

BAZI İNDOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE
KİMYASAL ÇALIŞMALAR

Alaattin Güven

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof.Dr. Cemil Öğretir

Eylül-1987

Alaattin Güven' in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı
" Bazı İndol Türevleri Üzerinde Kimyasal Çalışmalar " başlıklı
bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri
uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

17.11.1987

Başkan: Prof. Dr. Cemil Ağretin

Üye: Doç. Dr. Sevim Bilgin

Üye: Yrd. Doç. Dr. Özgen Bereket.

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu' nun ..24.11.1987.....
gün ve ...161/6.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Rüstem Kaya

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
SUMMARY	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1 Oksindol Ve Oksindol Türevlerinin Sentezi.	2
1.2 Oksindollerde Tautomerizm	5
1.3 Oksindol Tuzları	6
1.4 Oksindollerin Açıl Ve Aril Türevleri	7
1.5 Oksindollerin Nitrolanması	9
1.6 Maddelerin Proton Alma Ve Verme Davranışları	10
1.6.1 Asitlik ve bazlık	10
1.6.2 Asitlik dengesi	11
1.6.3 Asitlik fonksiyonları	13
1.7 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	15
1.7.1 Ultraviyole görünür bölge spektrofotometrik yöntem	15
1.7.2 Potansiyometrik titrasyon yöntemi ..	19
1.7.3 Raman ve nükleer manyetik rezonans spektroskopi yöntemi	19
1.7.4 Çözünürlük ölçülmesi	19
1.8 Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları ...	19

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

2. DENEMELER	21
2.1 Kullanılan Maddeler Ve Cihazlar	21
2.2 Sentezler	22
2.3 Oksindol Ve Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Saptanması	38
3. SONUÇ VE TARTIŞMA	53
3.1 Sentezler	53
3.2 Asitlik Sabitleri	53
3.3 Ta tomerizm	55
3.4 Nitrolama	55
KAYNAKLAR DİZİNİ	56

ÖZET

Bu çalışmada oksindol ve N-feniloksindol moleküllerinin yapı ve elektrofilik substisyon davranışlarının incelenmesi hedeflenmiştir.

Bunları gerçekleştirmek için önce maddeler sentezlenmiş ve asitlik sabitleri (pK_a) ölçülmüştür.

Sonuçlar, oksindolün H-bağı yapma olasılığını ve bu maddenin N-feniloksindol'den daha kuvvetli asit olduğunu göstermektedir. Her iki molekülün asidik ortamda okzo şeklinde olduğu ve oksindol'ün bazik ortamda C-3 konumundaki protonu verdiği gözlenmiştir.

SUMMARY

In this work, the structure and electrophilic substitution behaviour study of oxindole and N-phenyloxindole molecules were aimed.

To achieve these, first the synthesis of these compounds were made and their acidity constants (pK_a) were determined.

The results indicated that the oxindole was stronger acid than N-phenyloxindole molecule and H-bonding in oxindole was possible. Both molecules seemed to be in oxo form in acidic media. It was also observed that oxindole donated proton in C-3 position in basic media.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam sırasında yakın desteğini gördüğüm
danışman hocam Sayın Prof.Dr. Cemil Öğretir' e,

Tez aşamasında her türlü desteğini sağlayan Sayın Öğrt.Grv.
Nevin Kanişkan' a,

Çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Fen-Edebiyat
Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine Teşekkürlerimi sunarım.

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1	α -Kloro-N-Fenilasetanilid'in I.R. spektrumu . 24
2.2	α -Kloro-N-Fenilasetanilid'in U.V. spektrumu . 25
2.3	α -Kloroasetanilid'in I.R. spektrumu 26
2.4	α -Kloroasetanilid'in U.V. spektrumu 27
2.5	N-Feniloksindol'ün I.R. spektrumu 30
2.6	N-Feniloksindol'ün U.V. spektrumu 31
2.7	N-Feniloksindol'ün N.M.R. spektrumu 32
2.8	Oksindol'ün I.R. spektrumu 33
2.9	Oksindol'ün U.V. spektrumu 34
2.10	Oksindol'ün N.M.R. spektrumu 35
2.11	α -Kloro-N-Fenilasetanilid'in halka kapanması- nın U.V. spektrumu 36
2.12	α -Kloroasetanilid'in halka kapanmasının U.V. spektrumu 37
2.13	Oksindol'ün proton alma sabitinin saptanması 40
2.14	Oksindol'ün proton alma sabitinin saptanması 42
2.15	Oksindol'ün proton alma sabitinin saptanması 43
2.16	N-Feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması 44
2.17	N-Feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması 46
2.18	N-Feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması 47

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.19	Oksindol'ün proton verme sabitinin saptanması	48
2.20	Oksindol'ün proton verme sabitinin saptanması	50
2.21	Oksindol'ün proton verme sabitinin saptanması	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

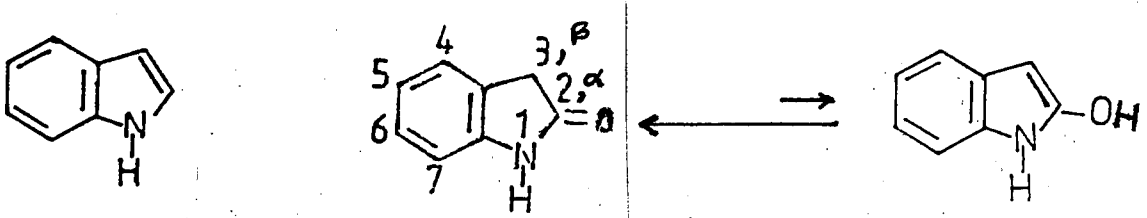
<u>Çizelge</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Oksindol'ün proton alma sabitinin saptanması	41
2.2	N-Feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması	45
2.3	Oksindol'ün proton verme sabitinin saptanması	49
2.4	Oksindol'ün proton-alma, proton-verme ve N-Feniloksindol'ün proton-alma sabitleri ve U.V. sonuçları	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
s	Singlet
L	Eğim, multiplet
cm^{-1}	Frekans
nm	Nanometre
a	Aktiflik
pK_a	Termodinamik asitlik sabiti
γ	Aktiflik katsayısı
H_x	Asitlik fonksiyonu
A_I veya A_{ka}	İyonize türün soğurması
A_m veya A_{sb}	Moleküler türün soğurması
ϵ_I veya ϵ_{ka}	İyonize türün molar soğ. katsayısı
ϵ_m veya ϵ_{sb}	Moleküler " " " "
l	Ölçümün yapıldığı kuvvetin kalınlığı
λ	Dağa boyu
δ	N.M.R. kimyasal kayma değeri
U.V.	Ultraviyole
I.R.	Infrared
N.M.R.	Nükleer manyetik rezonans

1.6.2.1.6

Oksindol, α -konumunda hidroksil grubu içeren bir indol türevidir. Benzen karbonu üzerinde hidroksil grubu içeren indoller tamamen fenoller gibi davranmalarına karşı oksindoller de durum çok farklıdır.



İndol

Oksindol

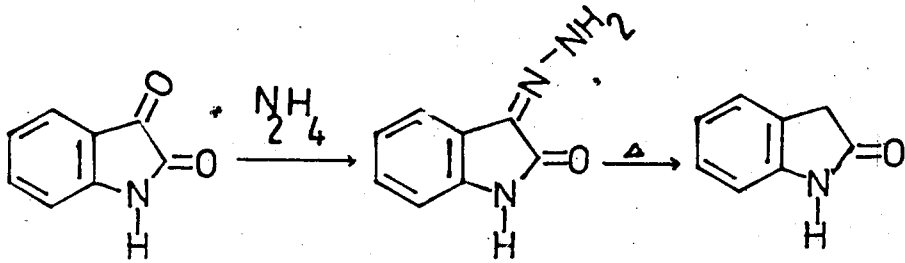
Bir indol türevi olan tryptophan temel amino asitlerden biridir. Ve birçok proteinin yapısında bulunur. Yine bir indol türevi olan serotonin güçlü bir vasoconstrictordür. Tryptophan'dan elde edilen β -indolyasetik asit bitki büyümesini düzenleyen bir hormondur.

Oksindol ilk dera Baeyer tarafından elde edilmiştir. Baeyer başlangıçta dioksindol, $C_8H_7NO_2$ yi ve bunun indirgenmesiyle oksindolü, C_8H_7NO u elde etmiştir. Oksindolün sentezi çok eskilere gitmesine rağmen bu maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında çok fazla bilgiye sahip değiliz.

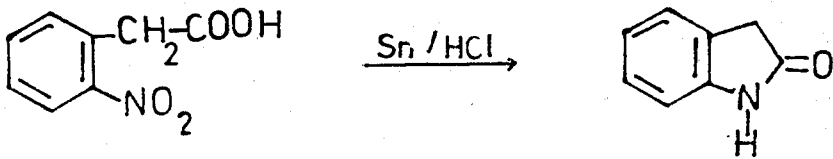
1.1 Oksindol Ve Oksindol Türevlerinin Sentezi

Baeyer ve Knop (1866), isatini sodyum amalgam ile alkali ortamda indirgiyerek 3-hidroksioksindoli elde etmişlerdir. Bu maddenin kalay ve mineral asitler ile veya asidik ortamda sodyum amalgam ile indirgenmesi oksindolü vermiştir.

Curtius ve Thun (1890), isatini hidrazin ile muamele ederek oksindolü sentezlemişlerdir.

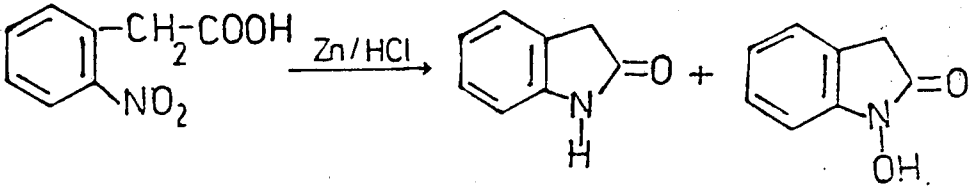


Isatinin indirgenmesi dışında, oksindolün ilk sentezi Baeyer tarafından 2-nitrofenilasetikasitin (1) kalay ve hidroklorik asit ile indirgenmesi ile yapılmıştır.

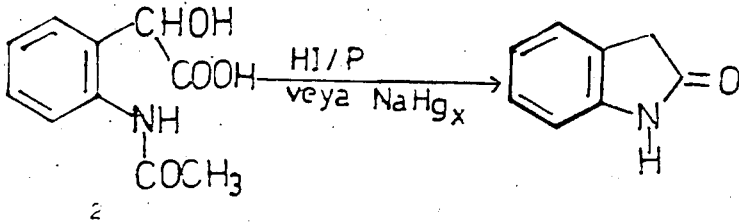


1

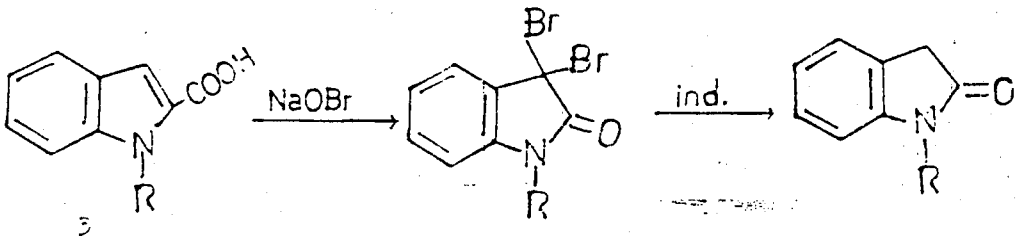
2-Nitrofenilasetik asitin çinko ve hidroklorik asit ile indirgenmesi oksindolü ve 1,2 dioksindolü (1-hidroksioksindol) verir (Reissert, 1908).



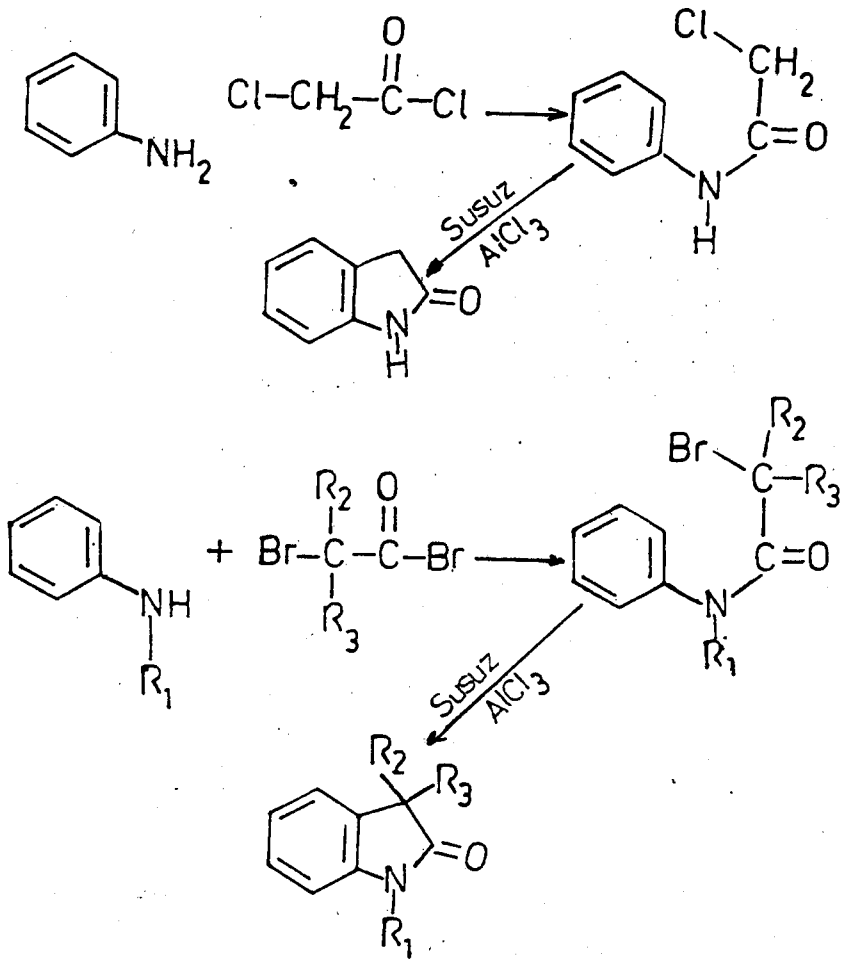
Oksindol 2-asetaminomandelik asitin (2) hidroiyodür asiti ve fosfor (veya sodyum amalgam) ile muamelesinden elde edilmiştir (Suida, 1878).



N-Alkilindoller ve B-substitüe indol- α -karboksilik asitler (3) uygun oksindollere dönüştürülmüşlerdir. N-alkil indol- α -karboksilik asit veya N-alkil-indol sodyum hipobromit ile muamelesi 1-alkil-3,3-dibromooksindolü vebu maddeninde indirgenmesi 1-alkiloksindolü verir (Colman, 1888 ; Michaelis, 1897).



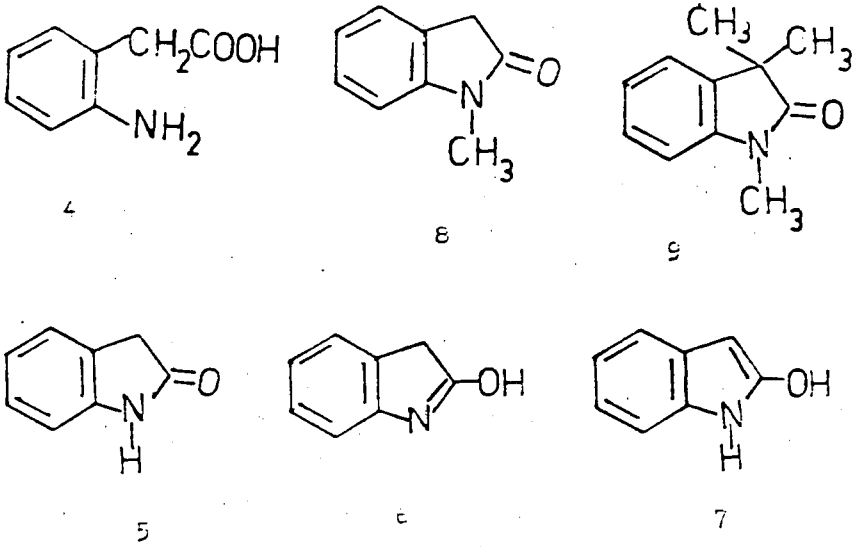
Stolle (1914), oksindol ve N-substitue oksindollerin genel sentez yöntemlerinden birini bulmuştur. Bu yöntemde α -halogenlenmiş asit klorür veya bromür bir aromatik amin ile reaksiyona sokulur. Elde edilen ürün susuz alüminyum klorürle halka kapanması yoluyla uygun oksindolü verir.



Stolle sentezlerini birçok araştırmacı kullanmış ve halende yaygın şekilde kullanılmaktadır. Elde ettiğimiz maddeler bu yöntemle göre sentezlenmiştir.

1.2 Oksindollerde Tautomerizm

Oksindol o-aminofenilasetik asitin (4) laktamı (5) olarak görülebilir. Bununla beraber, laktim (6) ve enol (7) şekillerinin varlığı düşünülebilir.



Ramart-Lucas ve Biquard (1935), oksindol'ün spektrumunun N-metiloksindol (6) ve 1,3,3-trimetiloksindol'ün (9) spektrumuna çok benzerlikler gösterdiğini bulmuşlardır; 9 numaralı bileşik sadece laktam formunda olabileceğinden, Ramart-Lucas ve Biquard oksindol için en doğru yapının 5 numaralı bileşik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonra yapılar infrared absorpsiyon spektrumu çalışmaları bu durumu desteklemektedir (Acheson, 1979).

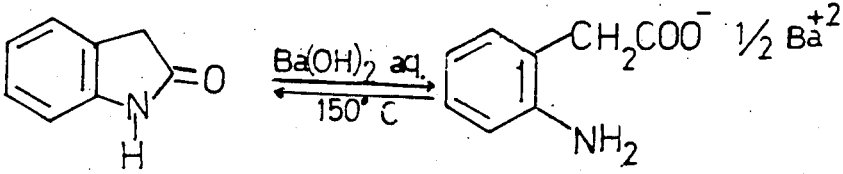
Oksindol ve N-feniloksindol'ün proton alma sabitlerinin bulunmasıyla bunların tautomerik dengeleri hakkında bir fikir edinilebilir. Bildiğimiz gibi asottan protonlanma yapan maddelerin proton alma sabitlerinin bulunmasındaki eğilim olması gerekir. Elde edilecek eğilime göre oksindol ve N-feniloksindol'ün enol formununu yoksa okso (=O) formununu tercih ettiğini görebileceğiz.

1.3 Oksindol Tuzları

Oksindolin sudaki çözeltisi soğuk amonyaklı gümüş nitrat çözeltisi ile beyaz C_8H_6ONAg tuzunu oluşturur.

Oksindolin sodyum tuzu oksindol ve sodyum amalgamdan sıcak benzen içinde elde edilir. Bu tuz aynı zamanda oksindolin sodyum etoksit ile muamelesinde de elde edilir.

Oksindolü baryum hidroksit çözeltisi ile $150^{\circ}C$ de ısıtma 2-aminofenilasetik asitin baryum tuzunu (10) verir Manschalk (1912).



10

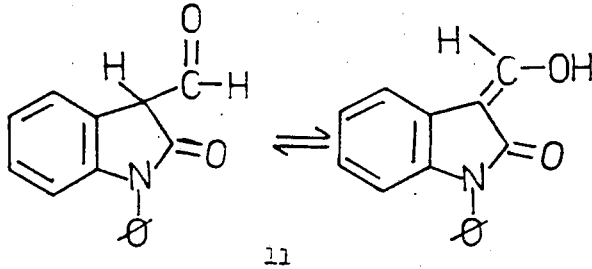
Oksindoller klorür asiti ile suda kolay çözülebilen klorür tuzu meydana getirirler.

1.4 Oksindollerin Açıl Ve Aril Türevleri

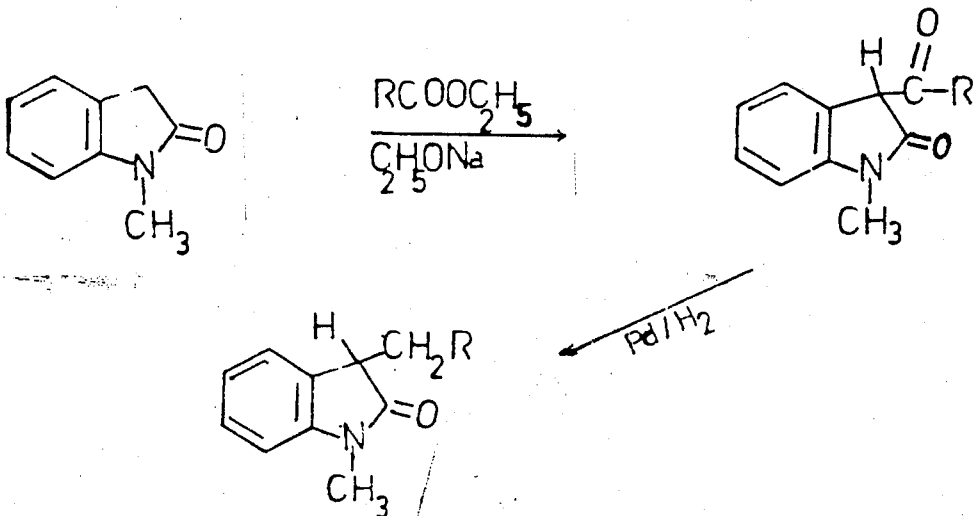
Suida (1879), oksindol üzerine asetik anhidrit ilave ederek 1-asetiloksindolü elde etmiştir. 3-metil ve diğer oksindol türevleri benzer şekilde 1-asetil türevlerini verir.

Benzoil klorür ile oksindolün sodyum tuzunun 1:1 mol oranlarında muamelesi 1-benzoiloksindolü, benzoil klorürün aşırısı olması durumunda 1,3,3-tribenzoiloksindolü meydana getirir (Heller, 1916).

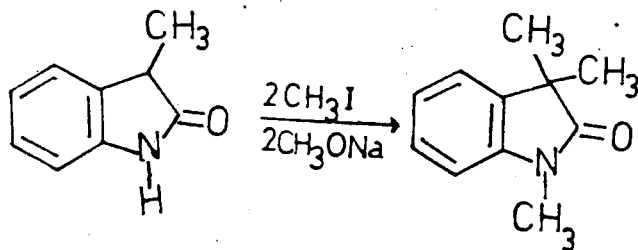
1932 de Stolle, Hecht, Becker 1-feniloksindol ile etil formatın muamelesinden 3-formil-1-feniloksindolü (11) hazırlamışlardır. Tautomerik dengeye de aşağıdaki gibi göstermişlerdir.



Julian (1934), nem 3-formiloksindollerin, hemde 3-açiloksindollerin genel hazırlanması için kullanılan bir yöntem geliştirmiştir.

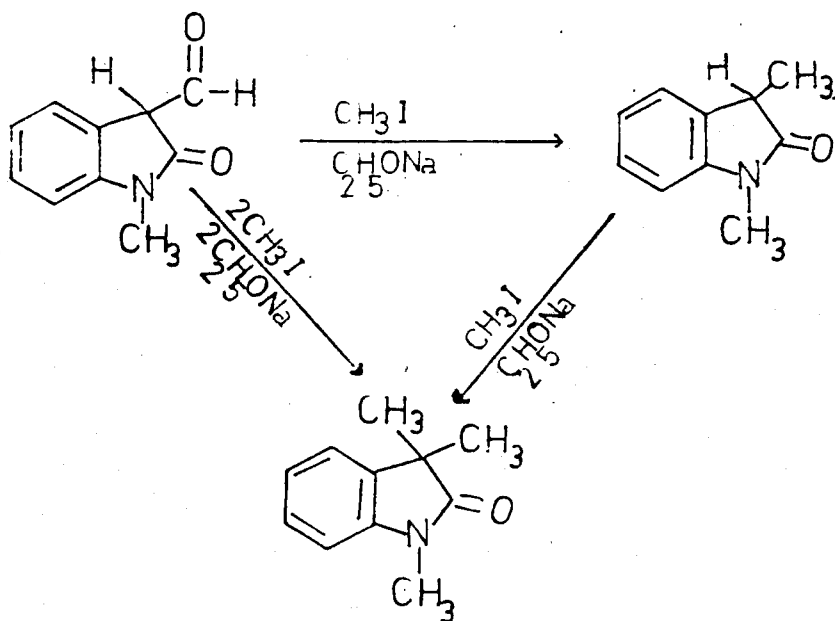


Brunner (1897), 3-metiloksindolün alkilasyonu için metil iyodür kullanmış ve N-alkiloksindolü elde etmiştir.



9

Julian, 1-metil-3-formiloksindolün metil iyodür ve sodyum etoksit ile metillenmesinden 9 nolu maddeyi elde etmiştir.

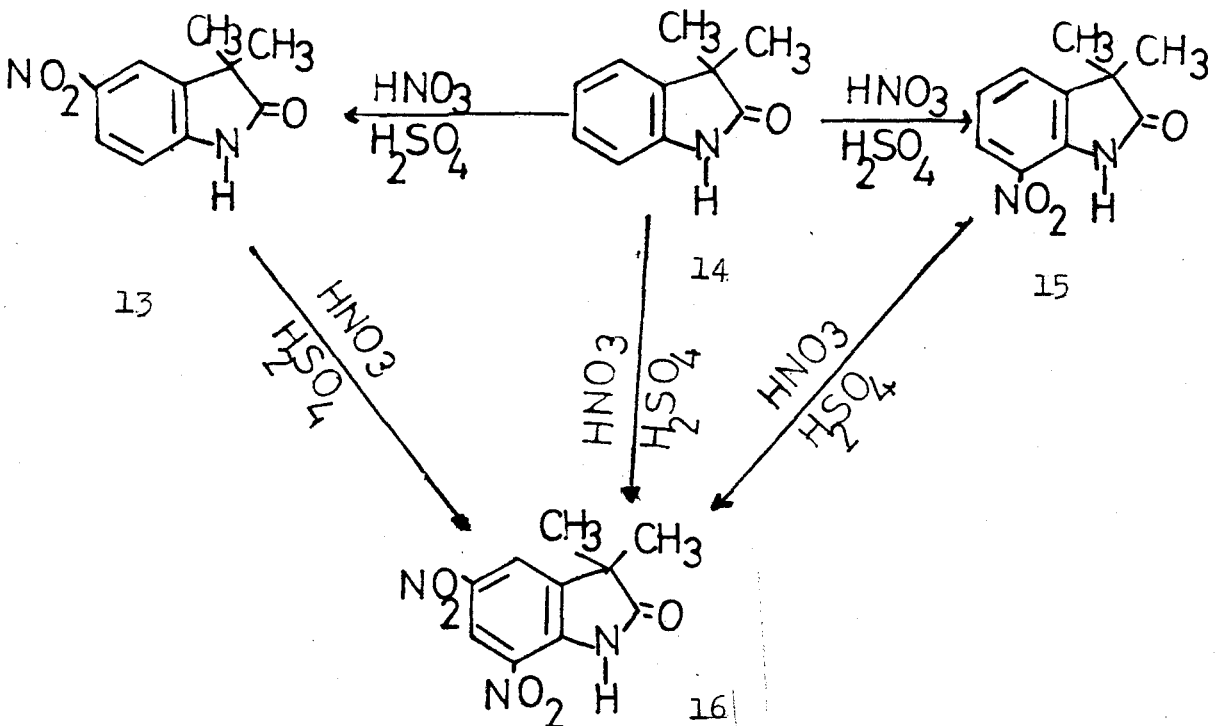


9

1.5 Oksindollerin Nitrolanması

Oksindolin bir nitro türevine dönüştürülmesi ilk defa Baeyer tarafından olmuştur. Fakat, Baeyer elde ettiği ürünün yapısını aydınlatamamıştır. Borsche, Weussmann ve Fritzsche (1924) elde edilen bileşiğin 6-nitrooksindol olduğunu belirtmelerine karşılık, bileşiğin nitroz asit ile muamelesinin 5-nitroisatin ve hidroksilaminden elde edilenden farklı olarak bir nitroisatin oksim verdiği şeklindeki iddialarından başka bir kanıt gösterememişlerdir. Baeyer ve Borsch'ın çalışmasını Sumpter, Miller ve Magan (1945) tekrar etmişlerdir. Bunlar Borsch'ın çalışmasının hatalı olduğunu ortaya çıkartmışlar ve ayrıca oksindolün nitrolanması ile elde ürünün beklendiği gibi 5-nitro türevi olduğu kesin şekilde göstermişlerdir.

Brunner ve çalışma arkadaşları (1941), 3,3-dimetil-oksindol'ün (14) nitrik asit ile iki mono nitro türevi verdiğini bulmuşlardır. Bunlar 5-nitro türevi (13) ve 7-nitro türevi (15) olarak teşhis edilmişlerdir.

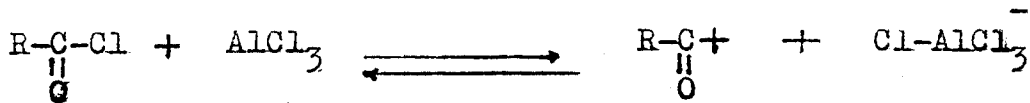


1.6 Maddelerin Proton Alma Ve Verme Davranışları

1.6.1 Asitlik ve bazlık

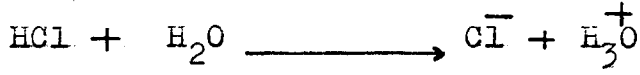
Asit ve bazlığın birçok tanımı yapılmıştır. Asit ve bazlık tanımı ilk önce Arrhenius tarafından yapılmıştır. Buna göre proton veren her madde asit, hidroksit veren maddeler de bazdır. Bu tanıma göre bir asit molekülü yapısında proton, baz molekülü ise hidroksit bulundurmalıdır. Bu tanım HCl, HNO₃, H₂SO₄, gibiasit ve NaOH, Ca(OH)₂, Al(OH)₃ gibi bazları içine aldığı halde sulu çözeltileri asit ve baz etkisi gösteren CO₂ ve NH₃ gibi molekülleri içine almaz. Tanımdaki bu eksiklik, yapılan diğer tanımlar ile giderilmiştir. İkinci asitlik ve bazlık tanımı 1923 yılında I.N. Bronsted ve T.M. Lowry tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre, proton veren maddeler asit, alanlarda bazdır. Bu tanımdaki asitlik tanımıyla Arrhenius'un asitlik tanımı aynıdır, bazlık kavramı biraz daha genişletilerek amonyak ve su gibi proton alabilen maddelerin davranışları açıklanabilmiştir.

Diğer bir tanımda Lewis tarafından yapılmış ve bu tanımda elektron çifti olan maddeler asit, veren maddeler baz kabul edilmişlerdir. Tanıma giren asitlere Lewis asiti bazlara ise Lewis bazı denmiştir. Lewis asitleri elektron alan maddeler oldukları için elektrofilye, bazları da elektron veren maddeler oldukları için nükleofilye olarak adlandırılmışlardır. Bu tanım diğerlerine kıyasla daha çok maddeyi ve diğer tanımlar ile açıklanamayan reaksiyonları kapsar. Özellikle susuz ortamdaki reaksiyonlar. Örneğin, Friedel-Crafts reaksiyonlarında alüminyum triklorür bir elektrofilye yani Lewis asiti, açıl klorür ise bir nükleofilye yani Lewis bazıdır.



1.6.2 Asitlik dengesi

Sulu ortamda tamamen iyonlaşan asit ve bazlar için iyonlaşma dengesi yazılamaz.

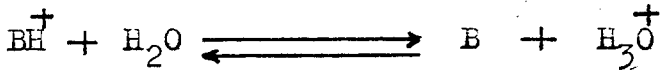


Buna karşılık, organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar. Asitlik ve bazlık tanımında Bronsted-Lowry esas alınarak, asit ve bazlar için ayrı birer denge yazmak yerine konjuge asit-baz denge durumu benimsenmiştir.

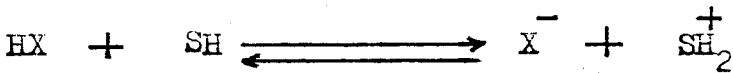
Bir asit için denge,



Bir bazın konjuge asiti için denge,



şeklinde yazılabilir. Bu iki denge ortak bir şekle sokulursa,



elde edilir. SH, herhangi bir çözücüdür. Bu denge için denge sabiti şöyle yazılabilir.

$$K_a = \frac{a_{\text{X}^-} \cdot a_{\text{SH}_2^+}}{a_{\text{HX}}} \quad (1.1)$$

a , aktifliktir. Aktiflik yerine, eşiti olan C yazılabilir.

$$K_a = \frac{[X] \cdot \gamma_X}{[HX] \cdot \gamma_{HX}} \cdot a_{SH_2} \quad (1.2)$$

$$\frac{\gamma_X}{\gamma_{HX}} \cdot a_{SH_2} = H_X \quad \text{alınırsa,}$$

$$K_a = \frac{[X]}{[HX]} \cdot H_X \quad (1.3)$$

elde edilir, H_X , bir asitlik fonksiyonudur.

Seyreltik çözeltilerde aktiflik sabiti bire eşit alınabileceğinden eşitlik 1. 2 aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$K_a = \frac{[X] [H]}{[HX]} \quad (1.4)$$

Eşitlik 1. 4'ün logaritması alınarak düzenlenirse ,

$$pK_a = pH - \log \frac{[X]}{[HX]} \quad (1.5)$$

Eşitliği elde edilir. Burada pK_a 'nın çözücüye bağlı olmayıp termodinamik bir sabit olduğu kabul edilmiştir.

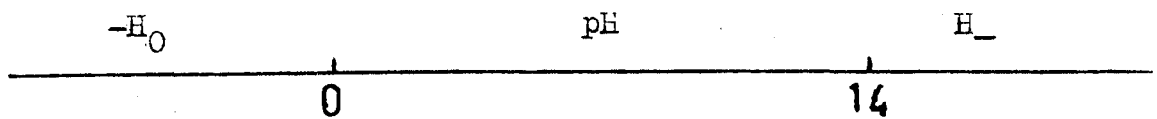
Böylece elde edilen pK_a değerleri maddelerin çeşitli pH larda ne ölçüde iyonlaştıklarını hesaplamayı kolaylaştırır. İyonlaşma yüzdeleri eşitlik (1. 6) ve (1. 7) den hesaplanabilir.

$$\% \text{ iyonlaşma (asit)} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(pK_a - pH)} \quad (1. 6)$$

$$\% \text{ iyonlaşma (baz)} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(pH - pK_a)} \quad (1. 7)$$

1.6.3 Asitlik fonksiyonları

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



H_0 fonksiyonu üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır (Hammett and Deyrup, 1932,1934).

Nitro anilinler gibi bir zayıf organik baz serisinin değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir. Eşitlik 1.3 zayıf bir baz olarak, BH^+ 'ın iyonlaşması için yazılıp düzenlenirse eşitlik 1.8 elde edilir.

$$pK_a = \log \frac{[BH^+]}{[B]} - H_0 \quad (1.8)$$

pK_a değeri bilinen p-nitroanilin'in artan asitliklerdeki çözeltilerde protonlanması, yani $[BH^+] / [B]$ oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik bir diğer nitro anilin türeviden önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pK_a değeri bir önceki indikatör yardımıyla elde edilmiş olan H_0 değerlerini veren çözeltilerde $[BH^+] / [B]$ oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgedeki asitlik fonksiyonu H_0 değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır (Rochester, 1966; Bowden and Cockerill 1970).

Asitlik fonksiyonlarını saptamak için yukarıda sözü edilenlerden başka değişik yapıda daha birçok indikatör kullanılmış, her indikatör serisi için farklı asitlik fonksiyonları elde edilmiştir. Triarilkarbinoller için H_R , tersiyer aromatik aminler için H , aminler için H_A , indoller için H_I asitlik fonksiyonları bilinmektedir (Bowden, 1966; Hinman and Lang, 1964).

Eşitlik 1.8 'e göre $\log [BH^+] / [B]$ ile H_0 arasında çizilen grafiğin eğimi $m=1$ dir. $[BH^+] = [B]$ olan noktada $pK_a = H_0$ olacağından, herhangi bir maddenin pK_a sı hesaplanabilir.

Eğimi $m=0,85 -1,15$ arasında olan bazlar " Hammett Bazları " olarak kabul edilmiştir. Diğer asitlik fonksiyonları ile $\frac{[BH^+]}{[B]}$ grafiğinin eğimi birden küçük veya büyük olabilir. Yates, bütün diğer asitlik fonksiyonları ile H_0 arasında

$$H_x = m H_0$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0 = 0$ noktasından geçtiğini saptamıştır (Yates and Clelland , 1967). Bundan dolayı baz Hammett bazı olmadıkça $\log \frac{[BH^+]}{[B]}$ değerlerine karşı çizilen H_0 grafiğinde $\log \frac{[BH^+]}{[B]} = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlanma değerini verir.

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = \log I = m \left(\frac{1}{2} H_0 - H_0 \right)$$

olur. Buradan da pK_a değeri aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir.

$$pK_a = m \frac{1}{2} H_0 \quad (1.9)$$

1.7 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

1.7.1 Ultraviyole görünür bölge spektrofotometrik yöntem

Spektrofotometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanı ultraviyole görünür bölge spektrofotometre yöntemidir (Alber and Sergent, 1971). Çok zaman almasına rağmen, az madde gerektirmesi ve çok duyarlı olması sebebiyle tercih edilir. Ayrıca az çözünen maddelere uygulanabilmesi ve çok düşük ve çok yüksek pH alanları ile - 8'e kadar uzanan H_0 ve H_- alanlarında rahatlıkla çalışılabilir.

Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometresinde asitlik sabiti saptayabilmek için maddenin moleküler türü ile iyonlaşmış türünün spektrumlarının farklı olması gerekir. Yöntemin esası, moleküler türün iyonlaşmış türe oranının saptanmasına dayanır. Protonlanmış ve protonlanmamış halde iken madde aynı soğurma verirse bu yöntem uygulanamaz.

Ultraviyole yönteminin diğer bir avantajıda ortamın etkisini gözönüne alması ve ortam tesiri hesabı ile asıl pK_a nın saptanmasını sağlamasıdır (Johnson and Katritzky 1965).

Lambert-Beer kurallarının her iki türe de uyduğu varsayılarak,

$$A = A_I + A_m \quad (1.10)$$

A: Maddenin seçilen dalga boyundaki soğurması

A_I : İyonize türün soğurması

A_m : Moleküler türün soğurması

yazılabilir. Lambert-Beer eşitliğinde A'nın değeri eşitlik 1.11 ile verilmiştir.

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c \quad (1.11)$$

ϵ : Molar soğurma katsayısı

l: Ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı

c: Çözeltinin derişimi (Molarite).

İyonlaşan kısım F_I olursa, iyonlaşan türün derişimi $c \cdot F_I$ dir. Böylece iyonlaşan kısmın soğurması eşitlik 1.12 ile verilebilir.

$$A_I = \epsilon_I \cdot F_I \cdot l \cdot c \quad (1.12)$$

Aynı eşitlik, moleküler tür için de yazılıp,

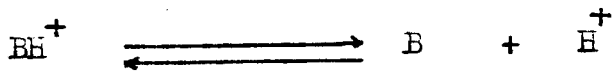
$$A_m = \epsilon_m \cdot F_m \cdot l \cdot c \quad (1.13)$$

eşitlik 1.11 de yerine konursa, eşitlik 1.14 elde edilir.

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

$$\epsilon = \epsilon_I \cdot F_I + \epsilon_m \cdot F_m \quad (1.14)$$

Asitlik sabiti saptanacak olan madde için denge sabiti yazılıp düzenlenerek,



$$[BH^+] = \frac{1}{K_a} [B] [H^+] \quad (1.15)$$

elde edilir.

$$F_I = \frac{[BH^+]}{[BH^+] + [B]} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{[B]}{[B] + [BH^+]}$$

eşitliklerinde önce BH^+ yerine konularak eşitlik 1.14 yazılıp düzenlenirse eşitlik 1.16 elde edilir.

$$F_I = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} \quad \text{ve} \quad F_m = \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$\varepsilon = \varepsilon_I \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} + \varepsilon_m \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$H^+ (\varepsilon - \varepsilon_I) = K_a (\varepsilon_m - \varepsilon) \quad (1.16)$$

Elde edilen son eşitliğin logaritması alınarak düzenlenirse,

$$pH = pK_a - \log \frac{\varepsilon - \varepsilon_m}{\varepsilon_I - \varepsilon} \quad (1.17)$$

eşitliği elde edilir. pH yerine çalışılan asitlik fonksiyonuna göre H_- veya H_0 yazılabilir.

1.7.2 Potansiyometrik titrasyon yöntemi

Diğer yöntemlere göre çabuk ve rahat bir yöntemdir. Bu yöntemde CO_2 den arıtılmış KOH çözeltisi, cam elektrot ve referans elektrot olarak kalomel elektrot kullanılır. Ancak duyarlı olarak uygulanabileceği pK_a aralığı 1,15 ile 11,0 arasındadır. Bu yöntem çok kısa zaman alınmasına rağmen çok madde gerektirmektedir (Albert and Serjeant, 1971).

1.7.3 Raman ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi

Bu yöntemler çok madde gerektirmeleri ve duyarlılıklarının çok düşük olması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır (Lee, 1970).

1.7.4 Çözünürlük ölçülmesi

Diğer yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda maddenin çeşitli pH değerlerindeki çözünürlüğünün ölçülmesiyle yaklaşık pK_a değerini verir (Albert and Serjeant, 1971).

1.8 Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları

Asitlik sabitlerinin uygulandığı alanlar oldukça geniştir. Asitlik sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilgi vardır. Asitlik sabitleri, bir molekülde bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır (Cookson, 1974). Asitlik sabitleri, asitik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereokinyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerde kullanılmaktadır (Brown, Daniel and Hafliger, 1955 ; Chilton and Stenlake, 1962). Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü

hakkında yararlı bilgiler verirler (Johnson, 1973).
Biyokimyada, enzimlerin aktif merkezlerinin saptanmasında kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır (Frey, Kokesh and Westheimer, 1971).

Sentez çalışmalarında, elde edilecek maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez işlemleri sonunda maddeler çoğunlukla çözülmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH değeri maddenin pK_a değerinin iki birim üzerine ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir.

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

2. DENEMELER

2.1 Kullanılan Maddeler Ve Cihazlar

Çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler Merck marka olup tekrar arıtılmamışlardır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları Büchi erime noktası tayin cihazı ile saptanmıştır.

Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometrik ölçümleri Hitachi 150-20 spektrofotometresiyle, infrared spektrumları Hitachi 270-30 I.R. spektrofotometresiyle ve N.M.R. spektrumları Jeol PMX 60 MHz. spektrofotometresiyle alınmıştır.

Hesaplamalar, Sharp PC-1450 cep bilgisayarını ile yapılmıştır.

2.2 Sentezler

Kloroasetilklorür

Tiyonilklorür (133,25 gram, 1,2 mol) iki boyunlu bir balona konularak balonun bir ucuna geri soğutucu diğerine ise bir mantar yerleştirildi. Daha sonra balon bir su banyosu üzerinde 30-40 dk. ısıtıldı. Bu ısıtma işlemi sırasında balona azar azar kloroasetik asit (94,5 gram, 1 mol) katıldı. Asitin tamamı balona katıldıktan sonra 30 dk. daha ısıtmaya devam edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kloroasetilklorür destile edildi.

Verim : 90,36 gram (% 80)

Erime noktası : 108-110°C

α -Kloro-N-fenil aset anilid

Difenilamin (67,69 gram, 0,4 mol), 100 ml benzende çözülerek, soğuk su banyosunda geri soğutucu altında, damla damla kloroasetilklorür (22,59 gram, 0,2 mol), karıştırılarak ilave edildi. İlaveden sonra karışım 30 dk. daha karıştırıldı. Reaksiyonun bitiminde 20 ml su eklendi. Benzen evaporatörde uçuruldu. Ürün su ve eterde kristallen-
dirildi.

Verim : 19,64 gram (% 40)

Erime noktası : 114°C

I.R. spektrumu (KBr disk), $\bar{\nu}_{\max}$: 1680 ($>C=O$) cm^{-1} (şekil 2.1)

U.V. spektrumu (CHCl_3), λ_{\max} : 243 nm (şekil 2.2).

α -Kloro aset anilid

Anilin (37,248 gram, 0,4 mol), 100 ml benzende çözü lerek, soğuk su banyosunda, geri soğutucu altında damla damla kloroasetilklorür (22,598 gram, 0,2 mol) karıştırılarak ilave edildi. İlaveden sonra karışım 30 dk. daha karıştırıldı. Reaksiyonun bitiminden sonra 20 ml su ilave edildi. Benzen rotaevaporatörde uçuruldu. Ürün su ve eterde kristallendirildi.

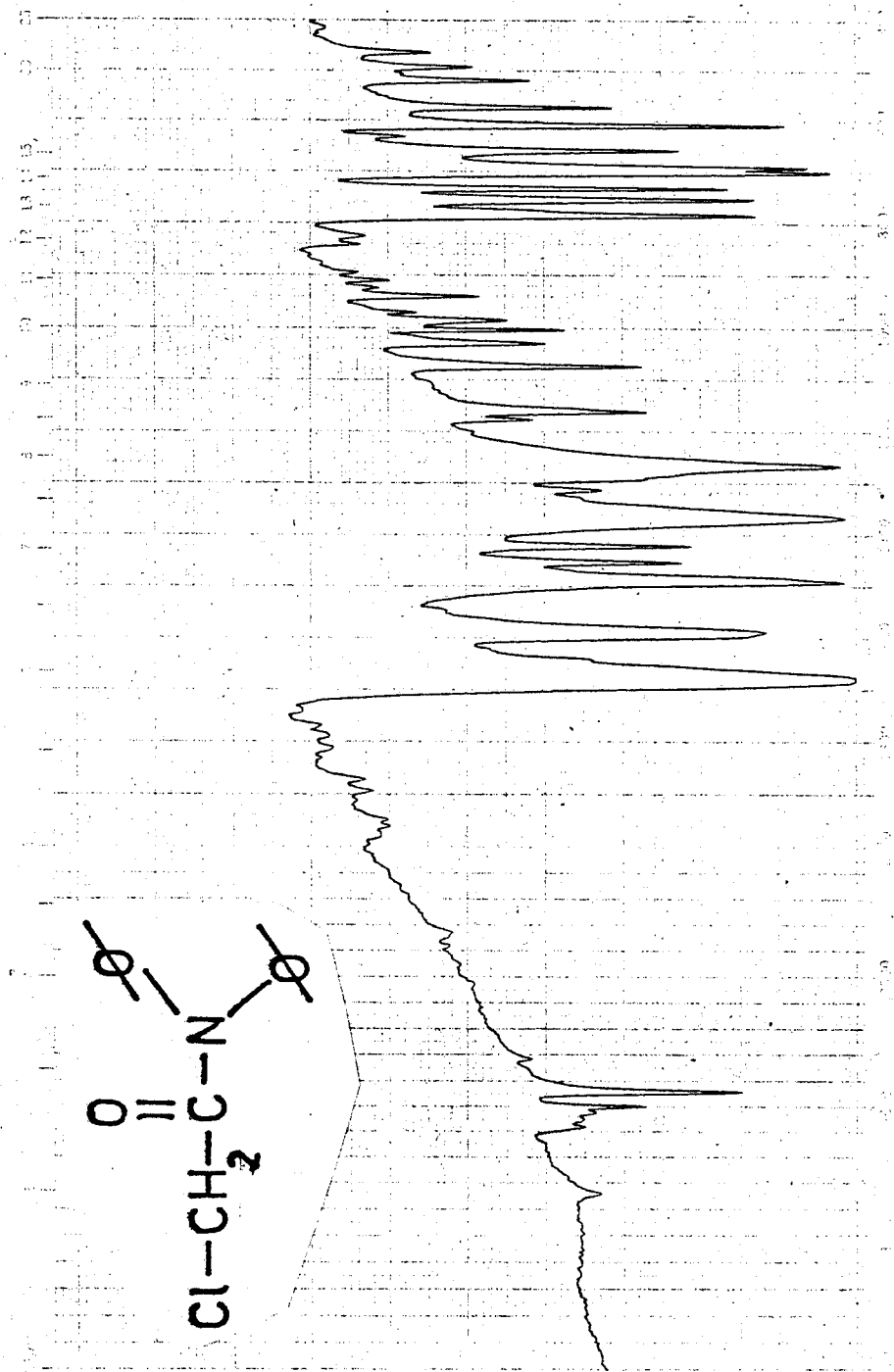
Verim : 6,78 gram (% 40)

Erime noktası : 131,5-133,5°C

I.R. spektrumu (KBr disk), $\bar{\nu}_{\max}$: 3100-3300 (N-H ger.), 1680 ($>C=O$) cm^{-1} (şekil 2.3).

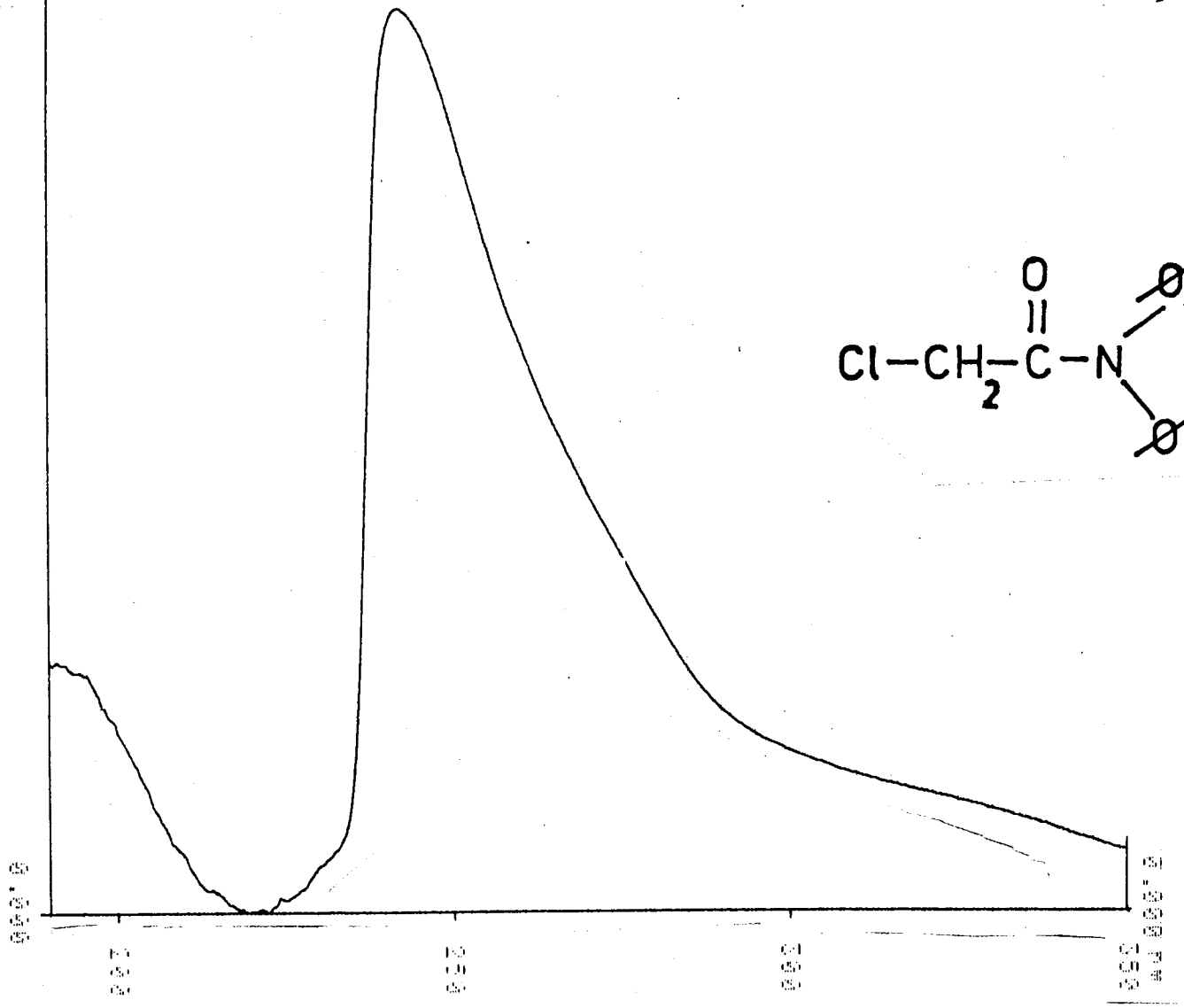
U.V. spektrumu (CHCl_3), λ_{\max} : 244 nm (şekil 2.4).

Sekil 2.1 α -Kloro-N-fenilasetanilid'in I.R. spektrumu (KBr disk).

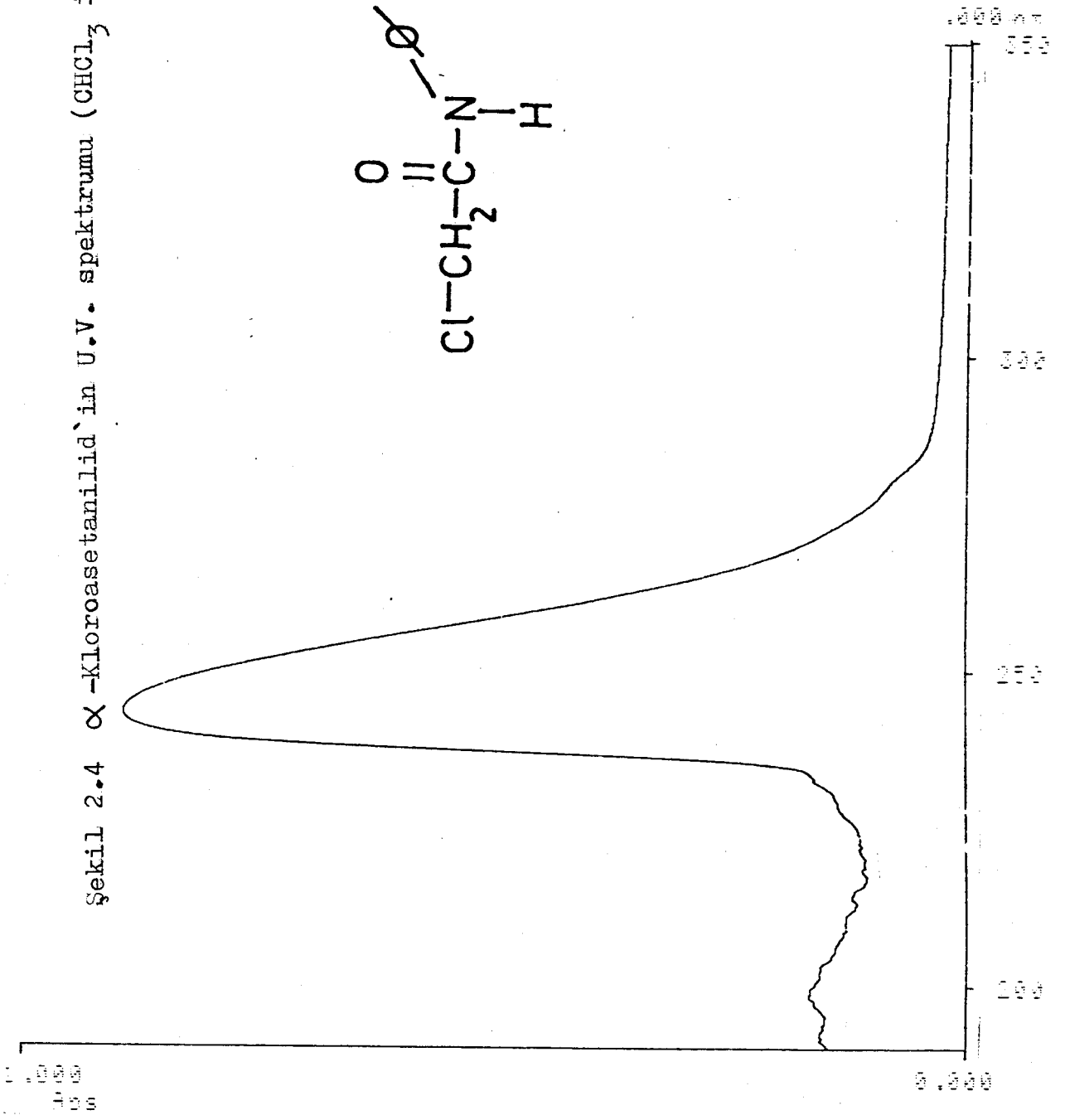
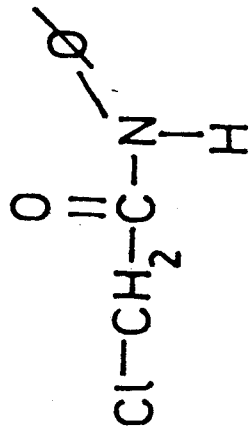


0.00
0.05
0.10
0.15
0.20

Şekil 2.2 α -Kloro-N-fenilasetanilid'in U.V. spektrumu (CHCl_3 içinde).



Şekil 2.4 α-Kloroasetanilid'in U.V. spektrumu (CHCl₃ içinde).



Oksindol

α -Kloro aset anilid (10 gram, 0,059 mol), susuz $AlCl_3$ (10 gram, 0,075 mol) ile karıştırıldı. Yaklaşık bir saat kadar HCl oluşumunun bitimine kadar 220-225°C de ısıtıldı. Reaksiyonun bitiminde buz tanecikleri eklendi. Karışım bir gece kendi halinde bekletildi. Bu süre sonunda kahverengi, katranımsı yağlı tabaka kristal tabakası haline geldi. Bu ürün HCl li su ile yıkandı. Daha sonra, ürün 300 ml su ile kaynatıldı. Çözelti berrak hale gelince biraz hayvan kömürü ilave edilerek bir süre daha ısıtmaya devam edildi. Daha sonra çözelti süzülüp, kendi halinde bırakıldı. Bir süre sonra sonra oksindol kristalleri oluşmaya başladı.

Verim : 6,669 gram (% 85)

Erime noktası : 128°C

I.R. spektrumu (KBr disk), $\bar{\nu}_{max}$: 3100-3300 (N-H ger.), 1600 ($>C=O$) cm^{-1} (şekil 2.8)

U.V. spektrumu (% 95 lik etanol), λ_{max} : 202, 245 nm (şekil 2.9)

N.M.R. spektrumu (CF_3COOH), δ : 4,13 (2H, s, $-CH_2-$ protonları), 7,13 (9H, m, aromatik protonlar) (şekil 2.10).

N-Feniloksindol

α -kloro-N-fenil aset anilid (10 gram, 0,0407 mol), susuz $AlCl_3$ (10 gram, 0,075 mol) ile karıştırıldı. Yaklaşık bir saat kadar HCl oluşumunun bitimine kadar 220-225°C de ısıtıldı. Reaksiyonun bitiminde karışıma buz tanecikleri eklendi. Karışım bir gece kendi halinde bekletildi. Bu süre sonunda kahverengi, katranımsı yağlı tabaka kristal tabakası haline geldi. Bu ürün HCl li su ile yıkandı. Daha sonra ürün 300 ml su ile kaynatıldı. Çözelti berrak hale gelince, biraz

hayvan kömürü ilave edilerek, bir süre daha ısıtmaya devam edildi. Daha sonra gözelti süzülüp kendi halinde bırakıldı. Bir süre sonra N-feniloksindol kristalleri oluşmaya başladı. Elde edilen N-feniloksindol kristalleri alkolden tekrar kristallendirildi.

Verim : 7,23 gram (% 85)

Erime noktası : 118-119°C

I.R. spektrumu (KBr disk), $\bar{\nu}_{\max}$: 1720(>C=O) (şekil 2.5)

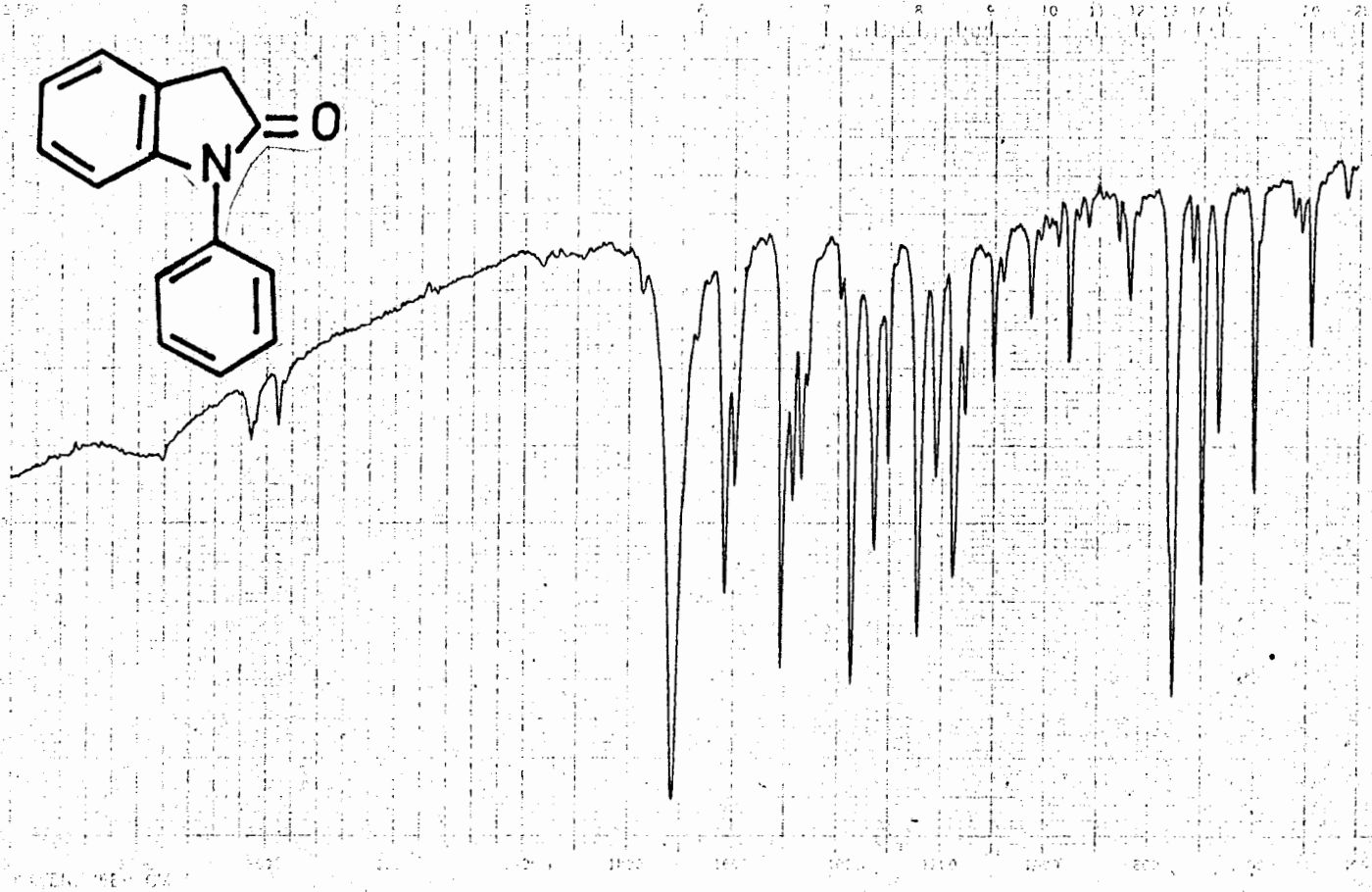
U.V. spektrumu (CCl₄), λ_{\max} : 260 nm (şekil 2.6)

N.M.R. spektrumu (CCl₄), δ : 3,73(2H, s, -CH₂-protonları), 7,33(9H, m, aromatik protonlar) (şekil 2.7).

-Nitro-N-feniloksindol

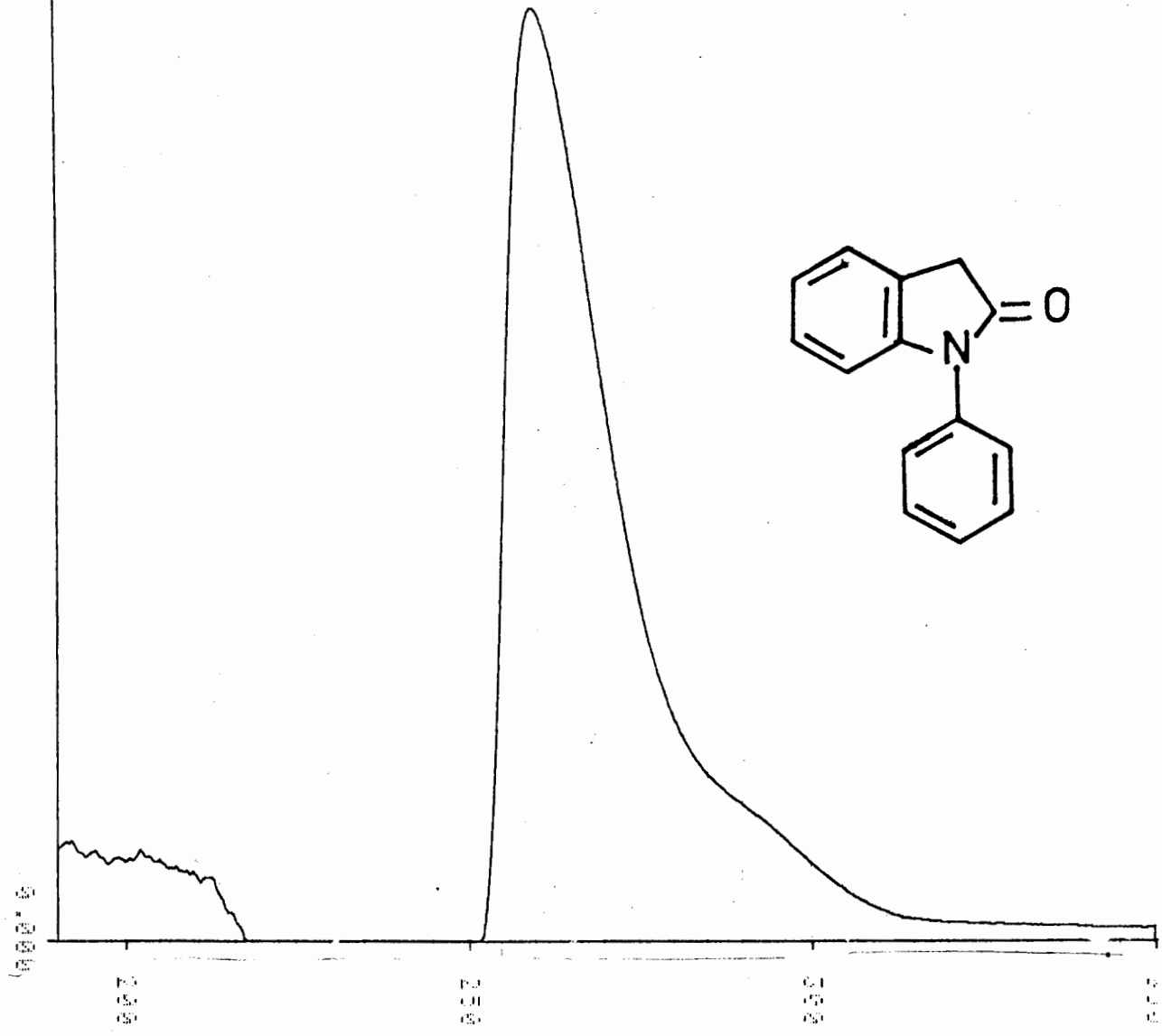
N-Feniloksindol HNO₃-H₂SO₄ karışımında 0-5 C arasında iki saat süreyle nitrolamaya tabi tutuldu. Reaksiyon sonucu ince tabaka ile yapılan kontrolde üç ürünün oluştuğu görüldü. Zaman yetersizliğinden bu üç ürün izole edilememiş, ve bu nedenle yapıları aydınlatılamamıştır.

Şekil 2.5 N-Feniloksindol'ün I.R. spektrumu (KBr disk).

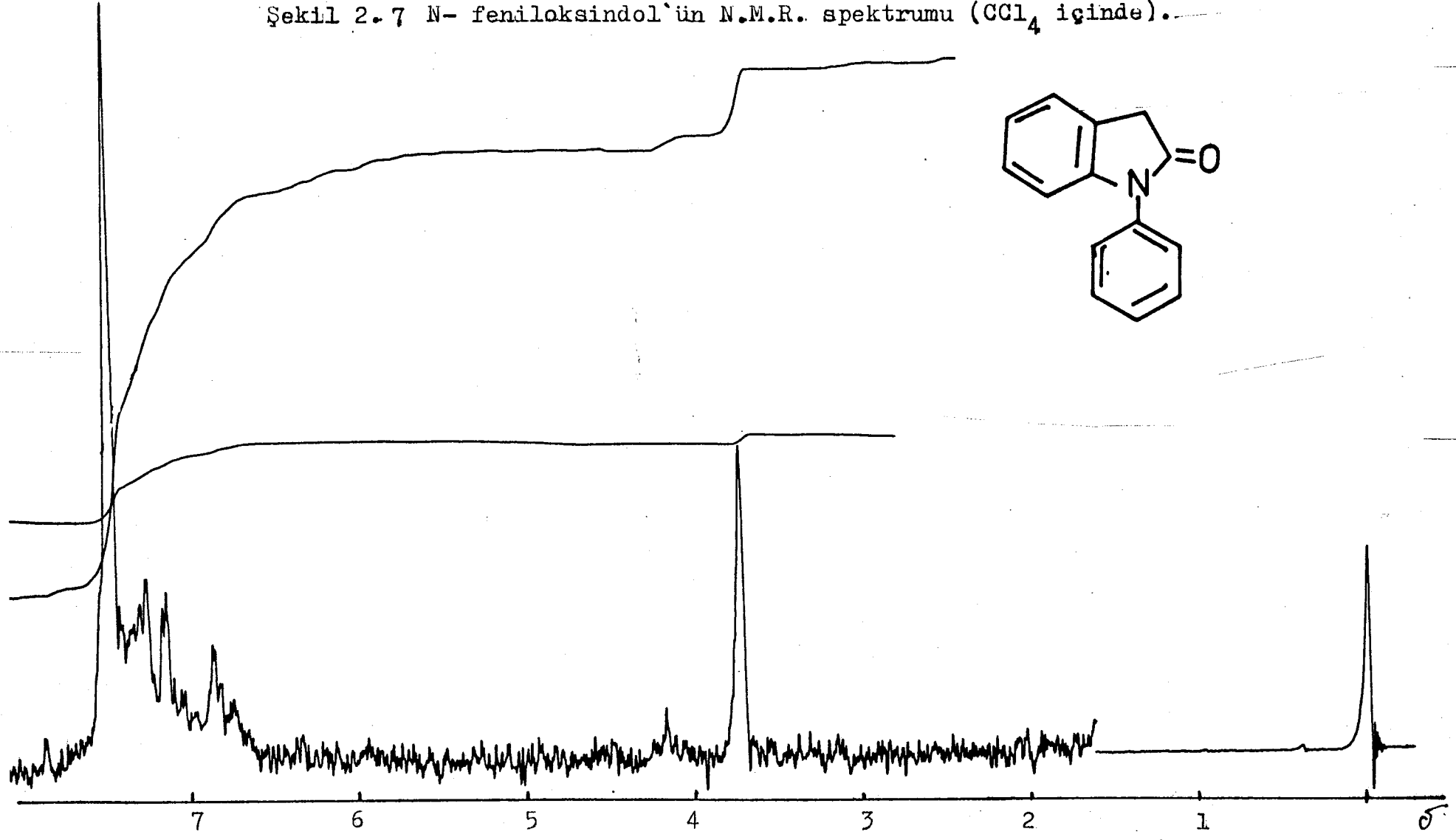


0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00

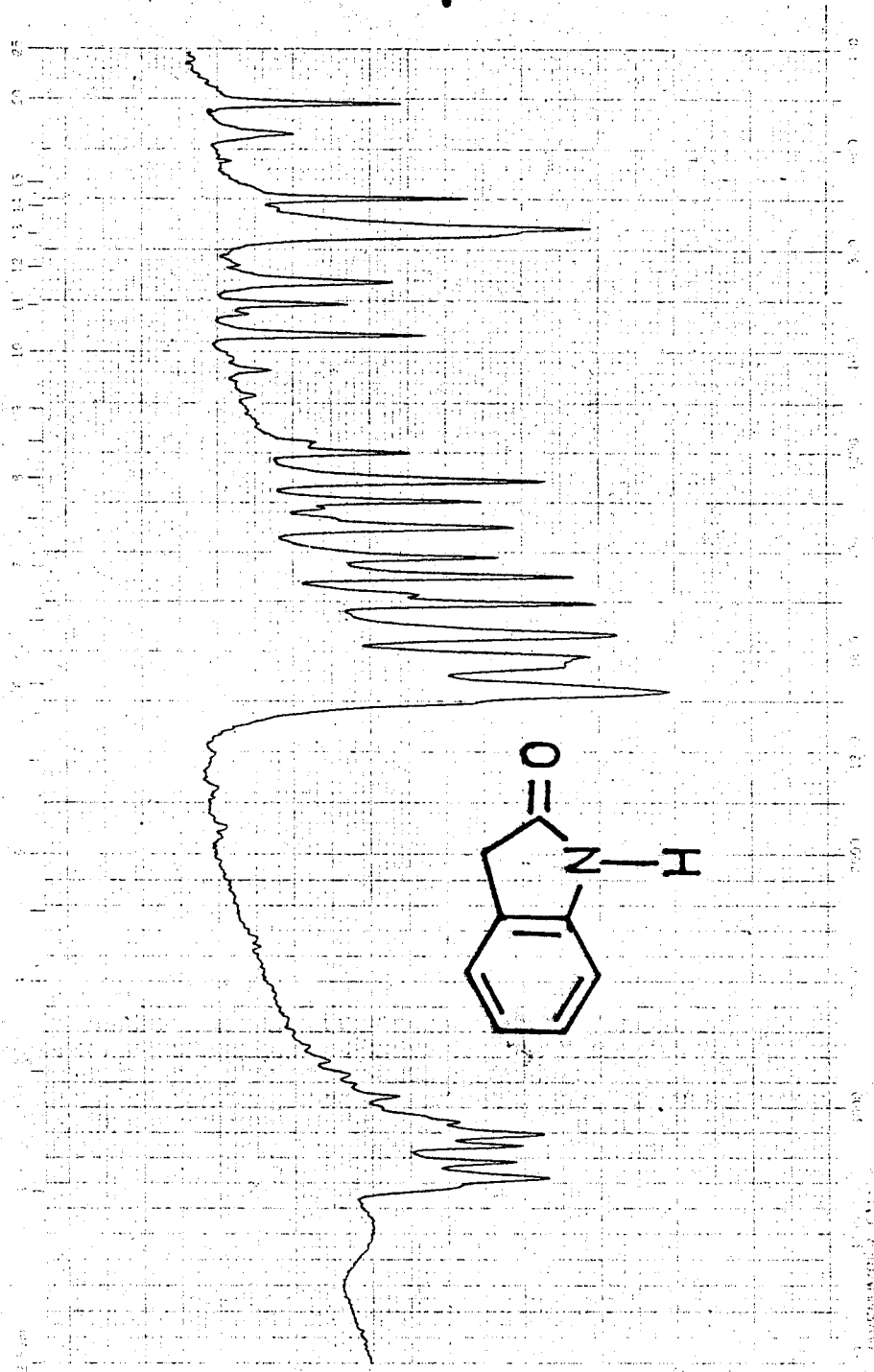
Şekil 2.6 N-Feniloksindol'ün U.V. spektrumu (CCl₄ içinde).



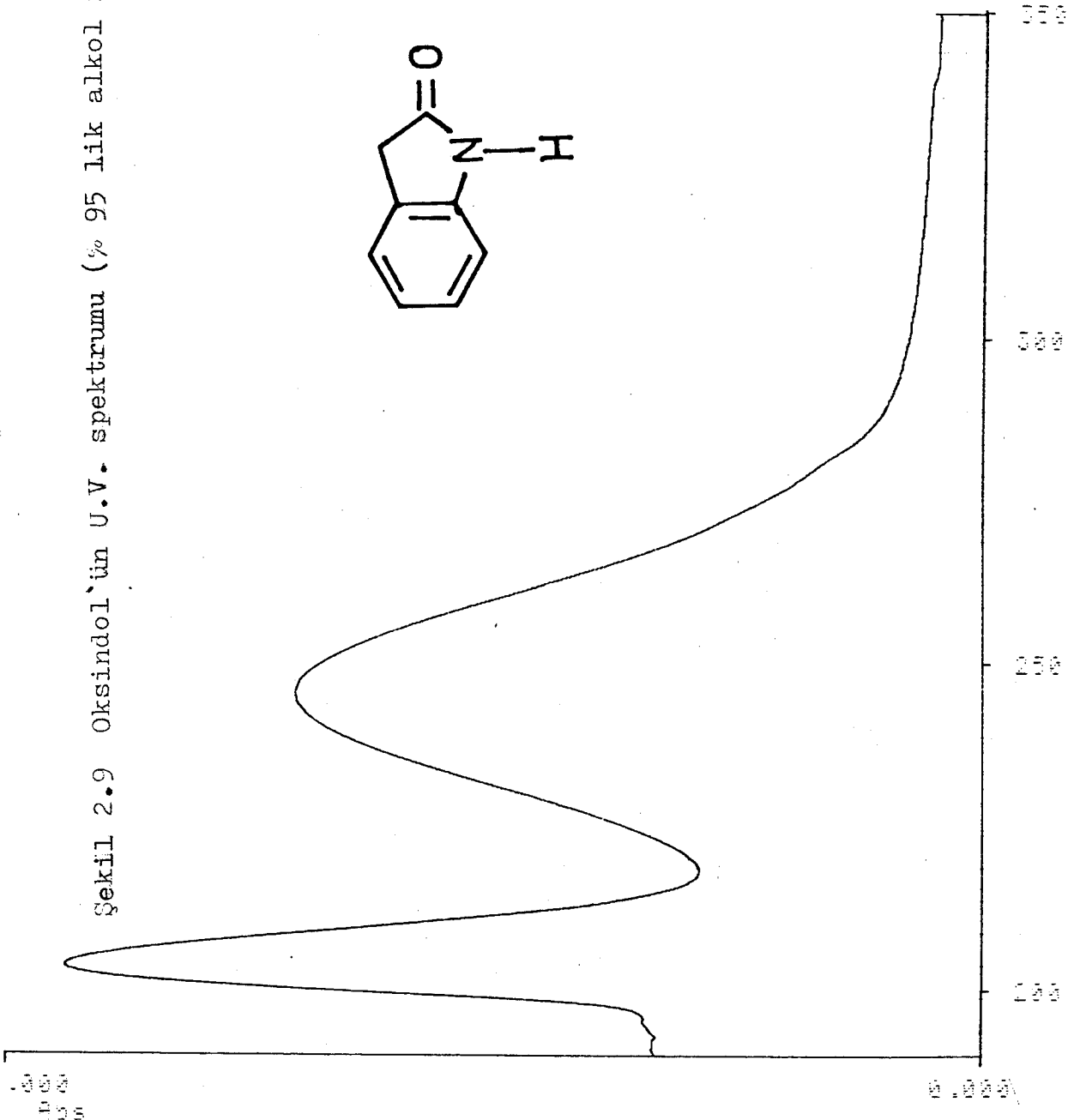
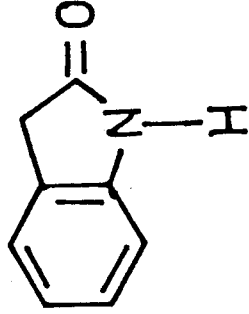
Şekil 2.7 N- feniloksindol'ün N.M.R. spektrumu (CCl₄ içinde).



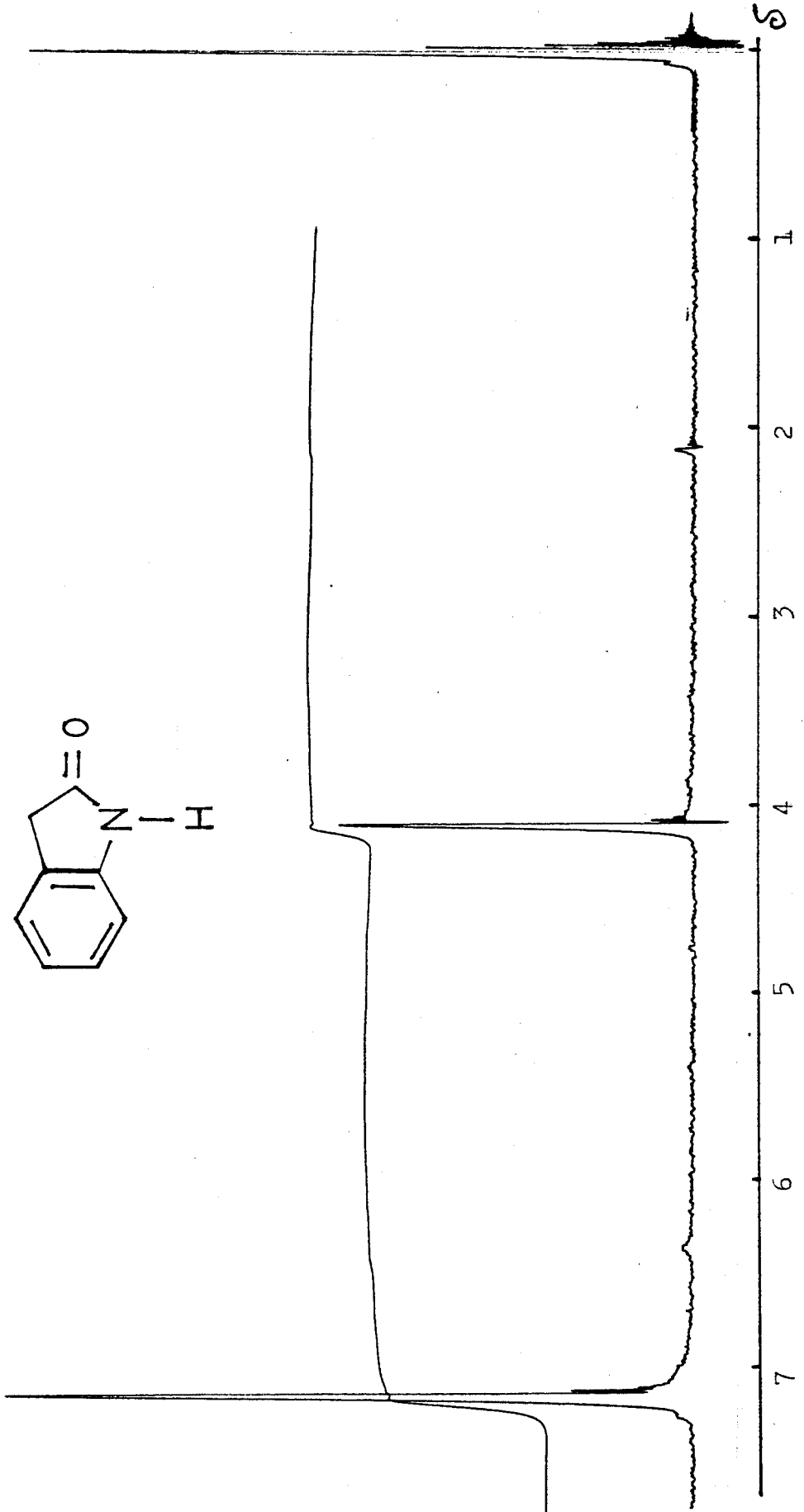
Şekil 2.8 Oksindol'ün I.R. spektrumu. (KBr disk).



Şekil 2.9 Oksindol`ün U.V. spektrumu (% 95 lik alkol içinde).

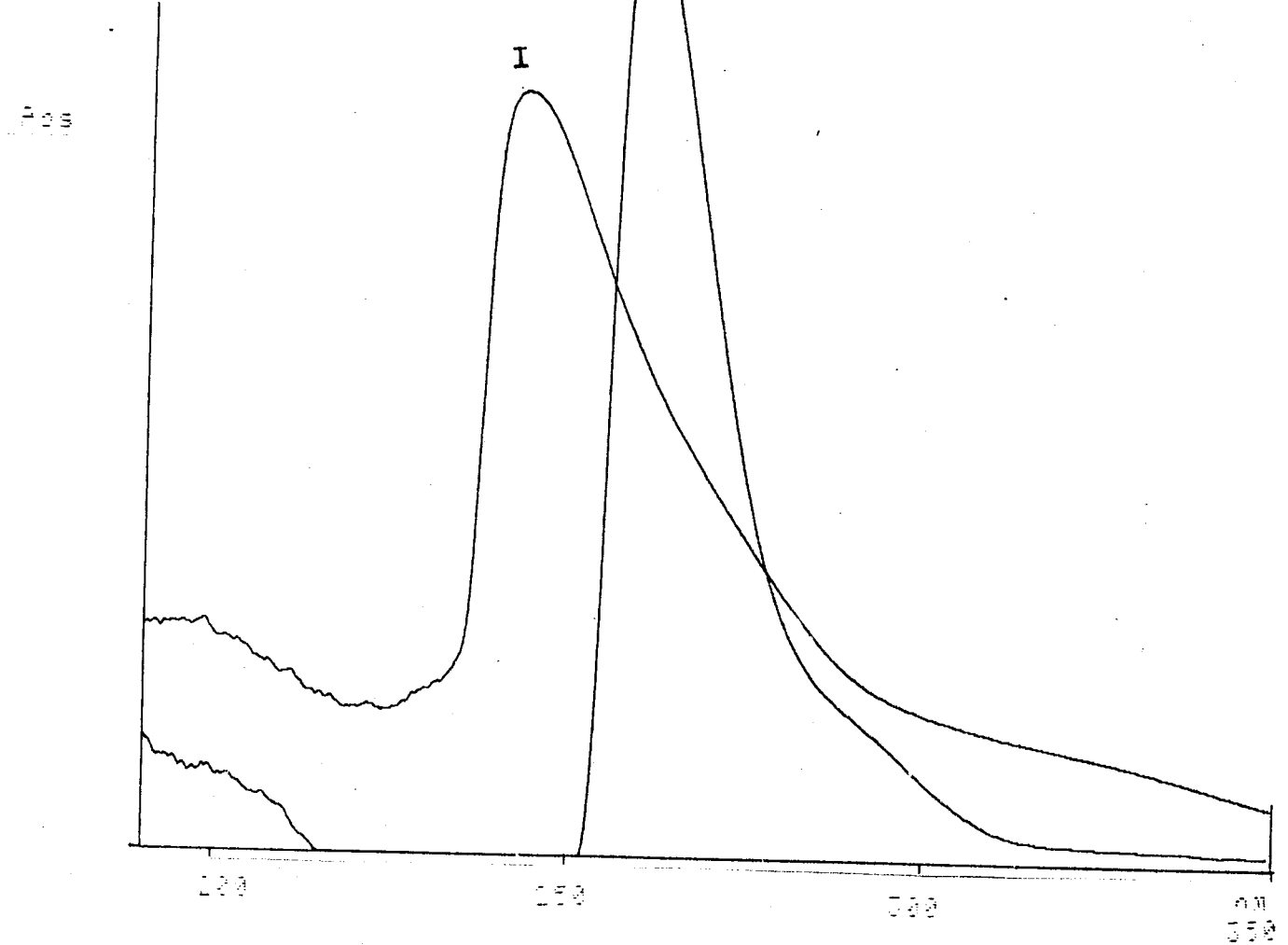


Şekil 2.10 Oksindol'ün N.M.R. spektrumu (CF_3COOH içinde).

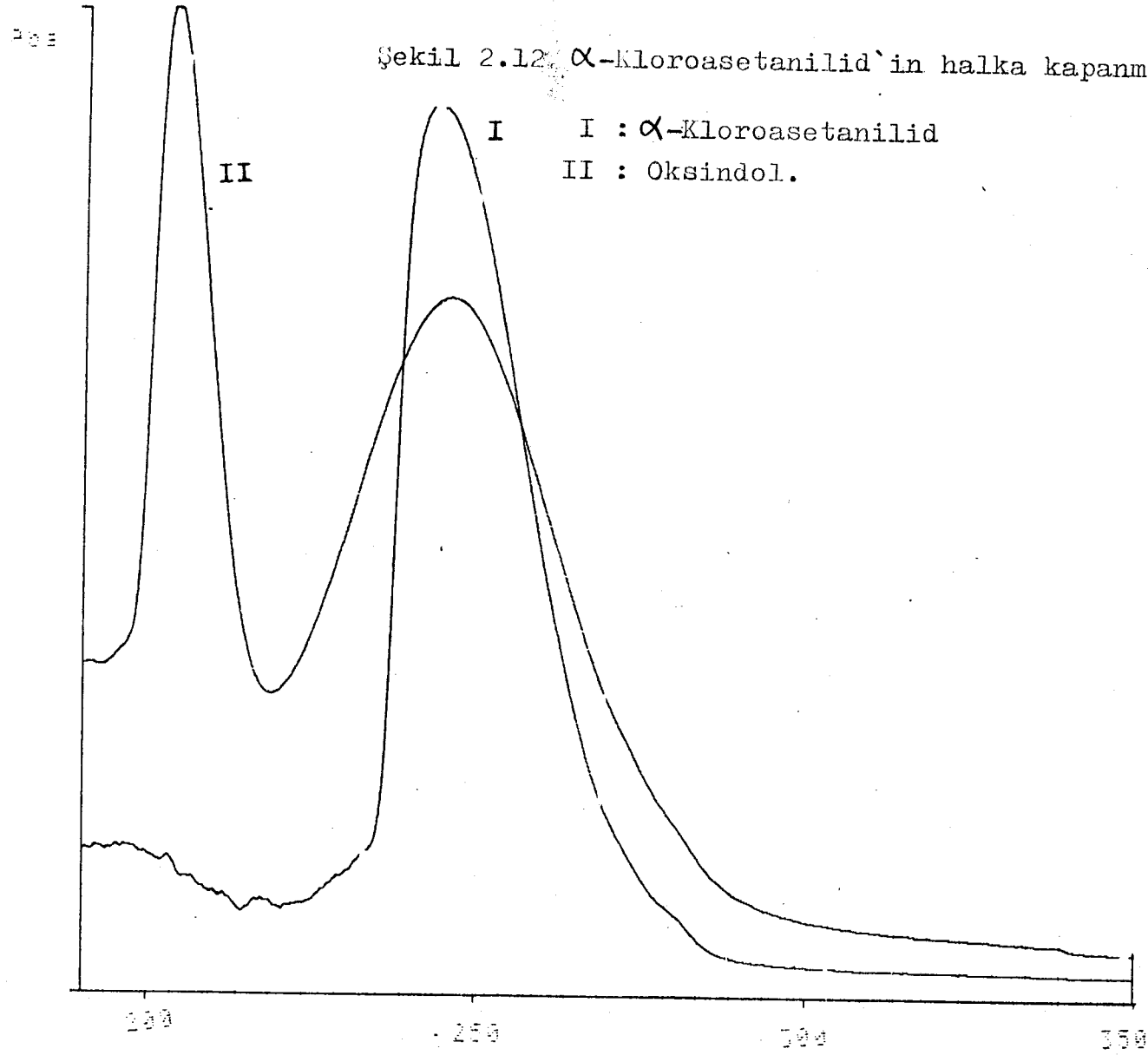


Şekil 2.11 α -Kloro-N-Fenilasetanilid'in halka kapanmasının U.V. spektrumu

I : α -Kloro-N-Fenilasetanilid
II : N-Feniloksindol.



Şekil 2.12 α -Kloroasetanilid'in halka kapanmasının U.V. spektrumu.



2.3 Oksindol Ve Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Saptanması

Çalışmalarda proton alma ve verme sabitleri ultraviyole-görünür bölge spektrofotometre yöntemiyle saptanmıştır (Albert and Serjeant, 1971).

Ölçümlerde kullanılan değişik yüzdelere sahip sülfirik asit çözeltileri, derişik sülfirik asitin destile su ile seyreltilmesiyle elde edildi ve kesin yüzdeleri ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle saptandı. Aynı şekilde, bazı bölgelerde kullanılmak üzere hazırlanan çeşitli normalite değerlerine sahip sodyum hidroksit çözeltilerinin kesin normaliteleri de ayarlı hidroklorik asit çözeltisiyle saptandı.

Genel uygulama şöyle özetlenebilir: Ölçülecek maddeden 10-20 mg alınır. Suda veya yüzdesi bilinen bir asitte (25) çözülerek stok çözeltisi hazırlanır. Bu çözeltiden 1 ml alınarak 10 ml lik bir balon jöjeye aktarılır ve tartılır. Daha sonra yüzdesi değişik asit veya çeşitli pH lik tamponlar ile 10 ml ye tamamlanır. Her balon jöje 10 ml ye tamamlandıktan sonra tekrar tartılır ve aradaki farktan yeni ilave edilen asitin ağırlığı bulunur. Böylece çözeltinin son asit yüzdesi hesaplanır. Tampon çözeltilerinde ise pH-metre ile ilaveden önceki ve sonraki pH lar ölçülür. Çözeltilerin soğurmaları 1 cm lik hücrelerin termostat ile 25 C ye ayarlanan hücre tutucular içine yerleştirilmesi ile ölçülür. Çift ışınlı olan spektrofotometrelerde çözücünden gelebilecek herhangi bir soğurmaya gidermek amacıyla referans olarak aynı çözücü kullanılır. Dalga boyları maddenin protonlanmış durumdaki sönüm katsayısı ile nötral durumdaki molar sönüm katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçilir. Bu çalışmadaki maddeler için analitik dalga boyları, yarı protonlanma değerleri saptanmıştır.

Yarı protonlanma değerleri, $H_0^{1/2}$, ϵ_{sb} , ϵ_{ka} değerleri şöyle hesaplanmıştır: Seçilen daga boyundaki molar sönüm

katsayıları ile H_0 (veya pH) değerleri arasında bir grafik çizilir. Elde edilen eğri " S " şeklindedir (şekil 2.14). Tamamen protonlanmış ve nötral molekülün molar sönüm katsayılarını ($\epsilon_{\text{konjuge asit}}$ ve $\epsilon_{\text{serbest baz}}$) saptamak için " S " şeklindeki grafiğin uçları doğrusal olarak uzatılır (extrapole edilir).

İyonlaşma oranı eşitlik (2.1) deki gibidir. Burada $A_{\text{göz}}$ çalışılan dalga boyunda herhangi bir H_0 değerindeki molar sönüm katsayısıdır ve Beer-Lambert eşitliğinden (2.2) kolayca hesaplanabilir.

$$I = \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{A_{\text{göz}} - A_{\text{sb}}}{A_{\text{ka}} - A_{\text{göz}}} = \frac{\epsilon_{\text{göz}} - \epsilon_{\text{sb}}}{\epsilon_{\text{ka}} - \epsilon_{\text{göz}}} \quad (2.1)$$

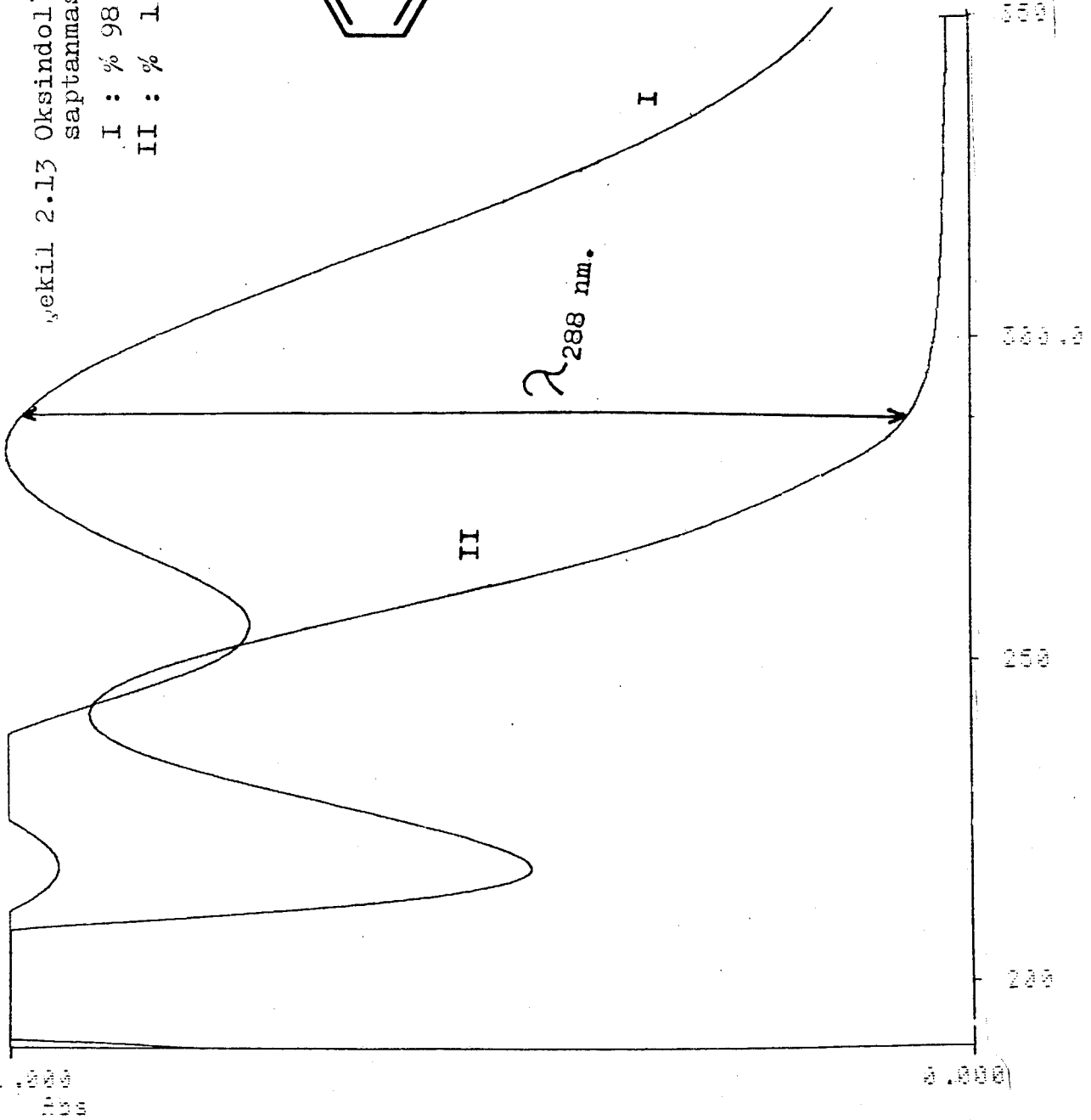
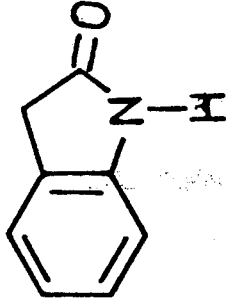
$$A = \epsilon \cdot l \cdot c \quad (2.2)$$

Log I ya karşı çizilen H_0 veya pH grafiği -1 ve 1 değerleri arasında eğimi m olan ve $\log I = 0$ da yarı protonlanma değerini veren bir doğrudur.

Şekil 2.13 Oksindol'ün proton alma sabitinin saptanması.

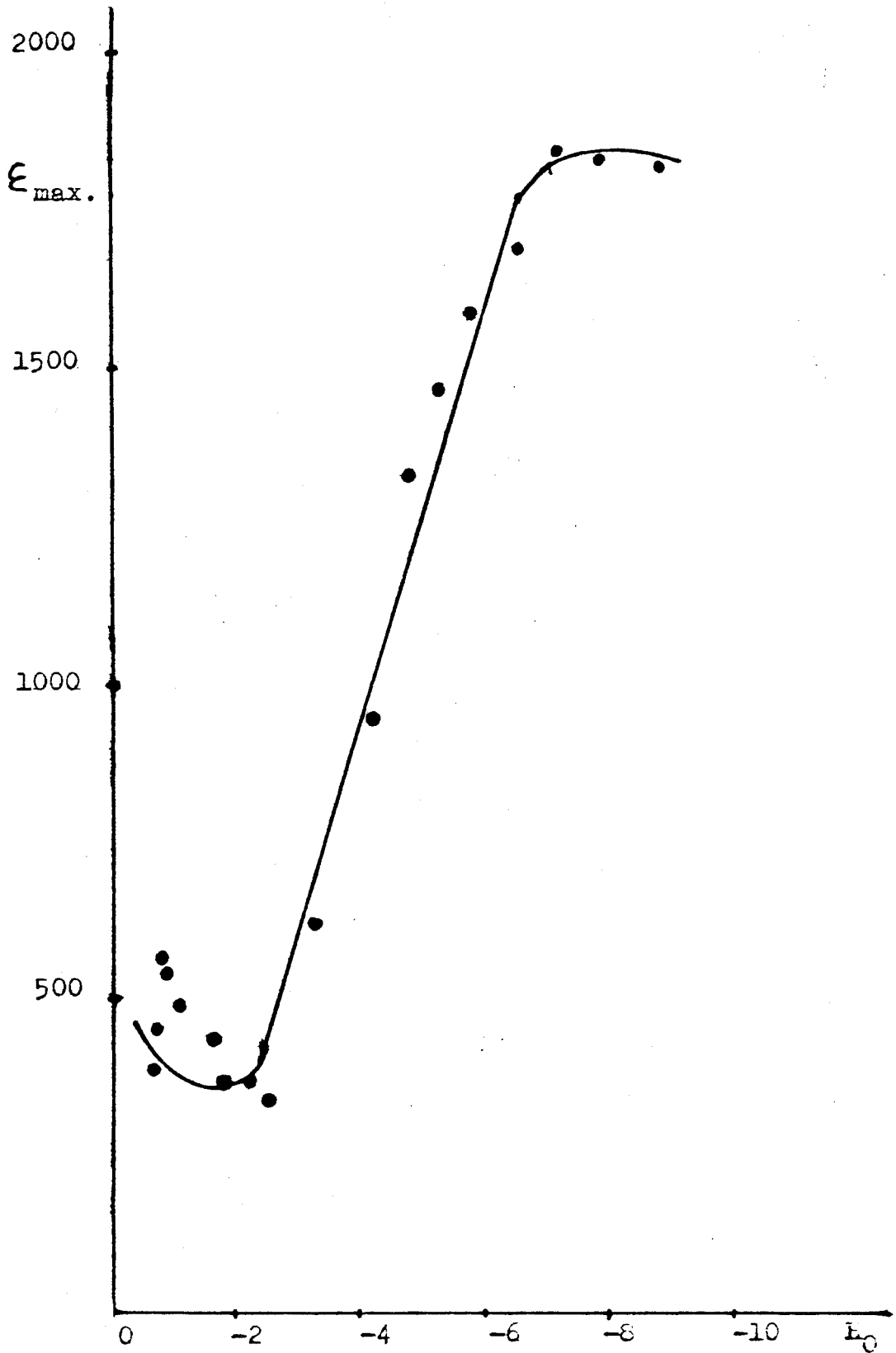
I : % 98 H₂SO₄

II : % 1 H₂SO₄

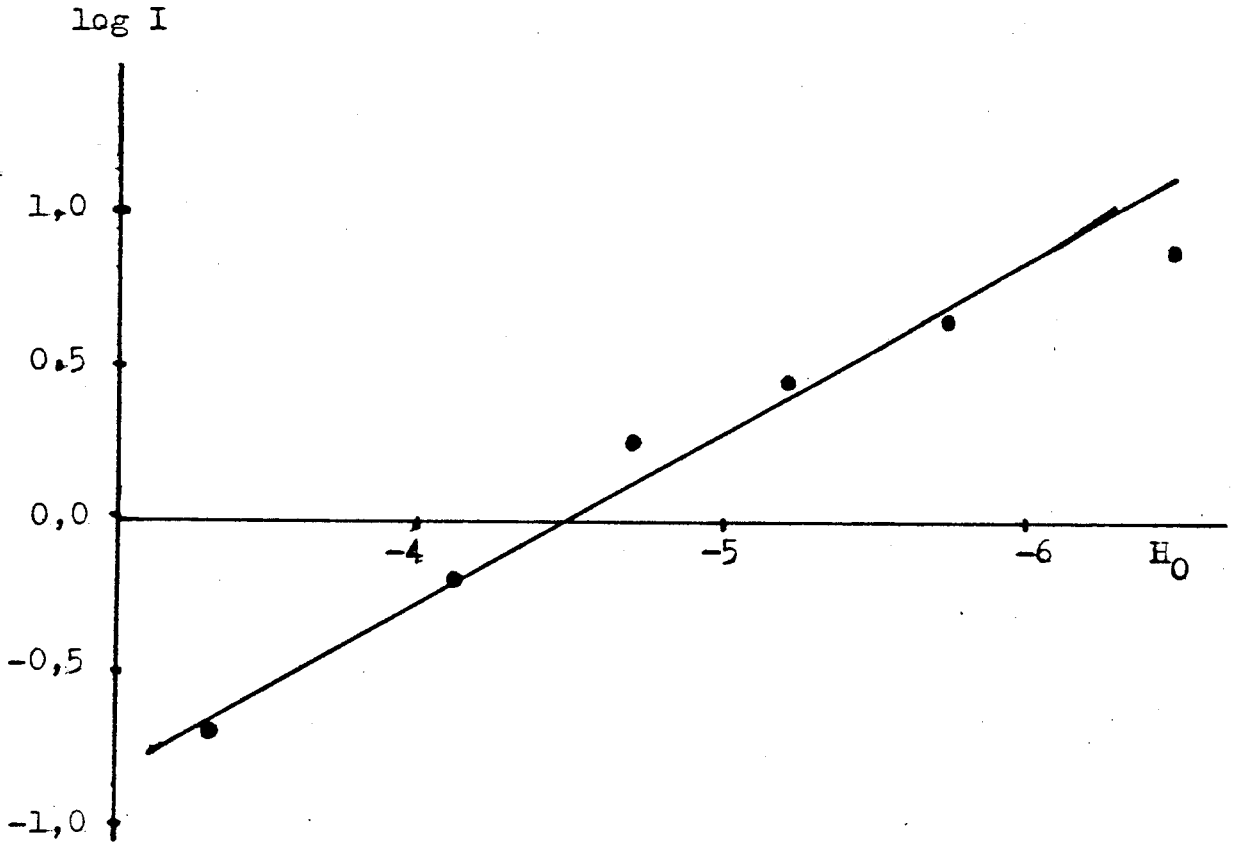


Çizelge 2.1 Oksindol'ün proton alma sabitinin saptanması
($\lambda=288$ nm).

H_0	A	$\epsilon_{\max.}$	log I
-0,72	0,075	450	
-0,80	0,095	570	
-0,90	0,091	546	
-0,95	0,064	384	
-1,10	0,082	492	
-1,65	0,074	444	
-1,82	0,062	372	
-2,20	0,061	371	
-2,50	0,073	438	-1,320
-3,30	0,103	618	-0,703
-4,12	0,114	950	-0,200
-4,70	0,224	1344	0,267
-5,20	0,245	1470	0,439
-5,73	0,266	1596	0,650
-6,50	0,233	1698	0,887
-7,10	0,311	1865	
-7,80	0,306	1836	
-8,80	0,304	1824	



Şekil 2.14 Oksindol'un proton alma sabitinin saptanması.



Şekil 2.15 Oksindol'un proton alma sabitinin saptanması.

Korelasyon : 0,982

Eğim : 0,50

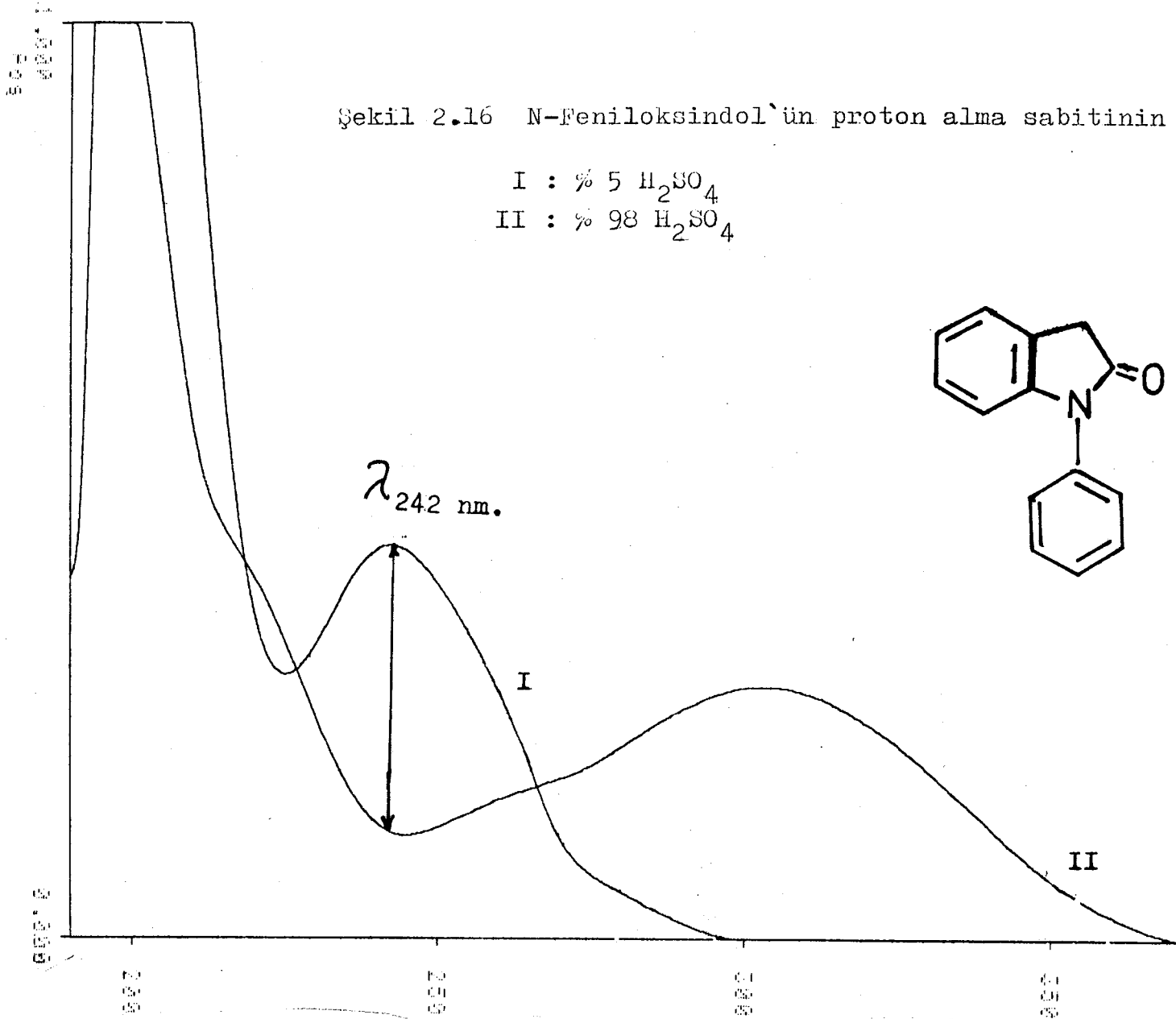
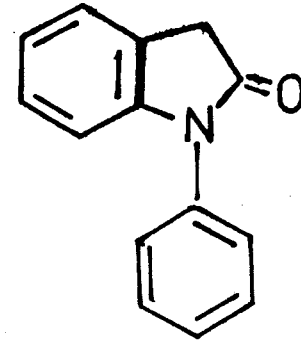
İntersept : 4,50

$pK_a = mH_0^{1/2}$: 0,50 x (-4,50)

pK_a : -2,25

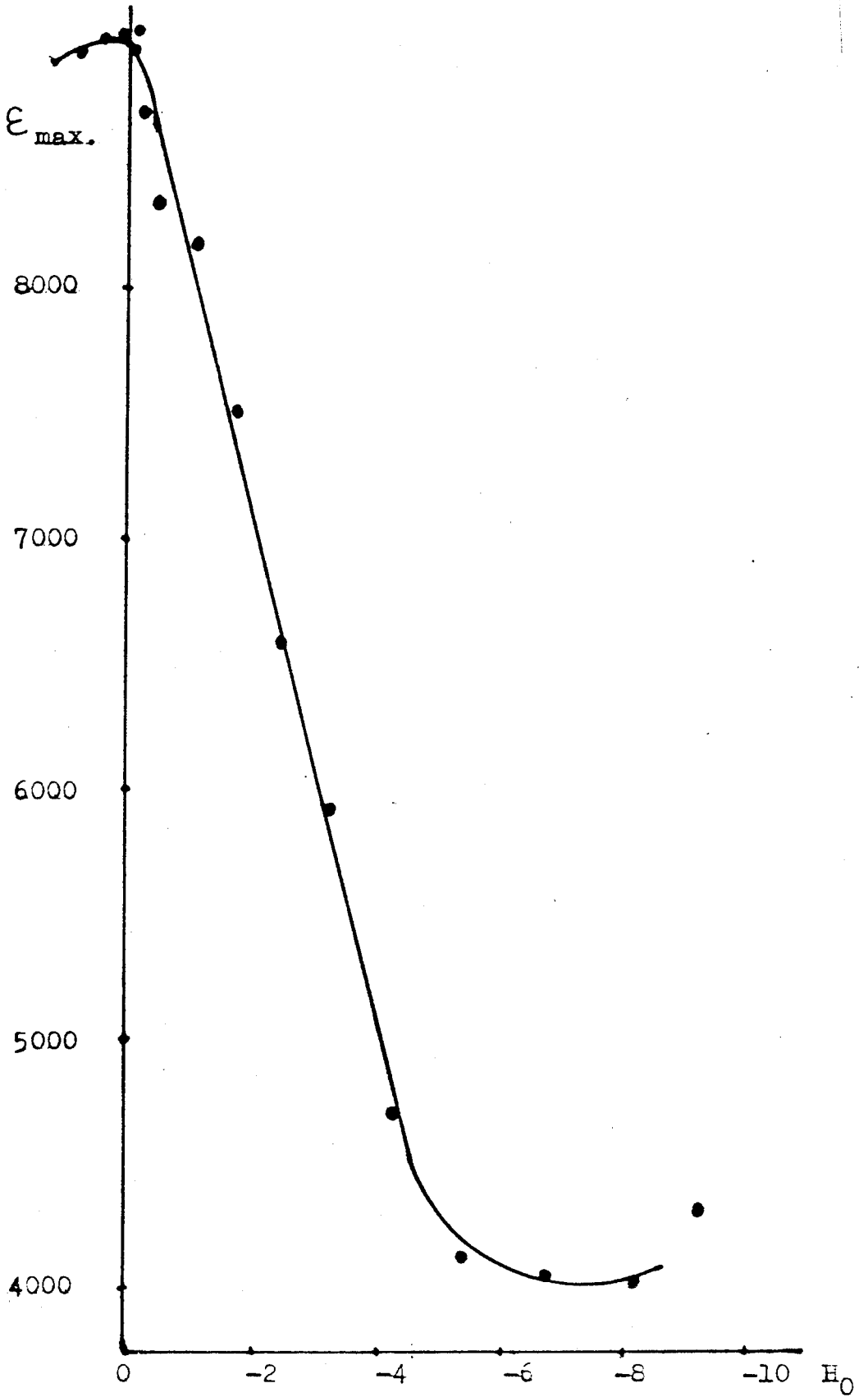
Şekil 2.16 N-Feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması.

I : % 5 H₂SO₄
II : % 98 H₂SO₄

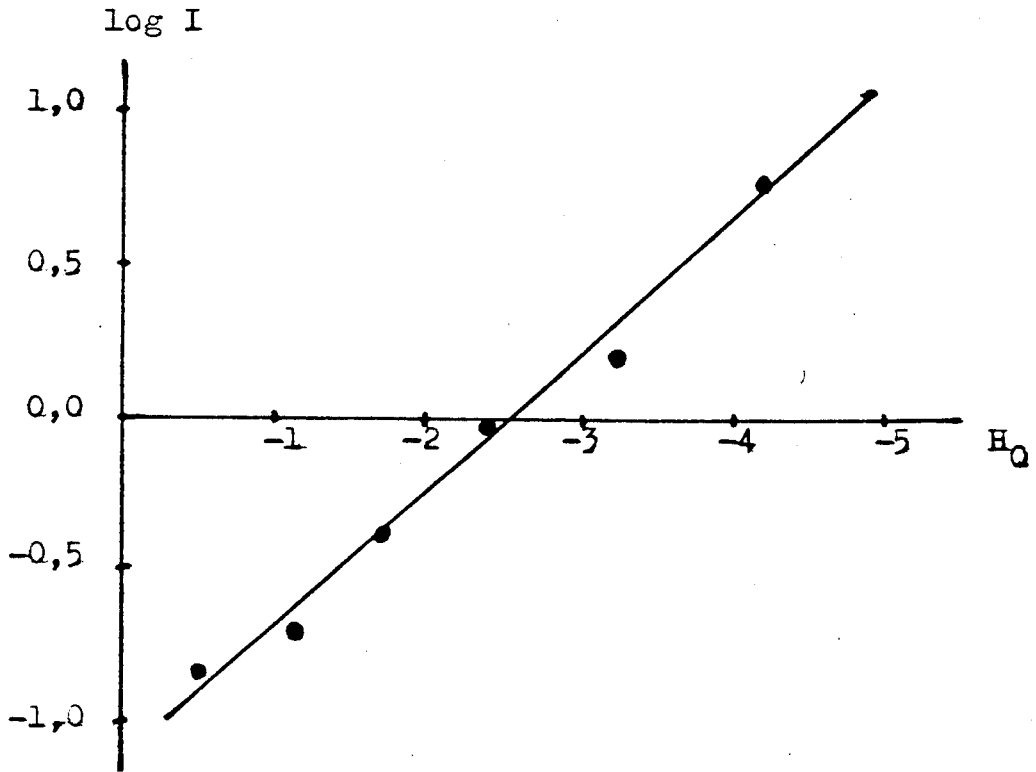


Çizelge 2.2 N-feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması ($\lambda=242$ nm).

H_0	A	$\epsilon_{max.}$	log I
0,70	0,895	8950	
0,40	0,900	9000	
0,09	0,902	9020	
0,02	0,940	9400	
-0,06	0,895	8950	
-0,14	0,904	9040	
-0,25	0,870	8700	-1,197
-0,50	0,835	8350	-0,828
-1,13	0,820	8200	-0,722
-1,70	0,751	7510	-0,375
-2,41	0,658	6580	-0,032
-3,25	0,591	5910	0,203
-4,20	0,470	4700	0,775
-5,30	0,412	4120	
-6,71	0,406	4060	
-8,18	0,402	4020	
-9,15	0,452	4520	



Şekil 2.17 N-feniloksindol'ün proton alma sabitinin saptanması.



Şekil 2.18 N-feniloksindol`ün proton alma sabitinin saptanması.

Korelasyon: 0,992

Eğim : 0,44

İntersept : 2,55

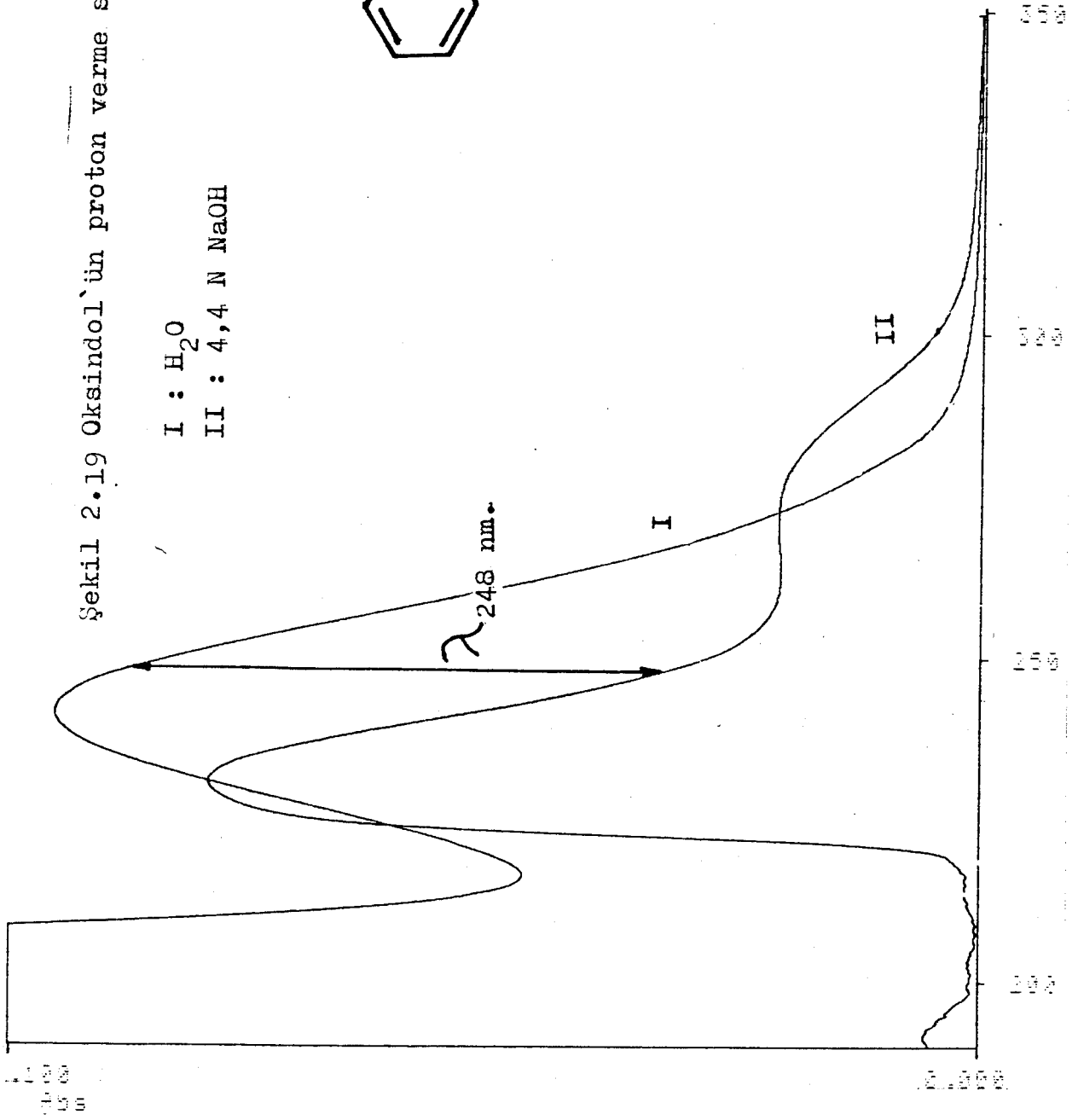
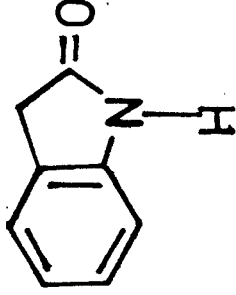
$pK_a = mH_O^{1/2}$: 0,44 x (-2,55)

pK_a : -1,12

Şekil 2.19 Oksindol'ün proton verme sabitinin saptanması.

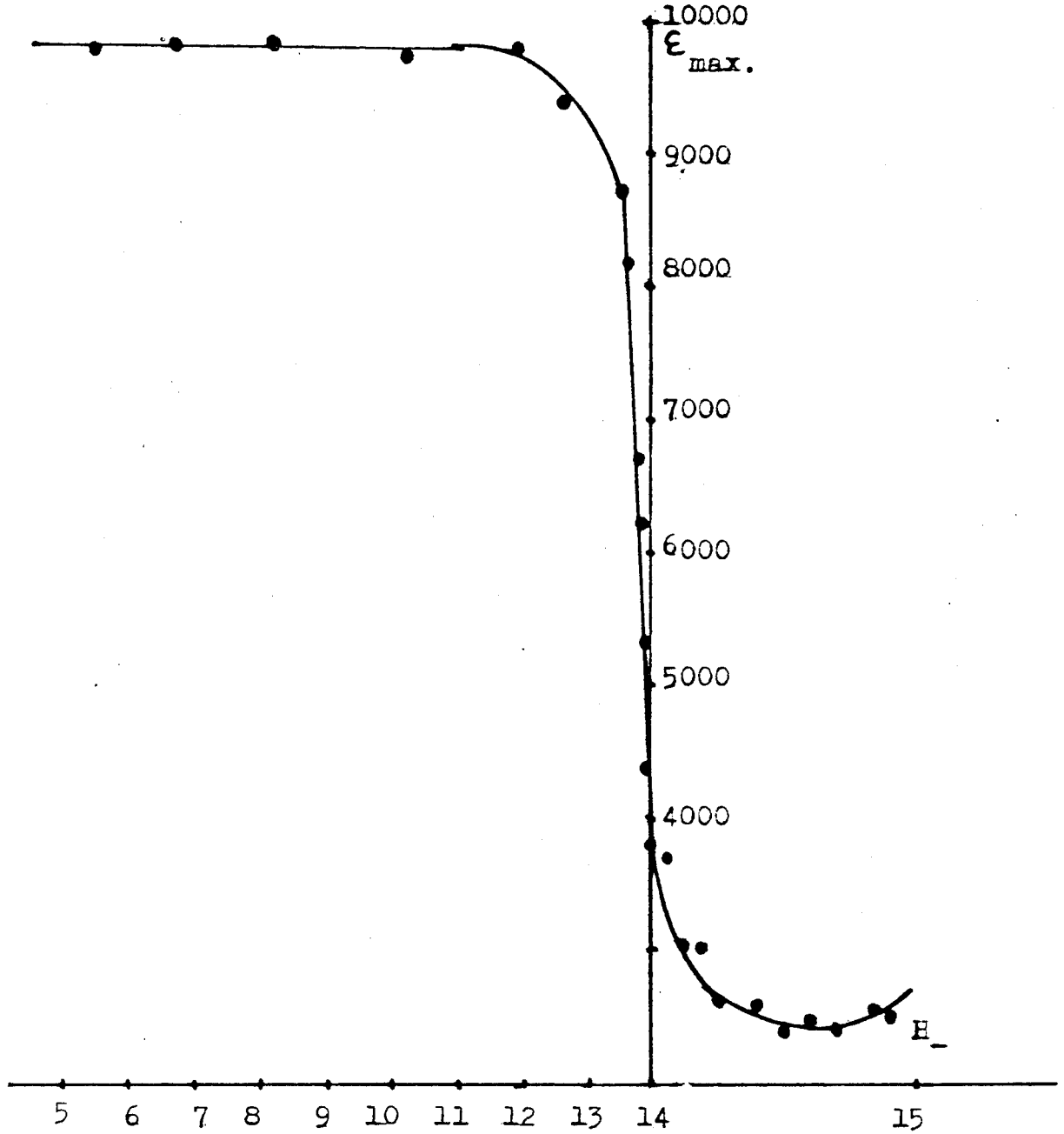
I : H₂O

II : 4,4 N NaOH

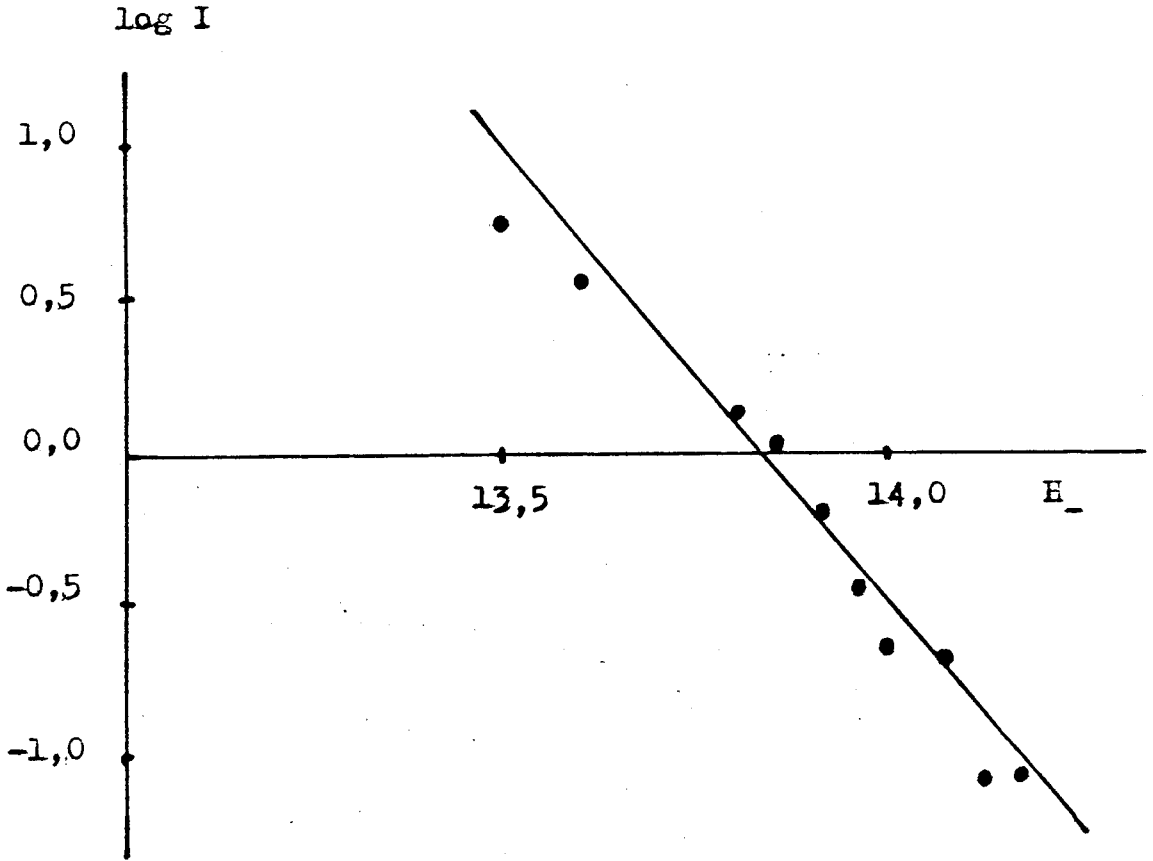


Çizelge 2. 3 Oksindol'ün proton verme sabitinin saptanması ($\lambda=248$ nm).

H ₊	A	$\epsilon_{\max.}$	log I
14,91	0,250	2500	
14,86	0,257	2570	
14,80	0,260	2600	
14,75	0,270	2700	
14,70	0,242	2420	
14,65	0,272	2720	
14,60	0,249	2490	
14,54	0,279	2790	
14,50	0,241	2410	
14,44	0,276	2760	
14,39	0,263	2630	
14,33	0,295	2950	
14,23	0,263	2630	
14,18	0,302	3020	-1,078
14,13	0,303	3030	-1,070
14,07	0,372	3720	-0,683
14,00	0,381	3810	-0,647
13,97	0,440	4400	-0,446
13,92	0,534	5340	-0,193
13,86	0,625	6250	0,023
13,81	0,672	6720	0,134
13,60	0,821	8210	0,545
13,50	0,874	8740	0,753
12,60	0,942	9420	1,209
11,90	0,980	9800	
10,20	0,973	9730	
8,20	0,986	9860	
6,76	0,983	9830	



Şekil 2. 20 Oksindol'un proton verme sabitinin saptanması.



Şekil 2. 21 Oksindol`ün proton verme sabitinin saptanması.

Korelasyon : 0,980

Eğim : 2,62

İntersept : 13,81

$pK_a = mH_0^{1/2}$: 2,62 x 13,81

pK_a : 36,18

Çizelge 3.4 Oksindol'un proton-alma, proton-verme ve N-Feniloksindol'un proton-alma sabitleri ve U.V. sonuçları.

Proton alma

Madde	$\lambda_{max.}$		$\epsilon_{max.}$		$H_0^{1/2}$	Eğim	pK_a	λ^e nm.
	Katyon ^a	Nötral ^b	Katyon ^c	Nötral ^d				
Oksindol	282	245	1850	350	-4,50	0,50	-2,25	288
N-Feniloksindol	302	242	4000	9000	-2,55	0,44	-1,12	242

Proton verme

Madde	$\lambda_{max.}$		$\epsilon_{max.}$		$H_0^{1/2}$	Eğim	pK_a	λ nm.
	Anyon ^f	Nötral ^g	Anyon ^h	Nötral ⁱ				
Oksindol	227	242	2350	9850	13,81	2,62	36,18	248

^a Ölçüm % 98 H₂SO₄ de yapılmıştır. ^b Ölçüm % 1 H₂SO₄ de yapılmıştır. ^c ölçüm % 98 H₂SO₄ de yapılmıştır. ^d Ölçüm % 1 H₂SO₄ de yapılmıştır. ^e Ölçümün yapıldığı dalga boyları. ^f Ölçüm 4,4 N NaOH de yapılmıştır. ^g Ölçüm H₂O içinde yapılmıştır. ^h Ölçüm 4,4 N NaOH içinde yapılmıştır. ⁱ Ölçüm H₂O içinde yapılmıştır.

3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada literatürde rastlanmamış olan bazı ölçümler yapılmış ve sonuçları aşağıda tartışılmıştır.

3.1 Sentezler

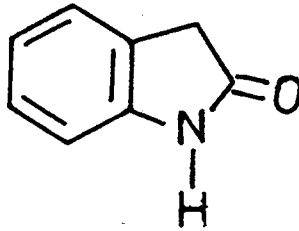
Literatürde mevcut olan yöntemler kullanarak ölçüm yapılacak maddeler sentezlenmiş ve ayrıntıları deneysel kısımda açıklanmıştır.

Ayrıca ilk kez sentezlenmesi söz konusu olan N-fenil-oksindol'ün nitrolu türevinin sentezine teşebbüs edilmiş. Ancak zaman yetersizliğinden ayrıntılı inceleme yapılamamıştır. İlerideki çalışmalarda bu konu yeniden ele alınacaktır.

3.2 Asitlik Sabitleri

2-Oksindol'ün proton-alma, proton-verme ve N-fenil-oksindol'ün proton-alma denge sabitleri (pK_a) ölçülmüş ve sonuçlar çizege 2.4 de verilmiştir.

Molekül yapılarından gözleneceği gibi 2-oksindol türevinde (1) bir proton-verme merkezi vardır. Yapılan ölçümlerden bu değer oldukça büyük bulunmuştur ($pK_a = 36$).

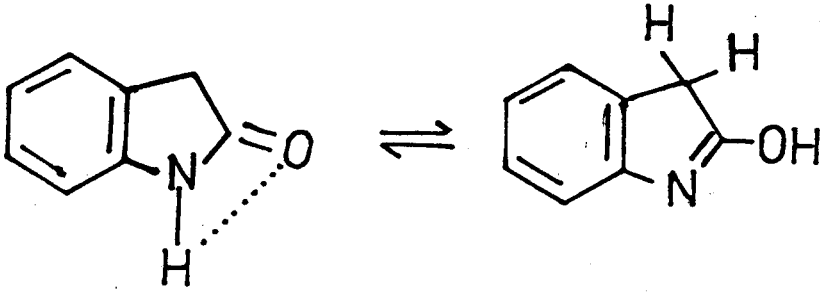


1

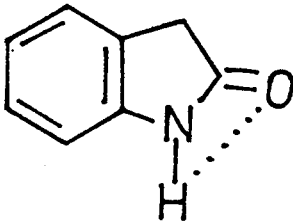
Ancak molekül yapısından görüleceği gibi N-H protonunun 2-konumdaki okzo (=O) grubu ile H-bağı yapabileceği ve

proton verdiğinde molekülün aromatik karakterinin yok olacağı durumlarda bu protonun koparılması oldukça güç olacaktır. Bu nedenle bu bulunan pK_a değeri normal sayılabilir. Ayrıca ölçümde bulunan eğimin 2,62 olması bu olayın doğrudan H-koparma olmadığını ispatlar.

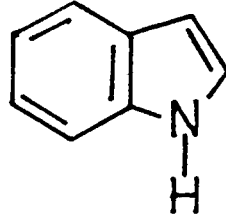
Büyük olasılıkla H-nin 3C danda koptuğu söylenebilir.



Protonlanma sabitlerini göz önüne aldığımızda ölçümde elde edilen eğimler sırasıyla 0,5 ve 0,44 olup bu değerler her iki türevinde okzo ($=O$) protonlanma yaptığını kanıtlar. Ayrıca -2,25 ve -1,12 olan pK_a değerleri N-feniloksindol'ün 2-oksindol den daha az asidik olduğunu gösterir. Buda fenil halkasının rezonans yoluyla okzo yapısının elektron yoğunluğunu azaltmasından ileri geldiği söylenebilir.



$pK_a = -2,25$
Oksindol



$pK_a = -3.5$
İndol

Ayrıca indol ile yapılan karşılaştırmada indol'in -3,5 olan pK_a sı düşünülürse 2-öksindol'ün pK_a sının -2,25 olması için H-bağı yapma olasılığını kuvvetlendirmektedir.

3.3 Tatomerizm

Asitlik sabitlerini kullanarak tatomerizm incelenebilir (Öğretir, 1980).

Bu çalışmada elde edilen eğimler 2-öksindol ve N-fenilöksindol için 0,5 ve 0,44 bulunmuş olduğundan her iki molekülde bu ortamda (asidik) okzo ($= O$) şeklinde olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar ileride daha ayrıntılı bir şekilde yapılacaktır.

3.4 Nitrolama

Nitrolama çalışmalarında 1:1 ve 1:30 oranları denenmiş. Ancak elde edilen türevler yapılan mevcut imkân ile aydınlatılamamıştır. İlerdeki çalışmalarda N-fenilöksindol molekülünün hangi halkadaki ve aynı halkadaki hangi pozisyona elektrofilik nitrolanmaya daha yatkın olduğu araştırılacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Acheson, R.M. ; 1979, An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds, John Wiley and sons Newyork, 501, 201 s.
- Albert, A. and Sergeant, E.P. ; 1971, The determination of ionization constants, Champman and Hall Ltd. London, 217.
- Baeyer, A. and Knop , C.A . , 1866, Ann. 140, 1.
- Baeyer, A. , 1878, Ber.11, 582,1228.
- Baeyer, A. , 1879, Ber. 12,1312.
- Borsch, W. , Weusmann, H. and Fritzsche, A. ; 1924, Ber. 57 B, 1149.
- Bowden, K. , 1966, Chem.Rev. , 66, 199.
- Bowden, K. and Cockerill, A.F. , 1970, J.Chem.Soc. , 173.
- Brown, H.C. , Daniel, O.H.Mc. and Hafliger, O. , 1955, Determination of organic structure by physical methodes, vol. 1 , Academic Press Newyork.
- Brunner, K. ; 1897, Monatsh. , 18, 531.
- Brunner, K. , 1941, Monatsh. , 53,369.
- Chilton, J. and Stenlake, J.B. ; 1962, J.Pharma. 14, 367.
- Colman, H.G. , 1888, Ann. 248, 116.
- Cookson, R.F. , 1974, Chem.Rev. , 74, 5.
- Curtius, T. and Thun, K. , 1890, J.Prakt.Chem. 44, 187.
- Frey, P.A. , Kokesh, F.D. and Westheimer, F.H. , 1971, J.Amer.Chem.Soc. , 93, 7266, 7270.
- Hammett L.P. and Deyrup, A.J. , 1932, J.Amer.Chem.Soc. , 54, 2721, 4236.
- Hammett L.P. and Paul, M.A. , 1934, J.Amer.Chem.Soc. , 56, 823.
- Heller, G. , 1904, Ber. 37, 943.
- Hinman, R.L. and Lang, J. , 1964, J.Amer.Soc. , 86, 3796.
- Johnson, C.D. , Katritzky, A.R. , Ridgewell, B.J., Shakir, N. and White, A.M. , 1965, Tetrahedron, 21, 1055.
- Johnson, C.D. , 1973, The Hammet equation, Cambridge un.pr.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Julian, P.L. , 1934, J.Amer.Chem.Soc. 56,1797.
- Lee, D.G. , 1970, Canad.J.Chem. , 48, 1919.
- Manschalk, C. , 1912, Ber. 45, 582.
- Michaelis, A. , 1897, Ber. 30,2811,
- Öğretir, C. , 1980, Değişik pirololo (3,4-d) piridazin türev-
lerinin protonlanma, proton-verme davranışları, tato-
merik dengelerin incelenmesi ve Hammett sabitlerinin
bulunması, 1980, Doçentlik Tezi, E.D.M.M.A.
- Ramart-Lucas, M. , Biquarâ and Mille , 1935, Bull.Soc.Chim.
2, 1383.
- Reissert, A. , 1908, Ber. 41, 3921.
- Rochester, C.H. , 1966, Quart.Rev.Chem.Soc. 20, 511.
- Stolle, R. , 1914, Ber. 47, 2120.
- Suida, W. , 1878, Ber. 11, 584.
- Suida, W. , 1879, Ber. 12, 1326.
- Sumpter, W.C. , Miller, M. and Magan, M.E. , 1945,
J.Amer.Chem.Soc. 67,499.
- Yates, K. and Clelland, R.A.Mc. , 1967, J.Amer.Soc. 89,2686.