

1,3-İndandionun Farklı Çözücülerdeki Tautomer Oranlarının FT-IR ve Hesapsal Yöntemlerle Belirlenmesi

Sedat KARABULUT¹, Hilmi NAMLI

Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Çağış Kampüsü BALIKESİR

Özet

1,3-indandionun tautomer oranları farklı çözücüler (CH₃CN, C₆H₆, MeOH, THF, CCl₄, CHCl₃, DCM) içerisinde, FT-IR ve hesapsal yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla belirlenmiştir. Tüm çözücülerde keto tautomerin enol tautomerinden daha fazla olduğu tespit edilmiş olup, enol tautomerin en fazla DCM içerisinde (% 28) bulunduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,3-indandion, tautomerizasyon, DFT, enol.

Determination of Relative Tautomer Ratios of 1,3-Indandione in Different Solvents by FT-IR and Computational Methods

Abstract

The tautomeric ratios of 1,3-indandione were determined in different solvents (CH₃CN, C₆H₆, MeOH, THF, CCl₄, CHCl₃, DCM) by means of both experimental FT-IR and computational IR methods. It is found that the keto tautomer is more stable than enol tautomer in all solvents and DCM is the best solvent for the stabilization of enol tautomer (%28).

Keywords: 1,3-indandione, tautomerization, DFT, enol.

1. Giriş

Tautomerler kavramsal olarak bir hidrojenin ve bir π bağının yer değiştirmesiyle meydana gelen yapısal izomerlerdir. En az bir α hidrojeni bulunan aldehit ve ketonlar

¹ Sedat KARABULUT, sedatk@balikesir.edu.tr.

enol denilen yapısal izomerleriyle denge sistemi oluştururlar, bu tür sistemler tautomerizasyon olarak adlandırılır [1].

Tautomerleşme, izomerleşmenin özel bir çeşididir ve modern organik kimyada, biyokimyada, farmakolojide, moleküler biyolojide çok önemli bir rolü vardır. Tautomerleşme her ne kadar, tautomerlerin genellikle birbirlerine çok hızlı dönüşmelerinden dolayı, çalışılması zor bir konu olsa da, çalışma alanının çeşitliliği ve bu çalışmaların önemi araştırmacıları bu konuda çalışmaya motive etmiştir [2].

Hidrojen transferi gerçekleşen tautomerik dönüşümlerin sentetik ve mekanistik kimyada temel bir yeri vardır. Bu dönüşümler keto-enol, imin-enamin, oksim-nitrozo, hidrazo-azo ve fenol-keto izomerizasyonlarıdır. Bunlar arasında en yaygın olan keto-enol tautomerizasyonudur [3]. Birçok keto-enol tautomerizasyonunda keto formu enol formundan termodinamik olarak yaklaşık 10 kkal/mol daha karardır ve tautomerizasyon sabiti ($K_T = \frac{[enol]}{[keto]}$) 10^{-8} civarındadır [3,4]. Çok düşük derişim ve dolayısıyla çok kısa yaşam süresi olan enol izomerlerinin tespit edilmesi yakın zamanlardaki özel tekniklerin geliştirilmesinden önce mümkün olamamaktaydı [5]. Bunun yanında molekül içi hidrojen bağı sayesinde kararlı olan asetilaseton ve malonaldehit gibi bazı moleküllerin enol tautomerleri gözlenebilmişti. Enol tautomerin konsantrasyonu düşük de olsa yüksek de olsa önemi tartışılmazdır [4]. Kararsız ve yüksek enerjili olmaları nedeniyle, monofonksiyonel enollerin, karbonil bileşiklerinde elektrofilik süstitüsyon, oksi-Cope, Conia ve Carroll düzenlenmeleri, retro-Diels-Alder reaksiyonu gibi birçok organik reaksiyonda reaktif geçiş kompleksi oldukları tespit edilmiştir. Bu reaksiyonların büyük bir kısmında karbonil grubunun enolizasyonu hız belirleyen basamaktır [3].

Bir molekülün tautomer oranları, substitüent, sıcaklık ve çözücüye göre değişiklik gösterirler. Özellikle tautomer oranlarına çözücü etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur [6-13]. Çözücülerin polarite ve protik hidrojen özelliklerine bağı olarak keto-enol derişimlerinin önemli oranda değişiklik göstermesi, tautomerizasyon çalışmalarının çözücü etkisi üzerine yoğunlaşmasını da beraberinde getirmiştir [14, 15].

Tautomerik denge sistemlerinde hangi tautomerden ne kadar olduğunu tespit etmek önemli olduğu kadar da zordur. Genel olarak tautomer oranı çalışmaları kimyasal ve fiziksel yöntemler olarak ikiye ayrılabilir. Tautomer sistemleri hakkında kimyasal yöntemler ile bilgi sahibi olmak teorik olarak mümkün olsa da pratikte bu yöntemler çok da faydalı değildir ve fiziksel yöntemler daha doğru bilgiler verir. Kimyasal yöntemler genellikle tautomerlerden birisinin reaktivitesinden faydalanarak (burada tautomerik dönüşümün test reaksiyonundan çok daha yavaş olması gerekir) veya hareketli proton yerine hidrojen göçünü engellemek amaçlı, metil grubu takılarak uygulanır [16].

FT-IR, UV, NMR, X-Ray, GC-MS gibi spektral ve hesapsal yöntemler tautomer oranlarının belirlenmesinde sıkça kullanılmıştır. Tüm bu yöntemlerdeki asıl hedef tautomerik denge sistemini değiştirmeden oranları belirleyebilmektir [17]. Tautomerler çoğunlukla ayrı ayrı izole edilemediklerinden, enol derişimi düşük olduğundan ve dönüşüm çok hızlı olduğundan bu spektral yöntemlerde bazen yetersiz kalmaktadır. Tautomerik dönüşüm esnasında göçen hidrojenin elektronik ortamı farklı olduğundan $^1\text{H-NMR}$ de tautomer derişimleri tespit edilebilmektedir [17]. $^1\text{H-NMR}$ bunu mümkün kılan nadir yöntemlerden birisi olsa da önemli dezavantajları bulunmaktadır. Cihazın ve

kullanılan çözücülerin pahalı oluşu, çok hızlı tautomerik dönüşümlerin NMR cihazında bazen gözlenmemesi bu yöntemin dezavantajlarından [13]. ¹H-NMR ile başarılı bir ölçüm yapılsa bile tespit edilen sonuçların döteryumlu çözücü için olduğu ve hidrojen ile döteryumun yer değiştirmesiyle ortaya çıkabilecek olan muhtemel sapmaların göz ardı edildiği unutulmamalıdır.

Son yıllarda heterohalkalı bileşiklerdeki tautomerizasyonun, molekülün kimyasal ve biyolojik özelliklerine olan etkisine yoğun bir ilgi gözlenmektedir [1]. Genel olarak 1,3-indandion türevleri antikoagulant (pıhtılaşma önleyici) özelliğe sahiptir [18, 19]. Bu sınıfa giren bazı bileşiklerin sentezi ve farmakolojik özellikleri literatürde sıkça incelenmiştir [20-26]. Antikoagulant özelliğinin yanında oto-oksidasyon inhibitörü olması ve bazı polimerler için stabilizasyon ajanı olarak kullanılması da 1,3-indandion türevlerinin önemli özelliklerindedir [19]. Özellikle 2-asetil ve 2-açıl türevleri üzerinde birçok çalışma yapılan 1,3-indandionun tautomerik özellikleri de bilim insanları tarafından ilgi çekici bulunmuştur [14, 19, 27, 28]. 2-sübstitüe indandionun tautomerleri üzerine çalışmalar bulunsa da 1,3-indandionun enol formu hakkında pek fazla çalışma bulunmamaktadır. 1,3-indandionun farklı çözücüler içerisindeki FT-IR spektrumu [29] da dâhil olmak üzere birçok özelliği literatürde detaylı bir biçimde incelenmiş olsa da enol tautomeri ile ilgili olarak çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

1,3-indandion ve türevlerinin incelenmesinde FT-IR [29] ve hesapsal yöntemler [28] literatürde daha önce kullanılmıştır. Bu molekül üzerine yapılan başarılı FT-IR ve hesapsal çalışmaları, her iki yöntemde birlikte kullanıldığı yeni yöntemlerin ortaya çıkmasına öncülük etmiştir.

Tautomerlerin saf bir şekilde izole edilememesi nedeni ile tautomer oranlarını hesapsal yöntemlerle bulmak yaygın bir şekilde devam etmektedir. Hesapsal yöntemlerde gerçek ortamın tam olarak sağlanamaması nedeni ile hesapsal yöntemlerin deneysel olarak desteklenmesi sonuçların geçerliliği açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada gerçek çözücü ortamında alınan deneysel FT-IR ile hesapsal IR değerlerinin eşleştirilmesi yöntemi önerilmiş ve bu öneri 1,3-indandion molekülünün farklı çözücülerde deneysel ve hesapsal IR spektrumları denkleştirilerek keto-enol oranları sunulmuştur.

Geliştirilen yöntemde 1,3-indandionun farklı çözücüler içerisinde tautomer oranları FT-IR ve hesapsal yöntemlerden faydalanarak tespit edilmiştir.

2. Deneysel Çalışmalar

2.1. Kullanılan malzemeler

Çözelti ortamında FT-IR ölçümleri Perkin-Elmer Model BX 1600 cihazında yapılmıştır. Örnek hücresi olarak 0,015 mm genişliğindeki CaF₂ sıvı hücresi kullanılmıştır. 1,3-indandion literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir [30].

2.2. Yöntem

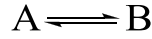
Lambert-Beer yasası (eşitlik 1) bir molekülün belirli bir frekansta yapacağı absorpsiyonun, ışık yolu (*l*), molekülün derişimi (*c*) ve molar absorpsiyon katsayısı (ϵ) değerleriyle orantılı olduğunu söyler [31].

$$A = \epsilon l c \quad (1)$$

FT-IR ölçümü yapılacak sistemde ortamda birden fazla molekül türü varsa deneysel olarak elde edilen absorptans değeri, ortamdaki bütün türlerin yaptığı absorptansın toplamı olacaktır [31]. Bu tür birden fazla molekülün bulunduğu sistemlerde Lambert-Beer eşitliği de ortamdaki bulunan maddelerin yaptığı absorptansların toplamını ifade edecek şekilde yazılır (eşitlik 2).

$$A = \sum \epsilon_i c_i l_i \quad (2)$$

Denge sistemleri her ne kadar aynı molekülün tautomerik dengesi olsa da hesapsal ve spektral açıdan farklı iki molekül olarak kabul edilebilir. Örnek olarak şekil 1 de verilen denge sistemi için herhangi bir frekanstaki toplam absorptans eşitlik 3 deki gibi ifade edilebilir.



Şekil 1: A ve B molekülleri arasındaki denge sistemi

$$A_T = A_A + A_B = (\epsilon_A \times c_A \times l) + (\epsilon_B \times c_B \times l) \quad (3)$$

Bu çalışmada geliştirilen yöntem, bileşenleri izole edilemeyen denge sistemlerinde, özellikle tautomer dengelerinde, sistemi oluşturan moleküllerin denge derişimlerini tespit etmeye yöneliktir. Bunun için öncelikle muhtemel izomerler ve bunların her birinin serbest Gibbs enerjileri teorik olarak hesaplanır ve çözücü ortamında alınmış infrared spektrumları kullanılarak denge sistemini oluşturan moleküller tespit edilir.

Sistemi oluşturan moleküller belirlendikten sonra denge sisteminin deneysel infrared spektrumunda keto ve enol tautomerlerinden kaynaklanan birer absorpsiyon bandı belirlenir. Burada her molekül için belirlenen frekansta diğer molekülün absorptansının olmamasına dikkat edilir. Hesaplanan teorik infrared spektrumlarından bunu belirlemek hiç de zor değildir. Daha sonra bu iki frekans için Lambert-Beer eşitliği yazılırsa eşitlik 3 de verilen toplam absorptans ifadesi eşitlik 4 ve eşitlik 5 şekline dönüşür.

$$A_A = A_A + 0 = (\epsilon_A \times c_A \times l) + 0 = \epsilon_A \times c_A \times l \quad (4)$$

$$A_B = 0 + A_B = 0 + (\epsilon_B \times c_B \times l) = \epsilon_B \times c_B \times l \quad (5)$$

Eşitlik 4 ve eşitlik 5 birbirine bölünürse daha basit olan eşitlik 6 ortaya çıkar. Her iki frekans değerindeki absorptans değerleri aynı hücre içerisinde yapılan aynı infrared ölçümüyle belirlendiğinden, matematiksel olarak sadeleştirilerek ortadan kaldırılan ışık yolu (l) değeri için yapılan bu işlem spektrofotometrik olarak da doğrudur. Bu sadeleştirme sonucunda eşitlik 6 ortaya çıkar.

$$A_A / A_B = (\epsilon_A \times c_A) / (\epsilon_B \times c_B) \quad (6)$$

Elde edilen bu son eşitlikte absorptans değerleri (A_A ve A_B) deneysel infrared ölçümüyle belirlenmiştir. A ve B maddelerinin göreceli konsantrasyonları (c_A ve c_B) ise tespit edilmesi hedeflenen değerlerdir. Dolayısıyla eğer molar absorpsiyon katsayıları (ϵ_A ve ϵ_B) bilirse göreceli konsantrasyonlar tespit edilebilir. Bu konsantrasyonların toplamı ($c_A + c_B$) bilinen bir değerdir, ortamda başka tür olmadığından bu moleküllerin

konsantrasyonlarının toplamı % 100 olarak kabul edilebilir. Spektrumun belirlenmesi amacıyla örnek hücresine konulan çözeltinin konsantrasyonu çözeltiyi hazırlayan tarafından bilinir. Bu değer çözelti içerisinde oluşan denge sistemindeki moleküllerin göreceli konsantrasyonları hakkında bilgi vermez fakat ortamdaki bütün türlerin toplam konsantrasyonunu bilmemizi sağlar.

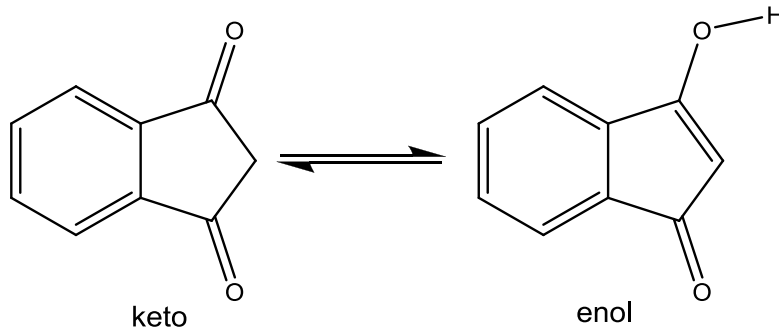
Moleküller ilgili çözücüler içerisinde yeterince iyi modellenerek infrared spektrumları Gaussian programıyla hesaplanırsa, aslında molar absorpsiyon katsayıları da (ϵ) hesaplanmış olur. Hesaplanan bu molar absorpsiyon katsayıları eşitlik 6 da yerlerine yazılırsa, deneysel absorbans değerleri de bilindiğinden c_A / c_B oranı tespit edilebilir.

2.3. Hesapsal detaylar

Optimizasyon işlemleri ve infrared spektrumlarını Gaussian 03 [32] programı yardımıyla yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) yöntemi ile 6-311++g(2d,2p) [33-37] temel kümesi seviyesinde çözücü ortamında hesaplanmıştır. Çözücü ortamı CPCM yöntemi ile modellenmiştir. Optimizasyon işleminden önce moleküllerin en kararlı konformasyonları Cache programıyla AM1 düzeyinde potansiyel enerji diyagramları hesaplanarak tespit edilmiştir. Moleküllerin üç boyutlu şekilde modellenme işlemleri Chem Draw 2008 programıyla gerçekleştirilmiştir.

3. Sonuçlar ve Tartışma

1,3-indandionun tautomerleri (Şekil 2) arasındaki serbest Gibbs Enerjisi farkları teorik olarak hesaplanarak tablo 1 de verilmiştir. Her çözücünde hesaplanan enerji farkı değeri kkal/mol cinsinden bulunmuş ve keto tautomerin teorik olarak daha düşük enerjiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

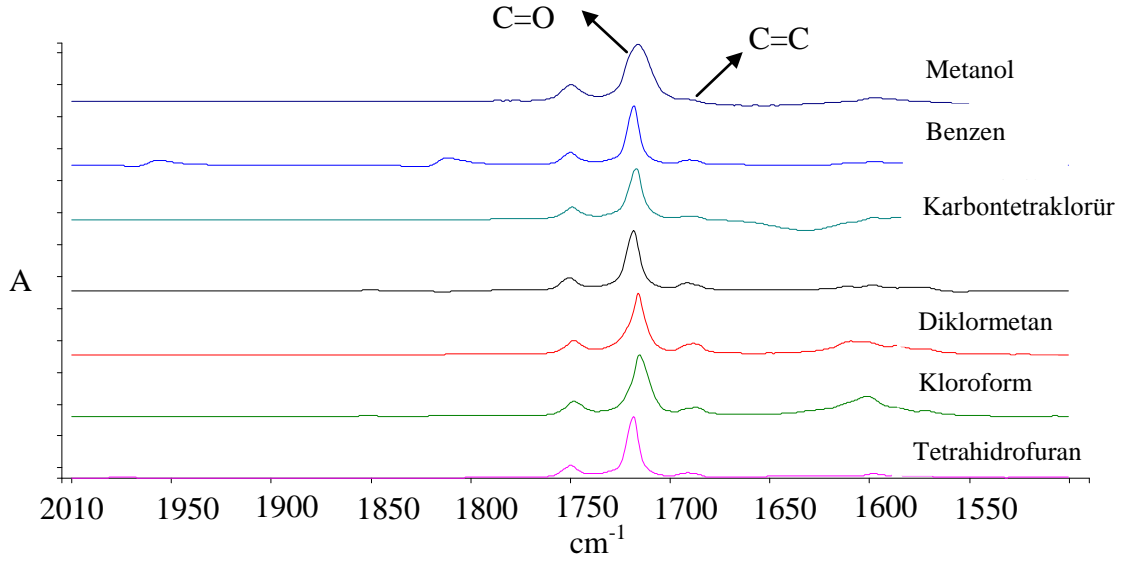


Şekil 2: 1,3-indandionun tautomerizasyonu

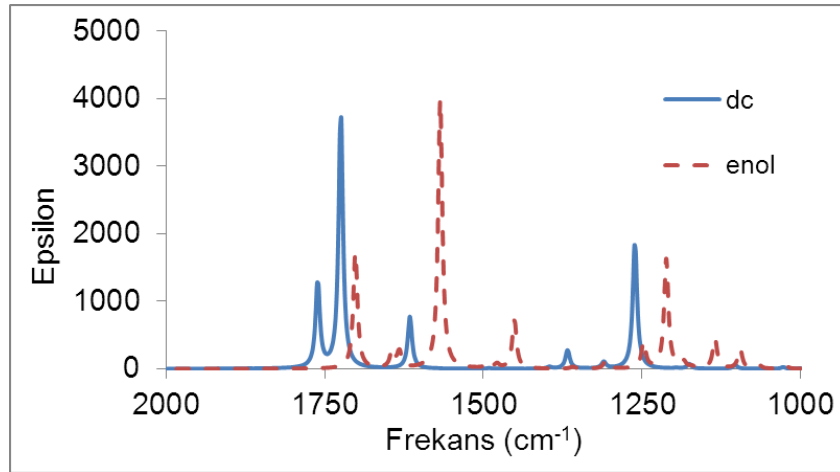
Tablo 1: 1,3-indandionun keto ve enol izomerlerinin teorik standart Gibbs Enerji farkı bağlı değerleri

Çözücüler	$\delta\Delta G$ değerleri (kkal/mol)	
	keto	enol
MeOH	0	6,27
CCl ₄	0	9,06
CH ₃ CN	0	6,24
DCM	0	6,91
CHCl ₃	0	7,58
THF	0	7,09
C ₆ H ₆	0	9,04

Her iki tautomerin enerji farklarının hesaplanması bu tautomerlerin hangisinin daha kararlı olduğu konusunda fikir verse de, miktarları konusunda daha net bilgilere ulaşmak için deneysel (Şekil 3) ve hesapsal (Şekil 4) infrared spektrumlarına da bakılmalıdır.



Şekil 3: 1,3-indandionun farklı çözücüler içerisindeki deneysel FT-IR spektrumları



Şekil 4: 1,3-indandionun keto ve enol tautomerlerinin asetonitrildeki hesapsal IR spektrumları.

1,3-indandionun enol tautomeri (Şekil 2) her ne kadar keto tautomerinden daha yüksek enerjili olarak hesaplanmış olsa da (Tablo 1) deneysel infrared spektrumunda enol tautomerine ait absorpsiyon bantları da tespit edilmektedir. Deneysel infrared spektrumunda 1710–1750 cm^{-1} aralığında gözlenen iki absorpsiyon bandının keto tautomerine ait simetrik ve asimetrik [17] karbonil gerilmelerine ait olduğu deneysel ve hesapsal spektrumlardan (şekil 3 ve 4) anlaşılmaktadır. 1600 ve 1680 cm^{-1} deki iki bandın ise enol tautomerinin C=C ve C=O gerilmelerinden kaynaklanan bantlar olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak her iki tautomerin ortamdaki varlığı deneysel infrared spektrumları tarafından desteklenmektedir.

Keto ve enol izomerlerine ait olan bantlar belirlendikten sonra bu frekanslardaki molar absorpsiyon katsayıları (epsilon) hesaplanarak Lambert-Beer eşitliği her iki tautomer için deneysel absorbans ve hesapsal epsilon değerleriyle çözülerek tautomer oranları

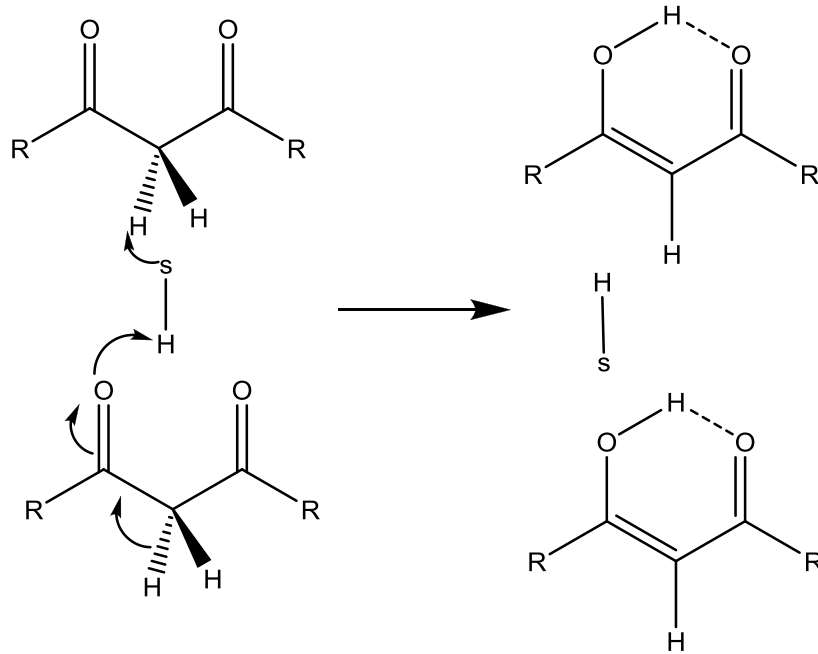
belirlenmiştir. Hesapsal epsülon, deneysel absorbands, frekans ve bulunan tautomer oranları Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2: 1,3-indandionun tautomer oranları: Deneysel frekanslar (ν_d), bunlara karşılık gelen teorik frekanslar (ν_t), deneysel absorbands değerleri (Ad), teorik epsilon değerleri (ϵ_t), keto tautomerinin göreceli konsantrasyonu (c_{keto}), enol tautomerinin göreceli konsantrasyonu (c_{enol})

	CH ₃ CN	C ₆ H ₆	MeOH	THF	CCl ₄	CHCl ₃	DCM
$\nu_{d_{keto}}$ (cm ⁻¹)	1718	1718	1716	1718	1718	1716	1716
$\nu_{d_{enol}}$ (cm ⁻¹)	1690	1690	1694	1692	1692	1688	1688
$\nu_{t_{keto}}$ (cm ⁻¹)	1724	1750	1724	1732	1750	1736	1730
$\nu_{t_{enol}}$ (cm ⁻¹)	1702	1734	1702	1712	1734	1718	1710
Ad_{keto}	0,12	0,13	0,09	0,14	0,13	0,10	0,16
Ad_{enol}	0,005	0,01	0,006	0,01	0,01	0,02	0,03
$\epsilon_{t_{keto}}$	3710	2556	3698	3478	2580	3259	3520
$\epsilon_{t_{enol}}$	1715	1368	1704	1670	1384	1599	1687
% c_{keto}	92	88	88	87	83	76	72
% c_{enol}	8	12	12	13	17	24	28

1,3-indandionun tespit edilen enol konsantrasyonlarına bakıldığında (tablo 2), en fazla DCM de (% 28), en az ise CH₃CN de (% 8) olduğu görülmektedir. Çözücü polaritesi birçok organik molekülün tautomer oranlarını etkilediği gibi 1,3-indandionun tautomer oranlarında da önemli bir rol almıştır. Fakat, 1-3 indandionun aromatik ve halkalı yapısı nedeni ile bu etki beklendiği kadar gözlenmemiştir. Örnek olarak en fazla en-ol konsantrasyonunun DCM’de gözlenme nedeni çok açık değildir. Apolar ve aprotik çözücülerin enol tautomeri daha kararlı kıldığı sonuçlara bakıldığında anlaşılmaktadır. Benzen ve metanol içerisindeki enol miktarları aynı bulunduğu (%12), 1,3-indandionun enolizasyonunda protik hidrojen etkisinin beklenildiği kadar yüksek olmadığı anlaşılmaktadır. Halkalı ve düzlemsel bir yapıda olan 1,3-indandionun enol tautomerindeki C-O bağlarının, halka içerisindeki σ bağı etrafında dönme imkânı olmadığından, aynı yönlü olması mümkün değildir. Bu nedenle, düz zincirli 1,3-dikarbonillerde sıkça görülen enolizasyona protik hidrojen etkisinin (Şekil 5) 1,3 indandionun metanoldeki enol konsantrasyonunda etkili olmadığı söylenebilir.

Çalışmada, halkalı bir 1,3-dikarbonil bileşiği olan indandion için, deneysel FT-IR ve hesapsal IR verilerinden yararlanılarak, bağıl keto-enol tautomer oranları hesaplanmıştır. Asetonitril içerisinde oda sıcaklığında neredeyse tamamen keto formunda (%92) bulunan 1,3-indandion, diklorometanda %72 oranına kadar gerilemiş ve %28 oranında enol tautomeri ortaya çıkmıştır. 1,3-indandionun enol tautomerinin etkilediği reaksiyonlar için DCM’in çözücü olarak kullanılması önerilebilir.



Şekil 5: Düz zincirli 1,3-dikarbonillerin tautomerizasyonuna protik hidrojen (s-H- protik çözücü gösterimi) etkisi.

Kaynaklar

- [1] Anandan, K., Kolandaivel, P., Kumaresan, R., “Ab initio and DFT studies on tautomerism of indazolein gaseous and aqueous phases”, **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, 686, 83–89, (2004).
- [2] Raczyn'ska, E. D., Kosin'ska, W., Os'miałowski, B. ve Gawinecki, R., “Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization”, **Chemical Reviews**, 105, 3561-3612, (2005).
- [3] Su, C., Lin, C., Wu, C. ve Lien, M., “Ab Initio Study on the Keto-Enol Tautomerism of the r-Substituted Acetaldehydes $\text{XH}_2\text{CCH}=\text{O}$ (X = H, BH_2 , CH_3 , NH_2 , OH, F, CN, NC, and Cl): Comparison with the Tautomerism in α -Substituted Acetaldimines and Acetyl Derivatives”, **Journal of Physical Chemistry A**, 103, 3289-3293, (1999).
- [4] Kwon, Y., “Keto–enol systems of some fluorinated cyclopentanones and cyclobutanones: density functional theory calculations”, **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, 488, 93–99, (1999).
- [5] Capon, B., Guo, B. Z., Kwok, F. C., Siddhanta, A. K., Zucco, C., “Generation of Simple Enols in Solution”, **Accounts of Chemical Researchs**, 21, 135, (1988).
- [6] Karelson, M.M., Katritzky, A.R., Szafran, M., Zener, M.C., “Quantitative predictions of tautomeric equilibria for 2-, 3-, and 4-substituted pyridines in both the gas phase and aqueous solution: combination of AM1 with reaction field theory”, **The Journal of Organic Chemistry**, 54, 6030, (1989).
- [7] Wong, M.W., Leung-Toung, R., Wentrap, C., “Tautomeric equilibrium and hydrogen shifts of tetrazole in the gas phase and in solution”, **Journal of The American Chemical Society**, 115, 2465, (1993).
- [8] Parchment, O.G., Green, D.V.S., Taylor, P.J., Hiller, I.H., “The prediction of tautomer equilibria in hydrated 3-hydroxypyrazole: a challenge to theory”, **Journal of The American Chemical Society** 115, 2352, (1993).

- [9] Cieplak, P., Bash, P., Singh, U.C., Kollman, P.A., “A theoretical study of tautomerism in the gas phase and aqueous solution: a combined use of state-of-the-art ab initio quantum mechanics and free energy-perturbation methods”, **Journal of The American Chemical Society**, 109, 6283, (1987).
- [10] Cao, M., Teppen, B.J., Miller, D.M., Pranata, J., Schafer, L., “Tautomeric Equilibria of 3-Hydroxypyrazole in the Gas Phase and in Solution: A Theoretical Study Combining ab Initio Quantum Mechanics and Monte Carlo Simulation Methods”, **The Journal of Physical Chemistry**, 98, 11353, (1994).
- [11] Cramer, C.J., Truhlar, D.G., “Correlation and solvation effects on heterocyclic equilibria in aqueous solution”, **Journal of The American Chemical Society** 115, 8810, (1993).
- [12] Orozco, M., Luque, F.J., “Self-consistent reaction field computation of the reactive characteristics of DNA bases in water”, **Biopolymers** 33, 1851, (1993).
- [13] Kwiatkowski, J.S., Bartlett, R.J., Person, W.B., “Contributions from electron correlation to the relative stabilities of the tautomers of nucleic acid bases”, **Journal of The American Chemical Society** 110, 2353, (1988).
- [14] Pipkin, J. D. and Stella, V. J., **Journal of The American Chemical Society**, 104, 24, 6672, (1982).
- [15] Sander, G. M. and Peter, B., “Solvent effects on keto-enol equilibria: tests of quantitative models”, **The Journal of Organic Chemistry**, 50, 8, 1216, (1985).
- [16] Ktritzky, A. R., **Advances in Heterocyclic Chemistry** Volume 1, Academic Press New York, (1963).
- [17] Burdett, J. L., Rogers, M. T., “Keto-Enol Tautomerism in β -Dicarbonyls Studied by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.1 I. Proton Chemical Shifts and Equilibrium Constants of Pure Compounds”, **Journal of The American Chemical Society** 86, 2105, (1964)
- [18] Riahi, S., Moghaddam, A. B., Norouzi, M. R. G. P., Latifi, M., “RETRACTED: Calculation of electrode potentials of 5-(1,3-dioxo-2-phenyl-indan-2-yl)-2,3-dihydroxy-benzoic acid, molecular structure and vibrational spectra: A combined experimental and computational study”, **Journal of Molecular Structure: Theochem** 807, 137–145, (2007).
- [19] Enchev, V., Abrahams, I., Angelova, S., Ivanova, G., “Fast intramolecular proton transfer in 2-(hydroxyaminomethylidene)-indan-1,3-dione”, **Journal of Molecular Structure: Theochem** 719, 169–175, (2005).
- [20] Link, K.P., “The Discovery of Dicumarol and Its Sequels”, **Circulation** 19, 97, (1959).
- [21] Field, J.B., Goldfarb, M.S., Ware, A.G., Griffith, G.C., “Dipaxin-2-Diphenylacetyl-1,3-Indandione; Clinical Evaluation of a New Anticoagulant”, **Circulation** 11, 576, (1955).
- [22] Dolmella, A., Gatto, S., Girardi, E., Bandoli, G., “X-ray structures of the anticoagulants coumatetralyl and chlorophacinone. Theoretical calculations and SAR investigations on thirteen anticoagulant rodenticides”, **Journal of Molecular Structure** 513, 177, (1999).
- [23] Martin, G.R., Kirkpatrick, W.E., King, D.R., Robertson, I.D., Hood, P.J., Sutherland, J.R., “Assessment of the Potential Toxicity of an Anticoagulant, Pindone (2-Pivalyl-1,3-Indandione), to Some Australian Birds”, **Wildlife Research**, 21, 85, (1994).
- [24] Shapiro, S.L., Geiger, K., Freedman, L., “Indandione Anticoagulants”, **The Journal of Organic Chemistry**, 25, 1860, (1960).

- [25] Beauregard, J.R., Tusing, T.W., Hanzal, R.F., “Anticoagulant Rodenticide, Toxicity and Antidotal Studies on 2-Pivalyl-1,3-indandione (Pival), an Anticoagulant Rodenticide”, **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, 3, 124, (1955).
- [26] Moghaddam, A. B., Ganjali, M.R., Norouzi, P., Latifi, M., “A Green Method for the Electroorganic Synthesis of New 1,3-Indandione Derivatives”, **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, 54, 1391, (2006).
- [27] Enchev V., Ivanova G., Pavlovic G., Rogojerova M., Ahmedova A., Mitewa M., “Reaction of 2-acetyl-indane-1,3-dione with aniline - Schiff base or enamine?”, **Journal of Molecular Structure**, 654, 11-20, (2003).
- [28] Angelova, S., Enchev, V., Kostova, K., Rogojerov, M. and Ivanova, G., “Theoretical and Spectroscopic Study of 2-Substituted Indan-1,3-diones: A Coherent Picture of the Tautomeric Equilibrium”, **The Journal of Physical Chemistry A**, 111, 9901-9913, (2007).
- [29] Tekin N., Namli H., Turhan O., “Solvents effect on infrared spectra of 1,3-indanedione in organic solvents”, **Vibrational Spectroscopy** 39, 214–219, (2005).
- [30] Turhan, O., “Bazı Organik Reaksiyonların ve Metal Ligant Etkileşmelerinin FT-IR ile Eşzamanlı İncelenmesi”, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, (2006).
- [31] Rao, C. N. R., **Chemical Applications of Infrared Spectroscopy**, Academic Press New York and London, (1963).
- [32] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery, J.A. Jr., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, “**Gaussian 03**”, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, (2004).
- [33] Hehre, W.J., Radom, L., Schleyer, P.v.R., Pople, J.A., “**Ab Initio Molecular Theory**”, Wiley, New York, (1986).
- [34] Jensen, F., “**Introduction to Computational Chemistry**”, John Wiley & Sons, London, (1999).
- [35] Parr, R.G., Yang, W., “**Density Functional Theory of Atoms and Molecules**”, Oxford University Press, New York, (1989).
- [36] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G., “Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density”, **Physical Review B**, 37, 785, (1988).
- [37] Becke, A.D., “Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior”, **Physical Review A**, 38, 3098, (1988).