

**BAZI 2-AMİNOTİYAZOLİN-4-ON  
TÜREVLERİNİN ASİTLİK  
SABİTLERİNİN TAYİNİ**

**AHU ÇELE**  
**Yüksek Lisans Tezi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**  
**Kimya Anabilim Dalı**  
**ŞUBAT 2001**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ahu ÇELE' nin "Bazı 2-Aminotiyazolin-4-on Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin Tayini" başlıklı Kimya Anabilim Dalındaki Yüksek Lisans tezi ~~15.12.2001~~ tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Yrd.Doç.Dr. Nevin Karışkan

Üye : Prof.Dr. Lale Zor

Üye : Prof.Dr. Cemil Öpreli

Üye : .....

Üye : .....

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ~~21.12.2001~~ tarih ve ~~7/12~~ sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**ÖZET****Yüksek Lisans Tezi****BAZI 2-AMİNOTİYAZOLİN-4-ON TÜREVLERİNİN  
ASİTLİK SABİTLERİNİN TAYİNİ****AHU ÇELE****Anadolu Üniversitesi****Fen Bilimleri Enstitüsü****Kimya Anabilim Dalı****Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nevin Kanişkan****2001**

Bu çalışmada 2-aminotiyazolin-4-on türevlerinin spektroskopik ve semiempirik yöntemlerle sulu ortamda asitlik sabitlerinin hesaplanması, hem teorik hem de deneysel olarak incelenmiştir. Maddelerin asitlik sabitlerinin hesaplanması sırasında, bileşiklerin en kararlı tautomerik yapıları da gözönüne alınmıştır. 2-aminotiyazolin-4-on türevlerinin protonlanmasında ve proton vermesinde süstitüent etkileri incelenmiştir. AM1 Hesaplama yöntemiyle bulunan  $pK_a$  değerleri, deneysel yolla bulunan  $pK_a$  değerleri arasında uyum olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyazolin-4-on, tautomerik denge, konformasyon, asitlik ve bazlık ( $pK_a$ ), yarı deneysel hesaplama

**ABSTRACT****Master of Science Thesis****DETERMINATION of ACIDITY CONSTANTS OF SOME  
2-AMINOTHIAZOLIN-4-ONE DERIVATIVES****AHU ÇELE****Anadolu University  
Graduate School of Natural and Applied Science  
Chemistry Program****Supervisor: Assist. Prof. Dr. Nevin Kanişkan****2001**

We present an experimental and theoretical studies for the estimation of  $pK_a$  values of some 2-aminothiazolin-4-one derivatives in aqueous solution by spectroscopic and semiempirical methods. When the  $pK_a$  values of these compounds have been calculated both experimentally and theoretically the tautomeric equilibria was also considered, if available, to find out the most tautomers. The substituent effects on the protonation of 2-aminothiazolin-4-one derivatives were investigated by using the calculated and experimental  $pK_a$  values. A good correlation between the calculated and experimental  $pK_a$  values was observed.

**Keywords:** Thiazolin-4-on, tautomeric equilibrium, conformation, acidity and basicity ( $pK_a$ ), semiempirical calculation

## TEŞEKKÜR

Öncelikle, bu tez çalışması boyunca bilgisi ve emeğiyle beni yönlendiren danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN'a teşekkür ederim.

Çalışmam süresince bölüm imkanlarını kullanmamı sağlayan, Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölüm Başkanı sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Lale ZOR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmada kullandığım maddeleri sentezleyen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi yazma aşamasının her anında ilgisiyle, desteğiyle hep yanımda olan, ve bana sonuna kadar inanan aileme teşekkürü borç bilirim.

Manevi destekleriyle varlıklarını hep hissettiren dostlarıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
1.GİRİŞ .....	1
1.1. Asitlik ve Bazlık .....	2
1.1.1. Arrhenius asit-baz tanımı .....	3
1.1.2. Brönsted-Lowry asit-baz tanımı .....	4
1.1.3. Lewis asit-baz tanımı .....	5
1.1.4. Lux-Flood asit-baz tanımı .....	6
1.1.5. Usanovich asit-baz tanımı .....	7
1.2. Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları .....	7
1.2.1. Asitlik fonksiyonları .....	8
1.2.2 Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi .....	13
1.2.2.1. Hammett eşitliği .....	13
1.2.3. Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler .....	15
1.2.4. Asitlik sabitlerinin önemi .....	16
1.3 Asitlik-Bazlık Ölçümünde Kullanılan Deneysel Yöntemler .....	17
1.3.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi .....	17
1.3.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler .....	17
1.3.3. UV spektroskopik yöntem .....	17
1.4 Asitlik ve Bazlık Ölçümlerinde Kullanılan Bilgisayar Hesaplama Yöntemleri .....	19
1.4.1 Ab-initio yöntemler .....	19

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

1.1.	Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu .....	5
1.2.	Benzoik asitin iyonizasyonu .....	14
2.1.	Örnek spektrum .....	24
2.2.	Örnek “S” grafiği .....	25
2.3.	Örnek logI-pH (H <sub>0</sub> ) grafiği .....	26
3.1.	1a molekülünün protonasyonu ve deprotonasyonu .....	36
4.1.	Çalışılan (2-amino)-1,3- tiyazolin-4-on türevleri .....	40
4.2.	2-alkilaminotiyazolin-4-on bileşiğinin 5 tautomerik formu .....	41
4.3.	4-hidroksi-5-metil-2-feniltiyazolün tautomerizmi .....	41
4.4.	1,3-tiyazol bileşiği .....	41
4.5.	2-aminotiyazol ve 2-aminobenzotiyazol bileşikleri .....	42
4.6.	2-sübstitüe tiyazolün tautomerizmi .....	42
4.7.	4-sübstitüe 1,3-azollerin tautomerizmi .....	42
4.8.	2-tiyazolamin türevlerinin tautomerizmi .....	43
4.9.	2- tiyazolamin türevlerinin elektrofilik gruplara karşı davranışı ..	44
4.10.	1,3-tiyazolün deprotonasyonu .....	44
4.2.1.	1a-1b tautomer formları .....	51
4.2.2.	2a-2b tautomer formları .....	51
4.2.3.	3a-3b tautomer formları .....	52
4.2.4.	4a-4b tautomer formları .....	52
4.2.5.	5a-5b tautomer formları .....	53
4.2.6.	6a-6b tautomer formları .....	54
4.2.7.	7a-7b tautomer formları .....	54
4.2.8.	8a-8b tautomer formları .....	55
4.2.9.	1b molekülünün protonlanması .....	58
4.2.10.	2b molekülünün protonlanması .....	59

4.2.11. 3b molekülünün protonlanması	59
4.2.12. 4 molekülünün protonlanması	60
4.2.13. 5 molekülünün protonlanması	60
4.2.14. 6a molekülünün protonlanması	61
4.2.15. 7b molekülünün protonlanması	61
4.2.16. 8b molekülünün protonlanması	62
4.2.17. 1b molekülünün deprotonasyonu	63
4.2.18. 2b molekülünün deprotonasyonu	63
4.2.19. 3b molekülünün deprotonasyonu	64
4.2.20. 4b molekülünün deprotonasyonu	64
4.2.21. 5b molekülünün deprotonasyonu	65
4.2.22. 6a molekülünün deprotonasyonu	65
4.2.23. 7b molekülünün deprotonasyonu	66
4.2.16. 8b molekülünün deprotonasyonu	66
4.3.1. Deneysel ve hesaplanan proton alma $pK_a$ değerlerinin karşılaştırılması	67
4.3.2. Deneysel ve hesaplanan proton verme $pK_a$ değerlerinin karşılaştırılması	67



## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
1.1. Bazı Semiempirik Moleküler Orbital Yöntemler .....	3
2.1. Bazı (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin birinci protonasyonları ve UV-spektral verileri .....	29
2.2. Bazı (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin proton verme ve UV-spektral verileri .....	30
3.1. (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 metoduyla hesaplanan veriler .....	31
3.2. Bazı (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin AM1 tautomerik denge sabitlerinin sulu fazda hesaplanması ( $\epsilon = 78,4$ ) .....	34
3.3. (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin sulu fazda AM1 metoduyla $\Delta G_f$ proton alma $pK_a$ hesaplaması ve deneysel $pK_a$ değerleri ( $\epsilon = 78,4$ ) .....	37
3.4. (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin AM1 metoduyla $\Delta G_f$ proton verme $pK_a$ hesaplaması ve deneysel $pK_a$ değerleri ( $\epsilon = 78,4$ ) .....	38
4.1. 1,3-diazollerin protonlanma için $pK_a$ değerleri .....	43
4.2. Bazı tiyazol türevlerinin sulu çözeltide $pK_a$ değerleri .....	45
4.3. Bazı 5-X-2NN-(R,R')-aminotiyazollerin $pK_a$ değerleri .....	45
4.4. Çalışılan moleküllerin a, b, c, d, e tautomer formlarının hesaplanan $\Delta G$ değerleri .....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
a	: Aktivlik
CNDO	: Complete Neglect of Differential Overlap (Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmali)
c	: Konsantrasyon (mol/L)
$\Delta G$	: Gibbs serbest enerjisi (kcal/mol)
$\delta \Delta G_f$	: Dengeye ilişkin serbest enerji (kcal/mol)
$\Delta H_f$	: Oluşum ısısı (kcal/mol)
$H_0$	: Sülfirik asitin kuvvetli asit bölgesindeki asitlik sabiti ifadesi
$H_-$	: Kuvvetli baz bölgesi için asitlik sabiti ifadesi
$\delta \Delta H$	: Dengeye ilişkin oluşum ısısı (kcal/mol)
INDO	: Intermediate Neglect of Differential Overlap (Diferansiyel Örtüşmenin kısmen ihmali)
k	: Hız sabiti
LUMO	: İşgal edilmemiş en düşük moleküler orbital
MNDO	: Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki atomlu Diferansiyel Örtüşmenin değiştirilerek İhmali)
NDDO	: Neglect of Diatomic Differential Overlap (İki atomlu Diferansiyel Örtüşmenin İhmali)
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
$pK_a$	: Asitlik sabiti
$\Delta S$	: Entropi (cal/mol K)
$\delta \Delta S$	: Dengeye ilişkin entropi (cal/mol K)
$\epsilon$	: Molar soğurma katsayısı
$\epsilon = 78,4$	: Suyun dielektrik sabiti
$\epsilon_1$	: İyonik türe ait molar soğurma katsayısı
$\epsilon_m$	: Moleküler türe ait molar soğurma sayısı
$\lambda$	: Dalga boyu (nm)

- $\gamma$  : Aktiflik Katsayısı  
 $\sigma_x$  : Süstitüent sabiti  
 $\rho$  : Reaksiyon sabiti

## 1 . GİRİŞ

Heteroaromatik maddelerin yapılarının incelenmesi kimyanın bir çok dalında önemli bir yer tutar. Heteroaromatik maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin incelenmesi, maddenin sıvı bir ortamda çözülmesini ve reaktiflerin bu ortama eklenmesini gerektirir.

Kimya eğitiminde moleküllerin yapısını anlamak için çoğu kez modeller üzerinde çalışılır. Fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarlarla kimya hesaplamaları, kimyacılar, reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine, kimyasal olayları bilgisayarlarla çalışma olanağı sağlar. Bu gözlem yoluyla, elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve reaksiyonlara ait bir bilgi elde edilmiş olunur. Bilgisayarla kimya hesaplamaları içinde moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen iki alan vardır: Moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramı. Elektronik yapı kuramı içerisinde Semiempirik Molekül Orbital yöntemleri ve ab – initio yöntemleri yer alır . Her ikisi de aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Bunlar :

- i- ) Belli bir molekül yapısının enerjisini hesaplama
- ii - ) Geometri optimizasyonu gerçekleştirme
- iii - ) Molekül içinde atomlar arası hareketten meydana gelen titreşim frekanslarını hesaplama.

Moleküler mekanik hesaplamaları, molekül yapının basit klasik – mekanik modelinin oluşturulmasına dayanır. Bazı moleküllere uygulanması başarılı sonuçlar vermiştir [1]. Moleküler mekanik yöntemleri arasında PCMODEL, CHEM3D ve MM gibi programları sayılabilir. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini tam olarak hesaplayabilirler. Ancak doğru değerden sapmalar tartışmalıdır. Bu yöntemlerle elektronik yapıya bağlı olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilmemektedir. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu ya da bağ parçalanmasını içeren işlemler yapılamaz.

Ab – initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. Hesaplama süresi moleküler orbital yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan sonuçların elde edilmesine neden olur.

Semiempirik Moleküler Orbital ( SE–MO ) yöntemleri ise bu durum arasında yer alır. Ab–initio moleküler orbital yöntemleri gibi SE–MO yöntemleri de kuantum mekaniksel esaslara dayanır. Bu yöntemlerde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Çok küçük sistemler için kullanılabileceği gibi büyük kimyasal sistemler içinde kullanılabilir. SE–MO yöntemlerinden bazıları Çizelge 1.1’de verilmiştir. Semiempirik Moleküler Orbital yöntemleri ile hesaplamalar oldukça ucuzdur ve iyi parametre setlerinin olduğu sistemlerde hem kalitatif hem de kantitatif açıdan yapılar hakkında oldukça doğru tahmin verir.

Ab-initio moleküler orbital yöntemleri, molekülün toplam enerjisini verir. Toplam enerji, moleküllerin elektronik ve çekirdek–çekirdek etkileşimlerine ilişkin izole edilmiş ( titreşim olmadığı  $0^{\circ}\text{K}$  ) vakum içindeki toplam enerjidir.

Hem ab–initio hem de Semiempirik Moleküler Orbital yöntemleri, molekülleri gaz fazında, çözeltide, temel hal veya uyarılmış hallerde inceleme yapabilmektedir.

### 1.1. Asitlik ve Bazlık

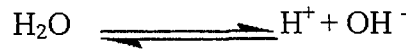
Kimyada günümüze kadar, çeşitli asit–baz kavramları önerilmiş ve kullanılmıştır. Önceleri sulu çözeltilerde deneysel olarak gözlenen özellikler asit ve bazları tanımlamakta kullanılan verilerdi. Madde yapısı hakkındaki bilgiler, genellemeler arttıkça, bilim adamları asidik ve bazik özellikler gösteren maddelerle, bu maddelerin yapısal özellikleri arasındaki ilişkileri araştırmaya yöneldiler. Bu konudaki çok çeşitli çalışma ve önerileri bir düzen içinde inceleyebilmek için, asit ve bazların bazı önemli tanımlarının incelenmesinin yararı vardır.

Çizelge 1.1 Bazı Semiempirik Moleküler Orbital Yöntemleri

Kısaltma	Tanım
CNDO	Complete Neglect of Differential Overlap
INDO	Intermediate Neglect of Differential Overlap. Özellikle singlet ve triplet yarılmalarında iyi sonuçlar verir.
MINDO / 3	Modified INDO. Oluşum ısılarında doğruya yakın sonuçlar verir.
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap. Farklı atomlar üzerindeki orbitaller arasındaki örtüşmeyi ihmal eder.
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin Model 1. MNDO yönteminin çekirdek - çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur. En son geliştirilen Semiempirik Moleküler Orbital yöntemlerindedir.

### 1.1.1. Arrhenius asit – baz tanımı

Arrhenius, 1884'te, kendisinin geliştirmiş olduğu elektrolitik ayrışma kuramında, suyun iyonlaştıran bir çözücü olarak görev yaptığını vurguladı. Bu görüş asit ve bazların, suyun kendi bünyesindeki iyonlar cinsinden tanımlanmasına yol açtı [2]. Su,



dengesine göre iyonlaşır. Suyun iyonlaşması için denge bağıntısı,

$$K_{su} = [H^+] \cdot [OH^-] \quad (1-1)$$

olarak gösterilir.  $K_{su}$ , 25 °C' de  $1,01 \times 10^{-14}$  ' tür. Ve yine bugünkü bilgilerimizle,

$[H^+] > [OH^-]$  olması halinde çözelti asidik,

$[H^+] < [OH^-]$  halinde bazik,

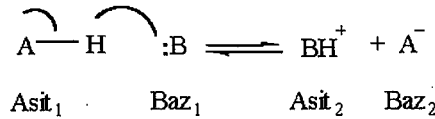
$[H^+] = [OH^-]$  halinde ise nötrdür.

Arrhenius, asitleri, hidrojen içeren ve çözündüklerinde  $H^+$  iyonu verecek şekilde iyonlaşabilen maddeler olarak tanımlanmıştır. Ve yine bazlar ise hidroksit iyonu içeren ve iyonlaştıklarında hidroksit iyonu veren maddelerdir.

Arrhenius'un bu tanımı, proton içermediği halde çözeltilerinde  $H^+$  iyonu oluşturabilen asitler ile  $OH^-$  oluşturan bazları da içerecek şekilde değiştirilmiştir. Böylece tanım; asitler sudaki çözeltilerinde  $H^+$  iyonu oluşturabilen maddeler bazlar da  $OH^-$  iyonu oluşturabilen maddelerdir şekline getirilmiştir. Yeni tanıma göre, bir çok ametal oksit asit, metal oksit de baz olarak tanımlanabilmiştir.

### 1.1.2. Brönsted – Lowry asit – baz tanımı

1923' te Johannes Brönsted ve Thomas Lowry birbirlerinden bağımsız, daha kapsamlı bir asit – baz kavramı önerdiler. Brönsted – Lowry tanımına göre, proton verebilen maddelere asit, proton kabul edebilen maddelere ise baz denir. Buna göre asidin bazla tepkimesi, asitten baza bir proton aktarımından ibarettir [2].



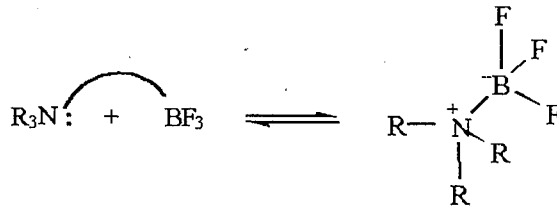
Bu denge tepkimesinde AH asidi, B ise bazı göstermektedir. Denkliğin tersi düşünülürse  $BH^+$ 'nın bir asit,  $A^-$  'nin bir baz olduğu kolaylıkla görülür.

Burada AH ile A<sup>-</sup> arasındaki fark, yalnızca protonlanmış olma veya olmamadır. Aynı maddenin protonlanmış haline asit, protonlanmamış haline de baz denir. Böylece oluşan AH ve A<sup>-</sup> çiftine konjuge asit – baz çifti denir. Benzer şekilde BH<sup>+</sup> ve B<sup>o</sup> de konjuge asit – baz çiftidir.

Asitler ve bazlar için kullanılan en önemli özellik, asitlik veya bazlık kuvvetidir. Asitlik veya bazlık kuvveti iyonlaşma denge sabiti ile ilgili özelliktir. Tam olarak iyonlaşan asit veya bazlara kuvvetli asit veya baz denir. Kuvvetli asitlerin sudaki çözeltilerinin denge sabitinin sonsuz büyüklükte olduğu söylenebilir.

### 1.1.3. Lewis asit – baz tanımı

1923 yılında Lewis [2], asitleri, elektron çifti alan maddeler, bazları da elektron çifti veren maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu tanım kapsam olarak Brönsted–Lowry tanımından daha geniştir. Proton içermeyen bileşikler arasındaki tepkimeler de bu tanıma göre asit – baz tepkimeleridir. Ancak iki tanım arasında bir uyum vardır. Brönsted – Lowry’ye göre asitler artı yüklü tanecik ( proton ) veren maddeler olduğu halde, Lewis’ e göre asitler eksi yüklü tanecikler ( elektron çifti ) alan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Lewis sistemine göre karakteristik asit–baz tepkimesine örnek olarak, trialkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Şekil 1.1. Trialkilamin ve bor triflorürün asit-baz reaksiyonu

Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir çift elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktetini tamamlayamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti azot–bor kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu atomu içeren R<sub>3</sub>N molekülü Lewis bazı,



elektron alan B atomu içeren  $\text{BF}_3$  molekülü de Lewis asitidir. Azot atomuna elektron veren anlamında donör atom, bor atomuna da elektron alan anlamında akseptör atom denir.

Lewis tanımına göre, dış kabuğunu tam olarak doldurması için bir elektron çifti gereken atomlara sahip bileşiklerle bazların ortaklanmamış elektronlarının paylaşılması olasıdır. Lewis asitlerinden sadece protonun, Lewis bazları ile oluşturdukları bileşiklere “tuz” denir. Diğer Lewis asitleriyle (  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$  vs.) ile Lewis bazlarının oluşturdukları bileşiklere ise “katılma bileşikleri” veya “ Lewis tuzları ” denir .

Lewis asitleri üç türdür:

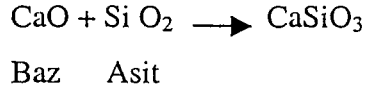
- 1-) Elektron çifti alabildiklerinden bütün katyonlar birer Lewis asitidirler.
- 2-) Değerlik kabuğunda elektron eksikliği olan ve koordinasyon sayısını artırabilen merkez atomu içeren bileşikler, Lewis asiti olarak davranırlar.
- 3-) Merkez atomlarında bir veya daha çok sayıda çoklu bağı olan  $\text{CO}_2$  ve  $\text{SO}_3$  gibi moleküller Lewis asiti olarak davranırlar.

Lewis bazları için de genel gruplandırılmalar yapılabilir:

- 1-) Bütün anyonlar Lewis bazıdır. Yük yoğunluğunun artması baz kuvvetini artırır.
- 2-) Su, alkol, eter gibi ortaklanmamış elektron çifti bulunduran moleküller Lewis bazı olarak davranırlar.
- 3-) Metal iyonları ile koordine kovalent bağ oluşturabilen alken ve alkinler Lewis bazı olarak davranırlar.

#### **1.1.4. Lux – Flood asit – baz tanımı**

Yüksek sıcaklık kimyasında kullanılmak üzere Lux 1939’da bir asit-baz tanımı önermiş, Flood ( 1947 ) tarafından geliştirilmiştir. Lux – Flood tanımına göre, asitler oksit iyonu alan, bazlar da oksit iyonu veren maddelerdir [2].



Kalsiyum oksit ile silisyum dioksit arasındaki tepkimede kalsiyum oksit baz, silisyum dioksit asittir.

Lux–Flood asidinin mutlaka bir oksit olması gerekmez, herhangi bir oksijenli bileşik de olabilir. Lewis tanımında olduğu gibi Lux – Flood tanımında da eksi yüklü bir parçacık veren madde baz olarak nitelendirilmektedir .

Bu benzerlikten giderek asit ve baz tanımları halojenür, sülfür gibi diğer anyonların alınıp verilmesine göre de yapılabilir. Nitekim 1952 ile 1960 yılları arasında Gutmann ve arkadaşları, bazları klorür iyonu veren maddeler, asitleri de klorür iyonu alan maddeler olarak tanımlamıştır.

### 1.1.5. Usanovich asit – baz tanımı

Rus bilgini Usanovich 1939 yılında, Lewis'in asit – baz tanımını redoks tepkimelerini de kapsayacak şekilde genişletmiştir. Lewis'e göre asit ve bazlar, ortaklanmamış elektron çiftinin alınıp verilmesi esas alınarak tanımlanmaktadır. Bu kısıtlama kaldırıldığında tanım, bütün elektronik alışverişlerine, dolayısıyla redoks tepkimelerine genişletilmiş olmaktadır.

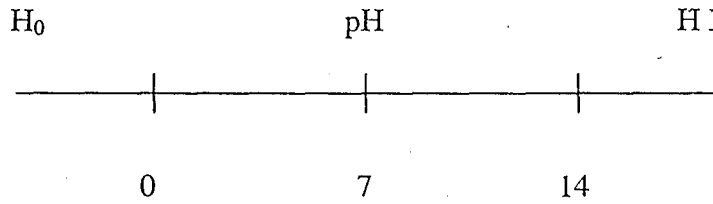
Usanovich'e göre asitler, kation veren, anyon veya elektron alan maddelerdir. Bazlar da anyon veya elektron veren, kation alan maddelerdir. Bu tanım, asit–baz tepkimelerini bütün kimyasal tepkimeleri içerecek şekilde genişlettiği için, birçok bilim adamı tarafından eleştirilmektedir [2].

### 1.2. Asitlik Sabitleri ve Asitlik Fonksiyonları

Asitlik sabitleri, çözeltilerdeki maddelerin proton kaybetme veya kazanma eğilimlerini belirtir. Bir asit veya bazın kuvvetinin ölçüsünü ifade eden asitlik sabiti “K<sub>a</sub>” ile veya bu sabitin eksi logaritması “pK<sub>a</sub>” ile tanımlanır.

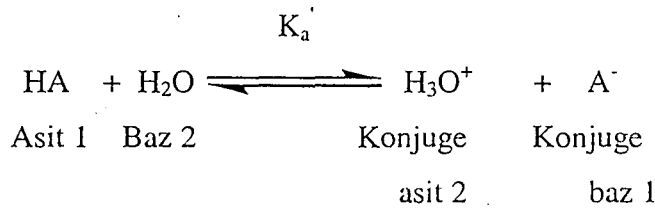
### 1.2.1. Asitlik fonksiyonları

Seyreltik çözeltilerde asitlik ölçüsü olarak kullanılan pH değerleri, sıfır ile ondört arasındadır. Örneğin 0,1 N hidroklorik 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 ve 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 [3]. Nitroanilinler gibi zayıf organik baz serisinin, değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir:

Organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar. Dolayısı ile asitlik dengesi, oynak hidrojen içeren bileşiklerin çözücü içerisinde iyonlarına ayrışma yatınlıkları olarak ifade edilirler. Buna göre monoproitik bir asit HA olarak ifade edilirse, bu asitin su içindeki iyonlarına ayrışmasına ilişkin denge sabiti  $K_a'$  asitliğin bir ölçüsü olacaktır.



$$K_a' = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[H_2O][HA]} \quad (1-2)$$

Suyun baz görevini üstlenen bileşik olmasının yanı sıra, aynı zamanda çözücü olması söz konusudur. Bu nedenle suyun derişiminin ( 55,5 M ) sabit kaldığını varsaymak çok gerçekçi bir varsayım olacaktır. Buna göre bir organik bileşğin asitlik sabiti  $K_a$ , ayrışmaya ilişkin denge sabiti suyun derişimini içine alan bir sabittir.

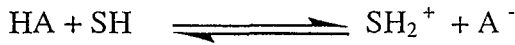
$$K_a = K_a' \cdot [H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} \quad (1-3)$$

Bir asite ilişkin asitlik sabitinin (  $K_a$  ) sayısal değeri ne kadar büyükse, asitlik o kadar fazladır. Bir asitin kuvveti  $pK_a$  ile de ifade edilebilir.

$$pK_a = -\log K_a \quad (1-4)$$

Pratik olması nedeni ile bir asitin kuvveti çoğu kez  $pK_a$  ile ifade edilir. Bir asite ilişkin  $pK_a$ 'nın sayısal değeri ne kadar küçük ise asitlik o kadar fazladır.

HA'yı asit, SH'ı ise çözücü olarak alırsak;



$$K_a = \frac{a_{A^-} \cdot a_{SH_2^+}}{a_{HA}} \quad (1-5)$$

elde edilir. Burada a, aktifliği ifade eder. Aktivite, konsantrasyon (c) ile aktiflik sabitinin ( $\gamma$ ) çarpımına eşittir.

a = c .  $\gamma$  eşitlikte yerine yazılırsa,

$$K_a = a_{SH_2^+} \cdot \frac{[A^-] \cdot \gamma_{A^-}}{[HA] \cdot \gamma_{HA}} \quad (1-6)$$

elde edilir. (1-6) Eşitliğinde,

$$H_x = a_{SH_2^+} \cdot \frac{\gamma_{A^-}}{\gamma_{HA}} \quad (1-7)$$

olarak alınır (1-6) eşitliği,

$$K_a = H_x \cdot \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (1-8)$$

eşitlik (1-8) halini alır.  $H_x$  bir asitlik fonksiyonudur.

Seyreltik çözeltilerde aktivlik sabiti bire eşit alınabilir. Bu durumda ( 1-6 ) eşitliği,  $SH_2^+ = H^+$  alınarak,

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[HA]} \quad (1-9)$$

şekline gelir.

Eşitlik ( 1-9 )'un logaritması alınarak düzenlenirse,

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (1-10)$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (1-11)$$

pH = H<sub>0</sub> alınır,

$$pK_a = H_0 + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (1-12)$$

şeklini alır.

$pK_a$  değeri bilinen p-nitroanilin'in artan asitliklerdeki protonlanması, yani  $[HA] / [A^-]$  oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik bir nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün  $pK_a$  değeri bir önceki indikatör yardımı ile elde edilmiş olan  $H_0$  değerlerini veren çözeltilerde  $[HA] / [A^-]$  oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgedeki asitlik fonksiyonu  $H_L$  değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır [4].

Eşitlik ( 1-12 )'ye göre  $\log [ HA ] / [ A^- ]$  ile  $H_0$  arasında çizilen grafiğin eğimi birdir.  $[HA] = [A^-]$  olan noktada  $pK_a = H_0$  olacağından , herhangi bir maddenin  $pK_a$ 'sı hesaplanabilir.

Bu duruma uyan maddelere Hammett bazı adı verilir. Diğer asitlik fonksiyonları ile  $[HA] / [A^-]$  grafiğinin eğimi birden küçük veya büyük olabilir. Yates, bütün diğer asitlik fonksiyonları ile  $H_0$  arasında ;

$$H_x = m \cdot H_0 \quad (1-13)$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının  $H_0 = 0$  noktasından geçtiğini saptamıştır. Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazlar,  $\log [HA] / [A^-]$  değerlerine karşı çizilen  $H_0$  grafiğinde ;  $\log [HA] / [A^-] = 0$  değerleri  $pK_a$  yerine yarı protonlanma değerleri verilir. Bu,  $H_0^{1/2}$  ile gösterilir. Buna göre  $pK_a$  değeri ( 1-14 ) eşitliğiyle hesaplanabilir.

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (1-14)$$

Bu çalışmada kullanılan  $H_2SO_4$  çözeltilerinin  $H_0$  değerleri, literatürde ve el kitaplarında verilen %  $H_2SO_4 - H_0$  ve  $C_{H_2SO_4} - \% H_2SO_4$  tablolarındaki değerlerin grafiğe dökülmesiyle elde edilen denklemler yardımıyla hesaplanmıştır (bkz. Ek 1, Ek 2). Ve yine çalışmada kullanılan NaOH çözeltilerinin  $H_L$  değerleri de literatürde verilen  $C_{NaOH} - H_L$  tablosundaki değerlerle elde edilen  $C_{NaOH} - H_L$  grafiğinin denkleminde hesaplanmıştır ( bkz. Ek 3 ) [5].

## 1.2.2. Heteroaromatik moleküllerde süstitüent etkisi

Aromatik veya heteroaromatik moleküllerin bir kısmındaki değişikliğin reaksiyona olan etkisine süstitüent etkisi adı verilir.

Bir süstitüentin komşu atomlara olan etkisini üç şekilde düşünebiliriz: Bunlardan ilki,  $\sigma$  bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-I) veya elektron itici (+I) indüktif etkiler; ikincisi  $\pi$  bağları aracılığıyla etkin olan elektron çekici (-M) veya elektron itici (+M) rezonans etkileridir. Bunlardan başka bir diğer süstitüent etkisi ise, süstitüentlerin büyüklüğü ve geometrisinden kaynaklanan sterik etkidir. Bilindiği gibi asetik asitin  $\alpha$ -hidrojenleri, siyano, halo, nitro gibi elektron çekici (-I) süstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin artması ve aksine elektron itici (+I) süstitüentlerle değiştirildiğinde asitliğin azalması, indüktif etkinin reaktiviteye olan katkısını açıklayan en klasik örnektir.

Reaksiyon mekanizması bilinen birçok reaksiyon için, süstitüent etkisinin reaktiviteye olan katkısı önceden tahmin edilebilir. Hatta süstitüentlerin kısmi elektron itme ve çekme yetenekleriyle reaktivite arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu tür bir korelasyonun varlığı ilk kez Louis P. Hammett tarafından ortaya atılmıştır.

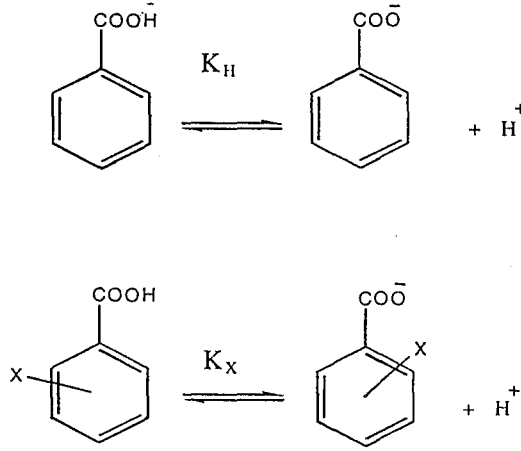
### 1.2.2.1. Hammett eşıitliği

Hammett 25 °C sıcaklıkta sulu çözelti içindeki benzoik asitin iyonizasyonunu standart reaksiyon olarak kabul etmiş ve farklı süstitüentler için  $pK_a$  değerlerini saptamıştır (Şekil 1.2).

Bu şekilde Hammett, süstitüent etkilerini kantitatif olarak eşıitlik (1-15)'te belirtildiği gibi tanımlamış ve her bir süstitüent için  $\sigma_x$  değerlerini hesaplamıştır.

$$\log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} = \sigma_x \quad (1-15)$$





Şekil 1.2. Benzoik asitin iyonizasyonu

Hammett ayrıca, herhangi bir başka reaksiyon için beklenen süstitüent etkisinin, benzoik asit için elde edilen  $\sigma_x$  değerleriyle orantılı olduğunu varsayarak, Hammett denklemi olarak bilinen (1-16) eşitliğini ileri sürmüştür [6].

$$\log (K_x / K_H)_{\text{herhangi bir reaksiyon için}} = \rho \cdot \log (K_x / K_H)_{\text{benzoik asit}} \quad (1-16)$$

Reaksiyon standart serbest enerjisi ile denge sabiti arasındaki ilişki eşitlik (1-17)'deki gibi olduğundan,

$$\begin{aligned} \Delta G^0 &= -RT \ln K \\ \log K &= -\Delta G^0 / 2,303 \cdot RT \end{aligned} \quad (1-17)$$

Hammett bağıntısı ikinci bir yaklaşımla,

$$\begin{aligned} \log K_x &= -\Delta G_x^0 / 2,303 \cdot RT \\ \log K_H &= -\Delta G_H^0 / 2,303 \cdot RT \\ \log (K_x / K_H) &= -(\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0) / 2,303 \cdot RT \end{aligned} \quad (1-18)$$

haline getirilir. Herhangi bir reaksiyon için bir süstitüentın neden olacağı serbest enerji farkı  $(\Delta G_x^0 - \Delta G_H^0)$  bir diğer reaksiyondaki serbest enerji farkı ile

orantılıdır yorumu yapılabilir. Hammett bağıntısı, bu yaklaşımla ele alındığında doğrusal serbest enerji bağıntısı olarak adlandırılır (Eşitlik 1-19 ).

$$\begin{aligned} -(\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \log (K_X / K_H)_{\text{benzoik asit}} \\ -(\Delta G_X^0 - \Delta G_H^0) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \sigma_x \end{aligned} \quad (1-19)$$

Benzer şekilde reaksiyon hız sabitleri ile süstitüent etkileri arasında kantitatif bir korelasyon kurulabilir. Bu durumda hız sabitleri ile aktivasyon enerjilerinin doğrusal serbest enerji bağıntısı gösterdikleri varsayılır.

$$\begin{aligned} \log (k_X / k_H) &= -(\Delta G_X^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303 \cdot RT \\ -(\Delta G_X^\# - \Delta G_H^\#) / 2,303 \cdot RT &= \rho \cdot \sigma_x \end{aligned} \quad (1-20)$$

Hammett denklemi, doğrusal serbest enerji bağıntısını ortaya koyan ilk denklem olmakla beraber, günümüzde, benzer bağıntılar olduğu da bilinmektedir.

### 1.2.3. Organik bileşiklerin asitliğini etkileyen faktörler

Y – H şeklindeki organik bir molekülün asitliğini etkileyen faktörler şunlardır :

1. Y – H arası bağ kuvveti
2. Y' nin elektronegatifliği
3. Delokalizasyon
4. Çözücünün yapısı.

Bu faktörlerden ilki, Y–H bağ enerjisinin büyüklüğüne göre proton kopmasının kolay veya güç olması ile ilgilidir. İkinci faktörün önemi, CH<sub>3</sub>-H ile CH<sub>3</sub>-O-H moleküllerinin pK<sub>a</sub>'larının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkar. Oksijenin karbondan daha elektronegatif olması nedeniyle metanolün pK<sub>a</sub>'sının 16 olmasına karşılık metanın pK<sub>a</sub>'sı 43'tür. Üçüncü faktörün önemi ise CH<sub>3</sub>-O-H ile HCOOH moleküllerinin pK<sub>a</sub>'larının karşılaştırılması ile anlaşılabilir. Metanolün pK<sub>a</sub>'sının 16 olmasına karşılık asidin pK<sub>a</sub>'sının 3,77 oluşu sadece karbonil grubunun,

elektronegatif olmasından ötürü, O–H arası bağı gevşeteceği şeklinde açıklanamaz. Burada en önemli faktör delokalizasyon ve bu yol ile metonat anyonunun sağlamlaşmasıdır. Dördüncü faktör olan çözücü , özellikle su olduğu zaman asitlik derecesini etkileyen çok önemli bir faktördür. Bunun nedeni suyun yüksek dielektrik sabiti ve solvatize edici bir çözücü olmasıdır. Bir çözücünün dielektrik sabiti, yani polarlığı arttıkça bileşiklerin iyonlara ayrılması ve ayrılan iyonların sağlamlığı, yani tekrar birleşme derecesi artar [7].

Heterosiklik maddelerin bazlıkları ise yapılarındaki heteroatoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda azot, oksijen ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron çeken bir grup yerleştirilmiş gibi düşünülebilir. Bunun sonucu olarak da heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır denilebilir.

#### 1.2.4. Asitlik sabitlerinin önemi

İyonlaşma sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Bu sabitler maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar. İyonlaşma sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilişki vardır. Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. Sentez çalışmalarında elde edilecek olan maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez çalışmaları sonunda maddeler genellikle çözülmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH'sı maddenin  $pK_a$  değerinin iki birim üzerine ayarlanmasıyla en yüksek verim elde edilebilir .

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

### 1.3. Asitlik – Bazlık Ölçümünde Kullanılan Deneysel Yöntemler

#### 1.3.1. Potansiyometrik titrasyon yöntemi

Ölçümde çok madde gerektirmesine rağmen, çalışmaların kısa zaman alması nedeni ile çok kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası, referans elektrodu ile indikatör elektrodu arasındaki potansiyel farkının ölçülmesine ve bu ölçümler kullanılarak çeşitli grafiksel hesaplamalarla titrasyonun dönüm noktasının bulunmasına dayanır. Günümüzde bu titrasyonlarda hem referans hem de indikatör elektrodu bünyesinde bulunduran kombine cam elektrodlar kullanılmaktadır. Ancak cam elektrodun  $\text{pH} = 2-11$  aralığının altındaki ve üstündeki değerlerde sapmalar göstermesi nedeniyle bu bölgenin dışında kalan kuvvetli asit ve kuvvetli baz bölgelerinde yapılan çalışmalarda potansiyometrik titrasyon yöntemi kullanılmamaktadır.

#### 1.3.2. Raman ve NMR spektroskopik yöntemler

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

#### 1.3.3. UV spektroskopik yöntem

Spektroskopik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanı UV görünür bölge spektrometrik yöntemidir. Çok zaman almasına rağmen, az madde gerektirmesi duyarlılığının yüksek olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemle bütün pH bölgesinde ve  $-8'$ e kadar uzanan  $\text{H}_0$  ve  $\text{H}^-$  alanlarında çalışılabilir.

Bir maddenin asitlik sabitinin UV görünür bölge spektrofotometresiyle saptanabilmesi için maddenin moleküler türü ile iyonlaşmış türünün spektrumlarının farklı olması gerekir. Yöntem moleküler türün iyonlaşmış türe oranının saptanmasına dayanır. Bu yöntem şöyle özetlenebilir:

Zayıf bir HA asitinin iyonlaşması eşitlik ( 1-12 )'deki gibi yazılır. Bu eşitlikte  $H_0$  , bir asitlik fonksiyonudur.

İndikatör olarak primer aminleri kullanan, Hammett ve Deyrup kuvvetli asit çözeltilerinin asidik ölçüsü birim cetvelini düzenlemişlerdir. Bu cetvele göre; örneğin %60  $H_2SO_4$   $H_0 = -4.37$  , % 99  $H_2SO_4$   $H_0 = -10.94$  değerlerine eşdeğerdir.

( 1-12 ) Eşitliğinden anlaşılacağı gibi,  $\log I = [ HA / A^- ]$  ile  $H_0$  arasında çizilecek bir grafik, eğimi  $m = 1$  olan bir doğru verir ve  $\log I = 0$  olduğu noktada  $pK_a = H_0$  olacağından herhangi bir organik maddenin  $pK_a$ ' sı bulunabilir.

Baz Hammett bazı olmadıkça logaritma I değerlerinin  $H_0$  asidik fonksiyonuna karşı çizilecek grafiği  $\log I = 0$  değerinde  $pK_a$ 'yı değil yarı protonlanma değerini verir (  $H_0^{1/2}$  ). Böylece daha geniş kapsamlı bir eşitlik elde edilmiştir:

$$\log I = m \cdot ( H_0^{1/2} - H_0 ) \quad (1-21)$$

Buradan da  $pK_a = m \cdot H_0^{1/2}$  elde edilir. m değerinin her asitlik fonksiyonu için değişik olmasının nedeni, çeşitli indikatör serisindeki aktiflik katsayılarının değişik olması ve katyonlarının farklı ölçümlerde solvasyona uğramasıdır. Örneğin, triarilmetanol protonlandığı zaman meydana gelen pozitif yük aril halkalar üzerinde delokalize olmuştur. Halbuki anilinyum katyonunda böyle bir olanak yoktur. Dolayısıyla triarilmetanol için eğim  $m = 2$  bulunmuştur. Genellikle eğimleri  $m = 0.85 - 1.15$  arasında olan bazlar “ Hammett Bazları ” olarak kabul edilir. Bu bakımdan  $H_0$ 'ın tayin edilmesi kadar m'nin de tayin edilmesi önemlidir.

Araştırmalar bu kadarla kalmamış, asitlik fonksiyonlarının sıcaklık ile nasıl değiştiği de incelenmiştir. Shapiro  $H_0$  fonksiyonunun sıcaklığa bağlılığını incelemiş ve sülfirik asidin proton verme yeteneğinin sıcaklık ile düştüğünü saptamıştır [8].

## 1.4. Asitlik ve Bazlık Ölçümlerinde Kullanılan Bilgisayar Hesaplama Yöntemleri

### 1.4.1. Ab – initio yöntemler

Ab – initio, temel prensiplerden türetilmiş ve parametreler kullanılmadan yapılan hesaplama uygulamaları demektir. Ab–initio teoride bir çok basitleştirici yaklaşımlar ve ön kabuller vardır.

Bu yöntem teoride Born–Oppenheimer yaklaşımını kullanmaktadır. Bu yaklaşımda atom çekirdeğinin sabit olduğu, elektronların çekirdek etrafında hareket ettiği göz önüne alınmaktadır.

Ab – initio moleküler orbital yöntemleri kuantum mekaniksel temellere dayanır ve bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir. Hesaplama süresi diğer moleküler orbital yöntemlere göre binlerce kere daha fazladır. Hesaplama süresini azaltmak için geometrilerde ve kullanılan parametrelerde bazı basitleştirmeler yapılabilir. Ancak bu basitleştirmeler kesin olmayan değerler elde edilmesine neden olur.

### 1.4.2. Yarı deneysel yöntemler

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

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

LCAO–SCF molekül orbital yaklaşımına dayanan ilk yarı deneysel moleküler orbital yöntemi CNDO'dur. Bundan sonra INDO ve NDDO yaklaşımları geliştirilmiştir. CNDO ve INDO yöntemleri moleküler özelliklerin

hesaplanmasında oldukça zayıftır. Bu yaklaşımlara dayanarak MINDO / 3 adı verilen yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Diatomik parametrelerin kullanılmasından dolayı diğer elementler için bu yöntemi geliştirmek oldukça zordu. Bu nedenle 1977 yılında NDDO yaklaşımına dayanan MNDO yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle C, H, N ve O içeren moleküllerin hesaplanan çeşitli değerlerindeki ortalama hatalar azalmıştır.

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

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

AM1 ve PM3 yöntemlerinin bilgisayar teknolojisinin süratle gelişmesinin sonucunda büyük moleküllere uygulanabilme olanakları ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada da AM1 yöntemi kullanılmıştır [9].

#### 1.4.2.1. Mopac 7 paket programının özellikleri

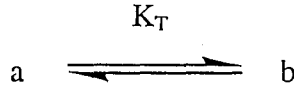
Mopac programında çalışmaya başlamak için iki program kullanılır. Chem Draw programında moleküller çizilip Chem3D programına aktarılır. Bu programda minimize edilen moleküller için MOPAC dataları hesaplanır.

Son birkaç yıldır moleküler orbital yöntemlerini yapısında bulunduran MOPAC, AMPAC ve MNDO88 gibi paket programlar geliştirilmiştir. Bunlardan MOPAC, James J.P. Stewart tarafından geliştirilen son paket programlardandır .

Mopac 7, kimyasal yapıları ve tepkimeleri çalışmak için geliştirilmiş ve MNDO, MINDO/3, AM1 ve PM3 gibi Semiempirik Moleküler Orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır. Böyle bir programla moleküller,

radikaller, iyonlar ve polimerler için oluşum ısısı gibi termodinamik özellikler ile titreşim frekansları, kuvvet sabitleri, bağ dereceleri vb. değerler hesaplanabilir. Tepkimeler için geçiş hali yapıları ve bu yapılara ait özellikler bulunabilir .

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



Yukarıdaki dengeye göre ;

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

Burada;

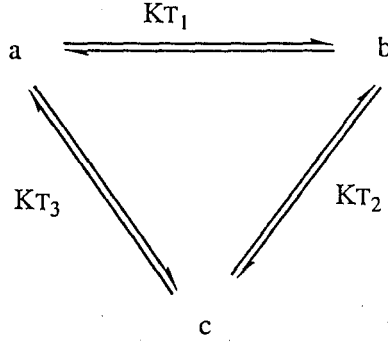
$K_T$  : Denge Sabiti

$N_a, N_b$  : Bileşenlerin mol kesirleridir.

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

$$N_a = \frac{1}{1 + K_T} \quad \text{ve} \quad N_b = \frac{K_T}{1 + K_T} \quad (1-22)$$



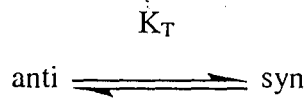


Yukarıda verilen üçlü bir sistem için yine her bir denge sabiti ve her bir bileşenin mol kesri aşağıdaki gibi bulunabilir.

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

$$N_a = \frac{1}{1+K_{T1}+K_{T3}}, \quad N_b = \frac{K_{T1}}{1+K_{T1}+K_{T3}}, \quad N_c = \frac{K_{T3}}{1+K_{T1}+K_{T3}} \quad (1-23)$$

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



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

Burada ,

$K_T$  : Denge sabiti

$N_{anti}$  ,  $N_{syn}$  : Konformerlerin mol kesirleridir.

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

$$N_{anti} = \frac{1}{1 + K_T} \quad \text{ve} \quad N_{syn} = \frac{K_T}{1 + K_T} \quad (1-24)$$

$N_{anti}$  ve  $N_{syn}$  (1-24 ) eşitlikleriyle elde edilmiş olur.

Buradaki denklemler için ;

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

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

verilir.

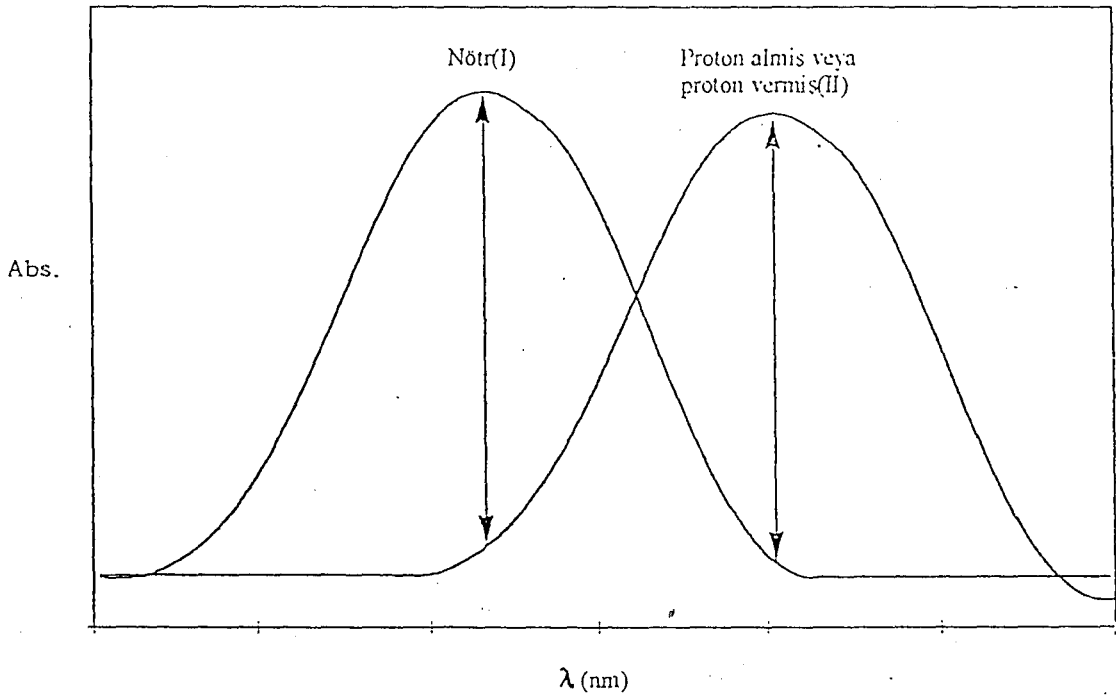
## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

### 2.1. pH Bölgesindeki Çalışma

Sıfır ile ondört arasında pH' sı bilinen tampon çözeltileri hazırlanır. Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık  $10^{-4}$  M' lık stok çözeltisi suda hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltilerden yaklaşık 1 mL alınır, 10 mL'lik balonjojeye aktararak pH'sı belli çözelti ile 10 mL'lik çözeltisi hazırlanır. Son çözeltinin molar konsantrasyonu hesaplanır ve pH metre ile son pH'sı ölçülür. Hazırlanan bu çözeltilerin soğurmaları ölçülür. Çift ışınlı olan spektrofotometrelerde, çözücünden gelebilecek herhangi bir soğurmayı gidermek amacı ile referans olarak aynı çözücü kullanılır.

Çalışılacak dalga boyları, maddenin protonlanmış durumdaki molar sönüm katsayısı ile nötral durumundaki molar katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçilir.

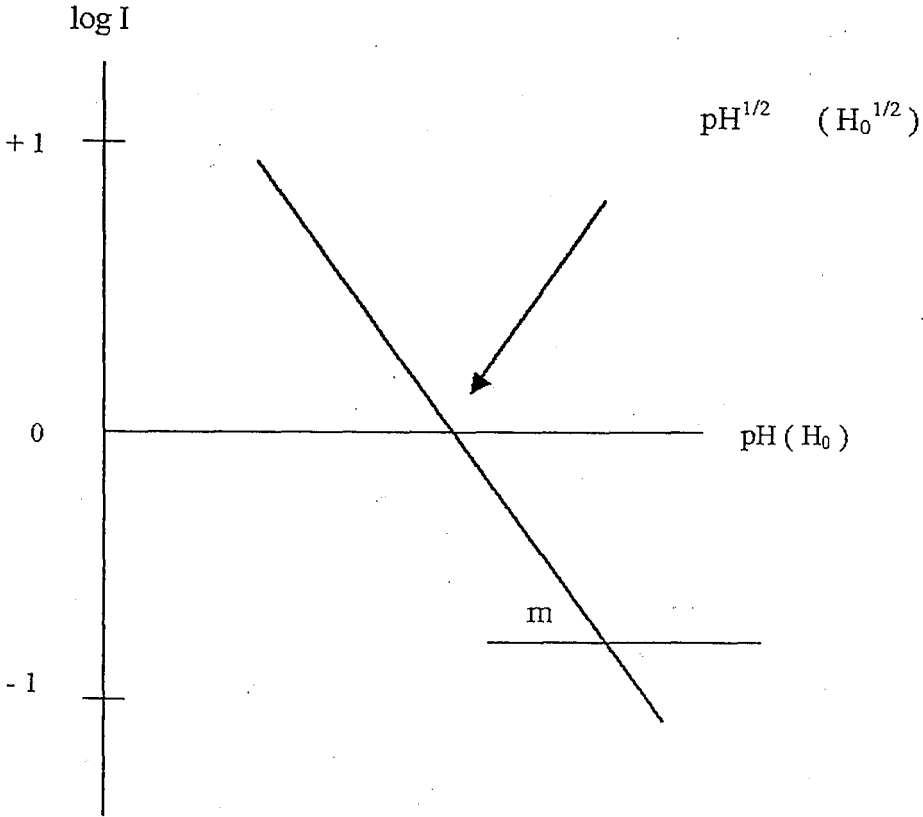
( Şekil 2.1 benzeri )



Şekil 2.1. Örnek Spektrum

Log I' ya karşı pH grafiği çizilir ( Şekil 2.3 benzeri ), doğrunun kesim noktası  $\text{pH}^{1/2}$  olarak kaydedilir. Eşitlik ( 2-3 )' ten  $\text{pK}_a$  değeri hesaplanır.

$$\text{pK}_a = m \cdot \text{pH}^{1/2} \quad (2-3)$$



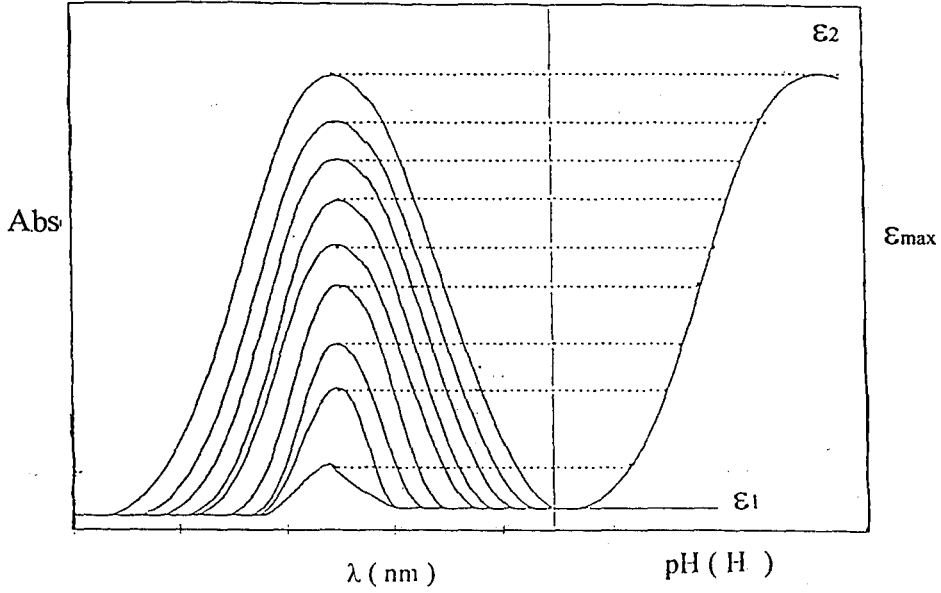
Şekil 2.3. Örnek  $\log I - \text{pH} (H_0)$  grafiği

## 2.2. % $\text{H}_2\text{SO}_4$ Bölgesindeki Çalışma

% 1 ile % 98 arasında değişik yüzdelere sahip  $\text{H}_2\text{SO}_4$  çözeltileri hazırlanır. Derişimleri ayarlanan asit çözeltilerinin, derişim - % $\text{H}_2\text{SO}_4$  grafiğinden yüzdesi bulunur. Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık  $10^{-4}$  M'lık stok çözeltisi hazırlanır.

Seçilen dalga boyunda, hazırlanan çözeltilerin absorbanları okunur ve (2-1) eşitliğinden molar soğurma ( $\epsilon_{\max}$ ) katsayıları hesaplanır. pH' a karşı  $\epsilon_{\max}$  grafiği çizilir. Grafik spektrumun yapısını yansıtacak şekilde bir "S" eğrisi verir. ( Şekil 2.2 benzeri )

$$A = \epsilon_{\max} \cdot b \cdot c \quad (2-1)$$



Şekil 2.2. Örnek "S" grafiği

"S" eğrisinin uç kısımlarına doğru çizilen bir doğrudan moleküler halin soğurması ile ( $\epsilon_1 = \epsilon_m$  veya  $\epsilon_2 = \epsilon_m$ ) iyonlaşan halin soğurması ( $\epsilon_1 = \epsilon_i$  veya  $\epsilon_2 = \epsilon_i$ ) grafikten okunur. Bulunan bu değerler ( 2.2 ) eşitliğinde yerine yazılacak I değerleri hesaplanır.

$$I = \frac{\epsilon_{\text{göz}} - \epsilon_m}{\epsilon_i - \epsilon_{\text{göz}}} \quad (2-2)$$

( I = İyonlaşma oranı )

Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 1 mL alınır, 10 mL'lik balon jöjeye aktarılarak %  $H_2SO_4$  çözeltileriyle 10mL'lik çözelti hazırlanır. U.V spektrofotometresinde, absorbanı 0 ile 1 arasında olacak şekilde spektrumu alınır. Bu spektrumdan çalışılacak dalga boyu belirlenir ( Spektrum şekil 2.1 benzeri olmalıdır ). Çalışma çözeltisinin son konsantrasyonu hesaplanır, gerçek % $H_2SO_4$  miktarı ise şu şekilde hesaplanır: 10 mL' lik balon jöjelerin boş tartımı alınır ( 1 ), yaklaşık 1 mL çalışma çözeltisi ilavesinden sonra tekrar tartılır ( 2 ) ve %  $H_2SO_4$  çözeltisi ilavesinden sonra tekrar tartılır ( 3 ) ve bu değerler kaydedilir. Bu verilerden gerçek %  $H_2SO_4$  miktarı ( 2-4 ) eşitliğinden hesaplanır.

$$\% W = \frac{3 - 2}{3 - 1} \cdot \% A \quad (2-4)$$

3- 2 : İlave edilen asidin ağırlığı

3- 1 : Asit ve madde karışımının ağırlığı

% A : İlave edilen %  $H_2SO_4$

% W : 10 mL' lik çalışma çözeltisinin gerçek %  $H_2SO_4$  miktarı

Hesaplanan gerçek %  $H_2SO_4$  değerlerinden  $H_0$  protonlanma değeri %  $H_2SO_4 - H_0$  grafiğinden bulunur. Seçilen dalga boyunda absorbanlar okunarak kaydedilir ve ( 2-1 ) eşitliğinden molar sönüm katsayıları hesaplanır. Bu değerlerden  $\epsilon_{max} - H_0$  grafiği çizilir, çizilen grafik bir " S " eğrisi verir ( Şekil 2.2. benzeri). Bu grafikten moleküler halin soğurması ( $\epsilon_m$ ) ile iyonik halin soğurması ( $\epsilon_i$ ) belirlenir.  $\log I - H_0$  grafiği çizilir, şekil 2.3 benzeri bir doğru verir. Doğrunun kesim noktası (  $H_0^{1/2}$  ) yarı protonlanma değerini verir, buradan  $pK_a$  hesaplanır. (bkz. Eşitlik 1-4)

$$pK_a = m \cdot H_0^{1/2} \quad (1-4)$$

- m : Eğim  
 $H_0^{1/2}$  : Yarı protonlanma değeri  
 $pK_a$  : Asitlik sabiti

### 2.3. NaOH Bölgesindeki Çalışma

1M–10M arasında değişen konsantrasyonlarda NaOH çözeltileri hazırlanır. Çözeltilerin konsantrasyonları titrasyon ile ayarlanır.

Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık  $10^{-4}$  M'lık stok çözeltisi, suda veya uygun bir çözücüde hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 1 mL alınır, 10 mL'lik balon jojeye aktarılarak NaOH çözeltileriyle 10 mL'lik çözelti hazırlanır. Ultraviyole Spektrofotometresinde, absorbansları 0 ile 1 arasında olacak şekilde spektrumu alınır. Bu spektrumdan, çalışılacak dalga boyu belirlenir. Çalışma çözeltisinin son konsantrasyonu hesaplanır. Hesaplanan son konsantrasyonlar NaOH-H<sub>2</sub> grafiğinden H<sub>2</sub> değerleri bulunur .

Belirlenen dalga boyunda absorbanslar okunarak kaydedilir. Hesaplamalar diğer yöntemlerde olduğu gibi yapılır. Eşitlik (2-5)'ten  $pK_a$  hesaplanır.

$$pK_a = m \cdot H_{-}^{1/2} \quad (2-5)$$

- m : Eğim  
 $H_{-}^{1/2}$  : Yarı proton verme değeri  
 $pK_a$  : Asitlik sabiti

### 2.4. Deneysel Çalışmalar Sonucu Elde Edilen Veriler

Bu çalışmada tiyazolin-4-on türevlerinin deneysel olarak asitlik sabitleri ölçülmüş, elde edilen değerler Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.2'de verilmiştir .

Çizelge 2.1 Bazı (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on Türevlerinin Proton alma pKa sabitleri ve UV-Spektral verileri

BİLEŞİK	$\lambda_{max}$ (nm) (log $\epsilon$ )		$^c H_0^{1/2}$	$m^d$	pK <sub>a</sub>	$\lambda$ (nm) <sup>e</sup>
	Nötral <sup>a</sup>	Katyon <sup>b</sup>				
2-(1,3-tiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on (1a)	330,0 (3,20)	324,0 (3,25)	7,23	-1,08	-7,81	322,2
2-[(4,5-dimetil-1,3-tiyazol-2-yl)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (2a)	288,8 (3,10)	280,2 (3,17)	6,86	-1,13	-7,75	282,6
2-(benzotiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazol-4-on (3a)	340,2 (3,26)	320,0 (3,10)	6,35	0,74	4,70	326,4
2-(fenilamino)-1,3-tiyazolin-4-on (4a)	335,4 (3,10)	328,4 (3,20)	1,78	0,67	1,19	351,0
2-[(4-metilfenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (5a)	250,0 (3,50)	240,0 (3,27)	2,49	0,76	1,89	240,4
2-[(4-metoksifenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (6a)	330,2 (3,30)	300,8 (3,18)	3,69	0,52	1,91	318,8
2-[(4-klorofenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (7a)	318,2 (3,40)	318,0 (3,25)	2,08	0,45	0,94	317,8
2-[(2,4-diklorofenil)amino]-1,3-tiyazol amino]-1,3-tiyazolin-4-on (8a)	239,6 (3,27)	235,0 (3,17)	1,13	0,71	0,8	240,8

a :pH=1 tampon çözeltisinde yapılan ölçüm

b : % 96 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisinde yapılan ölçüm

c : Yarı protonlanma değeri

d : Eğimler



Çizelge 2.2 Bazı (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on Türevlerinin Proton Verme pKa Değerleri ve UV-Spektral verileri

BİLEŞİK	$\lambda_{max}$ (nm) (log $\epsilon$ )		$^c H_{-1/2}$	$m^d$	pKa	$\lambda$ (nm) <sup>e</sup>
	Anyon <sup>a</sup>	Nötral <sup>b</sup>				
2-(1,3-tiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on (1a)	279,0 (3,03)	312,6 (3,21)	15,24	0,66	10,06	276,0
2-[(4,5-dimetil-1,3-tiyazol-2-yl)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (2a)	238,6 (2,87)	246,2 (3,13)	27,20	0,40	10,88	242,2
2-(benzotiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on (3a)	281,2 (3,05)	320,4 (3,26)	13,93	1,21	16,94	281,2
2-(fenilamino)-1,3-tiyazolin-4-on (4a)	260,8 (3,22)	290,0 (3,22)	14,72	0,67	9,86	278,0
2-[(4-metilfenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (5a)	260,7 (3,07)	288,0 (3,07)	8,36	1,20	10,03	260,8
2-[(4-metoksifenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (6a)	263,1 (3,07)	284,2 (3,25)	23,34	0,47	10,97	257,0
2-[(4-klorofenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (7a)	240,1 (3,49)	262,4 (3,40)	8,32	1,44	11,98	264,6
2-[(2,4-diklorofenil)amino]-1,3-tiyazol amino]-1,3-tiyazolin-4-on (8a)	239,6 (3,44)	244,8 (3,27)	19,20	0,65	12,48	240,8

a :pH=12 tampon çözeltisinde yapılan ölçüm

b :pH=7 tampon çözeltisinde yapılan ölçüm

c :Yarı deprotonasyon değeri

d :Eğim

e :Ölçümün yapıldığı dalgaboyu

### 3. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI VE BULGULAR

#### 3.1. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Veriler

Bilgisayar hesaplamaları sonucunda elde edilen  $\Delta H_f$  ve  $\Delta S$  değerleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Bu değerlere göre, aşağıda verilen genel formüller kullanılarak hesaplamalar yapılmış ve çizelgelerde verilen değerler elde edilmiştir.

##### 3.1.1. Tautomerler arası dengenin incelenmesi

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen  $\Delta H_f$  ve  $\Delta S$  değerlerinden, herbir yapı için  $\Delta G_f$  değerleri hesaplanır (Eşitlik 3-1).

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S \quad (T = 298^\circ \text{K}) \quad (3-1)$$

Moleküllerin hesaplanan  $\Delta G_f$  değerleri Çizelge 3.1’ de verilmiştir. Uygun tautomerik yapılar ve çalışılan moleküller Ek 4’ te verilmiştir.

Çizelge 3.1 (2-amino)-1,3 tiyazolin-4-on türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 metoduyla hesaplanan verileri

Bileşik	$\Delta H_f$ (kcal / mol)	$\Delta S$ (cal / mol. <sup>0</sup> K)	$\Delta G_f^a$ (kcal / mol)
1a	24,794	93,055	-3,532
1b	12,450	93,134	-15,304
1b1	123,629	93,678	95,713
1b2	111,453	90,283	84,549
1bd	27,579	93,029	-142,834
1ad	94,657	88,639	68,242
2a	11,610	98,837	-17,843
2b	-1,116	104,129	-32,147
2b1	172,764	74,881	150,449
2b2	98,586	99,093	69,056

Çizelge 3.1 ( devamı ) (2-amino)-1,3 tiazolin –4-on türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AMI metoduyla hesaplanan verileri

Bileşik	$\Delta H_f$ ( kcal / mol )	$\Delta S$ ( cal / mol. <sup>o</sup> K )	$\Delta G_f^a$ ( kcal / mol )
2bd	30,047	101,364	-159,826
2ad	-19,294	9,271	-47,983
3a	41,133	101,005	11,034
3b	28,337	100,919	-1,737
3b1	178,906	75,697	156,349
3b2	130,458	101,751	100,136
3bd	29,828	100,542	-133,729
3ad	-61,649	100,107	-91,481
4a	9,163	91,146	-17,999
4b	1,842	91,508	-25,427
4b1	177,906	73,416	156,028
4bd	-26,869	90,674	-151,488
4ad	-87,116	90,307	-114,027
5a	1,405	95,297	-26,993
5b	-5,939	95,663	-34,447
5b1	187,906	74,203	165,794
5bd	28,121	94,905	-160,676
5ad	-94,879	94,939	-123,171
6a	-31,595	99,150	-61,142
6b	-17,629	99,113	-47,165
6a1	67,233	99,159	37,684
6a2	92,004	98,8950	62,533
6bd	29,234	98,687	-174,680
6ad	-127,844	98,359	-157,155
7a	2,31	96,900	-26,566
7b	-5,416	97,119	-34,361

Çizelge 3.1 ( devamı ) (2-amino)-1,3 tiazolin –4-on türevlerinin sulu fazda termodinamik özelliklerinin AM1 metoduyla hesaplanan verileri

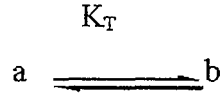
Bileşik	$\Delta H_f$ (kcal / mol)	$\Delta S$ ( cal / mol. <sup>0</sup> K)	$\Delta G_f^a$ (kcal / mol)
7b1	100,994	97,181	72,034
7bd	-28,677	96,780	-163,105
7ad	-94,627	96,105	-123,266
8a	-2,269	102,621	-32,850
8b	-11,008	102,599	-41,582
8b1	99,769	98,183	70,511
8bd	30,281	102,187	-170,959
8ad	-100,225	102,130	-130,660

a:  $\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$  ( T = 298 <sup>0</sup> K )

Moleküllerin tautomerik denge sabitleri eşitlik ( 3-2 ) ile hesaplanmıştır.

$$K_T = e^{(-\delta\Delta G_f / RT)} \quad (3-2)$$

Burada  $K_T$ , tautomerler arasındaki tautomerik denge sabitidir.  $\delta\Delta G_f$ , tautomerlerin Gibbs serbest enerjilerinin farkıdır. ( Eşitlik 3-3 )



$$\delta\Delta G_f = \Delta G_{f(b)} - \Delta G_{f(a)} \quad (3-3)$$

$$R = 1,987 \times 10^{-3} \text{ kcal / mol } ^0\text{K ve } T = 298 \text{ } ^0\text{K}$$

a ve b tautomerleri mol kesirleri ( 3-4 ) eşitliklerinden hesaplanır.

$$N_a = \frac{1}{1 + K_T} \quad \text{ve} \quad N_b = \frac{K_T}{1 + K_T} \quad (3-4)$$

$$N_a + N_b = 1$$

Sulu fazda AM1 bilgisayar hesaplamaları 6a molekülü dışında tüm moleküllerin, amino-imino tautomerik formlarından imino formu tercih ettiğini ortaya koymuştur. 6a molekülünde ise amino formu tercih edilmiştir. Yani 6a dışındaki moleküllerin imino formları, amino formlarından daha karardır. Örneğin 1b tautomer formu 1a'dan  $-11,772$  kcal / mol daha karardır. 1a ile 1b tautomerlerinin hesaplanan mol kesirleri sırasıyla 0,00 ve 1,00' dir. Benzer şekilde Çizelge 3.2' de  $2a \rightleftharpoons 2b$  ,  $3a \rightleftharpoons 3b$  ,  $4a \rightleftharpoons 4b$  ,  $5a \rightleftharpoons 5b$  ,  $6a \rightleftharpoons 6b$  ,  $7a \rightleftharpoons 7b$  ,  $8a \rightleftharpoons 8b$  arası dengelerin (bkz. Ek 4) hesaplama sonuçları verilmiştir.

Çizelge 3.2 Bazı (2-amino)-1,3 tiyazolin-4-on türevlerinin AM1 tautomerik denge sabitlerinin sulu fazda hesaplanması ( $\epsilon = 78,4$ )

Tautomerik Denge	$\delta\Delta G_f^a$ ( kcal / mol )	$K_T^b$	$pK_T^c$	Tautomerlerin Mol fraksiyonları
1a - 1b	-11,772	$4,31 \times 10^8$	-8,64	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
2a - 2b	-14,304	$3,1 \times 10^{10}$	-10,94	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
3a - 3b	-12,771	$2,33 \times 10^9$	-9,37	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
4a - 4b	-7,428	$2,8 \times 10^5$	-5,45	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
5a - 5b	-7,454	$2,9 \times 10^5$	-5,47	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
6a - 6b	13,977	$5,61 \times 10^{-11}$	10,25	$N_a = 1,00$ $N_b = 0,00$
7a - 7b	-7,795	$5,21 \times 10^5$	-5,72	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
8a - 8b	-8,732	$2,5 \times 10^6$	-6,41	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$

a :  $\delta\Delta G_f = \Delta G_{f(b)} - \Delta G_{f(a)}$

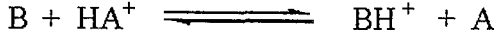
b :  $K_T = e^{(-\delta\Delta G_f / RT)}$  ;  $R = 1,987 \times 10^{-3}$  kcal / mol  $^0K$ ,  $T = 298^0 K$

c :  $pK_T = -\log K_T$

d :  $N_a = 1 / (1 + K_T)$  ;  $N_b = K_T / (1 + K_T)$

### 3.1.2. Sulu fazda AM1 yarı deneysel metotla asitlik sabitlerinin bulunması

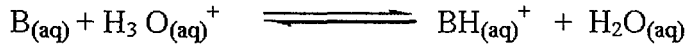
#### a - ) Genel



$$\text{Asitlik : } \delta\Delta G_{BH^+} = [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)} ] - [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)} ]$$

$$\text{Bazlık : } \delta\Delta G_B = [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)} ] - [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(HA^+)} ]$$

#### b - ) Sulu Faz



$$\text{Asitlik : } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)} ] - [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)} ] \quad (3-5)$$

$$\text{Bazlık : } \delta\Delta G_{(B)} = [ \Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)} ] - [ \Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)} ] \quad (3-6)$$

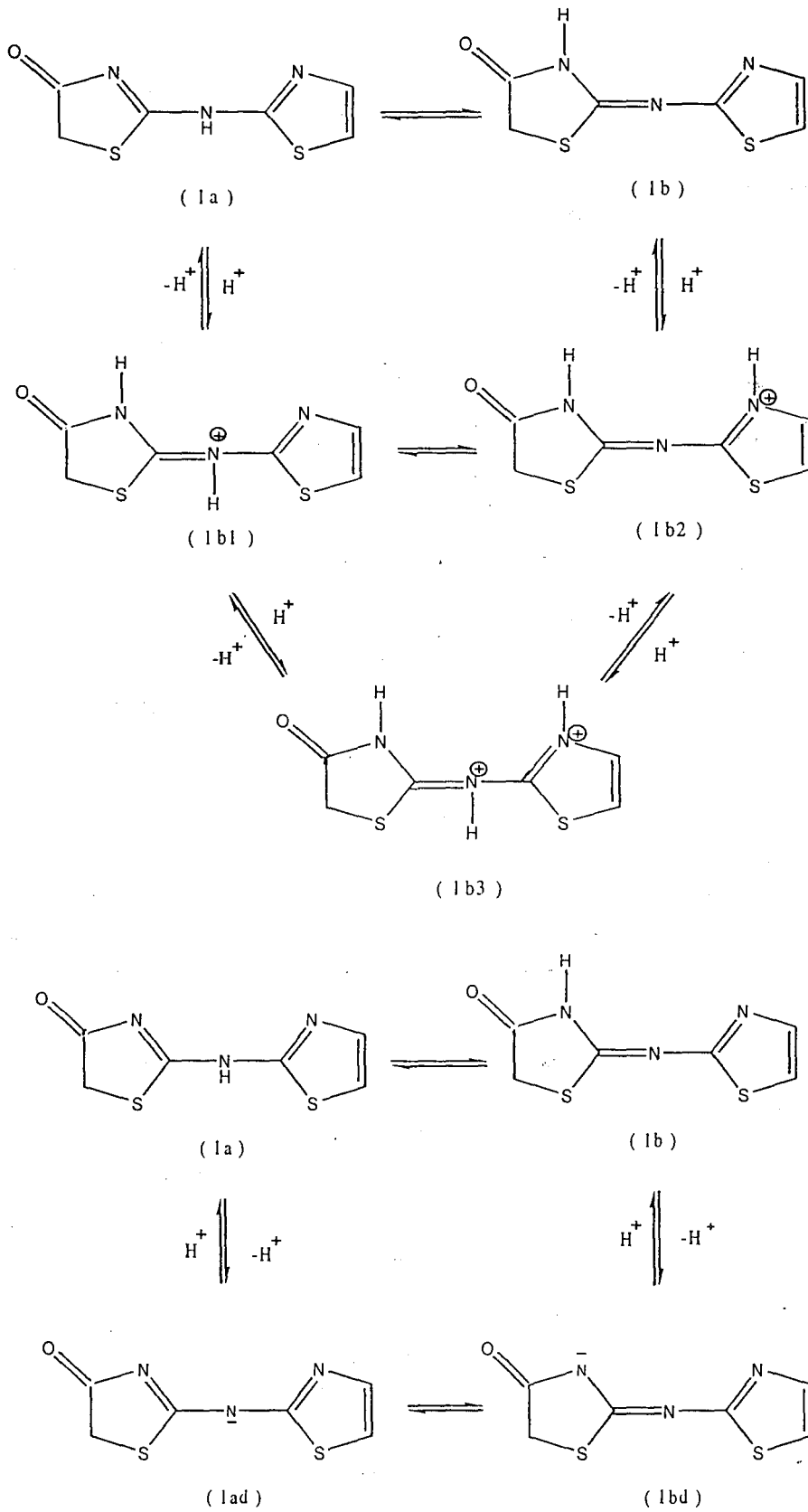
Sulu fazda B bazının konjuge asiti  $BH^+$  'nın standart serbest enerji değışimi yukarıdaki reaksiyona göre (3-5) eşitliğinden hesaplanır.

Sulu fazda B bazının standart serbest enerji değışimi yine yukarıdaki reaksiyona göre eşitlik 3-6' dan hesaplanır.

Örnek olarak 1a molekülünün protonlanması ve deprotonasyonu şekil 3.1'de verilmiştir.

Sulu çözeltilerde AM1 hesaplarına göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$ 'nun oluşum ısıları (Heat of formation) 44,33 kcal / mol ve -68,49 kcal / mol' dür. Ve yine  $H_3O^+$  ve  $H_2O$ ' nun sırasıyla entropi değerleri 46,32 cal / mol  $^0K$  ve 45,09 cal / mol  $^0K$ ' dir. Buna göre  $H_3O^+$  ve  $H_2O$  için hesaplanan  $\Delta G_{H_3O^+} = 30,53$  kcal / mol ve  $\Delta G_{H_2O} = -81,93$  kcal / mol' dür.

Çalışılan moleküllerin sulu fazda  $pK_a$  değerleri, eşitlik (3-7) ve (3-8)'den hesaplanır. (bkz. sayfa 37)



Şekil 3.1. 1a molekülünün protonasyonu ve deprotonasyonu

$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2,303 RT} \quad (3-7)$$

$$pK_{a(B)} = \frac{\delta\Delta G_{(B)}}{2,303 RT} \quad (3-8)$$

Hesaplanan proton alma  $pK_a$  değerleri Çizelge 3.3'te ve proton verme  $pK_a$  değerleri Çizelge 3.4' te verilmiştir.

Çizelge 3.3 (2-amino)-1,3- tiyazolin-4-on türevlerinin sulu fazda AM metoduyla  $\Delta G_f$ , proton alma  $pK_a$  hesaplaması ve deneysel  $pK_a$  değerleri ( $\epsilon = 78,4$ )

Konjuge	Konjuge Asit	$\delta\Delta G_f^a$ (BH)	$pK_a$ ( hesp. )	$pK_a$ (den. ) ( $\lambda_{nm}$ )	Tautomerlerin mol fraksiyonları
Baz	BH <sup>+</sup>	( kcal / mol )	( BH <sup>+</sup> )		
1a	1b1	-13,215	-9,65	-7,81 (322,2)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	1b2	24,379	17,80		
1b	1b1	1,443	1,05	-7,75 (282,6)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	1b2	12,607	9,202		
2a	2b1	-55,832	-40,75	-7,75 (282,6)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	2b2	25,561	18,66		
2b	2b1	-70,136	-51,20	4,70 (326,4)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	2b2	11,257	8,22		
3a	3b1	-32,86	-23,9	1,19 ( 351,0)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	3b2	23,36	17,05		
3b	3b1	-45,63	-33,3	1,89 (240,4)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	3b2	10,59	7,73		
4a	4b1	-61,57	-44,9	1,91 (318,8)	$N_a = 1,00$ $N_b = 0,00$
	4a1	14,75	10,77		
4b	4b1	-69,00	-50,40	1,91 (318,8)	$N_a = 1,00$ $N_b = 0,00$
	4a1	7,33	5,34		
5a	5b1	-80,51	-58,80	1,89 (240,4)	$N_a = 0,00$ $N_b = 1,00$
	5a1	43,58	31,81		
5b	5b1	-87,96	-64,2	1,91 (318,8)	$N_a = 1,00$ $N_b = 0,00$
	5a1	36,13	26,40		
6a	6a1	13,634	9,95	1,91 (318,8)	$N_a = 1,00$ $N_b = 0,00$
	6a2	-11,215	-8,19		
6b	6a1	27,611	20,154	1,91 (318,8)	$N_a = 1,00$ $N_b = 0,00$
	6a2	2,762	2,02		



Çizelge 3.3 (devamı) (2-amino)-1,3- tiyazolin-4-on türevlerinin sulu fazda AM metoduyla  $\Delta G_f$ , proton alma  $pK_a$  hesaplaması ve deneysel  $pK_a$  değerleri ( $\epsilon = 78,4$ )

Konjuge Baz	Konjuge Asit $BH^+$	$\delta\Delta G_f^a$ (BH) (kcal / mol)	$pK_a$ ( hesap. ) ( $BH^+$ )	$pK_a$ (den. ) ( $\lambda nm$ )	Tautomerlerin mol fraksiyonları
7a	7b1	13,86	10,12	0,94( 317,8 )	$N_a = 0,00$
7b	7b1	6,065	4,43		$N_b = 1,00$
8a	8b1	9,099	6,64	0,80 (240,8)	$N_a = 0,00$
8b	8b1	0,367	0,27		$N_b = 1,00$

$$a : \delta\Delta G_{f(BH)^+} = [ \Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(AH)^+} ] - [ \Delta G_{f(BH)^+} + \Delta G_{f(A)} ]$$

$$b : pK_a = \delta\Delta G_{f(BH)^+} / 2,303.RT \quad R = 1,987.10^{-3} \text{ kcal / mol } ^\circ K, T = 298 \text{ } ^\circ K$$

Çizelge 3.4. ( 2-amino ) tiyazolin-4-one türevlerinin AM1 metoduyla  $\Delta G_f$ , proton verme  $pK_b$  hesaplaması ve deneysel  $pK_b$  değerleri ( $\epsilon = 78,4$ )

Konjuge Asit $BH^+$	Konjuge baz B	$\delta\Delta G_{f(B)}^a$ (kcal / mol)	$pK_b^b$ ( hesap. )	$pK_b$ (den) ( $\lambda nm$ )	Tautomerik mol fonksiyonları	
1a	1ad	-184,2	-134,50	10,06 ( 276,0 )	$N_a = 0,00$	
	1bd	26,84	19,59		$N_b = 1,00$	
1b	1ad	-196,01	-143,1			
	1bd	15,07	11,00			
2a	2ad	-82,32	-60,1	10,88 (242,2)	$N_a = 0,00$	
	2bd	29,52	21,55		$N_b = 1,00$	
2b	2ad	-96,624	-70,53			
	2bd	15,22	11,11			
3a	3ad	-9,945	-7,26	16,94 ( 281,2 )	$N_a = 0,00$	
	3bd	32,03	23,58		$N_b = 1,00$	
3b	3ad	-22,72	-16,58			
	3bd	19,53	14,26			

Çizelge 3.4. ( devamı ) ( 2-amino ) tiyazolin -4-one türevlerinin AM1 metoduyla  $\Delta G_f$ , proton verme  $pK_a$  hesaplaması ve deneysel  $pK_a$  değerleri (  $\epsilon = 78,4$  )

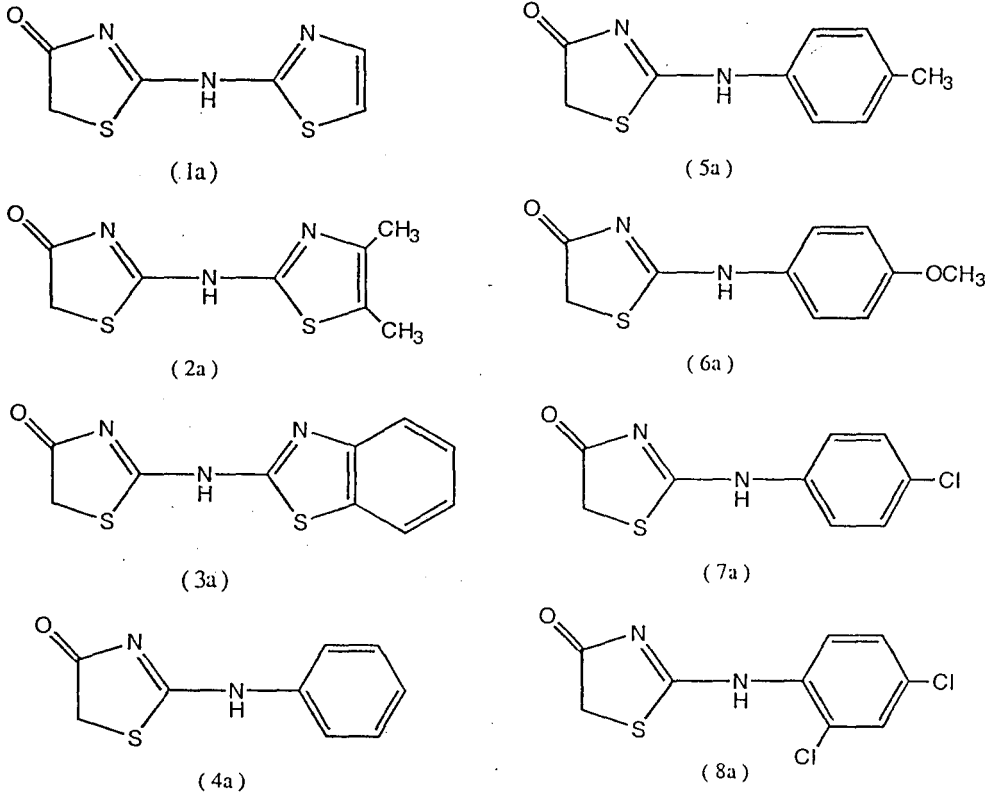
Konjuge Asit BH <sup>+</sup>	Konjuge baz B	$\delta\Delta G_{f(B)}$ <sup>a</sup> (kcal / mol)	$pK_a$ <sup>b</sup> ( hesp. )	$pK_a$ (den) ( $\lambda_{nm}$ )	Tautomerik mol fonksiyonları	
4a	4ad	-16,44	-12,00	9,86 ( 278,0 )	$N_a = 0,00$	
	4bd	21,03	15,35		$N_b = 1,00$	
4b	4ad	-23,86	-17,42			
	4bd	13,56	9,90			
5a	5ad	-16,28	-11,89	10,03 ( 260,8 )	$N_a = 0,00$	
	5bd	21,22	15,49		$N_b = 1,00$	
5b	5ad	-23,74	-17,33			
	5bd	13,77	10,05			
6a	6ad	-16,447	-12,01	10,97 ( 257 )	$N_a = 1,00$	
	6bd	1,08	0,79		$N_b = 0,00$	
6b	6ad	-2,47	-1,80			
	6bd	15,05	10,99			
7a	7ad	-15,46	-11,28	11,98 ( 262,6 )	$N_a = 0,00$	
	7bd	24,38	17,79		$N_b = 1,00$	
7b	7ad	-23,555	-17,19			
	7bd	16,28	11,89			
8a	8ad	-14,65	-10,69	12,48 ( 240,8 )	$N_a = 0,00$	
	8bd	25,65	18,72		$N_b = 1,00$	
8b	8ad	-23,382	-17,07			$N_a = 0,00$
	8bd	16,92	12,35			$N_b = 1,00$

$$a : \delta\Delta G_{f(B)} = [ \Delta G_{f(BH)^+} + \Delta G_{f(A)} ] - [ \Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(HA)^+} ]$$

$$b : pK_a = \delta\Delta G_{f(B)} / 2,303.RT ; R = 1,987.10^{-3} \text{ kcal / mol } ^0K, T = 298 \text{ } ^0K$$

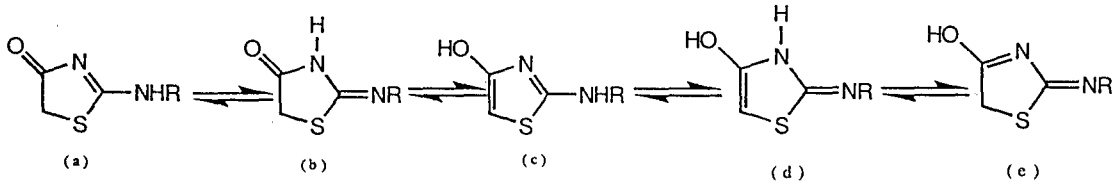
#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

(2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin (Şekil 4.1) asit-baz davranışları, spektroskopik ve AM1 yarı deneysel metotla  $pK_a$  değerleri hesaplanarak incelenmiştir. Bu moleküllerin  $pK_a$  değerleri hesaplanırken, tautomerik dengeleri de hesaba katılmıştır.



Şekil 4.1 Çalışılan (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevleri

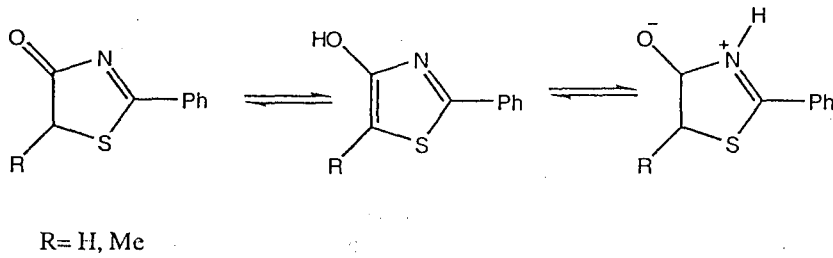
2-amino ve 2-alkilaminotiyazolin-4-on moleküllerinin tautomerizmi, E.Akerblam [10] tarafından çalışılmıştır. 2-alkilaminotiyazolin-4-on, teorik olarak 5 tautomerik formda incelenmiştir. (Şekil 4.2)



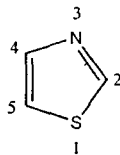
Şekil 4.2 2-alkilaminotiyazolin-4-on bileşiğinin 5 tautomerik formu

IR – spektrumunda hidroksil frekanslarının olmayışı ve karbonil frekansının gözlenmesi c, d ve e yapılarını elimine etmiştir.

Alan Katritzky ve arkadaşları 4-hidroksi-5-metil-2-feniltiyazolonun, her çözücü içerisinde yalnız enol formunda olduğunu belirtmişlerdir [11].



Şekil 4.3. 4-hidroksi-5-metil-2-feniltiyazolün tautomerizmi



Şekil 4.4. 1,3-tiyazol bileşiği

Tore Brinck ve arkadaşlarının tiyazollerle ilgili yaptıkları çalışmada 1,3-tiyazol bileşiği için  $pK_a$  değeri 2,53 olarak hesaplanmıştır [12].



Şekil 4.5. 2-aminotiyazol ve 2-aminobenzotiyazol bileşikleri

2-aminotiyazol ve 2-aminobenzotiyazol bileşiklerinin tautomerik yapıları incelenmiştir. Bileşiklerin amino ve imino formlarından, bazlığın, nitrojen atomu üzerindeki H<sup>+</sup>'nin verilmesiyle gerçekleştiği görülmüştür. İmino formuna geçince, nitrojen atomunun bazlığının azaldığı izlenebilmiştir.

CNDO / 2 hesaplamaları ile yapılan çalışmalar sonucu, hangi tautomerik formun daha kararlı olduğuna kesin karar verilememiştir. Ancak kararlılık enerjilerinin dipol momentlerine bağlı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda imino formunun daha polar ve bundan dolayı daha kararlı olduğu görülmüştür [13].

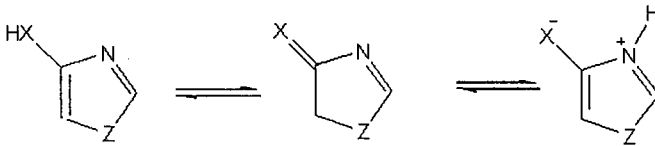
Brown ve Grosh [14], NMR datalarını ve rezonans kararlılıklarını pK<sub>a</sub> ve UV-spektral verilerini incelemişlerdir. Tiyazolde, nitrojen üzerindeki bir çift elektronun delokalize olması nitrojen atomu bazlık kuvvetini etkiler.

2-sübstitüe tiyazoller iki tautomerik formda olabilir:



Şekil 4.6. 2-sübstitüe tiyazolün tautomerizmi

4-sübstitüe-1,3-azoller, aşağıdaki formlarda bulunabilirler:



Şekil 4.7. 4-sübstitüe 1,3-azollerin tautomerizmi

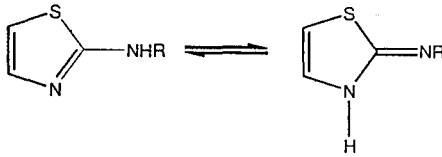
Yapıların mezomerik etkileriyle, nitrojen üzerinde elektron yoğunlaşması sonucu, reaksiyonlar da nitrojen üzerinden gerçekleşir. Tiyazollerde ikinci heteroatom olan sülfürün indüktif etkisi ise bazlık kuvvetini azaltır.

Çizelge 4.1. 1,3-diazollerin protonlanma için  $pK_a$  değerleri

Z	$pK_a$
NH	6,95
NMe	7,33
O	0,8
S	2,53

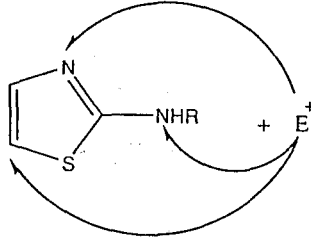
- Metil grupları, mezomerik ve indüktif elektron donör etkisiyle bazlığı az da olsa artırır.
- Fenil grupları, zayıf rezonans donörleridir. Ama indüktif elektron çekicilerdir ve azollerin bazlığını azaltırlar.
- Amino grupları, kuvvetli rezonans elektron donörleridir ve bazlık kuvvetini artırır.
- Metoksi grupları rezonans donörleridir ancak indüktif akseptörlerdir. İndüktif etki azollerde baskındır.
- Halojen atomları indüktif akseptörlerdir ve zayıf rezonans donörleridir, bazlığı düşürürler[14].

Luciano Forlani, 2-tiyazolamin türevlerinin bazı spektroskopik özelliklerini, reaktivitelerini, elektrofilik ve nükleofilik gruplarla etkileşimlerini incelemiştir.



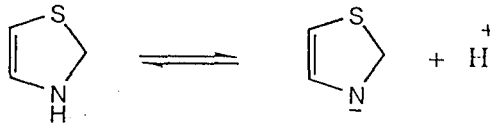
Şekil 4.8. 2-tiyazolamin türevlerinin tautomerizmi

Spektroskopik çalışmalar, 2-tiyazolamin türevlerinin amino formunun, (amino grubuna bağlı kuvvetli elektron çekici gruplar hariç) daha baskın olduğunu göstermiştir. Molekülün elektrofilik gruplarla ( $E^+$ ) reaktivitesi, üç yerden gösterilmiştir: Biri amino grubundaki azot atomu, diğeri 5 konumundaki karbon atomu ve sonuncusu tiyazol halkası üzerindeki azot atomudur.



Şekil 4.9. 2-tiyazolamin türevlerinin elektrofilik gruplara karşı davranışı

1,3 tiyazollerin kimyasal ve fiziksel özellikleri oldukça ilginçtir.  $sp^2$  "aza" nitrojen, bazik merkezdir.



Şekil 4.10. 1,3-tiyazolün deprotonasyonu

Pozitif yük 3 no'da nitrojen atomu üzerindedir, elektronik yük halka atomlarına dağılır.  $sp^2$  Nitrojen, tiyazol ve türevlerinin bazik merkezidir.

$pK_a$  değerleri süstitüentlerle, çok hassas olarak değişir. 2-tiyazoller 2-nitrotiyazolden daha baziktir.

2-amino tiyazollerin iki protonasyon merkezi vardır: Endosiklik aza nitrojen ve amino grubundaki exosiklik nitrojen. İmino tautomerik formu, kuvvetli elektron çekici gruplarla spektroskopik metodlarla incelenmiştir ve amino grubundaki elektronun verildiği ortaya çıkmıştır. Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlara göre;

2-tiyazolaminlerin imino formu parametrelere bağlıdır:

- a) Amino grubunda kuvvetli elektron çekici grupların bulunması

b) Molekül yapısının ortasındaki polarite [15].

Gourset ve Wadsö yaptıkları çalışmada bazı tiyazol türevlerinin  $pK_a$  değerlerini sulu çözeltide şöyle ölçmüşlerdir [16]:

Çizelge 4.2. Bazı tiyazol türevlerinin sulu çözeltide  $pK_a$  değerleri

Bileşik	$pK_a$
Tiyazol	2,55
2-metiltiyazol	3,40
2,4- dimetiltiyazol	3,98
2-t-bütiltiyazol	3,00
4-t-bütiltiyazol	3,04

Yine Luciano Forlani yaptığı çalışmada, bazı 5-X-aminotiyazoller ve benzer bileşiklerin  $pK_a$ 'larını hesaplamış ve 1,3- tiyazollerin monosüstitüe iyonizasyon sabitlerini incelemiştir. Buna göre hesaplanan bazı  $pK_a$  değerleri çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Bazı 5-X-2NN-(R,R')-aminotiyazollerin  $pK_a$  değerleri (suda, 25 °C)

X	R	$pK_a$ (den.)	$pK_a$ (hesp.)	Metod
H	H	5,32	5,74	P
Me	H	5,71	4,60	P
OMe	H	4,98	4,96	SP
Ph	H	4,90	4,68	SP
Cl	H	3,66	3,10	P
H	Me	5,27	-----	----

P: Potansiyometrik yöntem

S: Spektroskopik yöntem

Çalışmalar sonucu, imino formun daha baskın olduğu görülmüştür. 2-aminotiyazol ve 2-NN-dimetilaminotiyazollerin sırasıyla  $pK_a$ 'ları 5,42 ve 5,51 bulunmuştur [17].



## 4.1. Deneysel Yorumlar

Bu çalışmada (2-amino)-1,3-tiyazolin-4-on türevlerinin  $pK_a$  değerleri deneysel olarak hesaplanmıştır. Deneyde çalışılan maddelerin ilk üçünde (1a,2a,3a), amino grubuna bağlı olarak üç farklı tiyazol türevi, diğer beş madde ise (4a,5a,6a,7a,8a ) aminoya bağlı fenil türevleri içermektedir.

### 4.1.1. Proton alma $pK_a$ değerlerinin tartışılması

İlk madde olan 2-(1,3-tiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on için  $pK_a$  değeri deneysel olarak  $-7,81$  bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan maddelerin asitlik değerleriyle ilgili literatürde herhangi bir bilgi bulunamadığı için, sonuçlar bilgisayar hesaplamaları sonuçlarıyla karşılaştırılacaktır.

İkinci madde 2-[(4,5-dimetil-1,3-tiyazol-2-yl)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (2a)'da, birinci maddeden farklı olarak, süstitüent grubuna bağlı iki metalin elektron itici etkisinden dolayı, amino grubundaki azot üzerindeki elektron yoğunluğunu arttıracığı düşünülmüştür. Bu konumda elektron yoğunluğunun artması, protonlanma eğiliminin artması, dolayısıyla da bazlığın artması anlamına gelmektedir. Bazlığın artması ise asitliğin azalması anlamına geleceğinden 2a'nın asitlik sabiti  $pK_a$ 'nın, 1a'nın asitlik sabitine göre daha büyük olması beklenir. Nitekim deneysel çalışma sonucunda 2-[(4,5-dimetil-1,3-tiyazol-2-yl)amino]-1,3-tiyazolin-4-on maddesinin  $pK_a$  değeri  $-7,75$  olarak bulunmuştur. Metil grubunun elektron itici indüktif etkisinin asitlik üzerine çok büyük etkisi olmadığı bilinmektedir. 1a ve 2a maddelerinin karşılaştırılmasında da, bu yoruma uyum sağlandığı görülmüştür.

2-(benzotiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on (3a) molekülünde, ilk iki molekülünden farklı olarak benzotiyazol grubu süstitüent olarak bulunmaktadır. Bu grup elektron çekici özelliğe sahiptir. Dolayısıyla amino grubundaki elektron yoğunluğu azalır ve bu konumdan protonlanma olasılığı yani bazlığı azalır. Bazlığın azalması, asitliğin artması anlamını taşır ki bu durumda asitliğin 1a'dan büyük olması beklenir. Deneysel olarak, 3a maddesi için asitlik sabiti  $pK_a$  4,70 olarak bulunmuştur.

Buradan sonraki moleküllerde bazı fenil sübstitüe türevleri görülecektir. Bunlardan ilki 2-(fenilamino)-1,3-tiyazolin-4-on (4a) molekülüdür. Bu molekülün sübstitüenti olan fenil halkasının elektron çekici indüktif etkiye sahip olması, amino üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltır. Bu durumda amino konumundan protonlanma olasılığı yani bazlığı azalır. Bazlığın azalması asitliğin artmasını gerektirir. 4a molekülü için deneysel yolla asitlik sabiti  $pK_a$  1,19 olarak hesaplanmıştır.

2-[(4-metilfenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on ( 5a ) bileşğinde fenile bağlı, amino grubuna para pozisyonda metil grubu vardır. Buradaki metil grubu elektron itici etkisinden dolayı amino grubundaki azot üzerindeki elektron yoğunluğunun artmasına sebep olur. Bu artışın, metil grubunun amino grubuna para konumunda olması sebebiyle çok fazla etkisinin olmaması gerektiği düşünülmüştür. Ancak yine de 5a bileşğinin protonlanma eğiliminin artması sebebiyle bazlığın artması beklenir. Bu da asitliğin azalması anlamına gelir, 5a bileşği için deneysel asitlik sabiti  $pK_a$  1,89 olarak bulunmuştur. 5a bileşğinin asitlik sabitinin, 4a bileşğinin asitlik sabitine göre daha büyük olması beklenir.

2-[(4-metoksifenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on ( 6a ) bileşğinde ise amino grubuna fenil halkasında para konumunda metoksi grubu bulunmaktadır. Metoksi grubu elektron verici etkisiyle amino üzerinden protonlanma şansı yani bazlığı artacak, asitliğide azalacaktır. 6a bileşğinin asitlik sabitinin 4a bileşğinin asitlik sabitine göre daha büyük olması beklenir. Nitekim 6a bileşğinin asitlik sabiti  $pK_a$ , deneysel olarak 1,91 bulunmuştur.

Bir diğer bileşik olan 2-[(4-klorofenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on ( 7a ) ise, amino grubuna fenil halkasında para konumunda, elektron çekiciliği çok yüksek olan klor bağlıdır. Klorun elektron çekiciliği metoksi grubundan fazladır. Amino grubu üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltır. Amino grubundan protonlanma şansını yani bazlığı da düşürür. Buna bağlı olarak da asitliği artar. Ve 7a bileşğinin asitliği hem 4a hem de 6a bileşiklerinin asitliğinden fazla olacağı için, asitlik sabitinin de en düşük olması beklenir. Sonuç olarak, beklendiği gibi 7a bileşğinin deneysel asitlik sabiti 0,95 olarak bulunmuştur.

Benzer şekilde 2-[(2,4-diklorofenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (8a) bileşğinde de amino grubuna fenil halkasında orto ve para konumda klor olan

sübstitüent yer almaktadır. Bu kez iki pozisyonda, elektron çekiciliği fazla olan klor atomu bulunduğu için, asitliğin en fazla olması beklenir. Yani 8a bileşiğinin asitlik sabitinin 7a, 6a ve 5a bileşiklerinkinden düşük olması beklenir. Deneysel olarak 8a bileşiğinin asitlik sabiti 0,80 bulunmuştur.

#### 4.1.2. Proton verme $pK_a$ değerlerinin tartışılması

2-(1,3-tiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on (1a) için  $pK_a$  değeri deneysel olarak 10,06 bulunmuştur. Çalışılan maddelerin  $pK_a$  değerleriyle ilgili literatürde herhangi bir bilgi bulunamamıştır.

İkinci madde 2-[(4,5-dimetil-1,3-tiyazol-2-yl)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (2a) bileşiği, birinci maddeden farklı olarak elektron itici etkisi olan iki metil grubu içerir. Bu metil grupları amino grubundaki azot üzerinde elektron yoğunluğunu artırır. Bu da bazlığın artması anlamına gelmektedir. Deneysel olarak 2a bileşiği için bulunan  $pK_a$  değeri 10,88' tir.

2-(benzotiyazol-2-ylamino)-1,3-tiyazolin-4-on (3a) molekülündeki benzotiyazol grubu, amino grubundaki elektron yoğunluğunu azaltacağı için bazlık azalır. 3a molekülü için  $pK_a$  değeri 16,94 olarak bulunmuştur.

Fenil sübstitüe grupları içeren bileşikler olan 4a, 5a, 6a, 7a, 8a'dan sübstitüe grubu yalnızca fenil olan 4a bileşiği için şu yorum yapılabilir: Fenil halkasının elektron çekici indüktif etkiye sahip olması, amino üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltır. 4a bileşiği için deneysel olarak  $pK_a$  değeri 9,86 bulunmuştur.

2-[(4-metilfenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (5a) bileşiğinde, para pozisyonundaki metil grubu, elektron itici etkisinden dolayı, amino grubundaki azot atomu üzerindeki elektron yoğunluğunun artmasına sebep olur. Dolayısıyla bu pozisyonda protonlanma eğiliminin artması yani bazlığın artması beklenir. 5a için deneysel olarak  $pK_a$  değeri 10,03 bulunmuştur.

Bir diğer bileşik 2-[(4-metoksifenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (6a) bileşiğinde, elektron verici metoksi grubu, amino grubu üzerindeki elektron yoğunluğunu artırır. Dolayısıyla bazlık da artar. 6a bileşiği için deneysel olarak  $pK_a$  değeri 10,97 olarak bulunmuştur.

2-[(4-klorofenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (7a) bileşiğinde, para konumunda bulunan, elektron çekiciliği yüksek klor atomu vardır. Ve azot üzerindeki elektron yoğunluğunun azalmasına sebep olur. Dolayısıyla amino grubundaki azot atomundan protonlanma olasılığı yani bazlık azalacaktır. 7a bileşiği için, deneysel olarak hesaplanan  $pK_a$  değeri 11,98 olarak bulunmuştur.

Ve son bileşik olan 2-[(2,4-diklorofenil)amino]-1,3-tiyazolin-4-on (8a) bileşiğinde de amino grubunun üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltacak, fenil halkasında iki klor atomu vardır. Ve bu durumda bazlık azalacaktır. 8a bileşiği için deneysel olarak hesaplanan  $pK_a$  değeri 12,48' dir.

## 4.2. Bilgisayar Hesaplamalarının Yorumlanması

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

Bu düşünceden yola çıkarak yapılan bu çalışmanın bilgisayar hesaplamaları bölümünde, öncelikle incelenen her bir bileşik için olası tautomerler belirlenmiştir. Bunlardan kararlılığı az olanlar yani standart serbest enerjileri diğer tautomerlere göre yüksek olanlar elimine edilmiştir.

### 4.2.1. AM1 yarı deneysel yöntemine göre temel haldeki moleküllerin enerji Hesaplamaları

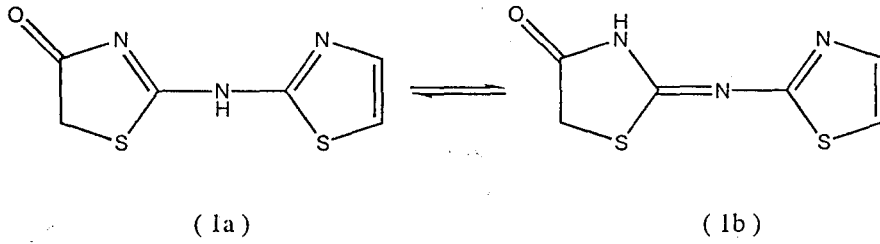
Çalışılan moleküllere benzer yapıda olan 2-alkilaminotiyazolin-4-on molekülü için literatürde verilen (bkz. Şekil 4.2.) tautomerik formlar göz önünde bulundurularak burada da her bir molekül için tautomerik formlara ilişkin  $\Delta G$

değerleri sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25^{\circ}\text{C}$ 'de AM1 yöntemiyle hesaplanmıştır. Çalışılan moleküllerin a, b, c, d, e tautomer formlarının hesaplanan  $\Delta G$  değerleri çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.4 Çalışılan moleküllerin a, b, c, d, e tautomer formlarının hesaplanan  $\Delta G$  değerleri

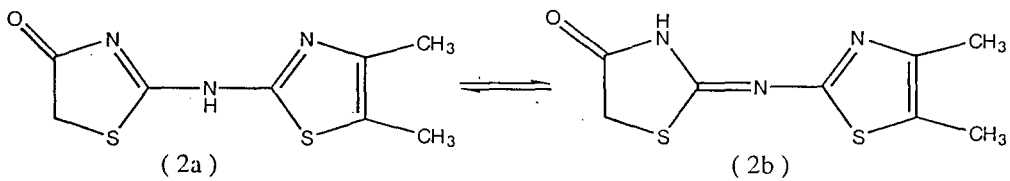
Bileşik	$\Delta G$ (kcal / mol)				
	a	b	c	d	e
1	-3,53	-15,30	4,25	-1,25	3,24
2	-17,84	-32,15	-9,83	-10,92	-9,23
3	11,08	-1,74	12,12	8,20	-9,11
4	9,16	-25,43	-17,01	8,01	-8,91
5	-26,99	-34,45	-19,74	-21,32	-10,90
6	-61,142	-47,17	-32,88	-29,11	-31,00
7	-26,566	-34,36	-24,57	-30,34	-24,02
8	-32,85	-41,58	-28,70	-24,95	-39,98

1a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 1a için  $-3,53$  kcal/mol, 1b için  $-15,30$  kcal/mol, 1c için  $4,24$  kcal/mol, 1d için  $-1,25$  kcal/mol ve 1e için  $3,24$  kcal/mol olarak bulunmuştur. 1c, 1d, 1e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 1b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 1a ve 1b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (1a) ve 1,00 (1b) değerleri bulunmuştur. Bu da 1 no'lu molekülün en çok 1b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formla uyumludur [10,11].



Şekil 4.2.1. 1a-1b tautomer formları

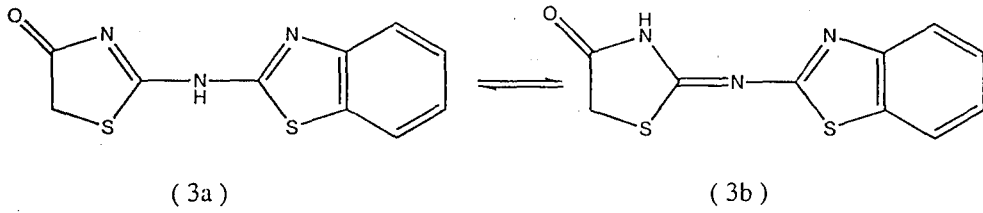
2a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 2a için  $-17,84$  kcal/mol, 2b için  $-32,14$  kcal/mol, 2c için  $-9,83$  kcal/mol, 2d için  $-10,92$  kcal/mol ve 2e için  $-9,92$  kcal/mol olarak bulunmuştur. 2c, 2d, 2e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 2b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 2a ve 2b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (çşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (2a) ve 1,00 (2b) değerleri bulunmuştur. Bu da 2 no'lu molekülün en çok 2b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formula uyumludur.



Şekil 4.2.2. 2a-2b tautomer formları

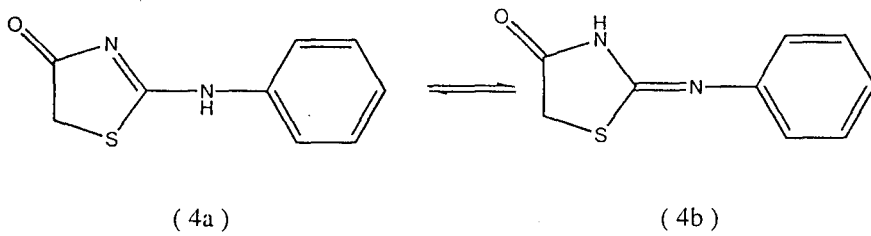
3a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 3a için  $11,74$  kcal/mol, 3b için  $-1,74$  kcal/mol, 3c için  $12,12$  kcal/mol, 3d için  $8,20$  kcal/mol ve 3e için  $9,11$  kcal/mol olarak bulunmuştur. 3c, 3d, 3e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine

edilmiştir. Görüldüğü gibi 3b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 3a ve 3b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (3a) ve 1,00 (3b) değerleri bulunmuştur. Bu da 3 no'lu molekülün en çok 3b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formla uyumludur.



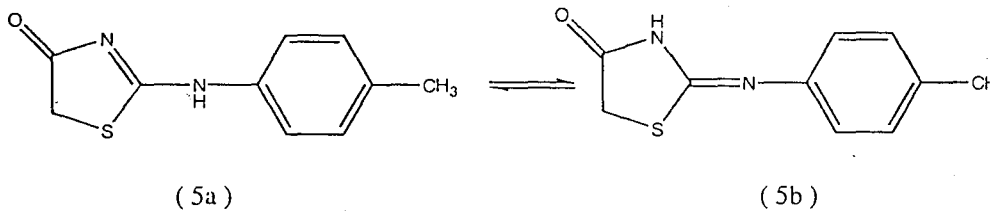
Şekil 4.2.3. 3a-3b tautomer formları

4a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 4a için 9,16 kcal/mol, 4b için -25,43 kcal/mol, 4c için -17,10 kcal/mol, 4d için 8,01 kcal/mol ve 4e için -8,91 kcal/mol olarak bulunmuştur. 4c, 4d, 4e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 4b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 4a ve 4b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (4a) ve 1,00 (4b) değerleri bulunmuştur. Bu da 4 no'lu molekülün en çok 4b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formla uyumludur.



Şekil 4.2.4. 4a-4b tautomer formları

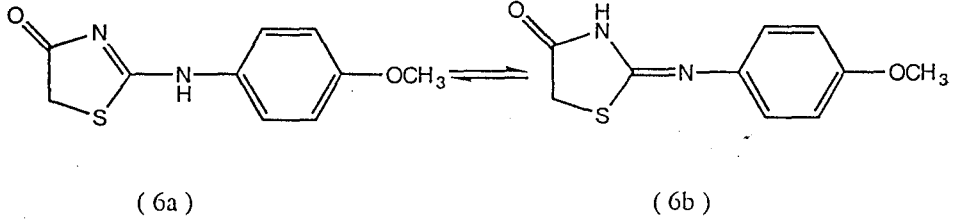
5a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 5a için -26,99 kcal/mol, 5b için -34,45 kcal/mol, 5c için -19,74 kcal/mol, 5d için -21,32 kcal/mol ve 5e için -10,90 kcal/mol olarak bulunmuştur. 5c, 5d, 5e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 5b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 5a ve 5b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (5a) ve 1,00 (5b) değerleri bulunmuştur. Bu da 5 no'lu molekülün en çok 5b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formla uyumludur.



Şekil 4.2.5. 5a-5b tautomer formları

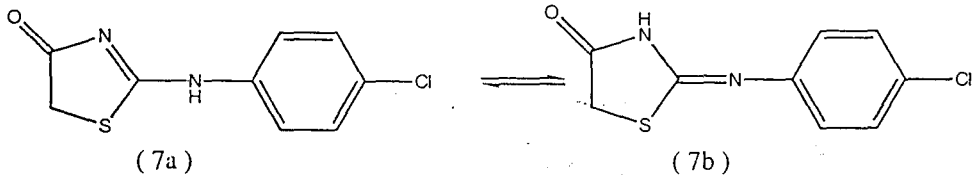
6a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 6a için -61,14 kcal/mol, 6b için -47,17 kcal/mol, 6c için -32,88 kcal/mol, 6d için -29,11 kcal/mol ve 6e için -31,00 kcal/mol olarak bulunmuştur. 6c, 6d, 6e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 6a'nın en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 6a ve 6b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (6b) ve 1,00 (6a) değerleri bulunmuştur. Bu da 6 no'lu molekülün en çok 6a formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formla uyum sağlamamıştır.





Şekil 4.2.6. 6a-6b tautomer formları

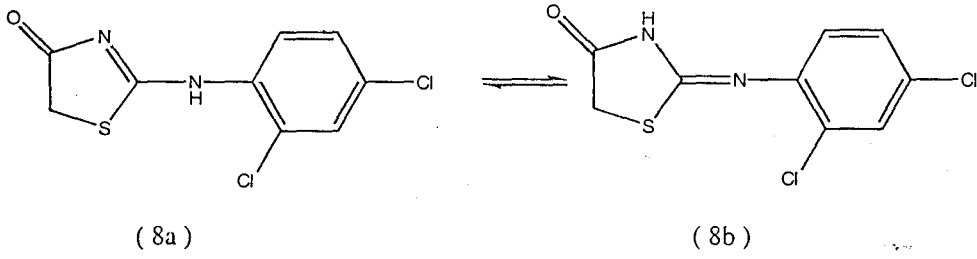
7a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 7a için  $-26,57$  kcal/mol, 7b için  $-34,36$  kcal/mol, 7c için  $-24,57$  kcal/mol, 7d için  $-30,34$  kcal/mol ve 7e için  $-24,02$  kcal/mol olarak bulunmuştur. 7c, 7d, 7e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 7b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 7a ve 7b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (7a) ve 1,00 (7b) değerleri bulunmuştur. Bu da 7 no'lu molekülün en çok 7b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formula uyumludur.



Şekil 4.2.7. 7a-7b tautomer formları

8a molekülüne ilişkin 5 tautomerik form için hesaplanan  $\Delta G$  değerleri 8a için  $-32,85$  kcal/mol, 8b için  $-41,58$  kcal/mol, 8c için  $-28,70$  kcal/mol, 8d için  $-24,95$  kcal/mol ve 8e için  $-39,98$  kcal/mol olarak bulunmuştur. 8c, 8d, 8e formlarının  $\Delta G$  değerlerinin yüksek olması ve literatürde de benzer moleküller için bu formların bulunma olasılığının düşük olduğunun belirtilmesi sebebi ile bu formlar elimine edilmiştir. Görüldüğü gibi 8b'nin en düşük enerjili dolayısıyla en

kararlı tautomer olması ve ortamda en çok bulunması beklenebilir. En düşük  $\Delta G$  değerine sahip iki tautomerik form olan 8a ve 8b için bölüm 1.4.3' te anlatıldığı şekilde ikili bir sistem için mol kesirleri hesaplandığında (eşitlik 1-16) sırasıyla 0,00 (8a) ve 1,00 (8b) değerleri bulunmuştur. Bu da 8 no'lu molekülün en çok 8b formunda bulunabileceğini belirtir. Bu sonuç literatürde belirtilen formula uyumludur.



Şekil 4.2.8. 8a-8b tautomer formları

#### 4.2.2. AM1 yarı deneysel yöntemine göre moleküllerin protonlanmış hallerinin enerji hesaplamaları

$B_{(aq)} + H_3O^+_{(aq)} \rightleftharpoons BH^+_{(aq)} + H_2O_{(ag)}$  dengesine göre bileşiklerin asitlik sabitlerinin hesaplanabilmesi için dengedeki tüm bileşenlerin  $\Delta G$  (kcal/mol) değerlerinin hesaplanması gerekmektedir. Bu amaçla önceki bölümde, yarı deneysel AM1 yöntemiyle sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\ ^\circ C$ ' de bileşiklerin tüm formlarının temel halleri için (B) hesaplamalar yapılmıştır. Bu bölümde ise bu bileşiklerin her bir formuna ait protonlanmış halleri yani konjüge asitleri için toplam enerji değerleri  $\Delta G$  (kcal/mol) hesaplanmıştır.

1a bileşiği için 1b formunun imino azotundan (1b1) ve tiyazol halkasındaki azottan (1b2) protonlandığı formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\ ^\circ C$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 1b1 için 95,713 kcal/mol ve 1b2 için 84,549 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

2a bileşiği için 2b formunun imino azotundan (2b1) ve tiyazol halkasındaki azottan (2b2) protonlandığı formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\ ^\circ C$ ' de toplam

enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 2b1 için 150,449 kcal/mol ve 2b2 için 69,056 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

3a bileşiği için 3b formunun imino azotundan (3b1) ve tiyazol halkasındaki azottan (3b2) protonlandığı formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 3b1 için 156,349 kcal/mol ve 3b2 için 100,136 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

Buradan sonra, süstitüent olarak fenil ve türevlerini içeren moleküller 4a, 5a, 6a, 7a, 8a için sonuçlar verilecektir. Bu moleküllerde protonlanması en olası pozisyon, imino formunda, ortadaki azot olabilir. Ve dolayısıyla geriye kalan beş molekül için birer tane protonlanmış yapı yazılabilir.

4a bileşiği için 4b formunun imino azotundan (4b1) ve a formunun 1,3-tiyazolin-4-on ana yapısındaki azottan protonlandığı (4a1) formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 4b1 için 156,028 kcal/mol ve 4a1 için 79,708 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

5a bileşiği için 5b formunun imino azotundan (5b1) ve a formunun 1,3-tiyazolin-4-on ana yapısındaki azottan protonlandığı (5a1) formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 5b1 için 165,794 kcal/mol ve 5a1 için 41,887 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

6a bileşiği için 6a formunun amino azotundan (6b1) ve a formunun 1,3-tiyazolin-4-on ana yapısındaki azottan protonlandığı (6a2) formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 6a1 için 166,882 kcal/mol ve 6a2 için 62,533 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

7a bileşiği için 7b formunun imino azotundan (7b1) ve a formunun 1,3-tiyazolin-4-on ana yapısındaki azottan protonlandığı (7a1) formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 7b1 için 72,034 kcal/mol ve 7a1 için 72,360 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

8a bileşiği için 8b formunun imino azotundan (8b1) ve a formunun 1,3-tiyazolin-4-on ana yapısındaki azottan protonlandığı (8a1) formlar için hesaplama yapılmıştır. Buna göre AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol), 8b1 için 70,511 kcal/mol ve 8a1 için 66,195 kcal/mol olarak hesaplanmıştır.

#### 4.2.3 AM1 yarı deneysel yöntemine göre moleküllerin proton vermiş hallerinin enerji hesaplamaları

$B_{(aq)} + H_3O^+_{(aq)} \rightleftharpoons BH^+_{(aq)} + H_2O_{(aq)}$  dengesine göre bileşiklerin asitlik sabitleri  $pK_a$  'nin hesaplanabilmesi için, dengedeki tüm bileşenlerin  $\Delta G$  (kcal/mol) değerlerinin hesaplanması gerekmektedir. Daha önceki bölümde (bkz. Bölüm 4.2.1) yarı deneysel AM1 yöntemiyle sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bileşiklerin tüm formlarının temel halleri için hesaplamaları yapılmıştır. Bu bölümde de bu bileşiklerin her bir formuna ait proton vermiş halleri için toplam enerji değerleri  $\Delta G$  (kcal/mol) hesaplanmıştır.

Çalışılan tüm moleküller için, enerjilerine bakarak en olası diye nitelendirilen a ve b tautomer formlarının her biri için, proton vermiş hallerinin enerjileri hesaplanmıştır.

Bu moleküllerin tamamı için; AM1 yarı deneysel yöntemiyle, sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) ve  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de toplam enerjileri  $\Delta G$  (kcal/mol) değeri şöyledir:

1bd için  $-142,834$  kcal/mol, 1ad için  $68,242$  kcal/mol, 2bd için  $-159,826$  kcal/mol, 2ad için  $-47,983$  kcal/mol; 3bd için  $-133,739$  kcal/mol, 3ad için  $-91,481$  kcal/mol, 4bd için  $-151,488$  kcal/mol, 4ad için  $-114,027$  kcal/mol, 5bd için  $-160,676$  kcal/mol, 5ad için  $-123,171$  kcal/mol, 6bd için  $-174,68$  kcal/mol, 6ad için  $-157,155$  kcal/mol, 7bd için  $-163,105$  kcal/mol, 7ad için  $-123,266$  kcal/mol ve son olarak da 8bd için  $-170,959$ , 8ad için ise  $-130,660$  kcal/mol' dür.

#### 4.2.4. AM1 yarı deneysel yöntemine göre $pK_a$ hesaplamaları

Bu çalışmada, incelenen bileşiklerin asitlik sabitleri ( $pK_a$ ) sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) önce deneysel olarak UV spektroskopik yöntemle, ardından yarı

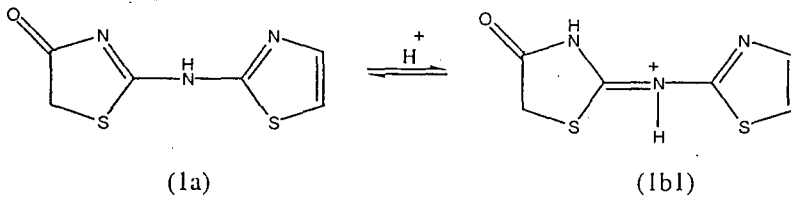
deneysel yöntemlerden AM1 kullanılarak, bölüm 3.1' de verildiği gibi hesaplanmıştır. Bu amaçla her bir molekülün tüm formlarının temel ve protonlanmış haldeki  $\Delta G$  değerleri hesaplanmıştır.

$B_{(aq)} + H_3O^+_{(aq)} \rightleftharpoons BH^+_{(aq)} + H_2O_{(aq)}$  dengesine göre, bileşiklerin konjüge asitinin sulu ortamdaki proton vermesi gözönüne alınmıştır.

Bu dengeyle ilgili toplam serbest enerji değeri, şu genel formülden hesaplanmıştır:  $\delta\Delta G_{f(BH^+)} = [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}]$ . Ardından asitlik sabiti,  $pK_{a(BH^+)} = \delta\Delta G_{f(BH^+)} / 2,303 RT$  genel formülünde bulunan  $\delta\Delta G_f$  değerleri yerine koyularak, konjüge asitin asitlik sabiti, yarı deneysel olarak saptanmıştır (Çizelge 3.3, Çizelge 3.4).

Çalışmanın son aşamasında, yarı deneysel AM1 yöntemiyle elde edilen bu asitlik sabitleriyle, deneysel yöntemle saptanan asitlik sabitlerinin karşılaştırılması yapılmış ve bunun sonucunda da korelasyon grafikleri elde edilmiştir.

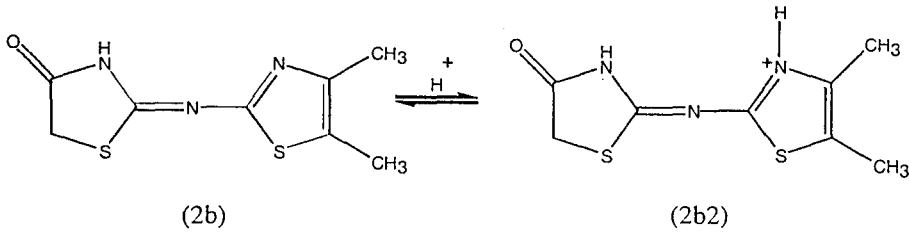
Yarı deneysel AM1 yöntemine göre  $25^\circ C$ 'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 1a ve 1b formlarının sulu ortamda protonlandığında 1b1 ve 1b2 formlarına ilişkin dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 1a bileşiğine ilişkin  $1a \rightleftharpoons 1b1$  proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri  $-9,65$  deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri  $-7,81$ 'e en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. çizelge 3.3). Diğer  $1a \rightleftharpoons 1b2$ ;  $1b \rightleftharpoons 1b1$  ve  $1b \rightleftharpoons 1b2$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.9'da belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



Şekil 4.2.9. 1b molekülünün protonlanması

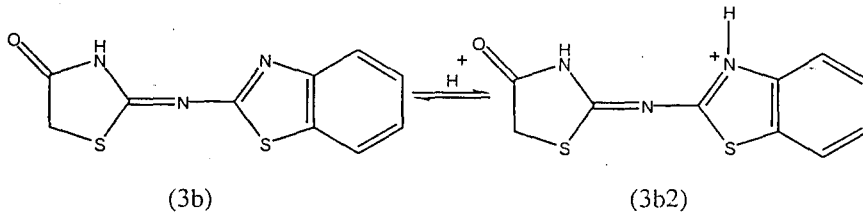
Yarı deneysel AM1 yöntemine göre  $25^\circ C$ 'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 2a ve 2b formlarının sulu ortamda protonlandığında 2b1 ve 2b2 formlarına ilişkin

dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 2a bileşiğine ilişkin  $2b \rightleftharpoons 2b2$  proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri  $-8,22$  deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri  $-7,75$ 'e en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. Çizelge 3.3). Diğer  $2a \rightleftharpoons 2b2$ ;  $2b \rightleftharpoons 2b1$  ve  $2a \rightleftharpoons 2b1$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.10'da belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



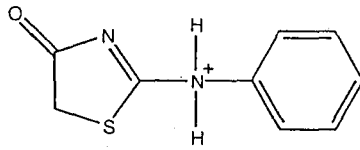
şekil 4.2.10. 2b molekülünün protonlanması

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre  $25^0C$ 'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 3a ve 3b formlarının sulu ortamda protonlandığında 3b1 ve 3b2 formlarına ilişkin dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 3a bileşiğine ilişkin  $3b \rightleftharpoons 3b2$  proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri  $7,73$  deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri  $4,70$ 'e en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. Çizelge 3.3). Diğer  $3a \rightleftharpoons 3b2$ ;  $3b \rightleftharpoons 3b1$  ve  $3a \rightleftharpoons 3b1$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.11'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



şekil 4.2.11. 3b molekülünün protonlanması

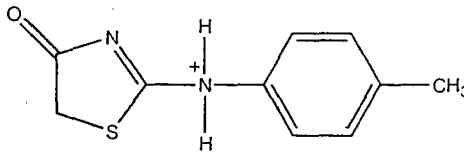
Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 4a ve 4b formlarının sulu ortamda protonlandığında 4b1 ve 4b2 formlarına ilişkin dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 4a bileşiğine ilişkin  $4b \rightleftharpoons 4a1$  proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 5,34 deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 1,19'a en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. çizelge 3.3). Diğer  $4a \rightleftharpoons 4b2$ ;  $4b \rightleftharpoons 4b2$  ve  $4a \rightleftharpoons 4b1$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.12'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



(4a1)

Şekil 4.2.12. 4 molekülünün protonlanması

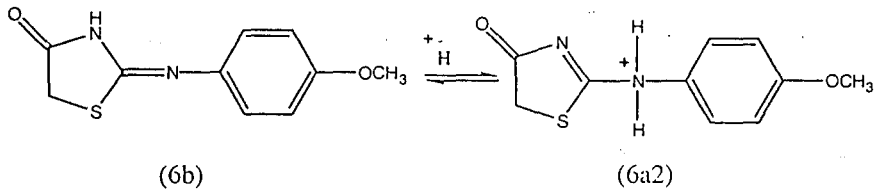
Yine AM1 yarı deneysel yöntemle, 25 °C sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 5a molekülünün 5b formunu tercih edebileceği belirtilmişti. 5a molekülü için deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 1,89'a en yakın, hesaplanan  $pK_a$  değeri  $5b \rightleftharpoons 5a1$  arası olan  $pK_a$  olup değeri 26,4'tür. Bu değer, deneysel değere yakın olmamakla beraber,  $5a \rightleftharpoons 5a1$ ,  $5a \rightleftharpoons 5b1$  ve  $5b \rightleftharpoons 5b1$  için hesaplanan  $pK_a$  değerlerine kıyasla daha olası görüldüğünden, 5a molekülünün protonlanmasının şekil 4.2.13'teki gibi olabileceği düşünülmüştür.



(5a1)

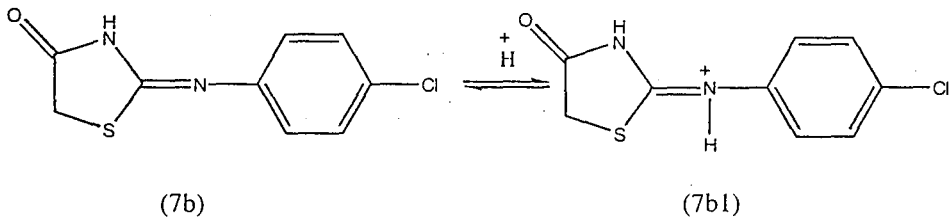
Şekil 4.2.13. 5 molekülünün protonlanması

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 6a ve 6b formlarının sulu ortamda protonlandığında 6a1 ve 6a2 formlarına ilişkin dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 6a bileşiğine ilişkin 6b  $\rightleftharpoons$ 6a2 proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 2,02 deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 1,91'e en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. çizelge 3.3). Diğer 6a  $\rightleftharpoons$ 6a2; 6b  $\rightleftharpoons$ 6a1 ve 6a  $\rightleftharpoons$ 6a1 dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.14'te belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



Şekil 4.2.14. 6b molekülünün protonlanması

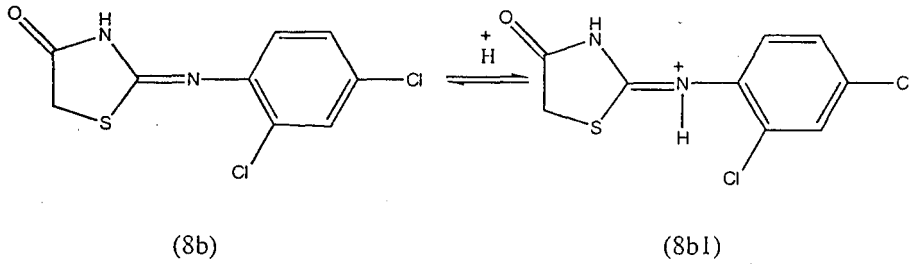
Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 7a ve 7b formlarının sulu ortamda protonlandığında 7b1 ve 7b2 formlarına ilişkin dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 7a bileşiğine ilişkin 7b  $\rightleftharpoons$ 7b1 proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 4,43 deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 0,94'e en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. çizelge 3.3). Diğer 7a  $\rightleftharpoons$ 7b2; 7b  $\rightleftharpoons$ 7b2 ve 7a  $\rightleftharpoons$ 7b1 dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.15'te belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



Şekil 4.2.15. 7b molekülünün protonlanması



Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C'de sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 8a ve 8b formlarının sulu ortamda protonlandığında 8b1 ve 8b2 formlarına ilişkin dengelerinin  $\delta\Delta G$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 8a bileşiğine ilişkin  $8b \rightleftharpoons 8b1$  proton alma dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 0,27 deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 0,80'e en yakın değer olduğu görülmüştür (bkz. çizelge 3.3). Diğer  $8a \rightleftharpoons 8b2$ ;  $8b \rightleftharpoons 8b2$  ve  $8a \rightleftharpoons 8b1$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre protonlanmanın şekil 4.2.16'da belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



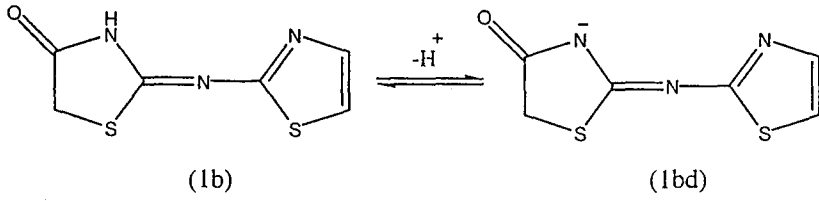
Şekil 4.2.16. 8b molekülünün protonlanması

#### 4.2.5. AM1 yarıdeneysel yöntemine göre $pK_a$ hesaplamaları

Bu bölümde, yine  $\Delta G_f$  değerleri önceden hesaplanmış moleküller için 4.2.4 bölümünde yazılan dengeye göre toplam serbest enerji değeri  $\delta\Delta G_f$  (kcal/mol) hesaplanmıştır.  $\delta\Delta G_{f(B)} = [\Delta G_{f(BH^+)} + \Delta G_{f(H_2O)}] - [\Delta G_{f(B)} + \Delta G_{f(H_3O^+)}]$  genel formülüyle hesaplamalar yapılabilmektedir.

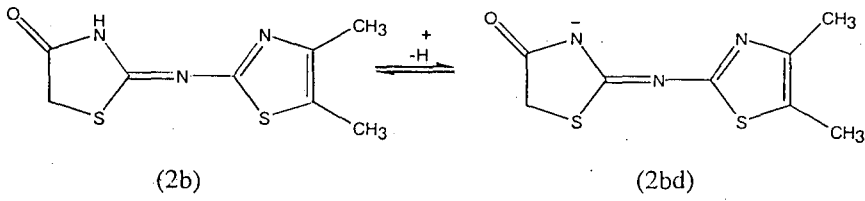
Toplam serbest enerji değeri, hesaplanan bileşikler için  $pK_a$  değeri,  $pK_a = \delta\Delta G_{f(B)} / 2,303 RT$  formülüyle bulunur.

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 1a ve 1b formlarının sulu ortamda proton verdiğinde 1ad ve 1bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{f(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 1a bileşiğine ilişkin  $1b \rightleftharpoons 1bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 11,00 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 10,06'ya yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $1a \rightleftharpoons 1ad$ ,  $1a \rightleftharpoons 1bd$  ve  $1b \rightleftharpoons 1ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.17'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



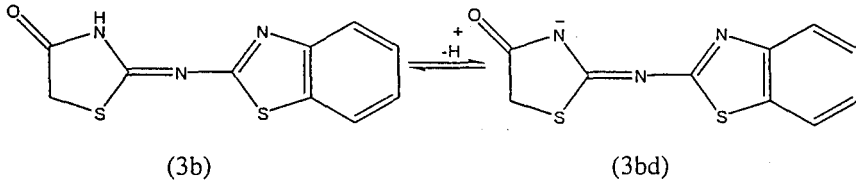
Şekil 4.2.17. 1b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 2a ve 2b formlarının sulu ortamda proton verdiği 2ad ve 2bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 2a bileşiğine ilişkin  $2b \rightleftharpoons 2bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 11,11 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 10,88'e yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $2a \rightleftharpoons 2ad$ ,  $2a \rightleftharpoons 2bd$  ve  $2b \rightleftharpoons 2ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.18'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



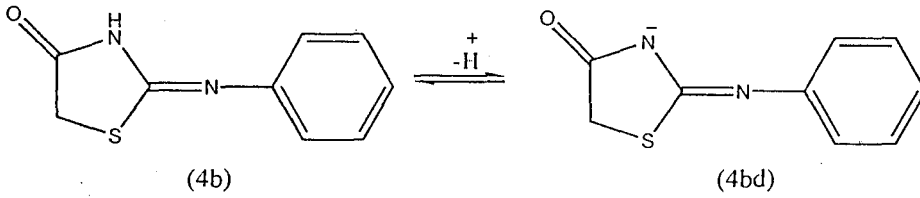
Şekil 4.2.18. 2b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 3a ve 3b formlarının sulu ortamda proton verdiği 3ad ve 3bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 3a bileşiğine ilişkin  $3b \rightleftharpoons 3bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 14,26 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 16,94'e yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $3a \rightleftharpoons 3ad$ ,  $3a \rightleftharpoons 3bd$  ve  $3b \rightleftharpoons 3ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.19'da belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



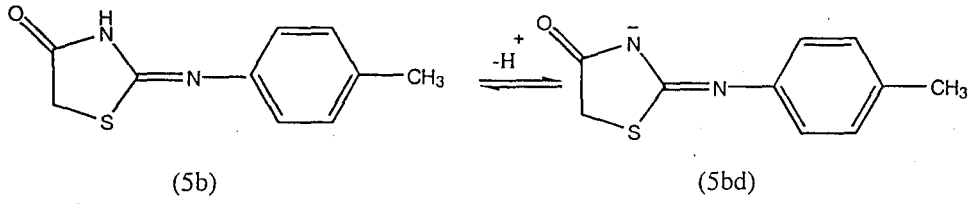
Şekil 4.2.19. 3b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 4a ve 4b formlarının sulu ortamda proton verdiğinde 4ad ve 4bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 4a bileşiğine ilişkin  $4b \rightleftharpoons 4bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 9,90 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 9,86'ya yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $4a \rightleftharpoons 4ad$ ,  $4a \rightleftharpoons 4bd$  ve  $4b \rightleftharpoons 4ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.20'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



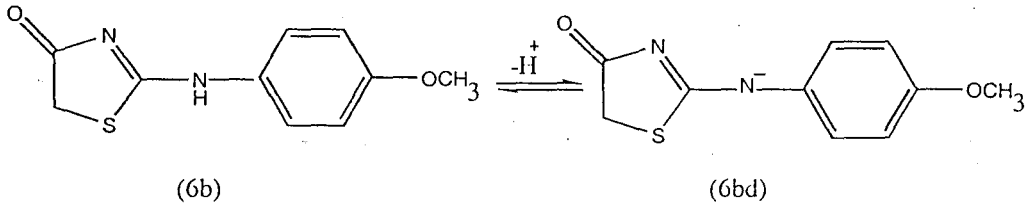
Şekil 4.2.20. 4b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 5a ve 5b formlarının sulu ortamda proton verdiğinde 5ad ve 5bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 5a bileşiğine ilişkin  $5b \rightleftharpoons 5bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 10,05 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 10,03'e yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $5a \rightleftharpoons 5ad$ ,  $5a \rightleftharpoons 5bd$  ve  $5b \rightleftharpoons 5ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.21'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



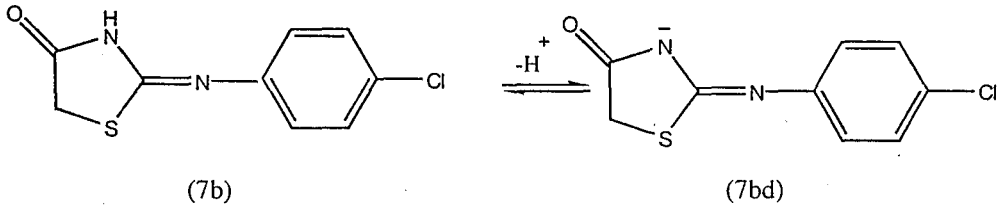
Şekil 4.2.21. 5b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre  $25^{\circ}\text{C}$  ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 6a ve 6b formlarının sulu ortamda proton verdiğinde 6ad ve 6bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 6a bileşiğine ilişkin  $6b \rightleftharpoons 6bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 10,99 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 10,97'ye yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $6a \rightleftharpoons 6ad$ ,  $6a \rightleftharpoons 6bd$  ve  $6b \rightleftharpoons 6ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.22'de belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



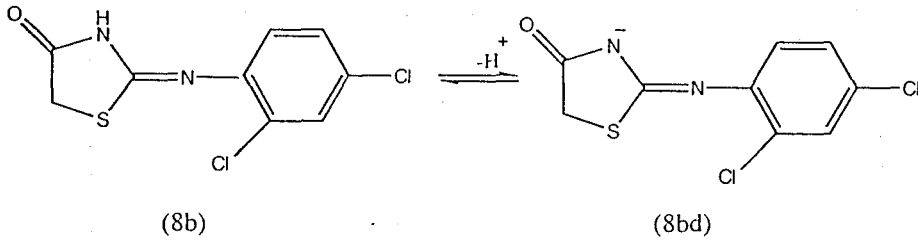
Şekil 4.2.22. 6b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre  $25^{\circ}\text{C}$  ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 7a ve 7b formlarının sulu ortamda proton verdiğinde 7ad ve 7bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 7a bileşiğine ilişkin  $7b \rightleftharpoons 7bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 11,89 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 11,98'e yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $7a \rightleftharpoons 7ad$ ,  $7a \rightleftharpoons 7bd$  ve  $7b \rightleftharpoons 7ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.23'te belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



Şekil 4.2.23. 7b molekülünün deprotonasyonu

Yarı deneysel AM1 yöntemine göre 25 °C ve sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 8a ve 8b formlarının sulu ortamda proton verdiğinde 8ad ve 8bd formlarına ilişkin, ilgili dengelerin  $\delta\Delta G_{(B)}$  (kcal / mol) değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamalara göre 8a bileşiğine ilişkin  $8b \rightleftharpoons 8bd$  proton verme dengesi için hesaplanan  $pK_a$  değeri 12,35 olup deneysel olarak saptanan  $pK_a$  değeri 12,48'e yakın olduğu görülmüştür. Diğer,  $8a \rightleftharpoons 8ad$ ,  $8a \rightleftharpoons 8bd$  ve  $8b \rightleftharpoons 8ad$  dengeleri için hesaplanan  $pK_a$  değerleri deneysel  $pK_a$  değerlerine yakın bulunmamıştır. Buna göre proton vermenin şekil 4.2.24'te belirtildiği şekilde gerçekleşeceği düşünülmüştür.



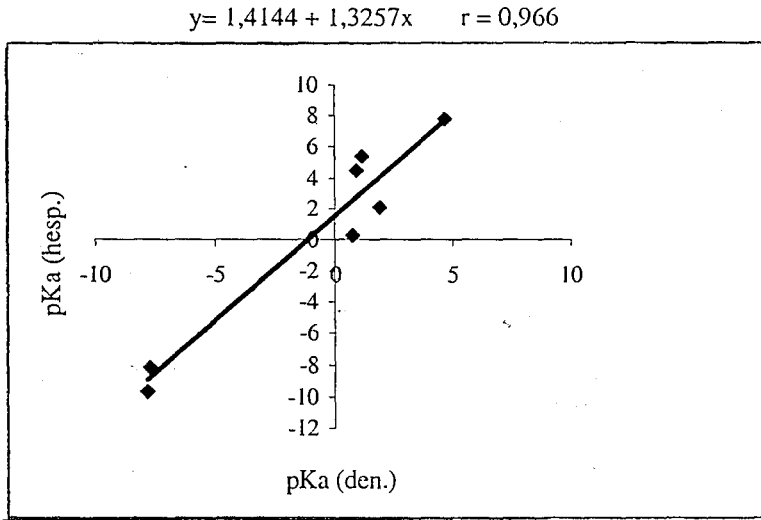
Şekil 4.2.24. 8b molekülünün deprotonasyonu

### 4.3. Deneysel Sonuçlarla Yarı Deneysel Bilgisayar Hesaplama Sonuçlarının Karşılaştırılması

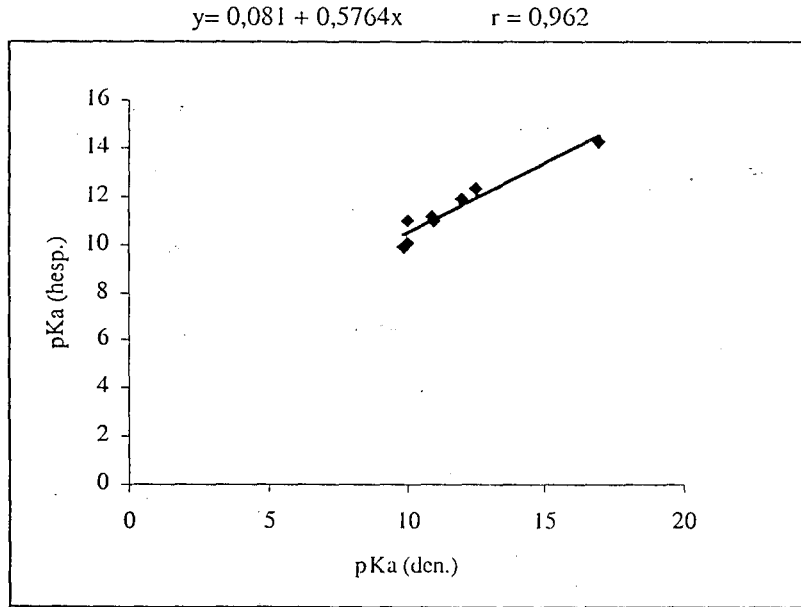
Bu bölümde, UV spektroskopik yöntemle 25 °C'de ölçülen  $pK_a$  değerleri ile AM1 yarı deneysel bilgisayar hesaplama yöntemiyle sulu ortamda ( $\epsilon = 78,4$ ) 25 °C'de hesaplanan  $pK_a$  değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Bu amaçla, deneysel olarak ölçülen  $pK_a$  değerlerine karşı AM1 yöntemiyle hesaplanan  $pK_a$  değerleri grafiğe geçirilerek doğru denklemi çıkarılıp regresyon

sabiti hesaplanmıştır. Proton alma  $pK_a$  değerleri için çizilen grafik şekil 4.3.1'de, proton verme  $pK_a$  değerleri için çizilen grafik şekil 4.3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3.1. Deneysel ve hesaplanan proton alma  $pK_a$  değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3.2. Deneysel ve hesaplanan proton verme  $pK_a$  değerlerinin karşılaştırılması

Şekil 4.3.2'deki grafiğe göre, AM1 yöntemiyle hesaplanmış proton alma  $pK_a$  değerleriyle deneysel ölçülen  $pK_a$  değerleri arasında regrasyon sabiti ( $r$ ) 0,966 olan bir doğru elde edilmiştir. Şekil 4.3.2'deki grafiğe göre AM1 yöntemiyle hesaplanmış proton verme  $pK_a$  değerleri ile deneysel  $pK_a$  değerleri arasında

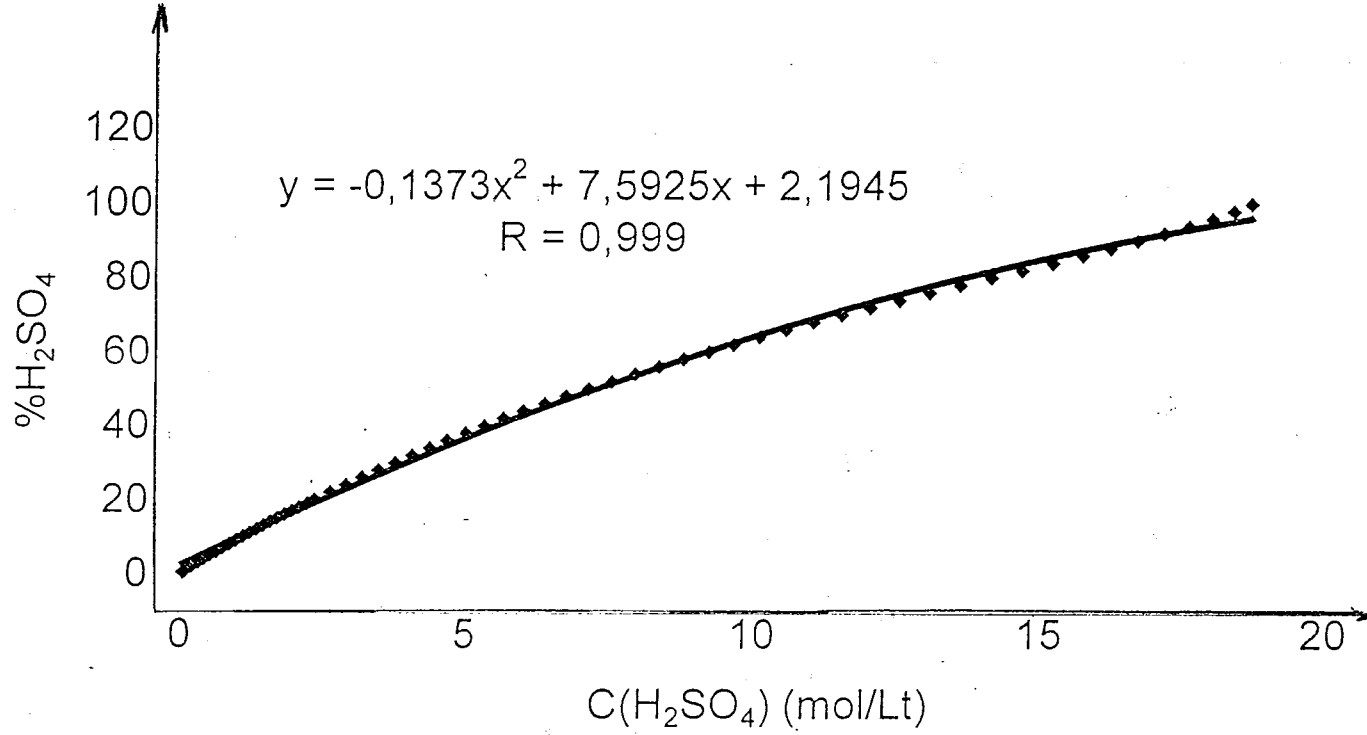
regresyon sabiti ( $r$ ) 0,962 olan bir doğru elde edilmiştir. Regresyon sabitinin bire yaklaşmasıyla karşılaştırılan değerlerin uyumluluğunun artacağı göz önüne alınacak olursa, incelenen bileşikler için uygulanan yarı deneysel yöntem ile deneysel hesaplamalar arasında bir uyum olabileceği düşünülmüştür. Buna göre, korelasyon denklemlerini kullanarak bu tür bileşikler için deney yapmadan bir ön fikir edinmek mümkün olabilir.

## KAYNAKLAR

1. COOK D.B., *Ab initio Valence Calculations in Chemistry*, Academic Press 1974
2. TUNALI N.K., ÖZKAR S., *Anorganik Kimya*, Gazi Üniv. Yay. 1993
3. HAMMETT L.P. and DEYRUP A.J., *J. Amer. Chem.*, 54, 2721, 1923
4. ROCHESTER C.H., COCKERILL and LAMPER *Acidity Function*, Academic Press, London, 1971
5. BOWDEN K., *Chem. Rev.*, 66, 199, 1966
6. YATES AND STEVENS J.B., *Canad. J. Chem.*, 43, 529, 1965
7. OSKAY E., *Organik Kimya*, Hacettepe Üniv. Yay., Ankara, 1983, s.469-471
8. ALBERT, A. and SERJEANT, *The Determination of Ionization Constants*, Chapman and Hall Ltd., London, 1971
9. DEWAR M.J. and GLEICHER G.J., *Journal of Chemical Phys.*, s.44, 759, 1966,
10. AKERBLAM E., *A. Chemica Scandinavica*, 21, 1967, 1437-42
11. ELGUERO J., MARZIN C., KATRITZKY A.R. and LINDA P., *The Tautomerism of Heterocycles, Supplement 1, Advanced Heterocycl. Chem.*, s.885-892, 1976
12. BRINCK T., MURRAY J., *Journal of Organic Chemistry*, 56, 2936- 2938, 1991
13. JAGODZINSKI T., DZIEMBOWSKA T. and SZCZODROWSKA B., *Tran. Khim. Get. Soed.*, Vol 24, No. 3, 1988
14. KATRITZKY A. K., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, FRS, Pergamon Press, 1985
15. FORLANI L., *Reactivity and Tautomerism of 2-thiazoleamine Derivatives*, Universita di Bologna, Viale Risorgimento 4, Bologna İtalia, 1988
16. GOURSET P. and WADSÖ I., *Acta Chemica Scandinavica*, 20, 1314-1318, 1966
17. FORLANI L., *Journal of Chemical Society, Perkin II*, 9, 856, s. 1156-1158, 1990 and *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 29, 1461, 1992

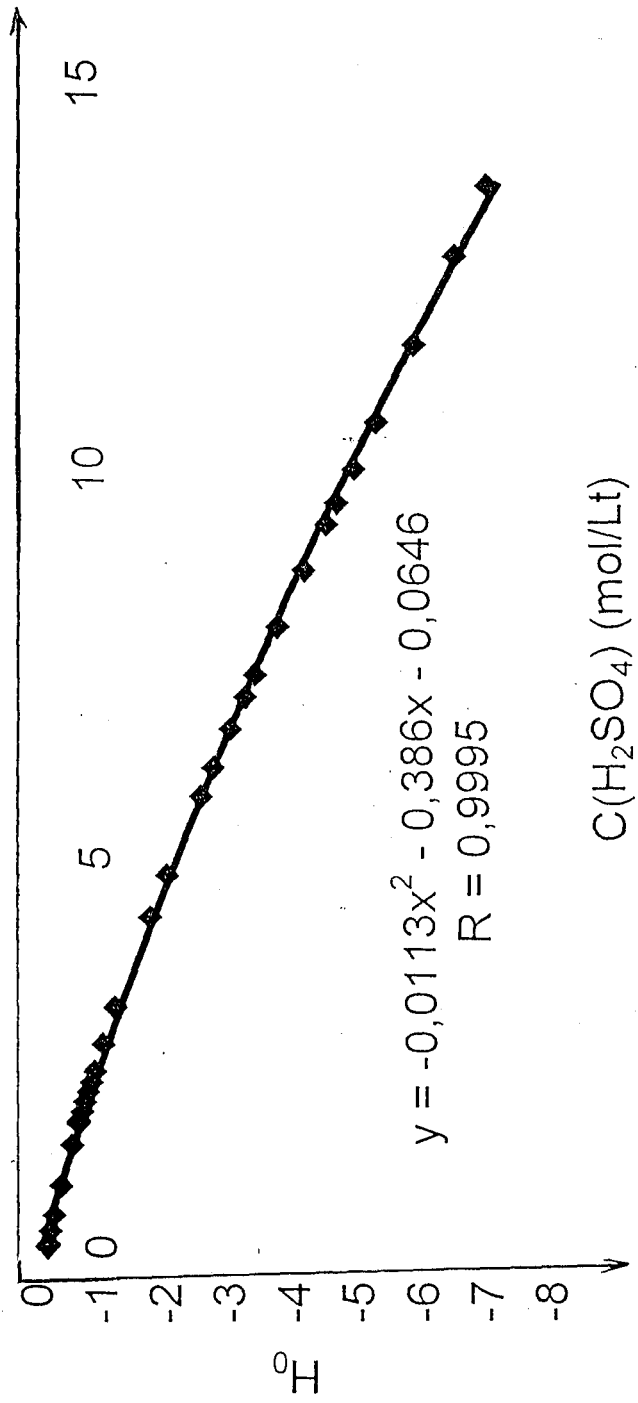


Ek-1. C(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) - %H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> grafiği



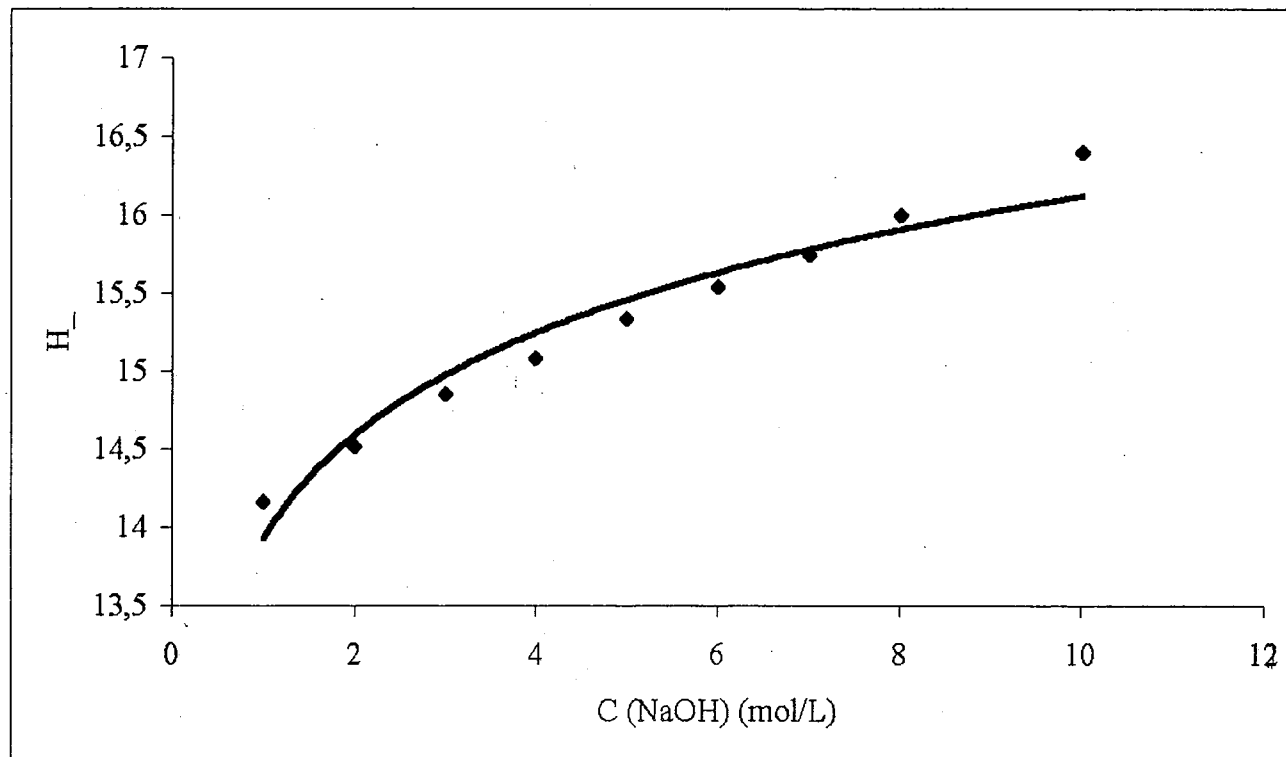
EKLER

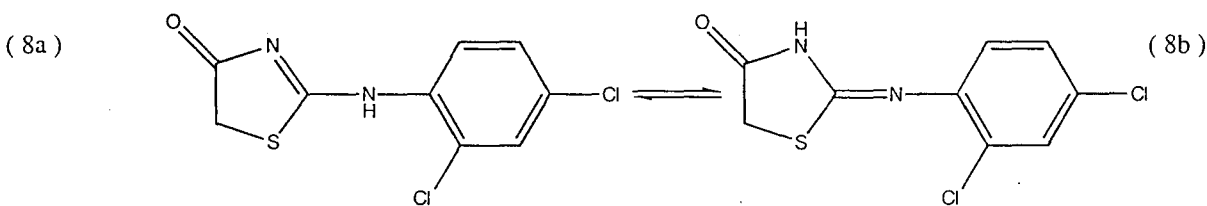
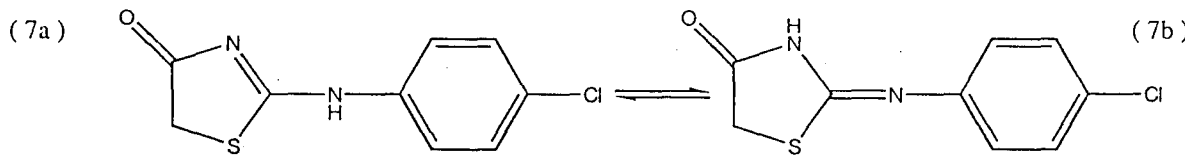
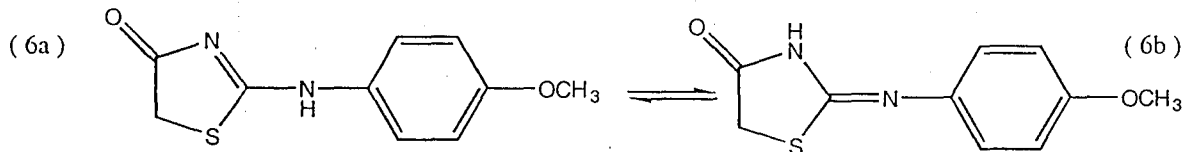
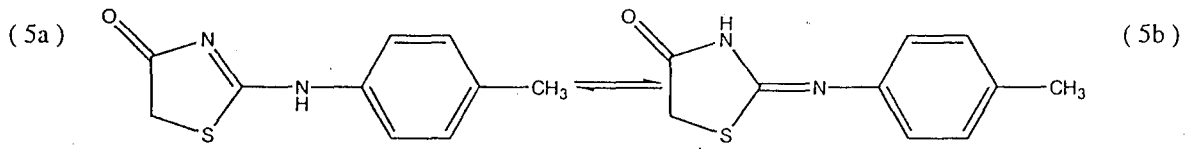
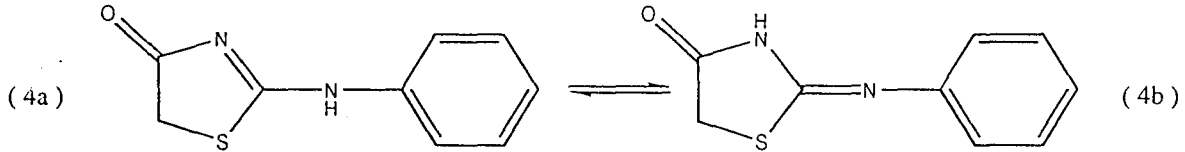
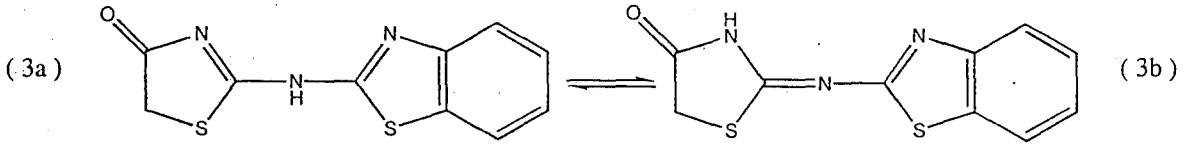
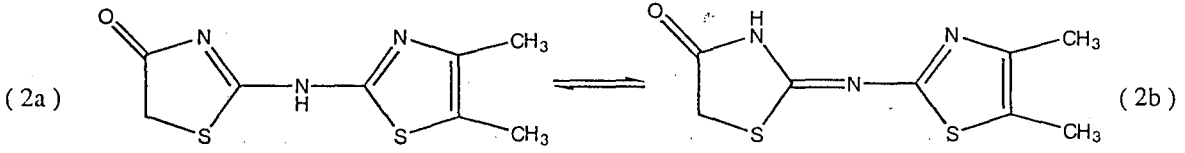
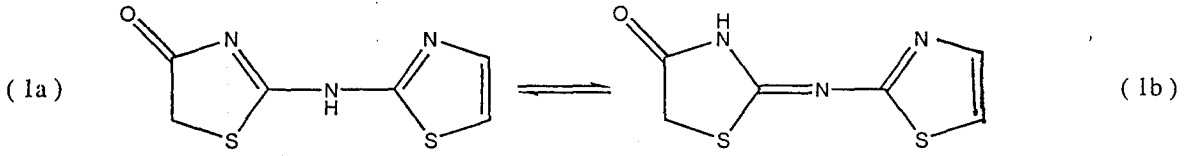
Ek-2. C(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) – H<sub>0</sub> grafiği



Ek.3. C (NaOH)- H<sub>-</sub> grafiği

$$y = 14,248 * 10^{(6,1951 \cdot 10^{-3}x)} \quad R = 0,988$$





Ek .4 Çalışılan moleküllerin a-b tautomer formları