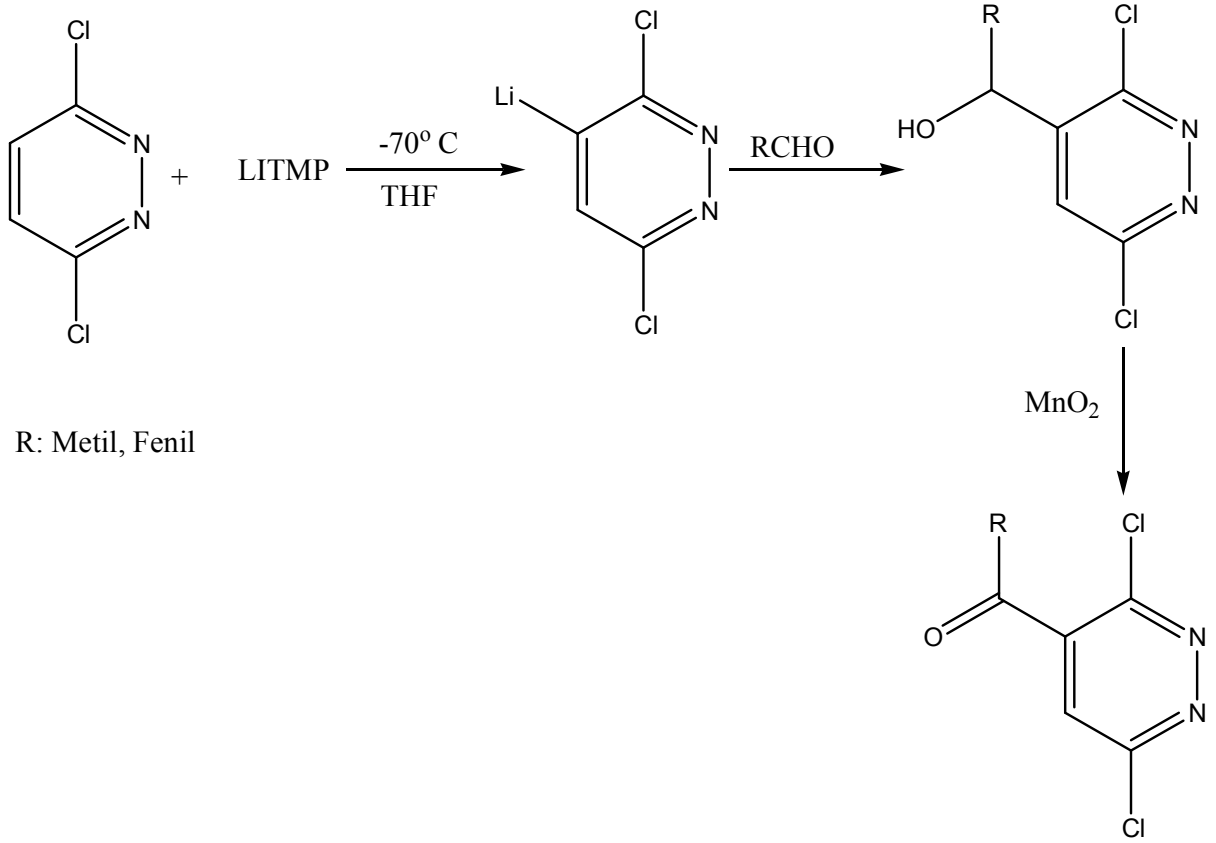


Şekil 2.14: Diels-Alder ve Retro-Diels-Alder tepkimeleri

### 2.3 Piridazin Halkasının Tepkimeleri

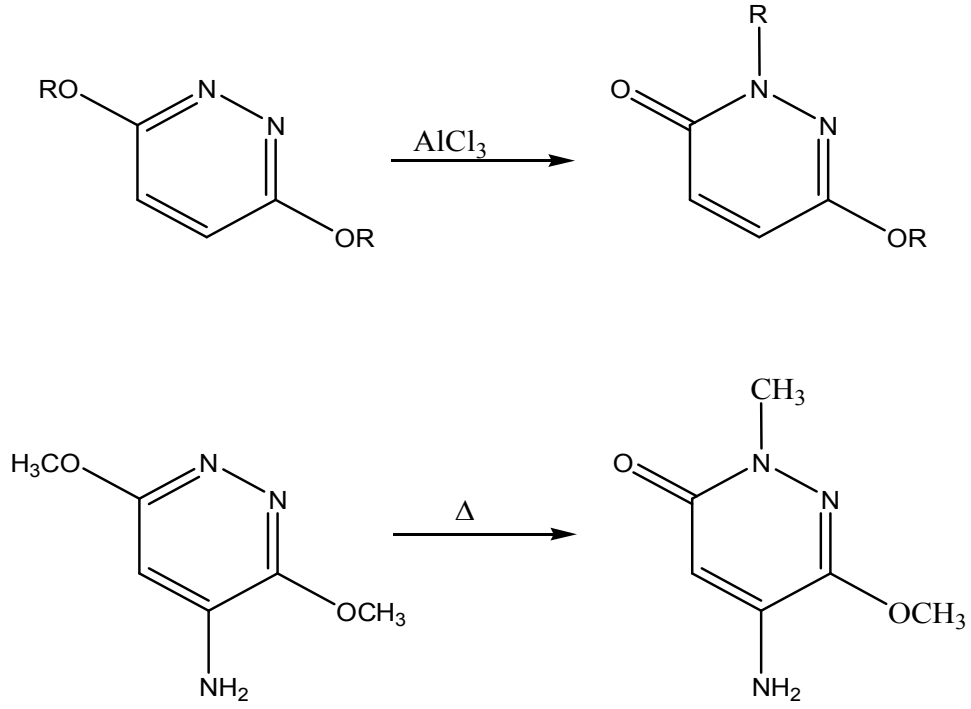
3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin (LİTMP) ile tepkimesinden elde edilen lityum türevinin, çeşitli aldehitler ile tepkimesinden sekonder alkol türevleri elde edilmiş ve daha sonra bu alkollerin yükseltgenmesinden dikloropiridazil ketonlar sentezlenmiştir (Turck ve ark. 1990, Trecourt 1995).





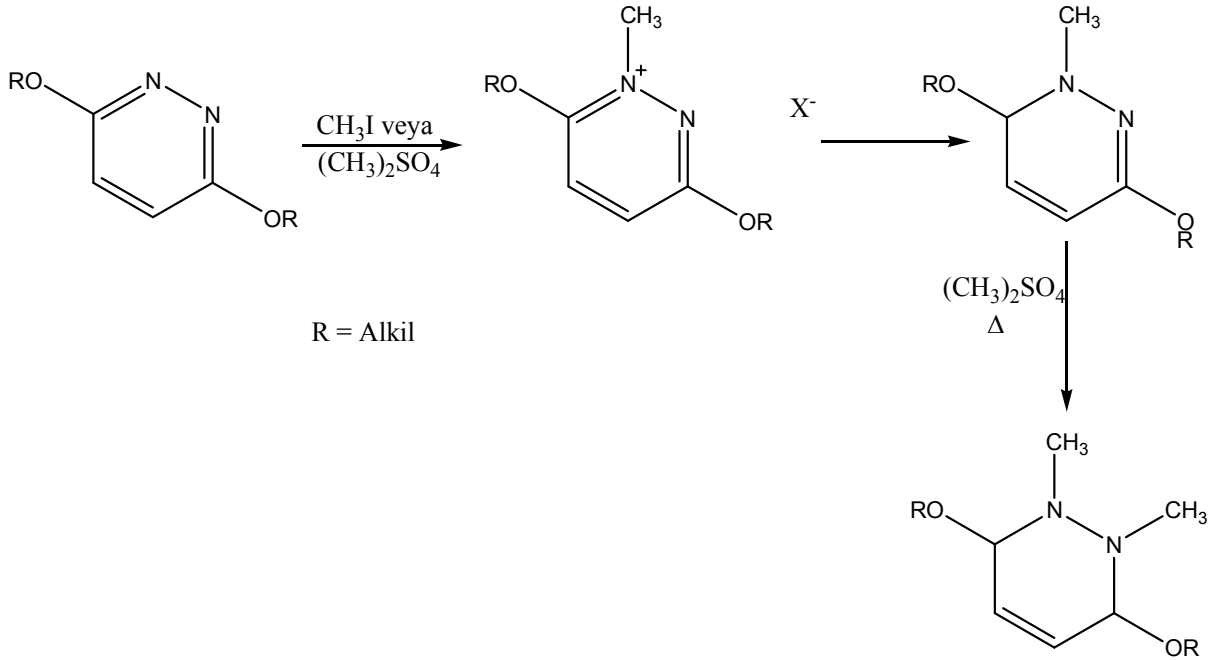
Şekil 2.15: 3,6-Dikloropiridazinin lityum 2,2,6,6-tetrametilpiperidin ile tepkimesi

3,6-Dialkoksipiridazinlerden yüksek ısıda veya organik asitlerin Lewis asitlerinin katalitik etkisiyle, 6-alkoksi-2-alkil-3(2H)- piridazinon türevlerinin elde edildiği saptanmıştır (Einchenberger ve ark. 1954, Nakagome ve ark. 1966).



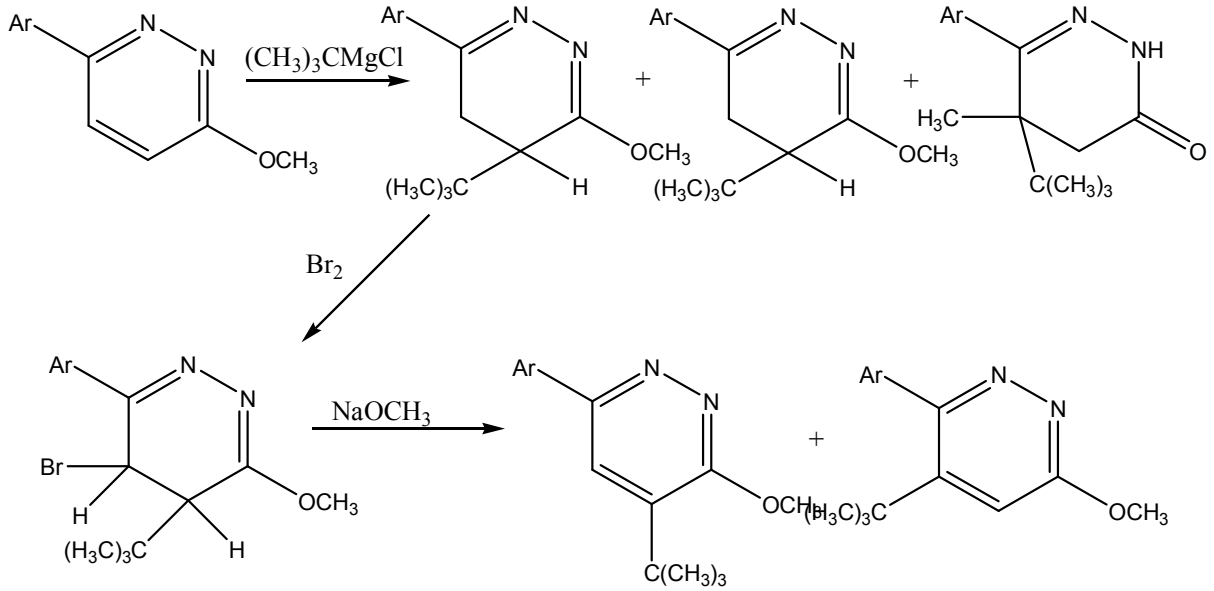
Şekil 2.16: Piridazin halkasının asit katalizör ve ısı etkisiyle yeniden düzenlenme tepkimeleri

3,6-Dialkiloksipridazinlerin metil iyodür veya dimetil sülfat ile de benzer bir tepkime verdikleri belirtilmiştir (Einchenberger ve ark. 1954).



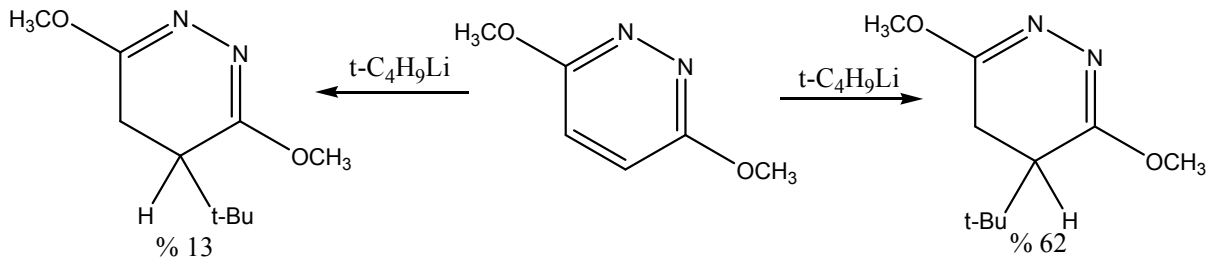
Şekil 2.17: 3,6-Dialkoksipridazinın metil iyodür veya dimetil sülfat varlığında yeniden düzenlenme tepkimesi

Piridazin türevlerinin alkil Grignard bileşikleri ile verdikleri tepkime çalışılmış ve tersiyer butilmağnezyum klorürün 2-metoksi-6-fenilpiridazin'e 1,2-katılım tepkimesinden, ana ürün olarak metoksidihidropiridazinin 4-butil izomeri elde edilmiştir. Bu ana ürünün bromlanmasıyla oluşan yapının dehidrohalojenasyonundan, 4- ve 5-butil-3-metoksi-6-fenilpiridazin türevleri elde edildiği bildirilmiştir (Crossland ve Rasmussen 1965).



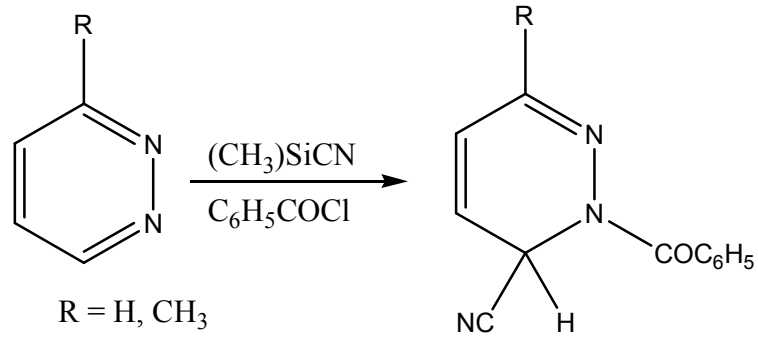
Şekil 2.18: Piridazin türevlerinin Grignard bileşikleri ile tepkimesi

3,6-Dimetoksipiridazinin n-butil ve tersiyer butil lityum ile katım tepkimeleri incelendiğinde, n-butil katılım ürünü veriminin tersiyer analoguna göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (Crossland 1964).



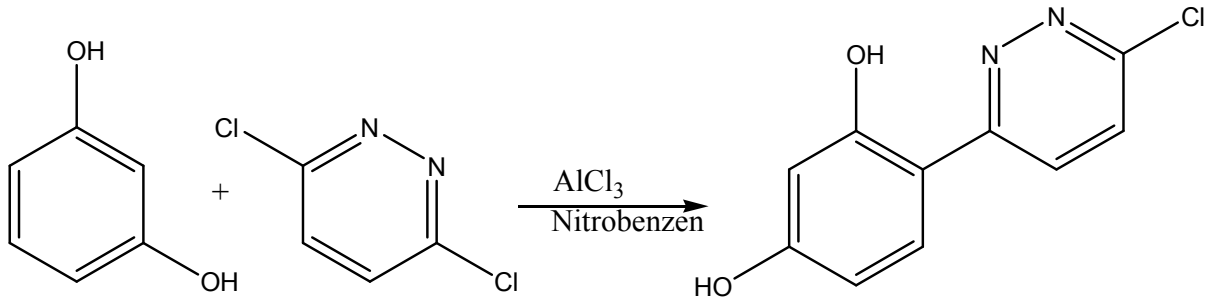
Şekil 2.19: 3,6-Dimetoksipiridazinin katım tepkimeleri

Piridazin türevlerinin trimetilsilil siyanür ve benzoil klorür ile tepkimesinden Reissert bileşiği sentezlenmiştir (Dostal ve Heinisch 1985).



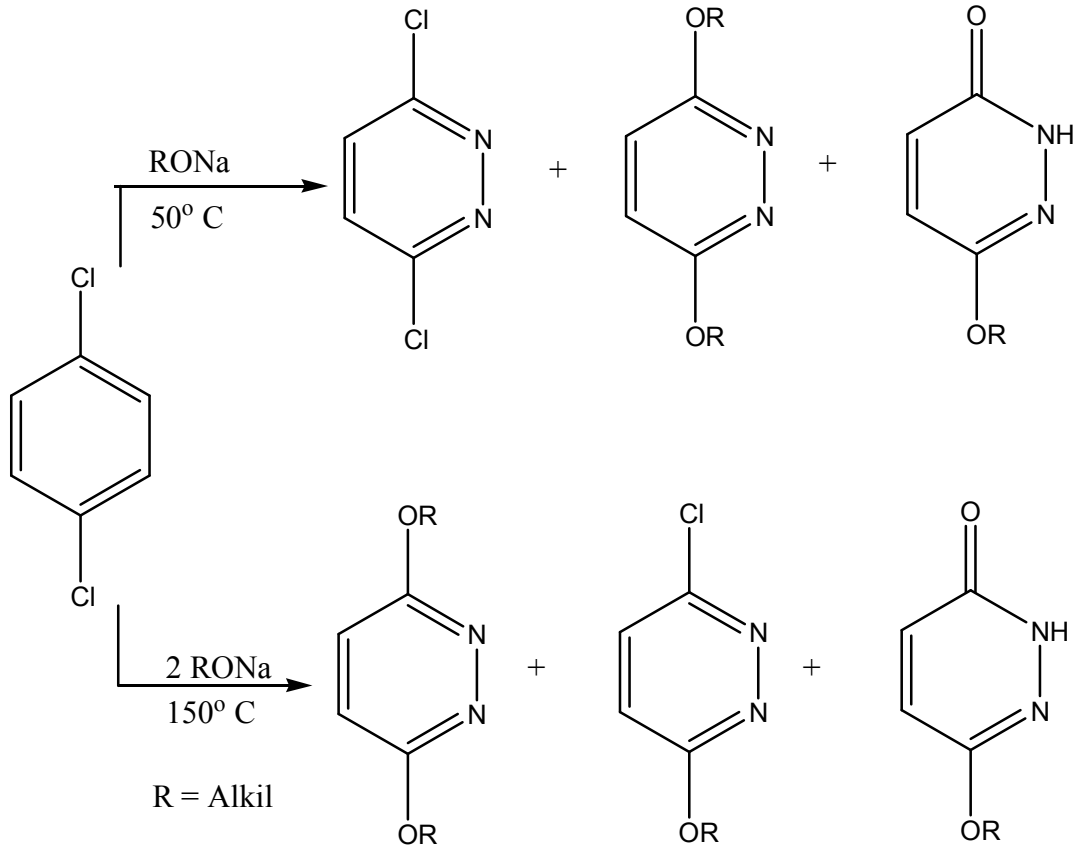
Şekil 2.20: Piridazin halkasının Reissert tepkimesi

3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Crafts tepkimesi koşullarında alkilleme ajanı olarak davrandığı belirtilmiştir (Pollak ve ark. 1998).



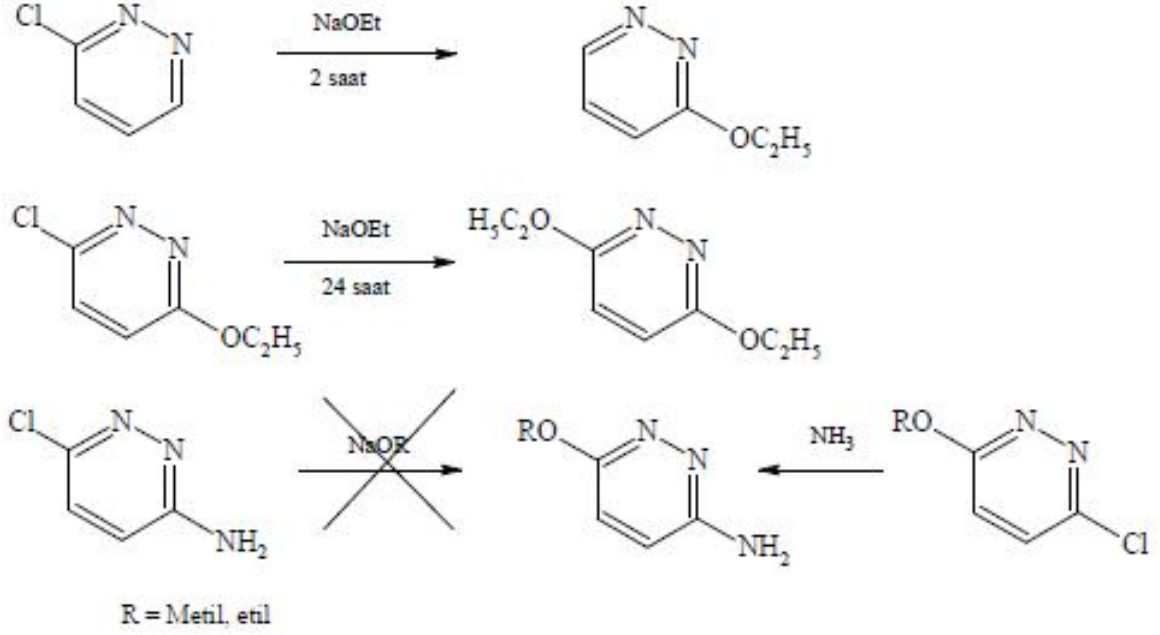
Şekil 2.21: 3,6-Dikloropiridazinin Friedel-Craft alkilenmesi

3,6-Dikloropiridazinin sodyum alkoksit varlığında nükleofilik yer değiştirme tepkimesi incelenmiş, düşük sıcaklıklarda ana ürün olarak 3-alkoksi-6-kloropiridazinin oluştuğu, yan ürün olarak tepkimeye girmemiş başlangıç bileşiğinin ve bisalkoksipiridazin, 6-alkoksi-3(2H)-piridazinonun elde edildiği belirtilmiştir. Yüksek sıcaklıkta ve aşırı miktar alkoksit kullanıldığında ise bisalkoksipiridazinin ana ürün olarak meydana geldiği, bunun yanısıra monoalkoksipiridazin ve piridazinon türevlerinin de elde edildiği gözlenmiştir (Steck ve ark. 1954, Coad ve Coad 1965, Castle ve ark. 1973).



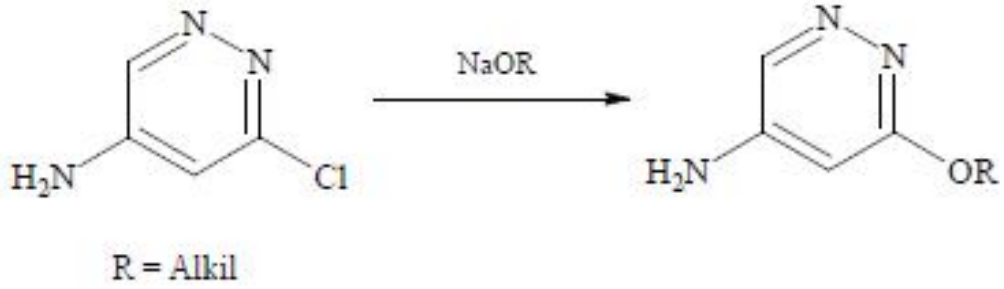
Şekil 2.22: 3,6-Dikloropiridazinin nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri

Piridazin halkası üzerinde elektron salıcı sübstitüentlerin bulunuşunun halojen sübstitüentinin ayrılmasını zorlaştırdığı veya engellediğı belirtilmiştir. 3-Kloro-6 etoksipiridazindeki klor atomunun ayrılmasının, 3-kloropiridazindeki klor atomunun ayrılmasından daha zor olduğı bildirilmiştir. Ayrıca amino grubunun güçlü elektron salıcı etkisi nedeniyle aminopiridazinlerden halojen sübstitüentlerinin ayrılmasının da zor olduğı belirtilmiştir. Örneğin, 3-kloro-6-aminopiridazin, sodyum alkoksit veya potasyum alkoksit ile tepkime vermediğinden dolayı 3-amino-6-alkoksipiridazin, 3-kloro-6-alkoksipiridazinin amonyak ile tepkimesinden hazırlanmıştır (Castle ve ark. 1973).



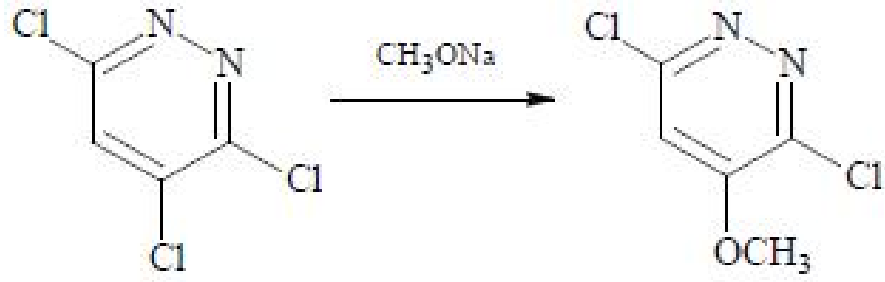
Şekil 2.23: Piridazin halkası üzerindeki süstitüentlerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine etkileri

Amin süstitüenti beta konumunda ise halojen veya diğer grupların halkadan ayrılması daha kolaydır (Castle ve ark. 1973).



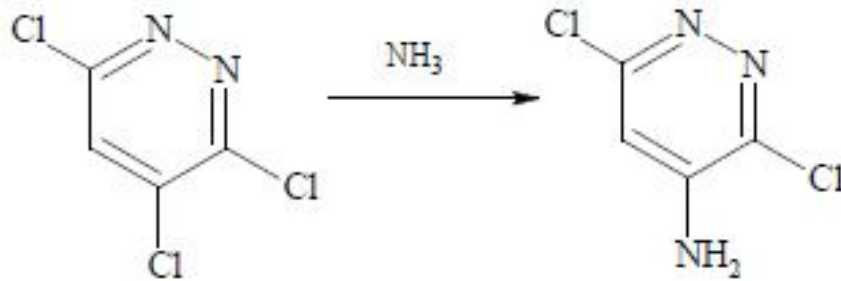
Şekil 2.24: 3-Kloro-5-aminopiridazinden hareketle 3-alkoksi türevinin elde edilmesi

Piridazin halkasının 4. ve 5. konumundaki halojenlerin, 3. ve 6. konumundaki halojenlere göre alkoksitler ve fenoksitler ile yer değiştirme tepkimelerine daha yatkın oldukları belirtilmiştir (Eichenberger ve ark. 1956, Kuraishi 1957, Yoneda ve ark. 1966).



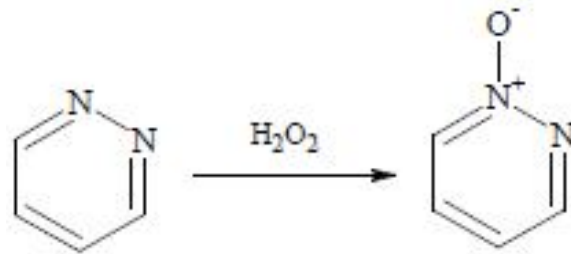
Şekil 2.25: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-metoksi-3,6-dikloropiridazinin hazırlanışı

3,4,6-Trikloropiridazinin amonyak ile tepkimesinden 4-amino-3,6-dikloro-piridazin sentezlenmiştir (Kuraishi 1956).



Şekil 2.26: 3,4,6-Trikloropiridazinden hareketle 4-amino-3,6-dikloropiridazin elde edilmesi

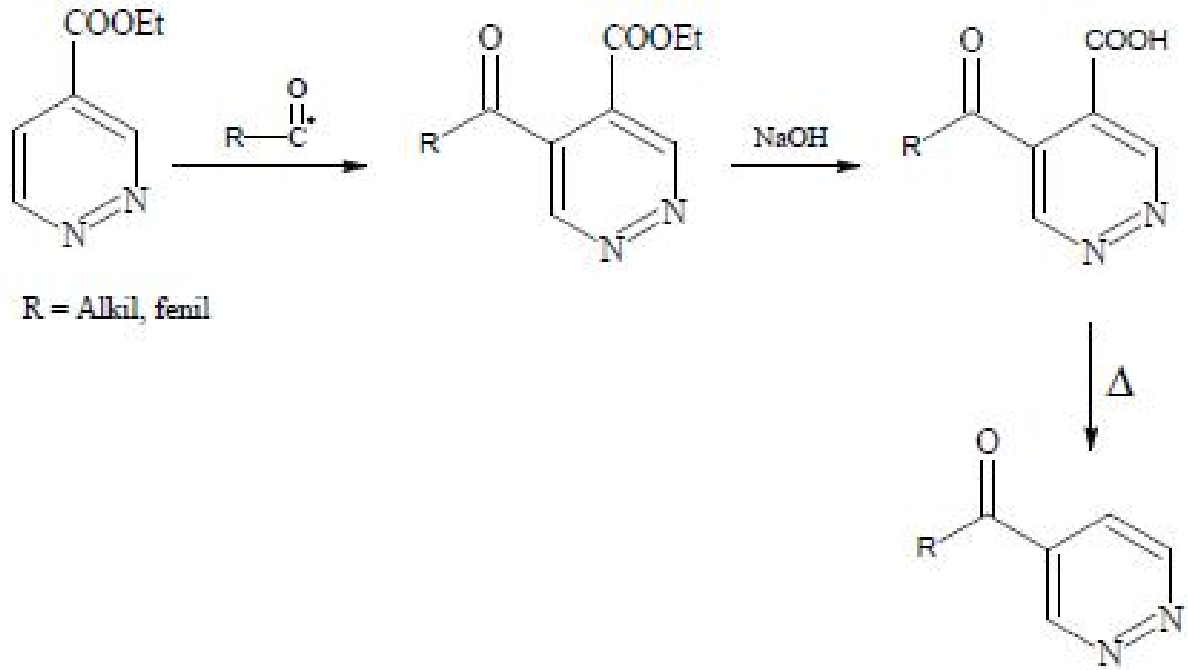
Piridazinin glasiyel asetik asit içinde hidrojen peroksit ile tepkimesinden piridazin N-oksit sentezlenmiştir (Koelsch ve Gumprechht 1958).



Şekil 2.27: Piridazin N-oksit elde edilmesi

Etil 4-piridazinkarboksilatın asetil radikali ile tepkimesinden etil 4-asetil-3-piridazinkarboksilat türevlerinin hazırlandığı, daha sonra etoksikarbonil grubunun hidrolizi ve

karboksil grubunun dekarboksilasyonu ile aril veya alkil 4-piridazinil keton türevlerinin elde edildiği belirtilmiştir (Heinisch 1987).



Şekil 2.28: Etil 4-piridazinkarboksilatın radikalik açılması ile aril veya alkil 4-piridazinil ketonların elde edilmesi



### 3. MOLEKÜLER MODELLEME

Bir molekülün veya moleküler sistemin incelenmesinde iki tane temel yöntem vardır.

1) Deneysel Yöntemler

2) Teorik Yöntemler

a) Analitik

b) Moleküler modelleme

Bir moleküler yapıyı incelemek için X-ışını kırınımı, IR spektroskopisi, NMR,... gibi deneysel yöntemler kullanılabilir. Bunun yanında teorik yöntemler de kullanılabilir. Analitik yöntem, bir problem için Schrödinger denkleminin matematiksel çözümünü elde etmeye çalışır. Moleküler modellemenin ise fizikte, kimyada, biyolojide, ilaç sanayisinde, malzeme biliminde...vb. geniş bir uygulama alanı vardır. Moleküler modelleme bir molekülün özelliklerinin fizik yasalarından hareket ederek bilgisayar yardımıyla hesaplanmasıdır. Öncelikle incelenecek bir problemin yani molekülün olması gerekir. Amaç molekülün fiziksel özelliklerini hesaplamaktır. Molekülün fiziksel özelliklerini hesaplarken fizik yasalarına dayanan matematiksel olarak ifade edilmiş bir yöntem kullanmak gereklidir. Bu yöntemler analitik olarak moleküle doğrudan uygulanamazlar ya da uygulanmaları çok zor ve zaman alıcıdır. Bu yüzden problemi çözecek yöntemler bilgisayar programında kodlanmış olarak kullanılır. Bir molekülün fiziksel özellikleri, geometrisini oluşturan yapısal büyüklükler (bağ uzunluğu, bağ açısı, torsiyon açısı), enerjisi, dipol moment, iyonizasyon potansiyeli, elektrostatik potansiyel gibi büyüklükler olabilir. Tüm bu özellikleri hesaplamak için bilinmesi gereken şey sistemin enerjisinin analitik ifadesidir. Bir molekülün toplam enerjisini yaklaşık olarak şu şekilde ifade edebiliriz. Molekülün toplam enerjisi ( $E_T$ ) şunlardan oluşur;

i. moleküldeki elektronların hareketinden kaynaklanan elektronik enerji ( $E_e$ ),

ii. moleküldeki atomların titreşiminden kaynaklanan titreşim enerjisi ( $E_t$ ),

iii. molekülün dönmesinden kaynaklanan dönü enerjisi ( $E_d$ ) (Bahat 2000).

#### 3.1 Giriş

Teorik çalışmalarda, çalışılacak sistemin bir modelinin oluşturulması söz konusudur. 'Model' kelimesinin bilimde özel bir anlamı vardır. Doğrudan bir bilgisayarın başına oturmak ve çizimler yapmak anlamına gelmez. Çalışılan kimyasal olayı doğru olarak temsil edebilen bir matematiksel denklemler kümesine sahip olma anlamına gelmektedir. Bilimde modeller, her şeyden önce sadeleştirme amacıyla kullanılırlar. Burada sadeleştirme, analizi önemli olduğuna inanılan olaya sınırlama anlamında kullanılmaktadır (Hinchliffe 1996). Deneysel ölçümlerden farklı olarak, kuantum kimyasal hesaplamalarda istatistiksel hata yoktur, ancak

hesaplamaları kolaylaştırmak için gereken varsayımlardan kaynaklanan doğal hata vardır. Pek çok durum için hatanın büyüklüğü değil de, yönü bilinir (Hinchliffe 1999).

Hesapsal kimya, tüm kimyasal yapılara ve tepkimelere moleküler düzeyde bakar ve moleküler yapının en dayanıklı olduğu geometrik parametreleri kullanarak, tüm fiziksel ve kimyasal özellikleri bulmayı amaçlar.

### 3.2 Molekül Modelleme Yöntemleri

Moleküler modellemede molekülün enerji ifadesini elde etmekte kullanılan başlıca iki yöntem vardır.

- 1) Moleküler mekanik yöntemler
- 2) Elektronik yapı yöntemleri

Moleküler mekanik ve elektronik yapı yöntemlerinin her ikisi de benzer hesaplamalar yapar: Belirli bir moleküler yapının enerjisini hesaplamak, geometrik optimizasyon yapmak (en düşük enerjili moleküler yapıyı yani denge durumu geometrisini bulmak),...vb. Geometri optimizasyonları temelde enerjinin gradyentine yani enerjinin konuma göre birinci türevine dayanır (Bahat 2000).

Elektronik yapı yöntemleri klasik fizik yasalarından ziyade kuantum mekanik yasalarını kullanır. Bu yöntemler değişik yaklaşık matematiksel yöntemlerle karakterize edilir. Elektronik yapı yöntemleri iki ana grupta toplanır: Yarı deneysel yöntemler ve *ab-initio* yöntemler (Bahat 2000).

Yarı deneysel yöntemler ilgilenilen molekül için çok sayıda deneysel veri kullanır. AM1, PM3 yöntemleri bu çalışmada kullandığımız yarı deneysel yöntemlerdir. *Ab-initio* yöntemler ise moleküler mekanik ve yarı deneysel yöntemlerin aksine ilgilenilen molekül için temel fiziksel sabitler (ışık hızı, Planck sabiti, elektronların kütlesi,...vb) hariç deneysel veri kullanmaz (Bahat 2000).

Çizelge 3.1 Molekül modelleme tekniklerinin özeti

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları	Kullanım yerleri
<b>Ab initio</b> - Kuantum fiziğini kullanır. - Matematiksel açıdan ayrıntılıdır: denel parametreler yoktur.	- Geniş çaplı sistemler için kullanışlıdır. - Deneysel verilere dayalı değildir. - Geçiş hallerini ve uyarılmış halleri hesaplar.	Hesaplama süresi uzun ve hesaplama açısından pahalıdır.	- Küçük sistemler - Elektronik geçişler - Deneysel verileri olmayan sistemler Yüksek doğruluk gerektiren sistemler
<b>Yarı deneysel</b> - Kuantum fiziğini kullanır. - Deneysel parametreleri kullanır. - Yaygın olarak yaklaşımlar kullanır.	- Hesaplama açısından <i>ab initio</i> yöntemlerine kıyasla daha kısa süre gerektirir. - Geçiş hallerini ve uyarılmış halleri hesaplar.	- Parametreler için <i>ab initio</i> ya da deneysel verilere ihtiyaç duyarlar. - <i>Ab initio</i> yöntemlerine kıyasla daha az doğrudur.	- Orta büyüklükteki sistemler - Elektronik geçişler
<b>Moleküler Mekanik</b> - Klasik fiziği kullanır. - Denel parametreleri içeren kuvvet alanlarına dayalıdır.	- Hesaplama açısından "zahmetsiz"dir: sınırlı bilgisayar kaynaklarıyla bile hızlı ve ucuzdur. - Enzimler gibi büyük moleküller için kullanılabilir.	- Elektronik özellikleri hesaplamazlar. - Parametreler için <i>ab initio</i> ya da deneysel verilere ihtiyaç duyarlar.	- Büyük sistemler - Bağ kırılması içermeyen sistemler ya da süreçler

### 3.3 Moleküler Mekanik Yöntemler

Moleküler mekanik yöntemleri, doğada belirlenebilen fizik yasaları ölçüsünde, kuantum mekaniğini kullanmaksızın, klasik fizik kanunlarına dayanarak moleküler özellik hakkında öngörüde bulunur (Popelier 2000)

Moleküler mekanik yöntemleri oldukça hızlı yöntemler olup, enzimler gibi çok büyük moleküler sistemleri dahi kolaylıkla hesaplayabilirler. Fakat genellikle normal haldeki sistemlere ilişkin parametreleri kullanırlar ve sonuç olarak bağ oluşumu-bağ kırılması işlemlerine ilişkin geometrileri bulamazlar (Stewart 1990).

Moleküler mekanik enerji tahminleri mutlak değer olarak anlamsız olmaya meyillidir ve genelde sadece karşılaştırmalı çalışmalar için yararlıdır. Bu noksanlıklarına rağmen,

moleküler mekanik kuantum ve kontinuum mekaniği arasında köprü kurar ve enerjik materyallerdeki ‘mezoskopik’ etkileri çalışmak için yaygın olarak kullanılır. Uygulamaları arasında şunlar vardır: klasik potansiyel enerji yüzeylerinde reaksiyon ve dissosiasyonun modellenmesi (Chambers and Thompson 1995), dengedeki kristal özellikler üzerine çalışmalar (Dzyabchenko vd. 1996, Filippini and Gavezzotti 1994), kristaller ile kusurlar arasındaki vurma etkileşimlerinin dinamik incelemeleri (Phillips vd. 1993) ve moleküler kristallerdeki patlamaların simülasyonu (Soulard 1996). Tipik moleküler mekanik yöntemlerinin temel varsayımları aşağıdaki gibidir (Gece 2010):

- Her atom (yani elektronlar ve çekirdek) karakteristik bir kütleyle sahip bir tanecik olarak temsil edilir.
- Bir kimyasal bağ, iki karşılıklı atom arasındaki etkileşimin potansiyel enerjisiyle belirlenen karakteristik bir kuvvet sabiti ile bir “yay” olarak temsil edilir. Potansiyel enerji fonksiyonları molekül içi bağ gerilimini, bükülümünü ve burkulmayı ya da elektrostatik etkileşimler veya van der Waals kuvvetleri gibi moleküller arası olayları açıklayabilir.
- Potansiyel enerji fonksiyonları deneylerden ya da diğer hesaplamalardan elde edilerek ampirik olarak türetilen parametrelere dayanmaktadır.

Günümüzde pek çok değişik moleküler mekanik yöntemi vardır. Her yöntem tanımladığı kuvvet alanı ile karakterize edilir. Bir kuvvet alanı aşağıdaki özellikleri ile tanımlanır:

- i) Bir molekülün potansiyel enerjisinin atomlarının pozisyonlarına göre nasıl değiştiğini gösteren bir seri denklem,
- ii) Bir elementin tüm özelliklerini belirleyen bir seri atom tipi

Atom tipleri çevresine de bağlı olarak bir elementin pek çok değişik özelliği ve davranışını belirler. Örneğin bir karbonil grubundaki karbon atomu, üç hidrojene bağlı olan metil grubundaki karbon atomundan farklı olarak düşünülür. Atom tipi hibridleşmeye, elektrik yüküne ve bağlı olduğu diğer atomlara göre değişir. Denklemleri ve atom tiplerini deneysel değerlere benzetmek için kullanılan parametre setleri kuvvet sabitlerini tanımlar.

Moleküler mekanik hesaplamaları moleküler sistemdeki elektronlarla hiç ilgilenmez. Bunun yerine çekirdekler arası etkileşimlere dayalı hesaplamaları gerçekleştirirler. Elektronik etkiler kullanılan parametreler yardımıyla kuvvet alanlarına katılmışlardır. Bu yaklaşım moleküler mekanik yöntemlerini hesapsal olarak kullanılmakta olan en ucuz yöntem haline getirir. Bu nedenle binlerce atom içeren çok büyük sistemler için dahi rahatlıkla

kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerin de bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bunlar arasında en önemli olanları aşağıda sıralanmıştır:

i) Her kuvvet alanı parametrelerine bağlı olarak sadece kısıtlı sayıda molekül grubu için doğru sonuçlar verebilmektedir. Her molekül için doğru sonuç verebilecek belirli bir kuvvet alanı yoktur.

ii) Elektronların hesaba katılmaması moleküler mekanik yöntemlerinin elektronik etkilerin üstün olduğu kimyasal olayları açıklayamadığını gösterir. Bu yöntemler bağ oluşumlarını ve bağ kırılmalarını asla açıklayamazlar. Elektronik yapıdan kaynaklanan moleküler özellikler moleküler mekanik hesaplamalarıyla bulunamazlar (Foresman ve Frish 1996).

Moleküler mekanikteki bakış açısı, bir molekülü aralarında elastik restore edici kuvvetlerin bulunduğu bir atomlar topluluğu olarak düşünmektir. Bu kuvvetler moleküldeki her yapısal özelliğin değişimi ile ilgili olan basit fonksiyonlarla tanımlanır. Genelde her bağ gerilmesi, bağ bükülmesi, dihedral açı ve bağlı olmayan atomlar arasındaki etkileşimler için ayrı fonksiyonlar kullanılır. Bu fonksiyonların tümü belirli bir molekül için kuvvet alanını tanımlar.

### **3.4 Moleküler Mekanik Kuvvet Alanı**

Moleküler modellemede kullanılan pek çok kuvvet alanı, molekül içi ve moleküller arası kuvvetlerin dört bileşenli bir modeliyle açıklanır. Enerjideki hatalar bağ uzunluklarının ve bağ açılarının denge değerlerinden sapmaları sonucu oluşur. Bağların dönmesi ile enerjinin nasıl değiştiğini gösteren bir fonksiyon vardır. Ayrıca kuvvet alanı sistemin birbiri ile bağlı olmayan parçaları arasındaki etkileşimleri içeren terimleri de barındırır. Daha ileri kuvvet alanları bazı ek terimler de içerebilir. Fakat her zaman için bu dört bileşeni içermek durumundadır. Bu gösterimin en etkileyici özelliği bağ uzunlukları, bağ açıları ve bağlardaki dönmelerden dolayı değişen iç koordinatları rahatlıkla gösterebilmesidir. Bu da kuvvet alanı parametrelerindeki değişimlerin, sonuçları nasıl etkilediğini gösterir.

Mevcut moleküler mekanik modelleri, kimyasal kuvvetleri tanımlamak için kullanılan potansiyel enerji fonksiyonları setiyle karakterize edilir. Bu kuvvet alanları şunlara dayanır:

- Atomik yer değiştirmeler (yani bağ uzunlukları)
- Atom türleri yani spesifik bir kimyasal içeriğe sahip (örneğin, bir metil karbonuna karşı bir karbonil karbonu) bir elementin karakteristikleri

- Denel verilere dayanan atom türleri ve bağ karakteristiklerine ait bir ya da daha çok parametre seti

Yaygın kullanımda olan MM kuvvet alanı örnekleri şunlardır:

- Enerji Islahıyla Yardımcı Model Kurma (AMBER): Esasen proteinler ve nükleotitler gibi biyomoleküllerin çalışılması için tasarlanmıştır.

- Harvard Moleküler Mekanikte Kimya (CHARMM): Esasen biyolojik ve farmosötik çalışmalar için tasarlanmıştır ancak miçeller ve kendiliğinden birleşen makromoleküllere de uygulanmaktadır.

- MMX (MM2, MM3 vb.) : Polar olmayan küçük moleküllerin yapısal ve termodinamik çalışmaları için optimize edilmiştir. Çeşitli MMX sürümleri temel olarak parametrisasyonlarında farklılık gösterirler.

- Sıvılardaki Simülasyonlar için Optimize Edilmiş Potansiyeller (OPLS): Sıvı çözeltilerdeki biyomoleküllerin fiziksel özelliklerini oluşturmak amacıyla optimize edilmiştir (Gece 2010).

### 3.5 Elektronik Yapı Yöntemleri

Elektronik yapı yöntemlerinin esas amacı atomların ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemektir. Elektronik yapı yöntemleri, kuantum mekaniği ilkelerini kullanarak moleküle ilişkin enerji ve diğer parametreleri Schrödinger denklemini çözerek elde eder.

Temelde elektronik yapı yöntemleri, moleküler orbitalleri atomik orbitallerin doğrusal bileşimleri olarak ifade ederek, çeşitli seküler determinantlar kurarlar. Bu determinantlardan birçok integraller oluşur. Seküler determinantları çözerek dalga fonksiyonlarını belirler (Atkins 1998).

Çok küçük sistemler için dahi hesapların yapılabilmesi ve belli sonuçların elde edilmesi oldukça zordur. Bu nedenle elektronik yapı yöntemlerinde çözüm için bazı matematiksel ve fizikokimyasal yaklaşımlar kullanılır. Tüm bu yaklaşımlarda, elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Bu büyüklüklere dayalı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilir.

Bu hesaplamalar aşağıda sıralandığı şekilde gerçekleşir:

i) Sistemin Hamilton operatörü yazılır ve Schrödinger denklemi kurulur.

ii) Dalga fonksiyonu için uygun bir matematiksel fonksiyon seçilir ve bu fonksiyonun değişken parametreleri bulunur.

iii) Parametrelerdeki değişkenlere göre molekülün enerjisi için;

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (3.1)$$

eşitliğinin minimum değeri hesaplanır. Bu eşitlikte;

H : Hamilton Operatörü

$\psi$  : Moleküler dalga fonksiyonu

$\psi^*$  : Dalga fonksiyonunun eşlenik kompleksi

dir (Levine 1983).

Elektronik Yapı Hesaplamaları, günümüzde kullanıldığı hali ile üç ana bölüme ayrılabilir.

1. Yarı ampirik yöntemler
2. Ab initio yöntemler
3. Fonksiyonel yoğunluk yöntemi

Daha çok sayıdaki molekülün yapısını belirleyebilmek için yarı ampirik yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler bazı yaklaşımlara göre Hamilton operatörünün basitleştirilmiş şeklini kullanırlar. Aynı zamanda, deneysel bulgulara dayalı özel parametrelere ihtiyaç duyarlar. Her iki yöntemin sonucunda da esas olarak elektronik dalga fonksiyonu ve elektronik enerji hesaplanır. Daha sonra bu büyüklüklere bağlı olarak molekülün tüm fiziksel ve kimyasal bilgileri elde edilebilir. Örneğin dayanıklı bir molekülün en düşük enerjisi bu molekülün temel konumundaki yapısına karşılık gelir ve bu şekilde moleküldeki tüm bağ uzunlukları ve bağ açıları hesaplanmış olur. Ayrıca bir reaksiyonda meydana gelen geçiş konumu komplekslerinin geometrik yapıları ve enerjileri de aynı yöntemlerle bulunabilir.

### 3.5.1 Schrödinger Denklemi

Kuantum mekaniksel hesaplamalarda, sistemlerin konumları dalga fonksiyonu ile gösterilir. Dalga fonksiyonu; sistemin koordinatlarına ve zamana bağlı olan bir fonksiyondur. Potansiyel enerji zamana göre değişmediğinden dalga fonksiyonu koordinatlara ve zamana bağlı olan iki ayrı fonksiyonun çarpımı olarak yazılabilir. Bunun sonucunda Schrödinger denklemi iki ayrı parçaya ayrılmış olur (Çınar 1988). Kimyasal hesaplamalarda odak nokta, zamandan bağımsız olan olaylardır ve bu nedenle zamandan bağımsız Schrödinger denklemi

kullanılır. Schrödinger denkleminin özdeğerleri değişik durağan hallere karşılık gelir (Foresman ve Frish 1996).

Kuantum mekaniğinin temeli olan Schrödinger denklemi;

$$H\psi = E\psi \quad (3.2)$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlikte; H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi;  $\psi$ , dalga fonksiyonunu göstermektedir (Hanna 1981). Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörüdür. E, sabit bir değer olup Hamilton operatörünün özdeğeridir. Dalga fonksiyonu ise Hamilton operatörünün öz fonksiyonudur. Moleküler sistemin Hamilton operatörü, elektronların ve çekirdeklerin kinetik enerji operatörleri, molekülde yer alan tüm yüklü tanecikler arasındaki elektrostatik etkileşimler, çekirdeklerin ve elektronların spin ve orbital hareketlerinden kaynaklanan manyetik momentler arasındaki etkileşimleri içerir. Bu nedenle, moleküler orbital hesaplamaları yapılırken moleküle ait olan Hamilton operatörünün tamamı kullanılmaz. İleride açıklanacak olan bazı yaklaşımların kullanımı ile çekirdeklere ait olan kinetik enerji operatörleri ihmal edilir ve manyetik etkileşimlerin olmadığı kabul edilir. Sonuçta, molekülün elektronik enerjisi E'ye karşılık gelen Hamilton operatörü;

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla^2 - \sum_{\mu=1}^N \sum_{i=1}^n \left( Z_{\mu} / r_{\mu i} \right) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n 1/r_{ij} \quad (3.3)$$

şeklini alır (Lowe 1993). Bu eşitlikte i ve j altlıkları n tane elektron için,  $\mu$  ise N tane çekirdek için kullanılmıştır. Eşitlik (3.13)'deki birinci terim elektronların kinetik enerjisini, ikinci terim çekirdekler ile elektronlar arasındaki Coulomb çekme enerjisini, üçüncü terim ise elektronlar arasındaki itme enerjisini göstermektedir. Diğer taraftan çekirdekler arasındaki itme enerjisi bu eşitliğe konulmamıştır. Çekirdekler arasında itme enerjisi;

$$V_{nn} = \sum_{\mu=1}^{N-1} \sum_{\gamma=\mu+1}^N (Z_{\mu} Z_{\gamma} / r_{\mu\gamma}) \quad (3.4)$$

dir. Bu eşitlikte;

$V_{nn}$  : Çekirdek - çekirdek itme enerjisini,

Z : Çekirdeklerin atom numarasını,

r : Çekirdekler arası uzaklığı

göstermektedir. Moleküldeki toplam çekirdek sayısı N'dir.  $\mu, \gamma$  altlıkları çekirdekler için



kullanılmıştır.

### 3.5.2 Born-Oppenheimer Yaklaşımı

Hidrojen atomu için Schrödinger eşitliği tam olarak çözülebilir fakat bunun dışındaki atom ve moleküler sistemler için Schrödinger eşitliğinin tam çözümü yoktur. Kuantum mekaniğinde moleküler sistemlerin Schrödinger eşitliği çözümü için Born- Oppenheimer yaklaşımı kullanılır (Levine 1991). Bu yaklaşıma göre elektronik ve nükleer hareketler birbirinden ayrılmıştır. Bu şekilde ayrı ayrı değerlendirme, iki hareket üzerinde bağımsız bir çalışma olanağı sağlayacağından çözümü kolaylaştırır. Bu yaklaşımın temelinde, elektronun kütlesi çekirdek kütlesinden çok küçük olması sebebi ile çekirdek hareketi elektron hareketi yanında ihmal edilir ve toplam dalga fonksiyonu elektronik dalga fonksiyonu olarak verilir (Roothan 1951).

Kuantum mekaniği prensipleri ile molekülün yapısı açıklanırken, molekülü oluşturan atomların enerjileri ayrı ayrı hesaplanır. Daha sonra molekülün enerjisi bulunur. Molekülün enerjisi, atomların enerjilerinin toplamından küçükse molekül dayanıklıdır. İki enerji arasındaki fark moleküldeki bağ kuvvetinin bir ölçüsüdür. Fakat en basit molekül için bile kuantum mekaniği prensipleri kullanılarak hesapların yapılması ve sonuçların elde edilmesi çok zordur. Bu nedenle moleküler eşitliklerin yazılışında “Born-Oppenheimer Yaklaşımı” kullanılır.

Kuantum mekaniksel yarı - ampirik yöntemler ve ab initio yöntemler Born-Oppenheimer yaklaşımına dayanır. Hesaplamaların kolaylaşması açısından Born-Oppenheimer yaklaşımı büyük önem taşır. Elektronlar ve çekirdekler arasındaki kütle farkı göz önünde bulundurulduğunda, elektronlar çekirdeklere oranla çok daha hafiftir. Elektronların çekirdeklere göre çok büyük bir hızla hareket etmeleri Born-Oppenheimer yaklaşımının dayanak noktasını oluşturur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, Schrödinger denklemini molekülde bulunan tüm tanecikler için çözmek yerine, çekirdekleri sabit noktalarda kabul ederek, sadece çekirdeklerin bu belirli yerlerinden doğan etki alanı içindeki elektronlar için çözmek yeterlidir (Lowe 1993).

Moleküler orbital dalga fonksiyonu nükleer ve elektronik dalga fonksiyonunun çarpımı olarak;

$$\Psi = \Psi_N \cdot \Psi_e \quad (3.5)$$

yazılabilir. Burada  $\psi_N$ , çekirdeklerin hareketini gösteren nükleer dalga fonksiyonu ve  $\psi_e$ , elektronların hareketini gösteren elektronik dalga fonksiyonudur. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, çekirdekler elektronlardan daha ağırdır ve bu nedenle hareketleri çok yavaştır. Çekirdeklerin hareketleri elektronların hareketleri yanında ihmal edilebilir. Ve molekülün dalga fonksiyonu olarak  $\psi_e$  kullanılabilir. Born-Oppenheimer Yaklaşımının kullanılması ile molekülün enerjisi;

$$E = \int \psi^* H \psi d\tau \quad (3.6)$$

ile gösterilir. Bu eşitlikte;  $\psi$ , moleküldeki tüm elektronların hareketlerini gösteren dalga fonksiyonu; H, çekirdeğin etki alanı içinde hareket etmekte olan elektronların toplam enerji operatörüdür.

Daha sonra çekirdeklerin yerleri değiştirilerek aynı hesaplamalar tekrar edilebilir ve bu şekilde molekülün potansiyel enerji yüzeyi elde edilebilir. Born-Oppenheimer yaklaşımının güvenilirliği ekzite haller için az olup, normal haldeki moleküller için iyidir.

Born-Oppenheimer yaklaşımı birçok sistem için doğru sonuçlar vermektedir ve bir yaklaşım olmasından ötürü küçük hatalar getirmekte ama bu hatalar kabul edilebilir sınırlar içinde kalmaktan öteye gitmemektedir (Leach 2001).

### 5.3.3 Varyasyon Teoremi

Bu teorem molekülün gerçek dalga fonksiyonu yerine uygun olan yaklaşık bir fonksiyonun kullanılmasını sağlar.

$$\int \Phi^* H \Phi d\tau > E_0 \text{ 'dir.} \quad (5.7)$$

Burada,

$\Phi$  : Elektronların hareketini gösteren yaklaşık dalga fonksiyonu,

$E_0$ : Molekülün temel halindeki mümkün olan en düşük enerjisi'dir.

Bu eşitlik "Varyasyon Teoremi" olarak bilinir. Varyasyon teoremi ile molekülün dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi kolaylıkla hesaplanabilir. İntegralin minimum değeri molekülün enerjisinden biraz daha yüksektir, fakat gerçek değerine oldukça yakın bir değerdir. Varyasyon teoremi ile moleküler orbital dalga fonksiyonu ve molekülün enerjisi hesaplanır. Bu teorem ile moleküler orbital hesaplamalarında molekül bir bütün olarak düşünülür ve atomik orbitallerin kullanılması ile moleküler orbital ve moleküler enerji seviyeleri hesaplanır (Hanna 1981).

### 3.5.4 Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonları (LCAO)

LCAO "Atomik Orbitalerin Doğrusal Kombinasyonu" yöntemi; moleküllerin gerçek dalga fonksiyonları yerine kullanılabilecek uygun bir dalga fonksiyonu yazmak için kullanılan en yaygın yöntemdir. Buna göre, bir molekülde bulunan çekirdekler birbirlerinden çok uzak mesafelerde iseler kovalent bağları oluşturan elektronların atomik orbitallerde buldukları kabul edilir. Bu nedenle, LCAO metodunda molekülün dalga fonksiyonu, kendisini oluşturan atomların dalga fonksiyonlarının toplamı olarak yazılabilir (Levine 1983).

$$\Psi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 + C_3\chi_3 + \dots + C_n\chi_n \quad (3.8)$$

Bu eşitlikte;

$\Psi$  : Moleküler dalga fonksiyonu

$\chi_1, \chi_2, \chi_3, \dots, \chi_n$  : Atomik orbital dalga fonksiyonları

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$  : Dalga fonksiyonunun katsayıları

Bu eşitlikte gerçek dalga fonksiyonuna en yakın dalga fonksiyonunun bulunması için  $C_1, C_2, \dots, C_n$ , katsayılarının uygun şekilde belirlenmesi gerekir. Molekülün temel haldeki enerjisi minimum değerindedir. Bu nedenle, dalga fonksiyonunun katsayıları enerjiyi minimum yapacak şekilde belirlenir. Bunun için de önce molekülün enerjisi hesaplanır. Molekülün Schrödinger denklemi (3.2) eşitliğinde olduğu gibidir. Bu eşitliğin her iki tarafı  $\Psi$  ile çarpılır,  $-\infty, +\infty$  arasında integral alınır ve enerji,  $E$  çözülür ise;

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (3.9)$$

olduğu bulunur. Moleküler orbital dalga fonksiyonu  $\Psi$ 'nin (3.8) eşitliğindeki karşılığı yerine konulup gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra, elde edilen denklemler homojen bir denklem sistemi oluştururlar. Bu denklemleri sağlayan  $E$  değeri, katsayı determinantı sıfıra eşitlenerek bulunur.

Eşitlik (3.9) ile gösterilen determinanta molekülün "Seküler determinantı" denir.

Burada

$$H_{ij} = \int \chi_i H \chi_j d\tau \quad (3.10)$$

$$S_{ij} = \int \chi_i \chi_j d\tau \quad (3.11)$$

dır.  $\chi_i$  ve  $\chi_j$  atomik orbital dalga fonksiyonlarını göstermektedir.

$$\begin{vmatrix}
\mathbf{H}_{11} - \mathbf{E}S_{11} & \mathbf{H}_{12} - \mathbf{E}S_{12} & \dots\dots & \mathbf{H}_{1n} - \mathbf{E}S_{1n} \\
\mathbf{H}_{21} - \mathbf{E}S_{21} & \mathbf{H}_{22} - \mathbf{E}S_{22} & \dots\dots & \mathbf{H}_{2n} - \mathbf{E}S_{2n} \\
\mathbf{H}_{31} - \mathbf{E}S_{31} & \mathbf{H}_{32} - \mathbf{E}S_{32} & \dots\dots & \mathbf{H}_{3n} - \mathbf{E}S_{3n} \\
\cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\
\cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\
\cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\
\mathbf{H}_{n1} - \mathbf{E}S_{n1} & \mathbf{H}_{n2} - \mathbf{E}S_{n2} & \dots\dots & \mathbf{H}_{nn} - \mathbf{E}S_{nn}
\end{vmatrix} = 0 \quad (3.9)$$

Determinantın açılımı bir polinom verir. Polinomun kökleri ise bir seri E, enerji değeridir. En düşük değerler molekülün temel haline ait olan orbital enerjileridir. Bu değerlerin doğruluğu seçilen fonksiyona ve H'in yazılışına bağlıdır.

### 3.5.5 Hartree-Fock Alan Teorisi, HF-SCF Yöntemi

Yarı-ampirik kuantum mekaniksel yöntemlerin ve ab initio yöntemlerin çoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock alan yöntemidir. Yöntem ilk olarak D.R. Hartree tarafından ortaya atılmış ve daha sonradan V. Fock ve J.C. Slater tarafından geliştirilmiştir (Atkins ve Friedman 1997).

Molekül yapısı içindeki atomların enerjilerini ve elektronik dağılımlarının tanımlanabilmesi için Schrödinger eşitliğinin çözümü gerekmektedir. Schrödinger eşitliğinin bir çözümü Hartree tarafından geliştirilmiş ve öz uyumlu alan teorisi olarak isimlendirilmiştir. Fock ve Slater, elektron değiş-tokuş etkisini göz önüne alarak, bu metodu geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu yaklaşımda her bir elektronun, diğer elektronların sebep olduğu ortalama küresel potansiyel içerisinde hareket ettiği kabul edilir. Buna göre Schrödinger denklemi her bir elektron ve ortalama potansiyel için çözülür. Bu yaklaşımda, diğer tüm elektronların ortalama potansiyellerin hesaplanabilmesi için dalga fonksiyonlarının bilindiği kabul edilir. Daha sonra ilgili elektron için Schrödinger denklemi çözülür ve buradan elde edilecek dalga fonksiyonu ile diğer elektronlardan herhangi birinin gördüğü potansiyel hesaplanır. Bu işlem, atomdaki tüm elektronlar için tekrar edilir. İşlemin her aşamasında sistemin enerjisi tekrar tekrar elde edilir ve enerji minimum olacak şekilde hareket edilir. Bu yaklaşım ilk kez Hartree ve Fock tarafından ele alındığından ötürü HF teorisi ya da Öz Uyumlu Alan (SCF) teorisi olarak bilinir (Leach 2001).

Moleküler orbital hesaplarını en karmaşık hale getiren elektron-elektron itme enerjisinin varlığıdır. Bu enerji elektron-elektron uzaklığı olan  $r_{ij}$ 'ye bağlıdır. Hartree-Fock alan teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin, ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşım kullanılarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür. Bu çözümde, kürenin içindeki toplam elektrik yükünün elektronun yerine bağlı olduğu, elektron ile çekirdek arasındaki uzaklık değiştikçe bu yükünde değişeceği kabul edilir. Bu yaklaşım, diğer elektronların dalga fonksiyonlarının bilindiğini kabul eder. Gerçekte bu doğru olmadığından hesaplamalar dalga fonksiyonlarının yaklaşık şekillerinden başlar. Schrödinger denklemi bu elektron için çözülür ve atom veya moleküldeki tüm elektronlar için tekrarlanır. Birinci hesaplama aşamasının sonunda moleküldeki tüm elektronlar için geliştirilmiş dalga fonksiyonları elde edilir. Bu fonksiyonlar kullanılarak ortalama potansiyel enerji hesaplanır ve hemen ardından ikinci hesaplama aşamasına geçilir. Hesaplamalara, bir aşama sonunda elde edilen geliştirilmiş dalga fonksiyonları, aşamanın başlangıcındaki dalga fonksiyonları ile aynı kalıncaya kadar devam edilir.

### 3.5.6 Hartree-Fock Eşitlikleri

Moleküler orbital dalga fonksiyonu,  $\Phi$ , için genellikle atomik orbitallerin doğrusal kombinasyonu başlangıç şekil olarak seçilir. Atomik orbitaller  $\chi$  ile gösterilirse moleküler orbital için seçilen dalga fonksiyonu,

$$\Phi_i = \sum_j c_{ij} \chi_j \quad (3.12)$$

şeklinde yazılabilir. Varyasyon teoreminin kullanımı ile Schrödinger denklemi,

$$F\Phi_i = \varepsilon_i \Phi_i \quad (3.13)$$

şeklini alır. Bu tür eşitliklere "Hartree-Fock Eşitlikleri" denir. Burada F, "Fock operatörü"dür (Lowe, 1993). Fock operatörü F'i veren eşitlik aşağıda gösterilmiştir.

$$F(1) = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\mu} (Z_{\mu} / r_{\mu 1}) + \sum_{j=1}^n (2J_j - K_j) \quad (3.14)$$

Eşitlikte kullanılan  $J_j$  ve  $K_j$  sembolleri Hamilton operatöründeki  $1/r_{ij}$  terimi ile ilgili olan operatörlerdir.  $J_j$ , yük bulutları arasındaki itmeye ait olan enerji terimleri içerdiğinden Coulomb operatörü olarak bilinir.  $J_j$ 'nin tam karşılığını veren eşitlik,

$$j_j = \sum \Phi^*(2)(1/r_{12})\Phi_j(2)d\tau(2) \quad (3.15)$$

şeklinindedir.  $K_j$  değişim integrallerini meydana getirdiğinden değişim operatörleri olarak bilinir. Etkilediği bir  $\Phi_j(1)$  dalga fonksiyonuna bağlı olarak,

$$K_j \Phi_j(1) = \int \Phi_j^*(2)(1/r_{12})\Phi_i(2)d\tau(2)\Phi_j(1) \quad (3.16)$$

şeklinde yazılabilir. (3.13) eşitliğinden de görüldüğü gibi  $\Phi$  moleküler orbitalleri Fock operatörünün öz fonksiyonlarıdır ve gerçekte Fock operatörü Hamilton operatöründen başka bir şey değildir. Ancak Fock operatörü, F, ile Hamilton operatörü, H, arasında çok önemli bir farklılık bulunmaktadır. Fock operatörünün kendisi  $\Phi$  moleküler orbitalinin bir fonksiyonudur. "F" in yazılabilmesi için  $J_i$  ve  $K_i$  operatörlerinin bilinmesi gerekir. Fakat bu iki operatörde F'in özdeğeri olan  $\Phi$  moleküler orbitalini içermektedir. Sonuç olarak F'i bulabilmek için  $\Phi'$ 'ye,  $\Phi$  için de F'e gerek vardır. Bu problemi çözebilmek için bir iterasyon yapılır. Önce,  $\Phi$  moleküler orbitallerinin bir başlangıç şekli tahmin edilir. Daha sonra bu moleküler orbitaller kullanılarak Fock operatörü yazılır. Fock operatörünün kullanımı ile yeni,  $\Phi'$ , moleküler orbitalleri bulunur ve sonra sırasıyla yeni moleküler orbitallerin kullanılması ile, yeni bir Fock operatörü yazılır. Bu işlem iterasyonun iki aşamasında da elde edilen,  $\Phi$  moleküler orbitalleri aynı kalıncaya kadar devam eder. Bu durumda çözümlere "kendince yeterli" denir ve bu nedenle yöntem de kendince yeterli olan (SCF) yöntemi olarak adlandırılır.

### 3.5.7 Toplam Elektronik Enerji

Hartree-Fock eşitliğinde yer alan  $\varepsilon_i$

$$\varepsilon_i = \int \Phi_i^* F \Phi_i d\tau \quad (3.17)$$

integrali ile hesaplanır. Bu integralin sonucunda;

$$\varepsilon_i = H_{ii} + \sum_{J=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (3.18)$$

elde edilir.  $H_{ii}$ ,  $\Phi_i$ 'deki elektronun ortalama kinetik enerjisi ve çekirdek-elektron etkileşim enerjisinin toplamını göstermektedir. Bu eşitlikteki  $J_{ij}$  ve  $K_{ij}$  terimleri aşağıdaki eşitliklerle tanımlanırlar;

$$J_{ij} = \int_{-\infty}^{+\infty} \Phi_i J_i \Phi_i d\tau \quad (3.19)$$

$$K_{ij} = \int_{-\infty}^{+\infty} \Phi_i K_i \Phi_i d\tau \quad (3.20)$$

Yukarıdaki eşitlikte  $J_{ij}$  Coulomb ve  $K_{ij}$  değişim integralleri tüm elektronik etkileşim enerjisini içermektedir. Sembollerdeki j indisi, tüm moleküler orbitalleri kapsamaktadır. Eşitlikteki toplam j = i olduğu durum için de geçerlidir. Bu da;  $\Phi_i$ 'deki elektronla,  $\Phi_i$ 'de bulunan diğer elektronun etkileşimine karşı gelir. Aynı orbitalde yer alan elektronların,

spinlerinin zıt yönde olması gerektiğinden bu etkileşim için değişim enerjisi yoktur. Sonuç olarak;  $\epsilon_i$ ,  $\Phi_i$ 'de bulunan bir elektronun kinetik enerjisini ve ayrıca moleküldeki çekirdekler ve diğer elektronlar arasındaki itme enerjilerinin tamamını içerir. Bu değere "orbital enerjisi" veya "tek elektron enerjisi" denir (Atkins ve Friedman 1997).

Molekülün toplam elektronik enerjisinin, tek elektron enerjilerinin toplamı olduğu düşünülebilir. Ancak SCF yönteminde durum farklıdır. İki elektronlu bir sistemi örnek olarak alalım. Birinci elektronun enerjisi, kinetik enerjisi, çekirdeğin çekme enerjisi ve ikinci elektron ile aralarında olan itme enerjisinin toplamından oluşur. Aynı şekilde, 2. elektronun enerjisi de kinetik enerjisi, çekirdeğin çekme enerjisi ve 1. elektron ile aralarında olan itme enerjisinin toplamından oluşmaktadır. Bahsedilen bu iki enerji toplanacak olursa elektronların kinetik enerjileri ve çekirdeğin çekme enerjisi tam olarak hesaba katılmış olur. Fakat elektronlar arası etkileşimler gerçek değerlerinin iki katı kadar toplama katılmış olur. Bu nedenle, tek elektron enerjilerinin toplamı alınır, toplam enerjiden daha büyük olan bir enerji elde edilir. Bu fazlalığın, aşağıdaki eşitlikte olduğu gibi, toplamdan çıkarılması gereklidir.

$$E_{elec} = \sum_{i=1}^n \left[ 2\epsilon_i - \sum_{j=1}^n (2J_{ij} - K_{ij}) \right] \quad (3.21)$$

### 3.5.8 Kısıtlanmış ve Kısıtlanmamış Hartree Fock

Kapalı-kabuklu sistemlerdeki elektron sayısı her zaman çifttir ve her orbital bir çift elektronla tamamen dolmuştur. Bu tür sistemler için Hartree-Fock hesaplamaları yapılırken her çift elektrondan  $\alpha$  spinli olanların spin-orbital uzay bileşenlerinin aynı ve  $\beta$  spinli elektronların da spin-orbital uzay bileşenlerinin aynı olduğu kabul edilir. Bu durumda yapılan hesaplama "kısıtlanmış Hartree-Fock", RHF hesapları denir. Tamamen dolmamış orbitalleri olan sistemlerde ise kullanılabilir olan yöntem "kısıtlanmamış Hartree-Fock" (UHF) hesaplamalarıdır. Bu durumda spin-orbital bileşenlerinin aynı olduğu kısıtlaması ortadan kaldırılır (Lowe 1993). Özellikle radikaller ile hesap yapılırken UHF yönteminin kullanılması gerekli olmaktadır.

### 3.6 Yarı-ampirik Yöntemler

Deneysel ve yarı-deneysel metotlar birbirlerinden hamiltonyen işlemcisi ile ayrılırlar. Deneysel metotlar, tek elektron terimi içeren hamiltonyenler kullanırlar. İki elektronun birbirinin itme terimi, Green fonksiyonları veya Legendre polinomları kullanılarak, bir elektron terimine indirgenerek belirlenir. Buna karşın yarı deneysel metotlar bir veya iki elektronlu sistemlerin her ikisi içinde doğru hamiltonyen terimlerini kullanırlar. Aslında her

iki durumda da elde edilen hamiltonyenler deneysel değerlere dair bir yaklaşıklıktan ibarettir (Leach 2001).

Yarı-ampirik yöntemler, moleküler mekanik yöntemleri gibi deneysel olarak belirlenmiş parametreleri kullanırlar. Ab initio yöntemleri gibi esas olarak kuantum mekaniksel yöntemlerdir. Yarı-ampirik yöntemlerle ab initio yöntemler arasındaki esas fark, yarı-ampirik yöntemlerde büyük ölçüde yaklaşımların yapılmış olmasıdır. Bu yaklaşımlar sonucu, çok büyük sayıdaki terim hesaplanmaz. Yaklaşımlarda kullanılan parametrelerin deneysel bilgiye dayanarak kullanılıyor olması yöntemin kimyasal açıdan kullanılabilir ve güvenilir olmasını sağlar.

Yarı-ampirik yöntemlerde integrallerin çoğu, spektroskopik veriler veya iyonlaşma enerjileri gibi fiziksel özelliklerden faydalanarak ve belli integralleri sıfıra eşitlemek için bir dizi kural kullanılarak hesaplanır.

Daha önce açıklanmış olan hesaplama yöntemlerinin çok sayıda elektron içeren büyük moleküllere uygulanması imkansızdır. Bilgisayar teknolojisinin gelişimi, ab initio hesaplamaların yapılabilmesini sağlamış olsa da polimer ve biyolojik moleküller gibi düzinelerce atom içeren büyük moleküller için bu yöntemler hala kullanılamamaktadır. Bu nedenle yarı-ampirik yöntemlerin geliştirilmesi zorunlu olmuştur.

Yarı-ampirik yöntemler bazı yaklaşımlara ve deney sonuçlarına dayalı olan parametrelere ihtiyaç duyarlar. Bu yöntemler, Hartree-Fock SCF yöntemi esasına dayanırlar. Yaklaşımlar yapılarak Fock matrisinin hesaplanması kolaylaştırılmıştır. Yöntemlerin güvenilirliği her şeyden önce parametrelerin doğru olmasına bağlıdır. Yarı-ampirik yöntemler günümüzde yaygın olarak kullanılan popüler yöntemler olmakla birlikte, yeterli deneysel bilginin olmaması, uygulamalarında sorunlar çıkarmaktadır. Ayrıca parametrelerin optimize edilmesi çok fazla zaman almakta, birden fazla parametrenin aynı anda optimize edilmesi bazı zorluklar çıkarmaktadır. Çünkü parametrelerin bir bölümü birbirine bağlıdır. Bir parametre optimize edilirken yapılan değişiklik, diğer parametrelerinde değişmesine neden olur. Kuantum mekaniksel yarı-ampirik yöntemler ilk olarak konjuge  $\pi$  sistemli moleküller için geliştirilmiştir.

Bütün yarı-ampirik yöntemler molekölün elektron dizilişine dayanan moleküler orbital yaklaşımını kullanırlar. Genel olarak elektron diziliş, iç elektronlar ve dış elektronlar olmak üzere ikiye ayrılır. Elektronik dalga fonksiyonunda sadece dış elektronlar yer alır. İç elektronların ise sadece dıştaki elektronları etkilediği kabul edilir. Bunları basite indirgemek



için sistematik yaklaşımların yapılması gerekmiştir. Bu integrallerin değeri çok küçük olduğundan integralleri hesaplayıp hangisinin büyük, hangisinin küçük olduğunu görmeden ihmal etmek hesaplama sonuçlarında büyük hatalara neden olur. Bu nedenle Pople ve arkadaşları tarafından bazı sistematik yaklaşımlar geliştirilmiştir.

MOPAC, AMPAC, GAUSSIAN, HYPERCHEM, Q-CHEM vs... paket programları altında MNDO, AM1, PM3, PM5, MNDO-d gibi farklı yarı-deneysel metotlara ulaşmak mümkündür.

Bu metotların tümünün temelinde SCF (öz uyumlu alan) teorisi vardır ve elektrostatik itme, değiş-tokuş terimini de içerecek hesaplanacak olan tüm integral değerleri bir yaklaşıklıkla gider. Dahası, her bir atomdaki bir adet s ve üç adet p orbitalleri için sınırlandırılmış baz setleri kullanılır (MNDO-d bu ifadenin dışındadır çünkü, s-p baz setlerinin yanı sıra beş adet d orbitali içerir) ve seküler eşitlikteki örtme integralleri ihmal edilir.

H, sistemin hamiltonyeni, S örtme matrisi ve E özdeğer olmak üzere;

$$\det|H - ES| = 0 \quad (3.22)$$

esitliğini çözmek yerine,

$$\det|H - S| = 0 \quad (3.23)$$

determinantı çözülür.

Bu yaklaşımın sistem üzerindeki kuantum mekaniksel hesaplamaları kolaylaştırdığı bilinmektedir. Böylelikle karmaşık sistemler üzerine çalışma olanağı sağlarlar. Hesaplama yöntemleri sadece birer modeldir. Sistemlerde hesaplama ve herhangi bir kısaltma kolaylığı sağlaması açısından bir kısaltma yapılmadığı sürece, hiçbir avantajı olduğu söylenemez. Bu nedenden ötürü yarı-deneysel yöntemler sadece iyi uyumlu çözüm metotları olarak kabul edilirler. Tüm yarı-deneysel yöntemler bir takım parametreler içerirler. MNDO/3 ve PM5 atomik ve di-atomik parametreler içerirken, MNDO, AM1, PM3 ve MNDO-d sadece tek atom parametresi içerirler. Bu parametrelerin hepsi tüm metotlar için optimize değildir. Aşağıdaki tabloda verilen metotlar için optimize edilebilen parametreler ‘\*’ ile belirtilmiştir. ‘+’ parametre değerinin deneysel olarak elde edildiğini göstermektedir. Herhangi bir sembol kullanılmadığında, o parametrenin ilgili metotta kullanılmadığını gösterir (Leach 2001).

Çizelge 3.2 Yarı-deneysel yöntemlerde kullanılan parametreler

Parametre	Tanım	MINDO/3	MNDO	AM1	PM3	PM5
$U_{ss}$ ve $U_{pp}$	$s$ ve $p$ atomik orbitallerinin tek elektron tek merkez integralleri.	+	*	*	*	*
$b_s$ ve $b_p$	$s$ ve $p$ atomik orbitallerinin tek elektron iki merkezli rezonans integraller terimleri		*	*	*	*
$I_s$	İki merkezli rezonans integral terimleri için $s$ atomik orbitallerinin iyonizasyon potansiyeli.	+				
$I_p$	İki merkezli rezonans integral terimleri için $p$ atomik orbitallerinin iyonizasyon potansiyeli.	+				
$\beta_{AB}$	Diatomik iki merkez tek elektron rezonans integral çarpanı.	*				
$\xi_s$	$s$ -tipi Slater atomik orbital üsteli	*	*	*	*	*
$\xi_p$	$p$ -tipi Slater atomik orbital üsteli	*	*	*	*	*
$\alpha_A$	A atomu core-core itme terimi		*	*	*	*
$\alpha_{AB}$	A ve B atomları core-core itme terimleri	*				*
$G_{ss}$	$s$ - $s$ atomik orbital tek merkez iki elektron itme integrali	+	+	*	*	*
$G_{sp}$	$s$ - $p$ atomik orbital tek merkez iki elektron itme integrali	+	+	*	*	*
$G_{pp}$	$p$ - $p$ atomik orbital tek merkez iki elektron itme integrali	+	+	*	*	*
$G_{2p}$	$p$ - $p'$ atomik orbital tek merkez iki elektron itme integrali	+	+	*	*	*
$H_{sp}$	$s$ - $p$ atomik orbital tek merkez iki elektron deşis-tokus integrali	+	+	*	*	*
$K_{nA}$ ya da $a_{nA}$	A atomunun $n$ . Gaussian'ı için Gaussian çarpanı.			*	*	*
$L_{nA}$ ya da $b_{nA}$	A atomunun Gaussian üstel çarpanı			*	*	*
$M_{nA}$ ya da $c_{nA}$	A atomunun $n$ . Gaussian'ı için yarıçap merkezi			*	*	*

*Ab-initio* hesapları ile niceleyici sonuçlar elde edebilmek mümkündür. Ancak büyük moleküller için *ab-initio* metotları çok fazla bilgisayar olanakları gerektirmektedir (Backe 1993). Bu nedenle hem daha çabuk hem de güvenilir hesapların yapılabilmesi için yarı deneysel yöntemler geliştirilmiştir. Bunlarda *ab-initio* metodu gibi kuantum mekaniği prensiplerini kullanır ancak Schrödinger denklemini çözerken çok fazla miktarda yaklaşımlar yapar. Hesaplanması güç olan integrallerin bazılarını ihmal eder bazılarını da yaklaşımlar

uygulayarak hesaplar. İçteki kor orbitallerine ait integrallerin yerine parametreler kullanır. Bu parametreleri belirlemek için atomik spektral, iyonlaşma enerjileri vb. gibi birçok deneysel veri kullanır. İşlemlerinde hem teorik hem deneysel verilerden yararlandığı için ismine “yarı deneysel” denir (Leach 2001).

Yarı deneysel yöntemlerin temelinde PMO (Pertürbasyon Moleküler Orbital) teorisi ve Hückel teorisi vardır. Hückel metodu yalnızca konjuge, düzlemsel  $\pi$ -sistemlerinde kullanılır. Bu teori daha sonraları düzlemsel olmayan moleküllerde de uygulanabilecek şekilde geliştirilmiştir (Extended Hückel). Daha sonraları Pariser-Parr-Pople (PPP) metodu ile SCF teorisi kullanılarak birçok yarı-deneysel yöntem ortaya çıkmıştır (Leach 2001). CNDO, INDO, ve NDDO bunların en başında gelir.

CNDO “Complete Neglect of Differential Overlap”

INDO “Intermediate Neglect of Differential Overlap”

NDDO “Neglect of Diatomic Differential Overlap”

Bu metotlar J. A. Pople ve grubu tarafından geliştirildi. Amaçları, molekül geometrisi ve oluşma ısılarından ziyade elektronik özellikleri doğru hesaplayabilmektir. CNDO, elektron etkileşimi ile ilgili integralleri hesaplarırken atomik orbitallerin küresel simetriye sahip olduğunu varsayar. NDDO bunu geliştirerek atomik orbitallerin yönlerini de hesaba katar. Bu metotlar moleküler geometrileri oldukça doğru hesaplayabilirler ama bağlanma enerjilerini hesaplamada zayıftırlar.

Bağlanma enerjilerini de yeterince hassas hesaplayabilen bir yöntem geliştirmek isteyen Dewar ve grubu 1969’da MINDO “Modified INDO” metodunu buldular. Hesaplanan oluşma ısını deneysel verilere uyduracak şekilde parametreler kullandılar. Oluşma ısısının hesaplamaları yeterince iyileştirildi ancak molekül geometrileri yeterince hassas hesaplanamıyordu. Daha sonra aynı grup MNDO “Modified Neglect of Diatomic Overlap” metodunu geliştirdi. Bu metot NDDO’nun devamı niteliğinde olup metalleri de parametrize etti. Ancak MNDO moleküller arası hidrojen bağlarını hesaplamada başarısız oldu. 1985 yılında bu eksikliği gidermek için Dewar ve grubu MNDO nun geliştirilmiş bir sürümü olan AM1 “Austin Model 1” metodunu yayınladılar. 1989 da J.J.P. Stewart MNDO’yu tekrar parametrize etti. PM3, MNDO ve AM1 deki hataları büyük ölçüde azalttı. Oluşma ısıları, molekül geometrileri, dipol moment ve moleküller arası hidrojen bağlarını hassaslığını kaybetmeden hesaplayabilmektedir. Birçok çeşit molekül üzerinde bu yöntemler denenmiştir. Tablolarda özellikle en çok kullanılan üç yöntem MNDO, AM1, PM3 sonuçlarının ortalama hataları gösterilmektedir. Bu tablolara benzer daha birçok veri sayesinde bu yöntemlerin zayıf ve kuvvetli yönleri tespit edilebilmektedir. Amaca uygun bir yöntem seçilerek hesaplamalar

yapıldığı takdirde kimyasal önemi ve anlamı olan sonuçlar alınabilir. Ancak yarı deneysel hesapların sonuçları *ab-initio* hesapları kadar hassas değildir. Bu yüzden niceleyici değil niteleyici değerlendirmeler yapmak daha doğrudur (Leach 2001) . Birçok deneysel ve yüksek seviyeli *ab-initio* sonuçları yarı deneysel hesapların sonuçları ile karşılaştırıldığında su genelleştirmeler yapılabilir.

1) En son geliştirilen üç model de (MNDO, AM1, PM3) genellikle normal durumdaki denge geometrilerin tespiti için uygundur. Molekülde ağır atomlar bulunduğu, bağ uzunluklarını ve açılarını üçü de benzer hatalarla hesaplarlar. Bu modellerin hiçbiri en düşük seviyeli *ab-initio* hesabı kadar bile hassas değildir.

Çizelge 3.3: Ağır atomların bağ uzunluğu ve bağ açılarındaki RMS hataları

Ağır atomların bağ uzunluğu ve bağ açılarındaki RMS hataları		
Model	Bağ Uzunluğu	Bağ Açısı
Yarı-deneysel AM1	0.0048	3.3
Yarı-deneysel PM3	0.037	3.9
HF / 3-21G	0.028	1.7
HF / 6-31G*	0.028	1.4
MP2 / 6-31G*	0.018	1.5
SVWN / 6-31G*	0.018	1.6

2) Yapı tespit edilmesinde PM3 genellikle üç yarı deneysel model arasında en iyisidir. Özellikle periyodik cetvelin 2. sırasındaki ve daha ağır elementler için AM1 ve MNDO dan daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

3) Yarı deneysel yöntemlerin hepsi, normal temel durum ve yüksüz moleküllerle kıyaslandığında iyon ve serbest radikal halindeki molekülleri hesaplamada daha az başarılıdır. Ayrıca MNDO ve AM1 hidrojen bağı içeren sistemlerin tarifinde yeterince iyi değildirler. PM3 daha başarılıdır.

4) Her yarı deneysel metodun kendine özgü bir yanı vardır. Örneğin PM3'ün amitlerin düzlemselliğini iyi bulamadığı ve bağlı olmayan hidrojenler arasındaki zayıf çekimleri iyi gösteremediği bilinmektedir. Genelde bu bilinen problemler çok sınırlı ve özel çeşit moleküllerde ortaya çıkar ve asıl nedeni böyle moleküllerin iyi parametrize edilmemiş olmasıdır (Leach 2001).

### 3.6.1 Austin modeli 1 (AM1)

MNDO yönteminin hidrojen bağlarını hesaplayamaması yöntemin biyolojik açıdan ilginç sistemlere uygulanmasını olanaksız kılar. Van der Waals uzaklıklarında ortaya çıkan gerçek dışı itmeleri düzeltebilecek bir parametrenin MNDO yönteminde bulunmaması nedeni ile yeni parametrelerin hesaplanarak yöntemin düzeltilmesi de uygun bir çözüm olmamıştır. Bu nedenle yeni parametreler bulmak yerine her atoma belirli sayıda küresel Gaussian integralleri verilmiştir (Dewar vd. 1985).

MNDO, yarı-deneysel yönteminde, atomlar arası uzaklığın Van der Waals yarıçapları toplamına eşit olduğu durumlarda ölçüm hataları doğmuştur, AM1 deki strateji, Gaussian fonksiyonları kullanmak vasıtasıyla çekirdek-çekirdek teriminden gelen etkiyi modifiye etmek üzerine kuruludur. İtici ve çekici Gaussian terimlerinin her ikisi birden kullanılmış; çekici etkisi baskın kılınarak itici etkinin merkezinde olması sağlanmıştır. İtici Gaussian fonksiyonları ise çekirdekler arası uzaklığın daha küçük olduğu noktalarda konumlandırılmıştır (Leach 2001).

### 3.6.2 Parametrik yöntem numara 3 (PM3)

PM3 yarı-deneysel yöntemi de MNDO üzerine kurulmuş bir yöntemdir. İsim olarak bu şekilde anılmasının nedeni MNDO ve AM1 den sonra üçüncü parametre edilmiş yöntem olmasından kaynaklanır. PM3 yarı deneysel yönteminin Hamiltonyeni AM1 yarı-deneysel yönteminden çok farklı değildir, tek fark J.J. Stewart tarafından kurulan otomatik parametre sürecine sahip olmasıdır. AM1 de ise parametrik değerler kimyasal bilgilere ve önseziye dayalı olarak kurulur. Sonuç olarak her iki yöntem aynı değerlerde termodinamik ve yapısal özellikleri vermesine ve hatta aynı fonksiyonel formlara sahip olmasına karşın çok farklı parametrik değerlere sahip olabileceği bilinmektedir. PM3 ile çözülemeyen bazı problemler mevcuttur. Bunların en önemlilerinden biri amit bağı için çok düşük olan hatta varlığı anlaşılmayan dönü bariyeridir. Bu problemin üstesinden deneysel torsiyon potansiyeli kullanarak gelinebilir (Leach 2001).

## 3.7 Ab initio Yöntemler

Ab initio yöntemlerde, seküler determinanttan çıkan tüm integrallerin çözümü denenmektedir.

Ab initio yöntemler, moleküler mekanik ve yarı-ampirik yöntemlerin aksine deneysel parametrelerden hiçbir şekilde yararlanmazlar. Bunun yerine tamamen kuantum mekaniği ilkelerini kullanırlar. Ab initio kelime anlamı olarak, başlangıçtan gelen, başlangıçtan itibaren

demektir. Ab initio yöntemler, yalnızca üç temel sabit kullanırlar. Bunlar ışık hızı, elektron ve çekirdeklerin kütleleri ve Planck sabitidir (Stewart 1990).

Ab initio yöntemlerle Schrödinger denklemi çözülürken, sadece matematiksel yaklaşımlar kullanılır. Yöntemin güvenilirliği dalga fonksiyonu için seçilen temele bağlıdır.

Ab initio yöntemler sayesinde binlerce integral olabildiğince verimli bir şekilde hesaplanır. Bu şekilde, LCAO'larda kullanılan moleküler orbitaller, Gauss orbitallerinin doğrusal kombinasyonları olarak ifade edilir. Gauss Tipi Orbitallerin (GTO) gerçek orbitallere üstünlükleri, iki Gauss fonksiyonunun çarpımının, katkıda bulunan iki fonksiyonun merkezinin arasında yer alan başka bir Gauss fonksiyonu olmasıdır (Atkins 1998).

### **3.8 Fonksiyonel Yoğunluk Yöntemleri (DFT)**

DFT teorisi kuantum mekaniğinde Slater'in çalışmalarına göre geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntem elektron yoğunluğuna ait genel bazı fonksiyoneller ile elektron korelasyonunu modellemektedir.

Bu yöntemler gelişimleri, 1964 yılında yayınlanan Hohenberg-Kohn Teoreminden kaynaklanmıştır. Hohenberg-Kohn Yöntemi temel haldeki enerji ve yoğunluğu tam olarak gösterebilecek tek bir fonksiyonelin olduğunu hesaplar. Fakat fonksiyonelin şekli hakkında tam bir bilgi vermez. Kohn-Sham'in çalışmalarını takiben DFT yöntemlerinde kullanılan yaklaşık fonksiyoneller, enerjiyi bir takım değişik terimlere ayırırlar.

DFT, atom ve moleküllerin elektronik yapısını incelemek için geliştirilen bir yöntemdir. DFT yöntemleri çok elektronlu dalga fonksiyonu  $\psi (r_1, r_2, \dots)$ , yerine elektron yoğunluğunu  $\rho (r)$  kullanır. DFT ile HF yöntemi birbirinden çok farklı olmakla birlikte bazı bakımlardan da benzerlik göstermektedir.

DFT'nin HF yöntemi ile benzerlikleri şunlardır:

- i) Çok elektronlu dalga fonksiyonu, tek elektron orbitallerinden meydana gelir.
- ii) Elektron yoğunluğu ve dalga fonksiyonu SCF yaklaşımı ile bulunur.

Hohenberg, Kohn ve Sham'in geliştirdiği DFT yöntemi, üniform bir elektron gazının “değişim” ve “korelasyon” enerjilerinin yoğunluğu ile hesaplanabileceği temeline dayanır (Foresman ve Frish 1996).

HF teorisinde çok elektronlu bir dalga fonksiyonu bir Slater determinantı ile gösterilir. Bu determinant, moleküldeki elektron sayısına eşit sayıda, tek elektronlu dalga fonksiyonu ile kurulur. DFT tek elektronlu fonksiyonları düşünür. Fakat HF teorisi, n elektronlu dalga

fonksiyonunu hesaplarken, DFT sadece toplam elektronik enerji ve elektron yoğunluğu dağılımını hesaplamayı amaçlar. DFT’de temel prensip, molekülün toplam elektronik enerjisinin, toplam elektronik yoğunluğu ile bağlantılı oluşudur. Bu fikir 1964 yılında Hohenberg ve Kohn’un, bir sistemin temel hal ve enerjisini elektron yoğunluğu ile göstermeleri ile ortaya çıkmıştır.

Khon-Sham formülüne göre temel halin elektronik enerjisi;

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (3.24)$$

Bu eşitlikte  $E_T$  kinetik enerji terimidir.  $E_V$  elektron-elektron etkileşimi ve çekirdekler arası itmeden kaynaklanan potansiyel enerjiyi tanımlar.  $E_J$  elektron-elektron itme terimidir.  $E_{XC}$  ise değişim-korelasyon terimidir.

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Organik kirleticilerin fotokatalitik degradasyon reaksiyonlarında başlangıçtaki maddeden çok daha zararlı olan ara ürünler meydana gelebilir. Bunların başında poliaromatik maddeler gelmektedir. Bu nedenle, fotokatalitik bir degradasyon reaksiyonu deneysel olarak gerçekleştirilmeden önce birincil ara ürünlerin neler olduğunun bilinmesi gerekir. Bu bilgiyi en güvenilir ve en doğru biçimde kuantum mekaniksel yöntemlerle yapılan hesaplamalar vermektedir. Bu nedenle, oluşan ürün aynı olduğundan piridazin ve hidroksi türevlerinin fotokatalitik degradasyon reaksiyonu bu maddelerin OH radikali ile doğrudan reaksiyonuna dayandırılmıştır.

Bu amaçla çalışmada, piridazin ve piridazin türevlerinin OH radikali ile yaptıkları reaksiyonların kinetiği teorik olarak incelenmiştir. Çalışmalara piridazinden başlanarak sırası ile, 1-hidroksipiridazin, 2-hidroksipiridazin, 1,2-dihidroksipiridazin moleküllerinin OH radikali ile yaptıkları gaz fazı reaksiyonları modellenmiştir. Literatürde mevcut bulunan deneysel bulgular OH radikallerinin doymuş hidrokarbonlar ile moleküllerden hidrojen atomu koparılması, doymamış hidrokarbonlarla ve aromatik yapıdaki maddelerle OH katılması reaksiyonlarını meydana getirdiğini göstermektedir (Atkinson 1985). Bu amaçla incelenen tüm reaksiyonlar için olası reaksiyon yolları belirlenmiş, her reaksiyon yolu için reaktan, ürün, geçiş konumu komplekslerinin kuantum mekaniksel yarı-ampirik AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* yöntemi ile moleküler orbital hesaplamaları yapılmış, geometrileri optimize edilmiştir. Bu çalışmada, yarı-ampirik PM3 yönteminin seçilmesinin nedeni, fotokatalitik degradasyon reaksiyonlarının ürün dağılımlarının en kısa ve en kolay biçimde bulunmasını sağlayan bir model geliştirmektir. Elde edilen optimum geometrik parametreler kullanılarak her yapının titreşim frekansları, termodinamik ve elektronik özellikleri hesaplanmıştır. Daha sonra kuantum mekaniksel hesaplama sonuçlarına dayanılarak her reaksiyonun ayrı ayrı hız sabiti ve aktivasyon enerjisi Geçiş Konumu Teorisi'nin kullanımı ile 300°C sıcaklık için hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar birbirleri ile kıyaslanarak her molekül için en olası reaksiyon yolu ve OH radikali ile yaptığı reaksiyonun ürün dağılımı belirlenmiştir.

### 4.1 Kuramsal Çalışmalar

#### 4.1.1 Moleküler orbital hesapları

Bu çalışmada incelenmiş olan tüm piridazin türevi + ·OH reaksiyonlarının moleküler orbital hesaplamaları, kuantum mekaniksel yarı-ampirik AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* yöntemi ile yapılmıştır. Optimize geometrik yapılar



GaussView03 ile çizilip hesaplamalar Gaussian03 paket programı ile yapılmıştır ve tüm hesaplamalar bir Intel(R) Core(TM) i5 PC'de gerçekleştirilmiştir.

#### 4.1.2 Geçiş konumu teorisi

Bu çalışmada incelenen reaksiyonların hız sabitleri Geçiş Konumu Teorisi ile bulunmuştur. Bu teori istatistik mekanik yöntemlere dayanan bir kinetik teoridir. İlk olarak teori 1935 yılında Eyring tarafından öne sürülmüş ve daha sonraları geliştirilmiştir (Moore 1983). Geçiş Konumu Teorisi, bir reaksiyondaki reaktanlar ile geçiş konumu kompleksi arasında bir dengenin var olduğu prensibine dayanır.



reaksiyonu için bu dengeye ait olan denge sabiti;

$$K_\ddagger = \frac{C^\ddagger}{C_A \cdot C_B} \quad (4.2)$$

Geçiş Konumu Teorisine göre, geçiş konumu kompleksinin, enerjisinin yoğun olarak biriktiği özel bir titreşim hareketi vardır. Ürünler bu hareketten dolayı geçiş konumu kompleksinin ayrışması sonucu meydana gelirler (Laidler ve Meiser 1982). Bu özel titreşim hareketinin frekansı  $\nu$  ise reaksiyon ürünlerinin oluşum hızı;

$$\text{Hız} = \nu \cdot C^\ddagger \quad (4.3)$$

şeklinde yazılabilir. (4.2) eşitliğinden geçiş konumu kompleksinin konsantrasyonu;

$$C^\ddagger = K_\ddagger C_A C_B \quad (4.4)$$

olarak yazılabilir ve (5.5) eşitliğinde yerine konur ise ürünlerin oluşum hızı;

$$\text{Hız} = \sqrt{K^\ddagger} \cdot C_A \cdot C_B \quad (4.5)$$

olarak yazılır. Diğer taraftan, reaksiyon denklemi;



olarak yazıldığında reaksiyon hızı;

$$\text{Hız} = k \cdot C_A \cdot C_B \quad (4.7)$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlikte, k reaksiyon hız sabitini göstermektedir. (4.5) ve (4.7) eşitliklerinin karşılaştırılması ile;

$$k = \sqrt{K^\ddagger} \quad (4.8)$$

olduğu yazılabilir. Bu eşitliğe göre reaksiyon hızının bulunabilmesi için öncelikle denge sabitinin hesaplanması gereklidir. Denge sabiti istatistik mekanik yöntemlere göre partiyon fonksiyonlarının kullanımı ile hesaplanır (Levine 1983). (5.4) eşitliğindeki  $K^\ddagger$  denge sabitini partiyon fonksiyonları cinsinden yazarsak;

$$K^\ddagger = \frac{q^\ddagger}{q_A \cdot q_B} \quad (4.9)$$

olduğu görülür. Buradaki eşitlikte  $q'_A$ ,  $q'_B$  ve  $q^\ddagger$  sırasıyla A, B reaktanlarının ve geçiş konumu komplekslerinin birim hacimdeki moleküler partiyon fonksiyonlarıdır. Moleküler partiyon fonksiyonu;

$$q' = q \cdot e^{-E_0 / RT} \quad (4.10)$$

eşitliği ile tanımlanır. Bu eşitlikte,  $E_0$  sıfır noktası enerjisini,  $q$  ise sıfır noktası enerjisine göre moleküler partiyon fonksiyonunu göstermektedir. (4.10) eşitliği, (4.8) eşitliğinde yerine konulursa denge sabiti;

$$K^\ddagger = \frac{q^\ddagger}{q_A \cdot q_B} \cdot e^{-E_a / RT} \quad (4.11)$$

olarak elde edilir.  $E_a$ , aktivasyon enerjisini, geçiş konumu kompleksi ile reaktanların sıfır noktası enerjileri arasındaki farkı göstermektedir. Partiyon fonksiyonları moleküler hareketlere göre çarpanlara ayrılırlar. Buna göre geçiş konumu kompleksinin partiyon fonksiyonu;

$$q^\ddagger = q_{tit} \cdot q^\ddagger \quad (4.12)$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitlikte;

$q_{tit}$  : Geçiş konumu kompleksindeki özel titreşim hareketine ait olan partiyon fonksiyonunu.

$q^\ddagger$  : Geçiş konumu kompleksinin  $q_{tit}$  hareketi dışında kalan diğer tüm hareketlerini gösteren partiyon fonksiyonunu göstermektedir.

Özel titreşim hareketinin frekansı  $\nu$  olduğuna göre,

$$q_{tit} = \frac{k_B \cdot T}{h \cdot \nu} \cdot e^{-h\nu / 2k_B T} \quad (4.13)$$

olarak yazılabilir. Bu eşitlikte  $h$  Planck sabitini,  $k_B$  ise Boltzmann sabitini göstermektedir.  $\nu$  çok küçük olduğunda  $h\nu / k_B T \ll 1$ 'dir. Bu durumda eksponansiyel terim bire indirgendiğinden,

$$q_{int} = \frac{k_B T}{h \nu} \quad (4.14)$$

olur ve (4.12) eşitliği

$$q^\ddagger = \frac{k_B T}{h \nu} \cdot q^\ddagger \quad (4.15)$$

halini alır.  $q^\ddagger$ 'ın bu karşılığının kullanılması ile,

$$K^\ddagger = \frac{k_B T}{h \nu} \cdot \frac{q^\ddagger}{q_A \cdot q_B} \cdot e^{-E_a / RT} \quad (4.16)$$

olduğu elde edilir. ;

$$K^\ddagger = \frac{q^\ddagger}{q_A \cdot q_B} \cdot e^{-E_a / RT} \quad (4.17)$$

olarak tanımlanırsa,

$$k = \frac{k_B T}{h} \cdot K^\ddagger \quad (4.18)$$

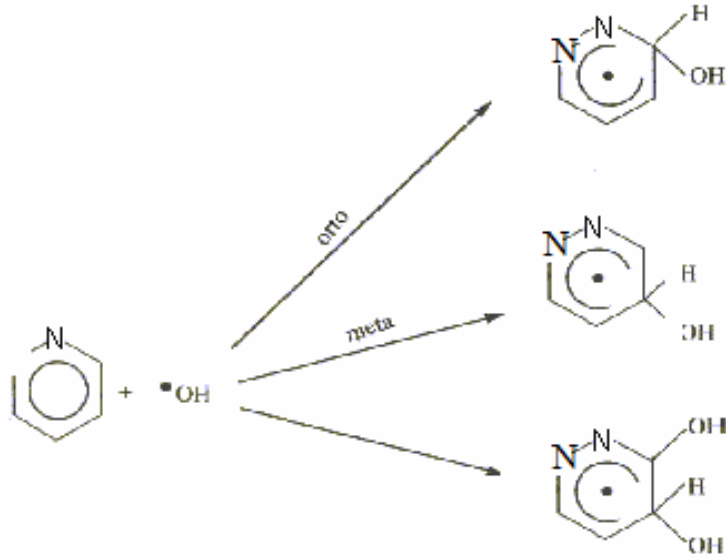
olduğu bulunur. Bu eşitlik Eyring eşitliği olarak bilinir (Alberty ve Silbey 1992). Denge sabiti  $K^\ddagger$ , reaktanların ve aktifleşmiş kompleksin partiyon fonksiyonları yardımıyla hesaplanır. (4.17) eşitliği (4.18) eşitliğinde yerine konulursa,

$$k = \frac{k_B T}{h} \cdot \frac{q^\ddagger}{q_A \cdot q_B} \cdot e^{-E_a / RT} \quad (4.19)$$

olduğu görülür. (4.19) eşitliği kullanılarak hız sabiti hesaplayabilmek için öncelikle aktifleşmiş kompleksin partisyon fonksiyonunun hesaplanması gereklidir. Bu hesabın yapılabilmesi için de kompleksin geometrisinin ve eylemsizlik momentlerinin bilinmesi gereklidir. Titreşim frekanslarının hesaplanması ise sadece kuantum mekaniksel yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Ayrıca hız sabitinin bulunabilmesi için  $E_a$ 'nın bilinmesi gerekmektedir. Aktivasyon enerjisi de titreşim frekansları gibi ancak kuantum mekaniksel olarak hesaplanabilir (Castellan 1983).

## 5. HESAPLAMALAR ve SONUÇ

Bu çalışmada piridazin ve hidroksi türevlerinin OH radikali ile yapmış oldukları reaksiyonların kinetiği teorik olarak incelenmiştir. Kinetik hesaplamaları yapabilmek için kuantum mekaniksel çalışmalarda aynen deneysel bir kinetik çalışmada olduğu gibi önce reaktan molekülleri hazırlanır. Bu hazırlık aşaması deneysel çalışmalarda bir saflaştırma işlemidir. Teorik çalışmalarda ise moleküllerin kuantum mekaniksel moleküler orbital hesapları yapılarak en düşük enerjili konumlarının bulunması işlemidir. Aynı şekilde çalışmanın ikinci aşamasında reaksiyon ürünleri için moleküler orbital hesapları yapılmış ve ürün moleküllerinin en düşük enerjili yapıları bulunmuştur. Daha sonra reaktanlar ve ürünler için elde edilen parametreler kullanılarak geçiş konumu kompleksinin geometrik yapısı ve enerjisi aynı yöntem ile hesaplanmıştır.



Şekil 5.1 Piridin +  $\cdot\text{OH}$  için olası reaksiyon yolları

### 5.1 Reaktanlar

Hesaplamalarda öncelikle reaktan konumunda olan piridazin türevlerinin ve OH radikalinin yarı yarı-ampirik AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* metodları kullanılarak moleküler orbital hesaplamaları yapılmış, geometriler optimize edilmiştir. Optimum geometrik parametreler kullanılarak her reaktanın elektronik özellikleri bulunmuştur.

Organik bileşiklerin en dayanıklı konformasyonunun belirlenebilmesi amacıyla, olası konformasyonlar tek tek incelenmiş ve enerjisi en düşük olan konformasyon en dayanıklı olan

konformasyon olarak belirlenmiştir. Aynı hesaplamalar ikinci reaktan olan OH radikali için de yapılmıştır.

Reaktanlara ait yapılan tüm hesaplarda kullanılan moleküllerin en dayanıklı konformasyonuna ait olan geometrik modeller Chem 3D programı ile çizilmiştir.

## 5.2 Geçiş kompleksleri

Bu çalışmada, geçiş konumu komplekslerinin bulunması amacıyla reaktanlardan yararlanılmıştır. Reaktanların optimum geometrik parametreleri kullanılarak reaksiyon yolunun cinsine göre uygun bir başlangıç geometri tahmini yapılmıştır. OH katılması ile gerçekleşen reaksiyonlar için geçiş konumu kompleksleri modellenirken reaksiyon koordinatı olarak C-O bağı seçilmiş, hesaplamalar sırasında bu bağı uzunluğu 1.850-2.500 Å arasında değiştirilmiştir. Reaksiyon yolu olarak oluşmakta olan OH bağı uzunluğu seçilmiş, yaklaşan OH radikalının moleküle göre yerini belirleyebilmek için de bu gruba ait olan dihedral açılar hesaplamalar sırasında değiştirilmiştir.

Geometri optimizasyonundan sonra elde edilen yapının gerçekten geçiş konumuna ait olup olmadığını belirlemek için kuvvet sabiti matrisinde her yapıya ait sadece tek bir negatif titreşim frekansının olmasına özen gösterilmiştir.

## 5.3 Kinetik hesaplamalar

Bu çalışmada incelenen piridazin türevi + <sup>•</sup>OH radikali reaksiyonlarındaki tüm reaktan, geçiş konumu kompleksi ve ürünlerin moleküler orbital hesaplamaları yapıldıktan sonra Geçiş Konumu Teorisi kullanılarak her reaksiyonun hız sabiti ve aktivasyon enerjisi -ampirik AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* yöntemleri ile hesaplanmıştır.

Reaksiyonların aktivasyon enerjisi, E<sub>a</sub> reaktan ve geçiş konumu komplekslerinin oluşum ısıları, ΔH<sub>f</sub> değerleri kullanılarak aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır.;

$$E_a = \Delta H_f^\ddagger - \sum_R \Delta H_f \quad (5.1)$$

Bu eşitlikte;

ΔH<sub>f</sub><sup>#</sup> : Geçiş konumu kompleksinin oluşum ısısı,

∑<sub>R</sub> ΔH<sub>f</sub> : Reaktanların oluşum ısılarının toplamını göstermektedir.

Hız sabitleri, Bölüm 4.1.1'de açıklanan Geçiş Konumu Teorisinin temel eşitliği;

$$k = \frac{k_B T}{h} \cdot \frac{q^\ddagger}{q_A \cdot q_B} \cdot e^{-E_a / RT} \quad (4.19)$$

ile hesaplanmıştır. Bu eşitlikte;

$k_B$  : Boltzmann sabiti

$h$  : Planck sabiti

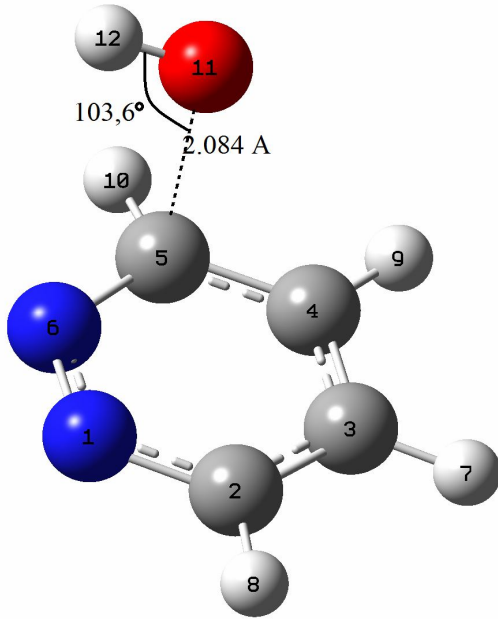
$T$  : Mutlak sıcaklık

$q^\ddagger, q_A, q_B$  : Geçiş konumu kompleksi ve reaktanlara ait olan partiyon fonksiyonlarıdır.

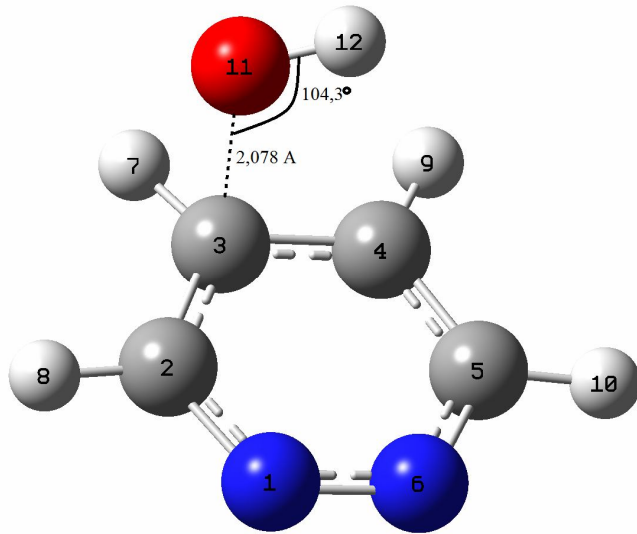
Her geçiş konumu kompleksi için AM1 ve PM3, ab initio Hartree-Fock HF/3-21G ve HF/6-31G\* yöntemleri kullanılarak moleküler orbital hesaplamaları yapılmış ve optimum özellikleri saptanmıştır. Hesaplama sonuçlarına göre çizilmiş olan geometrik yapılar Şekil 5.2-13 te sunulmuştur.

Elde edilen PM3 sonuçlarına göre, tüm geçiş konumu komplekslerinde geometrik yapı değişikliklerinin reaksiyon merkezi olan atom etrafında yoğunlaştığı görülmektedir. OH grubunun bağlı olduğu karbon atomundan çıkan C-C bağlarının reaktana göre piridazin kompleksleri için ortalama 0.015 Å uzadıkları görülmektedir. Piridazin + 'OH reaksiyonunda meydana gelen *orto*, *meta* ve 1,2 dihidroksipiridazin komplekslerinde oluşmakta olan C-O bağ uzunluğu en uzun 2,084 Å, *meta* da ise daha kısa 2.078 Å en kısa da 1,2 dihidroksipiridazinde 2,065 Å dır. Sonuçlar Şekil 5.2-4 de sunulmuştur.

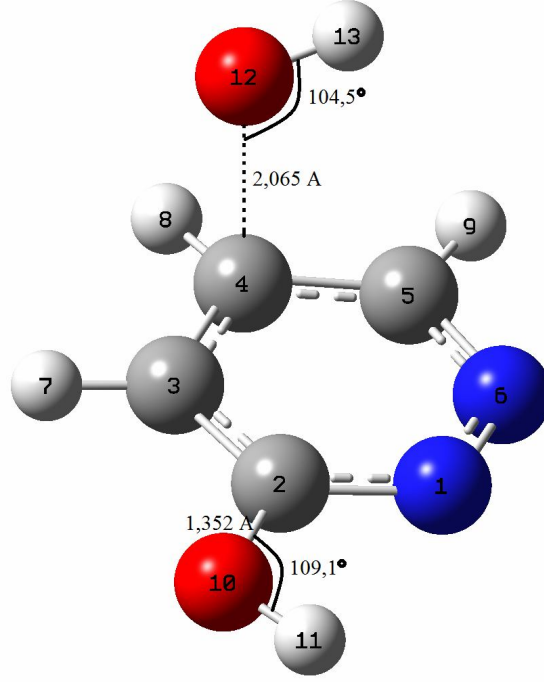




Şekil 5.2 o-hidroksipiridazin –TS (PM3)



Şekil 5.3: m-hidroksipiridazin –TS (PM3)



Şekil 5.4: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (PM3)

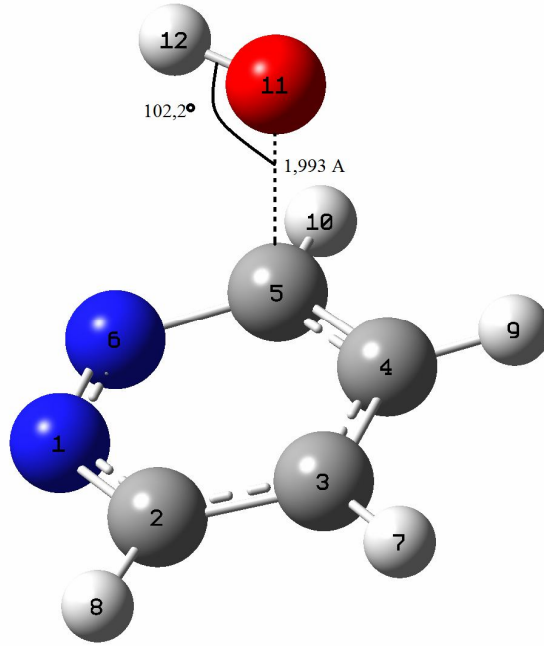
Çizelge 5.1 deki değerler incelendiğinde Piridazin için 1,2 katılması en olası reaksiyon yoludur. Bu reaksiyon yollarında oluşan geçiş konumu komplekslerinin oluşum ısıları ve enerjileri en düşüktür.

En hızlı gerçekleşen reaksiyon yolu Piridazin için *meta* katılmasıdır.

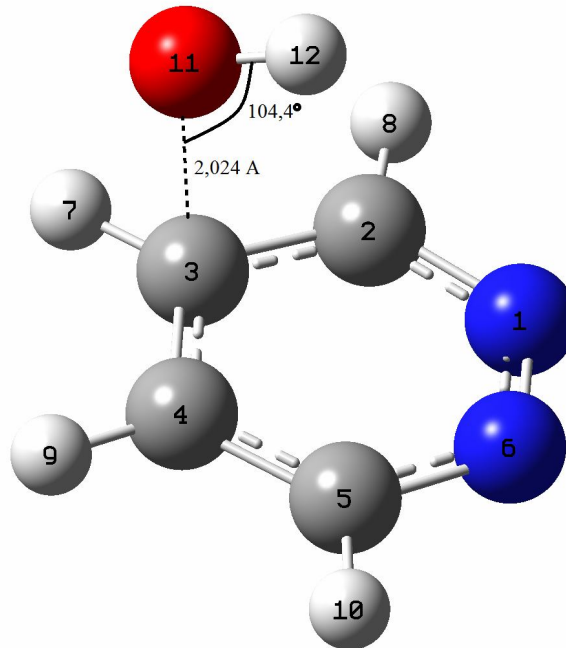
Çizelge 5.1: Aktivasyon enerjileri  $E_a$ , reaksiyon enerjileri  $E_r$  ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (PM3)

	o-katılma	m-katılma	1,2-katılma
Gaz faz			
$E_a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	5,336	5,679	8,322
$E_r$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	64,156	64,499	16,537
$k$ (cm <sup>3</sup> molekül <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	8,466 x 10 <sup>2</sup>	9.297 x 10 <sup>2</sup>	6,242 x 10 <sup>-1</sup>

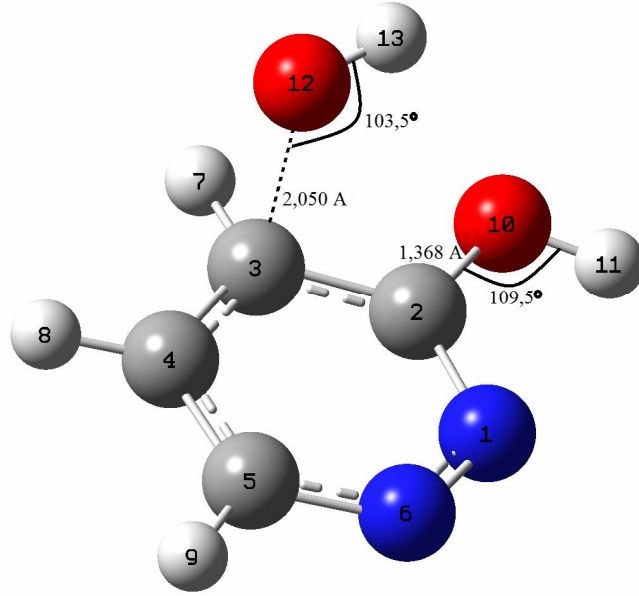
Elde edilen AM1 sonuçlarına göre, tüm geçiş konumu komplekslerinde geometrik yapı değişikliklerinin reaksiyon merkezi olan atom etrafında yoğunlaştığı görülmektedir. OH grubunun bağlı olduğu karbon atomundan çıkan C-C bağlarının reaktana göre piridazin kompleksleri için ortalama 0.02 Å<sup>0</sup> uzadıkları görülmektedir. Piridazin + ·OH reaksiyonunda meydana gelen *orto*, *meta* ve 1,2 dihidroksipiridazin komplekslerinde oluşmakta olan C-O bağ uzunluğu en uzun 1,2-katılmasında 2,050 Å<sup>0</sup>, *meta* da ise daha kısa 2.024 Å<sup>0</sup> en kısa da *orto* da 1,993 Å<sup>0</sup> dır. Sonuçlar Şekil 5.4-7 de sunulmuştur.



Şekil 5.5: o-hidroksipiridazin –TS (AM1)



Şekil 5.6: m-hidroksipiridazin –TS (AM1)



Şekil 5.7: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (AM1)

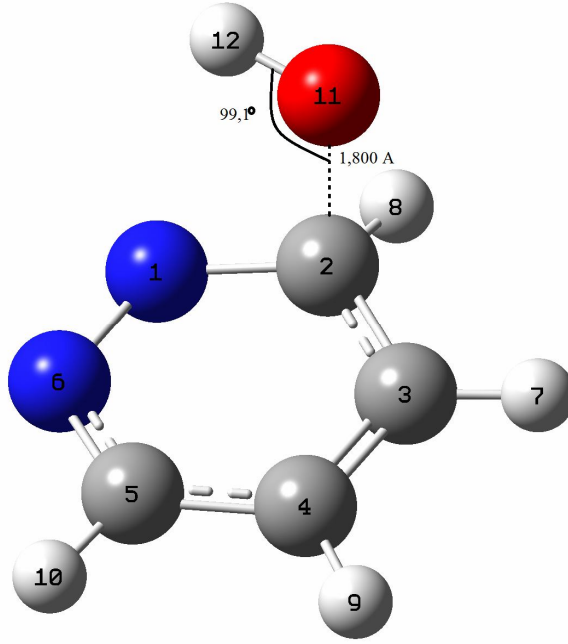
Çizelge 5.2 deki değerler incelendiğinde Piridazin için 1,2 katılması en olası reaksiyon yoludur. Bu reaksiyon yollarında oluşan geçiş konumu komplekslerinin oluşum ısıları ve enerjileri en düşüktür.

En hızlı gerçekleşen reaksiyon yolu Piridazin için *meta* katılmasıdır.

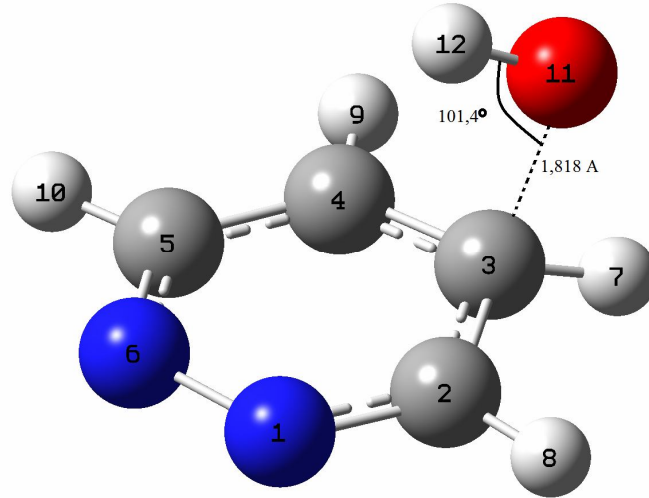
Çizelge 5.2: Aktivasyon enerjileri  $E_a$ , reaksiyon enerjileri  $E_r$  ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (AM1)

	o-katılma	m-katılma	1,2-katılma
Gaz faz			
$E_a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	2,884	2,542	10,194
$E_r$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	58,417	58,418	13,724
$k$ (cm <sup>3</sup> molekül <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$3,271 \times 10^4$	$1,387 \times 10^5$	$2,563 \times 10^{-2}$

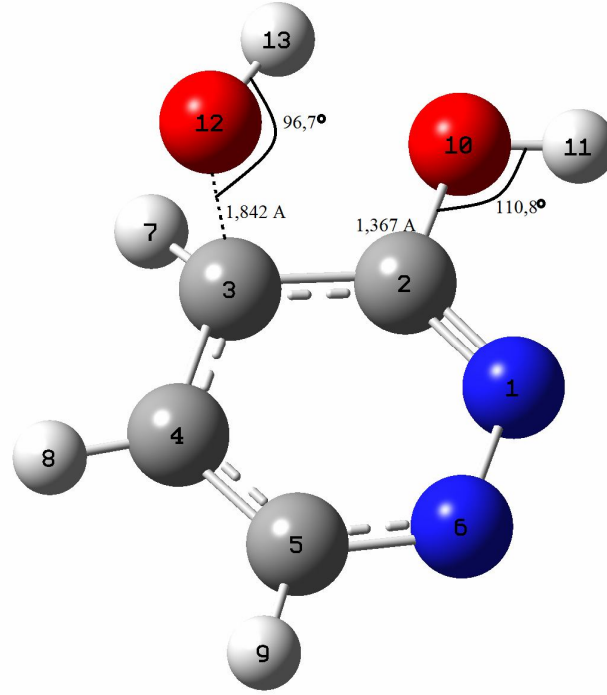
Elde edilen HF 3/21G sonuçlarına göre, tüm geçiş konumu komplekslerinde geometrik yapı değişikliklerinin reaksiyon merkezi olan atom etrafında yoğunlaştığı görülmektedir. OH grubunun bağlı olduğu karbon atomundan çıkan C-C bağlarının reaktana göre piridazin kompleksleri için ortalama 0,03 Å<sup>0</sup> uzadıkları görülmektedir. Piridazin + ·OH reaksiyonunda meydana gelen *orto*, *meta* ve 1,2 dihidroksipiridazin komplekslerinde oluşmakta olan C-O bağ uzunluğu en uzun 1,2-katılmasında 1,842 Å<sup>0</sup>, *meta* da ise daha kısa 1,818 Å<sup>0</sup> en kısa da *orto* da 1,800 Å<sup>0</sup> dır. Sonuçlar Şekil 5.8-10 de sunulmuştur.



Şekil 5.8: o-hidroksipiridazin – TS (HF 3/21G)



Şekil 5.9: m-hidroksipiridazin –TS (HF 3/21G)



Şekil 5.10: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (HF 3/21G)

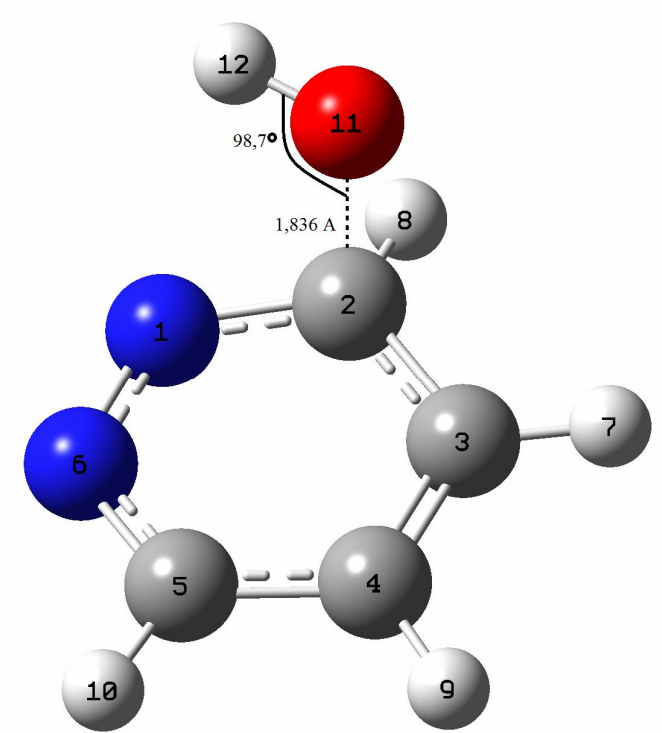
Çizelge 5.3 deki değerler incelendiğinde Piridazin için 1,2 katılması en olası reaksiyon yoludur. Bu reaksiyon yollarında oluşan geçiş konumu komplekslerinin oluşum ısıları ve enerjileri en düşüktür.

En hızlı gerçekleşen reaksiyon yolu Piridazin için *meta* katılmasıdır.

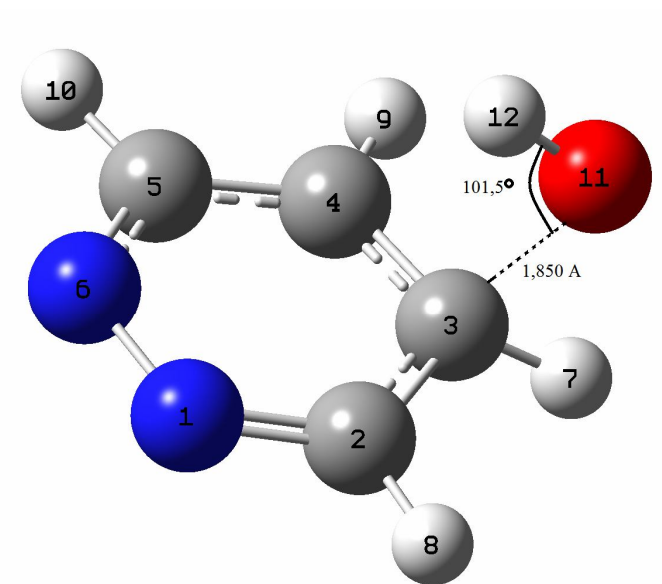
Çizelge 5.3: Aktivasyon enerjileri  $E_a$ , reaksiyon enerjileri  $E_r$  ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (HF 3.21)

	o-katılma	m-katılma	1,2-katılma
Gaz faz			
$E_a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	3,251	2,656	325,790
$E_r$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-210921,297	-210921,892	-257640,976
$k$ (cm <sup>3</sup> molekül <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$1,167 \times 10^4$	$3,330 \times 10^4$	$1.568 \times 10^{-232}$

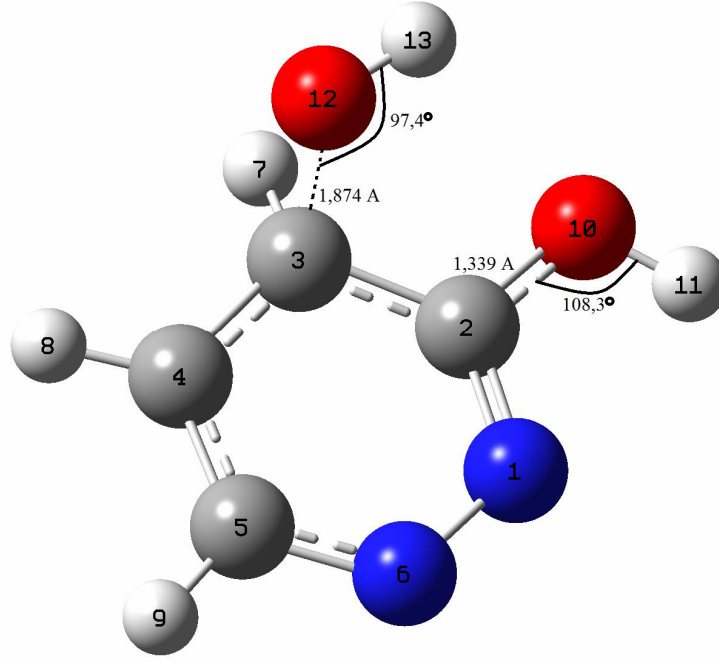
Elde edilen HF 6.31G\* sonuçlarına göre, tüm geçiş konumu komplekslerinde geometrik yapı değişikliklerinin reaksiyon merkezi olan atom etrafında yoğunlaştığı görülmektedir. OH grubunun bağlı olduğu karbon atomundan çıkan C-C bağlarının reaktana göre piridazin kompleksleri için ortalama 0,014 A° uzadıkları görülmektedir. Piridazin + ·OH reaksiyonunda meydana gelen *orto*, *meta* ve 1,2 dihidroksipiridazin komplekslerinde oluşmakta olan C-O bağ uzunluğu en uzun meta-katılmasında 1,850 A° , *1,2-katılmasında* ise daha kısa 1,847 A° en kısa da orto da 1,836 A° dir. Sonuçlar Şekil 5.11-13 de sunulmuştur.



Şekil 5.11: o-hidroksipiridazin –TS (HF 6.31G\*)



Şekil 5.12: m-hidroksipiridazin –TS (HF 6.31G\*)



Şekil 5.13: 1,2-dihidroksipiridazin –TS (HF 6.31G\*)

Çizelge 5.4 deki değerler incelendiğinde Piridazin için 1,2 katılması en olası reaksiyon yoludur. Bu reaksiyon yollarında oluşan geçiş konumu komplekslerinin oluşum ısıları ve enerjileri en düşüktür.

En hızlı gerçekleşen reaksiyon yolu Piridazin için *meta* katılmasıdır.

Çizelge 5.4: Aktivasyon enerjileri  $E_a$ , reaksiyon enerjileri  $E_r$  ve olası tepkime yolları için hız sabitleri (HF 6/31G\*)

	o-katılma	m-katılma	1,2-katılma
Gaz faz			
$E_a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	9,372	9,077	323,412
$E_r$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	-212108,941	-212109,236	-259088,585
$k$ (cm <sup>3</sup> molekül <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	4,137 x 10 <sup>-1</sup>	7,294 x 10 <sup>-1</sup>	1.01 x 10 <sup>-230</sup>

Sonuç olarak:

- 1) Piridazin için 1,2-konumuna OH grubunun katılmasıyla oluşan radikal en kararlı yapıdır.
- 2) En düşük aktivasyon enerjisi meta katılması reaksiyonlarına aittir.
- 3) En hızlı gerçekleşen reaksiyon yolu *meta* katılmasıdır.

Çalışmamızda piridazin ve piridazin türevi moleküllerin OH radikali ile olan gaz fazı reaksiyonları incelenmiş olup en olası reaksiyon yolu ve geçiş konumu komplekslerinin en kararlı, en düşük enerjili halleri hesaplanarak bulunmuştur. Amacımız deneyselcilere yol



göstererek zaman, emek ve maliyetten kazanarak literatüre katkı sağlamaktır. Daha sonraki zamanlarda bu çalışmadan yararlanarak piridazin ve piridazin türevlerinin OH radikali ile reaksiyonları deneysel olarak incelenecektir.

## 6. KAYNAKLAR

- Abed HB, Mammoliti O, Van Lommen G et al. (2012). A short and convenient strategy for the synthesis of pyridazines via Diaza-Wittig reaction, Volume: 53, 48: 6489-6491.
- Aitken RA, Fodi B, Palmer MH, et al. (2012). Experimental and theoretical molecular and electronic structures of the N-oxides of pyridazine, pyrimidine and pyrazine. Tetrahedron, Volume:68, 29: 5845-5851.
- Alberty RA, Silbey RJ (1992). Physical Chemistry. 1<sup>st</sup> Ed., John Wiley and Sons Inc., Canada.
- Ali A, Cablewski T, Francis CL (2011). 2-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazine derivatives highly active against *Haemonchus contortus*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume: 21, 14: 4160-4163.
- Anbar M, Neta P, (1965). A compilation of specific bi-molecular rate constant for the reaction of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals with inorganic and organic compounds in aqueous solution. Int. J. Radiat Isot, 18: 495-523.
- Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir SE, Altun M (2005). Total antioxidant capacity assay of human serum using copper(II)- neocuproine as chromogenic oxidant: The CUPRAC method. Free Radical Research, 39: 949-961.
- Asif M, Singh A, Siddiqui Anees A (2012). The effect of pyridazine compounds on the cardiovascular system. Volume: 21, 11: 3336-3346.
- Atkins PW (1998). Physical Chemistry, Sixth edition, Oxford University Pres.
- Atkins PW, Friedman RS (1997). Molecular Quantum Mechanics, 3rd Ed., Oxford University Pres Inc., New York.
- Atkinson R (1985). Kinetics and Mechanism of the Gas-Phase Reactions of the Hydroxyl Radical with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 85: 69-201.
- Backe AD (1993). J. Chem. Phys., 98: 5648.
- Baddar FG, Latif N, Nada AA, et al. (1965) Pyridazines. Part III. Synthesis of 6-Aryl-2,3,4,5-tetrahydro and 2,3-dihydro-pyridazin-3-ones and 3,6-Diarylpyridazines. J. Chem. Soc., 7005-7008.
- Baker MS, Gebicki JM (1984). The effect of pH on the conversion of superoxide to hydroxyl free radicals. Archives of Biochemistry and Biophysics, 234: 258-264.
- Bahat M (2000). "Kinazolin Molekülünün Kuvvet Alanının DFT B3LYP/6-31G\* Tabanlı SQM Metodu ile Hesabı ve Bazı Hofmann-tipi Komplekslerin Titreşimsel Spektroskopi ile İncelenmesi ". Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Batori S, Bokotey S, Messmer A (2012). Reactivity of 1,2,3-triazole-substituted 1-azabutadienes (vinamidines). *Arkivoc*, 5: 146-162
- Beyer H, Pyl T, Volckert CE, et al. (1960). Umsetzungen von 1,4-Diketonen mit hydrazinderivaten der Kohlensäure. *Ann. Chem.*, 638: 150-58.
- Bohn B (2001). Formation of peroxy radicals from OH-toluene adducts and O<sub>2</sub>. *J. Phys. Chem.*, 105: 6092-6101.
- Boulton AJ, Tisler M, Stanovnik B, Katritzky AR (1968). *Advances in Heterocyclic Chemistry* vol 9. Academic Press, New York.
- Buxton VG, Greenstock LC, Helman PW, Ross BA (1988). Critical review of rate constants for reactions of hydrate electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals in aqueous solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 17: 513-886.
- Cadenas E, Packer L (2002). *Handbook of Antioxidants*. Marcel Dekker. Second Edition, New York, 0-8247-0547-5.
- Campbell N, Khanna NM, et al. (1949). Preparation of the Substituted 1,2 Dibenzoylethylenes. *J. Chem. Soc., Suppl. No: 1*, 33-36.
- Candeias LP, Patel KB, Stradford MRL, Wardman P (1993). Free hydroxyl radicals are formed on reaction between the neutrophil-derived species superoxide anion and hypochlorous acid. *Febs Letters*, 333: 151-153.
- Castellan GW (1983). *Physical Chemistry*. 3<sup>rd</sup> Ed., Addison -Wesley Publishing Company Inc., USA.
- Castle RN, Weissberger A, Taylor EC (1973). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* vol. 28. John Wiley and Sons. New York.
- Chambers CC, Thompson DL (1995). Further studies of the classical dynamics of the unimolecular dissociation of RDX. *Journal of Physical Chemistry*, 99: 15881-15889.
- Coad P, Coad RA et al. (1965). Synthesis and Pharmacological Study of Pyridazines. I. Alkoxy-pyridazines. *J. Med. Chem.*; 8: 129-31.
- Crossland A (1964). The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, III. A Comparison with Butyl- and t-Butyllithium. *Acta Chem. Scand.*, 18: 1653-55.
- Crossland I, Rasmussen L, et al. (1965). The Addition of Grignard Reagents to Pyridazines, IV. T-Butylmagnesium Chloride and, 3-Methoxy-6-phenylpyridazine. *Acta Chem. Scand.*, 19: 1652-60.
- Çınar Z (1988). *Kuantum Kimyas. Çağlayan Kitabevi*, 2. Baskı, Beyoğlu, İstanbul.
- Dewar MJS (1985). *J. Phys. Chem.*, 89: 2145-2150.

- Dostal W, Heinisch G, et al. (1985). Pyridazines. XXV[1]. Formation of 2-Benzoyl-2,5-dihydro-3-pyridazinecarbonitrile Derivatives in the Reissert Reaction of Pyridazines. *J. Het. Chem.*, 22: 1543-46.
- Dzyabchenko AV, Pivina TS, Arnautova EA (1996). Prediction of structure and density for organic nitramines. *Journal of Molecular Structure*, 378: 67-82.
- Eicher T, Hauptmann S (2003). *The Chemistry of Heterocycles*. Wiley-VCH, Germany.
- Einchenberger K, Staehelin A, Druey J et al. (1954). Heilmittelchemische Studien in er Heterocyclischen Reihe, Pyridazine V. Alkylierungen und Umlagerungen in der Reihe des cyclischen Maleinsaurehydrazids. *Helv. Chim. Acta.*; 37: 837-848.
- Eichenberger K, Rometsch R, Druey J et al.(1956). Substitutionsreaktionen am 3,4,6- richlorpyridazine. *Helv. Chim. Acta.*; 39:1755-64.
- El-Hamdi M, Tiznado W, Poater J (2011). An Analysis of the Isomerization Energies of 1,2-/1,3-Diazacyclobutadiene, Pyrazole/Imidazole, and Pyridazine/Pyrimidine with the Turn-Upside-Down Approach. *Journal of Organic Chemistry*, Volume: 76, 21: 8913-8921.
- Evans RC, Wiselogle FY (1945). Studies in the Pyridazine Series. The Absorbtion Spectrum of Pyridazine. *J. Am. Chem. Soc.*, 67: 60-62.
- Fenton HJH (1894). Oxidation of tartaric acid in the presence of iron. *Journal of The Chemical Society*. 65: 899-910.
- Filippini G, Gavezzotti A (1994). The crystal structure of 1,3,5-Triamino-2,4,6-trinitrobenzene. Centrosymmetric or non-centrosymmetric? *Chemical Physics Letters*, 231: 86-92.
- Finlayson-Pitts BJ, Pitts Jr. JN (2000). *Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere*. Academic Press, San Diego.
- Fischer E, Ann JL (1886). *Chem.*, 236, 147p.
- Foresman J, Frish E (1996). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian Inc.,USA.
- Gavande N, Johnston GAR, Hanrahan JR, et al. (2010). Microwave-enhanced synthesis of 2,3,6-trisubstituted pyridazines: application to four-step synthesis of gabazine (SR-95531). *Organic & Biomolecular Chemistry*, Volume: 8, 18: 4131-4136.
- Gece G (2010). Korozyon İnhibitörü Olarak Kullanılan Bazı Organik Bileşiklerin İnhibisyon Etkinliklerinin Kuantum Mekaniksel Yöntemlerle incelenmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Grootveld M, Halliwell B (1986). Aromatic hydroxylation as a potential measure of hydroxyl-radical formation in vivo. *Biochemical Journal*, 237: 499-504.

- Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B (1981). Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron salts. *Biochemical Journal*, 199: 263-265.
- Gutteridge JMC (1987). Ferrous salt promoted damage to deoxyribose and benzoate. *Biochemical Journal*, 243: 709-714.
- Hadad C, Fiol-Petit C, Cornec, AS, et al. (2010). Rod-Like Conjugated Molecules With Ethynylene Linkage And Pyridazine Moieties: Synthesis And Light Emitting Properties. *Heterocycles*, Volume: 81, 6: 1445-1457.
- Halliwell B (1978). Superoxide-dependent formation of hydroxyl radicals in the presence of iron chelates. *Febs Letters*, 92: 321-326.
- Halliwell B, Gutteridge JMC (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219: 1-14.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, Aruoma OI (1987). The deoxyribose method: a simple "test tube" assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals. *Analytical Biochemistry*, 165: 215-219.
- Halliwell B, Grootveld M, Gutteridge JMC (1988). Methods for the measurement of hydroxyl radicals in biological systems: deoxyribose degradation and aromatic hydroxylation. *Methods of Biochemical Analysis*, 33: 59-90.
- Hanna MW (1981). *Quantum Mechanics in Chemistry*. 3rd Ed., Benjamin/Cummings Pub. Co., Massachusetts.
- Heinisch G (1987). Advances in the Synthesis of Substituted Pyridazines via Introduction of Carbon Functional Groups into the Parent Heterocycle. *Heterocycle*, 26(2): 481-96.
- Hinchliffe A (1996). *Modelling Molecular Structures*. Wiley & Sons, 255 p, New York.
- Hinchliffe A (1999). *Chemical Modelling From Atoms To Liquids*. Wiley & Sons, 395 p, Chichester.
- Ibrahim MA, Blaise E, Lozach O, et al. (2012). Palladium-Catalyzed Synthesis of Substituted Pyrido[2,3-d]pyridazines at Positions 5 and 8. *Volume: 44, 20: 3216-3224*.
- Katrusiak A, Katrusiak A (2010). Nucleophilic substitution reactions, molecular aggregation, structure and lipophilicity of 6-chloro-3-chloromethyl-1,2,4-triazolo[4,3-b] pyridazine. *Arkivoc*, Part: 8, 308-318.
- Kaur H, Halliwell B (1994). Detection of hydroxyl radicals by aromatic hydroxylation. *Methods Enzymol*, 233: 67-82.
- Knorr L (1885). Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen. *Chem. Ber*, 18: 299-311.
- Koelsch CF, Gumprecht WH et al. (1958). Some Diazine-N-oxides. *J. Org. Chem.*; 23: 1603-06.

- Kuraishi T (1956). Synthesis of 4-Aminopyridazine. *Chem. Pharm. Bull.*; 4: 137-38.
- Kuraishi T (1957). 4,5-Substituted Pyridazines II. *Chem. Pharm. Bull.*; 5: 376-78.
- Laidler KJ, Meiser JH (1982). *Physical Chemistry*. The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc., California.
- Lamberth C, Trah S, Wendeborn S et al. (2012). A new Knoevenagel-type synthesis of fully substituted gamma-hydroxybutenolides. *Tetrahedron Letters*, Volume:20 32: 2803-2810.
- Leach AR (2001). *Molecular Modelling Principles and Applications*. 2<sup>nd</sup> Ed., Pearson Education Limited.
- Lenhart AG, Castle RN (1973). *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyridazines*, Volume 28, Physical Properties of Pyridazines. John Wiley & Sons.
- Levine IN (1983). *Quantum Chemistry*, Allyn and Bacon Inc., Boston.
- Levine IN (1991). *Quantum Chemistry i*, Allyn and Bacon, Boston, MA.
- Lo HY, Man CC, Fleck RW, et al. (2010). Substituted pyrazoles as novel sEH antagonist: Investigation of key binding interactions within the catalytic domain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume: 20, 22: 6379-6383.
- Lowe JP (1993). *Quantum Chemistry*. 2<sup>nd</sup> Ed., Academic Press, USA.
- Matthews RW, Ollis DF, Al-Ekabi H (1993). Photocatalytic Purification and Treatment of Water and Air. in: Elsevier Science Publishers, 121-138.
- Mernari B, Lagrenee M (1996). Synthesis of 3,6-Disubstituted Pyridazine derivatives. *J. Het. Chem.*, 33: 2059-61.
- Mills K, Joule JA (2000). *Heterocyclic Chemistry* 4th Edition. Oxford (UK) Blackwell Publishing.
- Mishra R, Siddiqui AA, Husain A, et al. (2011). Synthesis Characterization and Antihypertensive Activity of Some New Substitued Pyridazine Derivatives. *Journal of The Chilean Chemical Society*, Volume: 56, 4: 856-859.
- Mizzoni RH, Spoerri PE (1951). Synthesis in the Pyridazine Series I. Pyridazine and 3,6-Dikloropyridazine. *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 1873-74.
- Moore WJ (1983). *Basic Physical Chemistry*. Prentice Hall Inc., USA.
- Mustafa A, Asker W, Harhash AH, Foda KM, Jahine HH, Kassab NA, et al. (1964). Reaction with 1(2H)-Phtalazinones, 4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones and 3-pyrazolin-5-ones. *Tetrahedron*, 20: 531-44.

- Nakagome T, Misaki A, Komatsu T, et al. (1966). Synthesis of N1-(2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)sulfanilamide Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 14(10): 1082-90.
- Parks EL, Sandford G, Yufit DS, et al. (2010). Synthesis of tetrahydropyrido- and pyrido-[1',2' 1,2]imidazo[4,5-b]pyrazine derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, Volume: 131, 11: 1086-1090.
- Phillips L, Sinkovits RS, Oran ES, Boris JP (1993). The interaction of shocks and defects in Lennard-Jones crystals. *Journal of Physics, Condensed Matter*, 5: 6357-6376.
- Pollak A, Stanovnik B, Tissler M, et al. (1998). Synthesis of Pyridazine derivatives. XII. Friedel-Crafts Reaction with 3,6-Dichloropyridazine. *J. Org. Chem.*, 31(12): 4297-98.
- Popelier P (2000). "Atom in Molecules". Pearson Education, USA.
- Raja N, Ramesh R (2012). Binuclear ruthenium(II) pyridazine complex catalyzed transfer hydrogenation of ketones. *Tetrahedron Letters*, Volume: 53, 35: 4770-4774.
- Rimaz M, Khalafy J (2010). A novel one-pot, three-component synthesis of alkyl 6-aryl-3-methylpyridazine-4-carboxylates in water. *Arkivoc*, Part: 2, 110-107.
- Roothaan CCJ (1951). *New Developments in Molecular Orbital Theory*. 23: 69.
- Seta T, Nakajima M, Miyoshi A (2006). High-temperature reactions of OH radicals with benzene and toluene. *J. Phys. Chem.*, 110: 5081-5090.
- Silva PJ (2012). Unravelling the Reaction Mechanism of the Reductive Ring Contraction of 1,2-Pyridazines. *Journal of Organic Chemistry*, Volume:77, 10: 4653-4659.
- Snyder CA, Tice NC, Sriramula PG (2011). Synthesis, Characterization, and Structure of Some New Substituted 5,6-Fused Ring Pyridazines. *Synthetic Communications*, Volume: 41, 9: 1357-1369.
- Song C, Zhao P, Liu Y, et al. (2010). A new method for the synthesis of 3-aryl-6-(2-pyrrolyl)pyridazines. *Tetrahedron*, Volume: 66, 29: 5378-5383.
- Soulard L (1996). Molecular dynamics calculations on the properties of the reaction zone in liquid explosive, In: *Decomposition, Combustion and Detonation Chemistry of Energetic Materials*, Materials Research Society Symposium Proceedings. Eds: Brill TB, Russell TP, Tao WC, Wardle RB, Materials Research Society, Pittsburgh, 293-300.
- Steck EA, Brundage P, Fletcher LT, et al.(1954). Some 3,6-Disubstituted Pyridazines Having Neuromuscular Blocking Activity. *J. Am. Chem. Soc.*; 76: 4454-57.
- Steiner MG, Babbs CF (1990). Quantitation of the hydroxyl radical by reaction with dimethyl sulfoxide. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 278: 478-481.

- Stewart JJP (1990). *Reviews in Computational Chemistry*, Edited by Lipkowitz, K.B. Boyd, D.B., VCH Publishersa Inc., USA.
- Stewart JJP (1990). "MOPAC6.00 Release Notes", USA.
- Suh I, Zhang D, Zhang R, Molina LT, Molina MJ (2002). Theoretical study of OH addition reaction to toluene. *Chem. Phys. Lett.*, 364: 454–462.
- Tauber E (1895). Pyridazin (o-Pyridazin). *Chem. Ber.*, 28: 451-55.
- Turck A, Ple N, Mojovic L, Queguiner G, et al. (1990). Metallation of Diazines II. First Metallation of Pyridazine, Metallation of 2,4-Dichloropyrimidine. *J. Het. Chem.*; 27: 1377-81.
- Trecourt F, Turck A, Ple N, Paris A, Quguiner G, et al. (1995). A New Route to 5,6-Diarylpyridazine-3-ones by Metallation and Cross-Copyling of Pyridazines. *J. Het. Chem.*, 32: 1057-62.
- Xing X, Chang LC, Kong Q (2011). Structure-activity relationship study of pyridazine derivatives as glutamate transporter EAAT2 activators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume: 21, 19: 5774-5777.
- Xie H, Zhu J, Chen Z, et al. (2012). Synthesis of 3-Trifluoromethyl-1,4-dihydropyridazines by the PTSA-Catalyzed Reaction of alpha, beta-Unsaturated Aldehydes with (E)-1-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethylidene). *Synelett*, 6: 935-937.
- Verschueren K (1983). *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*. Second Edition, Van Nostrand Reinhold Company, New York.
- Vors JP (1990). A Convenient Synthesis of pyridazine-3,4-dicarboxylic Acid by a Hetero Diels-Alder Reaction. *J. Het. Chem.*; 27: 579-82.
- Yoneda F, Ohtaka T, Nitta Y et al.(1966). Pyridazine Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*; 14(7): 698-706.
- Zerga B, Hammouti B, Ebn TM et al. (2012). Comparative Inhibition Study of New Synthesised Pyridazine Derivatives Towards Mild Steel Corrosion in Hydrochloric Acid. Part-II : Thermodynamic Proprieties. *International Journal of Electrochemical Science*, Volume: 7, 1: 471-483.
- Zepp RG, Faust BC, Holgne J (1992). Hydroxyl radical formation in aqueous reactions (pH 3-8) of iron(II) with hydrogen peroxide: The photofenton reaction. *Environmental Science & Technology*, 26: 313-319.
- Zhang M, Hu FZ, Wu XY, et al. (2012). Effect of New Synthesised Pyridazine Derivatives on the Electrochemical Behaviour of Mild Steel in 1M HCl Solution: Part-1. *Chinese Journal of Structural Chemistry*, Volume: 7, 1: 631-642.
- Zhu B, Kitrossky N, Chevion M (2000). Evidence for production of hydroxyl radicals by pentachlorophenol metabolites and hydrogen peroxide: A metal-independent organic



Fenton reaction. Biochemical and Biophysical Research Communications, 270: 942-946.

### **İnternet Kaynakları**

Piridazinin molekül yapısı. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Pyridazine3d.png>. (erişim tarihi, 18/12/2012)

## **ÖZGEÇMİŞ**

Alkan GÜLSEN

1987 yılında Lüleburgaz/Kırklareli’de doğdu. 2005 yılında Lüleburgaz Yabancı Dil Ağırlıklı Lise’sinden mezun oldu. 2010 yılında Samsun Ondokuzmayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü’nden mezun oldu. 2010 yılının Aralık ayından itibaren halen MEB de Tekirdağ’ın Hayrabolu İlçe’sinde kimya öğretmeni olarak görev yapmaktadır.

## TEŞEKKÜR

Araştırma konunun belirlenmesi, planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen danışmanım Yrd.Doç.Dr Yelda YALÇIN GÜRKAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisansımı yapmam için bana her türlü kolaylığı gösteren okul müdürüm Hüseyin Aktaş'a ve tezimin yazımındaki yardımlarından dolayı arkadaşım İbrahim Kaplan'a teşekkür ederim.

Eğitim-öğretim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda duran aileme ve nişanlım Yeliz Dinç'e teşekkür ederim.