

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**Rh (I) KATALİZÖRLÜĞÜNDE GERÇEKLEŞEN REGIODIVERGENT AZİT-
ALKİN HALKA KATILMA TEPKİMESİNİN MODELLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sude AYIK ERDEM

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurcan TÜZÜN

OCAK 2024

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**Rh (I) KATALİZÖRLÜĞÜNDE GERÇEKLEŞEN REGIODIVERGENT AZİT-
ALKİN HALKA KATILMA TEPKİMESİNİN MODELLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sude AYIK ERDEM
(509221273)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurcan TÜZÜN

OCAK 2024

ISTANBUL TECHNICAL UNIVERSITY ★ GRADUATE SCHOOL

**MODELLING OF Rh (I) CATALYZED REGIDOVERGENT AZIDE-ALKYNE
CYCLOADDITION REACTION**

M.Sc. THESIS

**Sude AYIK ERDEM
(509221273)**

Department of Chemistry

Chemistry Programme

Thesis Advisor: Prof. Dr. Nurcan TÜZÜN

JANUARY 2024

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 509221273 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Sude AYIK ERDEM, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Rh (I) KATALİZÖRLÜĞÜNDE GERÇEKLEŞEN REGIODIVERGENT AZİT-ALKİN HALKA KATILMA TEPKİMESİNİN MODELLENMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Nurcan TÜZÜN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Nurcan TÜZÜN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Fethiye Aylin SUNGUR
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Arzu HATİPOĞLU
Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : 29 Aralık 2023
Savunma Tarihi : 22 Ocak 2024





Yeni hayatıma...



ÖNSÖZ

Prof. Dr. Nurcan TÜZÜN'e, bu tezin başından beri bana verdikleri destek ve tavsiyeler için minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama, ve küçük kardeşime çok teşekkür ederim, sizi çok seviyorum. Bütün arkadaşlarıma 'yapamıyorum' dediğimde 'yaparsın' diyerek yanımda durdukları için teşekkür ederim. Son olarak; İstanbul Teknik Üniversitesi'ne ve bu tezi yazmaya başladığımda erkek arkadaşım, şimdi eşim olan Necmi Alihan Erdem'e çalışmamı tamamlamam için aylar boyunca gösterdiği sabır, anlayış ve destek için ve her zaman yanımda olduğu için çok teşekkür ederim.

Ocak 2024

Sude Ayık Erdem
Kimyager



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SEMBOLLER	xv
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1.GİRİŞ	1
2. TEORİ.....	11
2.1. Semi-empirik Teori ve AB initio Yöntemleri.....	11
2.2. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)	12
2.2.1. Baz setleri.....	15
2.2.2. İçsel reaksiyon koordinatı (IRC).....	16
2.2.3. GDIIS algoritması	16
3. METHOD.....	19
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	21
4.1. RSO ₂ ve RS Sübstitüye Alkinlerin Azitlerle Tepkimesi.....	21
4.1.1. RSO ₂ sübstitüye alkin ile benzil azit tepkimesi.....	22
4.1.1.1. 1,5-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi.....	27
4.1.1.2. 1,4-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi.....	30
4.1.2. RS sübstitüye alkin ile benzil azit tepkimesi	35
4.1.2.1. 1,5-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi.....	38
4.1.2.2. 1,4-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi.....	40
4.2. RP(MeO) ₂ Sübstitüye Alkin ile Benzil Azit Tepkimesi	48
4.2.1. 1,5-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.2.2. 1,4-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi.....	52
5. SONUÇ	57
6. REFERANSLAR.....	59
7. ÖZGEÇMİŞ.....	65



KISALTMALAR

DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
ECP	: Efektif Çekirdek Potansiyeli
B3LYP	: Lee-Yang Parr Korelasyon Fonksiyonu ile Birlikte Becke Stili Üç Parametre Fonksiyonu
LANL2DZ	: Efektif Çekirdek Fonksiyoneli
IRC	: İçsel Reaksiyon Koordinatı
AAC	: Azit-Alkin Halka Katılması
MAAC	: Metal Katalizli Azit-Alkin Halkakatılması
HF	: Hartee-Fock
E	: Enerji
G16	: Gaussian 16 Yazılımı
UHeM	: Ulusal Yüksek Başarımlı Hesaplama Merkezi
HOMO	: En Yüksek Enerjili Dolu Orbital
LUMO	: En Düşük Enerjili Dolu Olmayan Orbital
TS	: Geçiş Durumu
NBO	: Doğal Bağ Orbitali



SEMBOLLER

$\text{\AA}$	: Angstrom
Ψ	: Dalga Fonksiyonu





ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1 : int-II_a ve int-II'_a yapılarında meydana gelen Rh-S geçişleri. **47**





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Beş üyeli heterosikliklere yol açan alkin ile 1,3-dipolün tepkimesi [5].	1
Şekil 1.2 : 1,4 ve 1,5 izomer karışımı ile sonuçlanan termal azit-alkin siklokatılma reaksiyonu.	2
Şekil 1.3 : CuAAC reaksiyonu için genel mekanizma.	4
Şekil 1.4 : Kükürt sübstitüye alkinler ile gerçekleşen RhAAC tepkimeleri.	6
Şekil 1.5 : Yüksek bölgesel seçiciliğe sahip internal alkinosülfonatların rodyum(I)-katalizli azit-alkin halkakatılma reaksiyonu (RhAAC).	7
Şekil 1.6 : Yüksek bölgesel seçiciliğe sahip internal alkinilfosfonatların rodyum(I)-katalizli azit-alkin halkakatılma reaksiyonu (RhAAC).	9
Şekil 3.1 : RSO_2 , RS ve $RP(MeO)_2$ sübstitüye alkinlerin başlangıç yapılarındaki atomların kodlanması.	19
Şekil 4.1 : Optimizasyonu gerçekleştirilen yapılarının üç boyutlu gösterimi.	21
Şekil 4.2 : Olası Rh-azit-alkin başlangıç yapıları.	22
Şekil 4.3 : A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 ve A_6 yapılarının A_3 yapısına göre bağıl elektronik enerjileri (kkal/mol cinsinden).	23
Şekil 4.4 : A_5_{v2} ve A_6_{v2} yapılarının A_3 yapısına göre bağıl elektronik enerjileri (kkal/mol cinsinden).	24
Şekil 4.5 : TS-I yapısında azit grubunun Rh atomu etrafında düzlemsel konumlanması.	25
Şekil 4.6 : Kompleks A_3 'den başlayan siklokatılmanın gibbs enerji profillerinin iki boyutlu gösterimi (parantez içindeki değerler elektronik enerji değerleridir).	26
Şekil 4.7 : Kompleks A_3 'den TS-I yapısının elde edilmesi esnasında reaksiyona giren atomların bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.	27
Şekil 4.8 : TS-I yapısından IRC hesaplamaları ile int-II eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	28
Şekil 4.9 : TS-II ve int-III yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	29
Şekil 4.10 : Kompleks A_3 'den TS-I' yapısının elde edilmesi esnasında değişen bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	30
Şekil 4.11 : TS-I' yapısından IRC hesaplamaları ile int-II' eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	31
Şekil 4.12 : TS-II' ve int-III' yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	32
Şekil 4.13 : A_3 Yapısından TS-I ve TS-I' yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin NBO yükleri.	33
Şekil 4.14 : TS-I ve TS-I' yapılarında azit grupları ile bağ yaptıkları C atomları arasındaki mesafenin üç boyutta gösterimi.	34

Şekil 4.15 : Olası başlangıç yapılarının oluşumunda gerçekleşen reaksiyon mekanizması.	35
Şekil 4.16 : Olası başlangıç yapılarının A_3_a konfigürasyonuna göre bağlı elektronik enerjileri (kkal/mol cinsinden).	36
Şekil 4.17 : Kompleks A_3_a'den başlayan siklokatalmanın gibbs serbest enerji profillerinin iki boyutlu gösterimi (parantez içindeki değerler elektronik enerji değerleridir).	37
Şekil 4.18 : Kompleks A_3_a'dan TS-I_a yapısının elde edilmesi esnasında reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.	38
Şekil 4.19 : TS-I_a yapısından IRC hesaplamaları ile int-II_a eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	39
Şekil 4.20 : TS-II_a ve int-III_a yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	40
Şekil 4.21 : Kompleks A_3_a'dan TS-I'_a yapısının elde edilmesi esnasında değişen bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	41
Şekil 4.22 : TS-I'_a yapısından IRC hesaplamaları ile int-II'_a eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	41
Şekil 4.23 : TS-II'_a ve int-III'_a yapılarının eldesindeki enerji profilleri ve bağ uzunluklarının iki boyutlu gösterimi.	42
Şekil 4.24 : A_3_a yapısından TS-I_a ve TS-I'_a yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin NBO yükleri.	43
Şekil 4.25 : TS-I_a ve TS-I'_a yapılarında azit grupları ile bağ yaptıkları C atomları arasındaki mesafenin üç boyutta gösterimi.	44
Şekil 4.26 : TS-I_a ve TS-I'_a yapılarının geometrileri.	44
Şekil 4.27 : Başlangıç yapısından int-II_a ve int-II'_a yapıları oluşumunda değişen bağ uzunlukları.	45
Şekil 4.28 : Başlangıç yapısından int-II_a ve int-II'_a yapıları oluşumunda değişen açılar.	46
Şekil 4.29 : Kompleks A_3_b'den başlayan siklokatalmanın gibbs serbest enerji profillerinin iki boyutlu gösterimi (parantez içindeki değerler elektronik enerji değerleridir).	49
Şekil 4.30 : A_3_b-TS-I_b geçişi esnasında reaksiyona giren atomların bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.	50
Şekil 4.31 : TS-I_b -int-II_b geçişinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	51
Şekil 4.32 : TS-II_b ve int-III_b yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	51
Şekil 4.33 : A_3_b-TS-I'_b geçişi esnasında reaksiyona giren atomların bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.	52
Şekil 4.34 : TS-I'_b -int-II'_b geçişinde reaksiyona giren merkezlerinin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	53
Şekil 4.35 : TS-II'_b ve int-III'_b yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.	53
Şekil 4.36 : A_3_b yapısından TS-I_b ve TS-I'_b yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin NBO yükleri.	54
Şekil 4.37 : TS-I_b ve TS-I'_b yapılarında azit grupları ile bağ yaptıkları C atomları arasındaki mesafenin üç boyutta gösterimi.	54

Rh (I) KATALİZÖRLÜĞÜNDE GERÇEKLEŞEN REGIODIVERGENT AZİT-ALKİN HALKA KATILMA TEPKİMESİNİN MODELLENMESİ

ÖZET

Metal katalizörlü azit-alkin halka katılma tepkimeleri sentetik kimyacıların ürün sentezinde çok sıklıkla başvurdukları bir yöntemdir. Klık kimyasının prototip tepkimesi olan bu tepkime çeşitli metallerle ve çeşitli bölge seçicilikle gerçekleşebilmektedir. Zheng ve grubu RSO_2 , RS ve $RP(MeO)_2$ sübstitüye alkinin Rh-katalizli azit-alkin siklokatalıma tepkimesinde çok yüksek oranda 1,4/1,5-halkalaşma seçiciliği gösterdiğini raporlamışlardır. Bu projenin amacı, Zheng ve grubu tarafından raporlanmış olan internal kükürt ve fosfat sübstitüye alkinler ve azit arasında Rh varlığında yüksek regioseçicilikle gerçekleşen 1,4 ve 1,5-halkakatalıma tepkimelerinin mekanizmasını hesaplamalı kimya yöntemleriyle belirlemektir. Bu proje kapsamında kuantum mekanik hesaplamalar ile literatürde sunulmuş olan önerilere uygun olarak tepkime mekanizması modellenmiş, 1,4- ve 1,5-halka-kapanmasına etki eden sübstitüent etkisi açıklanmıştır. Tez kapsamında yapılan DFT hesaplamalarında seçilen teorik seviyede deneysel secicilik doğrulanmıştır. Elde edilen mekanizmalardaki 1,4 ve 1,5-kapanmaya ait serbest enerji bariyerleri deneyleri doğrular niteliktedir. Bu tepkimelerin tümünde seçiciliği belirleyen adımın azit ve alkin arasında bağlanmayı sağlayan ilk geçiş konumu olduğu görülmüştür. Bu geçiş konumlarının geometrik parametrelerinin Hammond prensibine uygun davrandığı gözlemlenmiştir. Geçiş konumlarının enerjilerine etki eden bir diğer faktörün sübstitüyelerin alkin karbonları üzerinde yarattıkları elektronik yükleri olduğu ortaya konmuştur. İncelenen sistemlerde seçiciliği belirleyen azit-alkin bağlanma aşamasında negatif yüklü azot atomunun kimyanın en temel prensiplerine uygun olarak daha pozitif yüklü olan karbon atomunu seçtiği gözlemlenmiştir. Hesaplamalardan elde edilen tepkime bariyerleri deneysel sonuçlarla uyum içerisinde. Projenin devamında enerjilerin rafine edilmesi ve farklı başlangıç kompleks yapıları bağlı olarak seçiciliğin değişip değişmediğinin irdelenmesi önerilmektedir. Hesaplamalar DFT ile Gaussian 16 yazılımı kullanılarak M06-L fonksiyoneli ile gerçekleştirilmiştir. Rh metali için hem relativistik etkileri dikkate alması hem de ihtiyaç duyulan bilgisayar zamanını azaltması sebebiyle ECP kullanılmış ve Rh metalinin optimizasyonu LANL2DZ baz seti ile yapılmıştır. Geri kalan atomlar için ise 6-31+G(d,p) baz seti kullanılmıştır. Tüm atomların yükleri NBO yöntemi ile hesaplanmıştır. Hesaplamalar, UHem'de gerçekleştirilmiştir.



MODELING OF REGIODIVERGENT AZIDE-ALKYNE CYCLOADDITION REACTION UNDER Rh(I) CATALYST

SUMMARY

Metal-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions are frequently used by synthetic chemists in product synthesis. This reaction, which is the prototype reaction of click chemistry, also known as 1,3-dipolar cycloaddition, enables the progression of a five-membered ring as a result of the reaction between a 1,3-dipole and a dipolarophile. This reaction is first discovered and summarized by Rolf Huisgen in the 1960s in the 20th century. The Huisgen cycloaddition reaction has found widespread application in various branches of organic chemistry, including drug discovery, materials science, and bioconjugation. This reaction offers a simple and efficient way to create heterocyclic compounds, which are essential building blocks in pharmaceutical research and other chemical industries. One of the best-known examples of the Huisgen cycloaddition reaction is the synthesis of 1,2,3-triazoles. The reaction proceeds via a [3+2] cycloaddition mechanism in which three atoms of the azide and two atoms of the alkyne combine to form a five-membered triazole ring. In the vast majority of 1,3-cycloadditions, the reaction rate is not significantly affected by the dielectric constant of the solvent medium in which the reaction is carried out. Although the discovery of Huisgen reactions enables the synthesis of a wide variety of chemicals in a short time, it poses difficulties in application. In the Huisgen reaction, the process takes place under thermal conditions, and this requires both high temperatures and long reaction times. In 1,3-cycloadditions, the reaction rate is not significantly affected by the dielectric constant of the solvent environment in which the reaction is carried out. In 2001, Sharpless and Meldal's groups independently discovered the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction. In this sense, the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) developed by Sharpless and his team has taken its place in the literature as an important breaking point in modern chemical synthesis methods. This reaction, in "click chemistry", forms 1,2,3-triazole derivatives in the presence of a terminal alkyne, a copper and a catalyst. Following this discovery, the synthesis of various triazoles could be carried out with great ease in many areas of chemistry. This reaction is regioselective and ends with high efficiency even at low temperatures, yielding the desired triazole derivatives without any by-products. The same process is approximately 10^7 times faster than Huisgen's uncatalyzed procedure. That is, the CuAAC reaction designed and implemented by Sharpless and Meldal's team has almost completely eliminated the disadvantages of the Huisgen reaction. These features make copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition the most popular click reaction developed to date. Due to the success of copper metal, studies were carried out with different metal catalysts. There are different selectivities for metals such as Rh, Ag, Ru etc. and they vary depending on the ligands, azide and alkyne substitutions. Sulfur-containing substituents on the alkyne likewise led to different selectivities. In 2005, ruthenium metal, whose catalytic activity on alkynes is previously known, is found to be an effective catalyst for AAC, which produces 1,5-disubstituted triazoles. The metals

Ag and Au have also been tested as good candidates because they are congeners of the efficient Cu catalyst. The mechanisms of CuAAC reactions have been studied in depth by both experimental and computational chemistry methods. In these studies, various mechanisms including mononuclear or binuclear copper types have been proposed for the Cu(I) catalyzed reaction, and a general consensus on the mechanism has been achieved with studies conducted in recent years. Zheng and his group reported that RSO_2 , RS and $\text{RP}(\text{MeO})_2$ substituted alkynes show high selectivity for 1,4/1,5-cycloaddition in Rh-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reactions. The aim of this project is to determine the mechanism of the highly regioselective 1,4- and 1,5-cycloaddition reactions between internal sulfur and phosphate substituted alkynes and azide in the presence of Rh, as reported by Zheng et al. Within the scope of this project, the reaction mechanism is modeled by quantum mechanical calculations in accordance with the suggestions presented in the literature. In the mechanism calculations, the experimentally proposed reaction mechanism is modelled by taking into account the information obtained from the literature and the suggestions of the scientists who performed the experiments and the substituent effect on 1,4- and 1,5-cycloaddition is explained. The experimental selectivity is confirmed at the theoretical level chosen in the DFT calculations performed within the scope of the thesis. While RSO_2 and $\text{RP}(\text{MeO})_2$ substituted alkynes prefer the reaction mechanism of the 1,4 pathway, RS substituted alkynes prefer the 1,5 pathway. The free energy barriers of 1,4- and 1,5-closure in the obtained mechanisms confirm the experiments. In all of these reactions, it is observed that the step that determines the selectivity is the first transition state that enables the bonding between azide and alkyne. The steric and electronic effects affecting these preferences are investigated. The first of these is how the substituents attached to the alkyne affect the charge distribution. Depending on the electronic properties of these substituents, the charges of the C atoms on the alkyne group are differentiated and which atom is preferred / or not preferred during nitrogen-C attack changes: Especially in the SO_2 substituted system, electronic effects have been shown to have a decisive effect at this point. The SO_2 substitution had a clear effect on the charge of the alkyne carbons due to the strong electron-withdrawing effect of the group, resulting in a pronounced electronic effect on selectivity. In all three systems, the preferences between the 1,4 and 1,5-mechanisms can be explained by considering the Hammond Postulate based on the distance between the reacting centres in the transition state geometries and the corresponding azide-alkyne-Rh complexes. In RSO_2 and $\text{RP}(\text{MeO})_2$ substituted alkynes, the energy difference between the transition positions at the stage determining the selectivity is quite large. However, RS does not show a significant difference. Therefore; starting from the initial structures of RS substituted alkynes, the bond and angle changes during the oxidative addition of the first transition position and the subsequent formation of the intermediate are analysed. It has been observed that the pathway requiring the formation of the intermediate, which is more differentiated than the initial geometry, is realised with a higher barrier. Since the mechanism preference of RS substituted alkynes is explained by the experimentalists with chelation, the transitions from the unpaired electrons of the S atom to the anti-bonding orbitals of the Rh atom and the energies of these transition state geometries are evaluated on the structures (int-II_a and int-II'_a) where chelation is likely to be observed. The calculations performed within the scope of the thesis show that there is a chelation-induced stability as suggested by the experimentalists, but its efficiency is not very high. However, since the energy differences between the structures in the 1,4 and 1,5 pathways are very low, it has been shown that even a chelation-induced stabilisation of this efficiency has an effect on the energy of the structure and thus has an effect on

regioselectivity. Although results in agreement with experiment are obtained, the high 1,4 barrier in the $\text{RP}(\text{MeO})_2$ substituted system could not be explained. In the continuation of the project, it is proposed to refine the energies and examine whether the selectivity changes depending on different initial complex structures. Calculations are performed by DFT with the M06-L functional using Gaussian 16 software. For Rh metal, ECP is used since it takes relativistic effects into account and reduces the computer time needed, and the optimization of Rh metal is performed with the LANL2DZ basis set. For the remaining atoms, the 6-31+G(d,p) basis set is used. The charges of all atoms are calculated by the NBO method. The calculations are performed in UHeM.



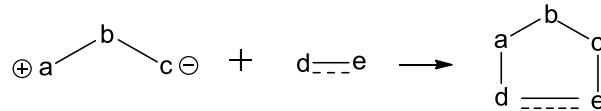


1. GİRİŞ

Huisgen siklokatalıma reaksiyonları, organik bileşiklerin sentezinde önemli birer araç görevi görmektedirler. 1,3-dipolar siklokatalıma olarak da bilinen bu reaksiyon sınıfı, bir 1,3-dipol ve bir dipolarofil arasındaki reaksiyon sonucunda beş üyeli bir halkanın oluşmasını sağlamaktadır. Bu tepkime ilk olarak 20. yüzyılın ortalarında, 1960'lı yıllarda Rolf Huisgen tarafından keşfedilmiştir ve kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmaları nedeniyle, tepkime Rolf Huisgen'in adını taşımaktadır. Böylelikle de Huisgen ve çalışma arkadaşları beş üyeli heterosiklik halkaların sentezi için oldukça geniş kapsamlı bir reaksiyon olan 1,3-dipolar siklokatalımların genel kavramını ve kapsamını tam olarak ortaya koyan ilk bilim insanları olmuşlardır [1]. O zamandan beri, Huisgen siklokatalıma reaksiyonları sentetik kimyanın en çok kullanılan tepkimelerindendir.

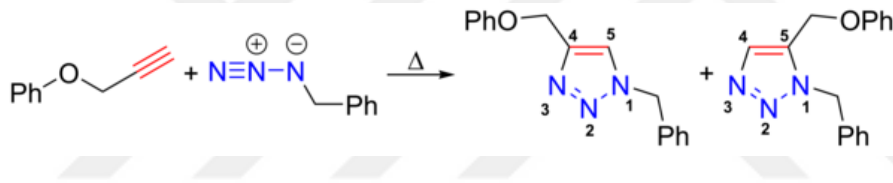
Huisgen siklokatalıma reaksiyonu, ilaç keşfi, malzeme bilimi ve biyokonjugasyon dahil olmak üzere organik kimyanın çeşitli dallarında yaygın uygulama alanı bulmuştur. Bu tepkime, farmasötik araştırmalarında ve diğer kimya endüstrilerinde temel yapı taşları olan heterosiklik bileşikler oluşturmak için basit ve verimli bir yol sunmaktadır [1].

Huisgen siklokatalıma reaksiyonunun en iyi bilinen örneklerinden biri, 1,2,3-triazollerin sentezidir. Bu reaksiyon, bir triazol halkasının oluşumuyla sonuçlanan bir azit ve bir alkin arasındaki reaksiyonu içerir [2]. Azit-alkin halkakatalıma (AAC) tepkimesi sentetik kimyacıların ürün sentezinde çok sıklıkla başvurdukları bir yöntemdir [3]. Reaksiyon, azitten üç atomun ve alkinden iki atomun birleşerek beş üyeli bir triazol halkası oluşturduğu bir [3+2] siklokatalıma mekanizması yoluyla ilerler [4] (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 : Beş üyeli heterosikliklere yol açan alkin ile 1,3-dipolün tepkimesi [5].

Bir 1,3-dipol, temel olarak, alil anyon sisteminde olduğu gibi, üzerine dört pi elektronun dağıtıldığı üç atomlu bir sistemdir. Bu üç atom, çok çeşitli C, O ve N kombinasyonları olabilir. 1,3-siklokatılmaların büyük çoğunluğunda, reaksiyon hızı, reaksiyonun yürütüldüğü çözücü ortamının dielektrik sabitinden önemli ölçüde etkilenmez. Bu tepkimenin çözücü polaritesinden bağımsızlığı, aktivasyon entropileri, ve bölgesel seçicilik oldukça düzenli bir geçiş durumuna işaret eder. 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarının çoğu örneğinde, simetrik olmayan reaktiflerin kullanımının bir sonucu olarak iki izomer mümkün olduğunda, bir izomer genellikle diğerini dışlayacak şekilde baskındır [6]. Huisgen tepkimelerinin keşfi, kısa sürede çok çeşitli kimyasalın sentezlenebilmesine olanak sağlamakla birlikte uygulamada zorluklar taşıyordu. Huisgen tepkimesinde proses termal şartlar altında gerçekleşir ve bunun için hem yüksek sıcaklıklar hem de uzun reaksiyon süresi gerekir [7]. Ayrıca, tepkime düşük regioseçicilikle gerçekleşerek 1,4- ve 1,5-disüstitüe 1,2,3-triazoller karışımını vermektedir (Şekil 1.2).



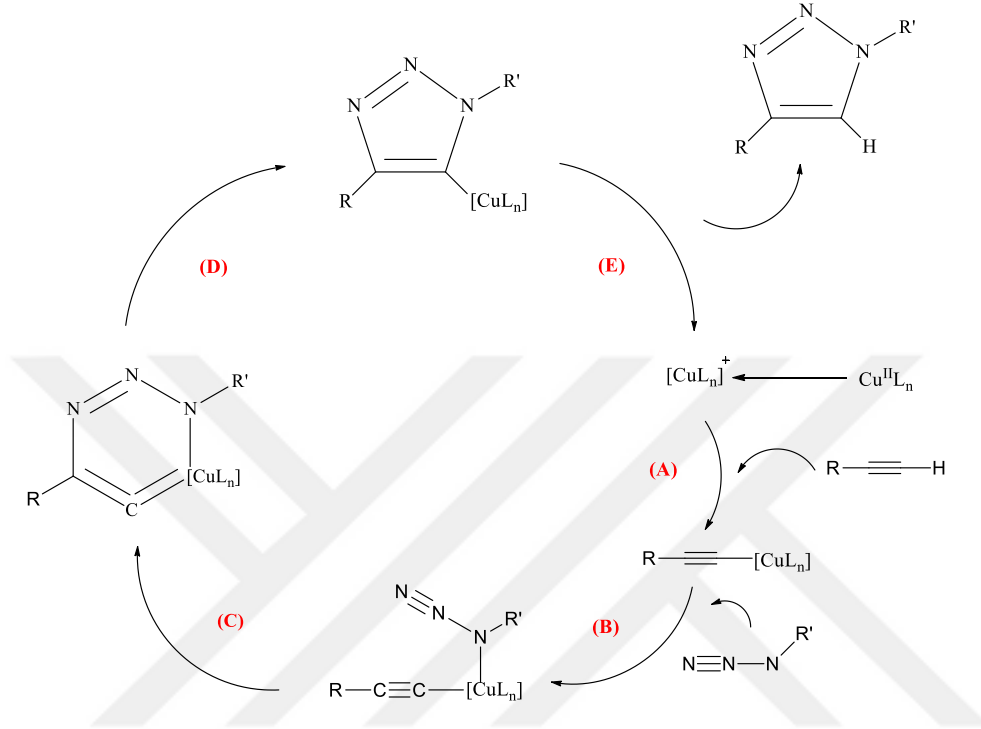
Şekil 1.2 : 1,4 ve 1,5 izomer karışımı ile sonuçlanan termal azit-alkin siklokatılma reaksiyonu.

HOMO ve LUMO enerjileri, bu reaksiyonun mekanizmasında ve reaktivitesinde önemli roller oynarlar. Alkinin HOMO'su elektron donörü olarak davranırken, azitin LUMO'su Huisgen siklokatılımında elektron alıcısı olarak davranır. Bu orbitaller arasındaki örtüşme, elektron transferine ve yeni bir bağ oluşumuna izin verir. HOMO-LUMO enerji aralığı, reaksiyonun termodinamik fizibilitesini belirler ve reaksiyon hızını etkiler [8]. Huisgen siklokatılmasında yer alan belirli bileşiklerin HOMO ve LUMO enerjileri, süstitüentlere ve reaksiyon koşullarının doğasına bağlı olarak değişebilir. 2001'de Sharpless ve Meldal'ın grupları birbirlerinden bağımsız olarak bakır katalizli azit-alkin siklokatılma (CuAAC) reaksiyonunu keşfetmişlerdir [9]. Bu anlamda, Sharpless ve ekibi tarafından geliştirilen bakır katalizli azit-alkin siklokatılma reaksiyonu (CuAAC), modern kimyasal sentez yöntemlerinde önemli bir kırılma noktası olarak literatürdeki yerini almıştır. Bu tepkime "klik kimyasında", bir terminal alkin, bir bakır ve katalizör

varlığında 1,2,3- triazol triazol türevlerini oluşturmaktadır [10]. Bu keşif sonrasında çeşitli triazollerin sentezi kimyanın birçok alanında çok büyük kolaylıkla gerçekleştirilebilmiştir. Bu tepkime klik kimyası adı verilen tepkime çeşitlerinin de aynı zamanda bir prototipidir. Klik kimyasının amacı, reaktif modüler yapı taşlarının kullanımı yoluyla moleküler çeşitliliği hızlı bir şekilde tasarlamak ve kimyasal reaksiyonları basit, verimli, regioseçici, stereoselektif hale getirmek, farklı atmosfer koşullarında ve çözücülerde tek bir ürün elde etmektir [11]. Bakır katalizli azit-alkin siklokatalizma reaksiyonu, reaksiyon koşullarından bağımsız olarak organik çözücülerde veya katı destek maddeleri üzerinde meydana gelebilir [4], [9]. Bu katalitik tepkime çözücüye veya pH'nın 4 ile 12 arasında değişmesine duyarlı değildir çünkü CuAAC reaksiyonunda, azit ve alkin ile ilgili sterik ve elektronik özellikler reaksiyonun ilerleyişini önemli ölçüde etkilemez. Bu nedenle, reaksiyon, su da dahil olmak üzere birçok protik ve aprotik çözücüde sorunsuz çalışır [12] Bu reaksiyon regioseçicidir düşük sıcaklıklarda bile yüksek verimlilikle sonlanarak herhangi bir yan ürün ortaya çıkmadan istenen triazol türevlerini elde eder [13]. Ayrıca, aynı süreç, Huisgen'in katalizsiz prosedüründen yaklaşık 10^7 kat daha hızlıdır [10], [12]. Yani Sharpless ve Meldal'ın ekibi tarafından tasarlanan ve uygulamaya konulan CuAAC reaksiyonu Huisgen reaksiyonunun dezavantajlarını neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu özellikler, bakır katalizli azit-alkin siklo ilavesini bugüne kadar geliştirilen en popüler klik reaksiyonu yapar [14].

1,2,3-triazoller farmakolojide çok önemli bileşiklerdir ve peptit bağlarına benzeme yetenekleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Sıcaklık yüksek olsa bile, bu bileşikler asidik ve bazik hidrolize karşı kimyasal olarak kararlıdır. Ayrıca yükseltgeyici ve indirgeyici koşullara karşı da inerttir ve yüksek aromatik stabilizasyona sahiptir. Ayrıca dipol momentleri yüksektir ve hidrojen bağı oluşumuna aktif olarak katılırlar. Türevleri, anti-HIV, antibakteriyel, anti-histamin ve anti-tümör aktivite gösterir. Farmakolojik özellikleri dışında tarım kimyasında, boya endüstrisinde ve korozyon önleyici ajanlarda da kullanılmaktadırlar [15]. Çeşitli şekilde sübstitüye edilmiş terminal alkinler, genellikle primer, sekonder, tersiyer, elektronca fakir ve elektronca zengin, alifatik, aromatik ve heteroaromatik azitler dahil olmak üzere çeşitli azit türleri ile iyi reaksiyon verir [16]. Cu katalizörlü de CuAAC tepkimelerinde sadece terminal alkinler tepkime vermektedir ve 1,4-disübstitüye edilmiş 1,2,3-triazol elde edilmektedir. Önerilen CuAAC reaksiyon mekanizmasında (Şekil 1.1), reaksiyonun ilk basamağında alkin molekülünün π elektronları bakır ile koordine olur ve üçlü bağı asitliğinden yararlanarak hızla deprotonlanır (Şekil 1.1'deki Adım (A)). Bir sonraki aşamada azit

grubundaki azot bakır ile Van der Waals yapısı oluşturur (Şekil 1.1'deki Adım (B)). Bu aşamayı takiben azit grubunun terminal azotu karbona yaklaşır ve 6 üyeli bir yapı oluşturur (Şekil 1.1'deki Adım (C)). Reaksiyonun son aşamasında, bakırtriazolid yapısı protonasyona uğrar (Şekil 1.1'de Adım (E)) ve triazol ürününü oluşturur [8], [10], [16], [17], [18], [19],

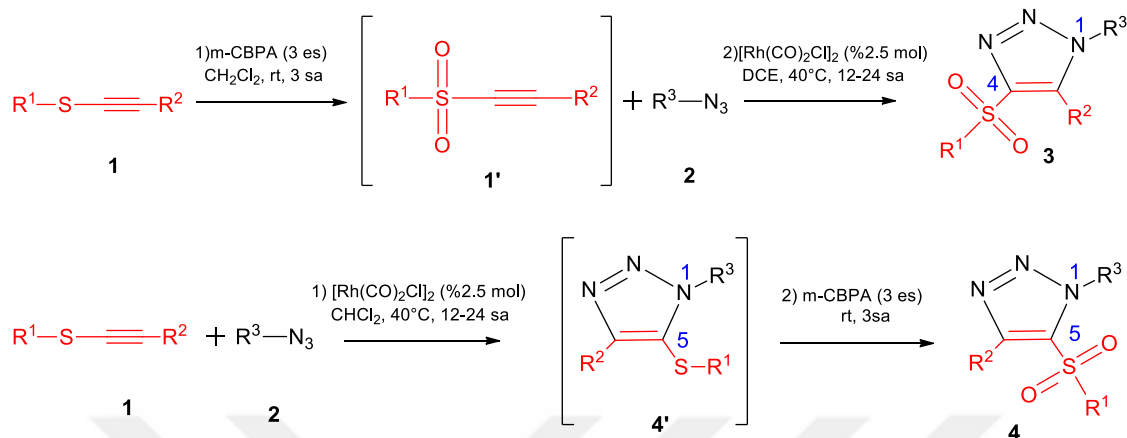


Şekil 1.3 : CuAAC reaksiyonu için genel mekanizma.

CuAAC tepkimelerinin mekanizmaları hem deneysel hem de grubumuzun da dahil olduğu hesaplamalı kimya yöntemleriyle derinlemesine incelenmiştir [20], [21], [22], [23], [24]. Bu çalışmalarda Cu(I) katalizli reaksiyon için mononükleer veya binükleer bakır çeşitlerini içeren çeşitli mekanizmalar önerilmiştir ve son yıllarda yapılan çalışmalarla mekanizma üzerinde genel bir konsensus sağlanmıştır. Ancak farklı ligantlarla, özellikle N-heterosiklik karbenler ile gerçekleştirilen tepkimelerde seçicilik hala bu tepkimelerde netleşmemiş konular arasındadır. Bakırın gösterdiği başarı üzerine bilim insanları farklı geçiş metallerini azit-alkin halkakatılma tepkimesinde denemişlerdir. Alkinler ve azitler arasındaki reaksiyon için pek çok geçiş metali katalizörü kullanılmıştır. Bu tepkimelerde etkin bir şekilde kullanılan birkaç geçiş metali test edilmiştir. [12], [20], [25], [26], [27], [28]. Rh, Ag, Ru vs metallerde farklı seçicilikler söz konusudur ve ligantlara, azit ve alkin süstitüsyonlarına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Alkin üzerindeki kükürt içeren süstitüyeler de aynı şekilde farklı seçiciliklere yol açmıştır. 2005 yılında, alkinler üzerindeki katalitik aktivitesi

önceden bilinen rutenyum metalinin 1,5-disübstitüye triazol üreten AAC için de etkinlik gösteren bir katalizör olduğu bulunmuştur [20], [27]. Ag ve Au metalleri de verimli Cu katalizörünün türdeşleri oldukları için iyi adaylar olarak test edilmişlerdir. CuAAC tepkimelerinin mekanizmaları hem deneysel hem de hesaplamalı kimya yöntemleriyle derinlemesine incelenmiştir [20], [24]. Bu çalışmalarda Cu(I) katalizli reaksiyon için mononükleer veya binükleer bakır çeşitlerini içeren çeşitli mekanizmalar önerilmiştir ve son yıllarda yapılan çalışmalarla mekanizma üzerinde genel bir konsensus sağlanmıştır. Ancak farklı ligantlarla, özellikle N-heterosiklik karbenler ile gerçekleştirilen tepkimelerde seçicilik hala bu tepkimelerde netleşmemiş konular arasındadır. Bununla birlikte Rh, Ag, Ru vs metallerde farklı seçicilikler söz konusudur ve ligantlara, azit ve alkin sübstitüsyonlarına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Alkin üzerindeki kükürt içeren sübstitüyeler de aynı şekilde farklı seçiciliklere yol açmıştır [29]. Rutenyum katalizli AAC reaksiyonu, (RuAAC) ilk olarak azitlerden ve terminal alkinlerden yüksek 1,5-bölgesel seçicilikle 1,5-disübstitüye 1,2,3-triazollere erişmek için geliştirilmiştir. Bu reaksiyon ile alkinlerin kapsamı simetrik iç alkinlere ve iyi bölgesel seçiciliğe sahip bazı simetrik olmayan alkinlere genişletilebilmiştir. Bu tepkimedeki önemli noktalardan biri istenilen sübstitüsyona sahip ürünlerin sentezlenebilmesidir. Bu kapsamda yüksek regioseçiciliğe sahip tamamen sübstitüye 1,2,3-triazollerin eldesi sentetik açıdan önemli bir problemdir. Bu, kimi zaman 1,4-disübstitüye triazollerin modifikasyonu ile (C-H arilasyonu, Pd katalizli arilasyonu vs) gerçekleştirilmiştir. Ancak, regiodivergent [3+2]-AAC tepkimelerinden tam sübstitüye 1,2,3-triazoller elde edilememiştir. Bu bağlamda sülfonil içeren 1,2,3-triazol sentezi oldukça kısıtlıdır. Yüksek sıcaklıklarda bile ürün düşük regioseçicilik ve verimle elde edilebilmiştir. Bu bileşiklerin olası antibakteriyel, antienflamatuvar ve antioksidan özellikler göstermeleri sebebiyle sentezleri önem taşımaktadır [30]. Metal katalizli AAC reaksiyonları (MAAC) uzun süredir devam eden bu sorunu aşma fırsatı tanımıştır [31], [32], [33]. Literatürde birbirinden bağımsız çalışmalarda azit ve internal tiyoalkin halkakatılması ile 5-tiyo-1,2,3-triazoller 1,5-regioseçici olarak gerçekleştirilmiştir ve 5-tiyo ürünlerin oksidasyonu ile 5-sülfonil-1,2,3-triazoller elde edilmiştir. Tepkimede gözlemlenen 1,5-regioseçiciliği internal tiyoalkin şelasyon mekanizmasına dayandırılmıştır [34], [35].

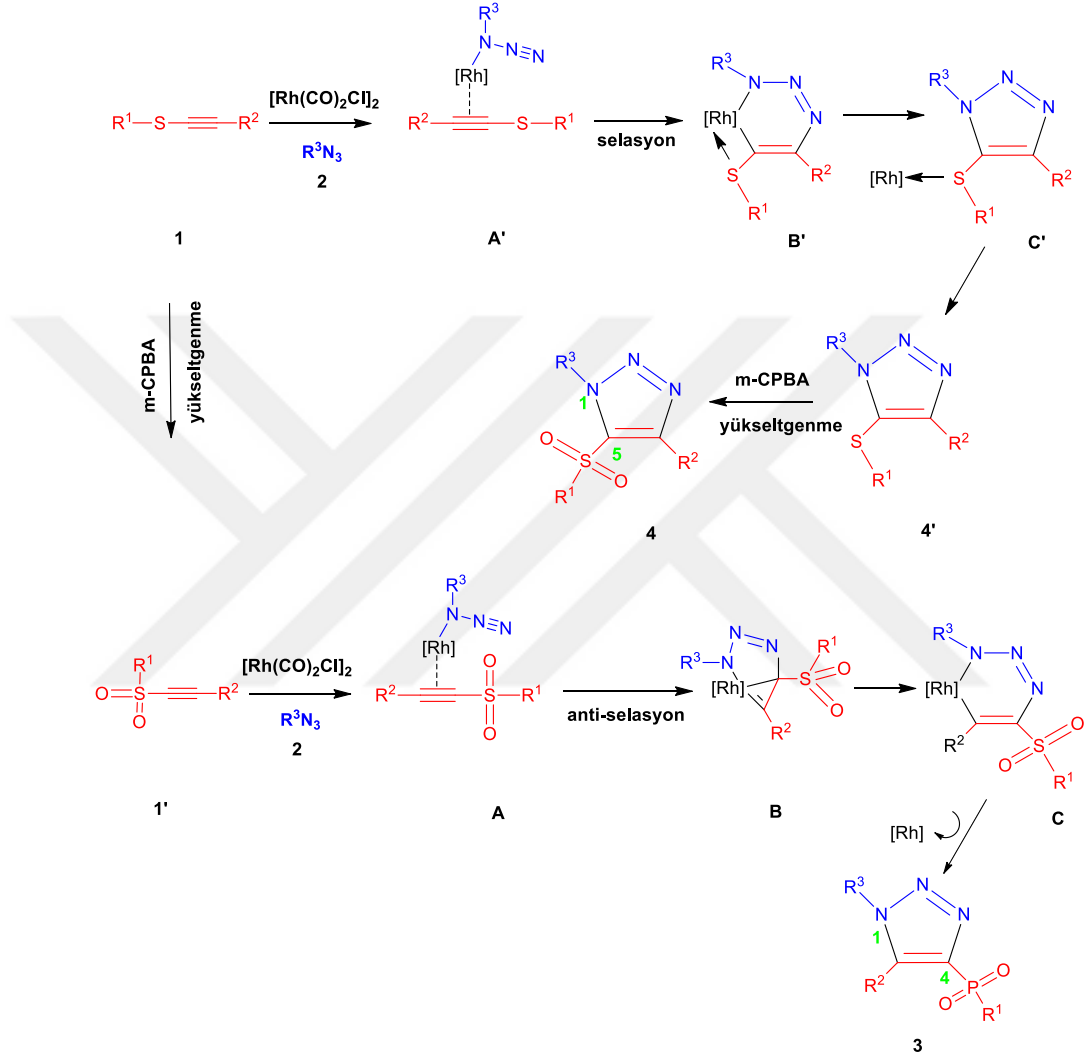
Zheng ve grubunun metal katalizörlü AAC çalışmalarında bölgesel seçicilik ile meydana gelen tepkimelerinde, yüksek regioseçicilik ile basit koşullar altında tek basamakta ve tek kapta kükürt(II) veya kükürt(VI) kontrolü ile sırasıyla 4-sülfonil ve 5-sülfonil 1,2,3-triazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir [29] (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 : Kükürt sübstitüe alkinler ile gerçekleşen RhAAC tepkimeleri.

Bu çalışmada farklı katalizörlerle yaptıkları denemeler sonucunda $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ katalizörünün en etkili katalizör olduğu bulunmuştur. Ayrıca kloroform içinde tepkime en yüksek verimi vermiştir. İlk önce 3 elde etmek için 1 ile başlayıp internal sülfonilalkin 1' elde ettikten sonra halkakatılması tepkimesini gerçekleştirmişlerdir. Ancak 1' ile başladıklarında da yüksek regioseçicilik ile 1,4-ürünü elde ettiklerini de görmüşlerdir. Çalışmanın devamında düşük sıcaklıklarda ve inert gaz koruması olmadan iki farklı internal alkin ile 1,4/1,5-seçiciliği yönetebildiklerini raporlamışlardır. Şöyle ki: 4-sülfonil-1,2,3-triazol elde etmek için önce internal tiyoalkin 1 yapısını internal sülfonil alkine (1') yükseltgeyip akabinde de azit 2 ile tepkimeye sokmuşlardır. İnternal alkindeki alkil grubunun elektron çeken/iten ya da alkil/aril grubu olmasından bağımsız olarak genel olarak yüksek seçicilik göstermiştir. Azitin alkil grubu da bu noktada verim üzerinde büyük etki göstermemiştir. 5-sülfonil-1,2,3-triazol oluşumu için ise oksidayson basamağını değiştirmişlerdir. Önce 1 ve 2 tepkimeye sokulduktan sonra 4' elde etmişler ve akabinde in situ oksidasyon ile 1,5 ürününü, 5-sülfonil-1,2,3-triazol ürününü, elde etmişlerdir. Benzer şekilde azit ve alkinin R gruplarına bağlı olarak seçicilik ve verimde büyük farklılar görülmemiştir. Tepkime şartlarını değiştirerek su ortamında da bu tepkimeyi gerçekleştirebilmişlerdir. Gram bazında da ürün sentezi mümkün olmuştur.

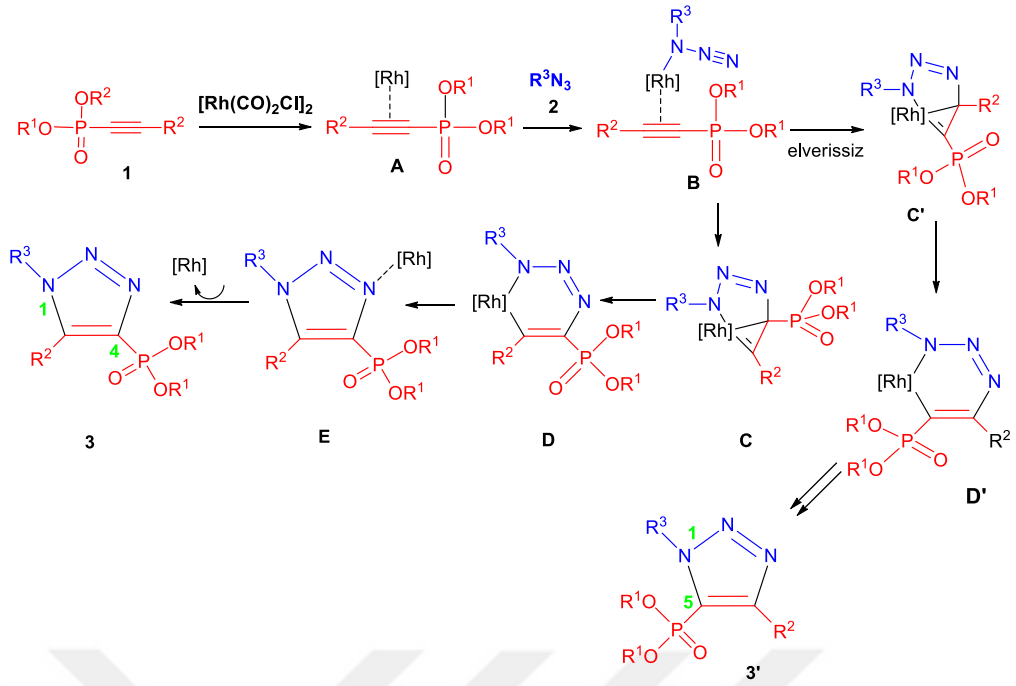
Daha komplike ve doğal olmayan karbohidratların da bu tepkimeyi 1,5/1,4 seçicilikle gerçekleştirebilmesi bu tepkimenin tıp kimyası, malzeme bilimi ve diğer birçok alanda çok etkin bir şekilde uygulanabilmesi olasılığını taşımaktadır. Zheng ve grubu önceki AAC tepkimelerinin mekanizmalarını da dikkate alarak Şekil 1.5'teki tepkime mekanizmasını önermişlerdir.



Şekil 1.5 : Yüksek bölgesel seçiciliğe sahip internal alkinosülfonatların rodyum(I)-katalizli azit-alkin halkakatılma reaksiyonu (RhAAC).

Sülfon kontrollü RhAAC'nin tamamen sübstitüye 4-sülfonil-1,2,3-triazollere erişmesi için önce oksidasyon ve ardından siklokatılma gerçekleşir. İç tiyoalkin **1**, iç sülfonil alkin **1'**e oksitlenir. Ara ürün **A**, π asidik Rh(I)'in **1'** ve azit **2** ile ilk kombinasyonu sayesinde üretilebilir. Yüksek 1,4 bölgesel seçicilik ara ürün **A'**dan elde edilir.

Deneyi yapan bilim insanları elektron çeken sülfonil grubunun tiyoalkinin ilk reaktivitesini tersine çevirerek Rh(I) ile koordine olamayacağını önermişlerdir. Önerdikleri mekanizmada, alkinin β -karbonu ve azitin oksidatif eklenmesi yoluyla Rh-karben ara ürünü **B** oluşur. Ara ürün **B**'nin ara ürün **C**'ye Rh destekli izomerizasyonu ve ardından ara ürün **C**'nin indirgeyici eliminasyonundan sonra, istenen tamamen sübstitüye 4-sülfonil-1,2,3-triazol **3** yüksek 1,4 bölgesel seçicilik ile oluşur. Tamamen sübstitüye 5-sülfonil-1,2,3-triazollere erişmek için sülfür kontrollü RhAAC reaksiyonuna ait siklokatalizma ilk olarak in situ oksidasyonu eşliğinde gerçekleşir. Sun ve Jia'nın IrAAC reaksiyonundaki çalışmasına göre [34], ara ürün **A**'nın π -asidik Rh(I)'e koordine olan iç tiyoalkin **1** ve azit **2** aracılığıyla oluşabileceği önerilmiştir. Oksidatif siklizasyon, sülfürün Rh'a güçlü bir şekilde koordine olduğu, sistemi stabilize eden ve yüksek 1,5 bölgesel seçiciliği sağlayan metal döngüsü **B**'yi verir. İç tiyoalkin üzerindeki diğer grupların hiçbirisi rodyuma koordine olamaz. Daha sonra, **B**'nin indirgeyici eliminasyonu ile ara ürün **C**'den **4**' üretilir. İstenilen tamamen sübstitüye 5-sülfonil-1,2,3-triazol **4**, tek potada in situ oksidasyon yoluyla **4**'den mükemmel 1,5 bölgesel seçicilik ile elde edilebilir. Özet olarak, hem tamamen sübstitüye 4-sülfonil-1,2,3-triazollerin hem de 5-sülfonil-1,2,3-triazollerin sentezini sırasıyla tek adımda ve tek kapta basit koşullar altında yüksek bölgesel seçicilik ve verimle geliştirilir. Rodyum(I)-katalizli azit-alkin halkakatalizma reaksiyonları (RhAAC), sırasıyla mükemmel 1,4- veya 1,5-bölgesel seçicilikler vermek için kükürt(II) veya kükürt(VI) ile başarılı bir şekilde kontrol edilebilir. Bu yaklaşımın potansiyel faydası gram ölçekli reaksiyonlar, karbonhidratlara uygulama ve tandem CuAAC-RhAAC reaksiyonları ile doğrulanmıştır [29], [36]. Daha sonra Song ve grubu kükürt yerine fosfor ile çalışarak alkinilfosfonatlar ile azitlerin reaksiyonlarını sentezlemişlerdir (Şekil 1.6) [37].



Şekil 1.6 : Yüksek bölgesel seçiciliğe sahip internal alkinilfosfonatların rodyum(I)-katalizli azit-alkin halkakatılma reaksiyonu (RhAAC).

Önerilen tepkime mekanizmasına göre, kompleks A, π -asidik Rh(I)'nin alkinilfosfonat **1** ile ilk kombinasyonu ile oluşturulabilir. Azit **2**, ara ürün **B**'deki iç azot atomu tarafından Rh ile koordine edilir. Alkin ve azitin β -karbonu arasındaki oksidatif katılma yoluyla iki Rh-karben ara ürünü, **C** ve **C'**, oluşturulabilir. Yüksek 1,4 bölgesel seçicilik, **C** ara ürününden elde edilir. Song ve arkadaşları **C**'nin, **C'** 'den daha kararlı olmasını beklemektedir. Buna ek olarak, fosforiloksijen, karbonil oksijenin aksine, ara ürün **C'** 'yi desteklemek için Rh ile koordine olmaz ve bu da 1,5 bölgesel seçicilikle sonuçlanır [38]. Daha sonra, ara ürün **C**'den ara ürün **D**'ye Rh destekli bir izomerizasyon meydana gelir. Ara ürün **D**'nin indirgeyici eliminasyonu, ara ürün **E**'yi verir ve bu da yüksek 1,4 bölgesel seçicilikle istenen tamamen sübstitüye 1,2,3-triazolil-4-fosfonat **3** ile sonuçlanır.



2. TEORİ

Elektronik yapı yöntemleri kuantum mekaniğinin ilkelerini kullanır. Bir sistemin enerjisi ve ilgili diğer özellikleri, bu sistem için Schrödinger denkleminin çözülmesiyle elde edilebilir.

$$H\psi = E\psi \quad (2.1)$$

Ψ sistemdeki parçacıkların x, y ve z uzaysal koordinatlarını tanımlayan bir dalga fonksiyonudur. E , sistemin o durumdaki enerjisi anlamına gelir ve H bir sistemin kinetik ve potansiyel enerjilerinin toplamı için Hamiltonyen operatörüdür. Birden fazla elektrona sahip yapılar için Schrödinger denkleminin kesin çözümü imkansızdır. Bu nedenle, elektronik yapı yöntemlerinde bazı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Elektronik yapı yöntemlerinin en çok karşılaşılan üç ana sınıfı şunlardır:

- Semi-empirik teori Hartree-Fock formalizmine dayanmaktadır, ancak birçok yaklaşımda bulunur ve bazı parametreleri ampirik verilerden elde eder.
- AB initio yöntemlerinde hiçbir deneysel parametre kullanılmaz.
- Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT), sistemin toplam enerjisi yalnızca elektron yoğunluğuna bağlıdır.

2.1. Semi-empirik Teori ve AB initio Yöntemleri

Ab initio yönteminde, elektronik enerjinin hesaplanmasına olanak sağlayan varyasyonel yöntem kullanılarak Hamiltonyen operatörü ve dalga fonksiyonu (Ψ) tanımlanmıştır. Varyasyonel yöntemde en iyi dalga fonksiyonu, dalga fonksiyonlarındaki parametrelere göre etkin elektronik enerjinin minimize edilmesiyle bulunur. Bu yöntemin doğruluğu, seçilen dalga fonksiyonuna bağlıdır. Ancak artan molekül boyutu ve dalga fonksiyonunun karmaşıklığı nedeniyle ab-initio yöntemleri hesaplama açısından daha pahalı hale gelir [39].

Büyük moleküller üzerinde ab-initio hesaplamaların zorluğu, semi empirik yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Semi ampirik yöntemlerde Schrödinger denkleminin tüm integrallerini çözmek yerine, deneysel verilerden kaynaklanan parametreler kullanılmaktadır. Sürekli ve devamlı enerji yüzeyleri elde etmek için semi empirik modeller kullanılabilir. Bunlar ne değişken ne de boyut tutarlıdır. Daha da önemlisi semi ampirik yöntemler, doğası gereği parametre seçimine bağlıdır. Parametrelendirme, doğruluğunu sağlamak için sınırlı sayıda moleküle karşı test edilir.

Bu süreç devam eden bir süreçtir. Deneysel denge geometrilerini, oluşum ısılarını, elektrik dipol momentlerini ve iyonlaşma potansiyellerini yeniden üretmek için parametreler tanıtılmıştır.

2.2. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)

Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT), temel durum enerjisinin elektron yoğunluğu cinsinden ifade edildiği bir teoridir [40], [41]. Bu yöntem 1964'te P.Hohenberg ve W.Kohn tarafından önerildi ancak yalnızca sanal fonksiyonelleri içeriyordu. 1965 yılında Kohn ve Sham toplam elektron yoğunluğuna dayalı formal fonksiyonelleri geliştirdiler. Hartree-Fock yönteminin aksine [42], [43] DFT, yüksek bir doğrulukla daha küçük hesaplama maliyetine sahiptir. Her iki yöntem de zıt spinli elektron çiftlerinin anlık etkileşimlerini hesaba katsa da, DFT yöntemleri elektron korelasyonunun etkilerini içerir (moleküler bir sistemdeki elektronlar birbirlerinin hareketine tepki verir ve diğerinin yolundan çekilmeye çalışır). Hartree-Fock hesaplamalarında ise bu etki ortalama anlamdadır (her elektron ortalama bir elektron yoğunluğunu görür ve buna tepki verir). Yoğunluk fonksiyonel yöntemleri, elektronik enerjiyi birkaç terime böler ve bunları ayrı ayrı hesaplar.

$$E = E_T + E_V + E_J + E_{XC} \quad (2.2)$$

E_T kinetik enerji terimidir, E_V nükleer-elektron çekiminin potansiyel enerjisi ve nükleer-nükleer itme terimidir, E_J elektron-elektron itme terimidir (aynı zamanda Coulomb enerjisi olarak da adlandırılır), E_{XC} , elektron-elektron etkileşimlerinin geri kalan kısmını kapsayan değişim-korelasyon terimidir ve tam olarak nasıl hesaplanacağı bilinmemektedir. Nükleer-nükleer itme dışındaki tüm terimler elektron yoğunluğunun, $\rho(r)$ fonksiyonlarıdır. E_{XC} , değişim ve korelasyon fonksiyonelleri olarak kategorize edilebilir. E_{XC} , kuantum mekanik dalga fonksiyonunun antisimetrisinden ve bireysel elektronların hareketlerindeki dinamik korelasyondan kaynaklanan değişim enerjisini açıklar. Varyasyonel prensip, temel durum enerjisini ve elektron yoğunluğunu elektron yoğunluğu cinsinden belirler. Ayrıca, temel durum elektron yoğunluğu $\rho(r)$, dış potansiyeli $v(r)$ belirler ve ilgili sistemin temel durum özelliklerini değişken olarak saptar.

Elektronik enerji, elektron yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak ifade edilebilir.

$$E[\rho] = \int V(r)\rho(r)dr + T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (2.3)$$

Burada $T[\rho]$ etkileşen elektronların kinetik enerjisidir ve $V_{ee}[\rho]$ elektronlar arası etkileşimlerdir. Elektronik enerji Kohn-Sham yaklaşımı şeklinde yazılabilir.

$$E[\rho] = \int v(r)\rho(r)dr + T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.4)$$

Bu eşitlik, $T[\rho]$ 'nin tam biçimini bilme zorunluluğunu ortadan kaldıran bir yörünge yoğunluğu tanımına dayanmaktadır. Kohn-Sham, tam yoğunluğu veren bir dizi parçacık yörüngesinin bir fonksiyoneli olarak, etkileşime girmeyen $T_s[\rho]$ elektron sisteminin kinetik enerjisine odaklanmayı önermiştir.

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (2.5)$$

$T[\rho]$ elektron-elektron itmesini (Coulomb enerjisi) temsil eder ve $E_{xc}[\rho]$ değişim-korelasyon potansiyeli olarak adlandırılan fonksiyonel türevi ile fonksiyonel değişim-korelasyon enerjisidir $v_{xc}(r)$.

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (2.6)$$

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (2.7)$$

$E_{xc}[\rho]$ iki parçaya bölünmüştür; yani bir değişim fonksiyoneli, $E_x[\rho]$ ve bir korelasyon fonksiyoneli, $E_c[\rho]$.

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (2.8)$$

$E_x[\rho]$ ve $E_c[\rho]$ fonksiyonelleri hem lokal hem de gradyan düzeltmeli fonksiyoneller olabilir. Lokal veya gradyan düzeltmeli fonksiyonellere geleneksel fonksiyoneller denir. Lokal fonksiyoneller yalnızca elektron yoğunluğuna (ρ) bağlıdır. Gradyan-düzeltilmiş fonksiyoneller hem ρ 'ya hem de onun gradyanına bağlıdır, $\Delta\rho$.

Bir dış etkin potansiyel $v_{\text{eff}}(r)$ içinde hareket eden, etkileşime girmeyen elektronlardan oluşan bir sistem şu şekilde gösterilmektedir;

$$v_{\text{eff}}(r) = v(r) + \frac{\partial J[\rho]}{\partial \rho(r)} + \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(r)} = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (2.9)$$

Schrödinger Denkleminin çok benzeyen bir denklem mevcuttur.

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{\text{eff}}(r) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (2.10)$$

(2.4), (2.5), (2.6), (2.7), (2.8), (2.9) Kohn-Sham Denklemleridir.

Değişim-korelasyon fonksiyonelinin değerlendirmek için bazı yaklaşımlar yapılmıştır. Bunlardan ilki lokal yoğunluk yaklaşımıdır (LDA). Bütünleşik elektron gazı modeline dayanmaktadır. Bütünleşik elektron gazı modelinde, çok sayıda elektron, sistemi nötr hale getirmek için pozitif yükün dağılımının olduğu bir küp içinde düzgün bir şekilde dağılır. Yük yoğunluğunun molekül boyunca yavaşça değiştiğini ve böylece molekülün lokalize bir bölgesinin tekdüze bir elektron gazı gibi davrandığını varsayar. Enerji ifadesi şöyledir:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + E_b \quad (2.11)$$

burada E_b pozitif arka planın elektrostatik enerjisidir. Pozitif yük yoğunluğu elektronun yoğunluğuna göre negatif olduğundan denklem şu şekilde indirgenir:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] = T_s[\rho] + E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (2.12)$$

Değişim fonksiyoneli şu şekilde verilir:

$$E_x[\rho] = -c_x \int \rho(r)^{4/3} dr \quad (2.13)$$

$C_x=0,7386$, bu form düzgün bir elektron gazının değişim enerjisini yeniden üretmek için geliştirilmiştir. DFT yöntemleri, bir değişim fonksiyonelinin, bir korelasyon fonksiyoneli ile eşleştirilmesiyle tanımlanır ve geleneksel veya hibrit fonksiyoneller olarak adlandırılabilir. Hibrit fonksiyoneller, değişim fonksiyonelinde tam terimi içerirken, geleneksel fonksiyoneller bunu içermez. BLYP (Becke'nin gradyan-

düzeltilmiş değişim fonksiyoneli ile Lee-Yang-Parr'ın gradyan-düzeltilmiş korelasyon fonksiyoneli) yöntemi geleneksel bir fonksiyonel iken, B3LYP (Becke tarzı üç parametre fonksiyoneli ile Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyoneli ile kombinasyon halinde) yöntemi [44] LDA, B88, özdeş ve LYP fonksiyonellerinin doğrusal kombinasyonu hibrit bir fonksiyoneldir:

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{exact} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + a_c \Delta E_c^{non-local} \quad (2.14)$$

Burada E_x^{B88} , Becke'nin gradyan düzeltmesi, yani denklemin sağ tarafındaki ikinci terim (2.12) ve korelasyon düzeltmesi ($\Delta E_c^{non-local}$) Lee-yang-parr fonksiyoneli tarafından sağlanır. Ancak, LYP hem lokal hem de lokal olmayan terimleri içerir, o zaman kullanılan korelasyon fonksiyonu aslında: $a_c E_c^{LYP} + (1 - a_c) E_c^{VWN}$ burada E_c^{VWN} Vosko-Wilk-Noir korelasyon enerjisidir. Parametreler, molekül setindeki atomizasyon enerjileri, iyonizasyon potansiyelleri, proton afiniteleri ve birinci sıra atomik enerjileri, $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ ve $a_c = 0,81$ olarak yerleştirilerek Becke tarafından belirtilir. Hibrit işlevlerin geleneksel işlevlerden daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.

2.2.1. Baz setleri

Baz seti, moleküler orbitallerde kullanılan temel fonksiyonların bir serisidir. Moleküler orbitaller, önceden tanımlanmış tek elektronlu atomik fonksiyonlar olan temel fonksiyonların doğrusal bir kombinasyonudur. Temel fonksiyonlar, Slater tipi orbitaller (STO) ve Gauss tipi orbitaller (GTO) olmak üzere iki sınıfta kategorize edilir. Slater tipi orbitaller fonksiyonel forma sahiptir.

$$\Theta_{abc}(x, y, z) = N x^a y^b z^c e^{-\zeta r} \quad (2.15)$$

N normalizasyon sabitidir, a, b ve c açısal momentumdur ($L = a+b+c$). Gauss tipi yörüngeler şu şekilde yazılabilir:

$$\Theta_{abc}(x, y, z) = N x^a y^b z^c e^{-\zeta r^2} \quad (2.16)$$

STO'lar daha doğru sonuç vermesine rağmen hesaplama verimliliği nedeniyle GTO'lar STO'lara göre daha fazla tercih edilir. Temel baz seti türleri arasında (minimal temel setler, bölünmüş değerlik temel setleri, polarize baz setleri, yüksek açısal momentum temel setleri) en popüler olanları Pople ve grubu tarafından geliştirilen 3-21G, 4-31G ve 6-31G olarak adlandırılan bölünmüş değerlik temel setleridir. Bölünmüş değerlik temel setleri, yörüngelerin boyutunun değişmesine izin verir ancak şeklinin

değişmesine izin vermez. Polarize temel kümeler, her atom için temel durum konfigürasyonunun ötesinde açısal momentuma sahip yörüngeler ekleyerek bu sınırlamayı ortadan kaldırır. Bu çalışmada ağır atomlara d ve fonksiyonlarının eklendiği 6-31+g(d,p) ve 6-31G(d) polarizasyon temel seti olarak da bilinen 6-31+G** ve 6-31G* baz seleri kullanılmıştır [45].

2.2.2. İçsel reaksiyon koordinatı (IRC)

İçsel Reaksiyon Koordinatı (IRC) [46], [47] kütle ağırlıklı koordinatlarda potansiyel enerji yüzeyindeki minimum enerji reaksiyon yoludur ve reaktanları geçiş durumu aracılığıyla ürünlere bağlar. Bir geçiş durumu bir frekansla optimize edildiğinde IRC hesaplamaları yapılarak doğru geçiş durumu olduğunun doğrulanması gerekir. IRC yolu diferansiyel denklem ile tanımlanır.

$$\frac{dx}{ds} = -\frac{g}{|g|} = v \quad (2.17)$$

Burada x kütle ağırlıklı koordinatları temsil etmektedir, s yol uzunluğudur ve v negatif normalizasyon gradyanıdır [45].

2.2.3. GDIIS algoritması

GDIIS yöntemi [48], [49] bir hata vektörünün uzunluğunu en aza indiren mevcut yapıların doğrusal enterpolasyonuna (ve ekstrapolasyonuna) dayanmaktadır.

$$x^* = \sum c_i \cdot x_i \text{ where } \sum c_i = 1 \quad (2.18)$$

Her x_i yapısı için, potansiyel enerji yüzeyine ikinci dereceden bir yaklaşım uygulanarak bir hata vektörü oluşturulur. Tahmini bir Hessian, (H) verildiğinde, Newton-Raphson optimizasyon adımı x_i^{SR} yi verir.

$$x_i^{SR} = x_i + H^{-1}f_i \quad (2.19)$$

burada f_i , x_i 'deki kuvvettir (gradyanın negatifi). Hata vektörü e_i , bu relaksasyon (SR) adımındaki yer değiştirme olarak seçilmiştir.

$$e_i = x_i^{SR} - x_i = H^{-1}f_i \quad (2.20)$$

İkinci dereceden yaklaşımda, x^* için hata veya kalıntı vektörü, bireysel hata vektörlerinin doğrusal kombinasyonudur.

$$r = \sum c_i e_i = e^* \quad (2.21)$$

c_i katsayıları, $|r|^2$ 'nin $\sum c_i = 1$ kısıtı ile minimize edilmesiyle elde edilir. Bu en küçük kareler problemi aşağıdaki denklem setine yol açar:

$$\begin{bmatrix} a_{1.1} & \dots & a_{1.k} & 1 \\ a_{k.1} & & a_{k.k} & 1 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \\ 1 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ \vdots \\ c_k \\ \lambda \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2.22)$$

burada A matrisi $a_{i,j} = e_i^T e_j$ olarak tanımlanır ve λ , daha önce bahsedilen kısıtlamadan kaynaklanan Lagrangian çarpanıdır. Bu katsayılar, kalıntı vektörünün uzunluğunu en aza indiren ara nokta x^* yı belirler. Kalıntı vektörü x^* 'den itibaren basit relaksasyon adımına eşittir ve optimizasyondaki bir sonraki nokta şu şekilde verilir:

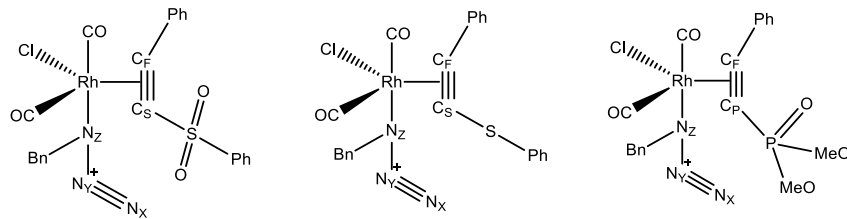
$$x_{k+1} = x^* + r = \sum c_i (x_i + e_i) = \sum c_i x_i^{SR} \quad (2.23)$$

Yeni nokta aynı zamanda önceki noktalardan basit bir relaksasyon ile üretildiği tahmin edilen geometrilerin (x_i^{SR}) doğrusal kombinasyonu olarak da kabul edilebilir [50].



3. METHOD

Proje kapsamındaki tüm hesaplamalar için öncelikle tüm yapılar optimize edilmiştir. Alkinilsülfonatlar ve alkinofosfonatlar için, Rh dışındaki tüm atomlar M06-L fonksiyoneli [51] ve 6-31+G(d,p) baz seti ile optimize edilmiştir. Rh metal atomunun optimizasyonu için ise tüm yapılarda M06-L fonksiyoneli ile LANL2DZ olarak adlandırılan efektif çekirdek potansiyeli kullanılmıştır. Optimizasyon işlemi için bir seri alternatif başlangıç yapıları hazırlanmış, optimizasyon işlemleri sonrasında ise bu yapılardan en düşük enerjiye sahip olan yapı başlangıç geometrisi olarak seçilmiştir ve diğer tüm geometrilerin enerjileri seçilen bu başlangıç geometrisine bağlı olarak hesaplanmıştır. Daha sonra, reaksiyonlara ait TS geometrileri hazırlanmış ve bu geometriler optimize edilmiştir. Optimizasyon sonucunda TS yapılarına ait frekanslardan tek bir frekansın negatif değerlikte olduğunun, TS geometrisi dışında hiçbir yapının eksi değerlikli bir frekansa sahip olmadığına sağlanması yapılmıştır. Uygun TS geometrileri elde edildikten sonra IRC [46], [47] işlemleri ile bu geometrilerden ileri ve geri yönler doğru hareket edilerek, elde edilen yapıların reaksiyona ait reaktan ve ürün oldukları kontrol edilmiştir. Tüm yapıların yük hesaplamaları ise NBO [52] yöntemi kullanılarak raporlanmıştır ve tüm yükler atomik birimler cinsinden ifade edilmiştir. Tüm hesaplamalar Gaussian 16 [53] yazılımı ile İTÜ bünyesindeki Ulusal Yüksek Başarımlı Hesaplama merkezinde gerçekleştirilmiştir. Geometrilere ait görüntülemeler için ise Gaussview yazılımı kullanılmıştır. Tartışma kısmında aksi belirtilmedikçe serbest enerji değerleri kullanılmıştır. Alkinilsülfonatlar için giriş kısmında yer alan Şekil 1.4'deki numaralandırmalar, alkinilfosfonatlar için ise yine giriş kısmında yer alan Şekil 1.5'deki numaralandırmalar kullanılacaktır. Aynı zamanda alkinilsülfonatlara ve alkinilfosfonatlara ait tepkime mekanizmaları açıklanırken, azit grubuna ait N atomları ve alkin bağının etrafındaki karbon atomları için aşağıda yer alan kodlamalar kullanılacaktır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 : RSO₂, RS ve RP(MeO)₂ sübstitüe alkinlerin başlangıç yapılarındaki atomların kodlanması.

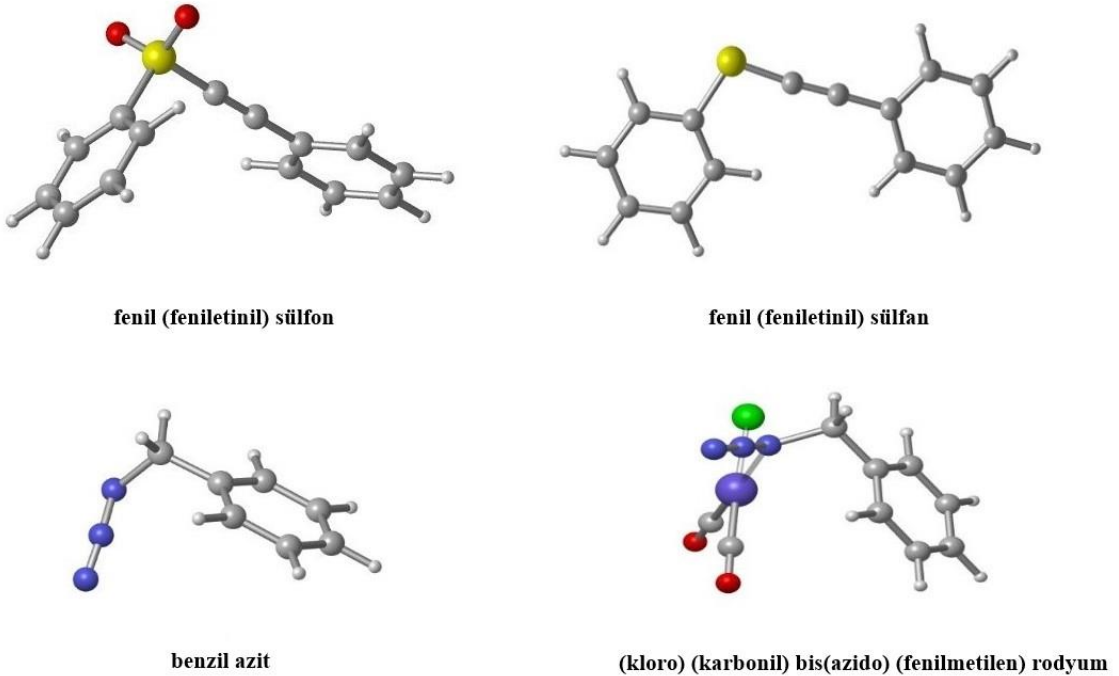


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. RSO₂ ve RS Sübsitüye Alkinlerin Azitlerle Tepkimesi

Tez kapsamında yapılmış olan modelleme çalışmasında deneyciler tarafından önerilmiş olan Şekil 1.5’deki mekanizma modellenmiştir. Song ve grubu birçok farklı RSO₂ ve RS sübsitüye alkin seçerken, azitte ise ekseriyetle benzil azit ile deneysel çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bu sebeple, bu çalışma kapsamında benzil azit, azit olarak seçilirken; fenil (feniletinil) sülfon ve fenil (feniletinil) sülfan alkin olarak seçilmiştir. Seçilen yapılar raporlanan deney setlerinin sübsitüsyon açısından en temel olanlarıdır. Ayrıca modellenecek setlerin deneysel verimlerinin de yüksek olmasına dikkat edilmiştir ve verim %74 civarındadır. Deneysel olarak daha yüksek verime sahip farklı başlangıç yapıları bulunsa da, bu yapılar daha kompleks olduklarından tercih edilmemişlerdir.

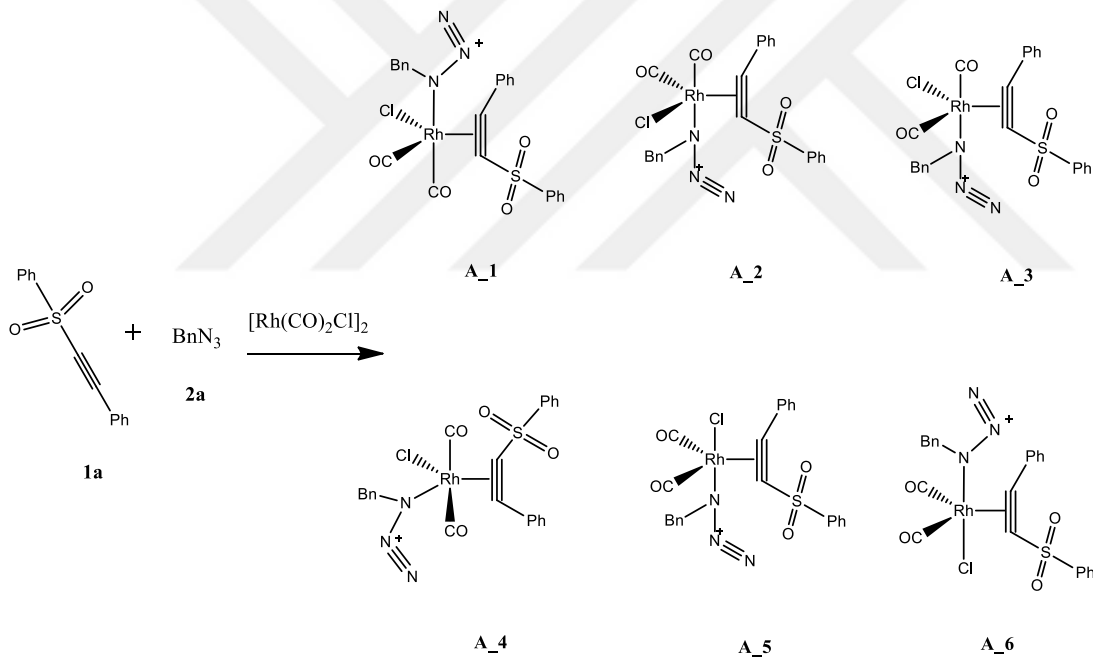
Çalışmaya öncelikle tepkimeye giren bütün tepkenlerin en düşük enerjili yapılarının aranmasıyla başlamıştır. Bu kapsamda, aşağıda yer alan yapılar optimize edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 : Optimizasyonu gerçekleştirilen yapılarının üç boyutlu gösterimi.

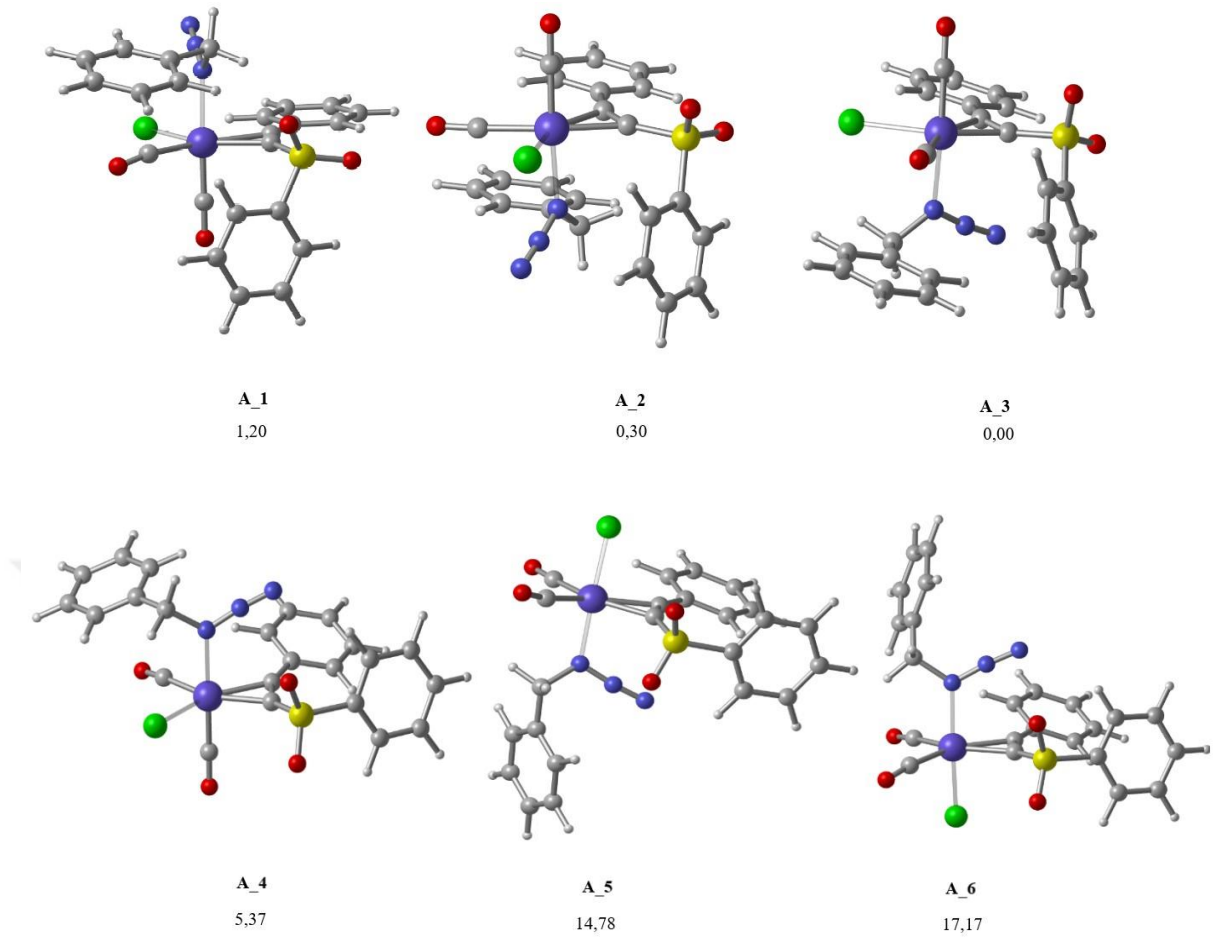
4.1.1. RSO₂ süstitüye alkin ile benzil azit tepkimesi

Deneysel çalışmalar esnasında, benzil azit (**2a**) yapısındaki azit grubunun π -bağı ve [Rh(CO)₂Cl]₂ katalizöründe yer alan Rh metali ile etkileşmesi sonucu, Rh-Rh arasındaki etkileşimin kararsızlığından dolayı bu bağı koparak, Rh-nitren yapısının oluştuğu, akabinde Rh metali ile **1a** yapısındaki π -bağı etkileşmesi sonucunda Rh-azit-alkin kompleksi oluştuğu literatürden bilinmektedir. Bu kompleksi modellemek için **A_1- A_6** olarak adlandırılan altı adet olası Rh-azit-alkin kompleks başlangıç yapısı oluşturulmuştur (Şekil 4.2) [32]. Bu yapıların birbirinden farkı, 3-boyutlu duruşlarındaki Cl ve CO ligantlarının birbirlerine ve alkin süstitüyenlerine göre konumları ve alkin bağına etrafındaki süstitüentlerin duruşlarıdır.



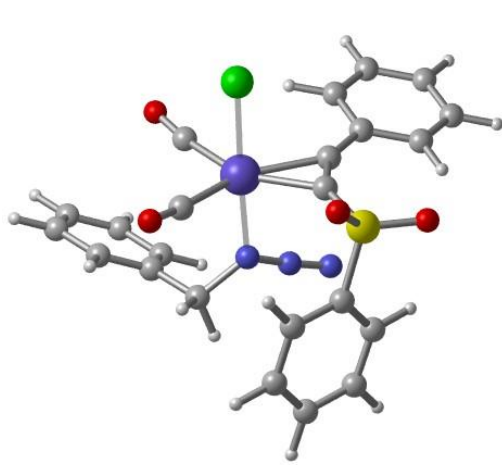
Şekil 4.2 : Olası Rh-azit-alkin başlangıç yapıları.

Bu olası 6 adet başlangıç yapısının optimizasyonu sonucu, minimum enerjili yapının **A_3** yapısı olduğu saptanmıştır. Yapıların enerjileri en kararlı yapı olan **A_3** yapısının enerjisine bağl olarak sunulmuştur (Şekil 4.3).



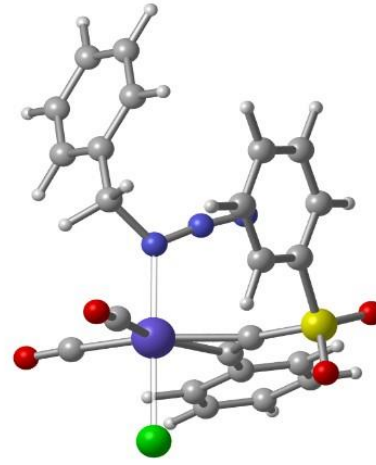
Şekil 4.3 : A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 ve A_6 yapılarının A_3 yapısına göre bağıl elektronik enerjileri (kkal/mol cinsinden).

Şekil 4.3'te görüldüğü üzere, A_5 ve A_6 konfigürasyonlarının A_3 konfigürasyonuna göre sunulan bağıl enerjileri, çok yüksek değerlerdedir. Bu enerji farkının süstitüye grupların rotamerlerinden kaynaklanabileceği düşünülerek, A_5 ve A_6 konfigürasyonlarının daha düşük enerjili olası rotamerleri aranmıştır. Konformer analizi yapılırken halkalı grupların duruşları A_3 yapısındaki halkalı yapıların duruşlarına göre ayarlanmıştır. Konformer analizi sonucunda bu yapıların A_3 yapısına göre bağıl enerjileri yine yüksek değerlerde elde edilmiştir ve sonuç olarak enerji farkının halkalı süstitüentlerin duruşundan kaynaklanmadığı, A_5 ve A_6 konfigürasyonlarının, yani bu yapıların iskeletlerinin enerji farkına sebep olduğu saptanmıştır (Şekil 4.4).



A_5_v2

11,02

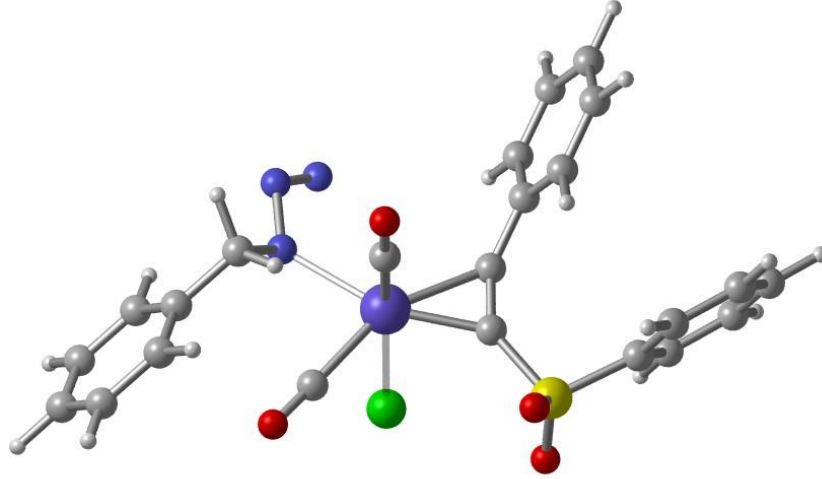


A_6_v2

16,04

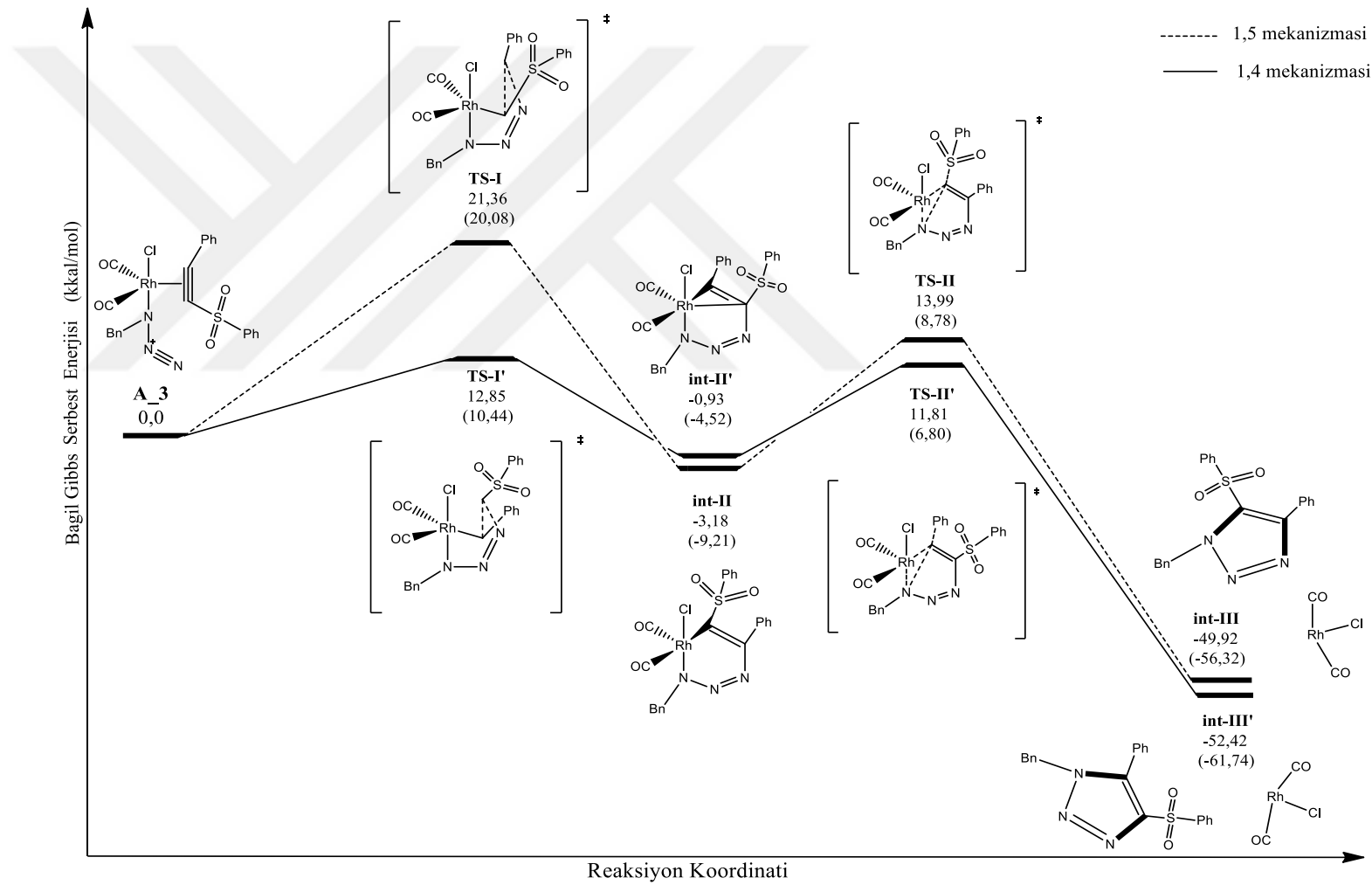
Şekil 4.4 : A_5_v2 ve A_6_v2 yapılarının A_3 yapısına göre bağıl elektronik enerjileri (kkal/mol cinsinden).

Şekil 4.3'te görüldüğü üzere bütün olası başlangıç komplekslerinde azit grubu Rh metalinin etrafında aksiyel konumlanmıştır. Tepkime şemasına göre ilk geçiş konumunda azitin N_x atomu ile alkin C atomları arasında etkileşme gerçekleşmelidir. Azit grubu, Rh metali etrafında düzlemsel olarak konumlandığı takdirde, alkin C atomları ile arasındaki mesafe çok fazla olduğundan, geçiş konumu yapıları (TSI) elde edilememektedir (Şekil 4.5). Bu nedenle, olası başlangıç kompleks konfigürasyonları arasında azit grubunun düzlemsel olarak konumlandığı yapılar olsa da bu yapılar tepkimeye olanak vermediğinden değerlendirilmemiştir.



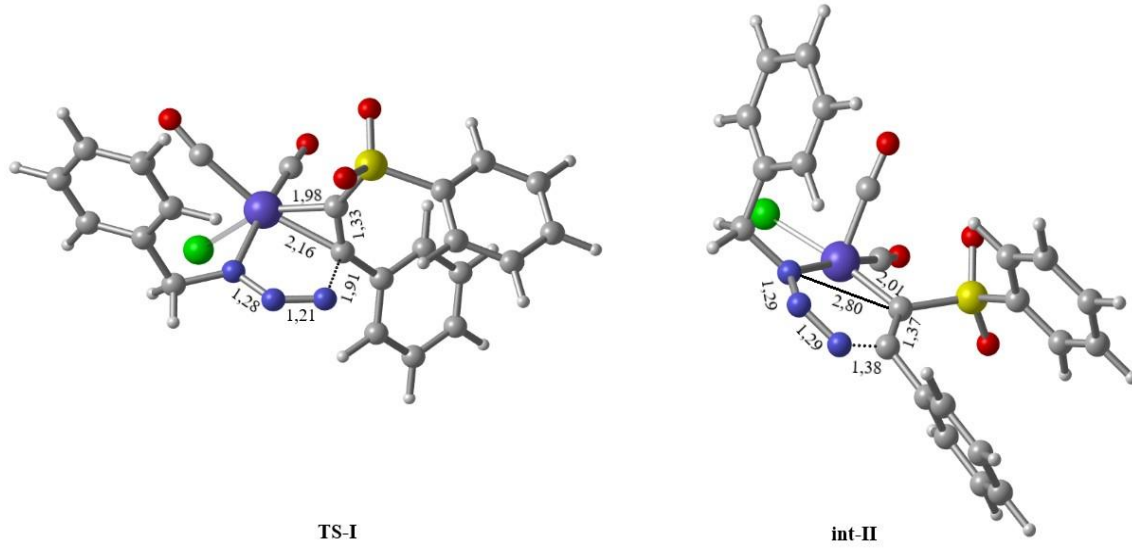
Şekil 4.5 : TS-I yapısında azit grubunun Rh atomu etrafında düzlemsel konumlanması.

Minimum enerji değerine sahip **A_3** yapısından başlanılarak 1,4- ve 1,5-disüstitüye 1,2,3-triazollerin eldeleri modellenmiştir. Azit grubunun **A_3** yapısında düzlemsel konumlandığı takdirde TS yapılarının oluşamaması nedeniyle aşağıdaki grafikteki reaksiyon yollarında yer alan tüm TS yapılarında azit grubu aksiyel konumlanmaktadır. Ayrıca alkin karbonlarına saldırı ve ilk halkalaşma aşaması tercihen N_X atomunun saldırmasıyla meydana gelmektedir. Literatürde benzer sistemlerde yapılmış çalışmalarda N_Z atomundan meydana gelen halkalaşma tepkimelerinin sterik etkiden dolayı daha yüksek bariyerle gerçekleştiği raporlanmıştır [28] (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 : Kompleks A_3'den başlayan siklokatalımanın gibbs enerji profillerinin iki boyutlu gösterimi (parantez içindeki değerler elektronik enerji değerleridir).

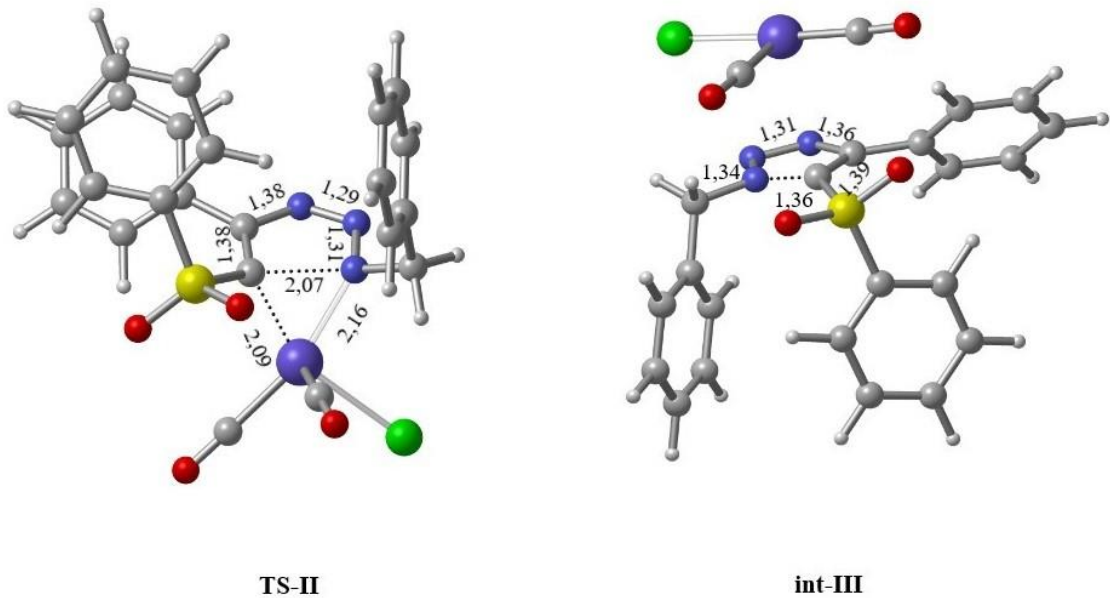
saldırarak halkalaşmayı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, daha önceki aşamada elde edilen **TS-I** konumunun arzu edilen geçiş konumu olduğunu yeniden doğrulamıştır. **TS-I** yapısında N_X atomu ile C_F atomu arasındaki bağ uzunluğu 1,91 Å iken, **int-II** yapısında halkalaşmadan dolayı bu iki atom birbirlerine yaklaşarak bağ uzunluğu 1,37 Å'a düşmüştür (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 : TS-I yapısından IRC hesaplamaları ile **int-II** eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

int-II yapısında Rh atomu ile C_S atomu arasındaki mesafe 2,01 Å iken, N_Z atomu, C_S atomuna saldırırmış ve $[Rh(CO)_2Cl]$ katalizörünü sistemden uzaklaştırmıştır. **TS-II** geçiş konumunda Rh- C_S atomları arası bağ uzunluğu 2,09 Å'a yükselmiştir. Kapanacak bağ olan N_Z - C_S bağı **int-II** de 2,80 Å iken rodyumun çekilmesi ve N_Z - C_S bağının kapanmaya yaklaşması sonucunda bu uzaklık **TS-II** geçiş konumunda 2,07 Å mesafeye kısalmıştır. **TS-II** yapısından başlanarak yapılan geri yöndeki IRC hesaplamaları sonucu **int-II** reaktanının elde edilmesi ve **TS-II** yapısına ait negatif değerde tek bir titreşim frekansı elde edilmesi, **TS-II** yapısının bu reaksiyona ait geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır.

Daha sonra ise **TS-II** yapısından başlanarak ileri yöndeki IRC hesaplamaları sonucu **int-III** ürünü elde edilmiştir. N_z atomu ile C_s atomu arası mesafe ise bu geçiş esnasında 2,07 Å'dan, 1,36 Å'a düşerek beşli halka meydana gelmiştir ve [Rh(CO)₂Cl] katalizörü halkadan tamamen ayrılmıştır (Şekil 4.9). Bu geçiş esnasında ortama 49,92 kkal/mol değerinde bir ısı çıkışı beklenmektedir.

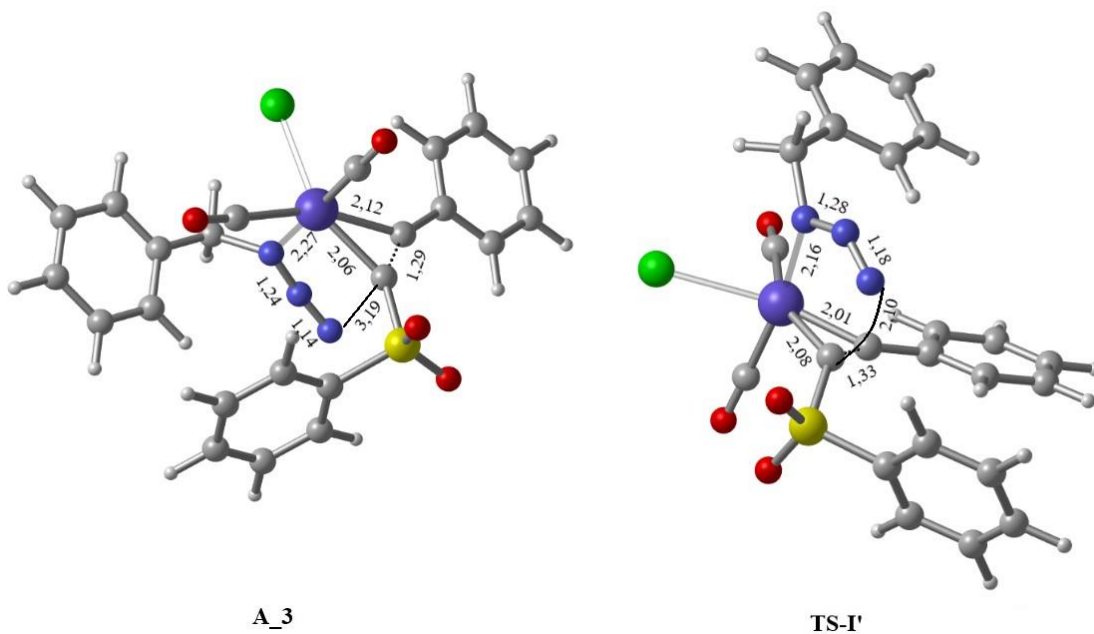


Şekil 4.9 : TS-II ve int-III yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

Şekil 4.6'da da görüldüğü gibi 1,5-disüstitüye 1,2,3-triazoller elde edilirken ortaya çıkan 49,92 kkal/mol değerindeki enerji bize tepkimenin egzergonik olduğunu göstermektedir. Reaksiyon sonunda serbest kalan [Rh(CO)₂Cl], ortamda var olan alkin ve azit yapıları ile tekrar tepkimeye girerek katalitik etkisini göstermiş olur. Bu etki sonucunda yeniden **A_3** yapısı oluşmaktadır ve tepkime ilerlemeye devam etmektedir. Ortaya çıkacak enerji ise reaksiyonun devamı için itici bir güç görevi görmektedir.

4.1.1.2. 1,4-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi

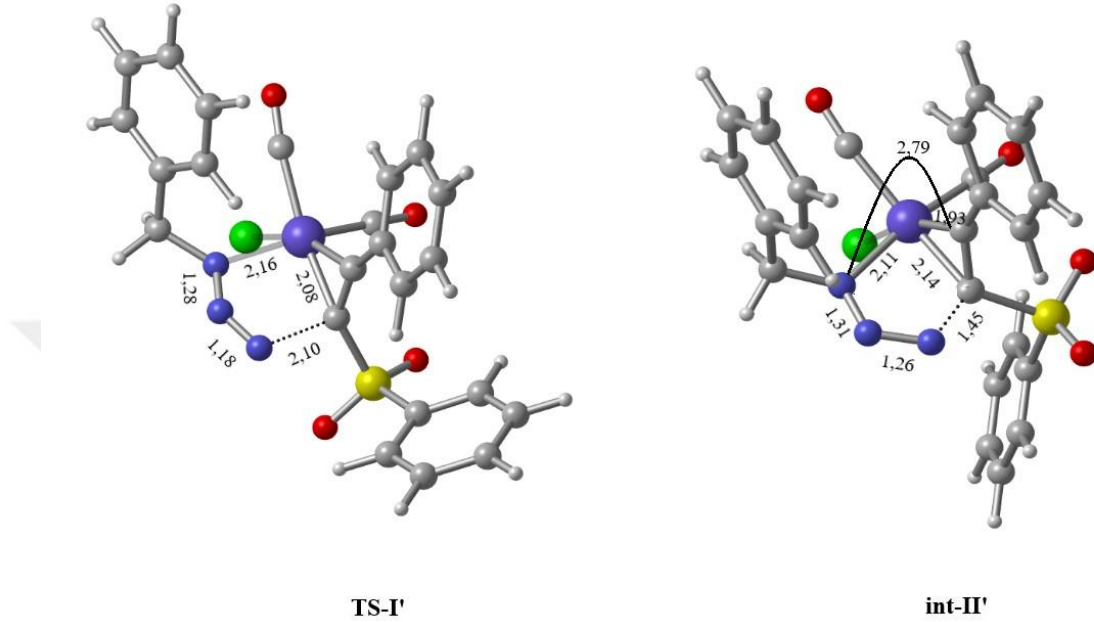
Tepkimenin 1,4 kapanmasına ait mekanizması da aynı şekilde **A_3** başlangıç kompleksi üzerinden modellenmiştir. İlk aşamada Rh metali, alkin kompleksinde C_S atomu ile yaptığı etkileşimi zayıflatarak C_F atomuna yaklaşmaktadır. Aynı esnada N_X atomu C_S atomu ile etkileşmektedir. Bu değişimlerin görüldüğü **TS-I'** yapısı 12,85 kkal/mol'lük bir serbest enerji bariyeri gerektirmektedir. Bu etkileşim sonucunda, Rh atomunun C_F atomu ile arasındaki bağ kuvvetlenerek, bağ uzunluğu 2,12 Å'dan 2,01 Å'a düşmüştür. Yine bu etkileşim sonucunda, Rh atomunun C_S atomu ile arasındaki etkileşim zayıflayarak, 2,06 Å'dan, 2,08 Å'a bağ uzaması gözlemlenmiştir. Ayrıca **TS-I'** yapısında N_X atomu ile C_S atomu arasındaki bağ uzunluğu 2,10 Å olarak yakınlaşmıştır. **TS-I'** yapısında Rh atomunun etkileşim içinde olduğu C atomları arası bağ zayıflayarak, bağ derecesi üçlü bağdan ikili bağa doğru evrilmiş, dolayısıyla da alkin bağ uzunluğu 1,29 Å'dan 1,33 Å'a artmıştır (Şekil 4.10)



Şekil 4.10 : Kompleks **A_3**'den **TS-I'** yapısının elde edilmesi esnasında değişen bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

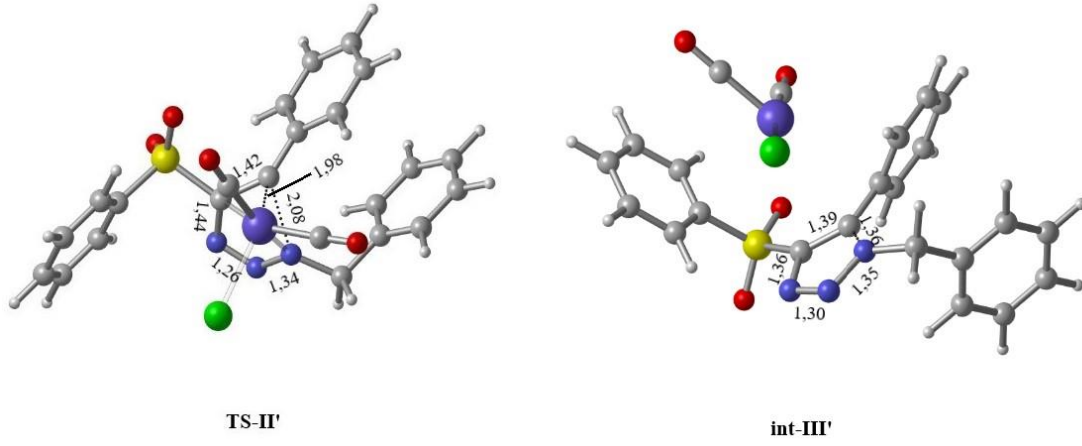
TS-I' yapısının, negatif değere sahip tek bir frekans değerinin olması, **TS-I'** yapısının geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır. **TS-I'** yapısından metalli altılı halka olan **int-II'** yapısı elde edilirken IRC hesaplamaları yapılmıştır.

IRC hesaplamaları da halkalaşmayı doğrulamıştır. **TS-I'** yapısında N_X atomu ile C_S atomu arasındaki bağ uzunluğu 2,10 Å iken, **int-II'** yapısında halkalaşmadan dolayı bu iki atom birbirlerine yaklaşıyor bağ uzunluğu 1,45 Å'a düşmüştür. **int-II'** yapısının enerjisi **A_3** ile neredeyse denge halindedir (Şekil 4.11) ve halkalaşmış yapı 0.93 kkal/mol tercihlidir.



Şekil 4.11 : **TS-I'** yapısından IRC hesaplamaları ile **int-II'** eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

Tepkimenin son aşaması 1,5 yoluna benzer şekilde halka kapanması ile 5'li halkanın oluşturulmasıdır. Bu kapanma **TS-II'** ile gerçekleşmektedir. İlgili geçiş konumunda N_Z atomunun, C_F atomuna saldırması sebebiyle **int-II'** yapısındaki 2,79 Å uzaklıktan 2,08 Å'a yaklaşarak bir bağ oluşturmaya başlar ve Rh sistemden ayrılmak üzere uzaklaşırken **int-II'** yapısındaki Rh- C_F uzaklığı 1,93 Å dan 1,98 Å'a yükselir. **TS-II'** yapısına ait negatif değerde tek bir titreşim frekansı elde edilmesi ve hem ileri hem de geri yöndeki IRC hesaplamaları sonucu sırasıyla **int-III'** ve **int-II'** yapılarının elde edilmesi **TS-II'** yapısının bu reaksiyona ait geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır. Bu geçiş esnasında N_Z atomu ile C_F atomu arası mesafe ise 2,08 Å'dan, 1,36 Å'a düşerek beşli halka olan **int-III'** meydana gelmiştir ve $[Rh(CO)_2Cl]$ katalizörü halkadan tamamen ayrılmıştır (Şekil 4.12).

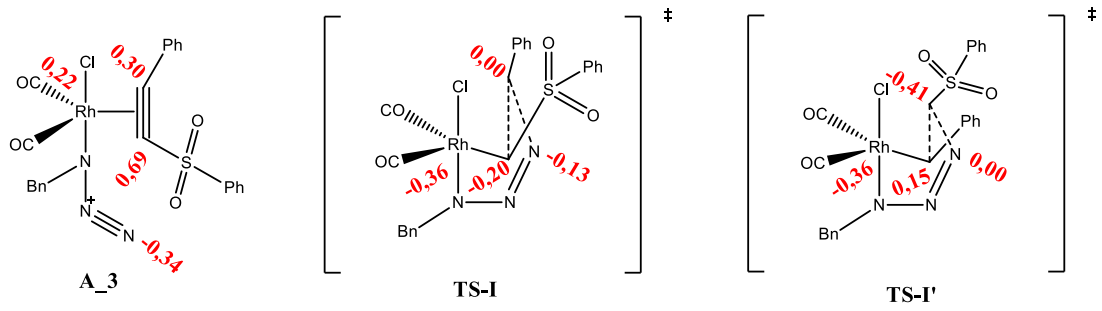


Şekil 4.12 : TS-II' ve int-III' yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

Şekil 4.5'te de görüldüğü gibi 1,4-disüstitüye 1,2,3-triazollerin oluşum reaksiyonu da egzergonik bir tepkimedir ve ortaya çıkan 52,42 kkal/mol enerji reaksiyonun devamını sağlamaktadır.

1,4 ve 1,5-ürün oluşumlarına ait mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde her iki yolda da birinci basamak olan halkalaşma tepkimeleri hız belirleyici basamaklardır ve tepkime koordinatı üzerinde en yüksek enerjiye tekabül etmektedirler. Bu reaksiyona ait yolda **TS-I'** geçiş yapısının Gibbs serbest enerjisi, 1,5-disüstitüye 1,2,3-triazollerin oluşum reaksiyonuna ait yoldaki **TS-I** geçiş yapısından yaklaşık olarak 8,51 kkal/mol kadar azdır. Bu nedenle reaksiyonun izlemeyi seçtiği yol **TS-I'** geçiş yapısının olduğu 1,4- yolu olmuştur. Hesaplamalarımız sonucunda 1,4- yolunun tercih edilmesi, deney ile de uyumluluk göstermektedir [29].

Bu tercihe etki eden faktörler değerlendirildiğinde yük dağılımının etkenlerden biri olabileceği sonucuna varılmıştır. Tepkimede seçicilik azit atomunun alkinin hangi karbonuna saldırdığına bağlı olarak değişmektedir. **TS-I'** yapısında N_X atomunun NBO yükü nötr iken, C_S atomunun NBO yükü -0,41'dir. NBO yükü -0,36 olan Rh atomu, NBO yükü 0,15 olan C_F atomu ile bağ yaptığından, ve bu bağlanma sonucunda pozitif yükler negatif yüklerle etkileştiğinden **TS-I'** yapısının enerjisi üstünde stabilizasyon sağlayacak bir etki yarattığı düşünülmektedir (Şekil 4.13). **TS-I** yapısında ise N_X atomunun NBO yükü -0,13 iken, saldırdığı C_F atomunun NBO yükü nötrdür. NBO yükü -0,36 olan Rh atomu ise, NBO yükü -0,20 olan C_S atomu ile bağ yapmaktadır. Rh ve C_S atomlarının her ikisinin de yükleri negatif olduğundan bu yapının enerjisinin **TS-I'** a göre daha yüksek enerjiye sahip olabileceği değerlendirilmiştir.

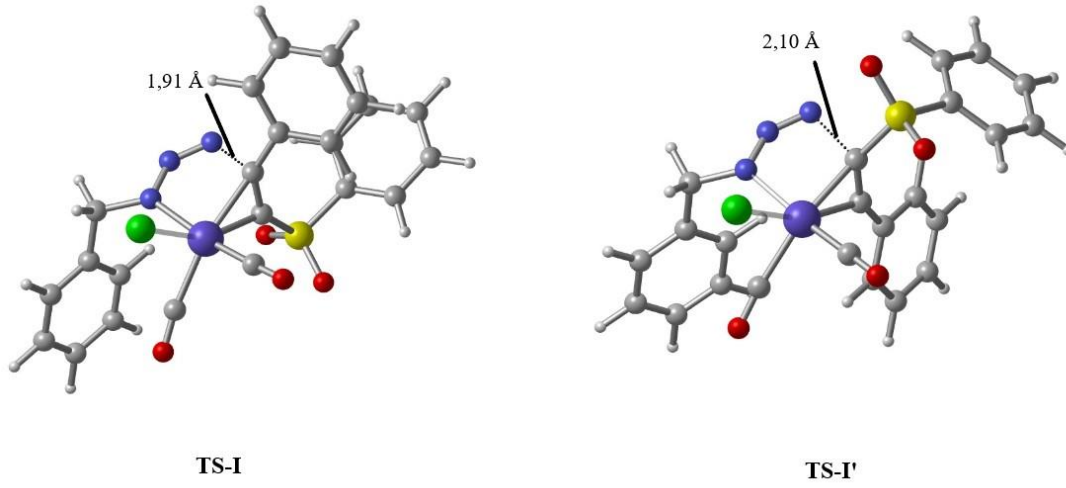


Şekil 4.13 : A₃ Yapısından TS-I ve TS-I' yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin NBO yükleri.

Tepken durumundaki **A₃** yapısının yükleri de benzer bir tercihe işaret etmektedir: Şekil 4.13'de verilmiş olan **A₃** yapısındaki atomların yükleri incelendiğinde 1,4-ürünün oluşması için negatif yüklü olan N_X atomunun (-0,34), alkin bağının bir ucunda konumlanmış ve daha pozitif yüke sahip olan C_S (0,69) atomuna saldırdığı görülmektedir. Bu nedenle, elektronik etkiler göz önünde bulundurulduğunda da 1,4-mekanizmasının tercihli olan yol olduğu söylenebilmektedir.

1,5- yoluna ait reaksiyonda **TS-I** yapısı için N_X atomu ile bağ yaptığı C_F atomu arasındaki mesafe 1,91 Å'dır. 1,4-yoluna ait reaksiyonda ise **TS-I'** yapısında N_X ve C_S atomları arası mesafe 2,10 Å'dır (Şekil 4.14). Bu nedenle, **TS-I'** yapısının daha fazla reaktana benzer olduğu, yani Hammond Postülatı'na göre erken TS yapısı olduğu söylenebilir. Yine aynı prensibe göre, **TS-I'** yapısı atomlar arası mesafeden dolayı daha fazla reaktana benzediğinden bu yapının oluştuğu 1,4- yoluna ait mekanizmanın bariyer enerjisi de daha düşüktür.

Ayrıca sübsititüsyona bağlı olarak konjügasyonun da regioseçiciliği yansıttığı görülmüştür: Şöyle ki, N_X atomunun C_F karbonuna saldırması durumunda olefin ile fenil grubu arasındaki konjügasyon bozulacaktır. Oysa ki, SO₂ ile C_S atomları arasında bu konjügasyon mevcut olmadığından saldırı daha kolaylıkla gerçekleşecektir. Buna bağlı olarak da tepkime bariyeri daha düşük olarak gerçekleşecektir. Benzer bir etki önceki çalışmalarda da gözlemlenmiştir [20].

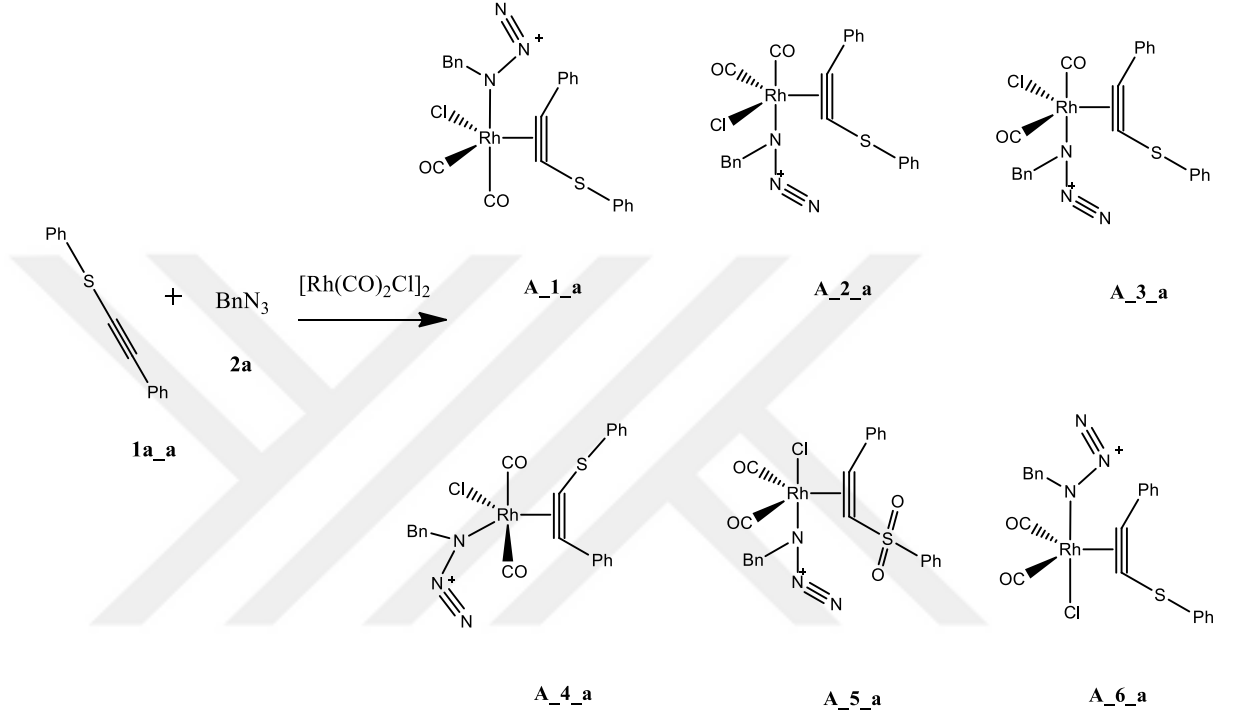


Şekil 4.14 : TS-I ve TS-I' yapılarında azit grupları ile bağ yaptıkları C atomları arasındaki mesafenin üç boyutta gösterimi.

Şekil 4.5'te görüldüğü üzere 1,4- yoluna ait reaksiyonda **A_3** yapısı ile **int-II'** yapısı enerjileri çok yakın olduğundan birbirleri ile neredeyse denge konumunda oldukları değerlendirilebilir. Buna rağmen hesaplanan seçiciliğin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu düşünülmektedir. **int-II'** yapısı oluşuktan sonra, ileri yöndeki bariyer enerjisi (12,74 kkal/mol) geri yöndeki bariyer enerjisine (13,78 kkal/mol) göre az da olsa daha düşüktür. Ayrıca reaksiyon düşük bariyerli **TS-II'** yapısından geçerek çok yüksek egzergonosite ile ürünü oluşturmaktadır. Bu da tepkime için ileri yönde itici bir güç olarak ortaya çıkmaktadır.

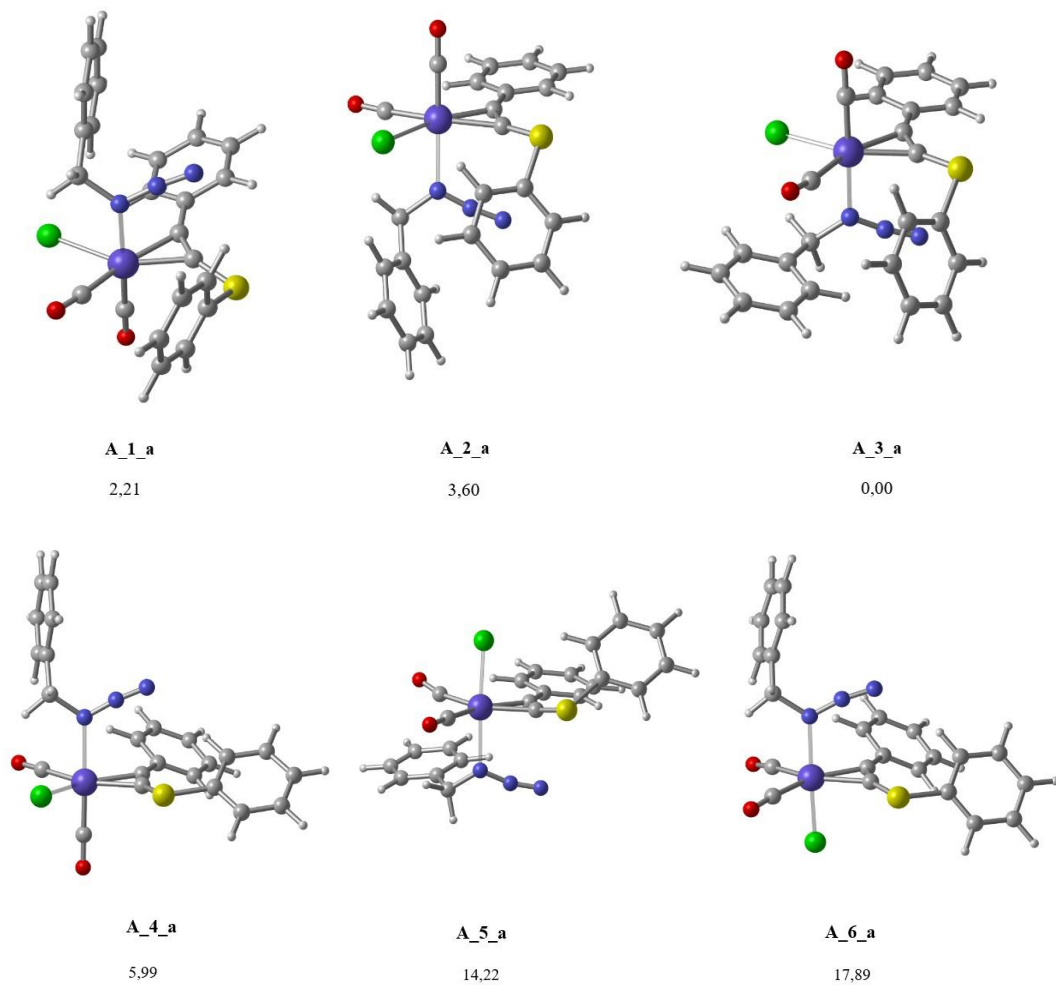
4.1.2. RS sübstitüye alkin ile benzil azit tepkimesi

RS sübstitüye alkinler ile azitlerin tepkimeleri de Şekil 4.2’de sunulan mekanizmadaki gibi modellenmiştir. RSO_2 sübstitüye sistemdekine bezer şekilde, **A_1_a**, **A_2_a**, **A_3_a**, **A_4_a**, **A_5_a** ve **A_6_a** olarak adlandırılan 6 adet olası başlangıç kompleksi modellenmiştir (Şekil 4.15).



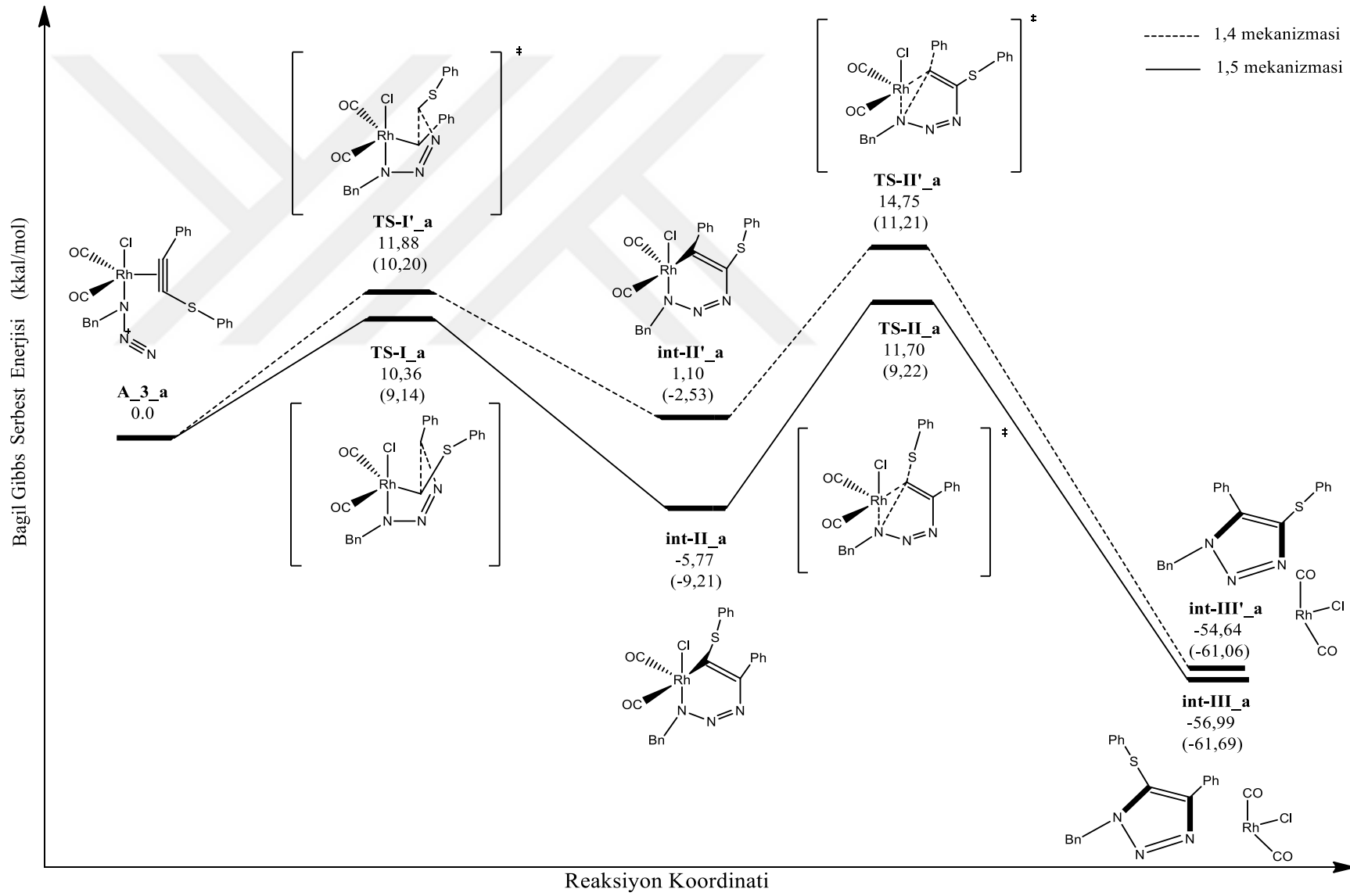
Şekil 4.15 : Olası başlangıç yapılarının oluşumunda gerçekleşen reaksiyon mekanizması.

Olası başlangıç yapılarının optimizasyonu sonucu, minimum enerjili yapının RSO_2 sübstitüye sistemdeki gibi **A_3_a** yapısı olduğu saptanmıştır. Yapıların enerjileri en kararlı yapı olan **A_3_a** yapısının enerjisine bağl olarak sunulmuştur (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 : Olası başlangıç yapılarının **A_3_a** konfigürasyonuna göre bağlı elektronik enerjileri (kkal/mol cinsinden).

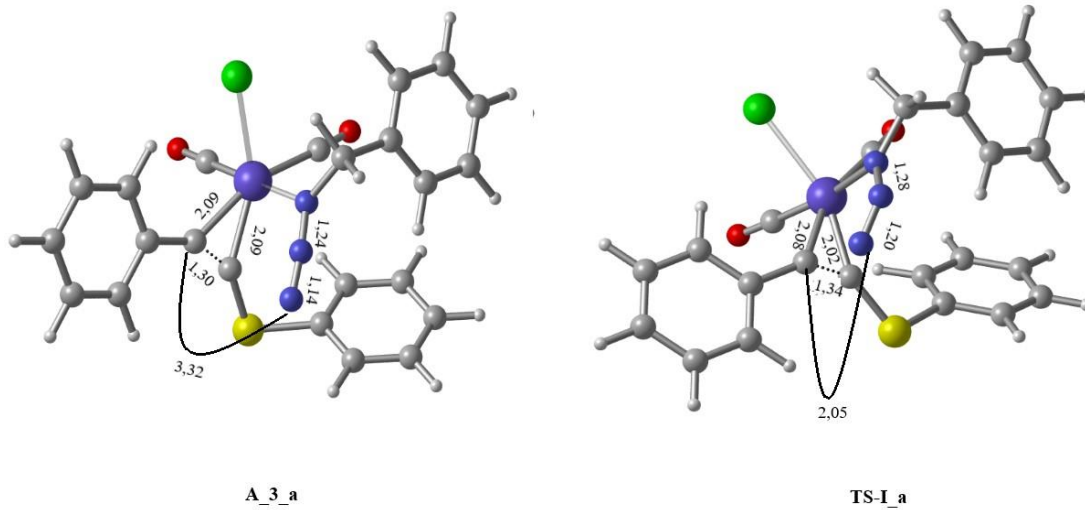
Minimum enerji değerine sahip **A_3_a** yapısından başlanılarak 1,4- ve 1,5-disübstitüye 1,2,3-triazoller elde edilmiştir. Bu tepkime yollarına ait grafik Şekil 4.17’de gösterilmektedir.



Şekil 4.17 : Kompleks A_3_a'den başlayan siklokatalmanın gibbs serbest enerji profillerinin iki boyutlu gösterimi (parantez içindeki değerler elektronik enerji değerleridir).

4.1.2.1. 1,5-disübstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilnesi

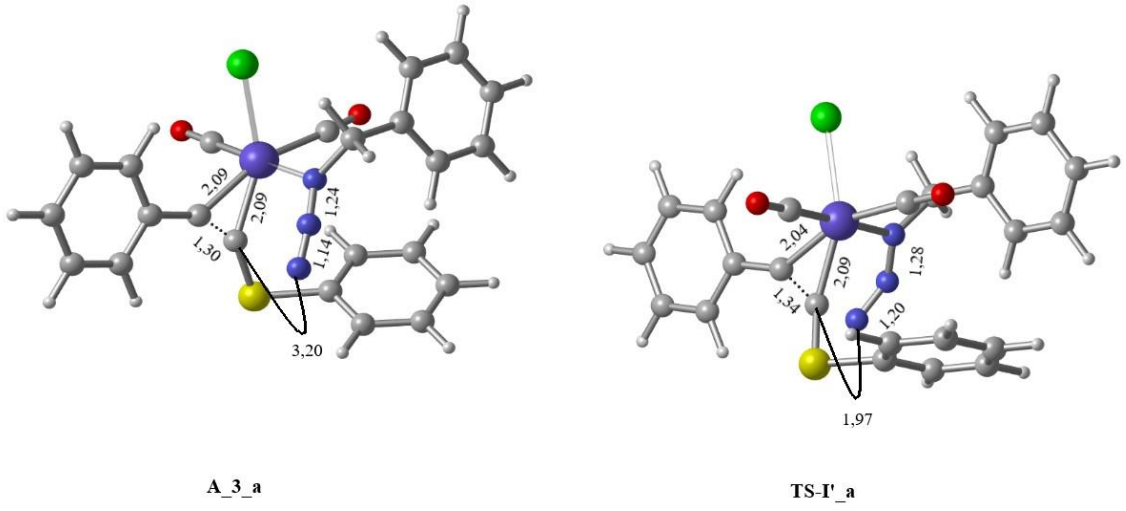
A_3_a başlangıç kompleksinde Rh atomu alkin bağının uçlarındaki her iki C atomu (C_S ve C_F) ile de etkileşmektedir. N_X atomunun C_F atomuna saldırmasıyla **TS-I_a** geçiş konumu üzerinden 10,36 kkal/mol'lük enerji bariyerinin aşılması ile halkalaşma başlar. **TS-I_a** yapısında N_X atomu ile C_F atomu arasındaki bağ uzunluğu 2,05 Å olarak yakınlaşmıştır. Bu yeni etkileşimin sonucunda ise Rh atomu ile C_S atomu arasındaki bağ da güçlenmiş ve bu bağın uzunluğu 2.09 Å'dan 2,02 Å'a düşmüştür. Bu halka katılmasının gerçekleşmesi sonucu, alkin bağı etrafındaki C atomları arası bağ zayıflayarak, bağ derecesi üçlü bağdan ikili bağa evrilmiş, dolayısıyla da bağ uzunluğu 1,30 Å'dan, 1,34 Å'a artmıştır (Şekil 4.18)



Şekil 4.18 : Kompleks **A_3_a**'dan **TS-I_a** yapısının elde edilmesi esnasında reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.

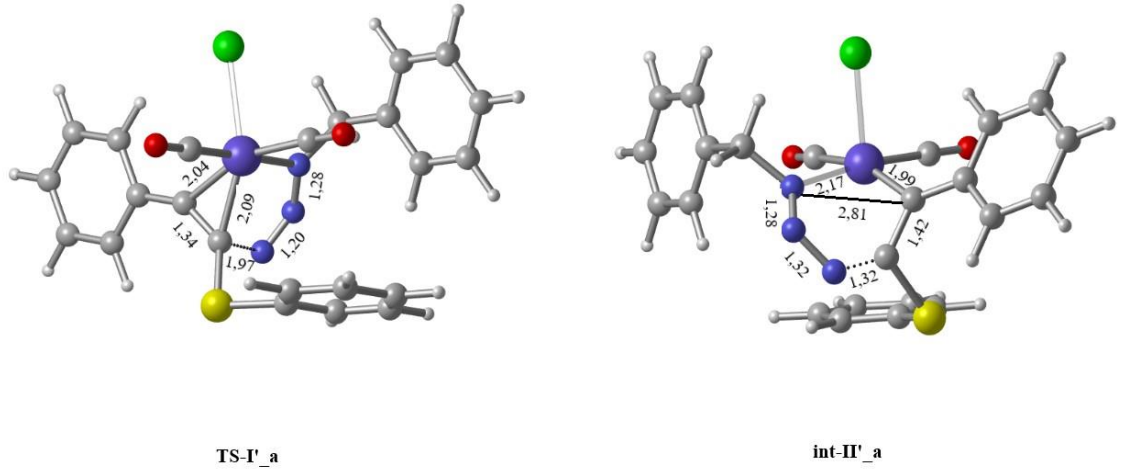
Hesaplamalar sırasında **A_3_a** yapısından başlayarak elde edilmiş olan **TS-I_a** yapısının, negatif değere sahip tek bir frekans değerinin olması, **TS-I_a** yapısının geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır. **TS-I_a** yapısından metalli altılı halka olan **int-II_a** yapısı elde edilirken IRC hesaplamaları yapılmıştır. Hesaplamalar sonucunda, azit grubunun C_F atomuna bağlanarak halkalaşmayı gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir. Bu durum, daha önceki aşamada elde edilen **TS-I_a** konumunun 1,5 mekanizmasına ait geçiş konumu olduğunu yeniden doğrulamıştır. **TS-I_a** yapısında N_X ile C_F atomu arasındaki bağ uzunluğu 2,05 Å iken, **int-II_a** yapısında halkalaşmadan dolayı bu iki atom birbirlerine yaklaşıp bağ uzunluğu 1,34 Å'a düşmüştür.

TS-II_a yapısından başlanarak yapılan geri yöndeki IRC hesaplamaları sonucu **int-II_a** reaktanının elde edilmesi ve **TS-II_a** yapısına ait negatif değerde tek bir titreşim frekansı elde edilmesi, **TS-II_a** yapısının bu reaksiyona ait geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır. Kapanacak bağ olan N_Z-C_S bağı **int-II** de 2,80 Å iken rodyumun çekilmesi ve N_Z-C_S bağının kapanmaya yaklaşması sonucunda bu uzaklık **TS-II** geçiş konumunda 2,13 Å mesafeye kısalmıştır. **int-II_a** yapısında Rh atomu ile C_S atomu arasındaki mesafe 1,97 Å iken, **TS-II_a** geçiş konumunda N_Z atomunun, C_S atomuna saldırması sebebiyle [Rh(CO)₂Cl] katalizörü sistemden uzaklaşmıştır. Bağ uzaması gözlemlenen bu geçiş 11,70 kkal/mol'lük bir enerji bariyerinin aşılması ile meydana gelmektedir. Daha sonra ise **TS-II_a** yapısından başlanarak ileri yöndeki IRC hesaplamaları sonucu **int-III_a** ürünü elde edilmiştir. N_Z-C_S mesafesi ise bu geçiş esnasında 2,13 Å'dan 1,37 Å'a düşerek beşli halka meydana gelmiştir ve [Rh(CO)₂Cl] katalizörü halkadan tamamen ayrılmıştır. Bu geçiş esnasında ise ortama 56,99 kkal/mol değerinde bir ısı çıkışı olması beklenmektedir (Şekil 4.20).



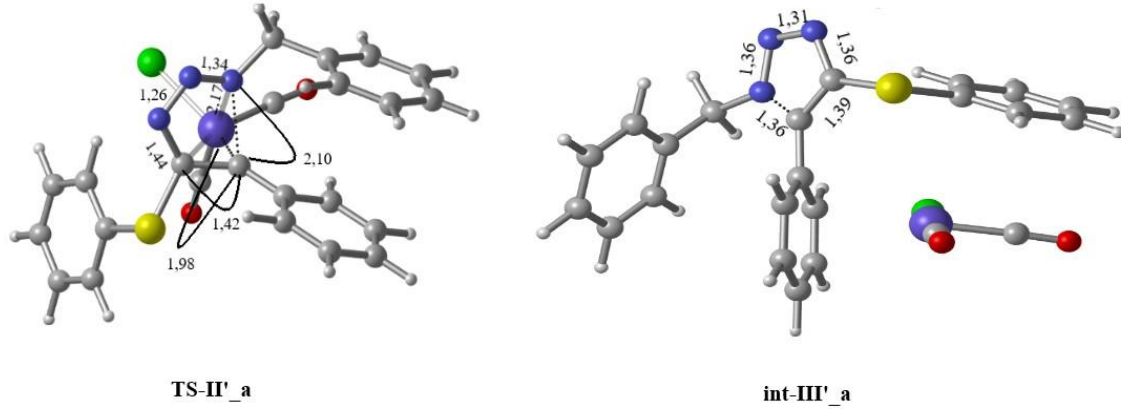
Şekil 4.21 : Kompleks A_3_a'dan TS-I'_a yapısının elde edilmesi esnasında değişen bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

Hesaplamalar sırasında A_3_a yapısından başlayarak elde edilmiş olan TS-I'_a yapısının, negatif değere sahip tek bir frekans değerinin olması, TS-I'_a yapısının geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır. TS-I'_a yapısından metalli altılı halka olan **int-II'_a** yapısı elde edilirken IRC hesaplamaları yapılmıştır. IRC hesaplamaları sonucunda, N_x-C_s atomları arasında bağlanma sonucu halkalaşmanın gerçekleştiği görülmüştür. Bu durum, elde edilen TS-I'_a yapısının istenilen geçiş konumu olduğunu doğrulamıştır. TS-I'_a yapısında N_x-C_s atomları arasındaki bağ uzunluğu 1,97 Å iken, **int-II'_a** yapısında halkalaşmadan dolayı bu iki atom birbirlerine yaklaşıp bağ uzunluğu 1,32 Å'a düşmüştür (Şekil 4.22).



Şekil 4.22 : TS-I'_a yapısından IRC hesaplamaları ile **int-II'_a** eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

TS-II'_a geçiş konumunda N_Z atomunun, C_F atomuna saldırmasıyla [Rh(CO)₂Cl] katalizörü sistemden uzaklaşmıştır. Daha sonra ise **TS-II'_a** yapısından başlanarak ileri yöndeki IRC hesaplamaları sonucu **int-III'_a** ürünü elde edilmiştir. N_Z-C_F arası mesafe ise bu geçiş esnasında 2,10 Å'dan, 1,36 Å'a kısalarak beşli halka meydana gelmiştir ve [Rh(CO)₂Cl] katalizörü halkadan tamamen ayrılmıştır (Şekil 4.23).

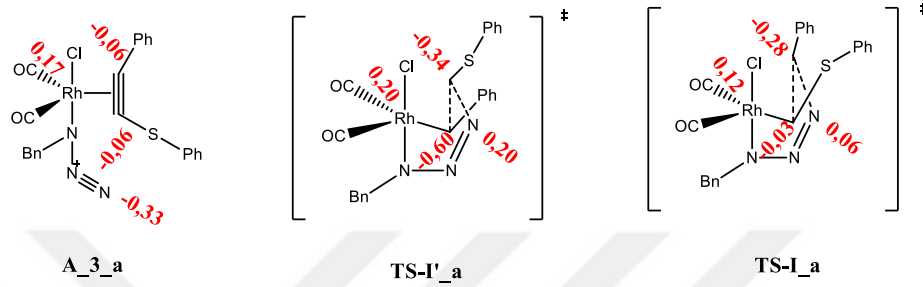


Şekil 4.23 : TS-II'_a ve int-III'_a yapılarının eldesindeki enerji profilleri ve bağı uzunluklarının iki boyutlu gösterimi.

RSO₂ süstitüye sistemde ilk geçiş konumu hız belirleyici basamak iken, bu sistemde (RS süstitüye) ikinci geçiş konumu hız belirleyeci basamak olarak ortaya çıkmıştır. Seçiciliği belirleyen basamak her iki sistemde de yine birinci basamaktır.

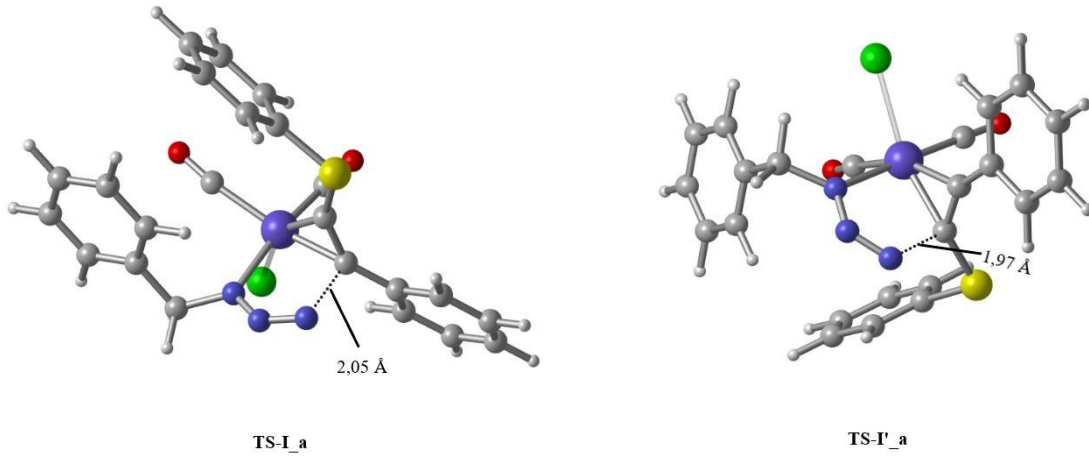
Tez kapsamında yapılan hesaplamalarda 1,4 ve 1,5 mekanizmaları arasında bariyerleri sayesinde bir seçicilik olsa da, bu yapıların enerjileri birbirine oldukça yakın değerlerdedir: regioseçiciliği belirleyen basamak olan ilk basamağın bariyerleri arasında 1,52 kkal/mol enerji farkı vardır. Hesaplamalarda kullanılan teorik düzey değerlendirildiğinde hesaplanan bariyerler ve dolayısıyla yapıların enerjileri arasındaki bu küçük değer hata payı içerisindedir. Ancak, her iki sistem de değerlendirildiğinde, bu yapıların birbirlerine çok benzer olması nedeniyle hataların birbirlerini götüreceği değerlendirilmiştir. Dolayısıyla, bu enerji farkı az gibi görünse de Boltzmann dağılımı ile seçiciliğin 92:8 olduğu görülmektedir.

Seçiciliğe etki eden faktörler değerlendirildiğinde öncelikle **A_3_a** yapısındaki yük dağılımı incelenmiştir. **A_3_a** da N_X atomunun saldıracağı alkin atomları olan C_S ve C_F atomlarının NBO yükleri seçicilik yaratmayacak şekilde eşittir (Şekil 4.24). Yük analizi NBO yöntemi yerine ESP yöntemi ile çalıştırıldığında da C_S atomuna ait yük -0,064 iken C_F atomuna ait yük değeri -0,054'dir. Yani ESP yükleriyle yapılan denemede de seçicilik yoktur.



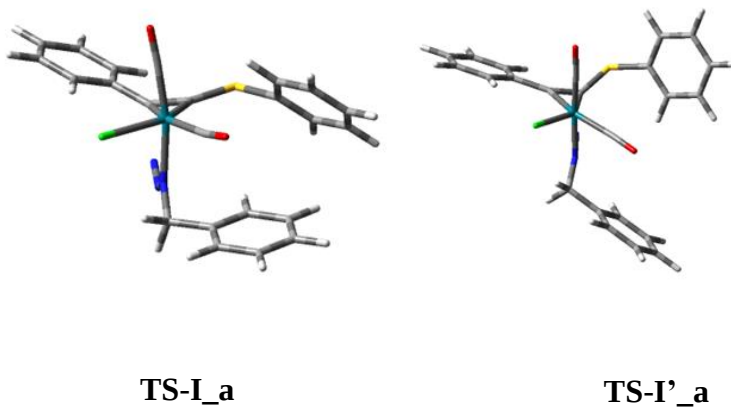
Şekil 4.24 : A_3_a yapısından TS-I_a ve TS-I'_a yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin NBO yükleri.

1,5-yoluna ait reaksiyonda **TS-I_a** yapısı için N_X atomu ile bağ yaptığı C_F atomu arasındaki mesafe 2,05 Å'dır. 1,4-yoluna ait reaksiyonda ise **TS-I'_a** yapısında N_X ve C_S atomları arası mesafe 1,97 Å'dır (Şekil 4.25). Bu nedenle **TS-I_a** yapısının daha fazla reaktana benzer olduğu, yani Hammond Postülatı'na göre [55] erken TS yapısı olduğu söylenebilir. Yine aynı prensibe göre, **TS-I** yapısı atomlar arası mesafeden dolayı daha fazla reaktana benzediğinden bu yapının oluştuğu 1,5-yoluna ait mekanizmanın bariyer enerjisi daha düşüktür. Hesaplamalar sonucunda 1,5- yolunun tercih edilmesi de deneyle uyum içerisindedir.



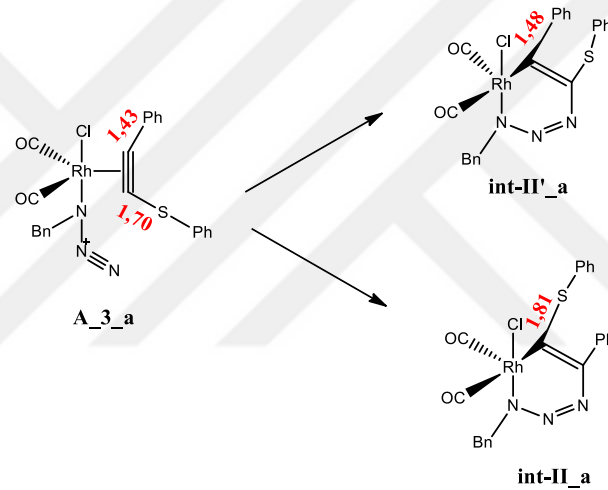
Şekil 4.25 : TS-I_a ve TS-I'_a yapılarında azit grupları ile bağ yaptıkları C atomları arasındaki mesafenin üç boyutta gösterimi.

RS sisteminde 1,4-oluşumuna ait mekanizmada ilk geçiş konumundan sonra oluşan **int-II'_a**'nın enerjisi giren **A_3_a**'ya göre 1,10 kkal/mol daha yüksektir. 1,5-yolunda ise ilk bariyer aşıldıktan sonra oluşan ara ürün tepkene göre -5,77 kkal/mol daha karardır. **TS_I'_a** ile **TS_II'_a** yapıları kıyaslandığında enerjileri arasında 2,87 kkal/mol enerji farkı bulunmaktadır. Bu fark 1,5 yolunda 1,34 kkal/mol'dür. Dolayısıyla oluşan **int_II_a/int_II'_a** yapılarının enerjileri ve akabinde takip edecekleri geçiş konumlarının enerjileri değerlendirildiğinde bu değerlerin 1,5 yönündeki bir tepkimeyi daha kuvvetli olarak destekledikleri görülecektir. RS sisteminde enerji farkının iki olası yolda birbirine yakın olması sebebiyle regioseçici geçiş konumları tekrar incelenmiştir ve bu yapıların geometrilerinin birbirine çok benzer olduğu görülmüştür (Şekil 4.26)



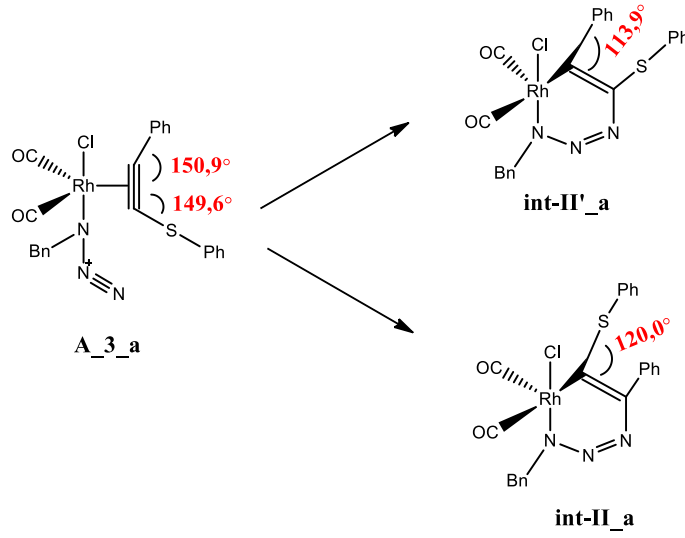
Şekil 4.26 : TS-I_a ve TS-I'_a yapılarının geometrileri.

Geçiş yapılarının enerjileri arasındaki minimal farkların sebebi olarak bazı atomlar arası uzaklıklar ve açılar sebep gösterilebilir. **int-II_a** yapısını değerlendirirsek; C_F karbonu ile bu karbona bağlı bulunan Ph sübstitüentinin ilk C atomu arası mesafe 1,48 Å'dır. Başlangıç geometrisi olan **A_3_a** yapısında ise bu karbonlar arası uzaklık 1,43 Å'dır. Görüldüğü üzere 1,5 yolunda baz alınan karbonlar arası uzaklıkta 0,05 değerinde bir değişim söz konusudur. Fakat **int-II'_a** yapısında, C_S atomu ile bu karbona bağlı bulunan S atomu arası uzaklık 1,81 Å iken **A_3_a** yapısında aynı uzaklık 1,70 Å'dır. 1,4 yolunda bu mesafeler için 0,10 Å'luk bir değişim söz konusudur. 1,4 mekanizmasında baz alınan atomlar arası uzaklık daha fazla değişeceğinden, yani atomlar arası uzama daha fazla olduğundan konjügasyon bu mekanizmada daha fazla bozulmaya uğramaktadır. Bu nedenle, 1,5 mekanizmasına ait geçiş konumu enerjisi görece daha azdır denilebilir (Şekil 4.27).



Şekil 4.27 : Başlangıç yapısından **int-II_a** ve **int-II'_a** yapıları oluşumunda değişen bağ uzunlukları.

Aynı yaklaşım atomlar arası açılar baz alınarak da yapılabilir. **A_3_a** geometrisinde, alkin karbonları ve bu karbonlara bağlı sübstitüentler dikkate alındığında, C_F atomunun bulunduğu yerde oluşturduğu açı 150,9° iken, C_S atomunun bulunduğu konumda oluşturduğu açı ise 149,6°'dir. **int-II_a** geometrisinin oluşumu ile, ilgili açı değeri 120,0° düşerken, **int-II'_a** geometrisinde açı değeri 113,9 olmaktadır. C_S atomlarının bulunduğu konuma ait açı değerleri **A_3_a-int-II'_a** geçişi esnasında daha fazla değiştiğinden bu yapının sahip olduğu 1,4 mekanizmasına ait geçiş yapısının bariyer enerji değerinin daha fazla olduğu söylenebilir (Şekil 4.28). Bu da Hammond postülatı ile yine uyumlu olarak değerlendirilebilir.



Şekil 4.28 : Başlangıç yapısından **int-II_a** ve **int-II'_a** yapıları oluşumunda değişen açılar.

Tüm bunlara ek olarak; RS süstitüye alkinler ile azitler arasında gerçekleşen halkakatılma tepkimesinde deneysel olarak gözlemlenen seçicilik, Song ve grubu tarafından şelasyon etkileşimlerine dayandırılmıştır [34]. Bu çalışmada, RS süstitüsyon durumunda 1,4 ve 1,5 yollarında oksidatif katılma sonunda oluşan ancak deneysel olarak izole edilmemiş bulunan ilk araürünün (**int-II_a/int-II'_a**) kararlılığının seçicilik üzerinde rol oynadığı ifade edilmektedir. Deneyciler RS varlığında, 1,5-ara ürününde Rh-S arasında şelasyonun olabileceğini ve buna bağlı olarak da bu yolun daha kararlı hale gelerek sistem tarafından tercih edileceğini belirtmişlerdir. Bu konuda literatürden iridyum katalizli azit-alkin siklokatılma tepkimelerini bu beklentilerine örnek olarak sunmuşlardır [35]. Bu tez kapsamında yapılan hesaplamalarda hem 1,4 hem de 1,5 yollarda elde edilen yapılarda şelasyona bağlı bir bulgu olup olmadığı araştırılmıştır. Şelasyonun gerçekleşmesi için S atomunun eşleşmemiş elektronlarından Rh atomunun karşıt bağlayıcı/boş orbitallerine geçişler olması gerekmektedir. NBO analizlerimiz sonucunda, 1,4 mekanizmasında şelasyonun gerçekleşme kriterlerine uygun tek bir etkileşim gözlemlenmektedir ancak bu etkileşimin enerji değeri çok küçük olduğundan, bu mekanizmada şelasyon oluşumuna uygun hiçbir geçerli etkileşim olmadığı söylenebilir (Çizelge 4.1). 1,5 mekanizmasındaki ara üründe ise şelasyon oluşumu için kükürtün serbest elektron çiftinin Rh un karşıt bağlayıcı ya da boş orbitallerine yük aktarımıyla gerçekleşmesi beklenen etkileşimler daha fazla sayıda ve daha yüksek enerji değerindedir. Ancak bu enerji değerleri çok yüksek değildir ve dolayısıyla çok etkin bir şelasyonu ifade etmemektedir. (Çizelge 4.1) 1,5 yoluna ait mekanizmada şelasyonun oluşabilmesi yani S atomundaki eşleşmemiş elektronların Rh atomunu görebilmesi için en uygun yapı

int-II_a geometrisidir. Biz de buna istinaden, aynı yapı üzerinde deneycilerin bahsettiği şelasyon durumunda ve şelasyonun gerçekleşmeyeceği durumda enerji nasıl değişir gözlemlemek istedik. Bunun için **int-II_a** yapısında S atomu üzerinde yer alan eşleşmemiş elektronları Rh atomu ile etkileşime girmeyeceği bir şekilde konumlandırmak istedik ancak o durumda S atomuna bağlı olan fenil halkası sistemdeki diğer yapılar ile etkileşim içine girdi ve sterik çarpışmalara neden olacak şekilde konumlandı. S atomunu Rh atomuna daha fazla yaklaştırarak daha etkin şelasyon olmasını sağlamak üzere hazırladığımız girdi yapıları da Rh'a daha yakın olarak konumlanamamıştır. Dolayısıyla aynı yapı üzerinde S atomu üzerindeki eşleşmemiş elektronların Rh atomuna doğru yöneldiği ve yönелmediği durumlara ait enerji dataları elde edilememiştir.

Tüm bu veriler ışığında, **int-II_a** ve **int-II'_a** yapıları üzerindeki NBO hesaplarımız deneycilerin önerdiği gibi bir şelasyon kaynaklı kararlılığın olduğunu ancak bunun etkinliğinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Ancak, 1,4 ve 1,5 yollarında yapılar arasındaki enerji farkları çok düşük olduğundan bu etkinlikteki şelasyon kaynaklı bir stabilizasyonun bile yapının enerjisi üzerinde etkili olduğu ve dolayısıyla da regioseçicilik üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

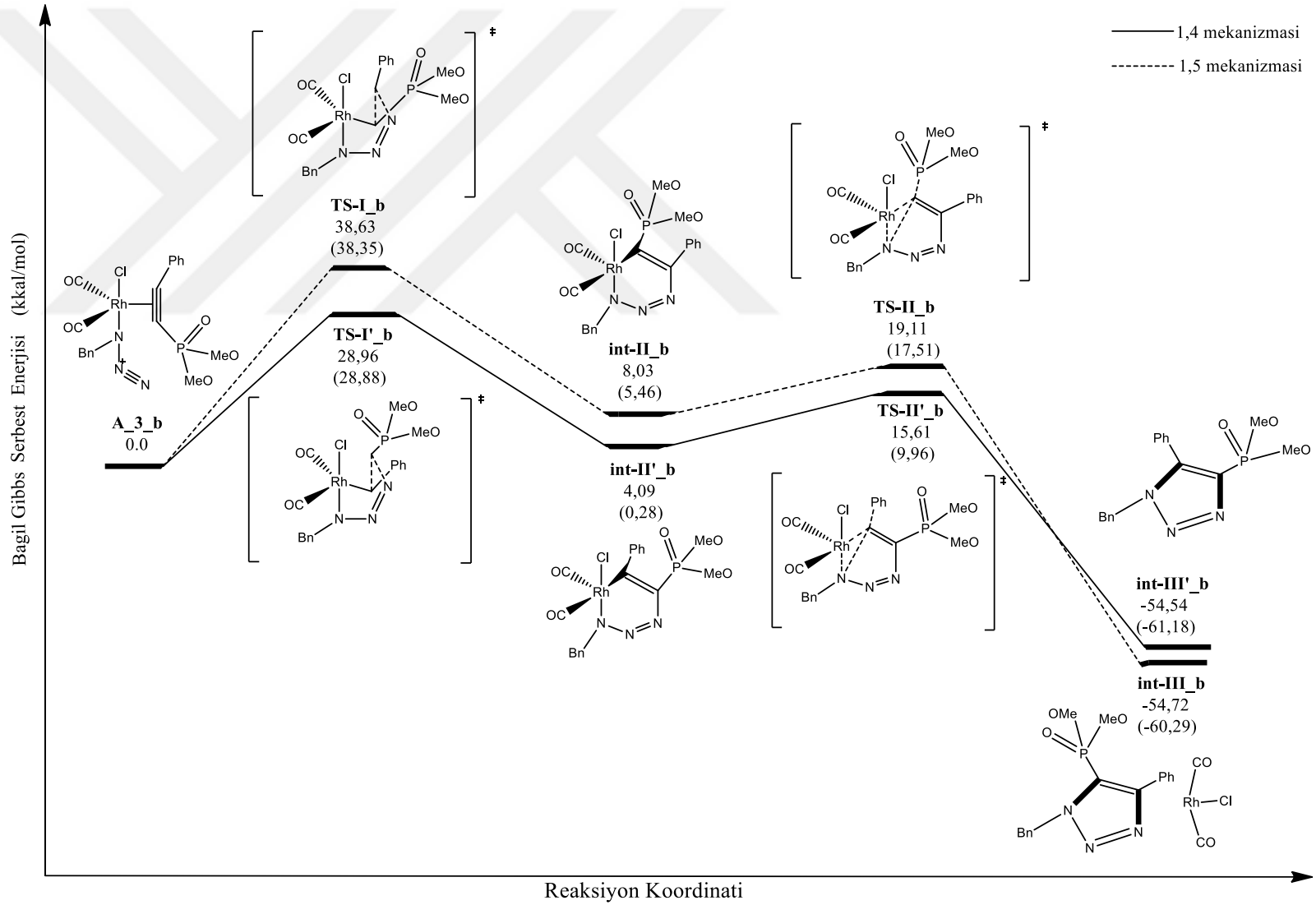
Çizelge 4.1 : int-II_a ve int-II'_a yapılarında meydana gelen Rh-S geçişleri.

Yapı	Geçişler	Enerji (kkal/mol)
int-II'_a	LP (2) S 26 - BD*(1)Rh 1 - C 7	0,79
int-II_a	LP (1) S 34 - BD*(1)Rh 1 - C 3	1,05
	LP (1) S 34 - BD*(1)Rh 1 - C 4	2,14
	LP (1) S 34 - BD*(1)Rh 1 - C 47	1,03
	LP (2) S 34 - BD*(1)Rh 1 - C 4	1,71

4.2. $\text{RP}(\text{MeO})_2$ Sübstitüye Alkin ile Benzil Azit Tepkimesi

RSO_2 ve RS sübstitüye alkinlerin tepkimelerinde minimum enerjili konfigürasyon 3. numaralı konfigürasyon olduğundan, $\text{RP}(\text{MeO})_2$ sübstitüye alkinlerin halkalaşma tepkimeleri için 3 numaralı konfigürasyonun iskelet yapısı sabit tutularak, sübstitüentleri bu tepkimeye uygun olarak modifiye edilmiş ve başlangıç yapısı bu noktadan itibaren **A_3_b** olarak adlandırılmıştır.

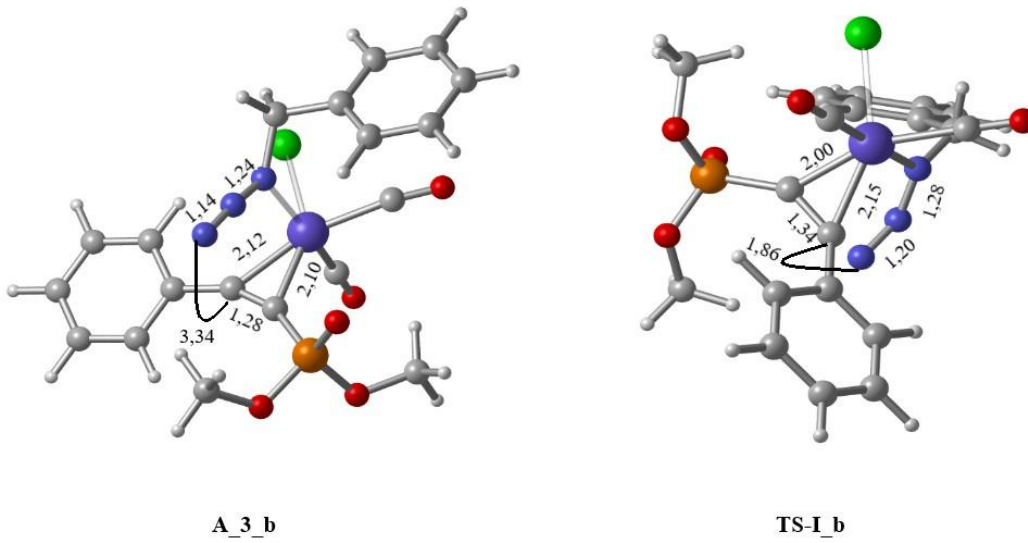




Şekil 4.29 : Kompleks **A_{3_b}**'den başlayan siklokatılmanın gibbs serbest enerji profillerinin iki boyutlu gösterimi (parantez içindeki değerler elektronik enerji değerleridir)

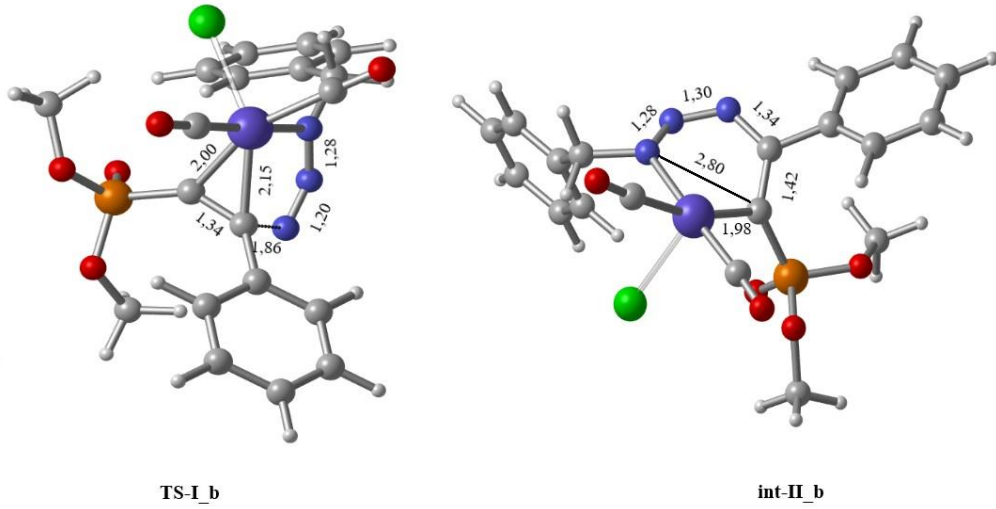
4.2.1. 1,5-disüstitüye 1,2,3-triazollerin Elde Edilmesi

A_3_b-TS-I_b geçişi esnasında N_X atomunun C_F atomuna saldırması sebebiyle bu iki atom arası bağ güçlenerek kısalır. Başlangıç kompleksinde C_F ve C_P olmak üzere her iki atom ile nerederse eşit uzaklıkta etkileşimde bulunan Rh atomu bu saldırıdan sonra C_P atomu ile etkileşimini güçlendirir. Bu değişim sonunda tıpkı RS ve SO_2 sistemlerinde olduğu gibi C_F ve C_P atomları arasındaki üçlü bağın da ikili bağa evrildiği görülmektedir (Şekil 4.27).



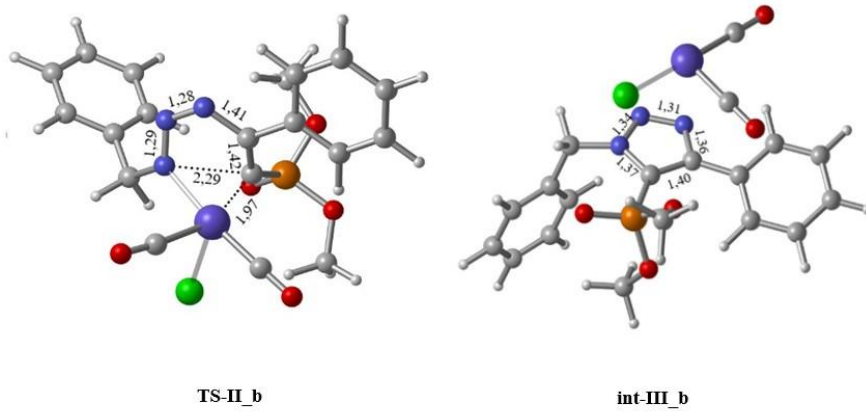
Şekil 4.30 : A_3_b-TS-I_b geçişi esnasında reaksiyona giren atomların bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.

IRC hesaplamalarıyla **int-II_b** yapısı elde edilirken N_X - C_F etkileşmesi gözlemlenmektedir. Bu etkileşim bu iki atom arası mesafenin 1,86 Å'dan 1,34 Å'a kışalmasına neden olmaktadır (Şekil 4.28).



Şekil 4.31 : TS-I_b -int-II_b geçişinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

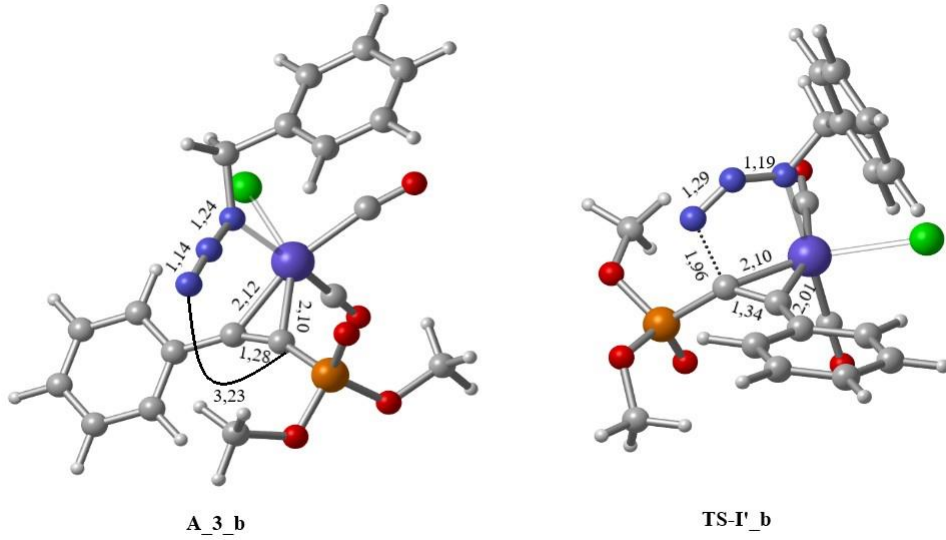
Reaksiyon sonucunda metalli altılı halka yapısındaki N_Z-C_P atomları etkileşimi sonucunda beşli halka oluşmaktadır. Bu etkileşim **int-II_b**, **TS-II_b** ve **int-III_b** yapıları arası geçişlerde sırası ile bağ uzunluklarının 2,80 Å, 2,29 Å ve 1,37 Å olarak kışalmasına neden olmuştur. Bu geçişler esnasında, **TS-II_b** yapısında $[Rh(CO)_2Cl]$ katalizörü sistemden uzaklaşırken, **int-III_b** yapısı oluşumundan sonra sistemi tamamen terk etmiştir. Beşli halka oluşumu dışarıya ısı veren bir tepkimedir ve bu ısı çıkışı reaksiyonun tekrar tekrar devam etmesini sağlamaktadır.



Şekil 4.32 : TS-II_b ve int-III_b yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

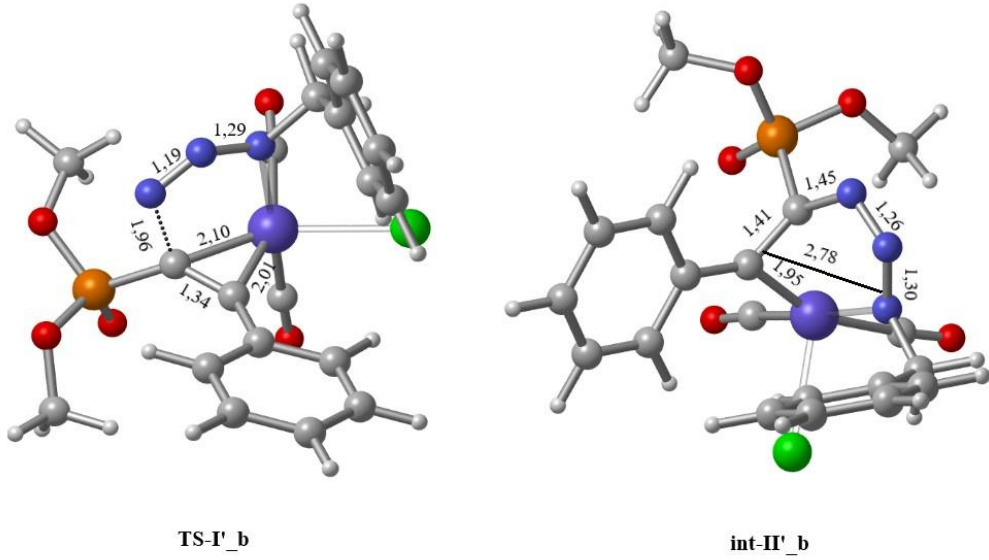
4.2.2. 1,4- disüstitüye 1,2,3-triazollerin elde edilmesi

A_3_b başlangıç kompleksinden geçiş yapısı elde edilirken N_X atomunun C_P atomuna saldırısı sonucunda bu atomlar arası mesafe kısalmıştır. Saldırı sebebiyle Rh-C_F bağı da güçlendiğinden C atomları arası mesafe artmıştır (Şekil 4.30).



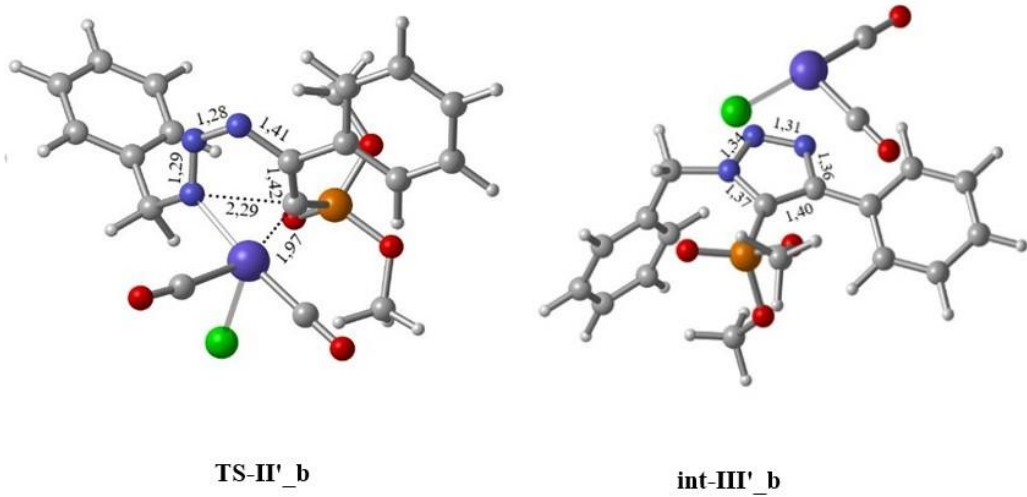
Şekil 4.33 : A_3_b-TS-I'_b geçişi esnasında reaksiyona giren atomların bağ uzunluğunun üç boyutlu gösterimi.

1,4 yolundaki geçiş yapısından IRC hesaplamaları ile altılı halka elde edilmiştir. Halkanın eldesi N_X atomunun C_P atomuna saldırmasıyla sağlanmaktadır. Bu nedenle bu iki atom arasındaki mesafe geçiş yapısından altılı halka oluşumu esnasında 1,45 Å'a kısalmaktadır (Şekil 4.31).



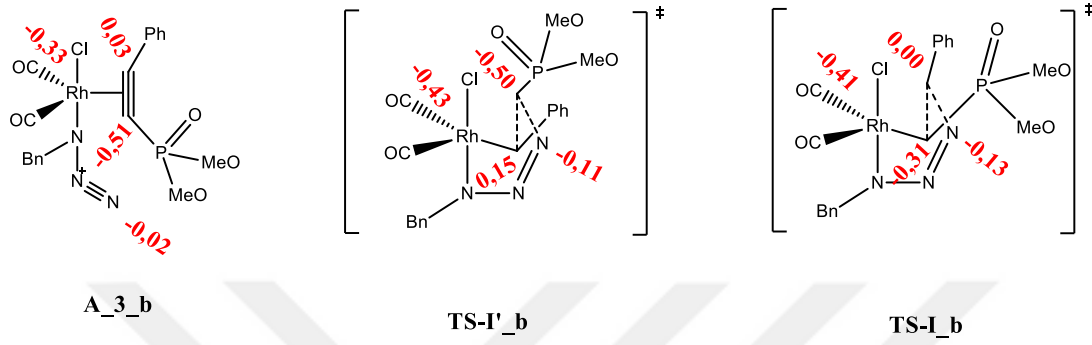
Şekil 4.34 : TS-I'_b -int-II'_b geçişinde reaksiyona giren merkezlerinin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

TS-I'_b geçiş yapısından IRC hesaplamalarıyla elde edilmiş altılı halka olan int-II'_b yapısı, TS-II'_b geçiş yapısından ileri yönde IRC hesaplamalarının yapılması sonucunda beşli halkaya evrilmiştir. Geçişler esnasında altılı halkadan beşli halkaya evrilmek için N_Z atomunun C_F atomu ile etkileştiği gözlemlenmiştir. Bu etkileşimlerde atomlar arası mesafe gitgide kısalmıştır. Aynı zamanda Rh katalizörü sisteden yavaş yavaş uzaklaşmış ve reaksiyon bitiminde beşli halkadan tamamen ayrılmıştır (Şekil 4.32). Bu yolun sonucunda da dışarı yüksek miktarda ısı yayılmıştır.



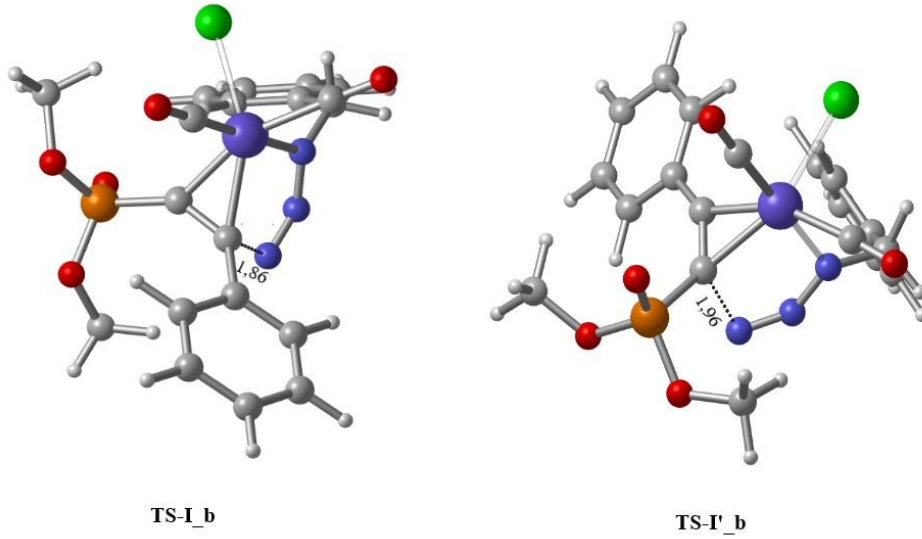
Şekil 4.35 : TS-II'_b ve int-III'_b yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin bağ uzunluklarının üç boyutlu gösterimi.

A_3_b yapısındaki atomların yükleri incelendiğinde neredeyse nötr olan N_X atomunun (-0,02), alkin bağının bir ucunda konumlanmış ve yine neredeyse nötr olan C_P atomuna (0,03) saldırmak yerine negatif yüklü olan C_F atomuna (-0,51) saldırıda bulunması enerjisel olarak daha tercih edilir bir yoldur (Şekil 4.33). Bu nedenle elektronik etkiler göz önünde bulundurulduğunda da 1,4- mekanizmasının tercihli olan yol olduğu söylenebilmektedir.



Şekil 4.36 : **A_3_b** yapısından **TS-I_b** ve **TS-I'_b** yapılarının eldesinde reaksiyona giren merkezlerin NBO yükleri.

1,4- yoluna ait reaksiyonda **TS-I'_b** yapısı için N_X atomu ile bağ yaptığı C_P atomu arasındaki mesafe 1,96 Å iken **TS-I_b**'de 1,86 Å'dur (Şekil 4.34). Bu nedenle, **TS-I'_b** yapısı, **TS-I_b**'ye göre daha fazla reaktana benzediğinden daha erken bir TS yapısında olduğu söylenebilir. Bu yapının oluştuğu 1,4- yoluna ait mekanizmanın bariyer enerjisinin daha düşük olduğu değerlendirilmiştir.



Şekil 4.37 : **TS-I_b** ve **TS-I'_b** yapılarında azit grupları ile bağ yaptıkları C atomları arasındaki mesafenin üç boyutta gösterimi.

A_3_b yapısında C_F ve bağılı olduğu fenil arasındaki bağ 1.43 Å'dur. Aynı teorik seviyeli hesapta alkin karbonu ile metil karbonu arasındaki bağ 1.49 Å'dur. Bu iki değer arasındaki fark temelde konjugasyon kaynaklıdır. Buna bağılı olarak, tıpkı SO₂ süstitüye alkinlerde olduğu gibi fosfor ligantlı sistemde de N_X atomunun C_F atomuna saldırısı konjugasyonu bozacağından bu saldırıya ait geçiş yapısının bariyer enerjisi daha yüksektir.

Fosfonat süstitüsyonu durumunda 1,5 bariyer enerjisi 38,63 kkal/mol iken 1,4 yoluna ait bariyer 28,96 kkal/mol'dür. Her ne kadar 1,4-yolu daha düşük enerjili bir TS yapısını tercih etse de 28,96 kkal/mol'lük bir bariyer katalizörlü bir tepkime için oldukça yüksektir. Bu tez kapsamında gerçekleştirilen hesaplamalarda deneysel olarak görülen 1,4-tercihi doğrulanmıştır. Ancak bariyerin bu denli yüksek değerlerde olması beklenen bir durum değildir ve ileri çalışmalar ile açıklanmalıdır.



5. SONUÇ

Bu tez kapsamında RSO_2 , RS ve $\text{RP}(\text{MeO})_2$ sübstitüye alkinlerin azit grupları ile gerçekleşen klik reaksiyonlarının mekanizması DFT hesaplamaları ile incelenmiştir. İncelenen bütün sistemlerde gerçekleştirilen hesaplamalarda deneysel regioseçicilik sağlanmıştır: RSO_2 ve $\text{RP}(\text{MeO})_2$ sübstitüye alkinler 1,4 yoluna ait reaksiyon mekanizmasını tercih ederken, RS sübstitüye alkinler 1,5 yolunu tercih etmektedir. Mekanizma hesaplamalarında deneysel olarak önerilen tepkime mekanizması literatürden edinilen bilgiler ve deneyleri gerçekleştiren bilim insanlarının önerileri göz önünde bulundurularak modellenmiştir. Hesaplamalarımızda tüm sistemlerde ilk geçiş konumunun seçiciliği belirleyen adım olduğu tespit edilmiştir. Bu tercihlere etki eden sterik ve elektronik etkiler araştırılmıştır. Bunlardan ilki alkine bağlı sübstitüyelerin yük dağılımını nasıl etkilediğidir. Bu sübstitüyelerin elektronik özelliklerine bağlı olarak alkin grubu üzerinde yer alan C atomlarının yüklerinin farklılaştığı ve azot-C saldırısı esnasında hangi atomun tercih edildiği/ya da edilmediği değişmektedir. Özellikle SO_2 sübstitüye sistemde elektronik etkilerin bu noktada belirleyici bir etki gösterdiği ortaya konmuştur. SO_2 sübstitüsyonu, grubun güçlü elektron çekici etkisinden dolayı alkin karbonlarının yükü üzerinde net bir etki yaratarak seçicilik üzerinde belirgin bir elektronik etki yaratmıştır.

Her üç sistemde de geçiş yapılarında ve ilgili azit-alkin-Rh komplekslerinde reaksiyona giren merkezler arası mesafeden yola çıkarak Hammond Postülatı dikkate alındığında, 1,4 ve 1,5-mekanizmaları arasındaki tercihler açıklanabilmektedir.

RSO_2 ve $\text{RP}(\text{MeO})_2$ sübstitüye alkinlerde seçiciliği belirleyen aşamadaki geçiş konumları arasındaki enerji farkı oldukça büyüktür. Ancak RS belirgin bir farklılık ortaya koymamaktadır. Bu nedenle; RS sübstitüye alkinlerin başlangıç yapılarından başlanarak, ilk geçiş konumunun oksidatif eklemesi ve akabinde araürünün oluşması esnasında gerçekleşen bağ ve açılı değişimleri incelenmiştir. Başlangıç geometrisine göre daha çok farklılaşan ara ürünü oluşturmayı gerektiren yolun daha yüksek bariyer ile gerçekleştiği görülmüştür. Ayrıca, RS sübstitüye alkinlerin mekanizma tercihi deneyciler tarafından şelasyon ile açıklandığından, şelasyon gözlemlenme ihtimali olan yapılar üzerinde (**int-II_a** ve **int-II'_a**) S atomunun eşleşmemiş elektronlarından, Rh atomunun karşıt bağ orbitallerine yapılan geçişler ve bu geçişlere ait enerjiler değerlendirilmiştir. Tez kapsamında yapılan hesaplamalar deneycilerin önerdiği gibi bir şelasyon kaynaklı kararlılığın olduğunu ancak bunun etkinliğinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Ancak, 1,4 ve 1,5 yollarında yapılar arasındaki enerji

farkları çok düşük olduğundan bu etkinlikteki şelasyon kaynaklı bir stabilizasyonun bile yapının enerjisi üzerinde etkili olduğu ve dolayısıyla da regioseçicilik üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Her ne kadar deneyle uyumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, $RP(MeO)_2$ süstitüye sistemdeki yüksek 1,4 bariyeri açıklanamamıştır. Ayrıca, ileriki çalışmalarda **A_3** başlangıç yapıları yerine, bu yapıların farklı konfigürasyonları ile de modellemeler yapılarak olası geçiş konumları ve bunların bariyerleri değerlendirilerek regioseçicilik yorumlanabilir.

Bu tez kapsamında yapılan hesaplamalar özellikle internal alkinlerde elektronik etkinin seçicilik üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Deney mekanizmalarının derinlemesine incelenmesi ve detaylarıyla anlaşılması istenilen ürün sentezi ve deney kurgusu açısından yüksek önem taşımaktadır. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar literatüre bu yönde katkı sunacaktır. Bu bağlamda, bu tezin devam çalışmalarında Rh katalizli sistemlerde elektronik etkilerin netleştirilmesi için elektron itme ve çekme özellikleri farklı olan süstitüyeler ile hesaplama yapılarak sonuçların daha genelleştirilmesi sağlanabilir.

6. REFERANSLAR

- [1] **Huisgen, R. (1963).** 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565-598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>.
- [2] **Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B. (2001).** Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2004-2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)
- [3] **Padwa, A. (Ed.). (1984).** *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*. Wiley
- [4] **Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002).** A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(14), 2596-2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4)
- [5] **Padwa, A. (1976).** Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 15(3), 123-136. <https://doi.org/10.1002/anie.197601231>
- [6] **Christl, M., & Huisgen, R. (1968).** Alte und neue cycloadditionen der nitriloxide. *Tetrahedron Letters*, 9(50), 5209-5213. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)89825-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)89825-1)
- [7] **Gothelf, K. V., & Jørgensen, K. A. (1998).** Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chemical Reviews*, 98(2), 863-910. <https://doi.org/10.1021/cr970324e>
- [8] **Meldal, M., & Tornøe, C. W. (2008).** Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews*, 108(8), 2952-3015. <https://doi.org/10.1021/cr0783479>.
- [9] **Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002).** Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057-3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>
- [10] **Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., & Fokin, V. V. (2005).** Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127(1), 210-216. <https://doi.org/10.1021/ja0471525>
- [11] **Hoyle, C. E., Lowe, A. B., & Bowman, C. N. (2010).** Thiol-click chemistry: A multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1355. <https://doi.org/10.1039/b901979k>

- [12] **Hein, J. E., & Fokin, V. V. (2010).** Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: New reactivity of copper(i) acetylides. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1302. <https://doi.org/10.1039/b904091a>
- [13] **Appukkuttan, P., Dehaen, W., Fokin, V. V., & Van Der Eycken, E. (2004).** A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction. *Organic Letters*, 6(23), 4223-4225. <https://doi.org/10.1021/ol048341v>
- [14] **Diez-Gonzalez, S. (2012).** ChemInform Abstract: The Use of Ligands in Copper-Catalyzed [3+2] Azide-Alkyne Cycloaddition: Clicker than Click Chemistry? *ChemInform*, 43(19), no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.201219247>
- [15] **Orgueira, H. A., Fokas, D., Isome, Y., Chan, P. C.-M., & Baldino, C. M. (2005).** Regioselective synthesis of [1,2,3]-triazoles catalyzed by Cu(I) generated in situ from Cu(0) nanosize activated powder and amine hydrochloride salts. *Tetrahedron Letters*, 46(16), 2911-2914. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.127>
- [16] **Bock, V. D., Hiemstra, H., & Van Maarseveen, J. H. (2006).** Cu^I-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006(1), 51-68. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500483>
- [17] **Straub, B. F. (2007).** M-Acetylide and μ -alkenylidene ligands in “click” triazole syntheses. *Chemical Communications*, 37, 3868. <https://doi.org/10.1039/b706926j>
- [18] **Cantillo, D., Ávalos, M., Babiano, R., Cintas, P., Jiménez, J. L., & Palacios, J. C. (2011).** Assessing the whole range of CuAAC mechanisms by DFT calculations—On the intermediacy of copper acetylides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9(8), 2952. <https://doi.org/10.1039/c0ob01001d>
- [19] **Rodionov, V. O., Fokin, V. V., & Finn, M. G. (2005).** Mechanism of the Ligand-Free Cu^I-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angewandte Chemie*, 117(15), 2250-2255. <https://doi.org/10.1002/ange.200461496>
- [20] **Boz, E., & Tüzün, N. Ş. (2013).** Reaction mechanism of ruthenium-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction: A DFT study. *Journal of Organometallic Chemistry*, 724, 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.11.011>
- [21] **Özen, C., & Tüzün, N. Ş. (2017).** Mechanism of CuAAC reaction: In acetic acid and aprotic conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 426, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2016.11.010>
- [22] **Özen, C., & Tüzün, N. Ş. (2012).** The mechanism of copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reaction: A quantum mechanical investigation. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 34, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2011.12.012>

- [23] **Özkılıç, Y., & Tüzün, N. Ş. (2016).** A DFT Study on the Binuclear CuAAC Reaction: Mechanism in Light of New Experiments. *Organometallics*, 35(16), 2589-2599. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00279>
- [24] **Boz, E., & Tüzün, N. Ş. (2016).** Ag-catalyzed azide alkyne cycloaddition: A DFT approach. *Dalton Transactions*, 45(13), 5752-5764. <https://doi.org/10.1039/C5DT04902D>
- [25] **Ikhlef, D., Wang, C., Kahlal, S., Maouche, B., Astruc, D., & Saillard, J.-Y. (2015).** Reaction mechanisms of transition-metal-catalyzed azide–alkyne cycloaddition “click” reactions: A DFT investigation. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1073, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.09.020>
- [26] **Qi, X., Zhang, H., Shao, A., Zhu, L., Xu, T., Gao, M., Liu, C., & Lan, Y. (2015).** Silver Migration Facilitates Isocyanide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition Reactions: Combined Experimental and Theoretical Study. *ACS Catalysis*, 5(11), 6640-6647. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02009>
- [27] **Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G., & Fokin, V. V. (2008).** Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 130(28), 8923-8930. <https://doi.org/10.1021/ja0749993>
- [28] **Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H. Y., Williams, I. D., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., & Jia, G. (2005).** Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society*, 127(46), 15998-15999. <https://doi.org/10.1021/ja054114s>
- [29] **Song, W., Zheng, N., Li, M., Dong, K., Li, J., Ullah, K., & Zheng, Y. (2018).** Regiodivergent Rhodium(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition (RhAAC) To Access Either Fully Substituted Sulfonyl-1,2,3-triazoles under Mild Conditions. *Organic Letters*, 20(21), 6705-6709. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02794>
- [30] **Mady, M. F., Awad, G. E. A., & Jørgensen, K. B. (2014).** Ultrasound-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazoles coupled diaryl sulfone moieties by the CuAAC reaction, and biological evaluation of them as antioxidant and antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 433-443. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.042>
- [31] **Kim, W. G., Kang, M. E., Lee, J. B., Jeon, M. H., Lee, S., Lee, J., Choi, B., Cal, P. M. S. D., Kang, S., Kee, J.-M., Bernardes, G. J. L., Rohde, J.-U., Choe, W., & Hong, S. Y. (2017).** Nickel-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition To Access 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Air and Water. *Journal of the American Chemical Society*, 139(35), 12121-12124. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06338>
- [32] **Liao, Y., Lu, Q., Chen, G., Yu, Y., Li, C., & Huang, X. (2017).** Rhodium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition of Internal Ynamides: Regioselective Assembly of 5-Amino-Triazoles under Mild Conditions. *ACS Catalysis*, 7(11), 7529-7534. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b02558>

- [33] Wang, C., Ikhlef, D., Kahlal, S., Saillard, J.-Y., & Astruc, D. (2016). Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends. *Coordination Chemistry Reviews*, 316, 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.02.010>
- [34] Ding, S., Jia, G., & Sun, J. (2014). Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. *Angewandte Chemie*, 126(7), 1908-1911. <https://doi.org/10.1002/ange.201309855>
- [35] Luo, Q., Jia, G., Sun, J., & Lin, Z. (2014). Theoretical Studies on the Regioselectivity of Iridium-Catalyzed 1,3-Dipolar Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(24), 11970-11980. <https://doi.org/10.1021/jo5018348>
- [36] Song, W., Zheng, N., Li, M., He, J., Li, J., Dong, K., Ullah, K., & Zheng, Y. (2019). Rhodium(I)-Catalyzed Regioselective Azide-internal Alkynyl Trifluoromethyl Sulfide Cycloaddition and Azide-internal Thioalkyne Cycloaddition under Mild Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 361(3), 469-475. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801216>
- [37] Song, W., Zheng, N., Li, M., Ullah, K., & Zheng, Y. (2018). Rhodium(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (RhAAC) of Internal Alkynylphosphonates with High Regioselectivities under Mild Conditions. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(13), 2429-2434. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800336>
- [38] Song, W., & Zheng, N. (2017). Iridium-Catalyzed Highly Regioselective Azide-Ynamide Cycloaddition to Access 5-Amido Fully Substituted 1,2,3-Triazoles under Mild, Air, Aqueous, and Bioorthogonal Conditions. *Organic Letters*, 19(22), 6200-6203. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03123>
- [39] Atkins, P., & Friedman, R. (t.y.). *Molecular Quantum Mechanics* (4. bs). Oxford University Press.
- [40] Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864-B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
- [41] Parr, R. G., & Yang, W. (1994). *Density-functional theory of atoms and molecules* (1. iss. as ... paperback). Oxford Univ. Press [u.a.].
- [42] Roothaan, C. C. J. (1951). New Developments in Molecular Orbital Theory. *Reviews of Modern Physics*, 23(2), 69-89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>
- [43] McWeeny, R., & Diercksen, G. (1968). Self-Consistent Perturbation Theory. II. Extension to Open Shells. *The Journal of Chemical Physics*, 49(11), 4852-4856. <https://doi.org/10.1063/1.1669970>
- [44] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [45] Jensen, F. (2007). *Introduction to computational chemistry* (2nd ed). John Wiley & Sons

- [46] **Gonzalez, C., & Schlegel, H. B. (1989).** An improved algorithm for reaction path following. *The Journal of Chemical Physics*, 90(4), 2154-2161. <https://doi.org/10.1063/1.456010>
- [47] **Gonzalez, Carlos., & Schlegel, H. Bernhard. (1990).** Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *The Journal of Physical Chemistry*, 94(14), 5523-5527. <https://doi.org/10.1021/j100377a021>
- [48] **Pulay, P. (1980).** Convergence acceleration of iterative sequences. The case of scf iteration. *Chemical Physics Letters*, 73(2), 393-398. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(80\)80396-4](https://doi.org/10.1016/0009-2614(80)80396-4)
- [49] **Császár, P., & Pulay, P. (1984).** Geometry optimization by direct inversion in the iterative subspace. *Journal of Molecular Structure*, 114, 31-34. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(84\)87198-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(84)87198-7)
- [50] **Farkas, Ö., & Bernhard Schlegel, H. (2003).** Geometry optimization methods for modeling large molecules. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 666-667, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2003.08.010>
- [51] **Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2006).** A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of Chemical Physics*, 125(19), 194101. <https://doi.org/10.1063/1.2370993>
- [52] **Foster, J. P., & Weinhold, F. (1980).** Natural hybrid orbitals. *Journal of the American Chemical Society*, 102(24), 7211-7218. <https://doi.org/10.1021/ja00544a007>
- [53] **M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fo. (2016).** *Gaussian, Inc., Wallingford CT* [Software].
- [54] **Lendvay, G. (2000).** On the correlation of bond order and bond length. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 501-502, 389-393. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(99\)00449-2](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(99)00449-2)



7. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Sude Ayık Erdem

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans :** 2020, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya

MESLEKİ DENEYİM:

- **Lisans :** 2021-2023, Beta Kimya Sanayi ve Ticaret A.Ş., AR-GE Uzman Yardımcısı