

**BİYOLOJİK AKTİF VE İLAÇ ÖNCÜSÜ OLAN
BAZI TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN DENEYSEL
VE TEORİK İNCELENMESİ**

MURAT DURAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA Anabilim Dalı

TEMMUZ-2006

**EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDIES ON SYNTHESIS
AND STRUCTURE-REACTIVITY RELATIONSHIP
OF SOME BIOLOGICALLY ACTIVE
DRUG PRECURSOR THIAZOLE DERIVATIVES**

MURAT DURAN

Ph. D. THESIS

Department of CHEMISTRY

JULY-2006

**BİYOLOJİK AKTİF VE İLAÇ ÖNCÜSÜ OLAN
BAZI TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN DENEYSEL
VE TEORİK İNCELENMESİ**

MURAT DURAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
KİMYA Anabilim Dalı
ORGANİK KİMYA Bilim Dalında
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: **Prof. Dr. CEMİL ÖĞRETİR**

TEMMUZ-2006

MURAT DURAN'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "BİYOLOJİK AKTİF VE İLAÇ ÖNCÜSÜ OLAN BAZI TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ YAPILTI İLİŞKİLERİNİN DENEYSEL VE TEORİK İNCELENMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye : Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Üye : Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN

Üye : Doç. Dr. Nesrin TOKAY

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdurrahman KARAMANCIOĞLU

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada, bazı 2-amino-4-fenil tiyazol ve türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve biyolojik aktifliği etkileyen asitlik sabitleri (pK_a) ve tautomerik denge sabitleri (K_T) gibi tanıtıcı fiziksel parametreler, deneysel ve teorik olarak saptanmıştır. Deneysel ve bilgisayar hesaplamaları ile bulunan fiziksel parametreler kullanılarak yapı-etki ilişkilerinin aydınlatılmasına çalışılmıştır. Sentezlenen maddelerin tautomerik yapıları göz önüne alınarak, asitlik sabitleri spektrofotometrik olarak saptanmıştır. Tautomerik olarak amino yapısının baskın olduğu görülmüştür. Ayrıca, teorik olarak hesaplanan parametreler ile deneysel veriler arasındaki korelasyon araştırılmış ve kabul edilebilecek düzeyde uyum gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler : 2-Amino-4-fenil tiyazol, pK_a , tautomer, yapı-etki ilişkisi, PM5

SUMMARY

In this study the synthesis of some 2-amino-4-phenyl thiazole derivatives and determination of some specific physical properties such as acidity constants (pK_a) and tautomeric equilibrium constants (K_T) were investigated experimentally and theoretically. These obtained results were used in QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) studies. An acceptable correlation between experimental and theoretically data was obtained. The amino form found to be predominant generally in tautomeric equilibria.

Keywords : 2-Amino-4-phenyl thiazole, pK_a , tautomer, QSAR, PM5

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarımnda, gerek derslerimde ve gerekse tez çalıőmalarımnda, bana danıőmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan danıőmanım Sayın Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR'e ve maddelerin sentezlenmesi sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm ve laboratuvarını kullanıma açan, Sayın Prof. Dr. şeref DEMİRAYAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Maddi desteğinden dolayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesine teşekkür ederim (Proje No: 200419010).

Çalıőmalarım sırasında fikir ve yardımlarını esirgemeyen eşim Berrin DURAN'a ve kardeői Zerrin KAYNAK'a içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. TİYAZOLLER	2
2.1 Tiyazolün Karakteristik Özellikleri	3
2.2 Tiyazol Sentezi	5
2.2.1 α -Halo ketonların tiyoamidler ile reaksiyonu (Hantzsch sentezi)	6
2.2.2 α -Açilamino ketonların fosfor pentasülfür ile reaksiyonu (Gabriel sentezi)	7
2.2.3 α -Aminonitrillerden (Cook-Heilborn sentezi) tiyazol sentezi	8
2.2.4 α -Tiyosiyano ketonlardan (Tcherniac sentezi) tiyazol sentezi	9
2.2.5 α -Merkapto keton veya asitlerin nitrillerle reaksiyonu	10
2.3 Tiyazollerin Reaksiyonları	11
2.3.1 Tiyazollerin elektrofillerle reaksiyonu	11
2.3.1.1 Azot atomuna elektrofilik saldırı	11
2.3.1.2 Karbon atomuna elektrofilik saldırı	12
2.3.2 Tiyazollerin nükleofillerle reaksiyonu	12
2.3.2.1 Azot atomuna nükleofilik saldırı	12
2.4 Tiyazollerde Halka Açılması	13
2.5 Hidrojen-Döteryum Değişimi	13
3. TAUTOMERİZM	15
3.1 Asidik ve Bazik Ortamda Tautomerizm	17
4. ASİT-BAZ TEORİLERİ	18
4.1 Zayıf Asit ve Bazların Davranışı	19

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4.2 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	21
4.2.1 Ultraviyole – görünür bölge spektrofotometrik yöntem	21
4.2.2 Raman ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi	23
4.2.3 Potansiyometrik titrasyon yöntemi	23
4.2.4 Çözünürlüğün ölçülmesi	23
5. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ	24
6. DENEYSEL ÇALIŞMA	25
6.1 Sentezlenen Maddelerin IR, Kütle ve ¹ H NMR Spektrumları	36
6.2 Asitlik Fonksiyonları	80
6.3 Tautomerizm	81
6.4 2-Amino-4-(aril)tiyazollerin Asitlik Sabitlerinin Saptanması.....	83
7. TEORİK HESAPLAMA SONUÇLARI	125
8. SONUÇ VE TARTIŞMA	135
8.1 Sentez	135
8.2 Asitlik ve Tautomerizm	136
9. KAYNAKLAR DİZİNİ	140
ÖZGEÇMİŞ	142

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1	Tiyazol halkasına ait π -elektron yoğunlukları 4
2.2	Heteroatomların indüktif ve mezomerik etkisi altındaki hidrojenler 4
2.3	Tiyazol halkasının bağ uzunlukları ve bağ açıları 5
2.4	Tiyazolün rezonans yapıları 5
2.5	Çeşitli tipte tiyazol halkası kapanma yöntemleri 6
2.6	Tiyazollerin oluşum mekanizması (Hantzsch sentezi) 7
2.7	Tiyazol halkasının sentezi 7
2.8	Gabriel sentezi akış şeması 8
2.9	Cook-Heilborn sentezi akış şeması 8
2.19	Cook-Heilborn sentezi akış şeması 9
2.11	Tcherniac sentezi akış şeması 10
2.12	α -Merkapto ketonlar veya asitlerin nitrillerle reaksiyonu 10
2.13	α -Merkapto ketonlar veya asitlerin nitrillerle reaksiyonu 11
2.14	Halka açılma reaksiyonu 13
2.15	Hidrojen-döteryum değişimi 14
3.1	Rezonans ve tautomer farkı 15
3.2	Bazı tautomer yapılar 16
3.3	Asidik ortamda tautomer 17
3.4	Bazik ortamda tautomer 17
6.1	2-Amino-4-(aril)tiyazollerin sentez akış şeması 25
6.2	2-Metilimino-3-metil-4-(aril)tiyazolün sentez akış şeması 29
6.3	2-Metilamino-4-(aril)tiyazol sentez akış şeması 32
6.4	2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün sentez akış şeması 34
6.5	2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), IR ve kütle spektrumu 36
6.6	2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), ^1H NMR spektrumu 37
6.7	2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), IR ve kütle spektrumu 38
6.8	2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), ^1H NMR spektrumu 39
6.9	2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), IR ve kütle spektrumu 40
6.10	2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), ^1H NMR spektrumu 41
6.11	2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), IR ve kütle spektrumu 42

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.12 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), ¹ H NMR spektrumu	43
6.13 2-Amino-4-(4-nitrofenil)tiyazolün (B5), IR ve kütle spektrumu	44
6.14 2-Amino-4-(4-nitrofenil)tiyazolün (B5), ¹ H NMR spektrumu	45
6.15 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), IR ve kütle spektrumu	46
6.16 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), ¹ H NMR spektrumu	47
6.17 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), IR ve kütle spektrumu	48
6.18 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), ¹ H NMR spektrumu	49
6.19 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), IR ve kütle spektrumu	50
6.20 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), ¹ H NMR spektrumu	51
6.21 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), IR ve kütle spektrumu	52
6.22 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), ¹ H NMR spektrumu	53
6.23 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), IR ve kütle spektrumu ...	54
6.24 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), ¹ H NMR spektrumu	55
6.25 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), IR ve kütle spektrumu	56
6.26 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), ¹ H NMR spektrumu	57
6.27 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), IR ve kütle spektrumu	58
6.28 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), ¹ H NMR spektrumu	59
6.29 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), IR ve kütle spektrumu	60
6.30 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), ¹ H NMR spektrumu	61
6.31 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), IR ve kütle spektrumu ...	62
6.32 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), ¹ H NMR spektrumu	63
6.33 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), IR ve kütle spektrumu	64
6.34 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), ¹ H NMR spektrumu	65
6.35 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), IR ve kütle spektrumu	66
6.36 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), ¹ H NMR spektrumu	67
6.37 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), IR ve kütle spektrumu	68
6.38 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), ¹ H NMR spektrumu	69
6.39 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), IR ve kütle spektrumu	70
6.40 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), ¹ H NMR spektrumu	71
6.41 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), IR ve kütle spektrumu	72

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
6.42	2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), ¹ H NMR spektrumu	73
6.43	2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), IR ve kütle spektrumu	74
6.44	2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), ¹ H NMR spektrumu	75
6.45	2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), IR ve kütle spektrumu	76
6.46	2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), ¹ H NMR spektrumu	77
6.47	2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), IR ve kütle spektrumu	78
6.48	2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), ¹ H NMR spektrumu	79
6.49	2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), UV spektrumu	83
6.50	2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	84
6.51	2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), UV spektrumu	85
6.52	2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	86
6.53	2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), UV spektrumu	87
6.54	2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	88
6.55	2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), UV spektrumu	89
6.56	2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	90
6.57	2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), UV spektrumu	91
6.58	2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	92
6.59	2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), UV spektrumu	93
6.60	2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	94
6.61	2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), UV spektrumu	95
6.62	2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri ...	96
6.63	2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), UV spektrumu	97
6.64	2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	98
6.65	2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), UV spektrumu	99
6.66	2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), pH'e karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	100
6.67	2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), UV spektrumu	101
6.68	2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), pH'a karşı çizilen E _{max} ve log I grafikleri	102
6.69	2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), UV spektrumu	103

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.71 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), UV spektrumu	105
6.72 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	106
6.73 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), UV spektrumu	107
6.74 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	108
6.75 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), UV spektrumu	109
6.76 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	110
6.77 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), UV spektrumu	111
6.78 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	112
6.79 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), UV spektrumu	113
6.80 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	114
6.81 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), UV spektrumu	115
6.82 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	116
6.83 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), UV spektrumu	117
6.84 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	118
6.85 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), UV spektrumu	119
6.86 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	120
6.87 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), UV spektrumu	121
6.88 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	122
6.89 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), UV spektrumu	123
6.90 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri	124
7.1 B1-B8 yapılarına ait protonlama reaksiyonu	126
7.2 B9-B16 yapılarına ait protonlama reaksiyonu	127
7.3 B17-B21 yapılarına ait protonlanma reaksiyonu	128
7.4 B22 nolu yapıya ait protonlanma reaksiyonu	129
7.5 Dihedral açının gösterimi	130
7.6 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B1-B8 yapılarının protonlanma merkezleri	131
7.7 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B9-B16 yapılarının protonlanma merkezleri	131
7.8 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B17-B21 yapılarının protonlanma merkezleri	132

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
7.9	PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B22 yapıya ait protonlanma merkezi	132
8.1	2-Amino tiyazol halkasının proton alma ve tautomer formları	135

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
6.1 Sentezlenen “2-Amino” formuna sahip moleküllerin isimlendirilmesi	26
6.2 Sentezlenen “2-Metilimino” formuna sahip moleküllerin isimlendirilmesi	29
6.3 Sentezlenen “2-Metilamino” formuna sahip moleküllerin isimlendirilmesi	32
6.4 2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), ölçülen absorbands değerleri	83
6.5 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), ölçülen absorbands değerleri	85
6.6 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), ölçülen absorbands değerleri	87
6.7 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), ölçülen absorbands değerleri	89
6.8 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), ölçülen absorbands değerleri	91
6.9 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), ölçülen absorbands değerleri	93
6.10 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), ölçülen absorbands değerleri	95
6.11 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), ölçülen absorbands değerleri	97
6.12 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), ölçülen absorbands değerleri	99
6.13 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), ölçülen absorbands değerleri	101
6.14 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), ölçülen absorbands değerleri	103
6.15 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), ölçülen absorbands değerleri	105
6.16 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), ölçülen absorbands değerleri	107
6.17 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), ölçülen absorbands değerleri	109
6.18 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), ölçülen absorbands değerleri	111
6.19 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), ölçülen absorbands değerleri	113
6.20 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), ölçülen absorbands değerleri	115
6.21 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), ölçülen absorbands değerleri	117
6.22 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), ölçülen absorbands değerleri	119
6.23 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), ölçülen absorbands değerleri	121
6.24 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), ölçülen absorbands değerleri	123
7.1 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, termodinamik özellikleri	126
7.2 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, termodinamik özellikleri	127
7.3 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, termodinamik özellikleri	128
7.4 Teorik (PM5) ve deneysel K_T sabitlerinin karşılaştırılması	129
7.5 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B1-B22 yapıların dihedral açıları	130
7.6 B1-B16 yapıların, moleküler mekanik yöntemi ile hesaplanmış, N atomu üzerindeki yüklerin gösterimi	131
7.7 B17-B21 ve B22 yapıların, moleküler mekanik yöntemi ile hesaplanmış, N atomu üzerindeki yüklerin gösterimi.....	133
7.8 Bazı 2-amino-4-ariltiyazol türevlerinin, UV verileri ve protonlanma sabitleri	134

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
8.1 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, teorik ve deneysel pK_a değerleri	138
8.2 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, teorik ve deneysel pK_a değerleri	139

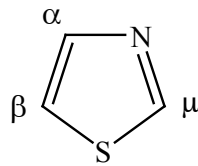
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çalışılması hedeflenen moleküllerin ilaç öncüsü olması ve bu maddelerin kullanılması ile elde edilecek ilaç aktif maddelerin aktivitelerinin saptanması ile gelecek vaad eden moleküllere ulaşılacağı gibi bilgisayar hesaplamaları ile ilaç-tasarım ve yapı-etki alanlarında öngörü yapılabilecektir. Bu amaçla çalışmamızda bazı 2-amino-4-ariltiyazol türevlerinin sentezi gerçekleştirildi ve bunların yapıları göz önüne alınarak asitlik sabitleri (pK_a) UV spektroskopisi tekniği ile saptandı. Ayrıca, teorik olarak pK_a değerleri, bilgisayar yardımı ile semi empirik yöntem kullanılarak sıvı fazda hesaplandıktan sonra deneysel ve teorik sonuçların karşılaştırıldı.

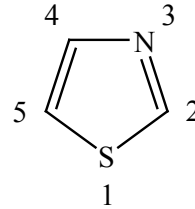
2. TİYAZOLLER

Tiyazol halkasının ilk sentezi 19 yy'ın sonlarına doğru Hantzsch, Hubacher, Trauman, Miolatti, Tcherniac ve Gabriel tarafından gerçekleştirilmiştir. Pratik yönünün bulunması nedeniyle (B₁ vitamini ile penisilinlerin bileşimlerinde bulunması nedeniyle biyolojik ve farmasötik alanda) tiyazoller çok geçmeden heterosiklik kimyanın önemli bir kısmını oluşturmuşlardır. Aynı şekilde bazı 2-amino tiyazol türevleri, fungusit, pestisit ve bakteriyosit olarak kullanım alanı bulmaktadırlar.

Tiyazoller ilk kez A. Hantzsch ve J. Weber tarafından tiyofen serilerinin piridini olarak tanımlanmıştır. Bu isimlendirmeye göre piridindeki büyük benzerlikten dolayı α ve β konumları korunmuştur. Ancak pirinde bulunmayan μ (meso) konumunun (1) piridinde karşılığı yoktur. Birkaç değişik isimlendirme kullanılmış olmasına rağmen doğru numaralandırma "The Ring Index" ve "Chemical Abstract" tarafından önerildiği (2) gibidir. (Metzger, 1979)

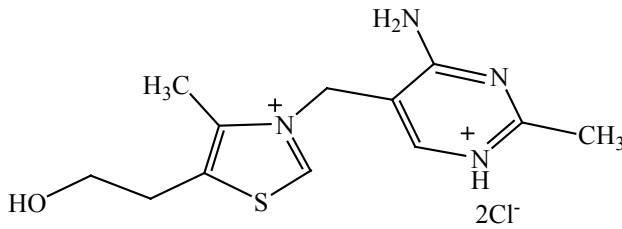


(1)

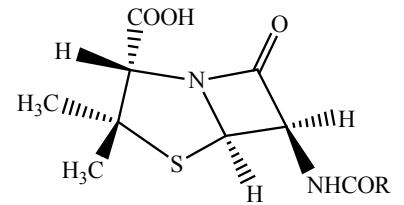


(2)

Tiyazol halka sistemi, çoğu doğal ürünlerde bulunan bir moleküldür. En önemli türevi olan tiyamin (B₁ vitamini), pirimidin ve tiyazol halka sistemine sahiptir. Penisilin de indirgenmiş tiyazol halka sistemi (tiyazolidin) içeren bir bileşiktir.



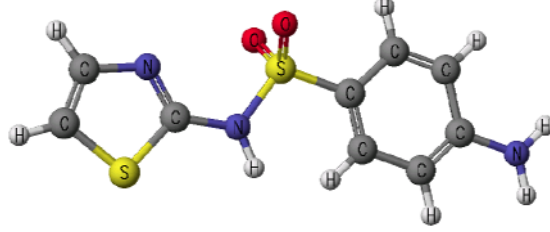
Tiyamin (B₁ vitamini)



Penisilin G (R=CH₂Ph)

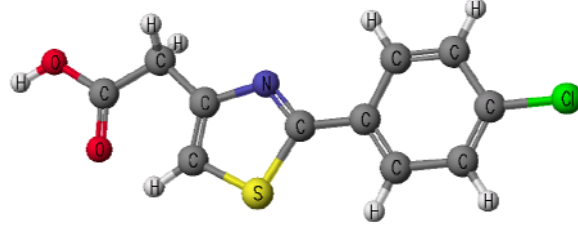
Farmakolojik aktivite gösteren, tiyazol türevlerinden bazıları aşağıda verilmiştir:

Sülfatiazol



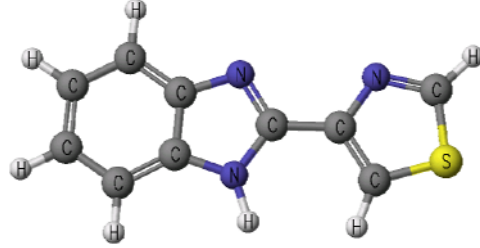
antibiyotik

2-(4-Klorofenil)
tiyazol-4-il asetik asit



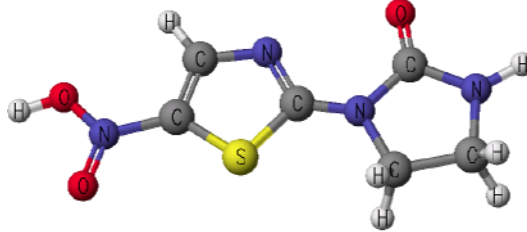
antiinflamatuvar

Tiyabenzadol



antihelmintik ve fungusit

Niridazole



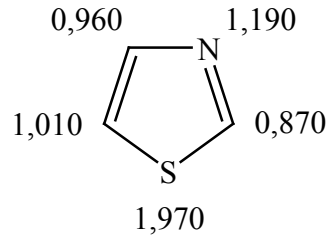
şistozomisit

Tiyazol halkasının yüksek termal kararlılığından dolayı, tiyazol halkası içeren polimer sistemleri de sentezlenmiştir (Gupta, et al., 1998).

2.1 Tiyazolün Karakteristik Özellikleri

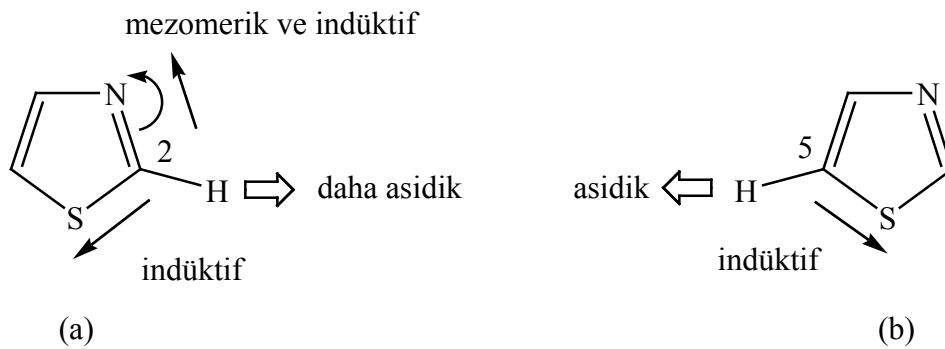
Tiyazol, piridindeki azot atomu ve tiyofendeki kükürt atomuna benzer yapıya sahip olan aromatik bir bileşiktir. Dört $2p_z$ orbitali ve bir $3p_z$ orbitalindeki elektronlar

delokalize olmuşlardır. Üç C-atomu ve bir azot atomu halkaya birer elektron verirken, kükürt atomu iki elektron ile katkıda bulunur. Tiyazol halkası düzlemsel olup, bu durumda kükürt atomu spd hibriti yapmaktadır ve her bir atom için hesaplanmış π elektron yoğunlukları Şekil 2.1'deki gibidir.



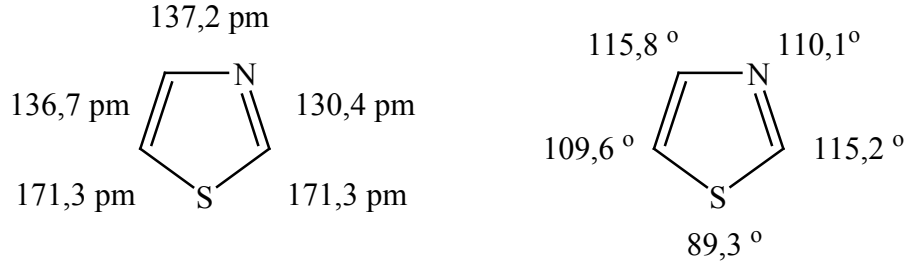
Şekil 2.1 Tiyazol halkasına ait π -elektron yoğunlukları

Tiyazol halkası π fazlalığı olan bir moleküldür fakat bu π fazlalığı heteroatomlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Örneğin azot atomu üzerindeki yoğunluktan dolayı 2 nolu karbon atomu üzerindeki elektron yoğunluğu azalmıştır. Bu nedenle nükleofilik saldırı bu konumdan olacaktır. Elektrofilik saldırı ise, 5 nolu pozisyonda gerçekleşmektedir. Ancak bu konum bloke olmuş ise o zaman saldırı 4 nolu konumdan gerçekleşecektir. Ayrıca halkada bulunan üç hidrojen atomunun asitlik sıralaması $H_2 \gg H_5 > H_4$ şeklinde azalmaktadır. H_2 'nin asitliği Şekil 2.2 (a)'da gösterildiği gibi, heteroatomların indüktif ve mezomerik etkilerinin toplamından kaynaklanmaktadır. H_5 'de ise sadece kükürt atomundan kaynaklanan indüktif etki söz konusudur (Şekil 2.2 (b)) (Joule and Mills, 2000).



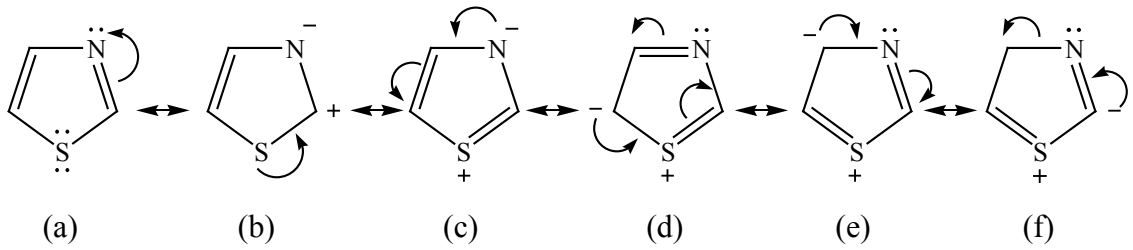
Şekil 2.2 Heteroatomların indüktif ve mezomerik etkisi altındaki hidrojenler

Tiyazol halkası düzlemseldir ve C-S bağ uzunluğu tiyofendeki gibi 171,3 pm'dir. C₂-N bağı, C₄-N bağından daha kısadır ve bu yüzden π -karakteri daha fazladır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Tiyazol halkasının bağ uzunlukları ve bağ açıları

Tiyazol halkasının rezonans formları göz önüne alındığında, d-orbitallerine sahip olmasından dolayı ek rezonans yapıları mevcuttur. Şekil 2.4'de (d) ve (e) anyonları sırası ile, α -C=N ve C=X⁺ grupları tarafından dengelenmiştir. Bu yüzden (f) formundan daha önemlidirler. (Gupta, et al., 1998).

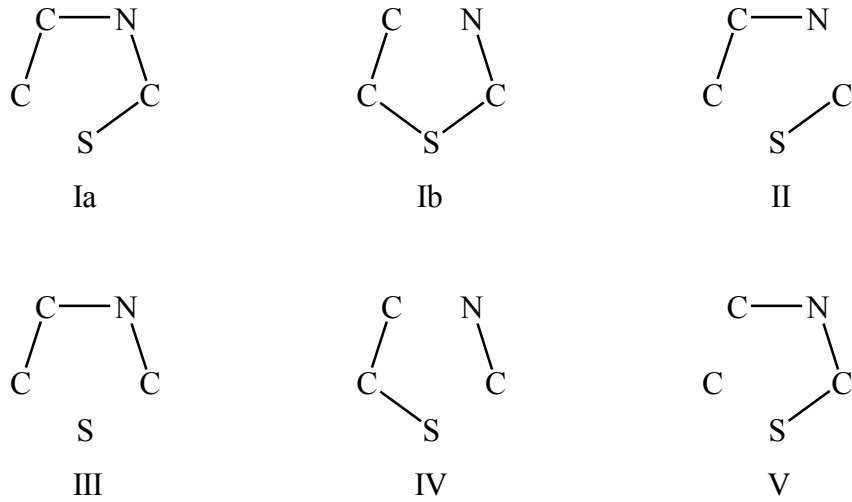


Şekil 2.4 Tiyazolün rezonans yapıları

2.2 Tiyazol Sentezi

Tiyazol bileşiklerinin sentezi birkaç yöntem ile yapılabilir. Şekil 2.5'de görüldüğü gibi bu yöntemler sınıflandırılabilirler. İlk yapı (Ia) çok kullanılan bir yöntemdir. Alkil, aril veya heterosiklik sübstitüentlerin uygun bir şekilde seçilmesi ile halkanın 2-, 3-, 4- veya 5- konumlarına istenilen gruplar bağlanabilir. Bu metot Alman

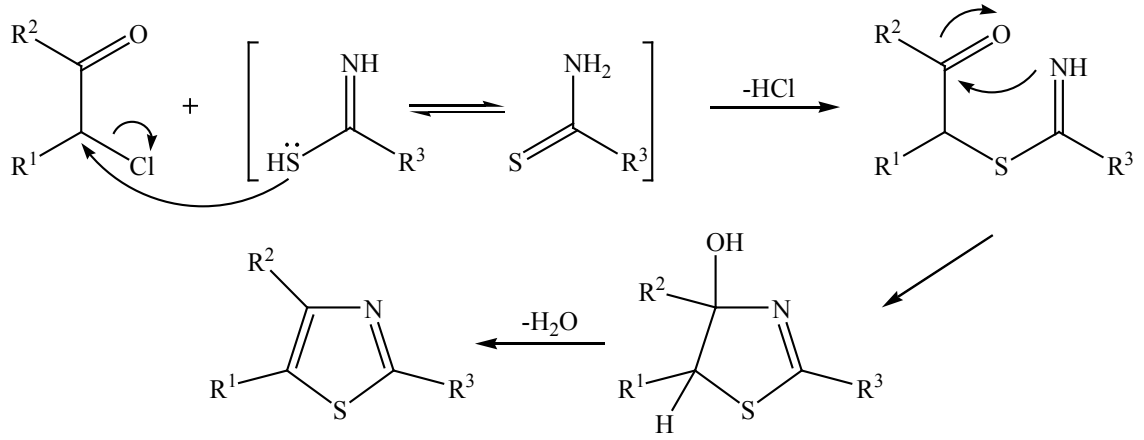
kimyacı ‘‘Hantzsch’’ ın adı ile anılmaktadır. Bir diğer yöntem olan (Ib) ise Tcherniac tarafından önerilmiş olup, α -halo ketonlar ile metal tiyosiyyanatlardan elde edilen α -tiyosiyano ketonların tiyazollere halkalaşmasına (oynak hidrojen hareketi sonucunda) dayanır. Tiyazol halkası başka yöntemlerle de sentezlenebilir fakat kullanımı kısıtlıdır. Bunlardan biri de Cook ve Heilborn tarafından (II) kullanılan α -aminonitriller veya α -aminoamidler ile karbondisulfürün etkileşmesidir. Fosforpentasulfür ile α -açilamino karbonillerden de tiyazoller elde edilebilirler (III). Çoğunlukla α -merkaptoketon ile nitrillerin birleşmesi (IV) veya α -merkaptositlerin veya onların esterlerinin, Schiff bazları ile reaksiyonundanda elde edilebilirler. (V) tipi sentez yolunda ise reaktantlardan birinin 5- nolu konumu oluşturması ile tiyazol halkasına ulaşılabilir (Metzger, 1979).



şekil 2.5 çeşitli tipte tiyazol halkası kapanma yöntemleri

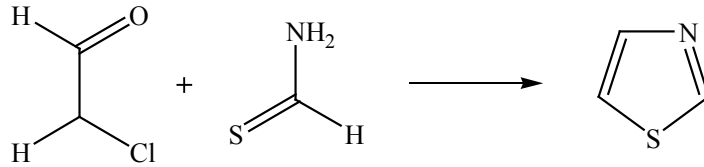
2.2.1 α -Halo ketonların tiyoamidler ile reaksiyonu (Hantzsch sentezi)

Bu metot tiyazollerin genel sentezi olup, tiyazollerin α -halo ketonlarla halkalaşma kondenzasyonudur. Reaksiyon, kükürt atomunun, α -halo ketonun, α -karbonuna saldırısı ile başlayarak α - tiyo ketonu verir (şekil 2.6). Daha sonra hidrojen transferini, dehidrasyon basamağı izler.



Şekil 2.6 Tiyazollerin oluşum mekanizması (Hantzsch sentezi)

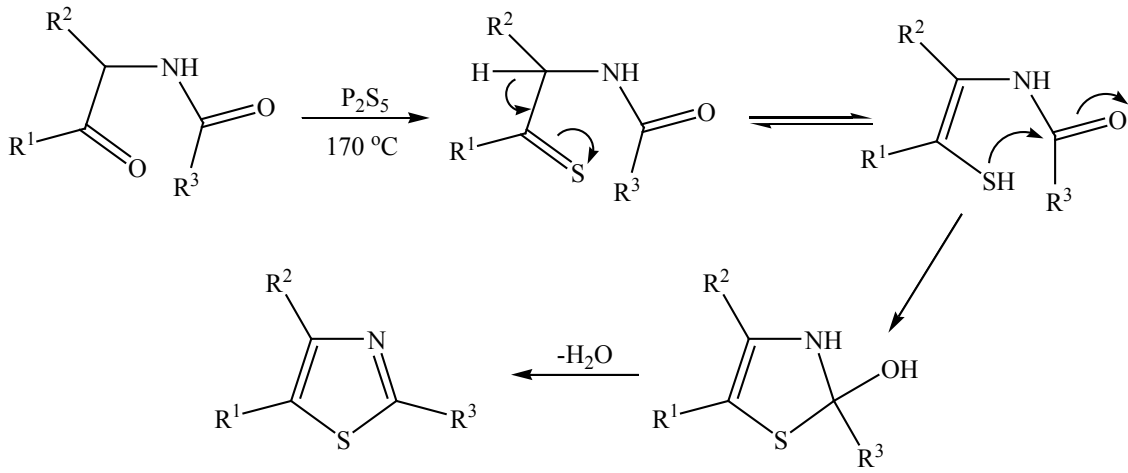
Bu yöntem ile α -halo ketonun ve tiyoamidin yapısı değiştirilerek birçok tiyazol sentezi yapılabilir. Tiyazolün kendisi ise kloroasetil aldehit ve tiyoformamidin kondenzasyonu ile elde edilir (Şekil 2.7). Ancak 2-aminotiyazollerin sentezi, α -halo keton ile tiyoürenin muamelesi sonucunda oluşur.



Şekil 2.7 Tiyazol halkasının sentezi

2.2.2 α -Açilamino ketonların fosfor pentasülfür ile reaksiyonu (Gabriel sentezi)

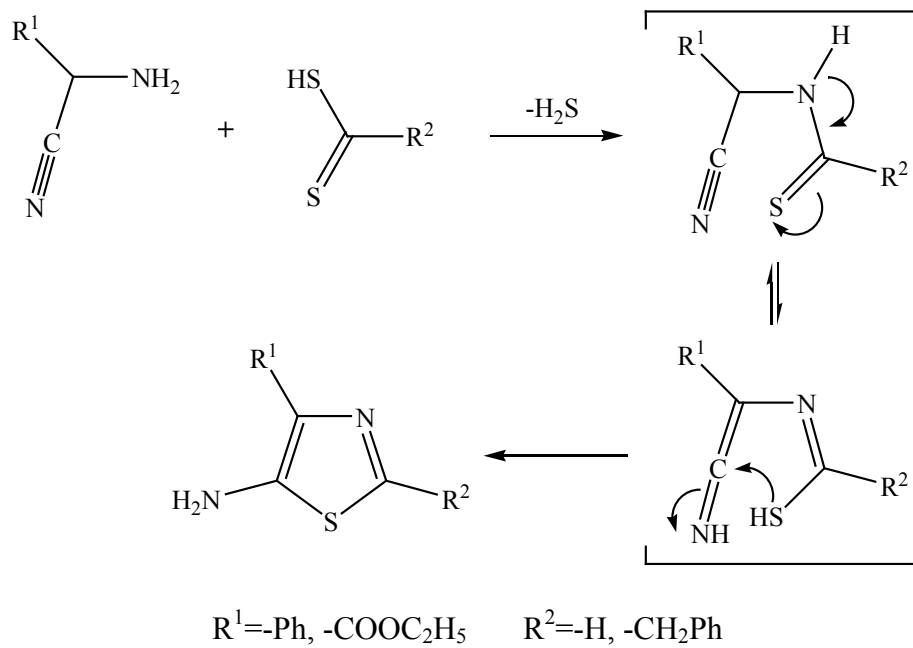
α -Açilamino ketonların, stokiyometrik oranda fosforpentasülfür ile reaksiyonundan meydana gelir. 2-, 5- veya 2,5- konumlarına, alkil-, aril-, veya alkoksi-, bağlanabilecek şekilde R¹-, R²-, R³- grupları seçilebilir.



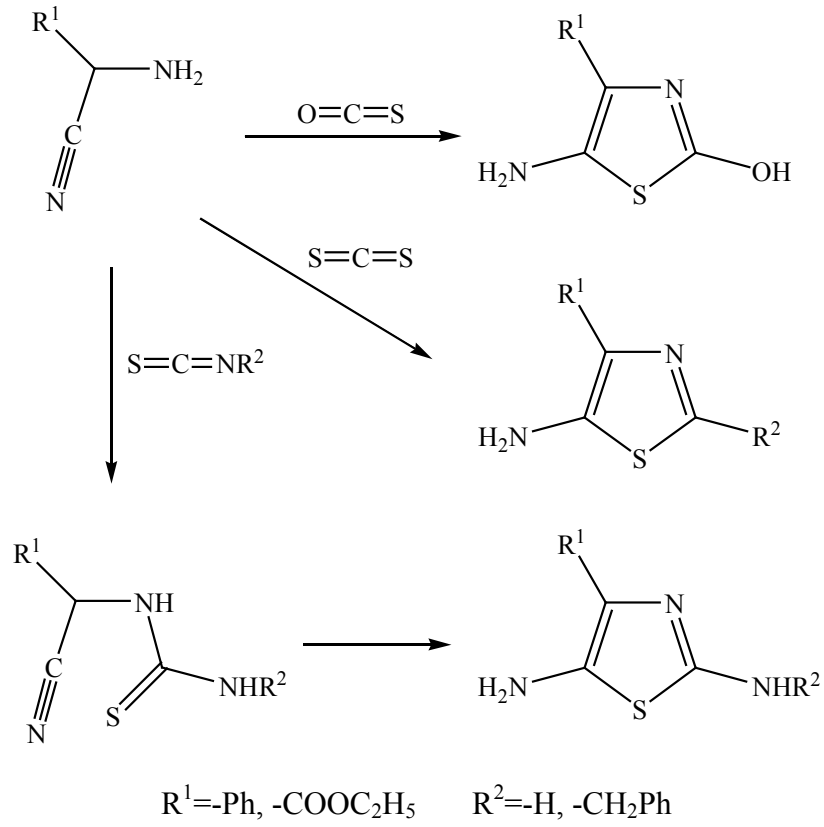
Şekil 2.8 Gabriel sentezi akış şeması

2.2.3 α -Aminonitrillerden (Cook-Heilborn sentezi) tiyazol sentezi

α -Aminonitrillerin, ditiyoasitler veya esterler, karbondisülfür, karbon oksisülfür ve izotiyosiyanatlarla ılıman koşullarda, 5- amino tiyazollerini verir.



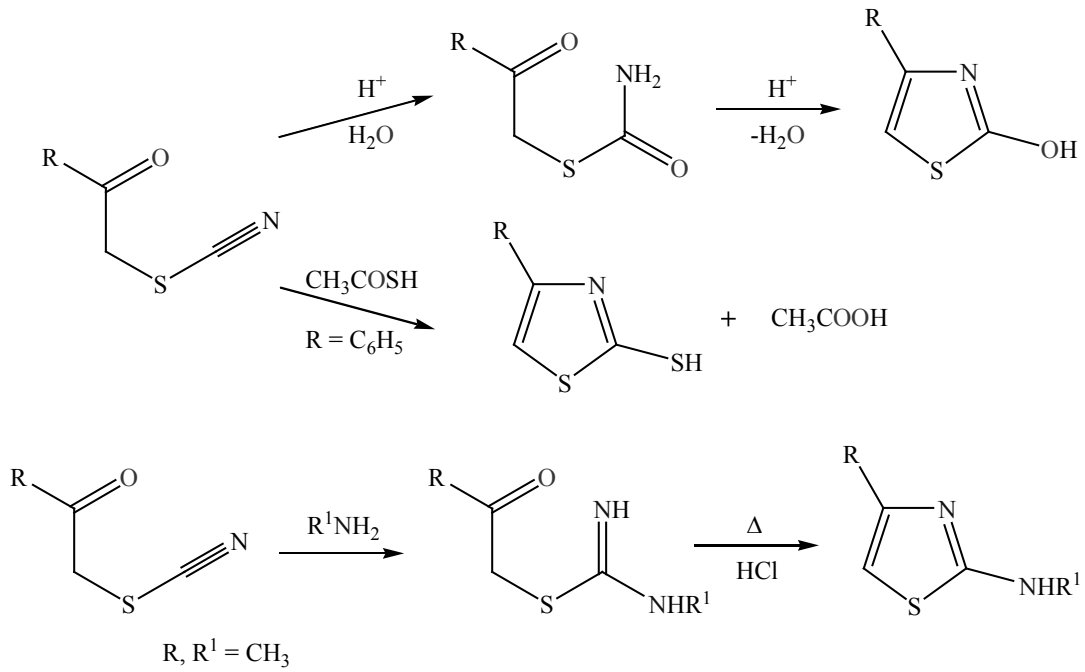
Şekil 2.9 Cook-Heilborn sentezi akış şeması



Şekil 2.10 Cook-Heilborn sentezi akış şeması

2.2.4 α -Tiyosiyano ketonlardan (Tcherniac sentezi) tiyazol sentezi

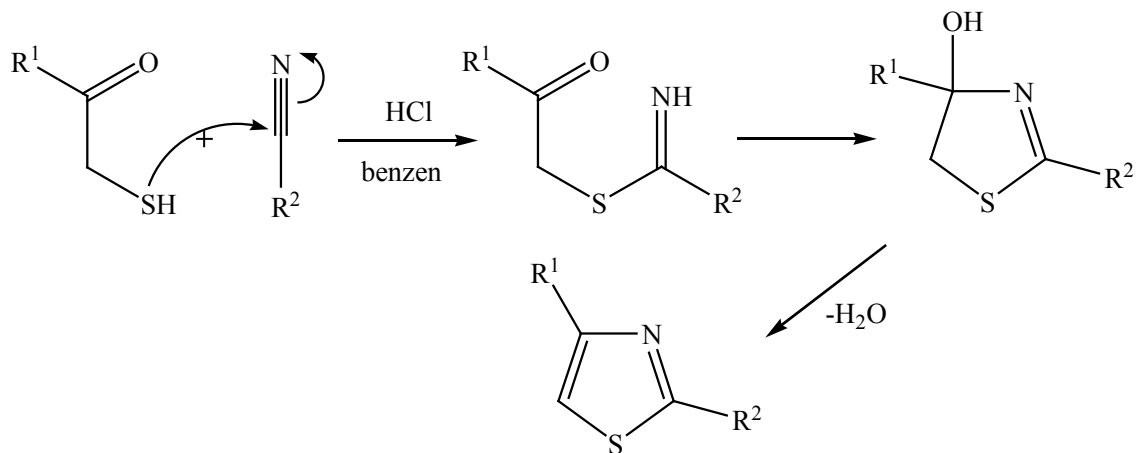
α -Tiyosiyano ketonların asidik ortamda hidrolizi veya amin yada sülfür bileşikleriyle reaksiyonundan 2-süstitüe tiyazoller elde edilir (Şekil 2.11).



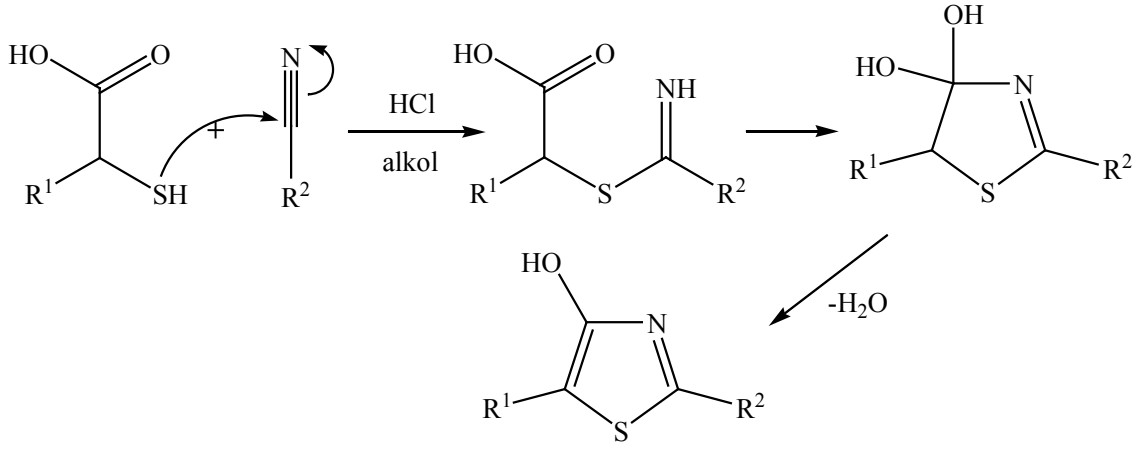
Şekil 2.11 Tcherniac sentezi akış şeması

2.2.5 α -Merkapto keton veya asitlerin nitrillerle reaksiyonu

α -Merkapto keton veya asitlerin nitrillerle reaksiyonundan C-N ve C-S bağları oluşması ile tiyazoller meydana gelirler. Eğer α -merkapto ketonlar, siyanamid ile ($\text{R}^2=\text{NH}$) reaksiyona girerse, 2-amino tiyazolleri verirler (Şekil 2.12-2.13).



Şekil 2.12 α -Merkapto ketonlar veya asitlerin nitrillerle reaksiyonu



Şekil 2.13 α -Merkapto ketonlar veya asitlerin nitrillerle reaksiyonu

2.3 Tiyazollerin Reaksiyonları

Tiyazol, π -fazlalığı olan heterosiklik bir molekül olup, 1. konumunda tiyofen tipi kükürt, 3. konumunda ise piridin tipi azot atomuna sahiptir. Bu yüzden tiyofen ve piridin benzeri reaksiyonlar beklenilmektedir.

2.3.1 Tiyazollerin elektrofillerle reaksiyonu

2.3.1.1 Azot atomuna elektrofilik saldırı

Tiyazol ve piridin halkarındaki azot atomu sp^2 hibritidir ve sp^2 hibrit orbitalindeki ortaklanmamış elektronlar halka düzleminde dirler. Bununla birlikte tiyazoldeki azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronlar, piridindekiinden daha az reaktiftirler. Bunun nedeni de piridin halkasının daha aromatik olması ve reaksiyon süresince piridindeki azot atomunda üzerindeki pozitif yükü tiyazole göre daha etkili olarak dengeleyebilmesidir. Bu sonuç, tiyazolün daha az bazik ve N-alkilasyon hızının daha düşük oluşunu açıklamaktadır.

• Bazikliği

Tiyazol ($pK_a = 2,5$), piridinden ($pK_a = 5,2$) daha zayıf bir bazdır. Tiyazolün bazlığı, karbon atomlarındaki alkil sübstitüentlerin indüktif (+I) etkilerinden dolayı artmaktadır. Ancak indüktif etki $C2 > C4 > C5$ konumlarında sırası ile azalır. ($pK_a = 3,43, 3,15$ ve $3,12$, 2-metil, 4-metil, 5-metil türevleri için). Dolayısı ile C2 konumundaki substituent, C5 konumundaki sübstitüente göre daha bazik karakterdedir. C5 konumundaki elektron çeken sübstitüentlerin varlığı tiyazolün bazikliğinin azalmasına neden olurken, C2 konumundaki elektron veren (M+) sübstitüentlerin varlığı, bazikliği önemli ölçüde arttırmaktadır.

2.3.1.2 Karbon atomuna elektrofilik saldırı

Tiyazol halkası π -zengini olmasına rağmen, piridin tipi azotun varlığı tiyazolü elektrofilik saldırı yönünde deaktive etmektedir. Tiyazol halkasının reaktivitesi, asidik şartlarda (nitrolama, sülfolama ve Friedel Crafts reaksiyonu) ilerleyen elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında, protonlanmış tiyazol ilgisinden dolayı daha da düşüktür. Bununla birlikte tiyazoller halkada elektron veren sübstitüentler (-OH ve -NH₂) bulunması durumunda, elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarına kolayca girerler. Elektrofillerin saldırısı, tiyazol halkasının tercihen 5- konumundan gerçekleşir fakat önceden elektrofilik saldırı olmuş ise 4- konumundan gerçekleşir.

2.3.2 Tiyazollerin nükleofillerle reaksiyonu

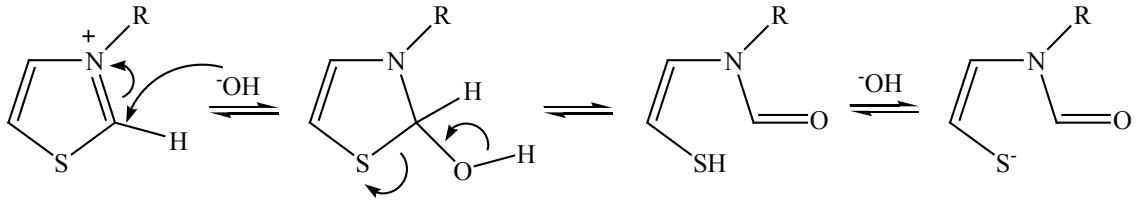
2.3.2.1 Azot atomuna nükleofilik saldırı

Tiyazol halkasında, 2- konumu en düşük p-elektron yoğunluğuna sahiptir. (2- konumu: elektron fakir, 4- konumu: hemen hemen nötral, 5- konumu: biraz elektron zengini) ve bu nedenle nükleofilik saldırıya fazlasıyla açıktır (dayanıksızdır). Bununla birlikte, nükleofillerin tiyazoller ile reaksiyonu, tiyazol halkasının aktivasyonunu yada güçlü bir nükleofil gerektirir. Halkadaki azotun kuaternizasyonu, tiyazol halkasının

reaktivitesini önemli ölçüde artırır. Dolayısı ile C2 konumu nükleofilik saldırıya açık hale gelmektedir. Bu da C2 konumundaki hidrojenin asidik karakterini açıklamaktadır.

2.4 Tiyazollerde Halka Açılması

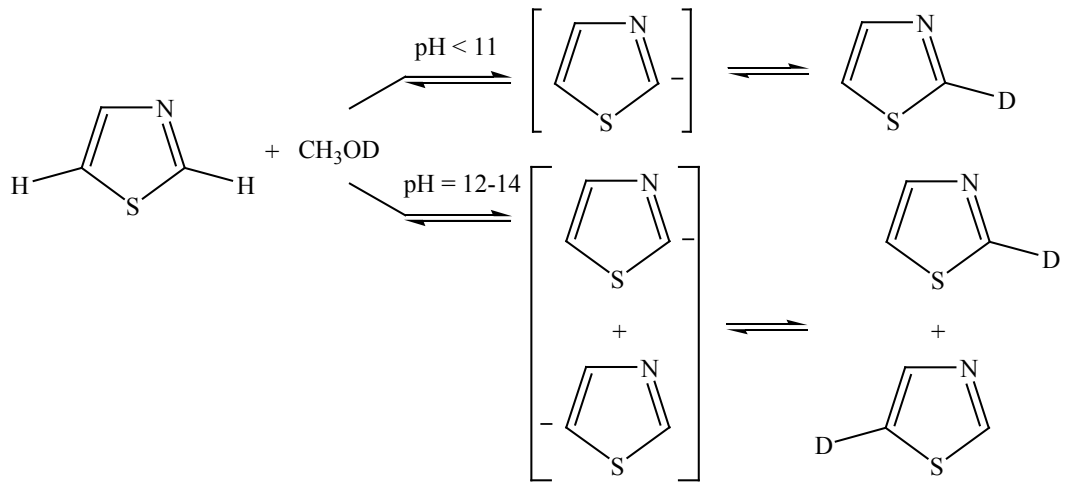
Tiyazoller, hidroksit iyonunun saldırılarına karşı dayanıklıdır fakat tiyazolyum katyonları (tuzlar), ılımlı şartlar altında hidroksit iyonunun saldırısına karşı dayanıksız olup halka açılması ile sonuçlanır.



Şekil 2.14 Halka açılma reaksiyonu

2.5 Hidrojen-Döteryum Değişimi

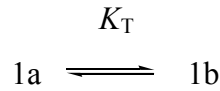
Tiyazoller, CH_3OD içerisinde CH_3ONa ile muamele edildiğinde H atomları, D atomları ile yer değiştirir; fakat H değişimi pH'a bağlıdır. Daha yüksek pH'da (pH 12-14) her iki C2 ve C5 hidrojenleri benzer hızda değiştirilirken, düşük pH'da (pH<11) sadece C2 konumundaki hidrojen değiştirilir (Şekil 2.15) (Gupta, et al., 1998).



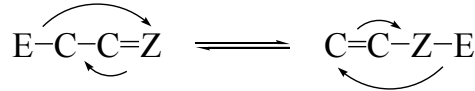
Şekil 2.15 Hidrojen-döteryum değişimi

3. TAUTOMERİZM

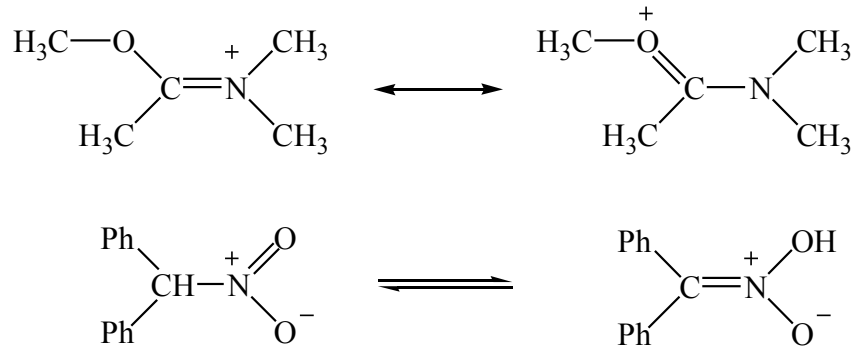
Genel yapıda büyük bir değişiklik olmadan hidrojenin (süstitüentin) yer değiştirmesi farklı iki şekil oluşturuyorsa buna “tautomerizm” denir. Bu yapılara da “tautomer” denir. Farklı bu iki yapı dengededir.



E, bir elektrofil; Z, bir heteroatom olmak üzere $E-C-C=Z$ yapısında olan bir organik bileşikte E elektrofil Z üzerine geçer ve çift bağ $C=C$ arasına kayarsa, $C=C-Z-E$ şeklinde yeni bir yapı oluşur; bunlara birbirlerinin tautomerleri denir.



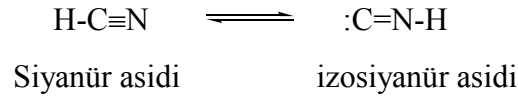
İki yapı birbirinin rezonans yapıları değildir ve (\longleftrightarrow) ile gösterilmez. Bilindiği gibi rezonans yapılarında yalnızca elektronların yeri değişir (Şekil 3.1) (Tüzün, 1996).



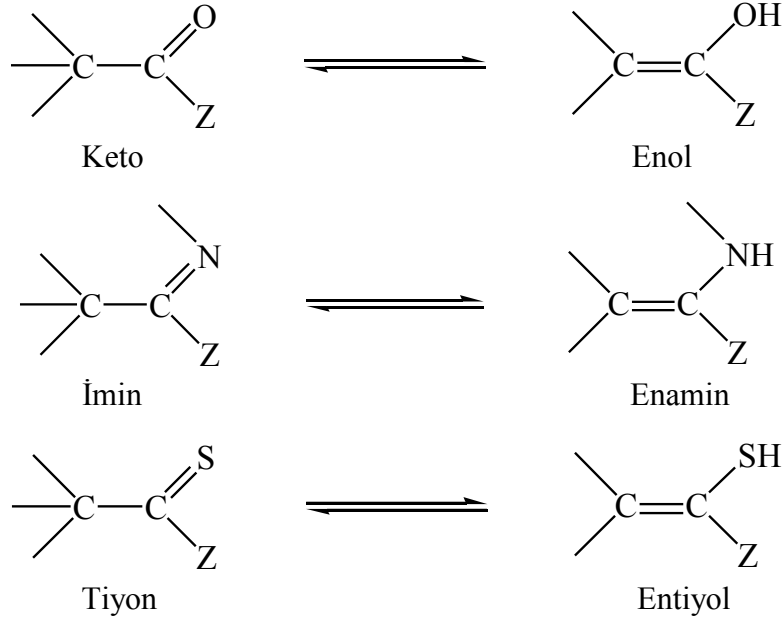
Şekil 3.1 Rezonans ve tautomer farkı

Yukarıdaki sistemlerde birinci yapı rezonans ikincisi ise tautomerik dengedir. İkinci yapının ilk formundaki -H'nin, ikinci formda oksijen üzerine taşındığı görülmektedir.

Siyanür asidi aslında bir denge karışımından oluşmuştur ki, bu karışım siyanür asidi yanında %1 den daha az oranda izosiyanür asidi içerir. Siyanür asidin asıl zehir etkisi içerdiği bu asitten ileri gelir. Aralarında tautomerik bir denge vardır (İkizler, 1988).



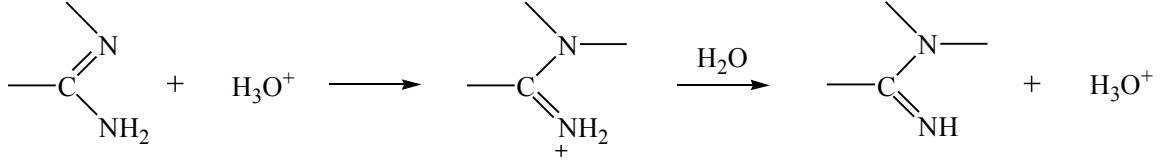
En çok bilinen tautomerik yapı Keto - Enol tautomerizmidir. Aşağıda bazı tautomerik yapılar gösterilmektedir (Şekil 3.2) (Zor, 1988)



Z = (-H, -R, -OR, -OH, -X, -OCOR, -NH₂) grupları olabilir.

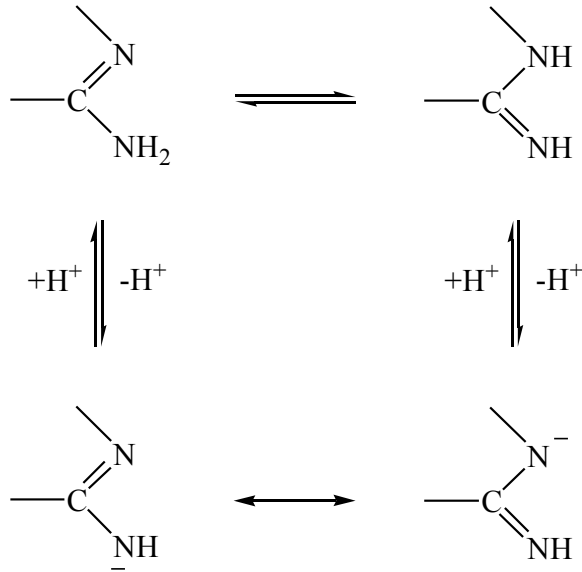
Şekil 3.2 Bazı tautomer yapılar

3.1 Asidik ve Bazik Ortamda Tautomerizm



Şekil 3.3 Asidik ortamda tautomer

Asidik ortamda C=N arasındaki π -elektronları protona hücum eder, azot üzerindeki çiftleşmemiş elektronlar karbon atomu üzerine kapanır. Azot atomu (+) yük kazanmıştır. Daha sonra bir su molekülü tarafından alınarak enamin formu, imin formuna dönüşmüş olur (Şekil 3.3).



Şekil 3.4 Bazik ortamda tautomer

Eğer kuvvetli bir baz ilave edilirse, enamin ve imin formundan proton kopartılır. Sonuçta enamin anyonu oluşur. Yapılarda sadece elektronların yerleri farklıdır. Bunlar tautomer yapılar değil, rezonans yapılarıdır (Şekil 3.4) (March, 1977).

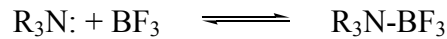
4. ASİT-BAZ TEORİLERİ

Asit ve bazların özelliklerini açıklamak üzere aşağıdaki değişik asit-baz teorileri ortaya atılmıştır :

- Su teorisi (Arrhenius, 1890)
- Çözücü sistemi teorisi (Franklin, German, 1905)
- Proton teorisi (Brönsted-Lowry, 1923)
- Pozitif-negatif teorisi (Usanovich, 1939)
- Elektron teorisi (Lewis, 1932)

Arrhenius teorisine göre asit, suda çözüldüğünde hidrojen iyonu ile anyon veren elektrolit ve baz ise suda çözüldüğünde hidroksil iyonu ile katyon veren bir elektrolittir. Aynı teoriye göre tuz da asidin anyonu ile bazın katyonundan oluşmuş olan bir elektrolittir. Bu teorinin yetersiz kaldığı durum, sudan başka çözücülerde bulunan asit veya bazları kapsamaması ve bazı maddelerin asit veya bazlığını açıklayamamasıdır. Bazlık-asitlik Brönsted'e göre proton alış veriş iken, Lewis'e göre bir elektron çifti alış verişidir. Bunlar birbirlerine zıt iki teori değildirler. Lewis teorisine, Brönsted teorisinin genişletilmiş şekli olarak bakılabilir. Lewis tanımı, Brönsted'e göre asit veya baz olmayan bazı maddeleri de kapsamaktadır. Örneğin CaO ve SiO₂ Brönsted'e göre baz ve asit değil iken Lewis'e göre baz ve asittir (Alpaut, 1971).

Lewis sistemine göre karakteristik asit-baz tepkimesine örnek olarak trilalkilamin ile bor triflorür arasındaki tepkime verilebilir.



Trialkilaminde azot atomu üzerinde ortaklanmamış bir elektron çifti vardır. Bor triflorürde ise bor atomu oktetini tamamlamamıştır ve bir elektron çifti eksikliği vardır. Moleküller birleşirken azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti N-B kovalent bağının oluşmasında kullanılır. Tepkime sırasında azot atomu elektron verdiği için bu

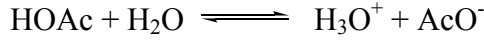
atomu içeren R_3N molekülü Lewis bazı, elektron alan B atomunu içeren BF_3 molekülü de Lewis asitidir.

Bütün bu tanımlarda artı veya eksi yüklü taneciklerin alınıp verilmesi esas alınmıştır. Artı yükün alınmasının, elektron verilmesine, artı yükün verilmesinin de elektron alınmasına karşılık geldiği düşünülürse, bu tanımları molekül orbital kuramı rahat bir şekilde açıklayabilmektedir. Bir maddenin asit olarak davranabilmesi için aldığı elektronları koyabileceği düşük enerjili boş bir orbitale sahip olması gerekir. Yani LUMO'su düşük enerjili maddeler asit olarak davranırlar. Benzer şekilde bir maddenin baz olarak davranabilmesi için kolaylıkla verebileceği elektronlara sahip olması gerekir. Madde ancak yüksek enerjili dolu molekül orbitalinden elektron verebileceğine göre, yüksek enerjili dolu molekül orbitaline sahip olan maddeler baz olarak davranırlar. Yani HOMO'su yüksek enerjili maddeler bazdır. Örneğin BH_3 molekülünde LUMO düşük enerjili olduğu için, molekül elektron alabilir ve dolayısıyla asit olarak davranabilir. NH_3 molekülü ise yüksek enerjili HOMO'ya sahiptir ve gerektiğinde bu orbitaldeki elektronlarını vererek baz olarak davranır. Görüldüğü gibi bir maddenin asitliği ve bazlığı HOMO ve LUMO orbitallerinin enerjisine bağlıdır.

Bütün maddelerde HOMO ve LUMO'nun bulunması, onların hem asit hem de baz olarak davranabilecekleri sonucunu doğurmaktadır. Moleküller ortama ve koşullara göre asit veya baz olarak etki edebilirler. Bir madde kuvvetli asit karşısında baz olarak davrandığı halde, kuvvetli baz karşısında asit olarak davranabilmektedir (Tunalı ve Özkar, 1993).

4.1 Zayıf Asit ve Bazların Davranışı

Zayıf elektrolitler, sulu çözeltilerinde tümüyle ayrılmayan zayıf asitler ve zayıf bazlardır. Bu bileşiklerin çözeltilerinde ayrılmamış asit veya baz, iyonlarıyla denge halindedir. Örneğin, zayıf bir asit olan asetik asit için,



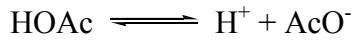
denge ve

$$K = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{AcO}^-]}{[\text{HOAc}][\text{H}_2\text{O}]}$$

denge eşitliği yazılabilir, $[\text{H}_2\text{O}]$ sabit olduğundan,

$$K \cdot [\text{H}_2\text{O}] = K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{AcO}^-]}{[\text{HOAc}]}$$

elde edilir. K_a , asit ayrışma sabiti, iyonlaşma sabiti ve çoğunlukla asitlik sabiti olarak tanımlanır. Denge ve denge eşitliği için basitçe,



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{AcO}^-]}{[\text{HOAc}]} \text{ yazılabilir. Genel olarak, HA zayıf asidi için,}$$



denge ve

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

denge eşitliği geçerlidir. Benzer şekilde yukarıdaki eşitlikler bir zayıf baz (B) için düzenlenirse ;



denge ve

$$K_b = \frac{[\text{BH}^+][\text{OH}^-]}{[\text{B}]}$$

denge eşitliği geçerlidir, K_b bazlık sabitidir. K_a ve K_b değerleri küçük sayılar olduklarından yerine logaritmik $\text{p}K_a$ ve $\text{p}K_b$ ölçekleri kullanılır (Erdik ve Sarıkaya, 1993).

$$\text{p}K_a = -\log K_a \text{ veya } \text{p}K_b = -\log K_b$$

4.2 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

4.2.1 Ultraviyole – görünür bölge spektrofotometrik yöntem

Spektrofotometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanıdır (Albert, 1971). Çok zaman almasına rağmen, az madde gerektirmesi ve çok duyarlı olması nedeniyle tercih edilir. Bu yöntem bütün pH alanında, -8'e kadar uzanan H₀ ve H₋ alanlarında rahatlıkla çalışılabilir.

Bu yöntem ile asitlik sabiti saptayabilmek için maddenin moleküler türü ile iyonlaşmış türünün spektrumlarının farklı olması gerekir. Yöntemin esası, moleküler türün iyonlaşmış türe oranının saptanmasına dayanır.

Lambert – Beer kurallarının her iki türe de uyduğu varsayılarak,

$$A = A_I + A_m \quad 4.1$$

A : Maddenin seçilen dalga boyundaki soğurması

A_I : İyonize türün soğurması

A_m : Moleküler türün soğurması

yazılabilir. Lambert – Beer eşitliğinde A'nın değeri eşitlik 4.2'de verilmiştir.

$$A = \epsilon.l.c \quad 4.2$$

ϵ : Molar soğurma katsayısı

l : Ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı

c: Çözeltinin derişimi (molarite)

İyonlaşan kısım F_I olursa, iyonlaşan türün derişimi c.F_I dır. Böylece iyonlaşan kısmın soğurması eşitlik 4.3 ile verilebilir.

$$A_I = \epsilon_I.F_I.l.c \quad 4.3$$

Aynı eşitlik, moleküler tür için de yazılıp,

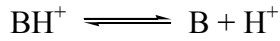
$$A_m = \epsilon_m \cdot F_m \cdot l \cdot c \quad 4.4$$

eşitlik 4.1'de yerine konursa, eşitlik 4.5 elde edilir.

$$\epsilon \cdot l \cdot c = \epsilon_l \cdot F_l \cdot l \cdot c + \epsilon_m \cdot F_m \cdot l \cdot C$$

$$\epsilon = \epsilon_l \cdot F_l + \epsilon_m \cdot F_m \quad 4.5$$

Asitlik sabiti saptanacak olan madde için denge sabiti yazılıp düzenlenerek,



$$[BH^+] = 1 / K_a \cdot [B][H^+] \quad 4.6$$

elde edilir.

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

eşitliklerinde önce $[BH^+]$ yerine koyularak sonra eşitlik 4.5 yazılıp düzenlenirse, eşitlik 4.7 elde edilir.

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

$$\epsilon = \epsilon_l \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} + \epsilon_m \frac{K_a}{K_a + [H^+]}$$

$$H^+ (\epsilon - \epsilon_l) = K_a (\epsilon_m - \epsilon) \quad 4.7$$

Elde edilen son eşitliğin logaritması alınarak tekrar yazılırsa,

$$pH = pK_a + \log [(\epsilon_m - \epsilon) / (\epsilon - \epsilon_l)] \quad 4.8$$

eşitliği elde edilir.

4.2.2 Raman ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

Bu yöntem ile de asitlik sabitlerinin saptanması kullanılmıştır. Ancak bu yöntemler çok madde gerektirmeleri ve duyarlılıklarının dşk olması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır.

4.2.3 Potansiyometrik titrasyon yöntemi

lmde çok madde gerektirmesine rağmen çok kısa zaman alması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Yöntemin esası, referans elektrodu ile indikatör elektrot arasında doğan potansiyel farkının llmesine dayanır.

4.2.4 Çözünürlüğün llmesi

Diğer yöntemlerin uygulanmadığı durumlarda maddenin çeşitli pH değerlerindeki çözünürlüğünün ölçülmesi yaklaşık pK_a değerini verir (Albert and Serjent, 1971).

5. TEORİK HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin bir çok özellikleri deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Hatta bu hesaplamalar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşikler için kolayca uygulanabilmekte ve istenen sonuçlar alınabilmektedir.

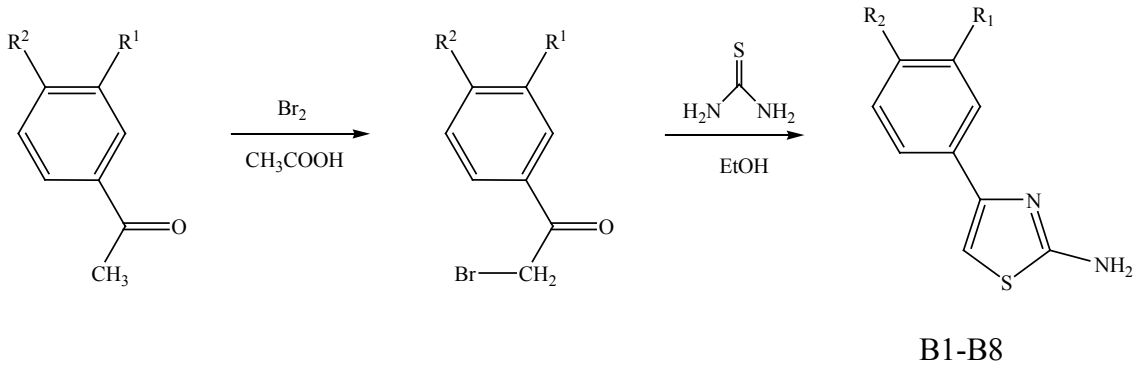
Bir tek deneyle, moleküler yapı, oluşum ısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi bir çok bilgiyi verebilecek bir yöntem yoktur. Bilgisayarla yapılan teorik hesaplamalarda istenilen sonuçları almak oldukça kolaydır. Fakat hiçbir zaman teorik hesaplama deneysel hesaplamaların yerini alamaz. Zira önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her araştırmacı için gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veri olacaktır. Teorik veri her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamalı olarak kullanılmaktadır. İki sonuç yorumlanarak deneysel çalışmaların ve bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir.

Yarı deneysel moleküler orbital yöntemi kuantum mekaniksel esaslara dayanmaktadır. Bu yöntemde moleküler özelliklerin deneysel değerlerine yakın sonuçlar verecek parametreler mevcuttur. Yarı deneysel yöntemlerden bazıları; AM1, PM3 ve PM5'dir. Bu yöntemler Mopac, Hyperchem 7.5, Spartan 04, Gaussian'03, CaChe 7.5 gibi programlarda toplanmıştır (Duran, 2000).

6. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu çalışmada deneysel ve teorik asitlik sabitleri tayin edilecek olan bazı 2-Amino-4-aril tiyazoller ve bunların türevlerinin sentezi esas alındı. Toplam 22 madde aşağıda verilen yöntemler kullanılarak sentezi gerçekleştirildi (Barone, 1979).

Aril asetofenon türevleri, asetik asitli ortamda bromlandı ve reaksiyon ortamına su ilavesi ile ürünler çöktürüldü. Elde edilen 2-bromo asetofenon türevleri, 2- amino tiyazol halkası oluşturmak üzere tiyoüre (N,N'-dimetil tiyoüre, N-metil tiyoüre) ile etil alkol ortamında ısıtıldı (B1-B21) (Şekil 6.1-6.3). Başlangıç maddelerinin ortamdaki kontrolü, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve tükendiğinde reaksiyon sona erdirildi. Ürün ortamdan çekilip, aktif kömür ile süzöldükten sonra etil alkol yardımı ile kristallendirildi.



Şekil 6.1 2-Amino-4-(aril)tiyazollerin sentez akış şeması

Çizelge 6.1 Sentezlenen “2-Amino” formuna sahip moleküllerin isimlendirilmesi

Yapı	R ¹	R ²	İsim
B1	-H	-H	2-Amino-4-feniltiyazol
B2	-H	-Cl	2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazol
B3	-H	-OCH ₃	2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazol
B4	-H	-CH ₃	2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazol
B5	-H	-NO ₂	2-Amino-4-(4-nitrofenil)tiyazol
B6	-Cl	-H	2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazol
B7	-OCH ₃	-H	2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazol
B8	-NO ₂	-H	2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazol

Sentezlenen maddelerin erime noktalarının saptanmasında “Electrothermal IA9000 series” marka erime noktası tayin cihazı kullanılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen maddelerin yapı tayinleri, IR (Bruker Tensor 27), MS (Agilent 1100 MSD), ¹H NMR (Bruker AVANCE DPX-400 NMR) ve elementel analiz (LECO CHNS 932) cihazları ile yapılmıştır.

2-Amino-4-fenil tiyazol (B1): Verim %59, E.nok. 149-150 °C, (Lit. 151-152 °C), beyaz kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 7,00$ (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,25 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,36 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J=7$ Hz). MS (m/z , %) MH^+ 177(100), 135(73), 91(94). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3436 (NH asimetrik), 3253 (NH simetrik), 3115 (CH aromatik), 1599 (C=C aromatik), 912 (C-N), 716 (C-S). Elemntl. Anal. C₉H₈N₂S için hesaplanan C, 61,34; H, 4,58; N, 15,90; S, 18,19 bulunan C, 63,03; H, 4,90; N, 14,96; S, 17,68.

2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazol (B2): Verim %66, E.nok. 167-168 °C, (Lit. 166-168 °C), açık sarı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 7,08$ (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,42 (d, 2H, $J=5$ Hz), 7,81 (d, 2H, $J=5$ Hz). MS (m/z , %) MH^+ 211(100), 176(30), 134(59). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3439 (NH asimetrik), 3283 (NH simetrik), 3112 (CH aromatik), 1634 (C=N aromatik), 1088 (C-N), 730 (C-Cl), 667 (C-S). Elemntl. Anal. C₉H₇ClN₂S için hesaplanan C, 51,31; H, 3,35; N, 13,30; S, 15,22 bulunan C, 51,58; H, 2,97; N, 13,02; S, 14,40.

2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazol (B3): Verim %47, E.nok. dekompoze, beyaz kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO) $\delta = 3,77$ s(3H), 6,82s(1H), 6,93 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,00s(2H), 7,72 (d, 2H, $J=9$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 207(100), 192(53), 164(40). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3439 (NH asimetric), 3270 (NH simetric), 3118 (CH aromatik), 1626 (C=N aromatik), 1493 (C=C), 1178 (C-N), 1246 (C-O), 699 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₀H₁₀N₂OS için hesaplanan C, 58,23; H, 4,89; N, 13,58; S, 15,55 bulunan C, 55,86; H, 4,52; N, 12,78; S, 14,14.

2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazol (B4): Verim %83, E.nok. 136-137 °C, açık sarı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 2,30$ s(3H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,17 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J=8$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 191(100), 149(58), 134(49), 105(31). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3455 (NH asimetric), 3299 (NH simetric), 3118 (CH aromatik), 1638 (C=N aromatik), 1490 (C=C), 1333 (C-N), 694 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₀H₁₀N₂S için hesaplanan C, 63,13; H, 5,30; N, 14,72; S, 16,85 bulunan C, 63,47; H, 4,90; N, 17,47; S, 17,16.

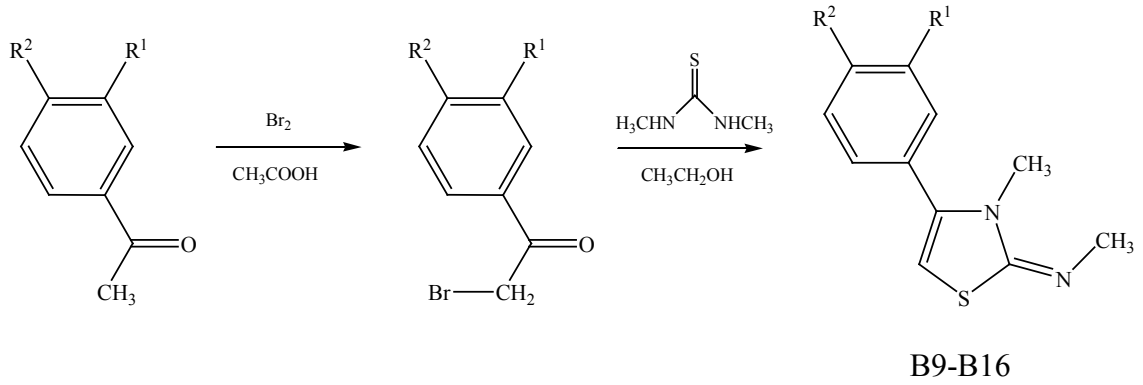
2-Amino-4-(4-nitrofenil)tiyazol (B5): Verim %52, E.nok. dekompoze, açık sarı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 7,24$ s(2H), 7,42s(1H), 8,06 (d, 2H, $J=9$ Hz), 8,24 (d, 2H, $J=9,5$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 222(30), 176(100), 134(54). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3398 (NH asimetric), 3304 (NH simetric), 3151 (CH aromatik), 1641 (C=N aromatik), 1504 (C=C), 1321 (NO₂ simetric), 1538 (NO₂ asimetric), 1108 (C-N), 719 (C-S). Elemntl. Anal. C₉H₇N₃O₂S için hesaplanan C, 48,86; H, 3,19; N, 18,99; S, 14,49 bulunan C, 49,29; H, 3,13; N, 19,02; S, 15,12.

2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazol (B6): Verim %33, E.nok. 133-134 °C, beyaz kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 7,12$ (s,2H), 7,17 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J=7$ Hz) 7,39 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,84 (s, 1H). MS (m/z , %) MH⁺ 211(100), 176(27), 134(64). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3318 (NH asimetric), 3144 (NH simetric), 3129 (CH aromatik), 1633 (C=N aromatik), 1519 (C=C), 1050 (C-N), 718 (C-S), 777 (C-Cl).

Elemntl. Anal. $C_9H_7ClN_2S$ için hesaplanan C, 51,31; H, 3,35; N, 13,30; S, 15,22 bulunan C, 51,32; H, 2,02; N, 13,17; S, 14,88.

2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazol (B7): Verim %82, E.nok. 122-123 °C, sarı kristaller (EtOH), 1H NMR (DMSO). $\delta = 3,78$ (s, 3H), 6,83 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 7,03 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,27t(1H, $J=8$ Hz), 7,38d(1H, $J=9$ Hz) 7,39s(1H). MS (m/z , %) MH^+ 207(100), 192(63), 164(50), 150(46). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3399 (NH asimetrik), 3304 (NH simetrik), 3118 (CH aromatik), 1642 (C=N aromatik), 1529 (C=C), 1335 (C-N), 1240 (C-O), 714 (C-S). Elemntl. Anal. $C_{10}H_{10}N_2OS$ için hesaplanan C, 58,23; H, 4,89; N, 13,58; S, 15,55 bulunan C, 58,25; H, 3,64; N, 14,64; S, 15,55.

2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazol (B8): Verim %87, E.nok. 189 °C, (Lit. 191 °C), sarı kristaller (EtOH), 1H NMR (DMSO). $\delta = 7,23$ (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,66 (t, 1H, $J=8$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J=6,5$ Hz), 8,24 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8,62 (s, 1H). MS (m/z , %) MH^+ 222(31), 176(100), 134(51). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3448 (NH asimetrik), 3291 (NH simetrik), 3114 (CH aromatik), 1636 (C=N aromatik), 1513 (C=C), 1342 (NO₂ simetrik), 1537 (NO₂ asimetrik), 1051 (C-N), 713 (C-S). Elemntl. Anal. $C_9H_7N_3O_2S$ için hesaplanan C, 48,86; H, 3,19; N, 18,99; S, 14,49 bulunan C, 49,41; H, 2,93; N, 19,09; S, 15,30.



Şekil 6.2 2-Metilimino-3-metil-4-(aril)tiyazolinin sentez akış şeması

Çizelge 6.2 Sentezlenen “2-Metilimino” formuna sahip moleküllerin isimlendirilmesi

Yapı	R ¹	R ²	İsim
B9	-H	-H	2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolin
B10	-H	-Cl	2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolin
B11	-H	-OCH ₃	2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolin
B12	-H	-CH ₃	2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolin
B13	-H	-NO ₂	2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolin
B14	-Cl	-H	2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolin
B15	-OCH ₃	-H	2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolin
B16	-NO ₂	-H	2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolin

2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolin (B9): Verim %55, E.nok. 193 °C, beyaz tuz halinde (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 3,07 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 5H). MS (*m/z*, %) MH⁺ 205(100), 190(46), 162(15). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3331 (C=NH⁺), 3113 (CH aromatik), 1617 (C=C aromatik), 1159 (C-N), 708 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₁H₁₂N₂S.HBr için hesaplanan C, 46,32; H, 4,59; N, 9,82; S, 11,24. bulunan C, 46,62; H, 4,06; N, 9,93; S, 11,67.

2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolin (B10): Verim %86, E.nok. 93-94 °C, sarı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 2,90 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 6,22 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J=9$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 239(100), 224(38), 196(11). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3054 (CH aromatik), 1631 (C=C aromatik), 1089 (C-N), 710 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₁H₁₁ClN₂S için hesaplanan C, 55,34; H, 4,64; N, 11,73; S, 13,43 bulunan C, 54,89; H, 4,15; N, 11,68; S, 13,89.

2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolin (B11): Verim %64, E.nok. 185 °C, beyaz tuz halinde (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 3,07 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,47 (d, 2H, $J=9$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 235(100), 220(59), 192(12). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3407 (C=NH⁺), 3062 (CH aromatik), 1609 (C=C aromatik), 1509 (C=C), 1182 (C-N), 1253 (C-O), 677 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₂H₁₄N₂OS.HBr için hesaplanan C, 45,72; H, 4,80; N, 8,89; S, 10,17 bulunan C, 45,37; H, 4,06; N, 8,85; S, 10,17.

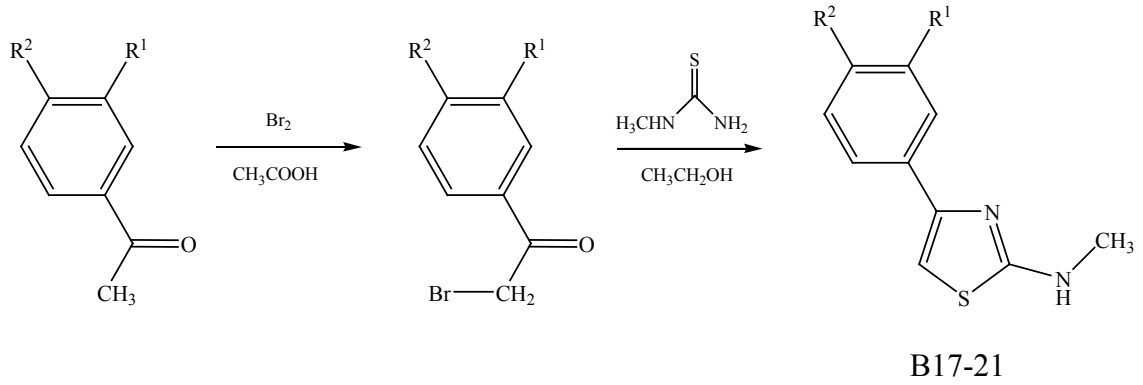
2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolin (B12): Verim %51, E.nok. 183 °C, beyaz tuz halinde (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 2,39 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J=8$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 219(100), 204(42), 176(10). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3234 (C=NH⁺), 3018 (CH aromatik), 1617 (C=C aromatik), 1510 (C=C), 1191 (C-N), 668 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₂H₁₄N₂S.HBr için hesaplanan C, 48,17; H, 5,05; N, 9,36; S, 10,72 bulunan C, 48,47; H, 4,23; N, 9,44; S, 10,95.

2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolin (B13): Verim %64, E.nok. 161 °C, turuncu kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 2,92s(3H), 3,16 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, $J=9$ Hz), 8,31(d, 2H, $J=9$ Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 250(42), 204(100). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3051 (CH aromatik), 1622 (C=C aromatik), 1347 (NO₂ simetrik), 1515 (NO₂ asimetrik), 1179 (C-N), 703 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₁H₁₁N₃O₂S için hesaplanan C, 53,00; H, 4,45; N, 16,86; S, 12,86 bulunan C, 53,14; H, 3,44; N, 16,83; S, 13,15.

2-Metylimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolin (B14): Verim %84, E.nok. 226 °C, beyaz tuz halinde (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 3,05$ (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,51-7,67 (m, 4H). MS (*m/z*, %) MH⁺ 239(100), 224(25), 196(8). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3201 (C=NH⁺), 2979 (CH aromatik), 1600 (C=C aromatik), 1153 (C-N), 699 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₁H₁₂BrClN₂S.HBr için hesaplanan C, 41,33; H, 3,78; N, 8,76; S, 10,03 bulunan C, 41,70; H, 2,85; N, 8,81; S, 10,31.

2-Metylimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolin (B15): Verim %90, E.nok. 205 °C, beyaz tuz kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 3,07$ (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,10 (d, 1H, *J*=7 Hz), 7,10 (d, 1H, *J*=7 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, *J*=8 Hz), 9,84 (s, 1H). MS⁺ (*m/z*, %) 235(100), 220(43), 192(17). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3115 (C=NH⁺), 3004 (CH aromatik), 1616 (C=C aromatik), 1150 (C-N), 736 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₂H₁₄N₂OS için hesaplanan C, 45,72; H, 4,80; N, 8,89; S, 10,17 bulunan C, 46,04; H, 3,89; N, 8,94; S, 10,49.

2-Metylimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolin (B16): Verim %65, E.nok. 110-111 °C, kahverengi kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). $\delta = 2,92$ (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 7,78 (t, 1H, *J*=7 Hz), 7,94 (d, 1H, *J*=8 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, *J*=6 Hz). MS (*m/z*, %) MH⁺ 250(47), 204(100), 131(10). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3073 (CH aromatik), 1626 (C=C aromatik), 1398 (NO₂ simetrik), 1527 (NO₂ asimetrik), 1347 (C-N), 701 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₁H₁₁N₃O₂S için hesaplanan C, 53,00; H, 4,45; N, 16,86; S, 12,86 bulunan C, 52,27; H, 3,31; N, 16,54; S, 13,02.



Şekil 6.3 2-Metilamino-4-(aril)tiyazolün sentez akış şeması

Çizelge 6.3 Sentezlenen “2-Metilamino” formuna sahip moleküllerin isimlendirilmesi

Yapı	R ¹	R ²	İsim
B17	-H	-H	2-Metilamino-4-feniltiyazol
B18	-H	-Cl	2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazol
B19	-H	-OCH ₃	2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazol
B20	-H	-CH ₃	2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazol
B21	-OCH ₃	-H	2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazol

2-Metilamino-4-feniltiyazol (B17): Verim %46, E.nok. 139 °C, açık sarı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 2,88 (d, 3H, J =5 Hz), 7,06 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, J =7 Hz), 7,37 (t, 2H, J =8 Hz), 7,57 (q, 1H, J =7 Hz), 7,84 (d, 2H, J =9 Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 191(100), 176(66), 135(36), 91(36). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3222 (NH gerilmesi), 3117 (CH aromatik), 1588 (C=N aromatik), 1527 (C=C), 1058 (C-N), 707 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₀H₁₀N₂S için hesaplanan C, 63,13; H, 5,30; N, 14,72; S, 16,85 bulunan C, 63,75; H, 5,55; N, 14,78; S, 16,80.

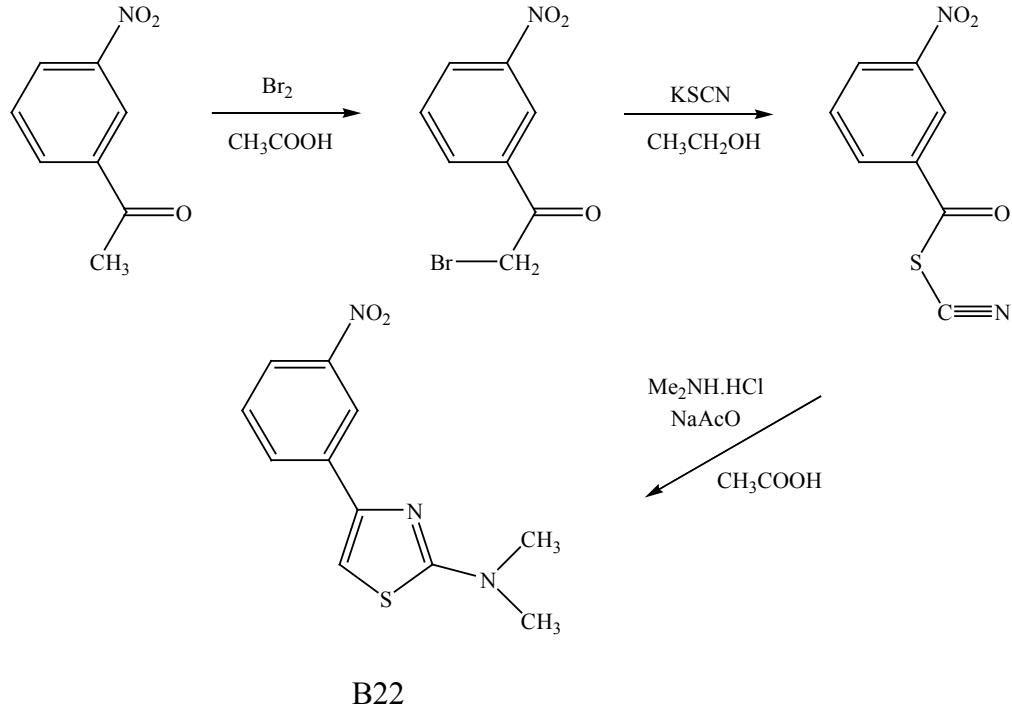
2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazol (B18): Verim %50, E.nok. 143 °C, açık sarı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 2,88 (d, 3H, J =4 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, J =7 Hz), 7,61 (q, 1H, J =5 Hz), 7,86 (d, 2H, J =9 Hz). MS (m/z , %) MH⁺ 225(100), 210(35), 190(23), 134(25). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3259 (NH gerilmesi), 3111 (CH aromatik),

1575 (C=N aromatik), 1462 (C=C), 1045 (C-N), 721 (C-Cl), 665 (C-S). Elemntl. Anal. $C_{10}H_9ClN_2S$ için hesaplanan C, 53,45; H, 4,04; N, 12,47; S, 14,27 bulunan C, 54,05; H, 3,24; N, 12,53; S, 13,96.

2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazol (B19): Verim %45, E.nok. 188-189 °C, açık sarı kristaller (EtOH), 1H NMR (DMSO). $\delta = 2,87$ (d, 3H, $J=5$ Hz), 3,77 (s, 3H), 6,93 (d, 2H, $J=8$ Hz), 6,89 (s, 1H), 7,52 (q, 1H, $J=5$ Hz), 7,76 (d, 2H, $J=8$ Hz). MS (m/z , %) MH^+ 221(100), 206(71), 178(27), 165(25), 150(31), 121(22). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3277 (NH gerilmesi), 3108 (CH aromatik), 1581 (C=C), 1247 (C-O), 1027 (C-N), 692 (C-S). Elemntl. Anal. $C_{11}H_{12}N_2OS$ için hesaplanan C, 59,97; H, 5,49; N, 12,72; S, 14,56 bulunan C, 58,71; H, 4,57; N, 12,41; S, 13,74.

2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazol (B20): Verim %44, E.nok. 132-133 °C, açık sarı kristaller (EtOH), 1H NMR (DMSO). $\delta = 2,30$ (s, 3H), 2,87 (d, 3H, $J=4$ Hz), 6,98 (s, 1H), 7,17 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,53 (q, 1H, $J=4$ Hz), 7,72 (d, 2H, $J=8$ Hz). MS (m/z , %) MH^+ 205(100), 190(39), 149(29).134(21), 105(18). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3225 (NH gerilmesi), 3115 (CH aromatik), 1584 (C=C), 1053 (C-N), 690 (C-S). Elemntl. Anal. $C_{11}H_{12}N_2S$ için hesaplanan C, 64,67; H, 5,92; N, 13,71; S, 15,70 bulunan C, 65,19; H, 5,36; N, 13,78; S, 15,29.

2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazol (B21): Verim %46, E.nok. 91 °C, sarı kristaller (EtOH), 1H NMR (DMSO). $\delta = 2,88$ (d, 3H, $J=5$ Hz), 3,78 (s, 3H), 6,85 (d, 1H, $J=5$ Hz), 7,09 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, $J=7$ Hz), 7,58 (q, 1H, $J=5$ Hz). MS (m/z , %) MH^+ 221(100), 206(57), 178(32), 150(19). IR (KBr) ν cm^{-1} : 3196 (NH gerilmesi), 3112 (CH aromatik), 1588 (C=C), 1239 (C-O), 1033 (C-N), 708 (C-S). Elemntl. Anal. $C_{11}H_{12}N_2OS$ için hesaplanan C, 59,97; H, 5,49; N, 12,72; S, 14,56 bulunan C, 60,04; H, 5,01; N, 12,59; S, 13,93.

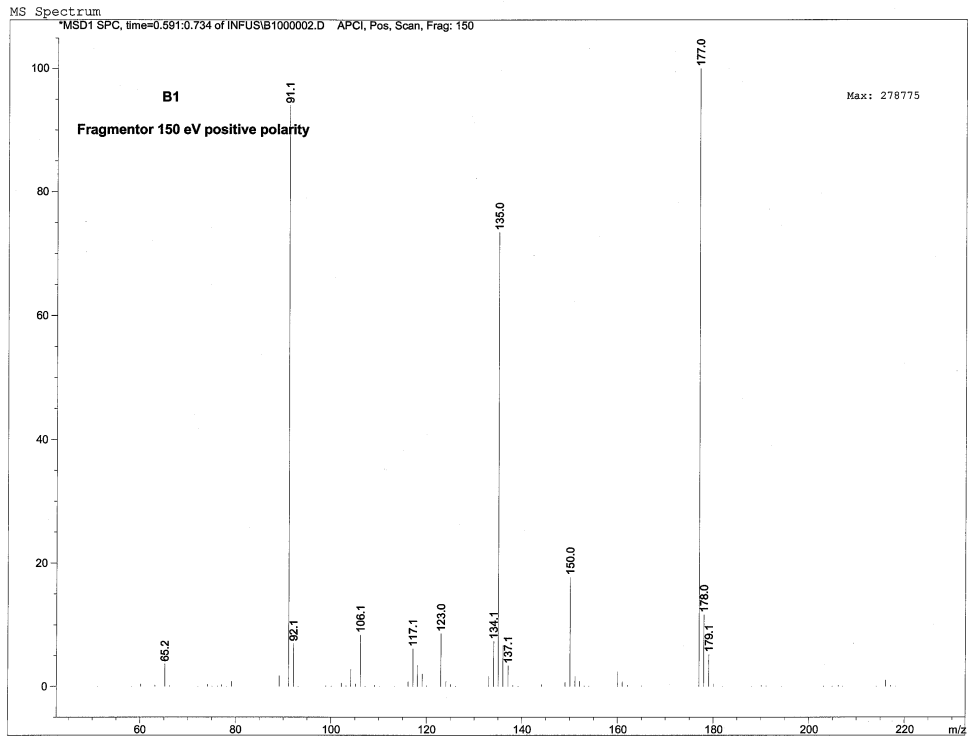
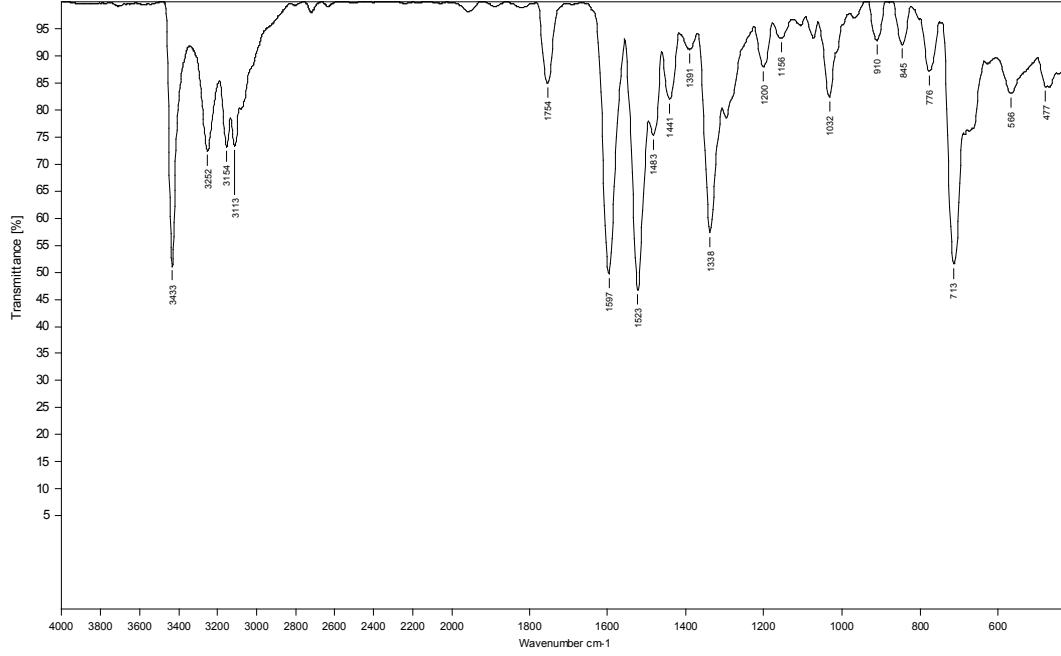


Şekil 6.4 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün sentez akış şeması

3-Nitro asetofenon, asetik asitli ortamda bromlandı ve reaksiyon ortamına su ilavesi ile α -bromo-3-nitro asetofenon elde edildi. Elde edilen ürün potasyum tiyosiyanat ile oda sıcaklığında reaksiyona sokularak yaklaşık bir saat süre ile karıştırılarak α -tiyosiyanato-3-nitro asetofenon elde edildi. Başlangıç maddelerinin ortamdaki kontrolü, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve tükendiği görülünce reaksiyon sona erdirildi. Ürün daha sonra dimetilamin ile reaksiyona sokuldu. Dimetilamin sıvıdır ve HCl tuzu halinde bulunmaktadır. Tuzundan kurtarmak için bire bir oranda sodyum asetat ilave edildi. Reaksiyon sonucu, İTK ile aralıklarla kontrol edildi ve tamamlandığı görülünce, reaksiyon sonlandırıldı. Ortama su ilave edilerek ürün çöktürüldü. Sodyum karbonat ile nötrleştirildi. Süzme ve kurutma işleminden sonra etil alkolden kristallendirildi. Kırmızı iğne şeklinde 2-dimetilamino-4-(3-nitro fenil)tiyazol (B22), kristalleri elde edildi (Şekil 6.4) (Teller, 1990).

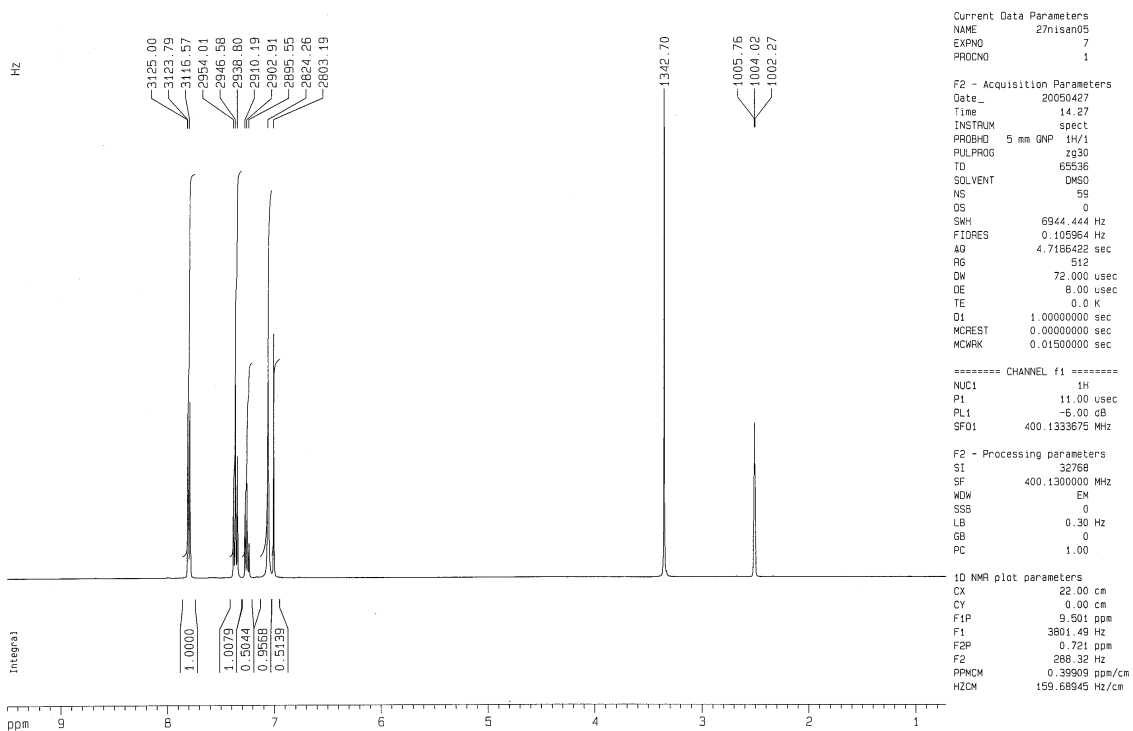
2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazol (B22): Verim %31, E.nok. 99 °C, kırmızı kristaller (EtOH), ¹H NMR (DMSO). δ = 3,12 (s, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,68 (t, 1H, $J=8$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J=6$ Hz), 8,30 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8,64 (s, 1H). MS (m/z , %) MH⁺ 250(50), 204(100), 189(11). IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3111 (CH aromatik), 1566 (C=C aromatik), 1341 (NO₂ simetrik), 1513 (NO₂ asimetrik), 1093 (C-N), 705 (C-S). Elemntl. Anal. C₁₁H₁₁N₃O₂S için hesaplanan C, 53,00; H, 4,45; N, 16,86; S, 12,86 bulunan C, 53,08; H, 4,03 ; N, 16,93; S, 12,59.

6.1 Sentezlenen Maddelerin IR, Kütle ve ¹H NMR Spektrumları

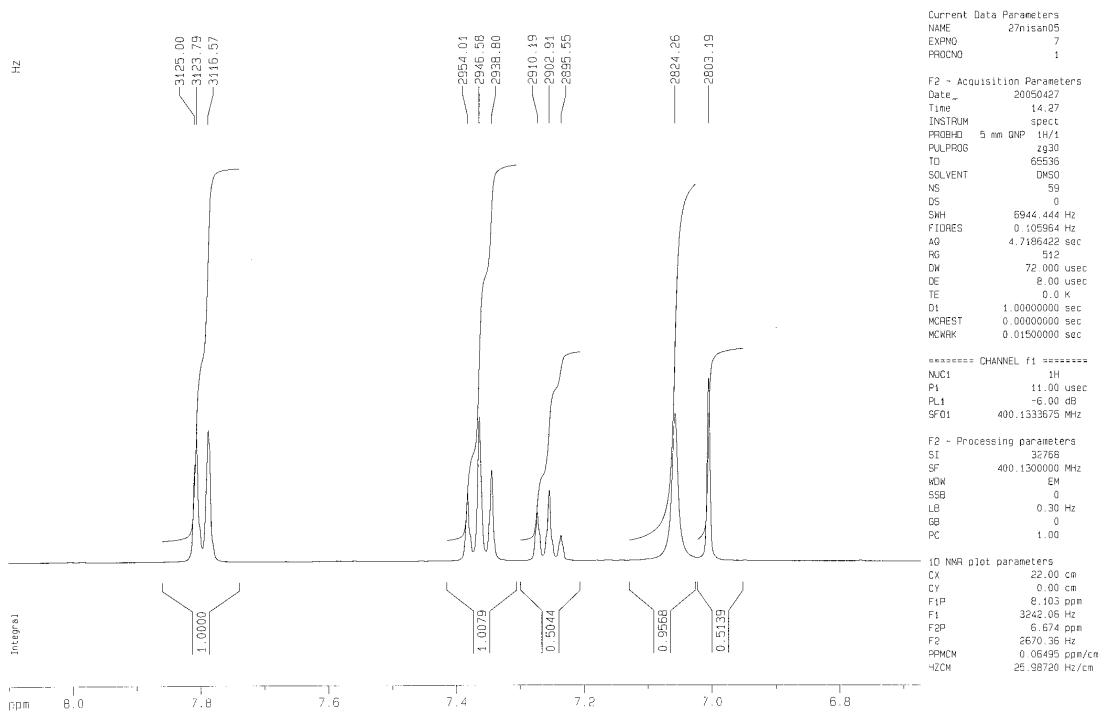


Şekil 6.5 2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), IR ve kütle spektrumu

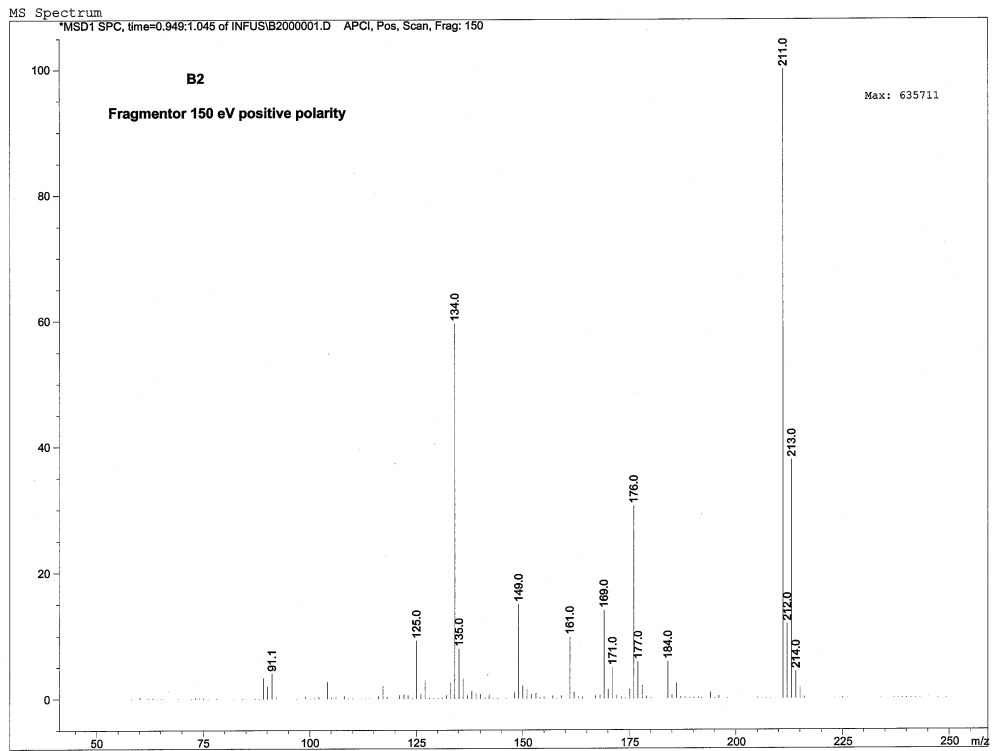
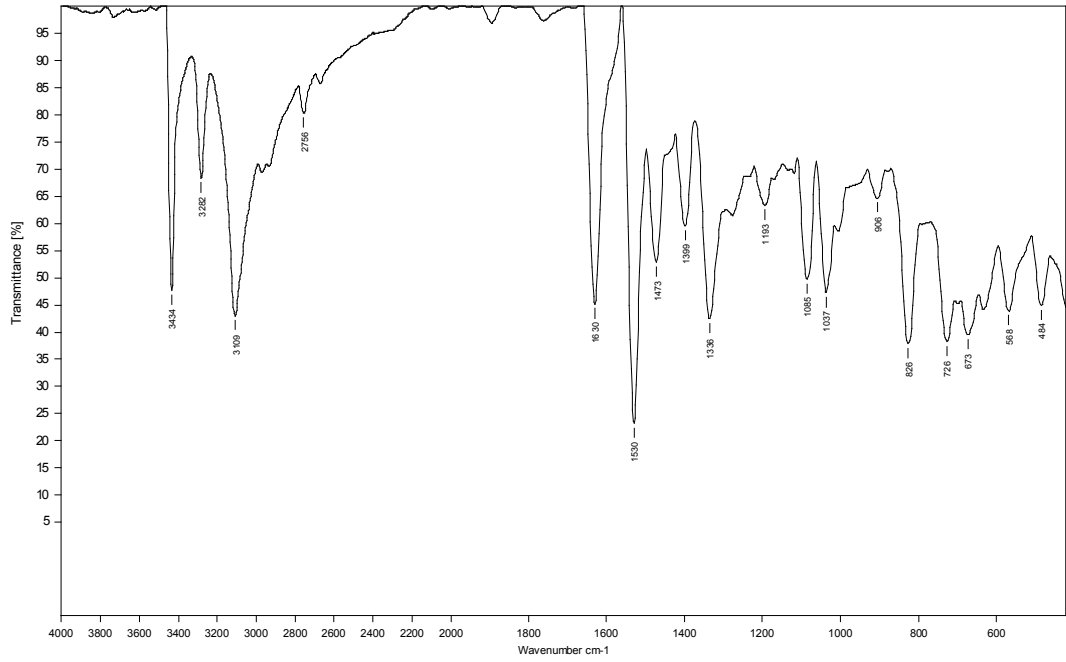
B1



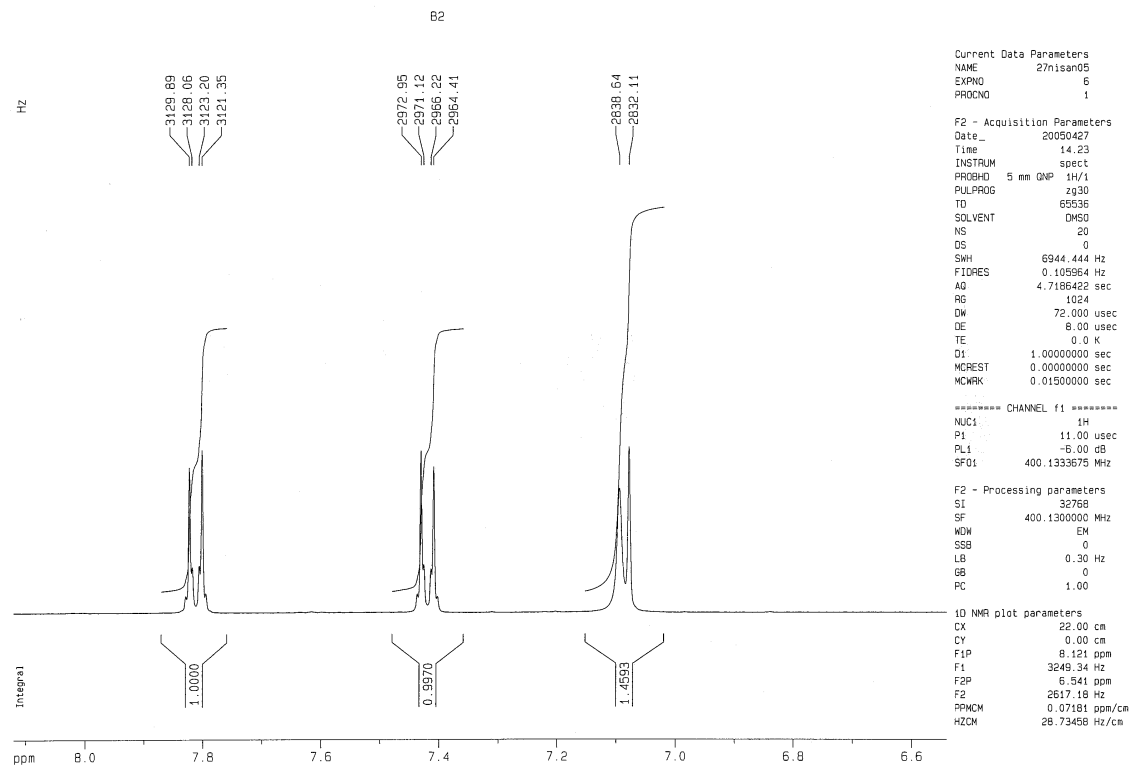
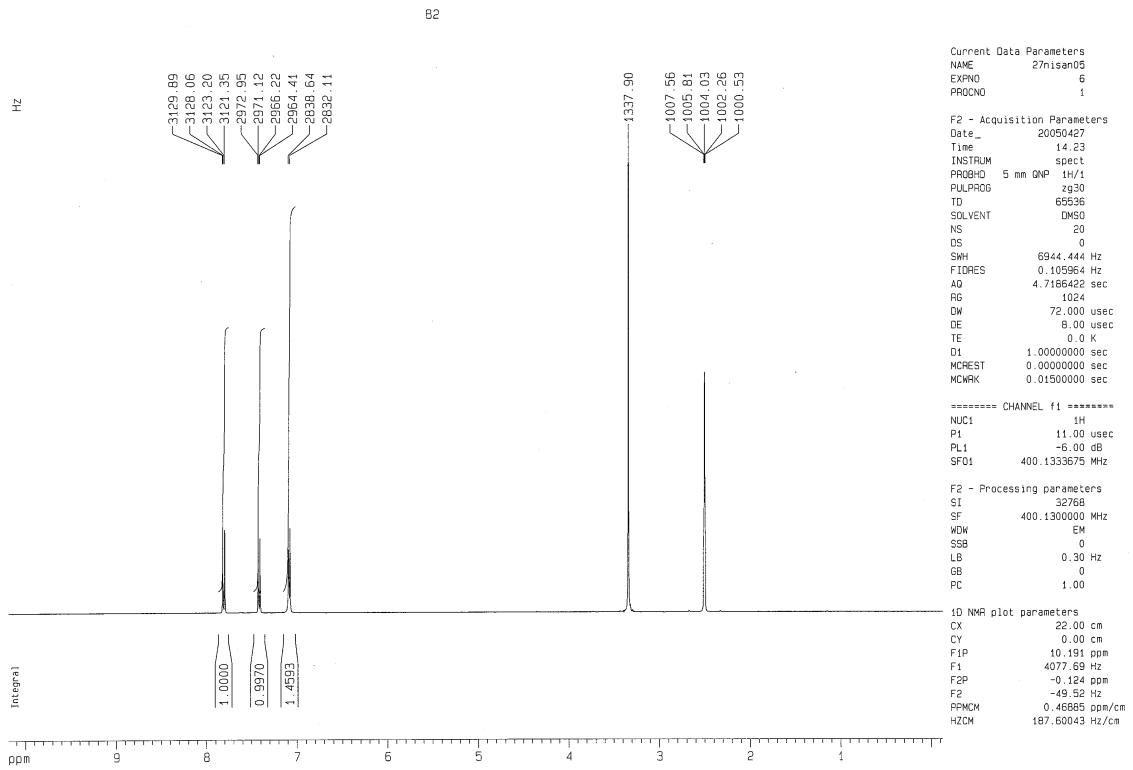
B1



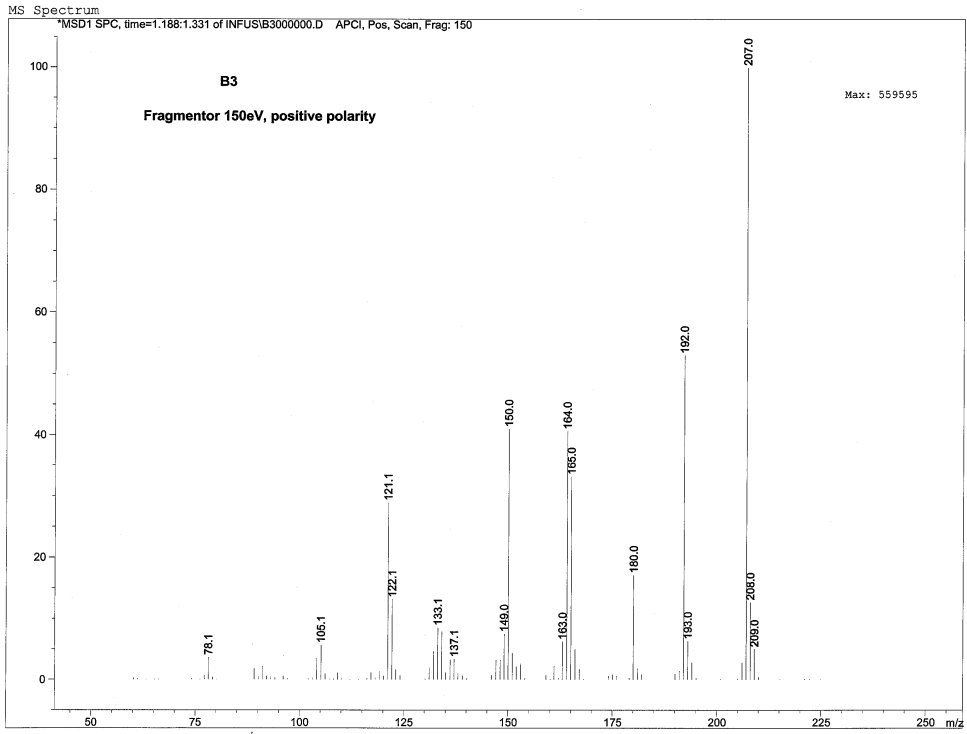
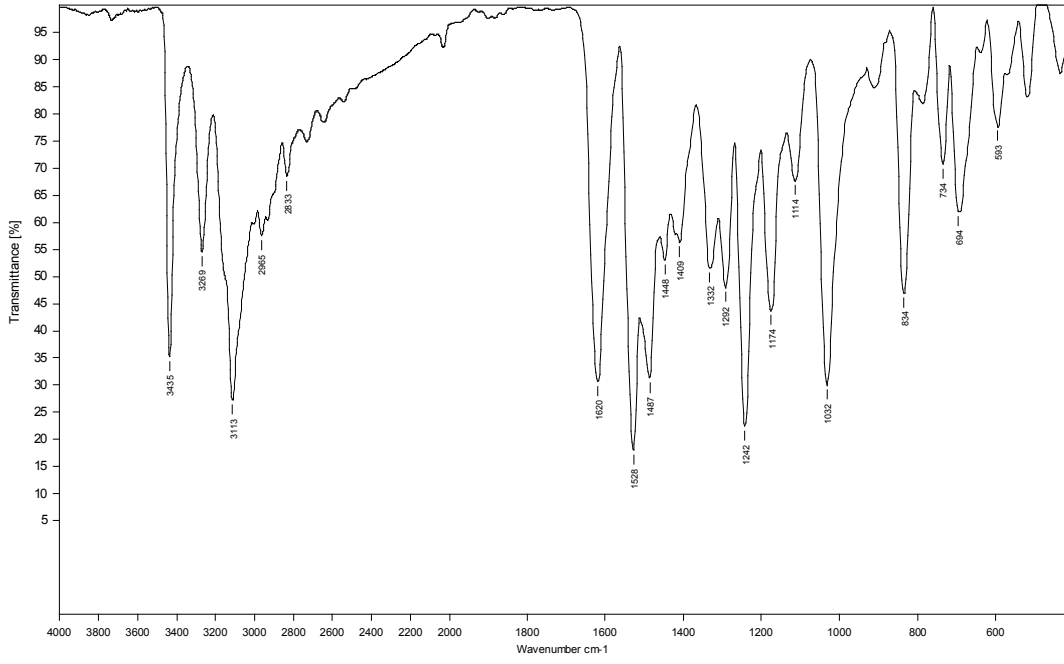
Şekil 6.6 2-Amino-4-fenil tiyazolün (B1), ¹H NMR spektrumu



Şekil 6.7 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), IR ve kütle spektrumu

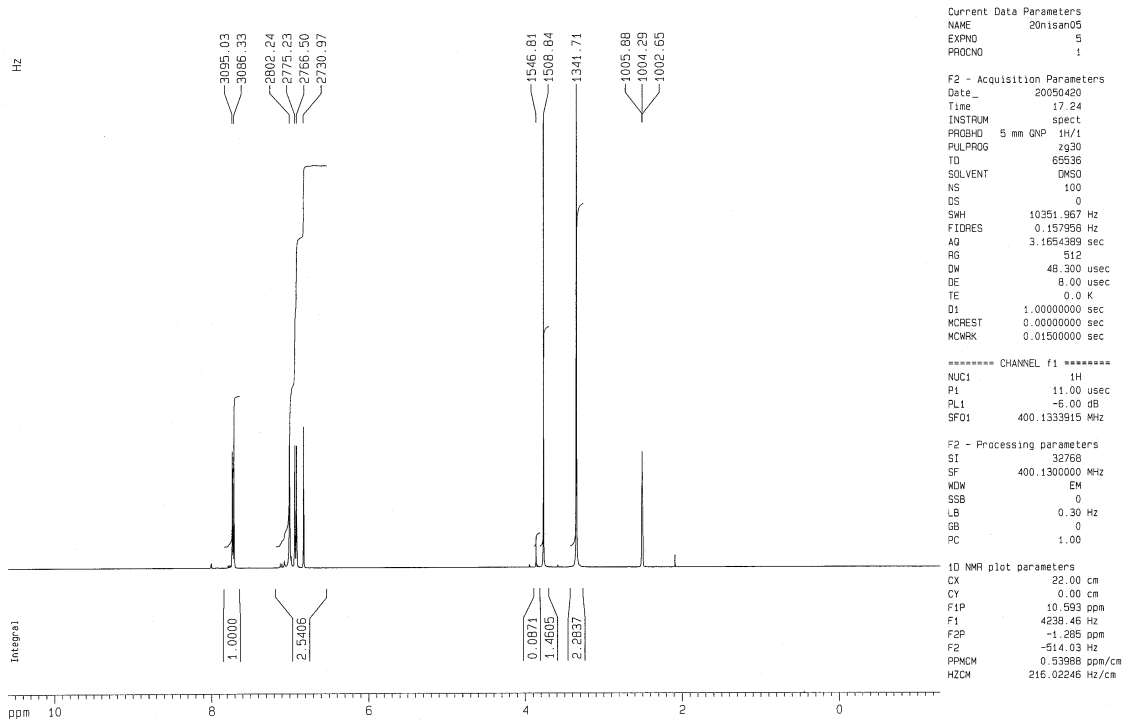


Şekil 6.8 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), ¹H NMR spektrumu

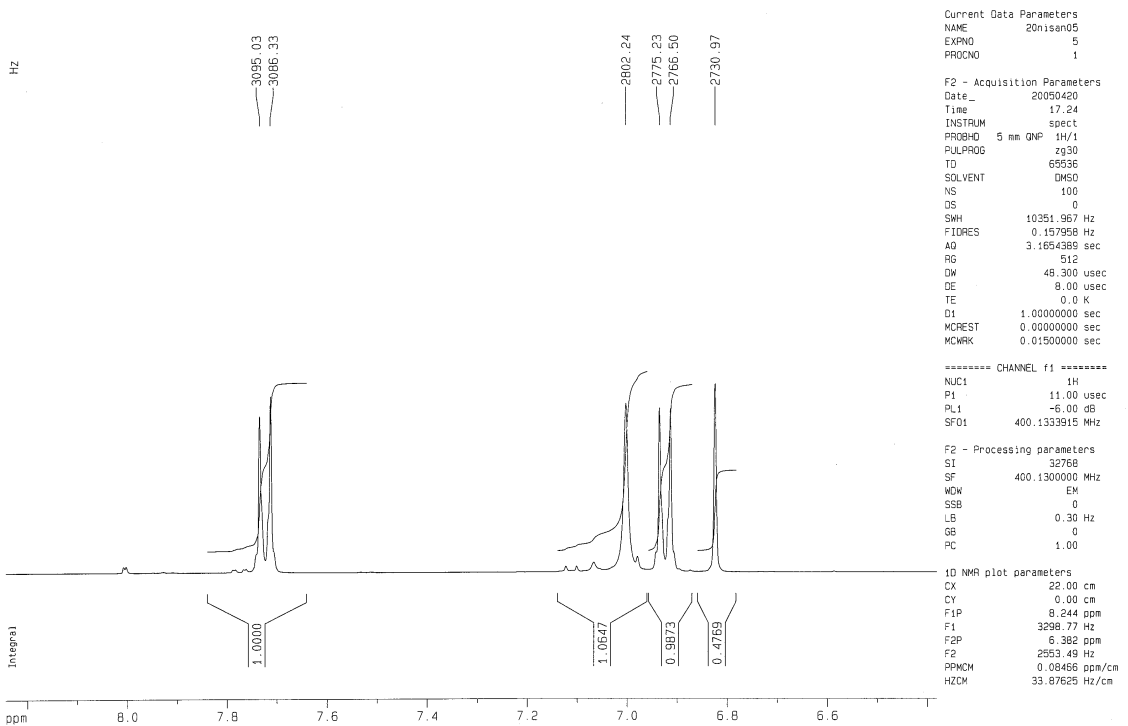


Şekil 6.9 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), IR ve kütle spektrumu

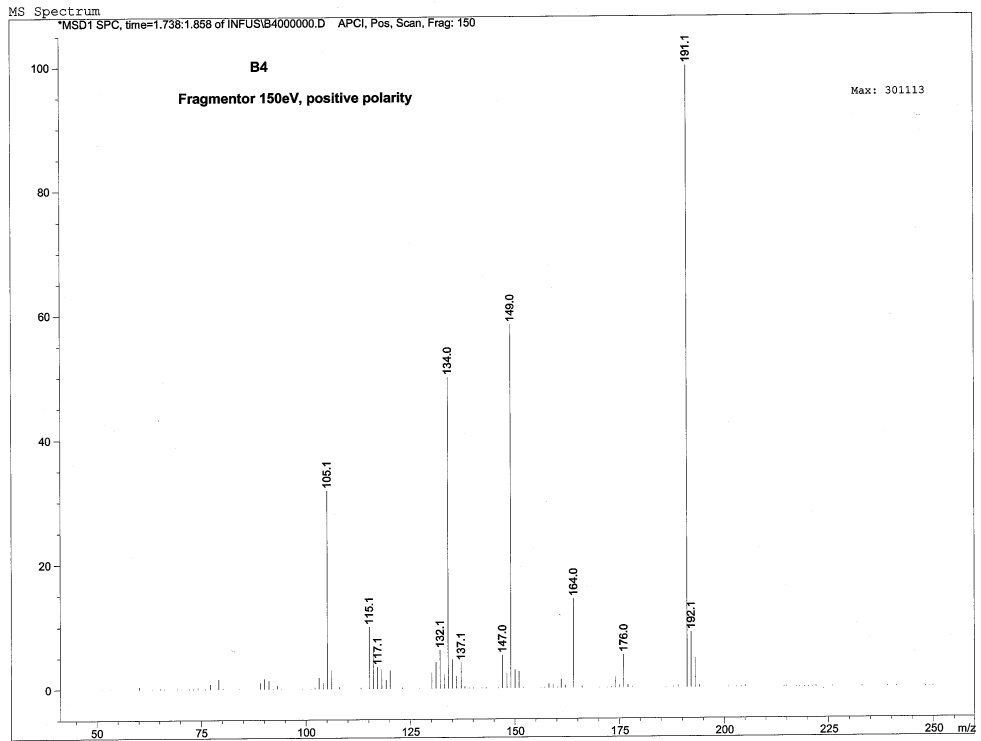
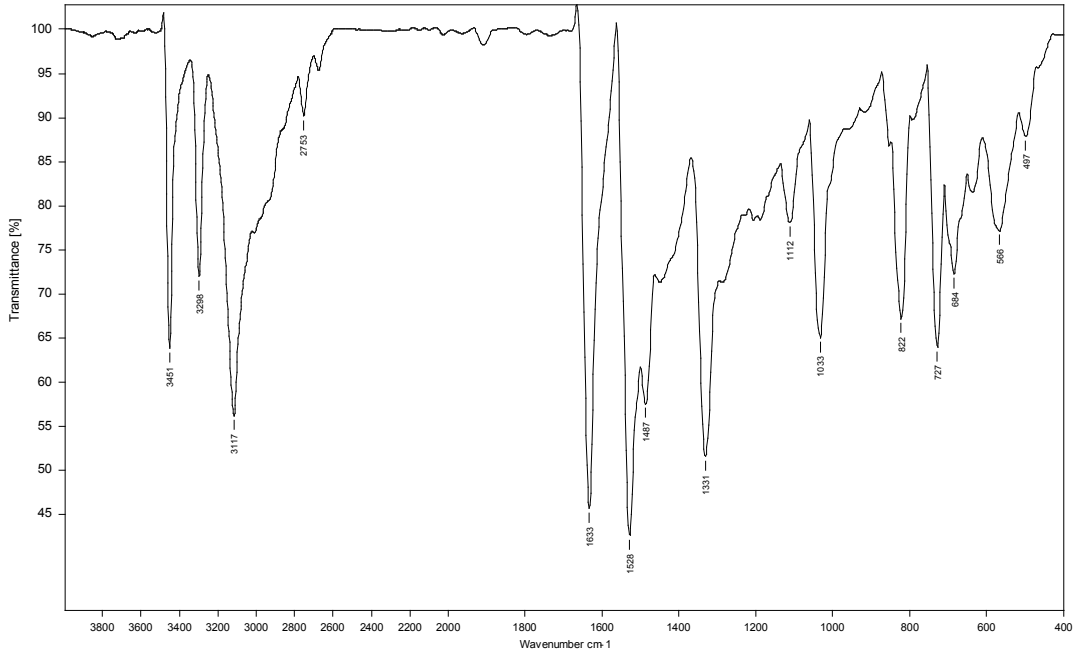
B3



B3

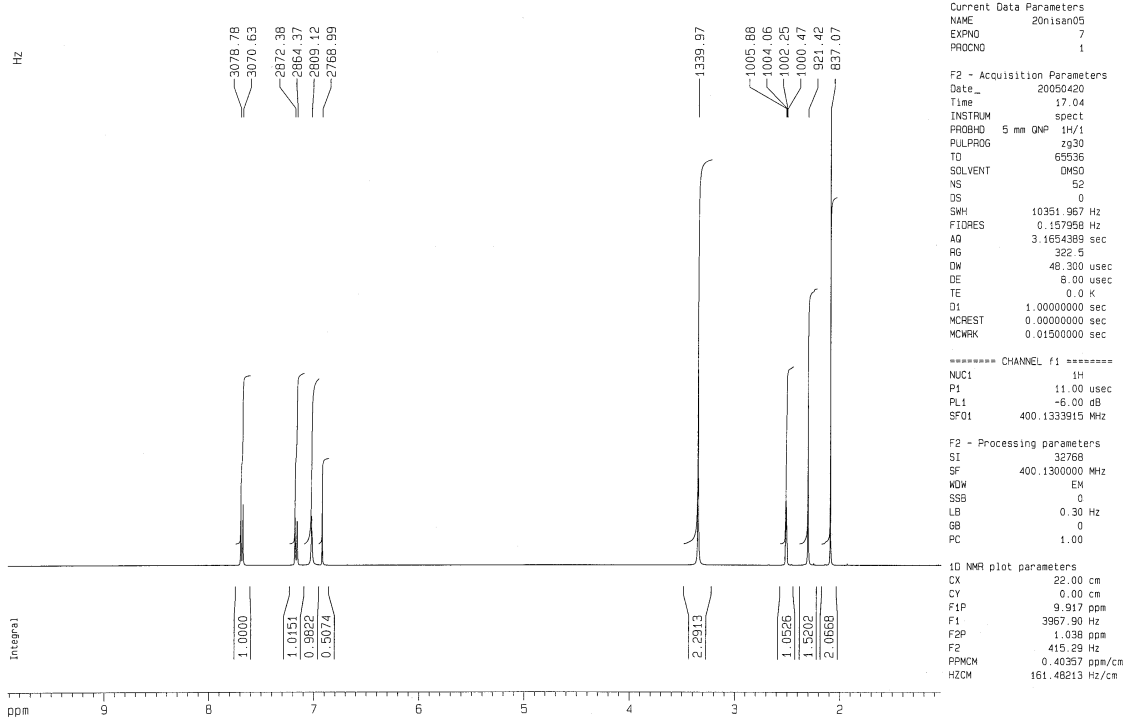


Şekil 6.10 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), ^1H NMR spektrumu

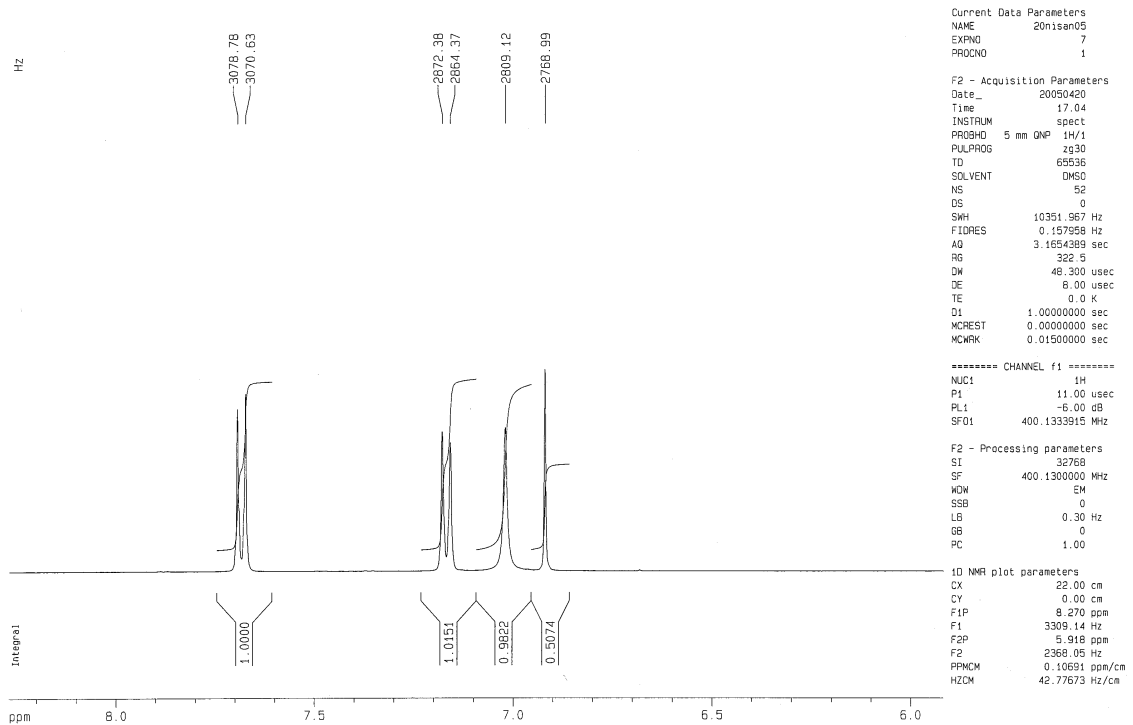


Şekil 6.11 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), IR ve kütle spektrumu

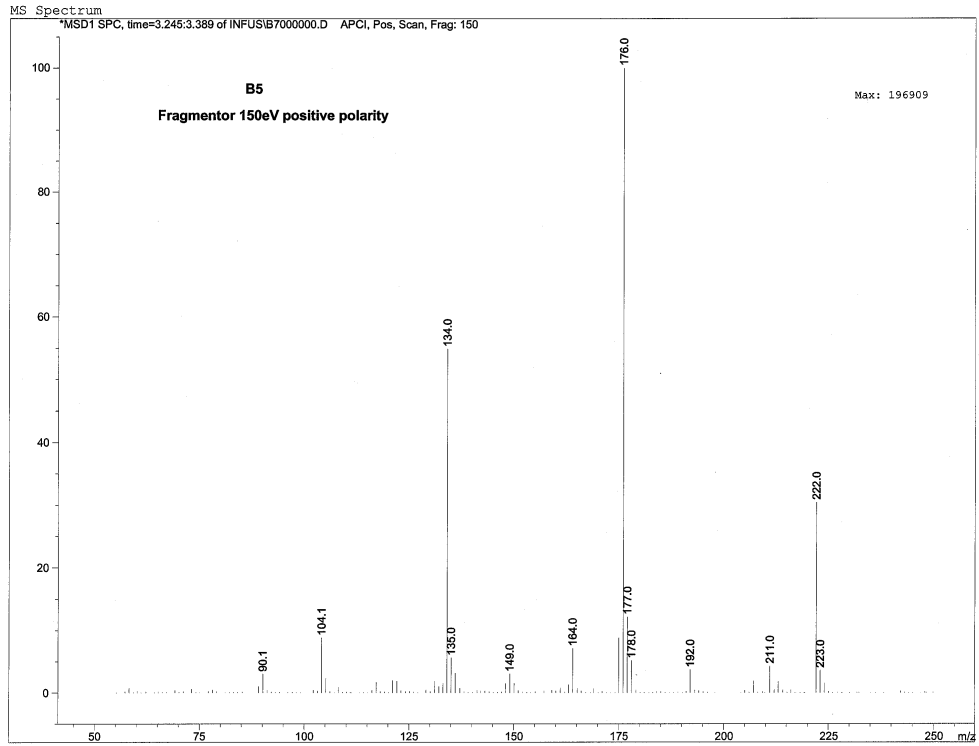
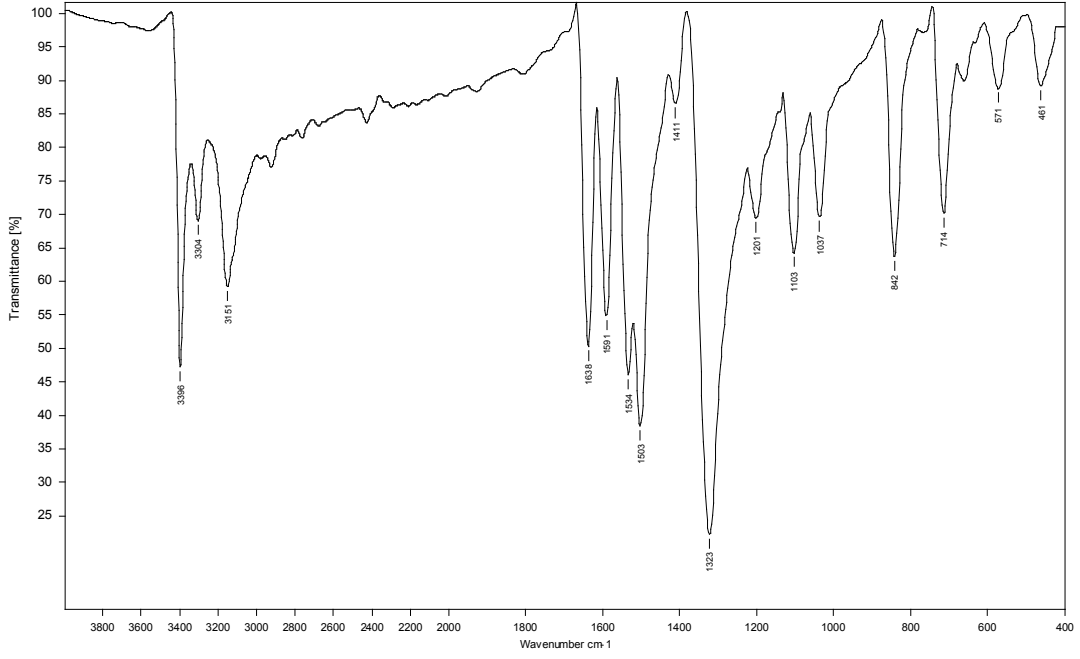
B4



B4

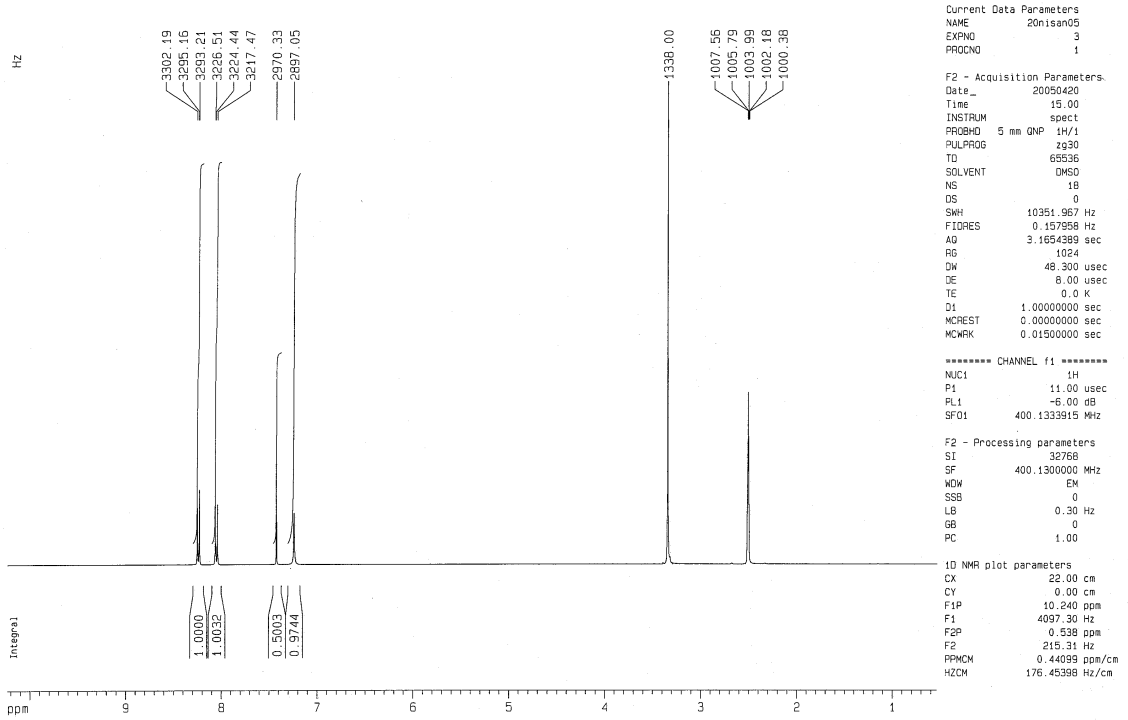


Şekil 6.12 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), ^1H NMR spektrumu

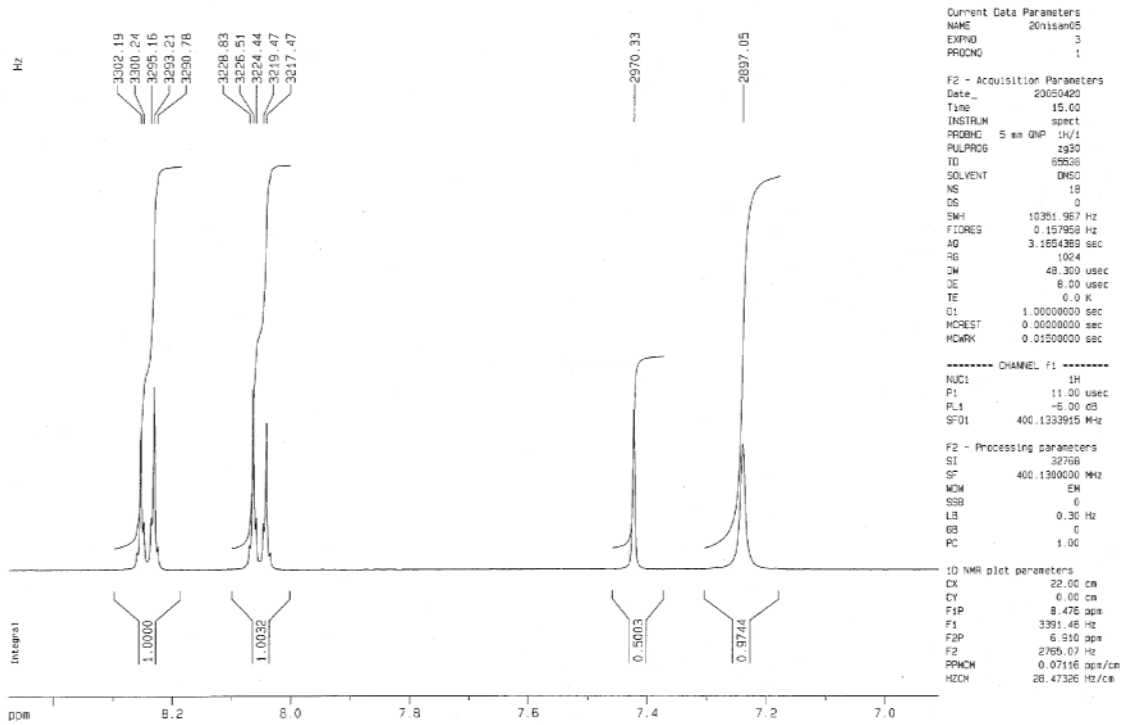


Şekil 6.13 2-Amino-4-(4-nitrofenil)tiyazolün (B5), IR ve kütle spektrumu

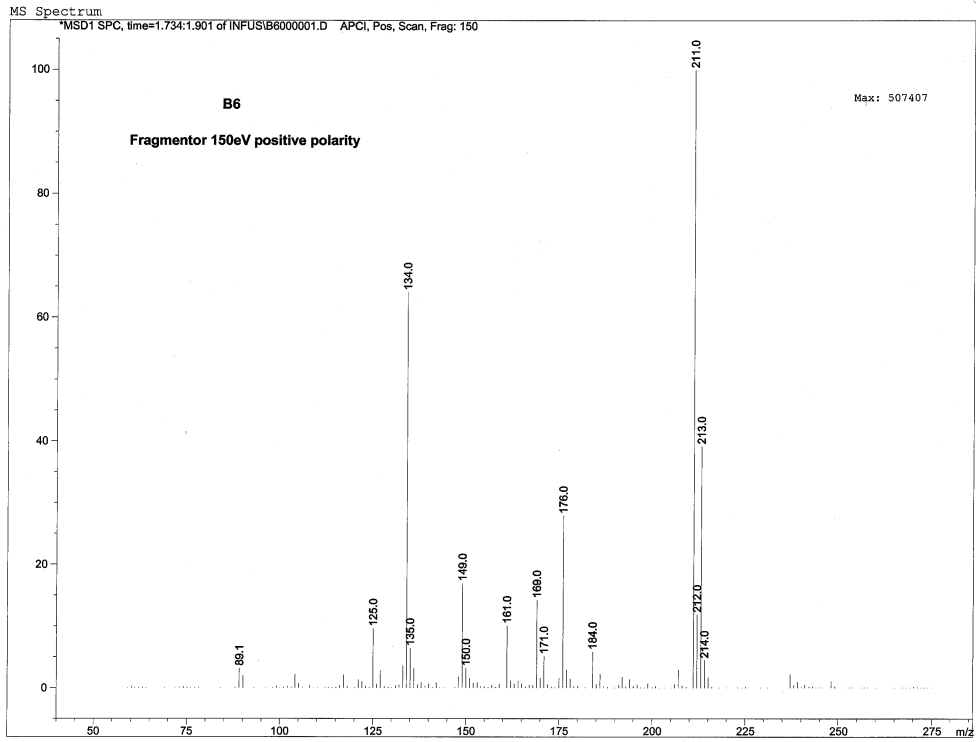
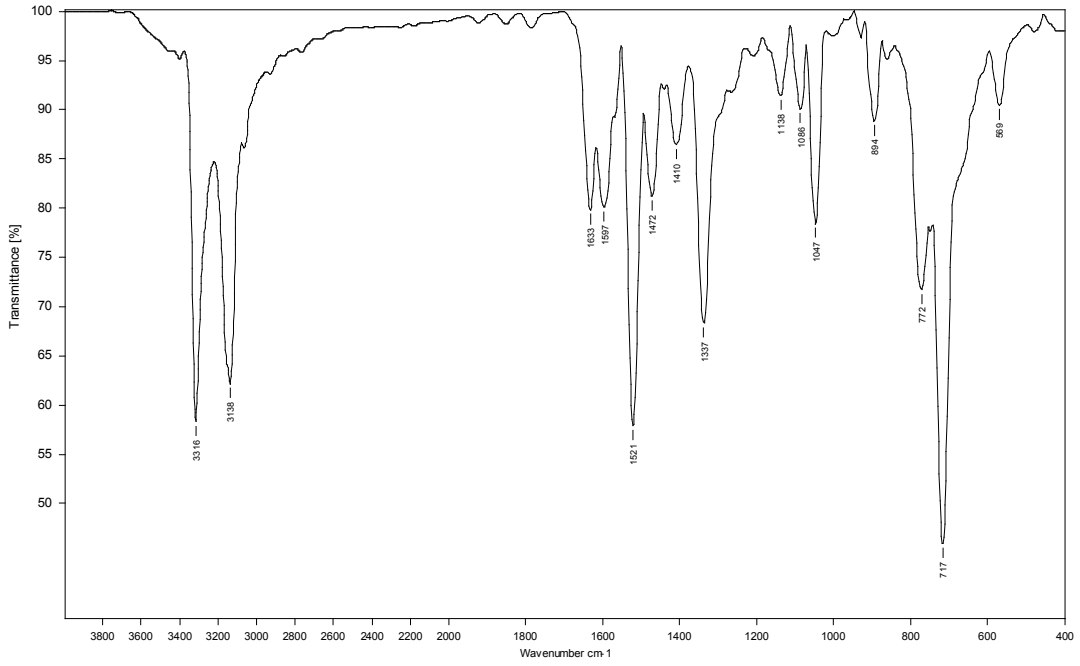
B5



B5

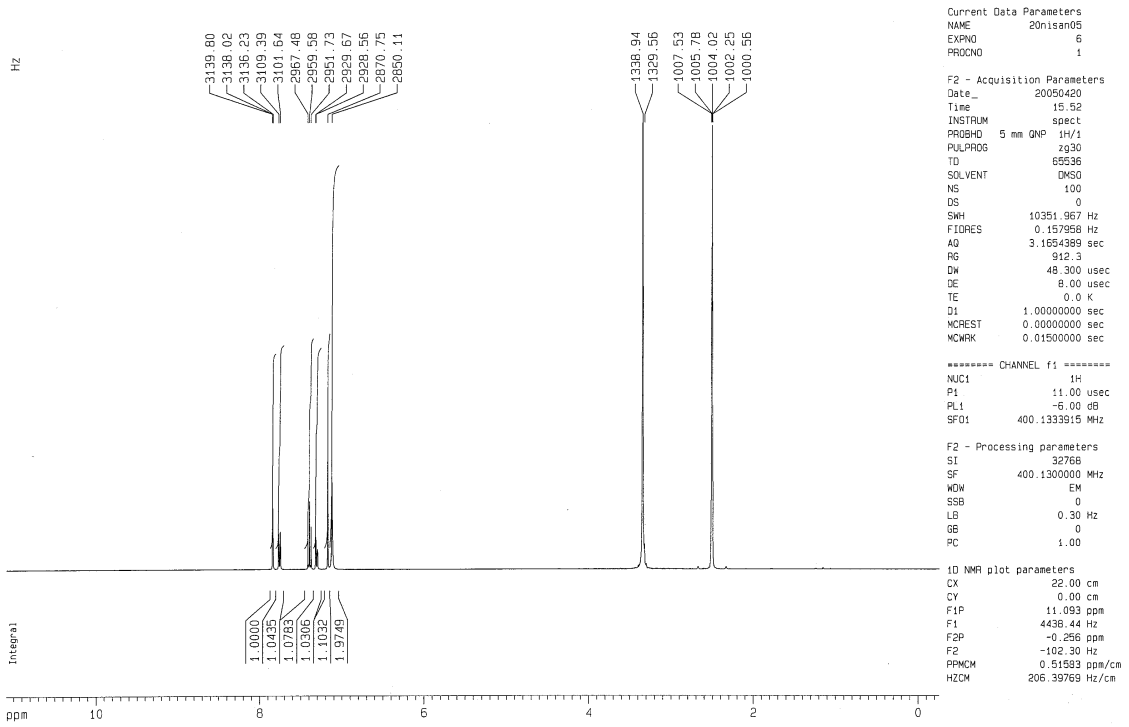


Şekil 6.14 2-Amino-4-(4-nitrofenil tiyazolün (B5), ¹H NMR spektrumu

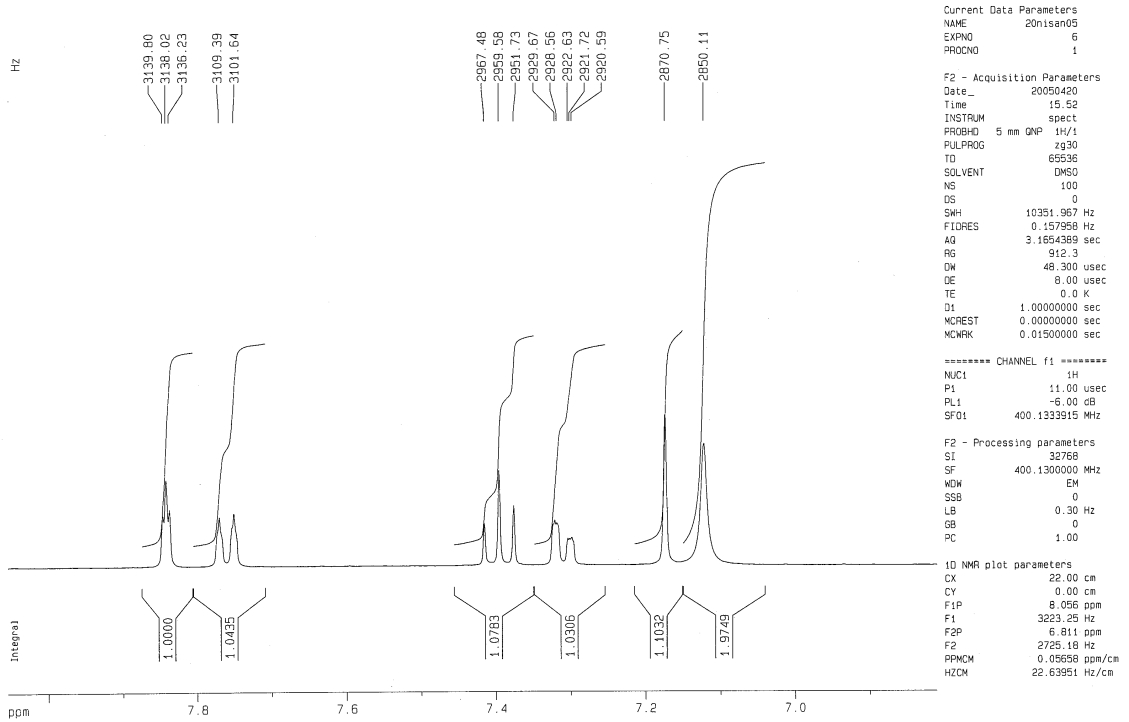


Şekil 6.15 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), IR ve kütle spektrumu

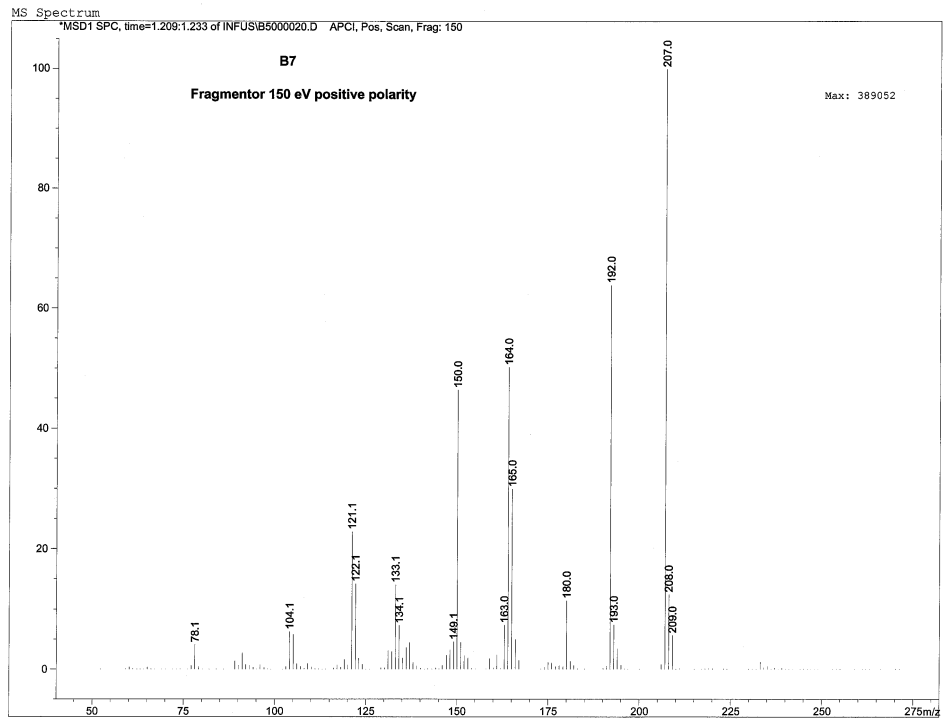
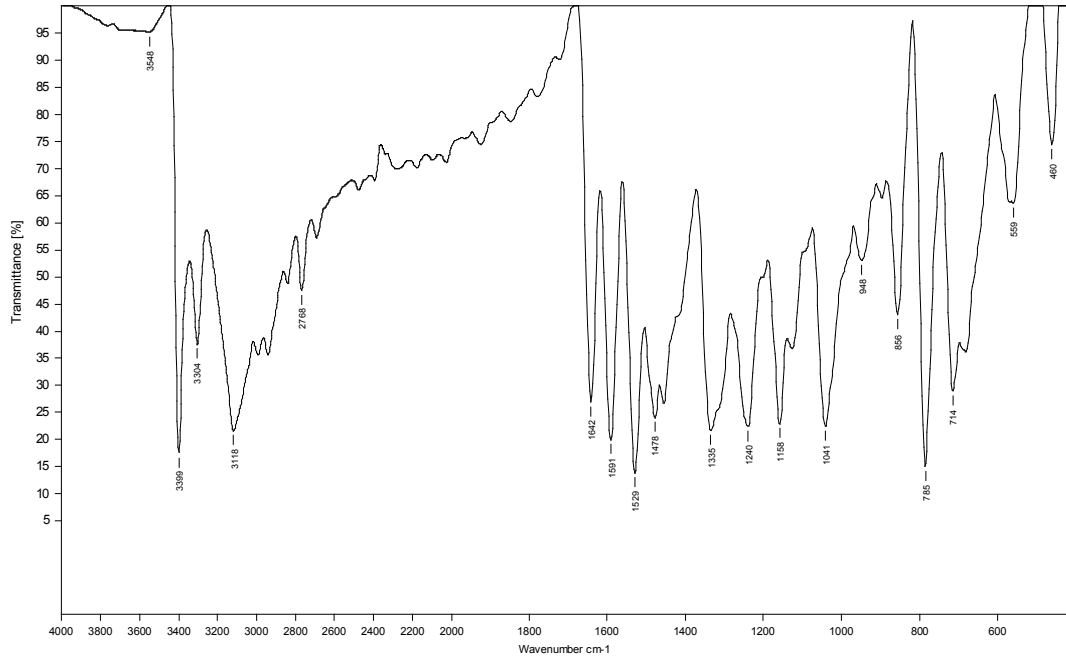
B6



B6

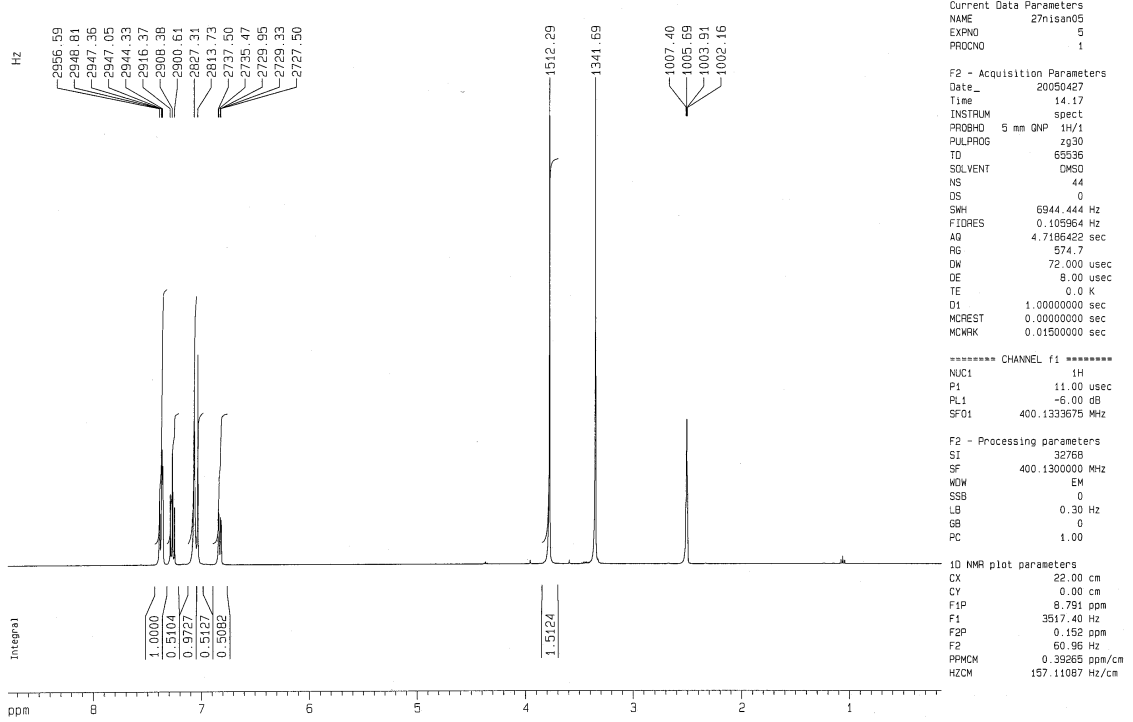


Şekil 6.16 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), ¹H NMR spektrumu

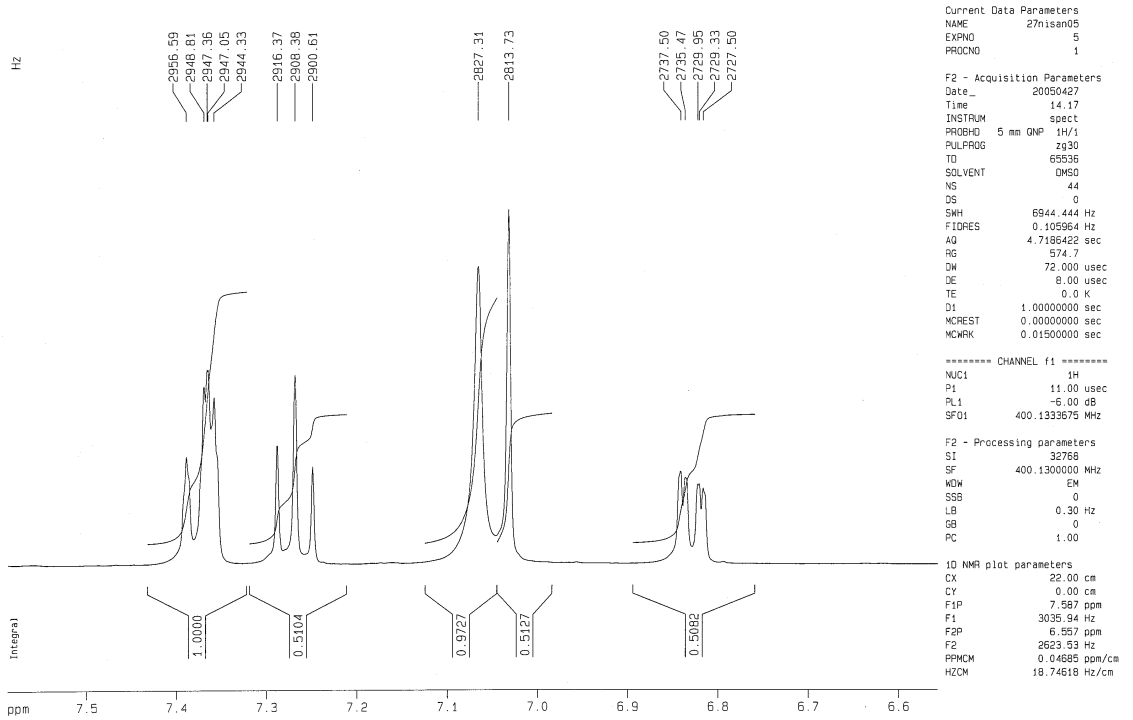


Şekil 6.17 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), IR ve kütle spektrumu

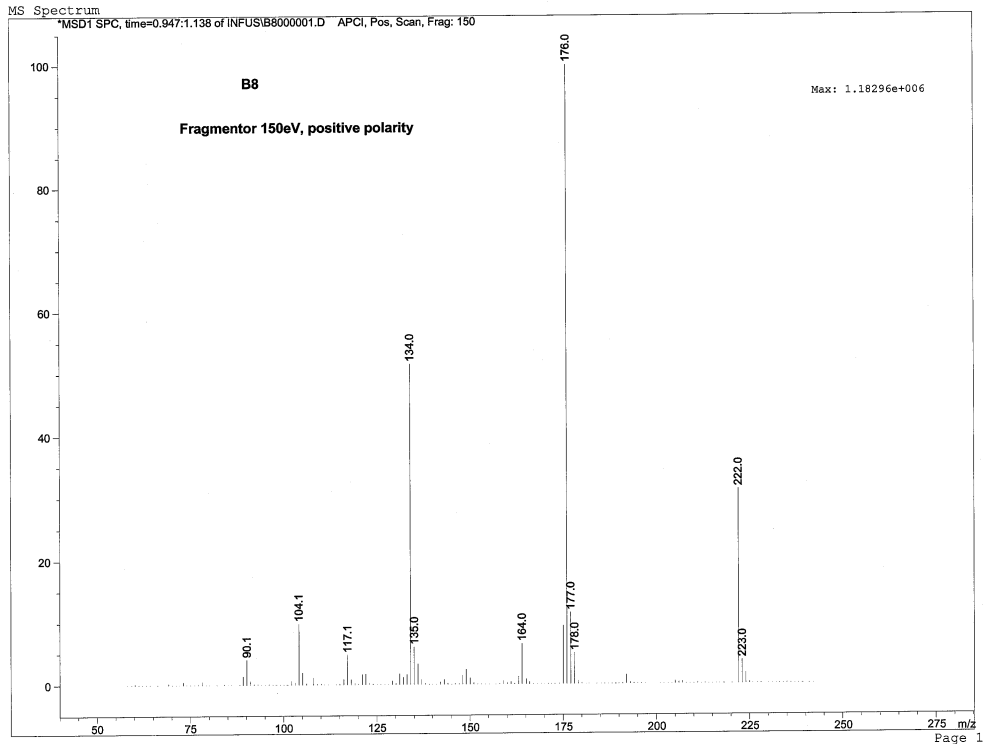
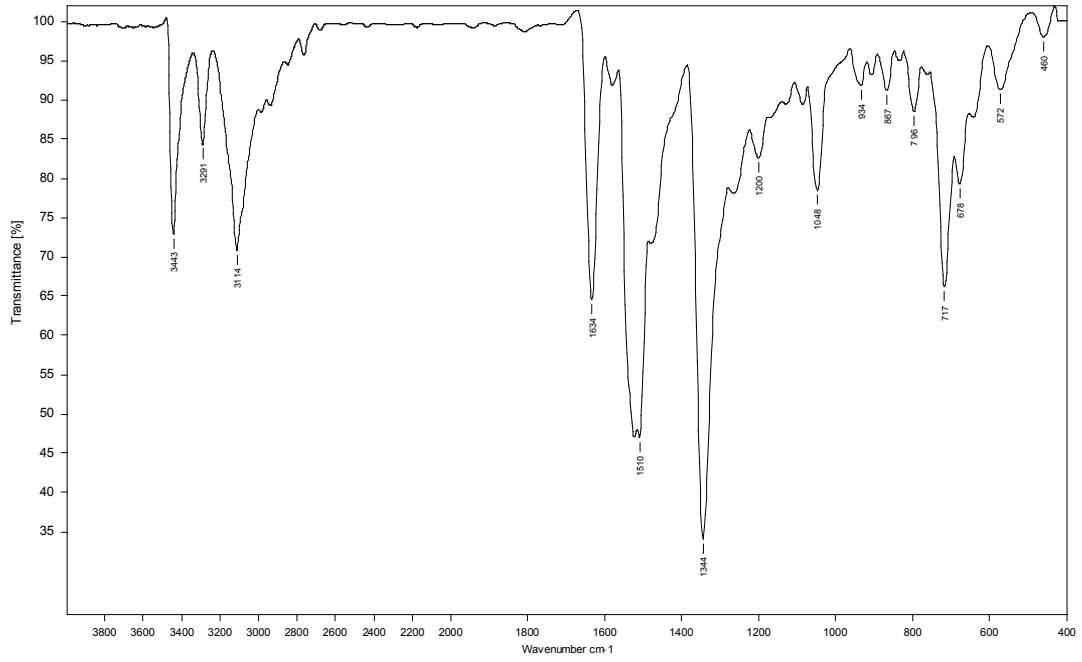
B7



B7

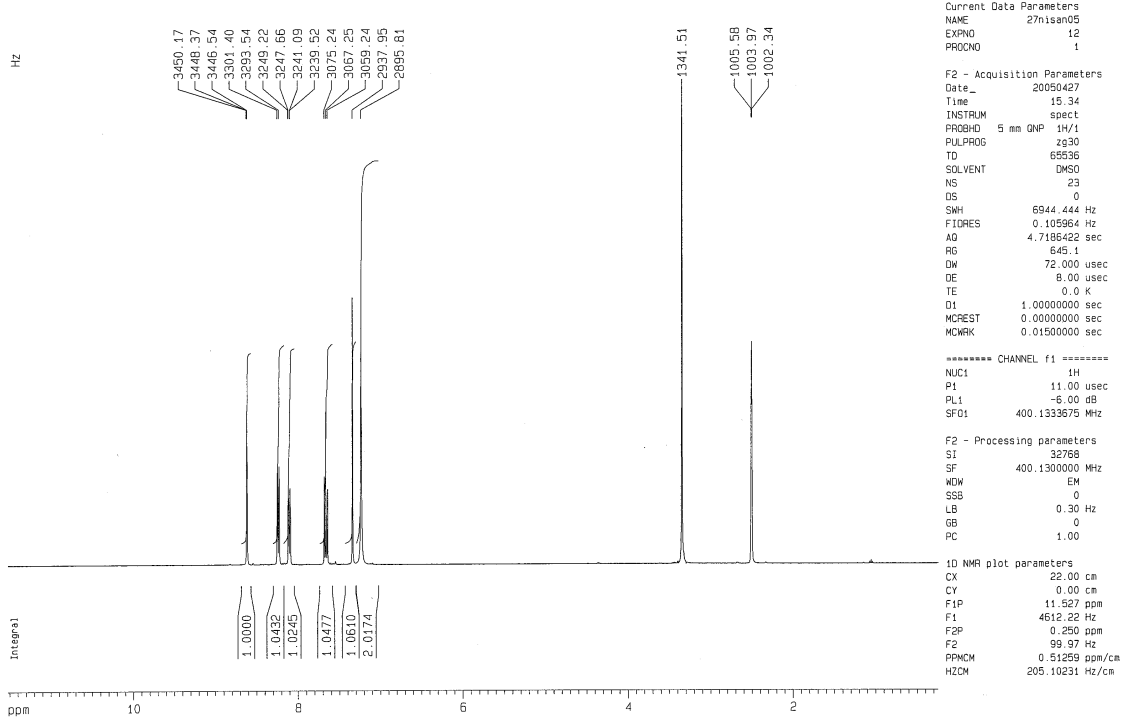


Şekil 6.18 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), ¹H NMR spektrumu

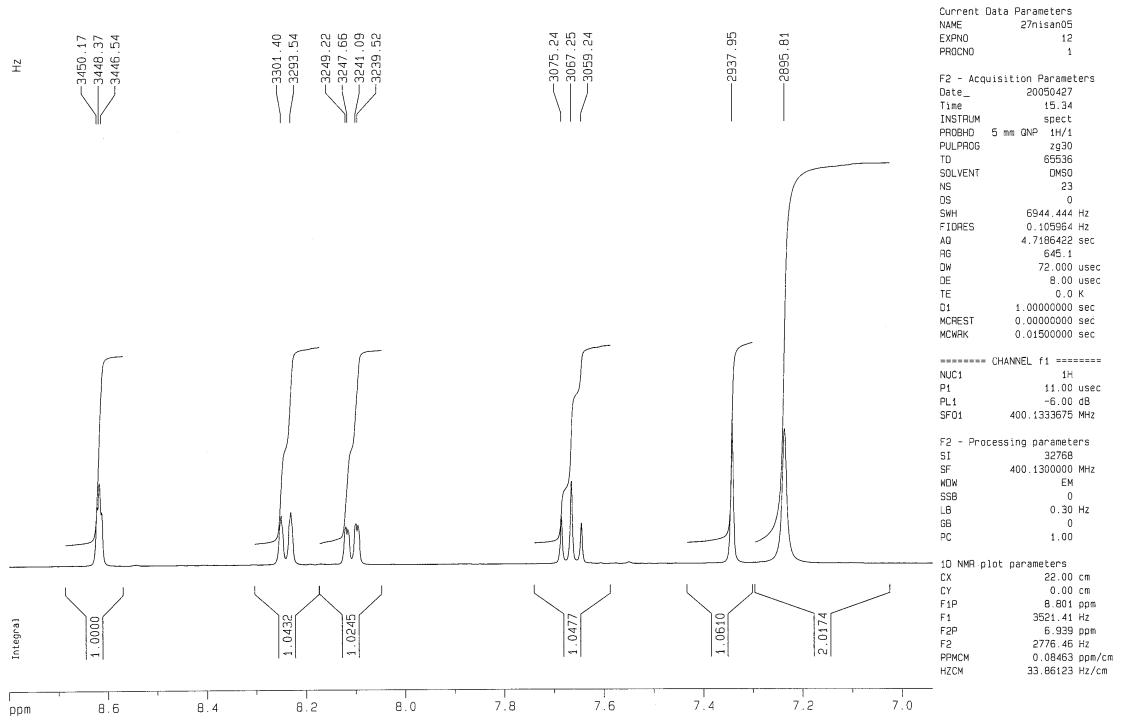


Şekil 6.19 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), IR ve kütle spektrumu

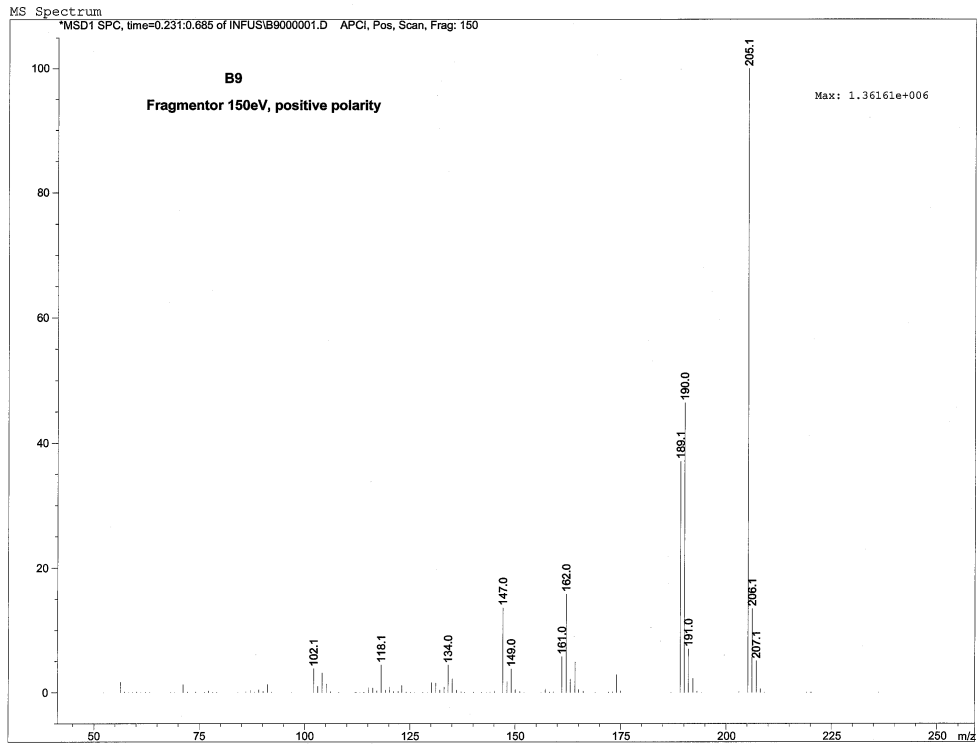
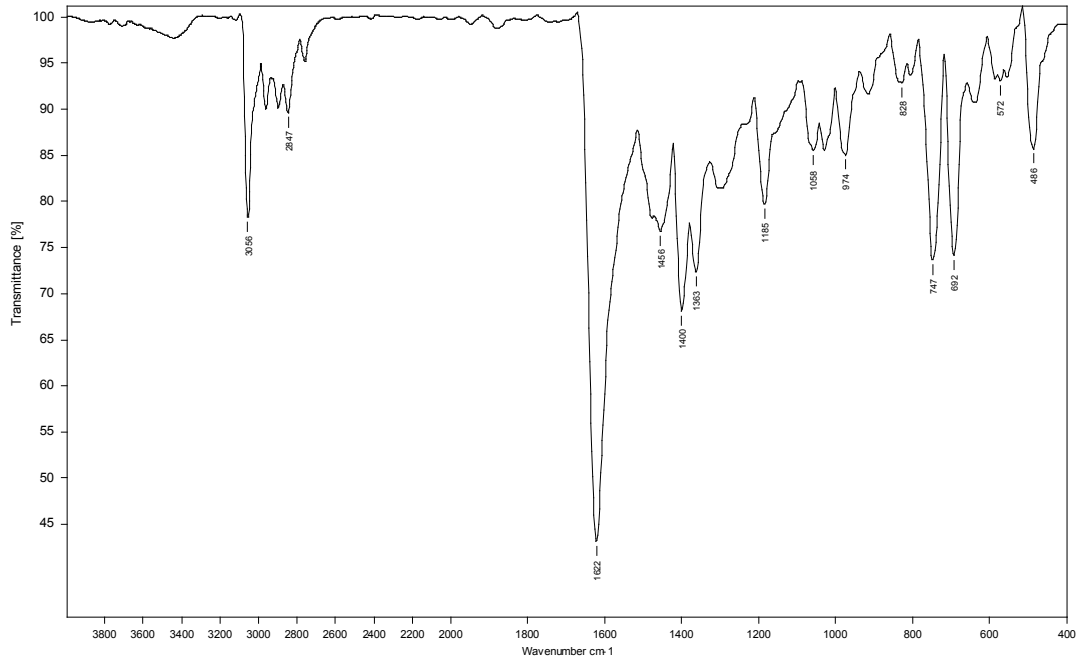
B8



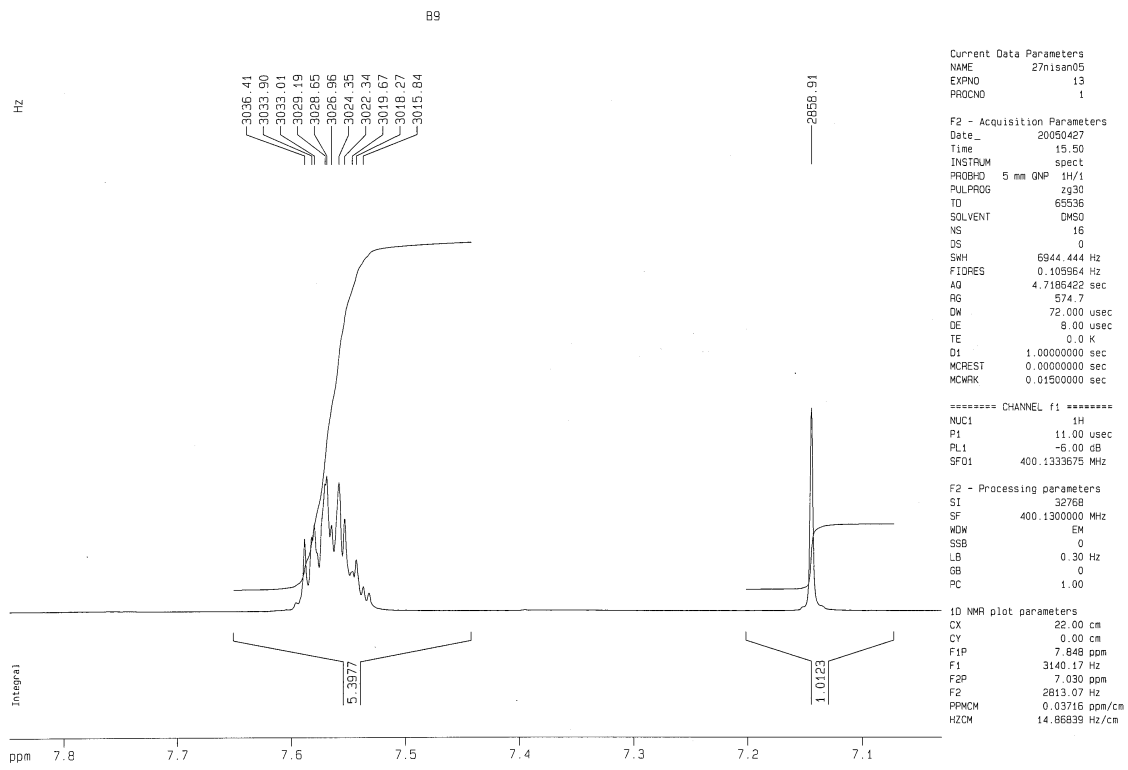
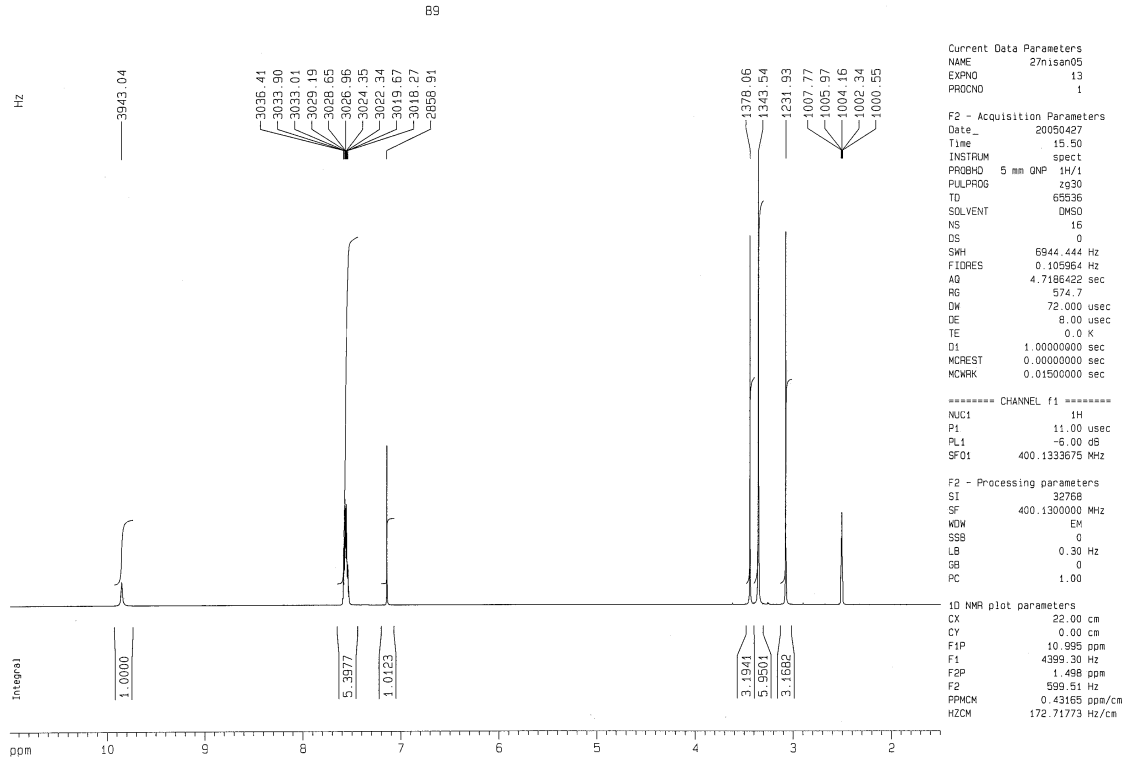
B8



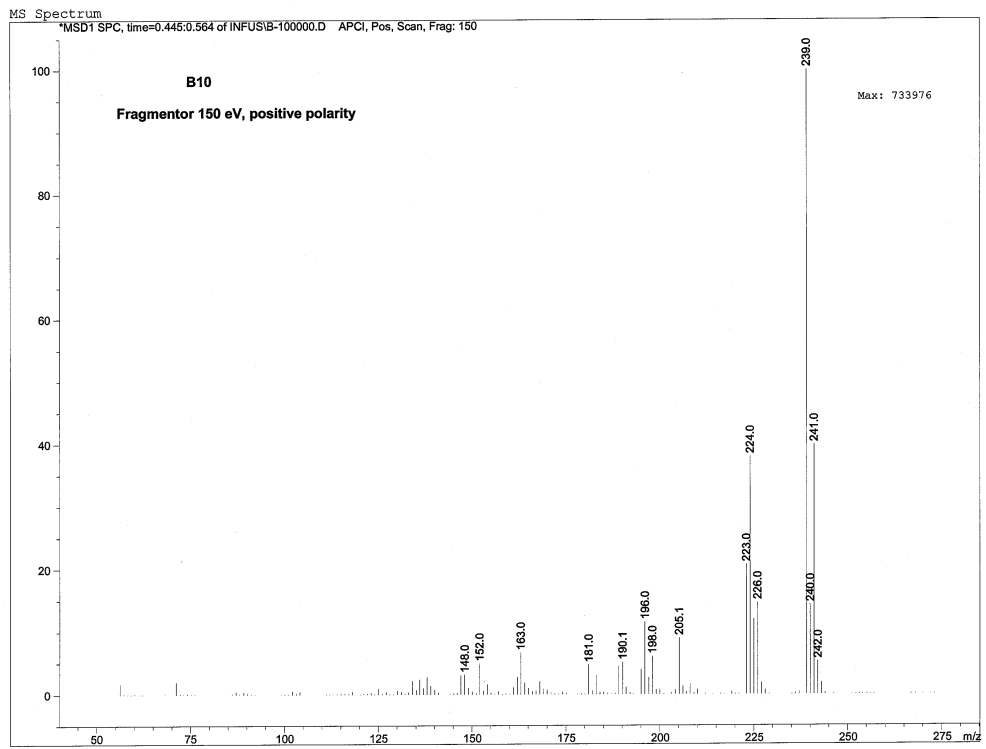
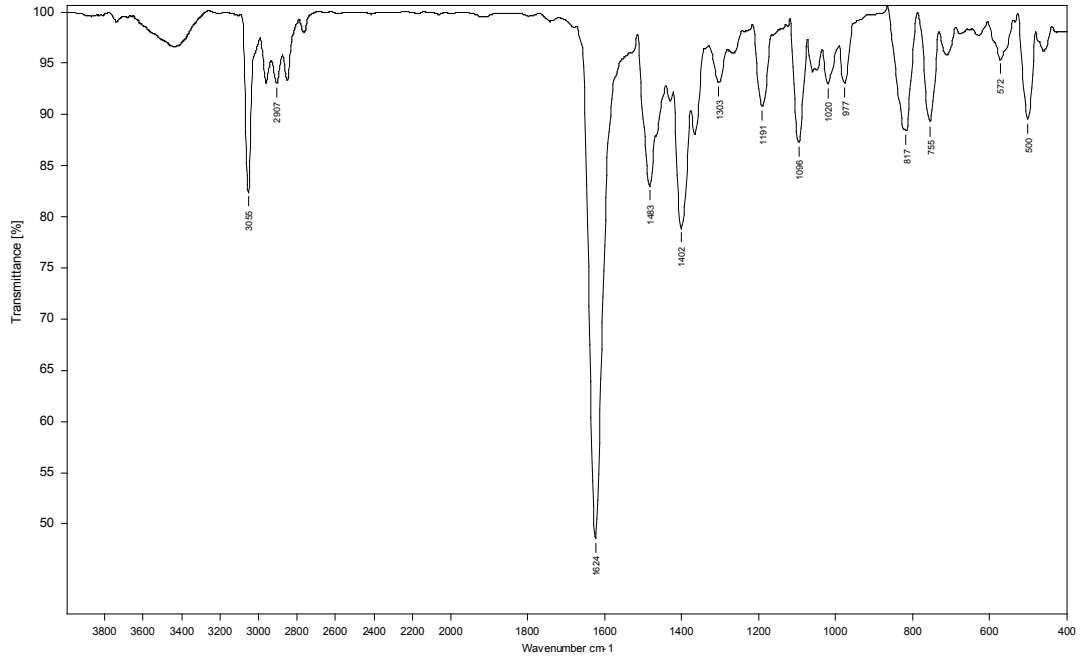
Şekil 6.20 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), ¹H NMR spektrumu



Şekil 6.21 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), IR ve kütle spektrumu

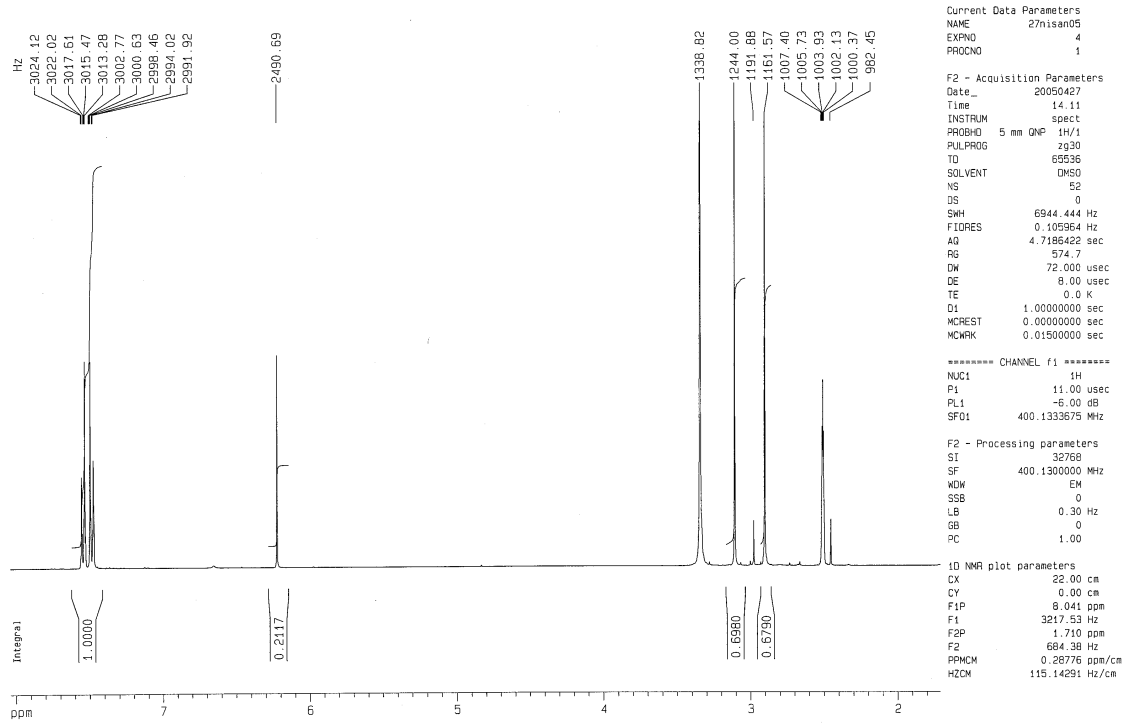


Şekil 6.22 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolinin (B9), ¹H NMR spektrumu

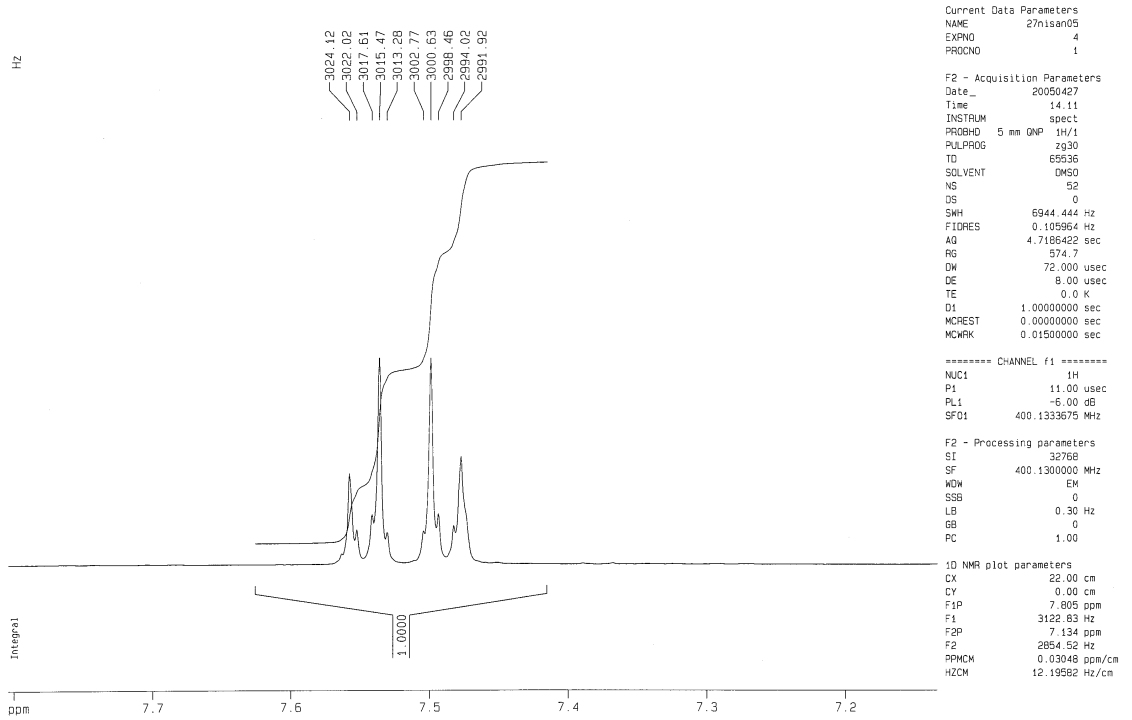


Şekil 6.23 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), IR ve kütle spektrumu

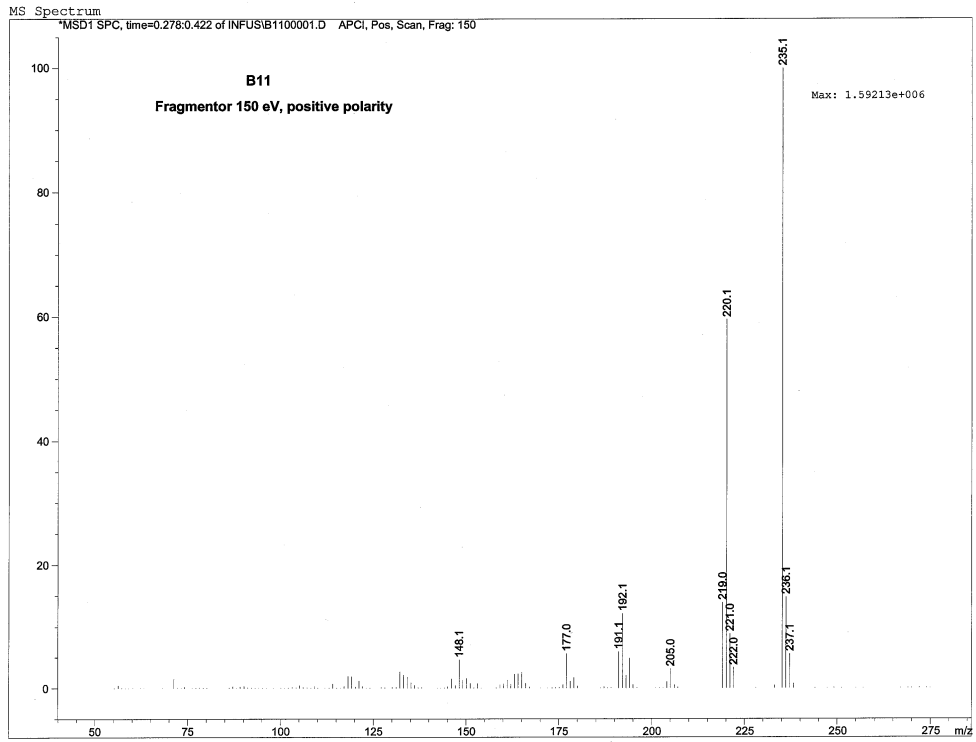
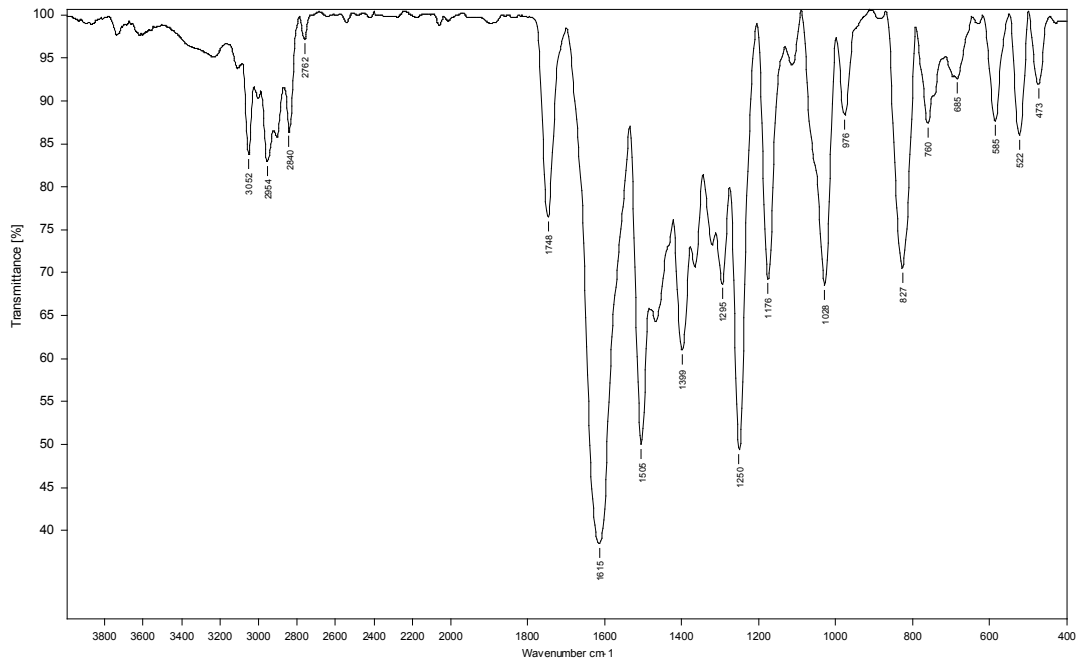
B10



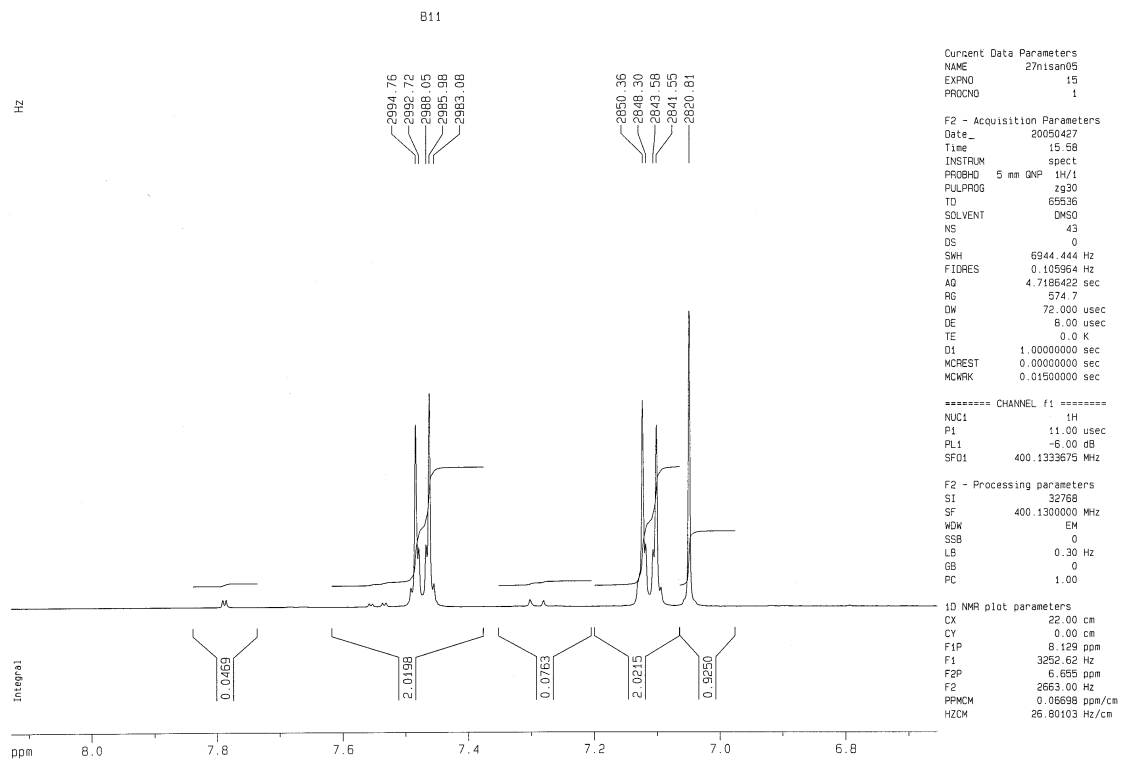
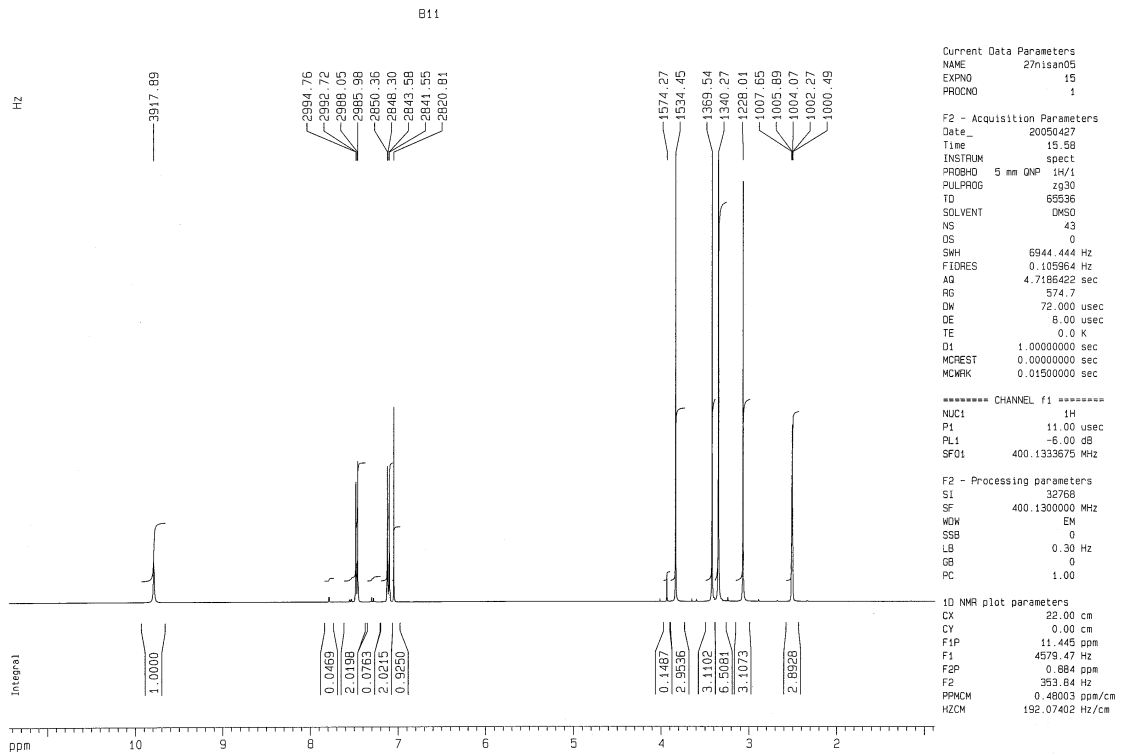
B10



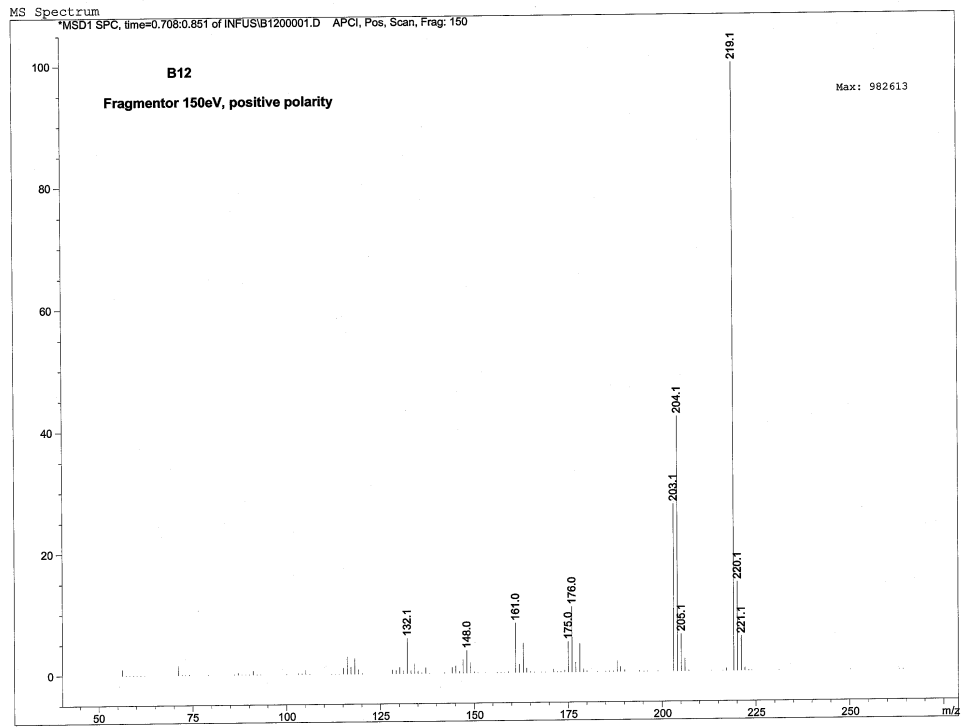
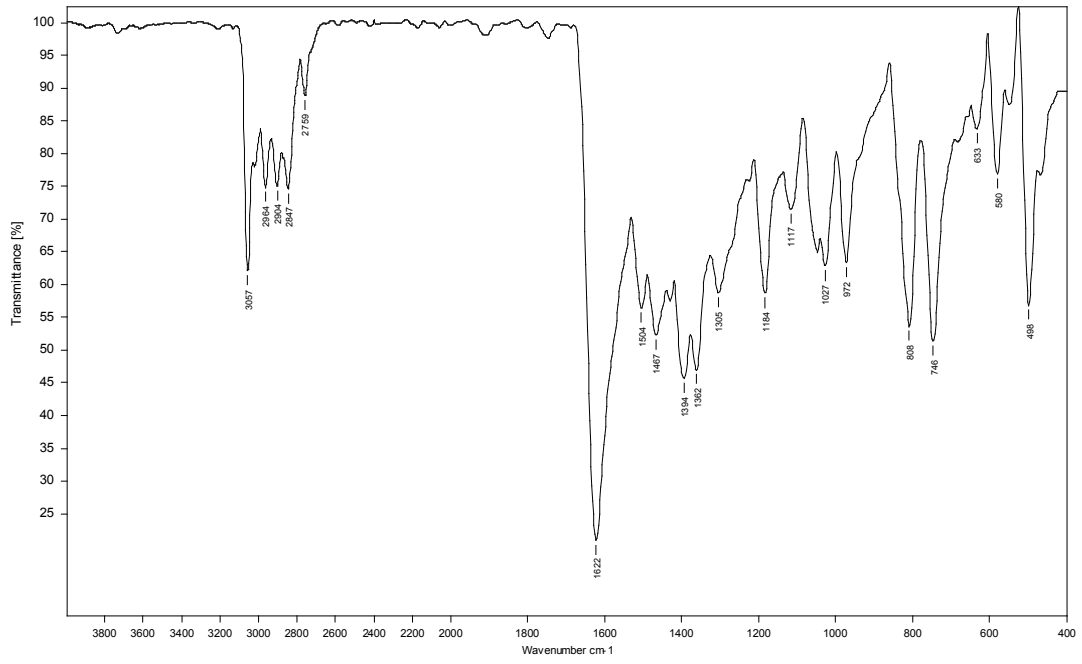
Şekil 6.24 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), ¹H NMR spektrumu



Şekil 6.25 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), IR ve kütle spektrumu

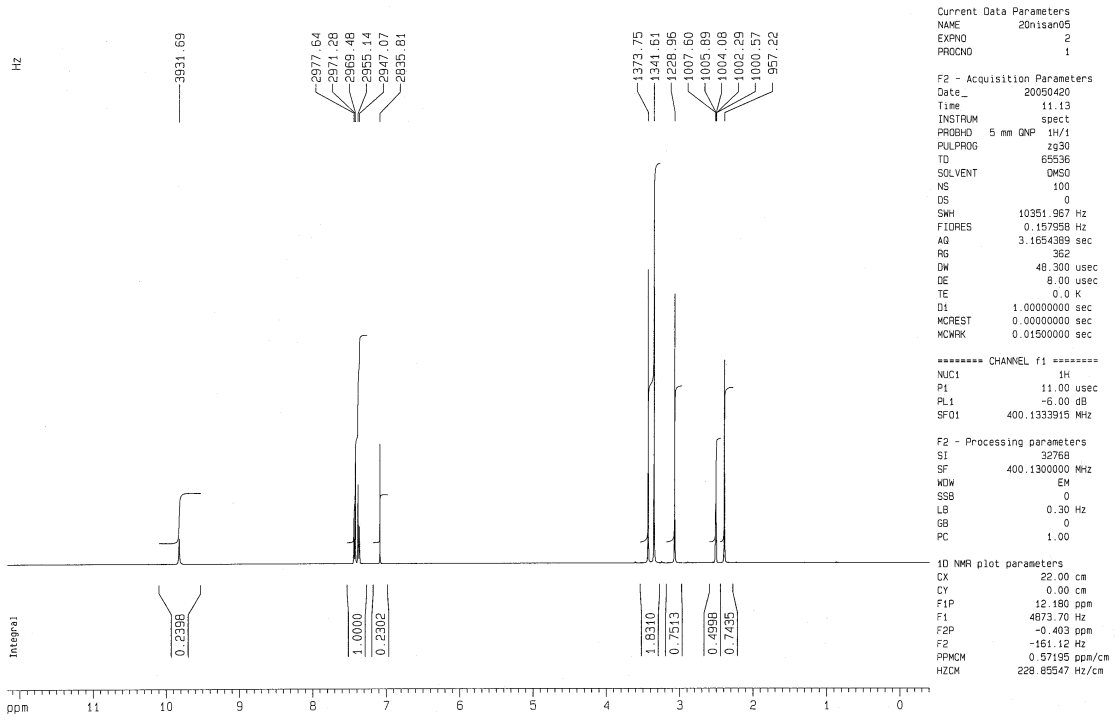


Şekil 6.26 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), ¹H NMR spektrumu

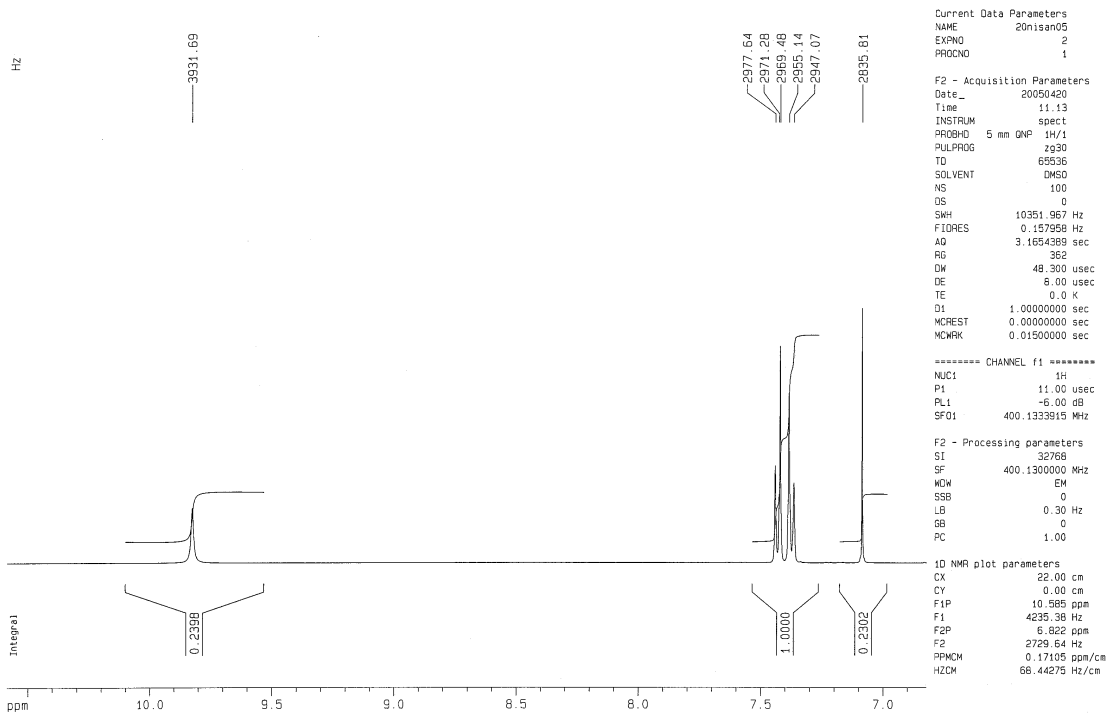


Şekil 6.27 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), IR ve kütle spektrumu

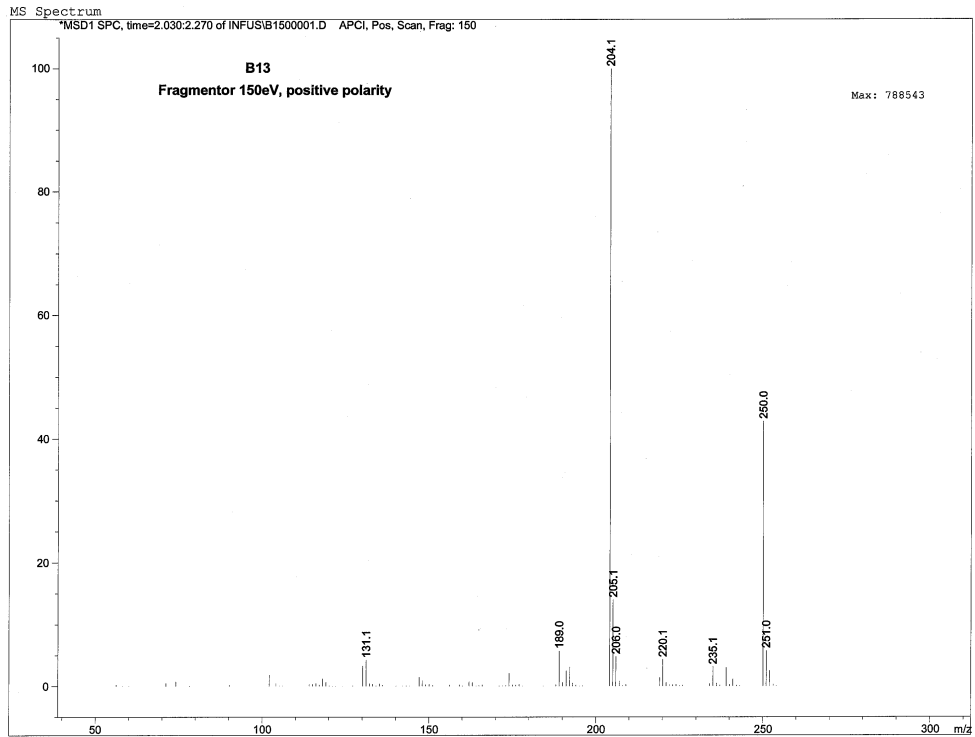
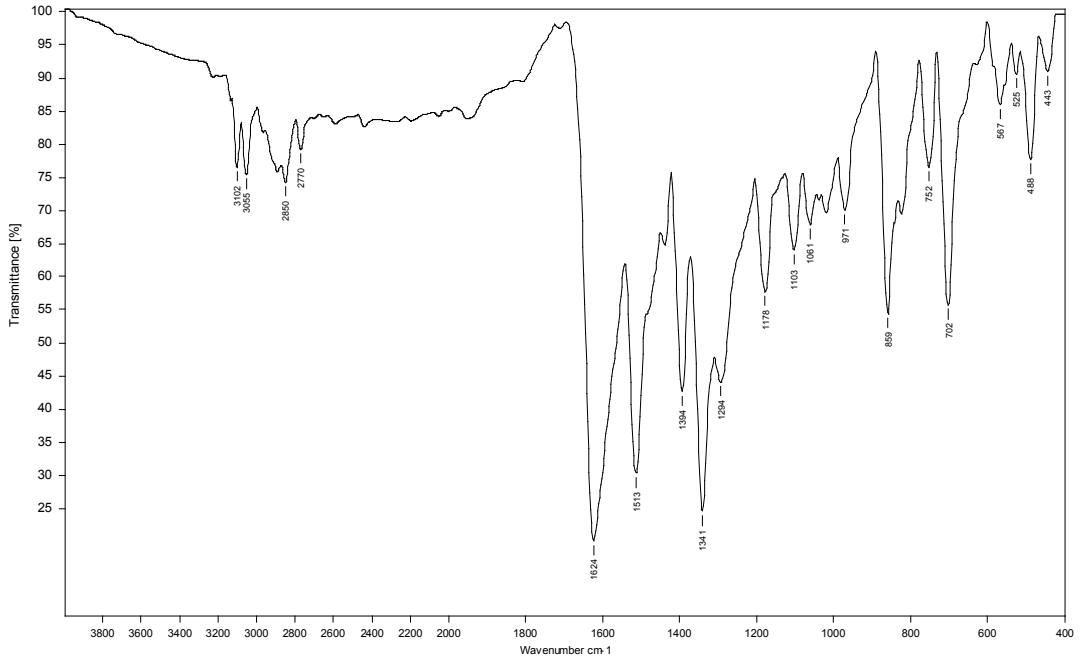
B12



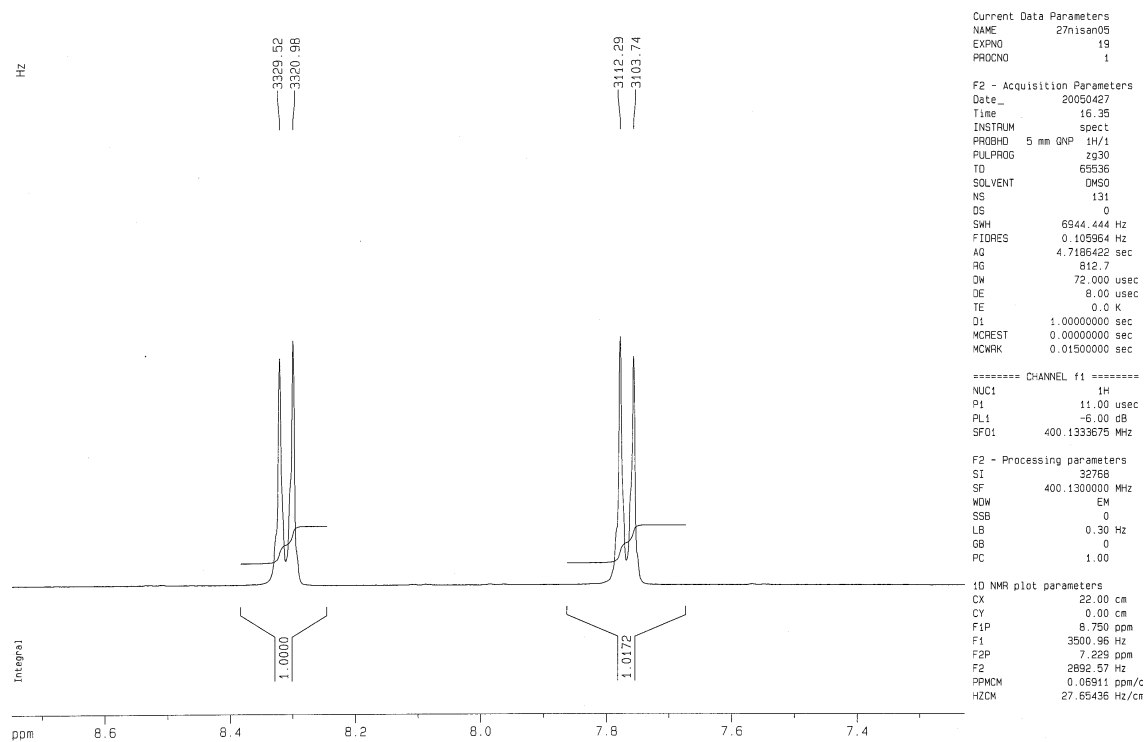
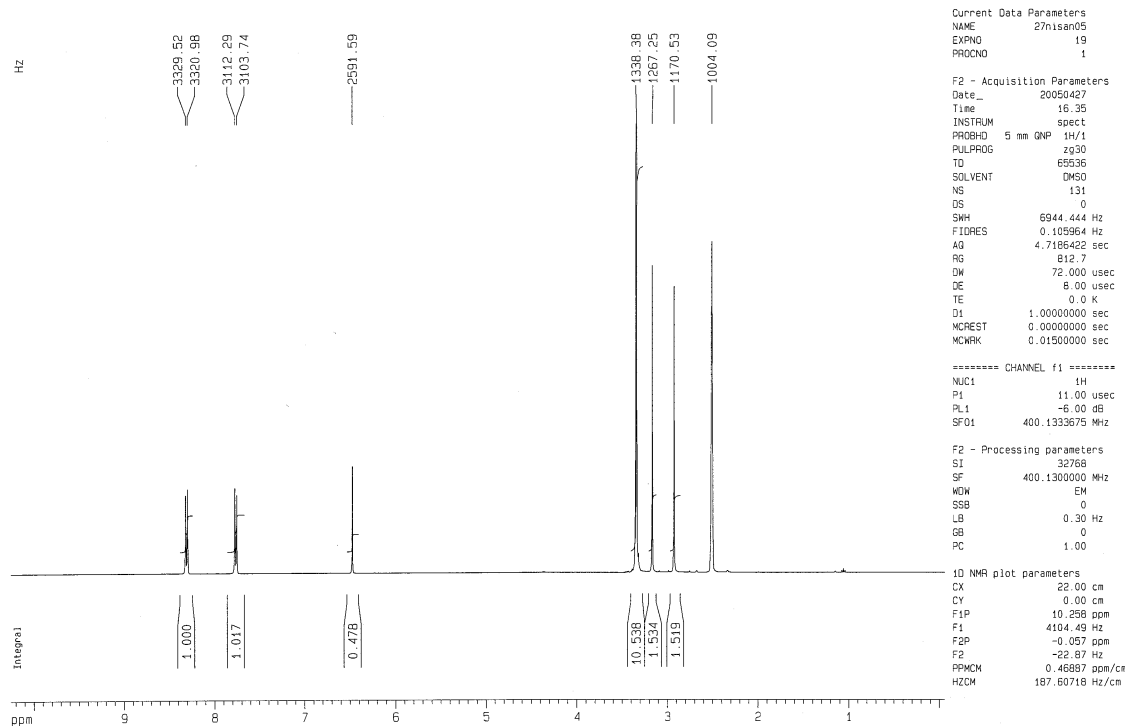
B12



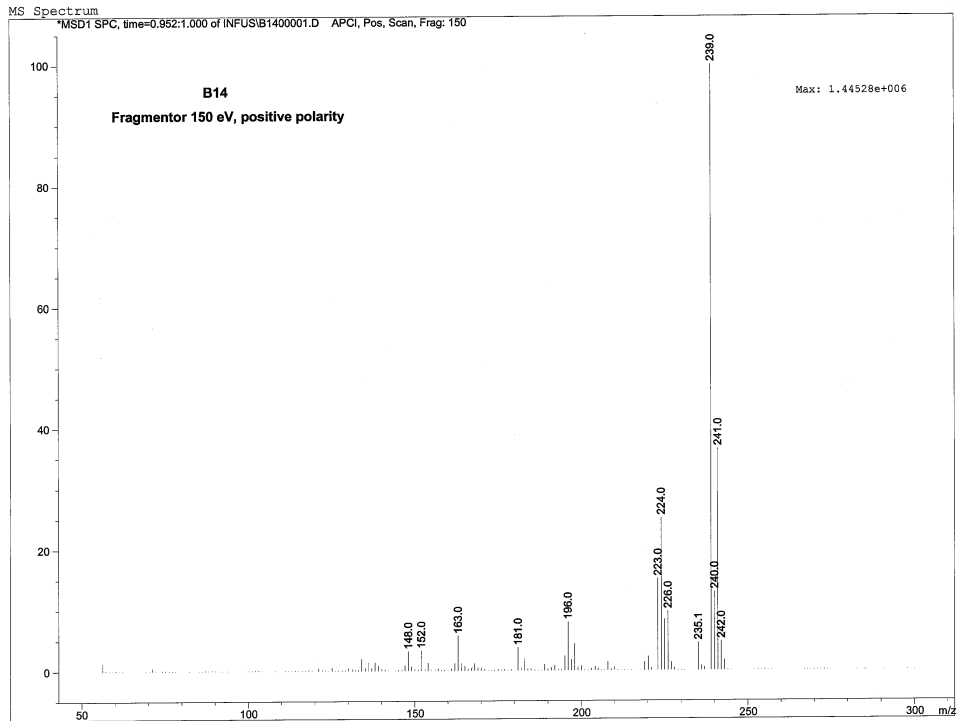
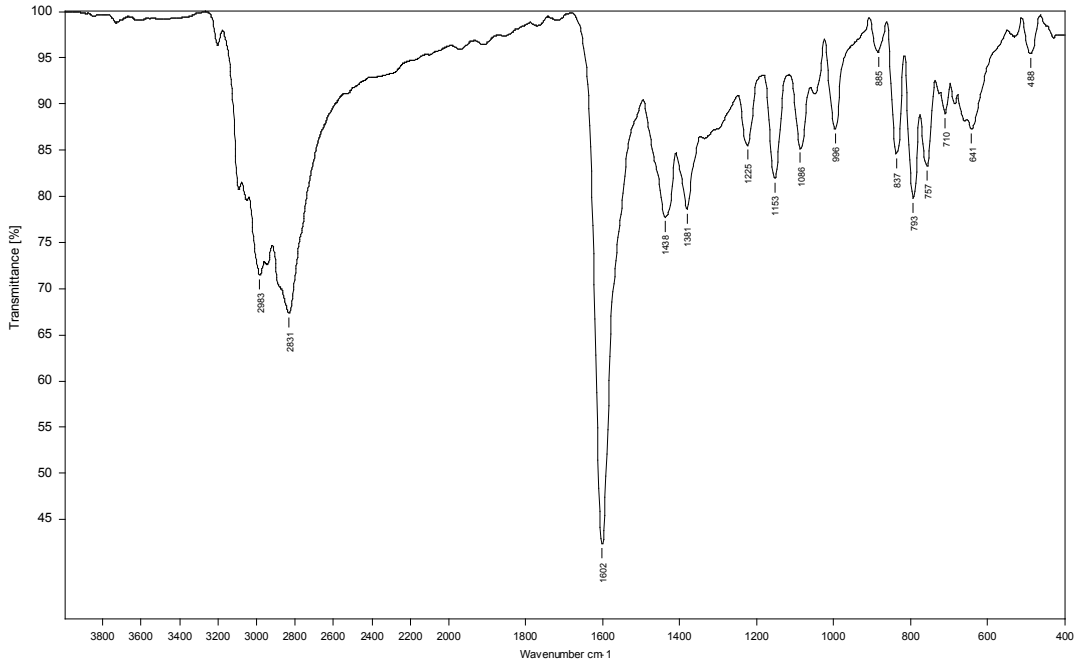
Şekil 6.28 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), ¹H NMR spektrumu



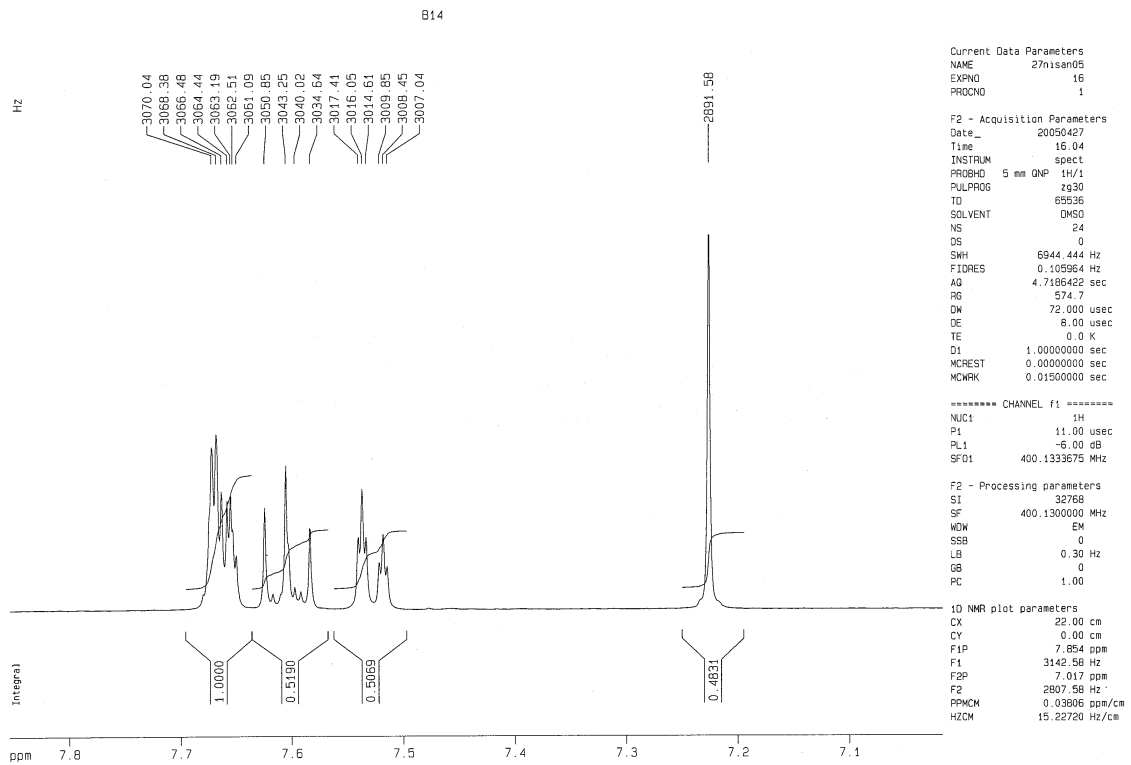
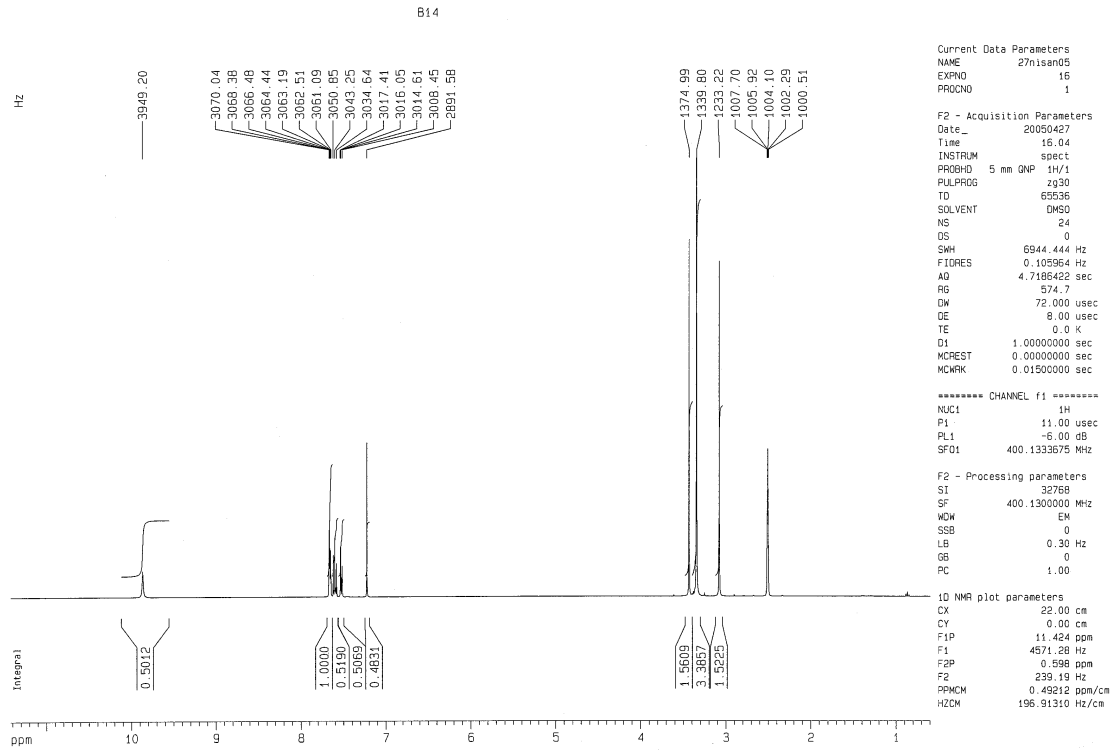
Şekil 6.29 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), IR ve kütle spektrumu



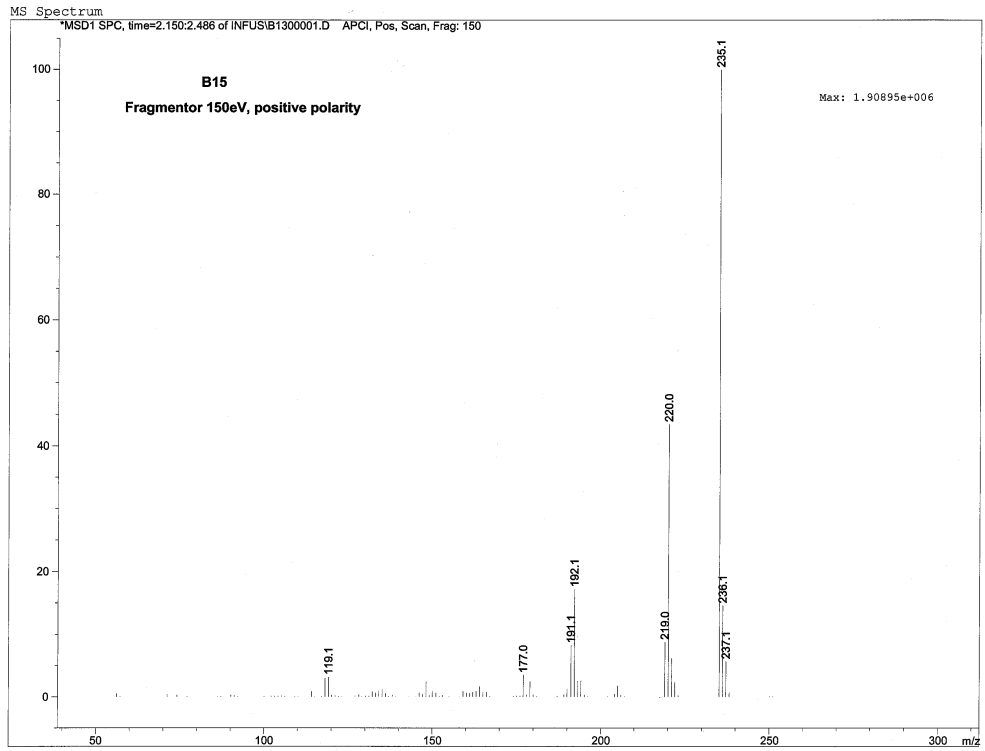
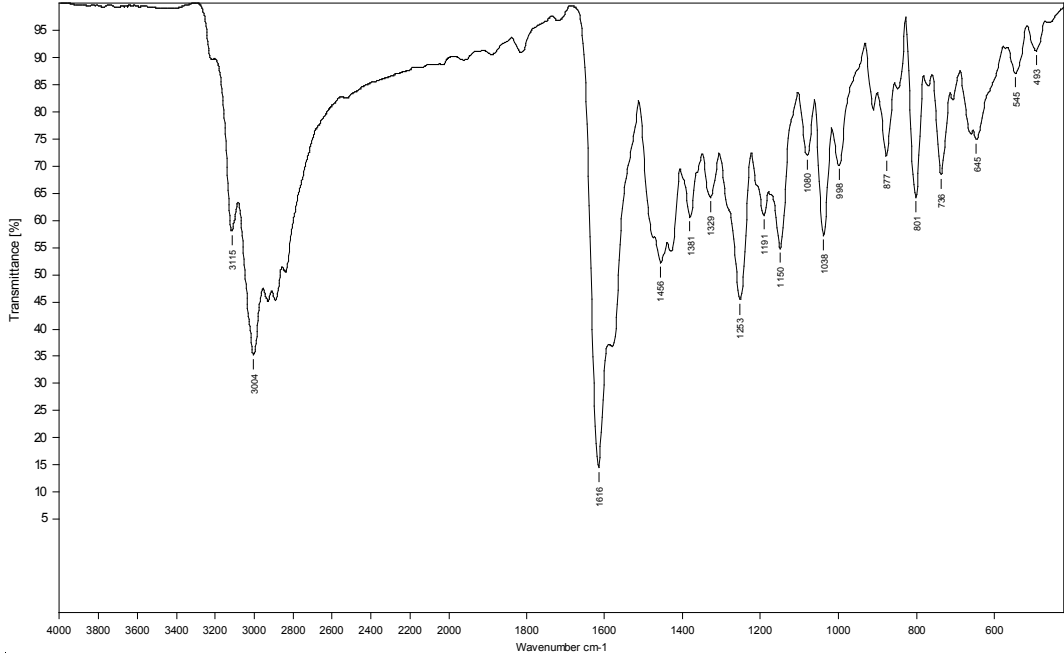
Şekil 6.30 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), ^1H NMR spektrumu



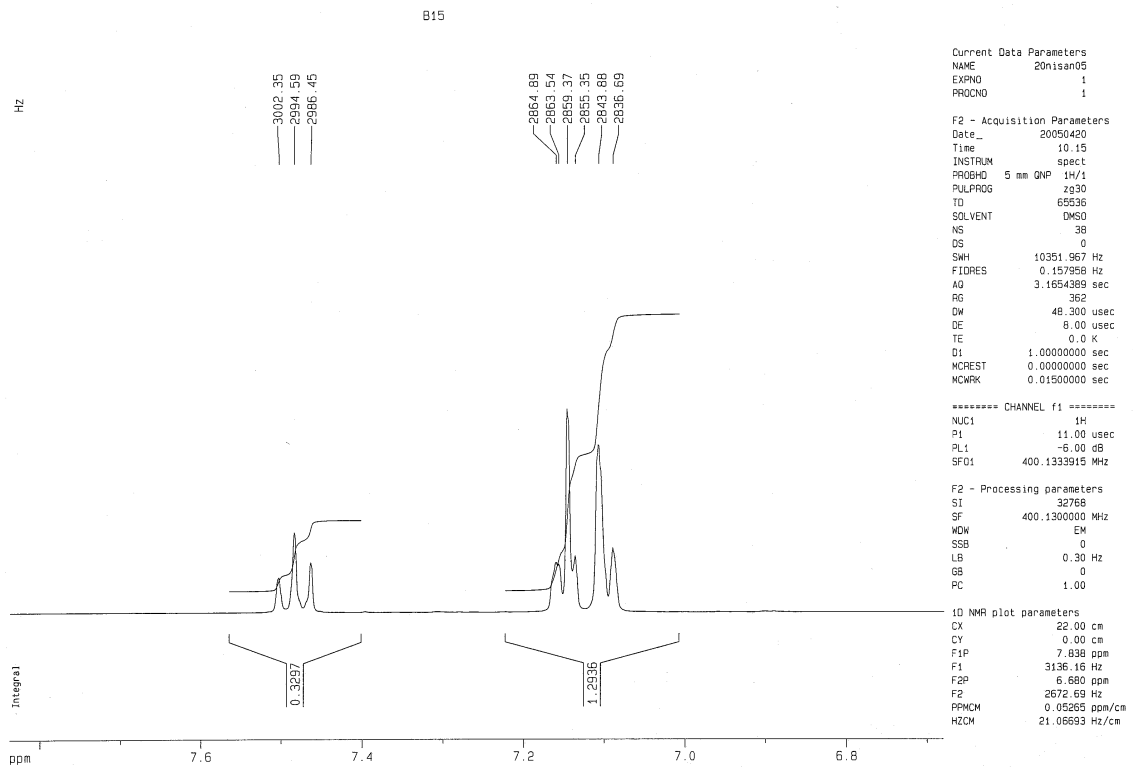
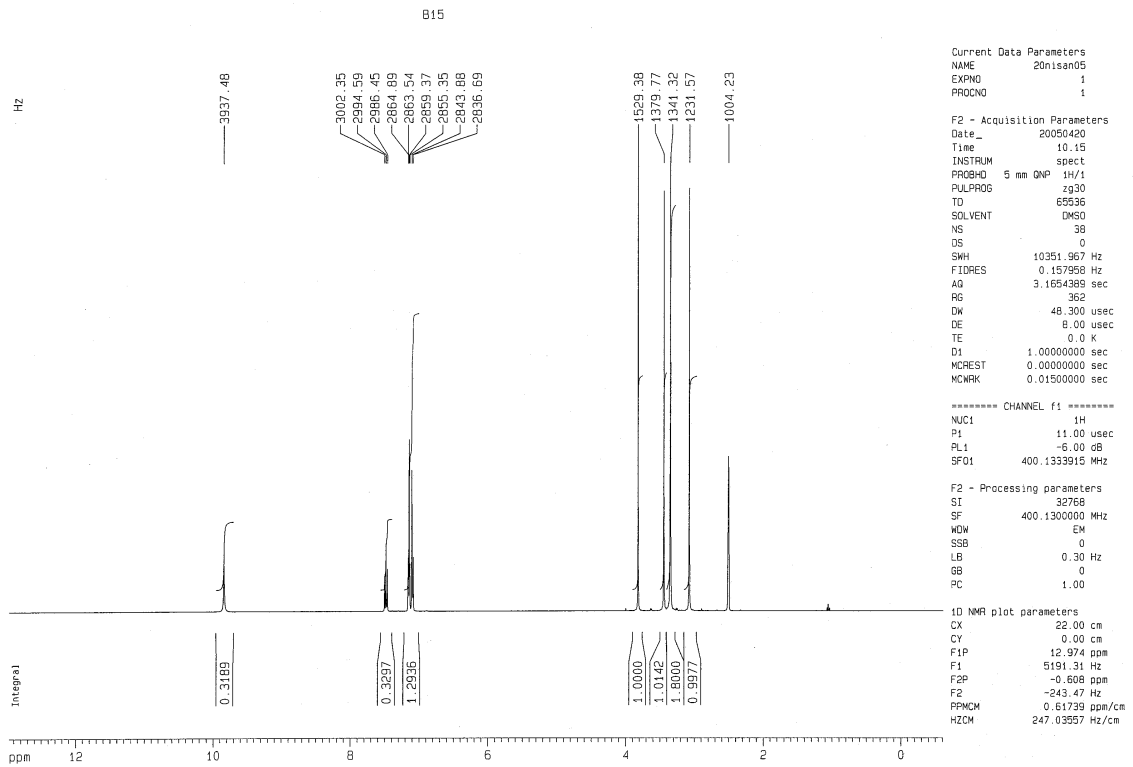
Şekil 6.31 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), IR ve kütle spektrumu



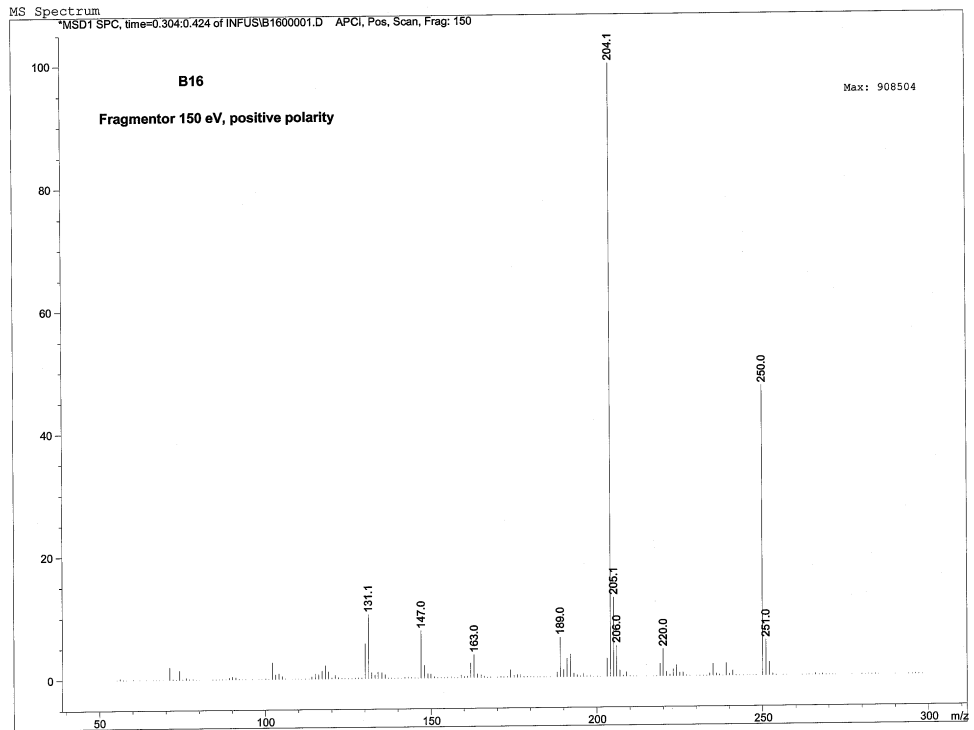
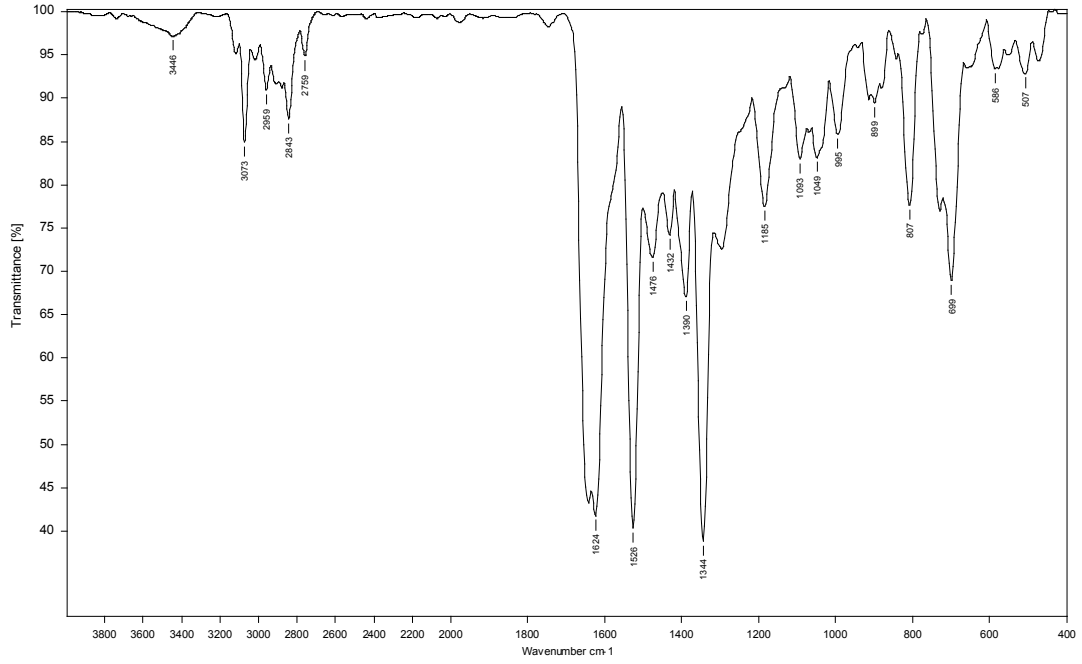
Şekil 6.32 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), ^1H NMR spektrumu



Şekil 6.33 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), IR ve kütle spektrumu

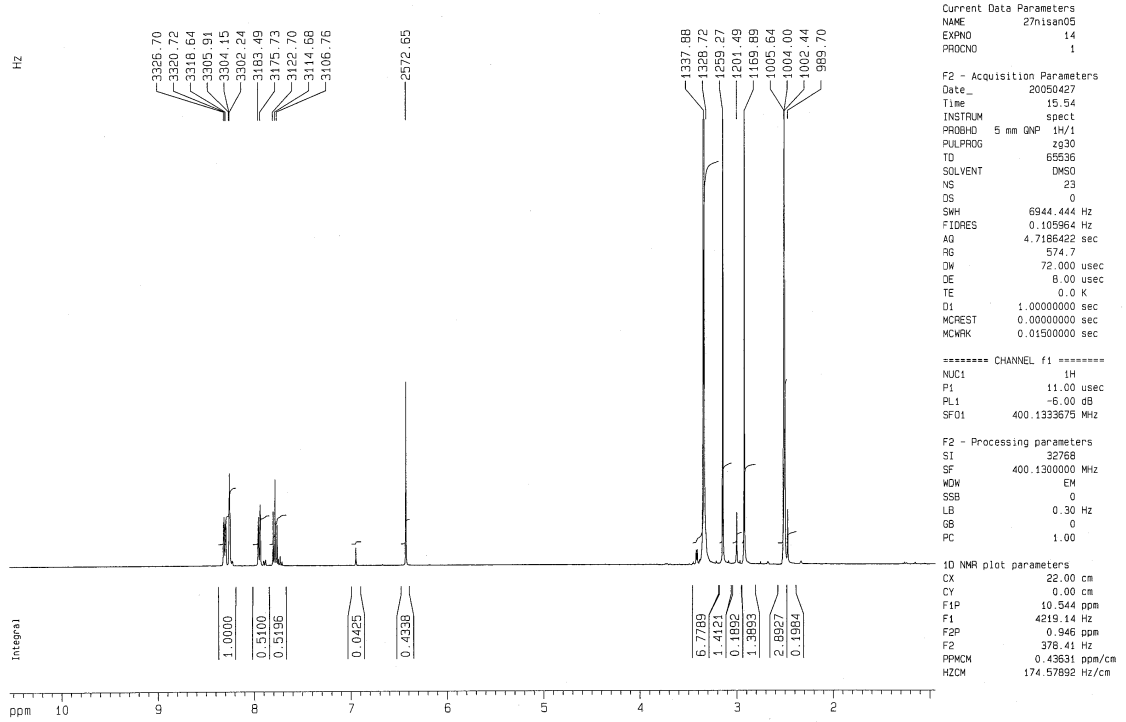


Şekil 6.34 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), ¹H NMR spektrumu

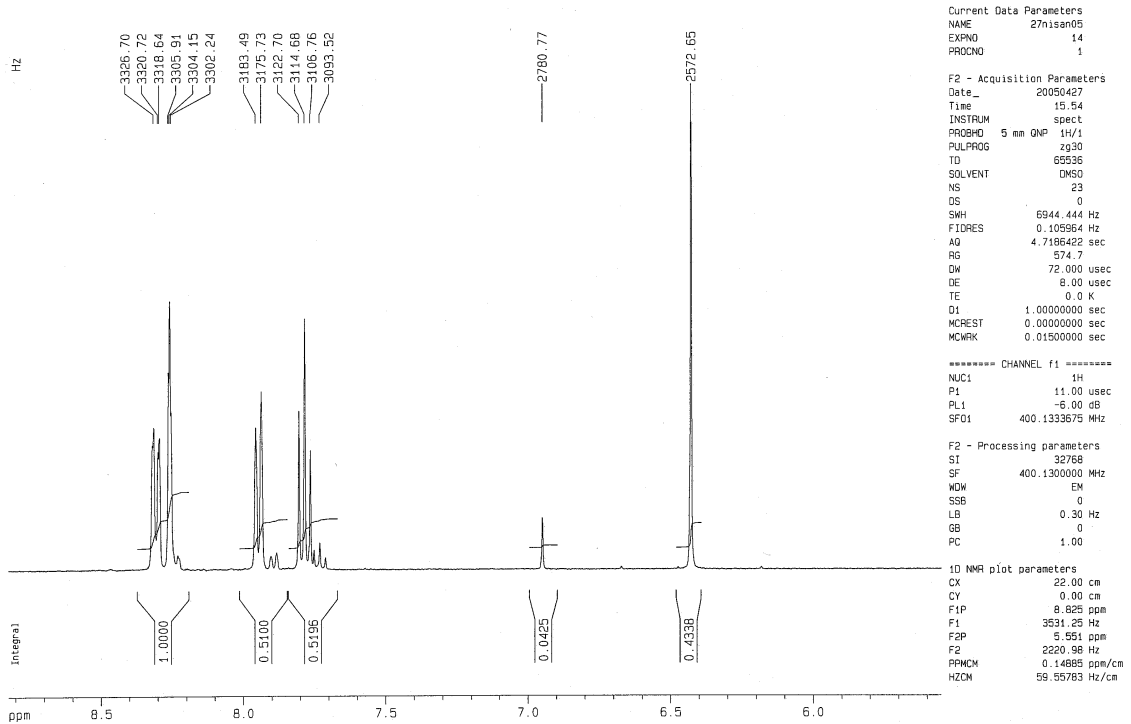


Şekil 6.35 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), IR ve kütle spektrumu

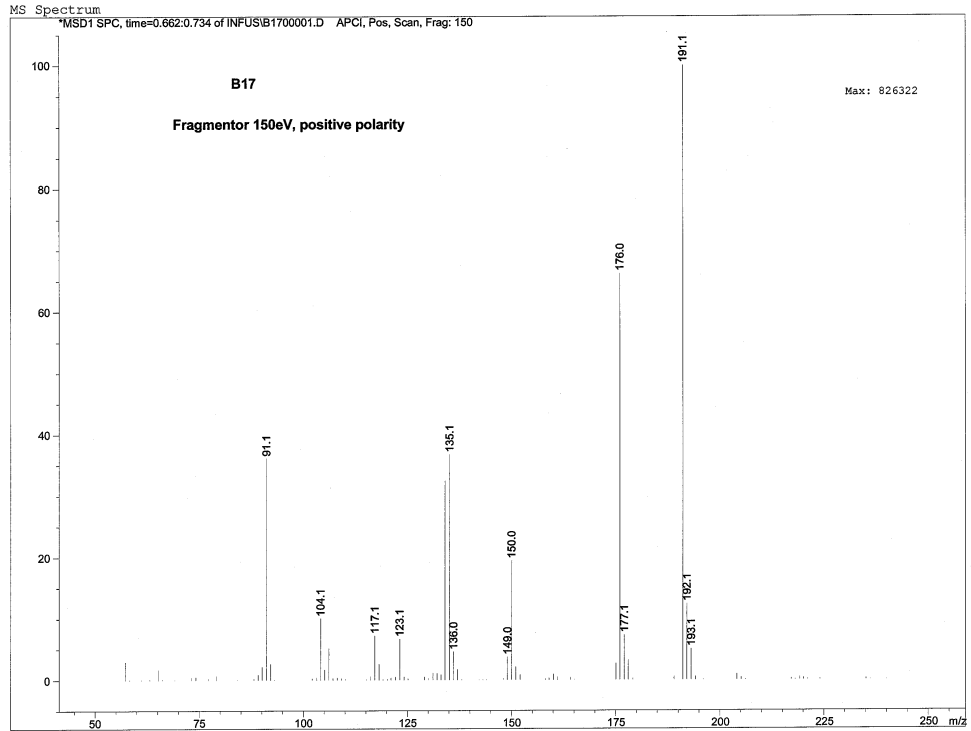
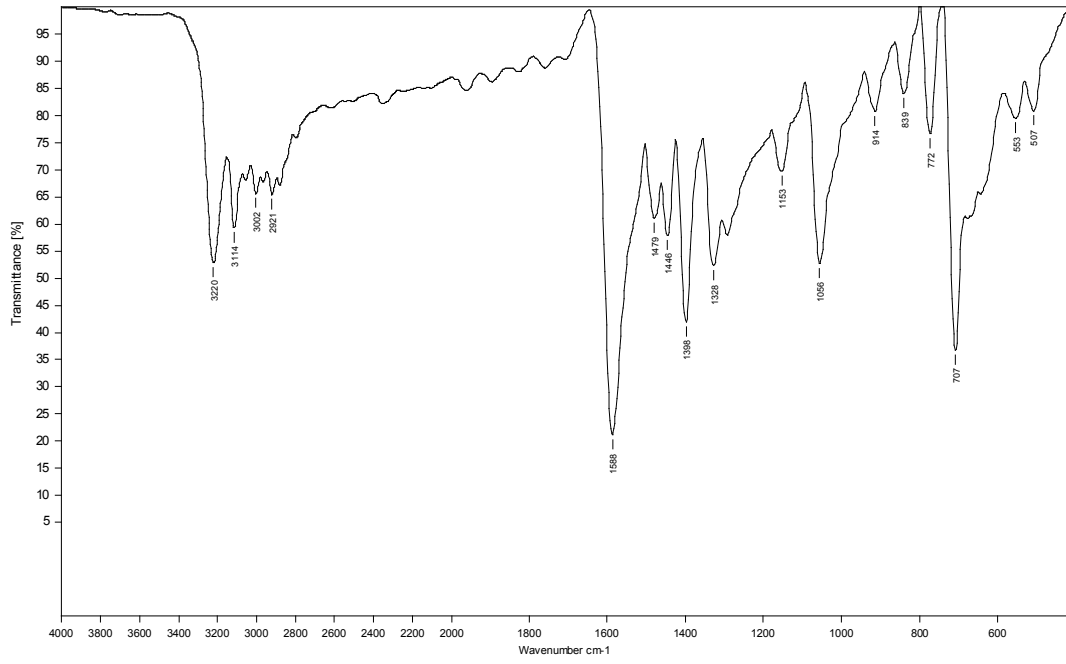
B16



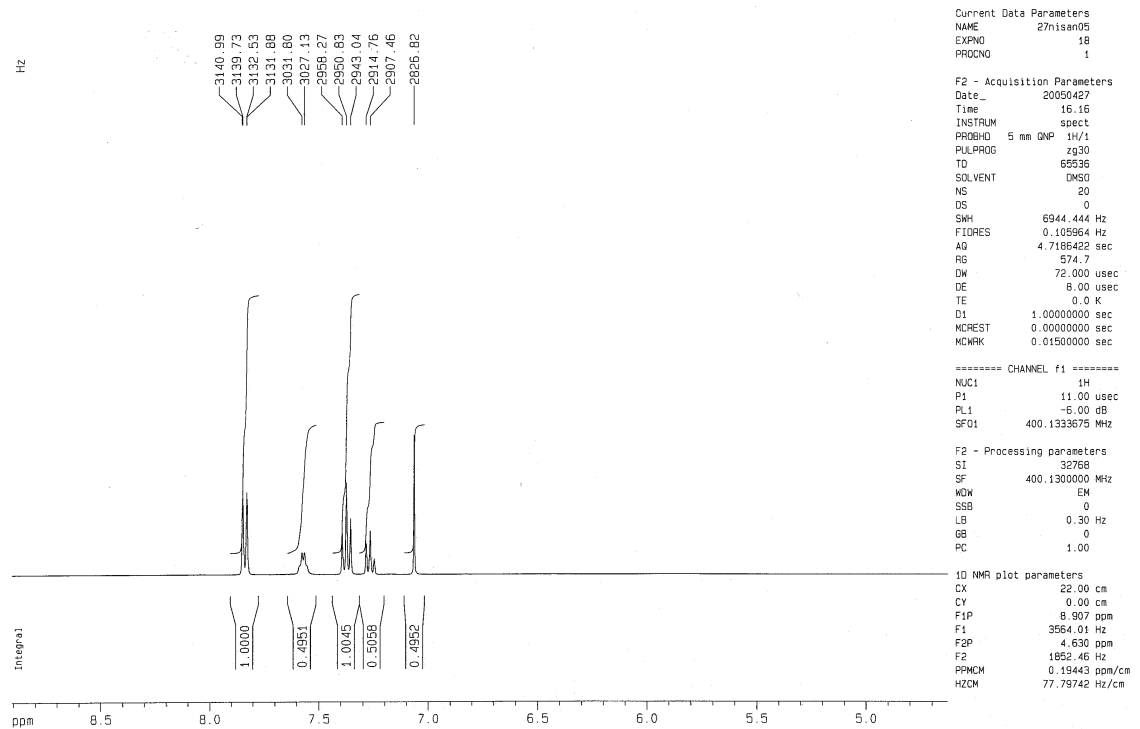
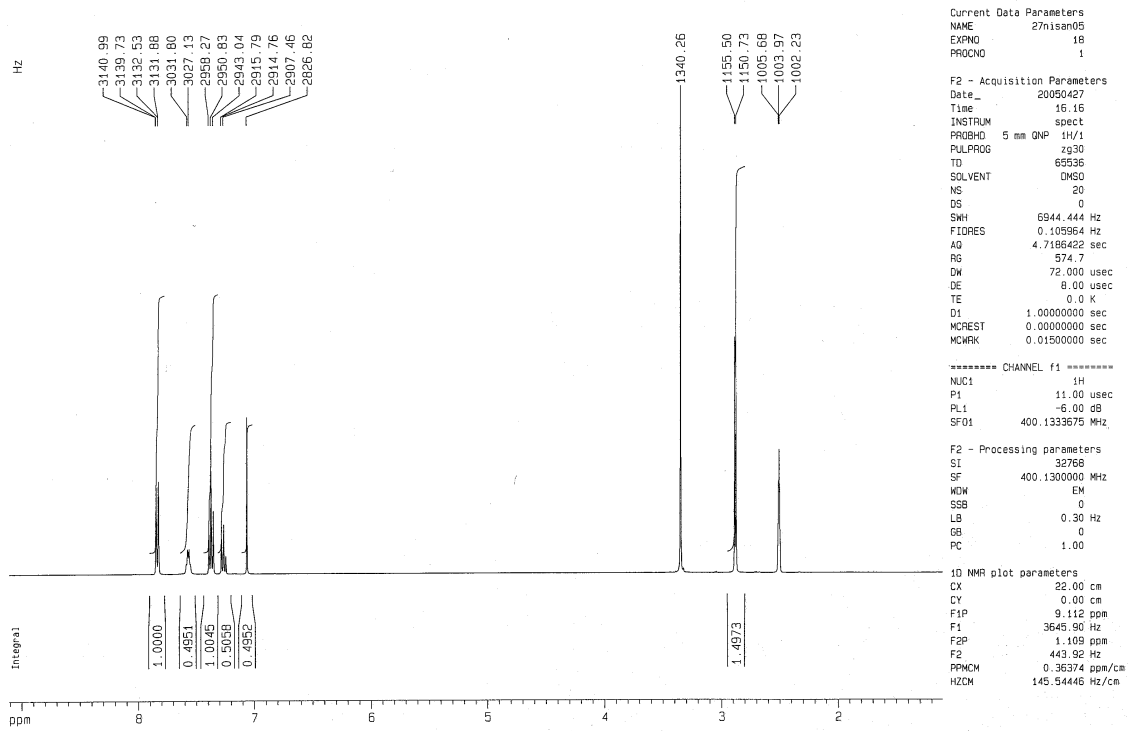
B16



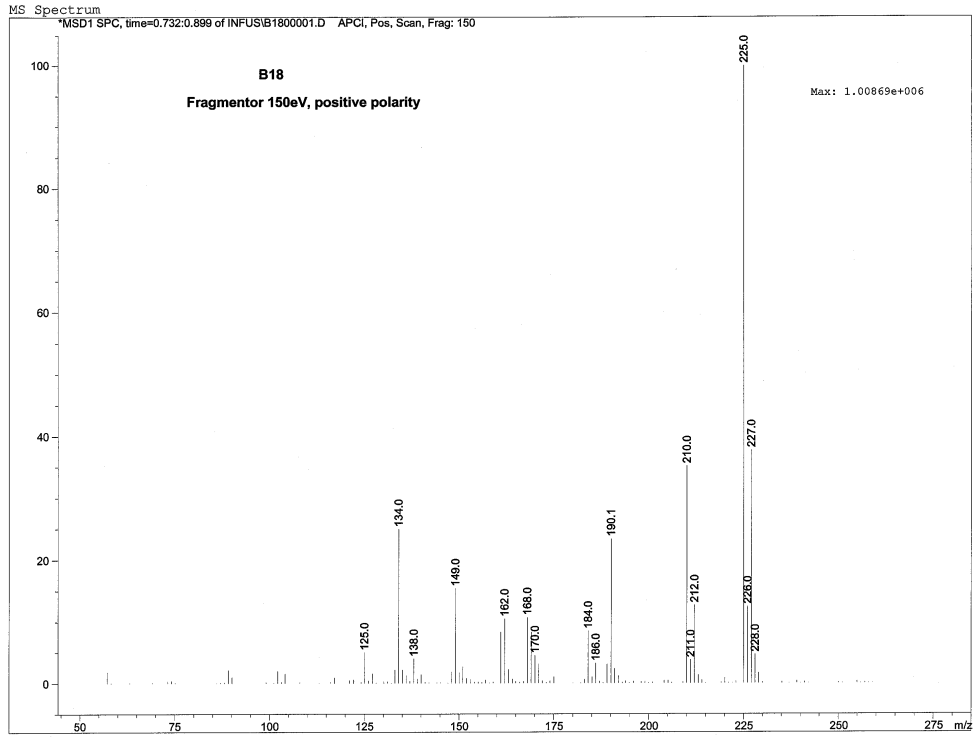
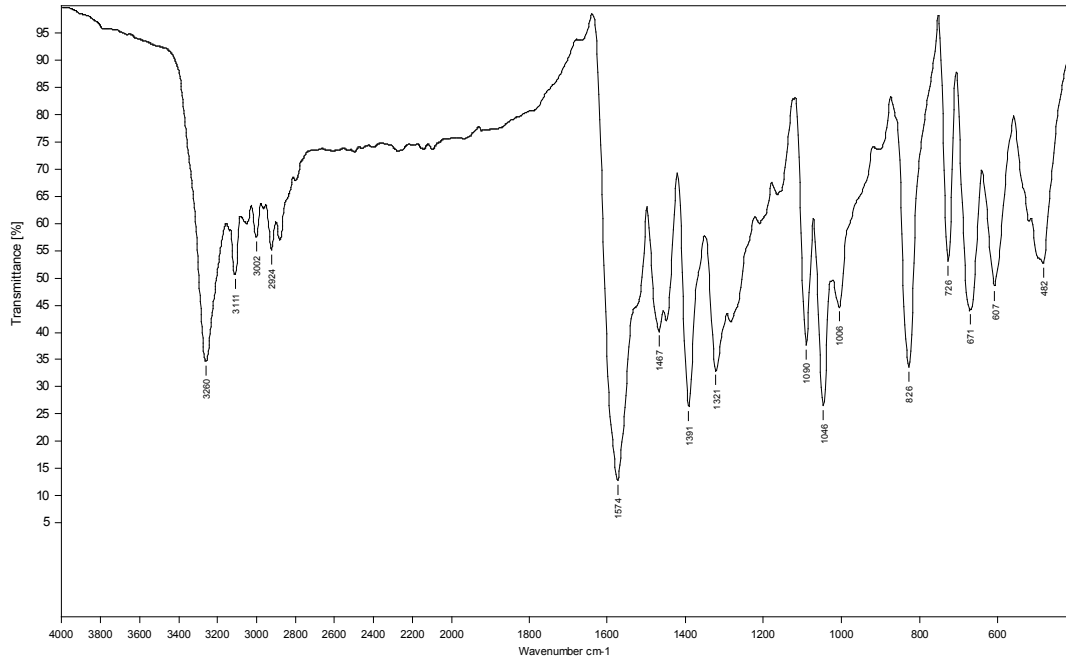
Şekil 6.36 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), ¹H NMR spektrumu



Şekil 6.37 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), IR ve kütle spektrumu

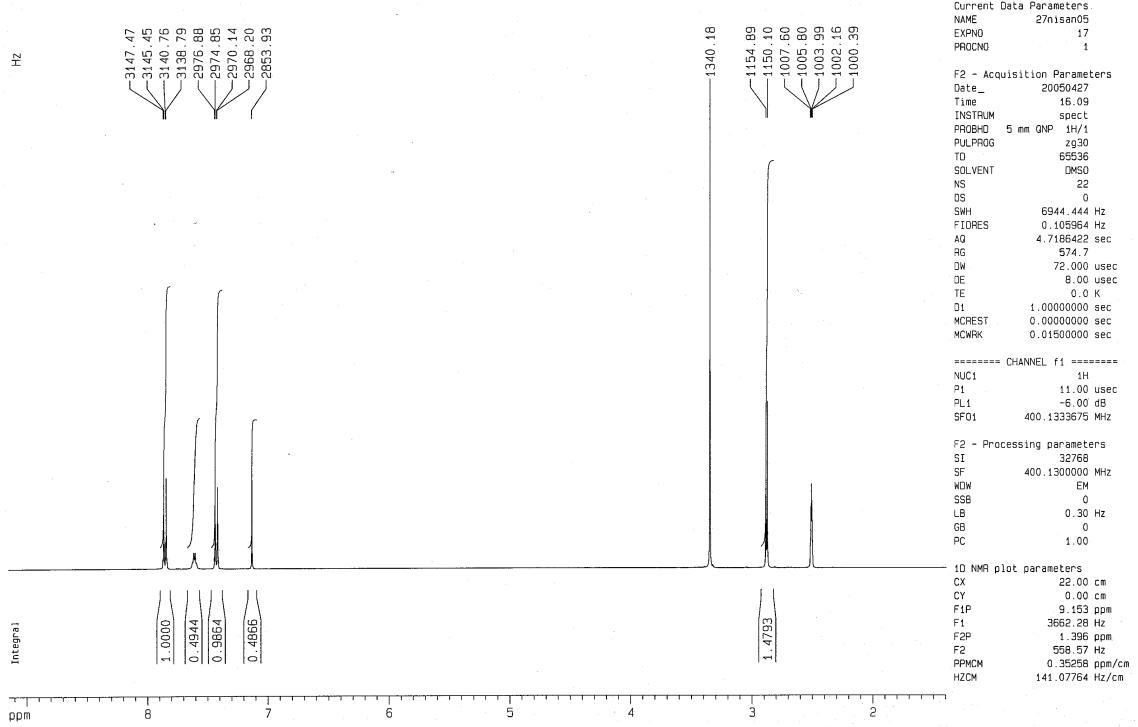


Şekil 6.38 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), ¹H NMR spektrumu

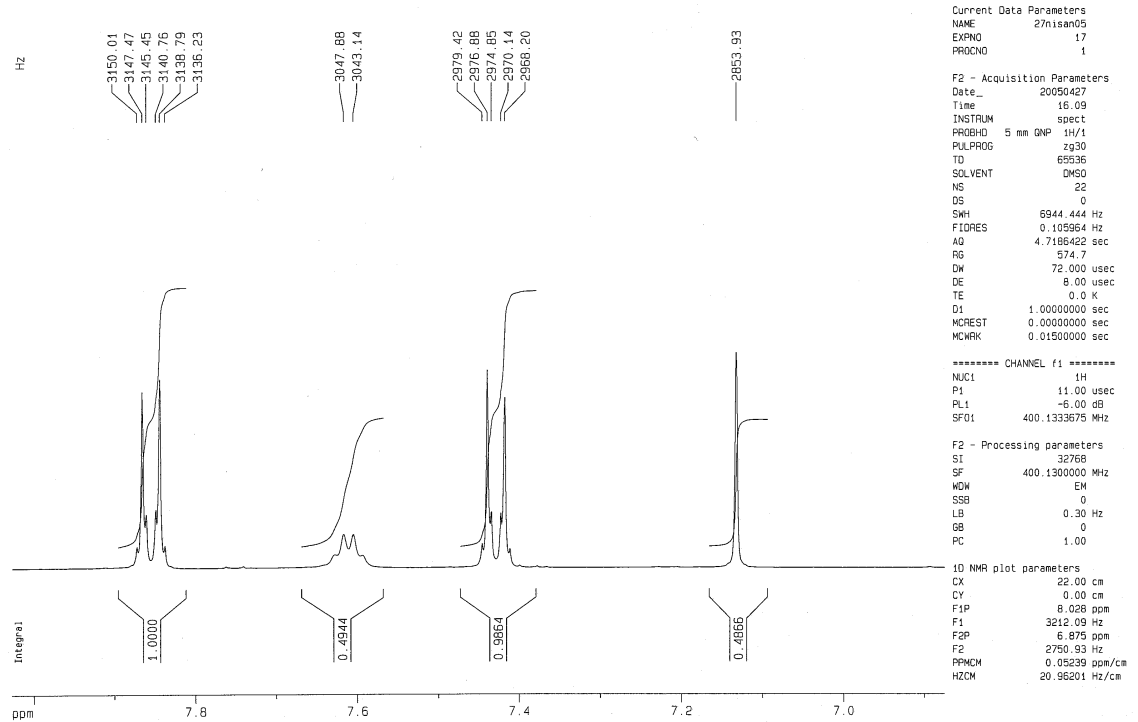


Şekil 6.39 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), IR ve kütle spektrumu

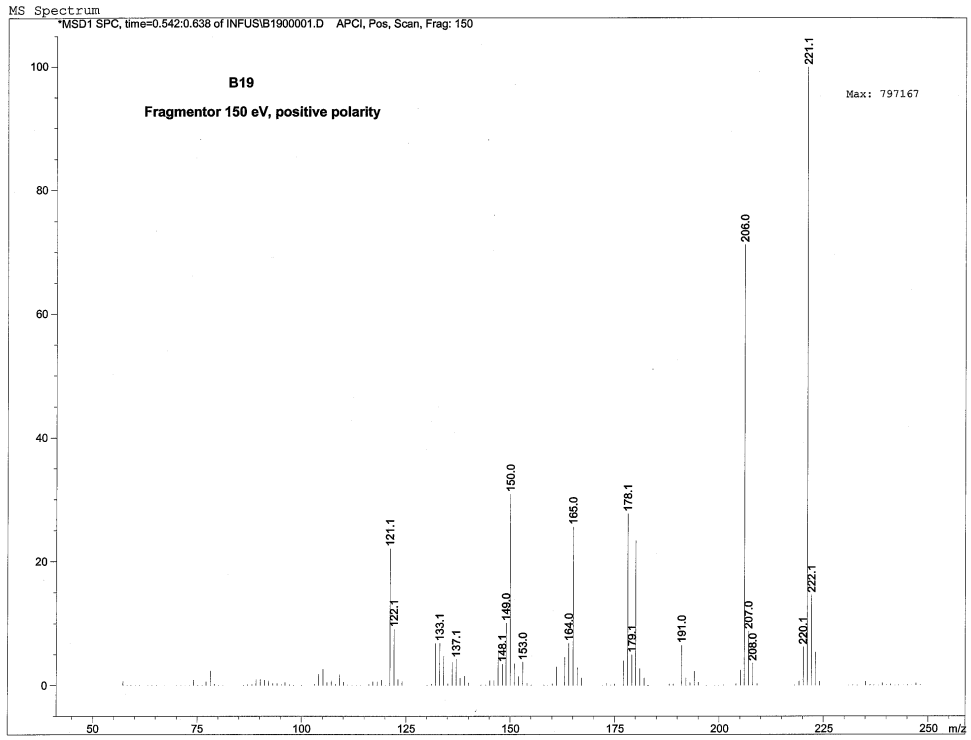
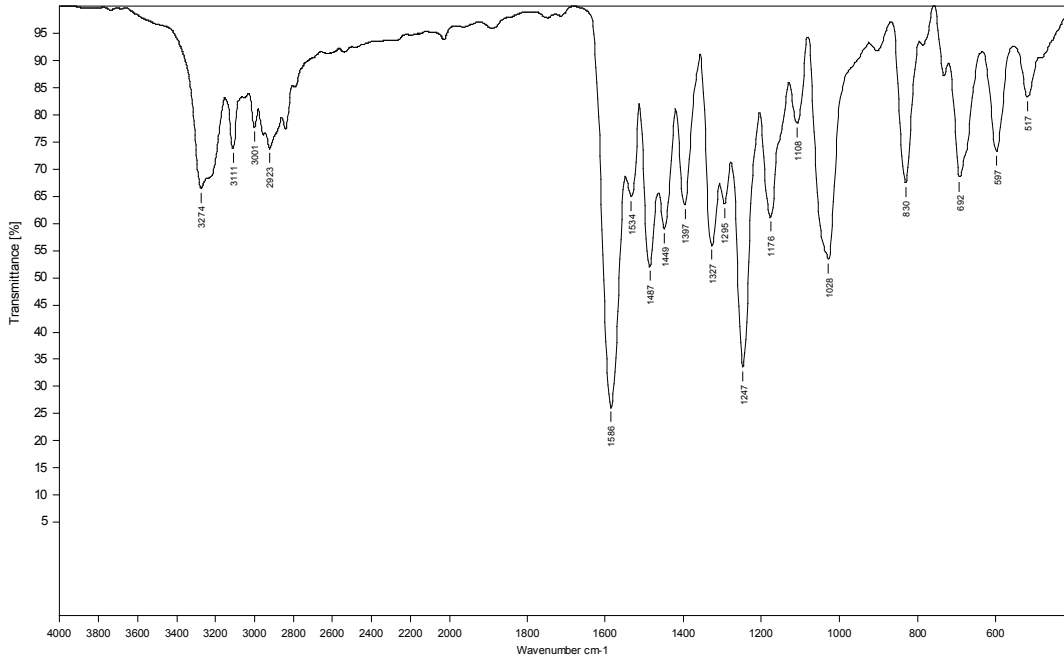
B18



B18

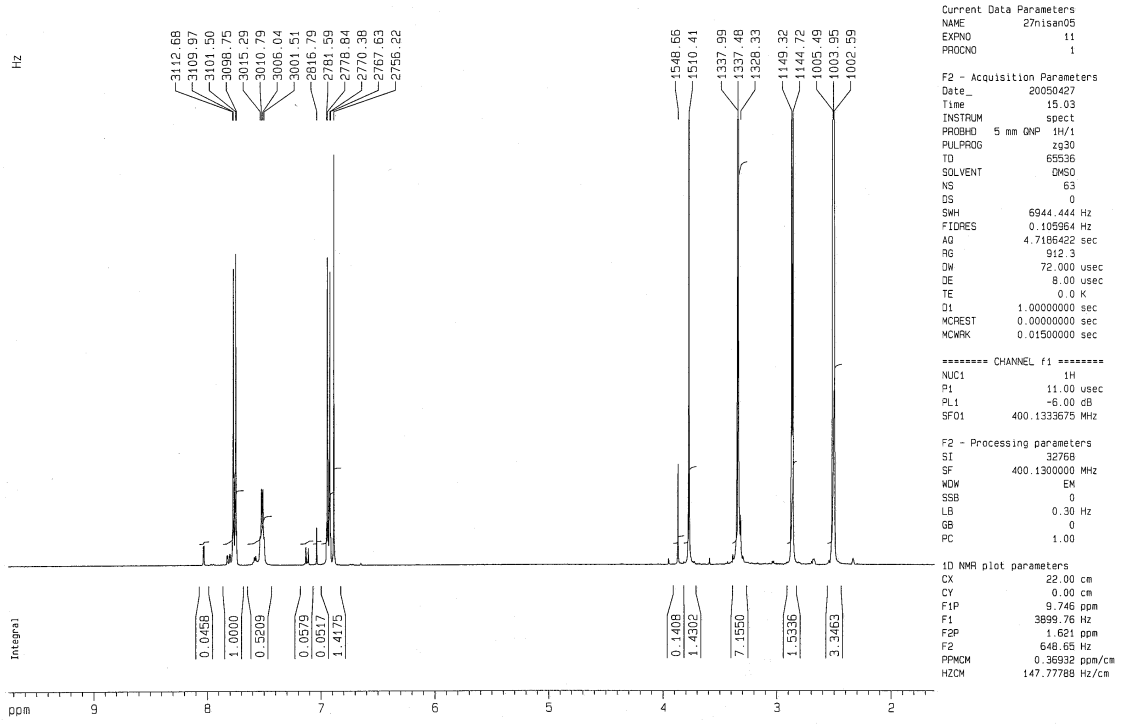


Şekil 6.40 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), ¹H NMR spektrumu

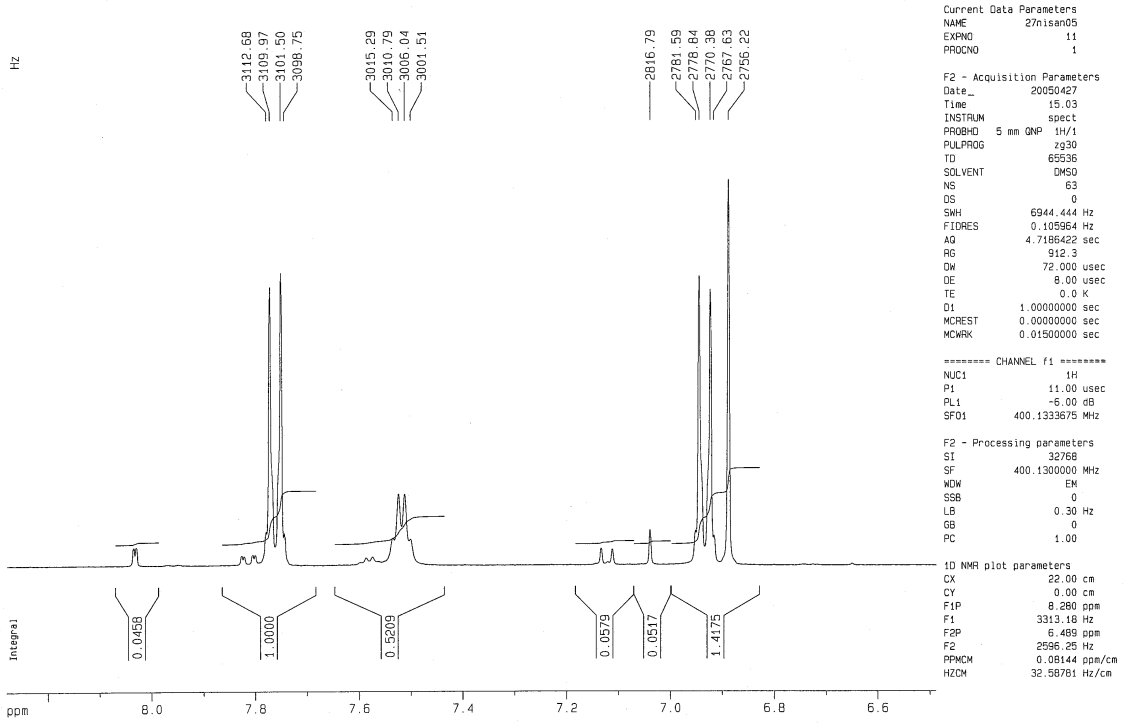


Şekil 6.41 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), IR ve kütle spektrumu

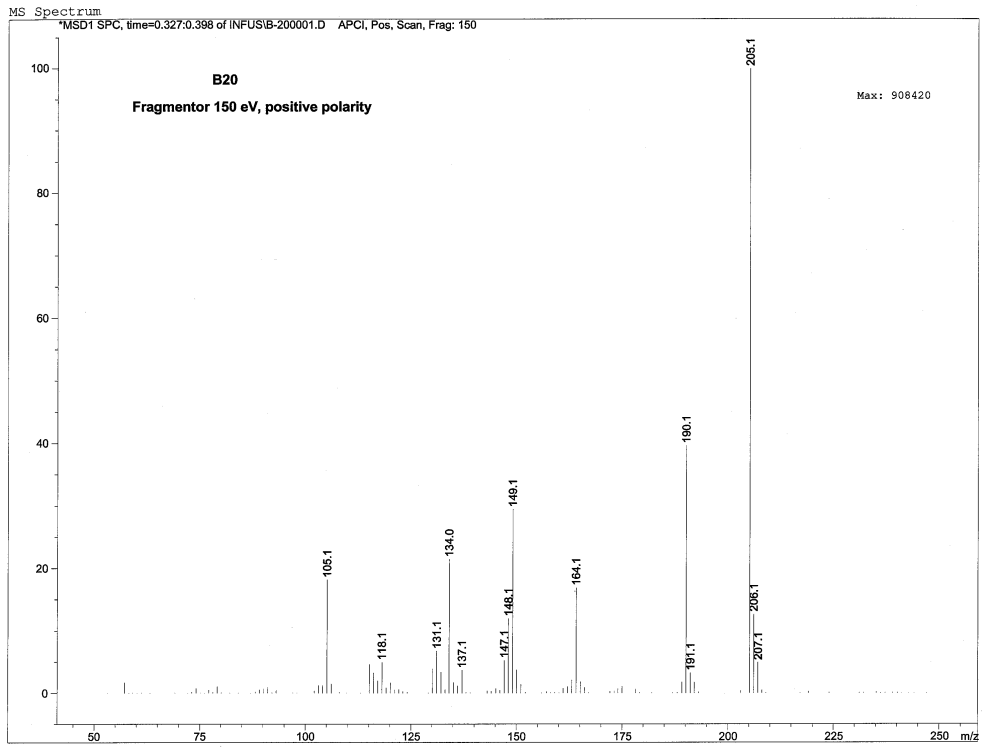
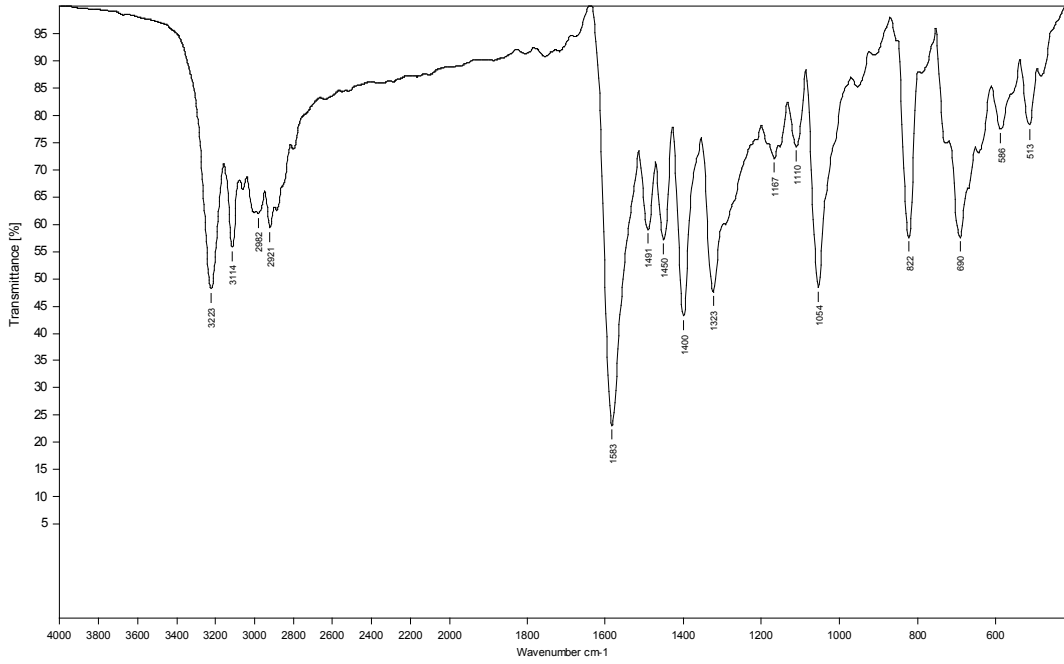
B19



B19

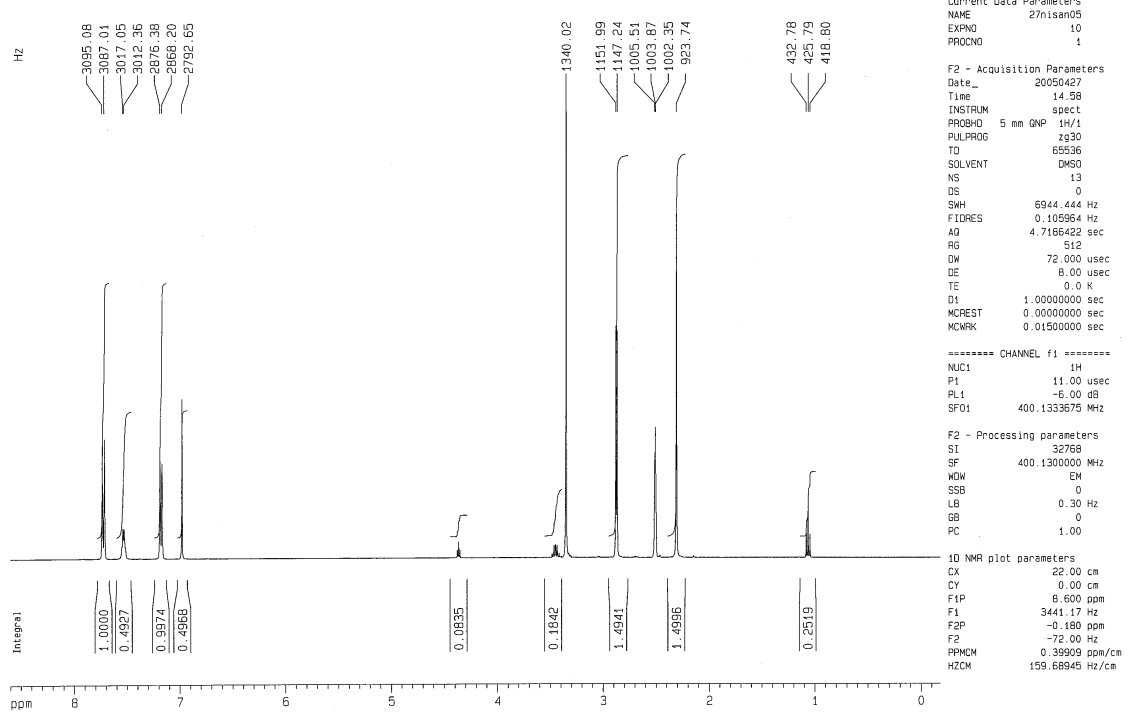


Şekil 6.42 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), ¹H NMR spektrumu

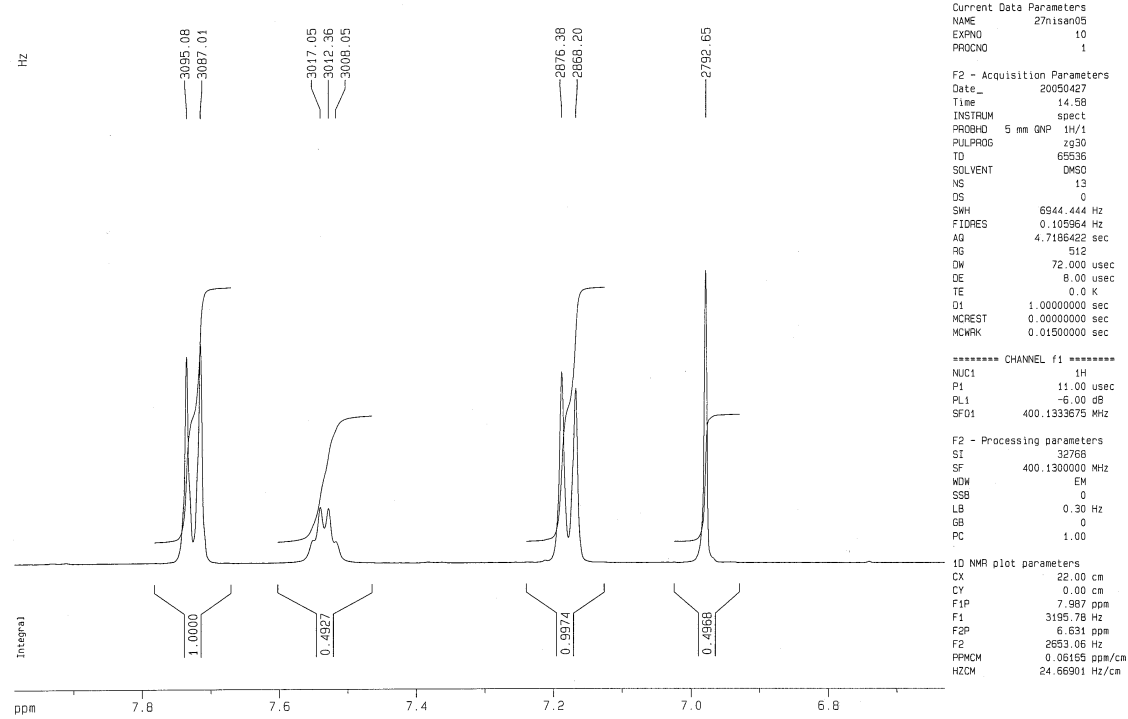


Şekil 6.43 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), IR ve kütle spektrumu

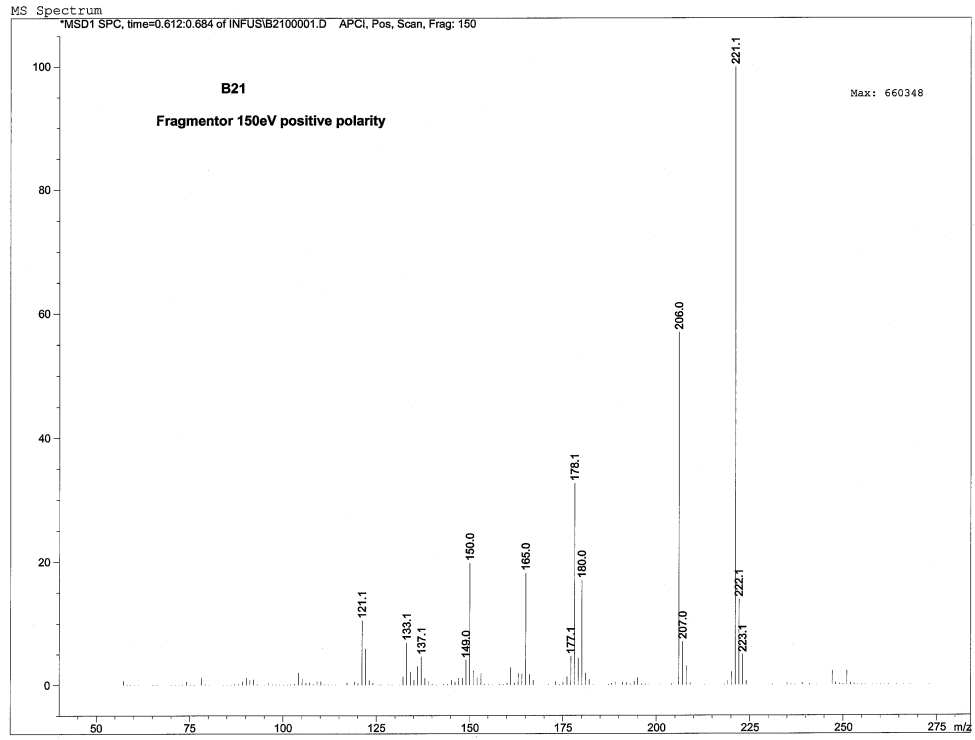
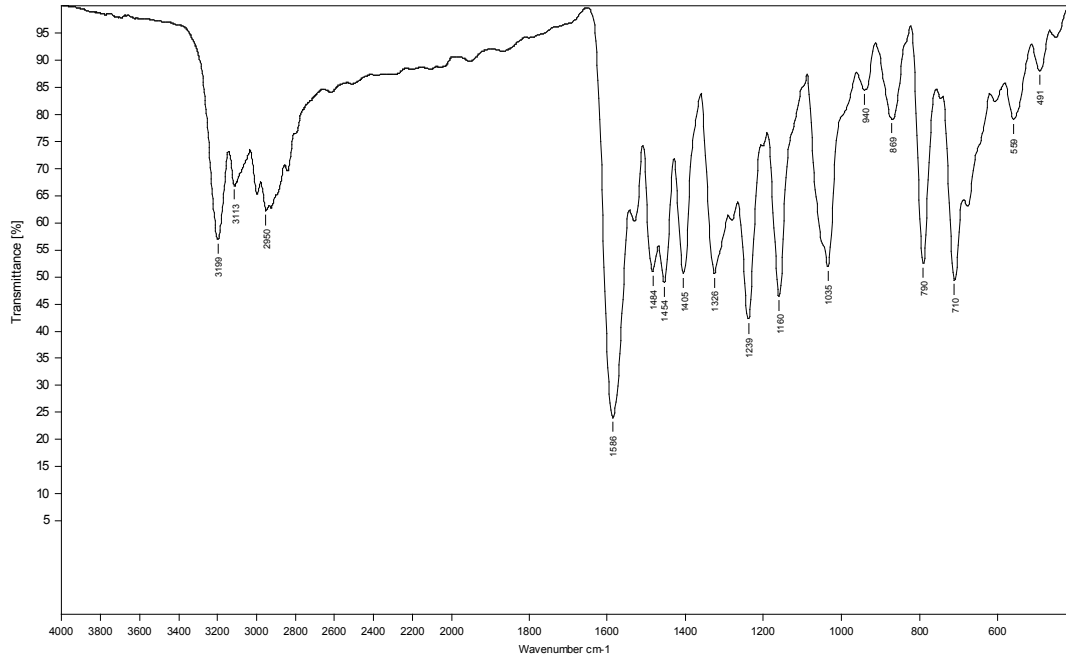
B20



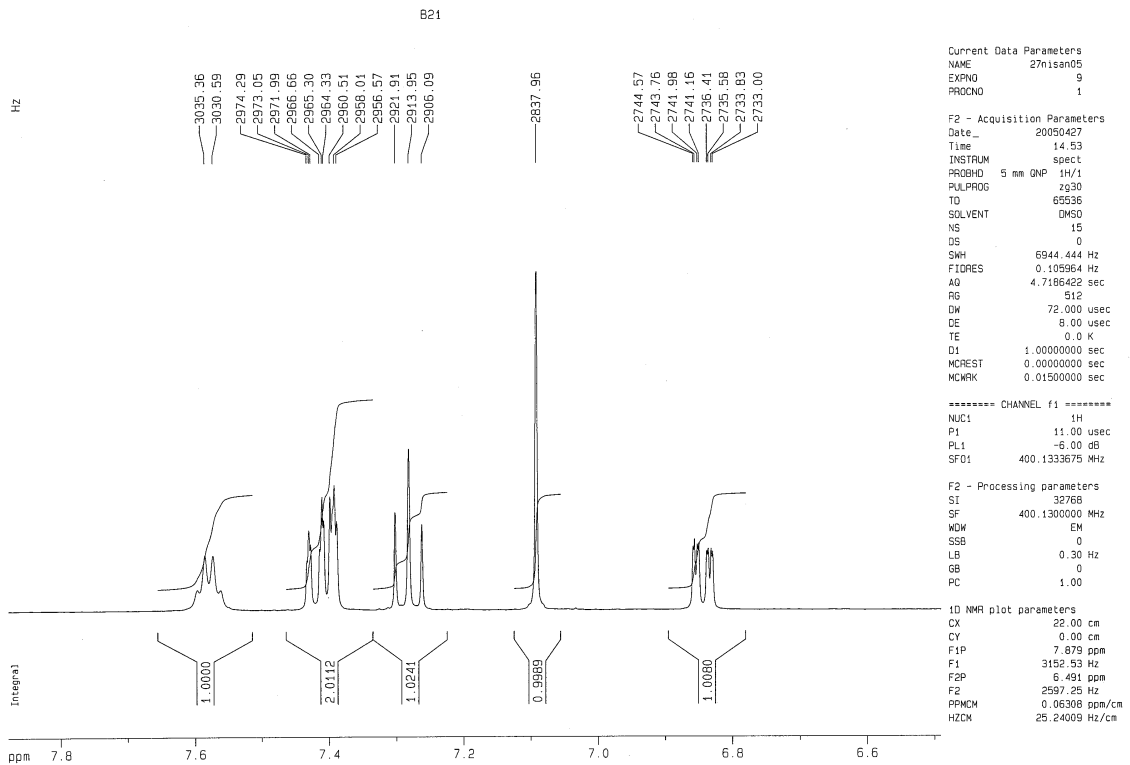
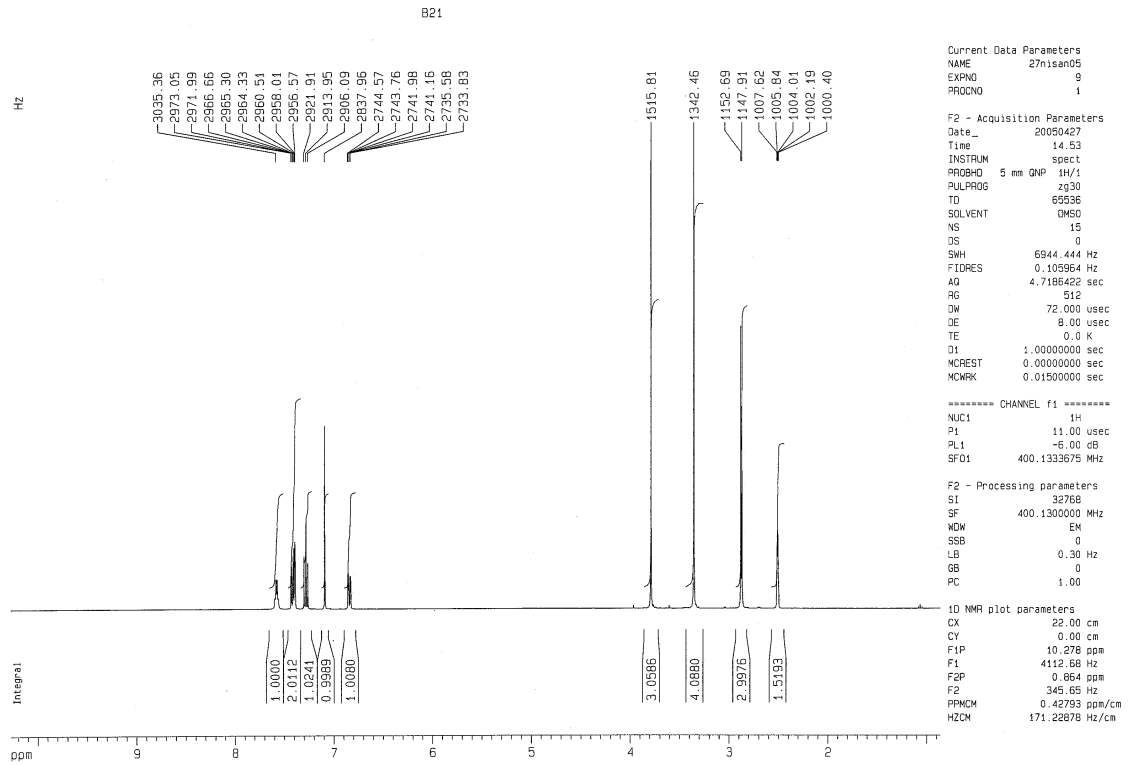
B20



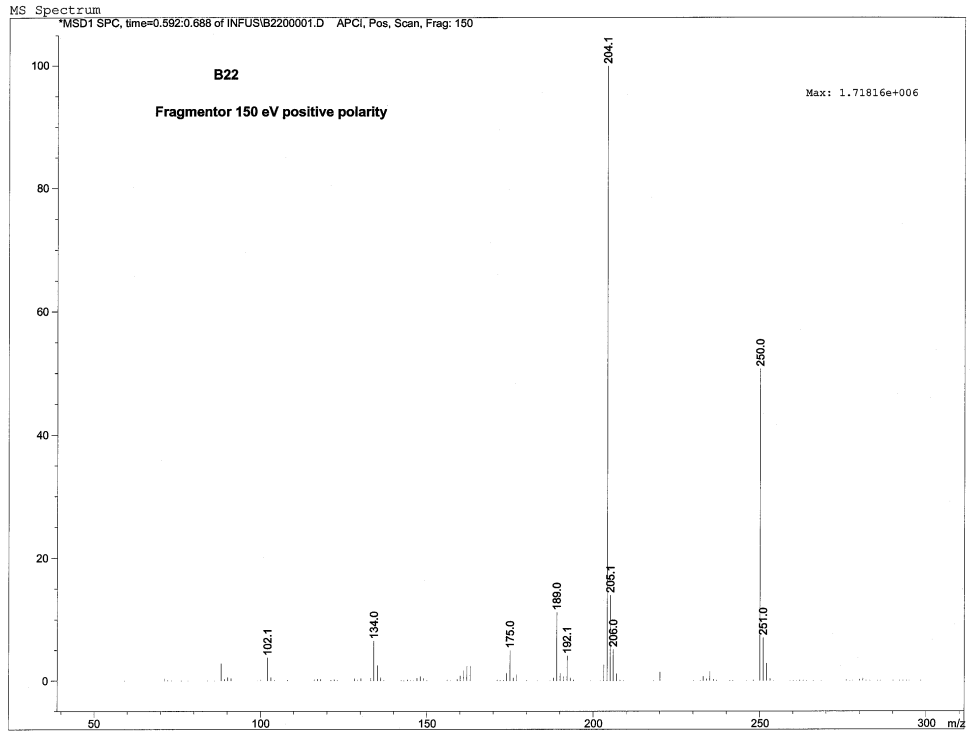
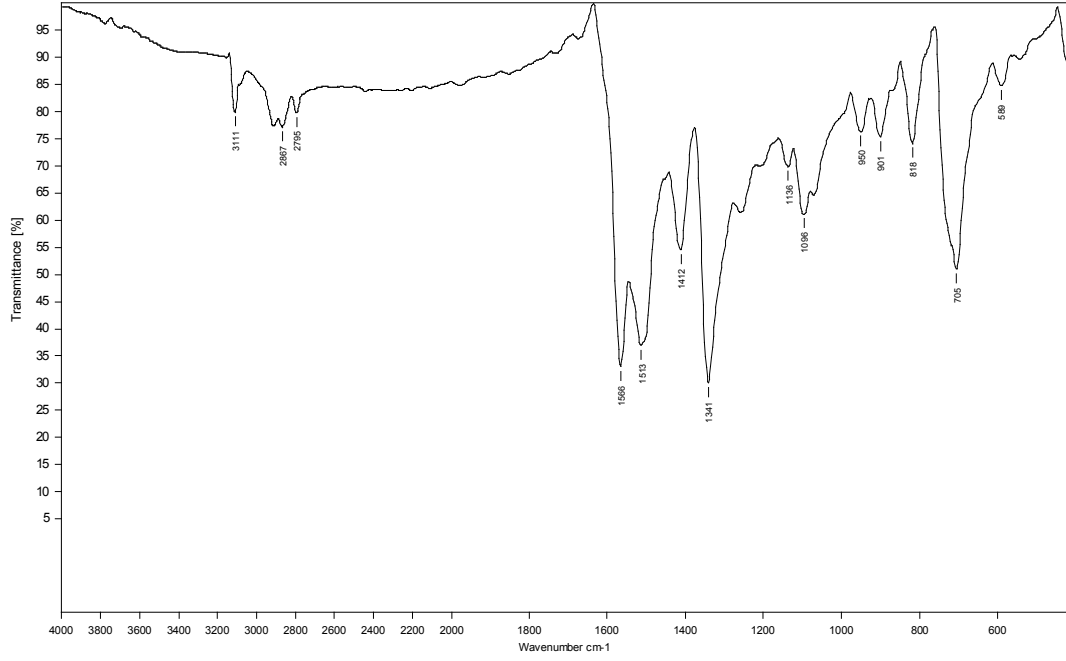
Şekil 6.44 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), ¹H NMR spektrumu



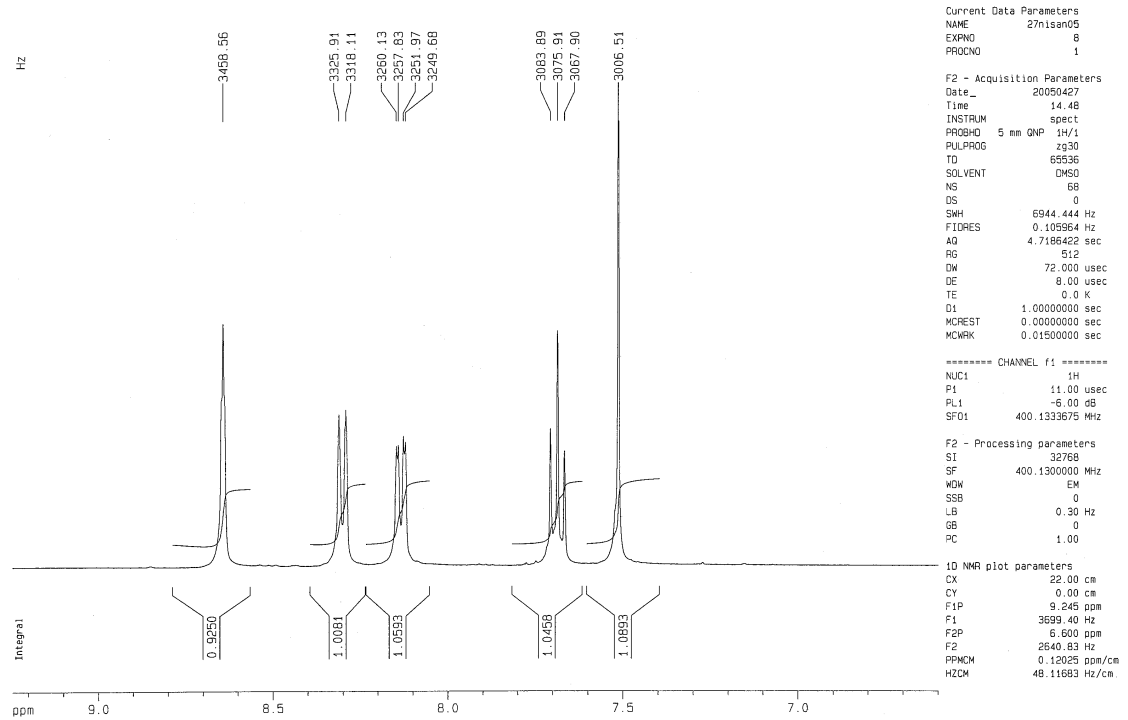
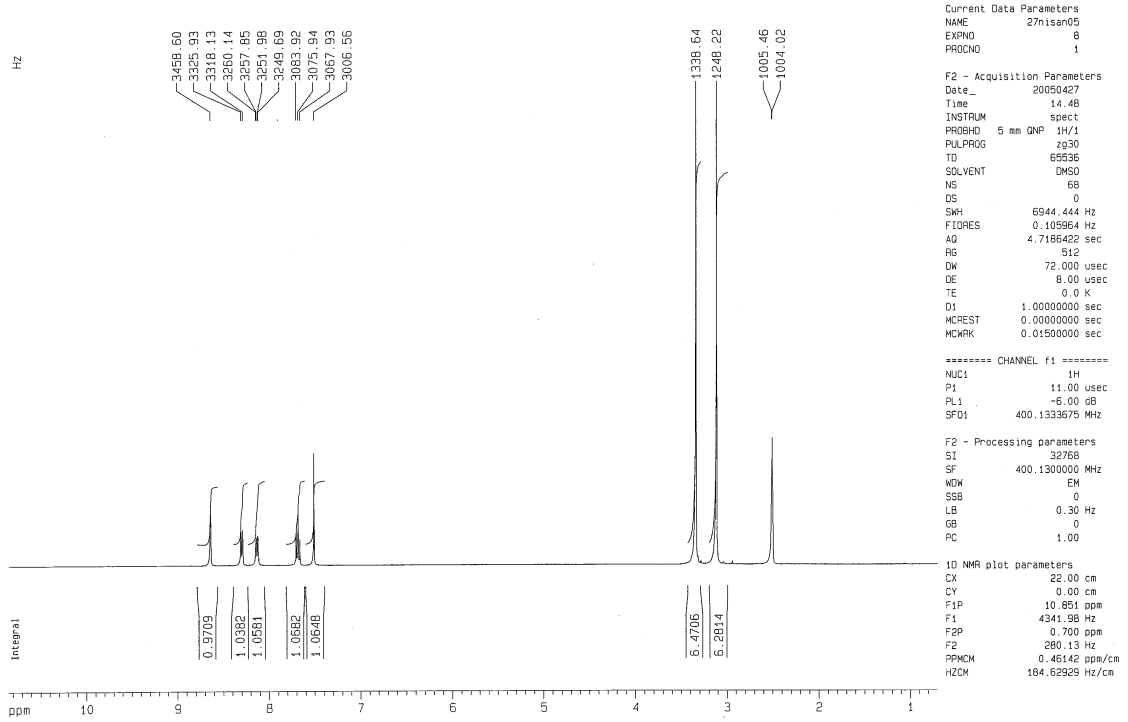
Şekil 6.45 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), IR ve kütle spektrumu



Şekil 6.46 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), ¹H NMR spektrumu



Şekil 6.47 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), IR ve kütle spektrumu



Şekil 6.48 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), ^1H NMR spektrumu

6.2 Asitlik Fonksiyonları

pH dışında kalan bölgelerde asitlik-bazlık ölçüsü olarak bazı asitlik fonksiyonları geliştirilmiştir. Bunlardan en tanınmış olanı H_o ve H_- fonksiyonlarıdır. H_o üzerine ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır (Hammett and Deyrup, 1932). Buna göre eşitlik 6.1 zayıf bir baz olarak BH^+ 'ın iyonlaşması için yazılıp düzenlenirse eşitlik 6.2 elde edilir.

$$K_a = \frac{[X^-]}{[HX]} H_x \quad 6.1$$

$$pK_a = \log \frac{[BH^+]}{[B]} - H_o \quad 6.2$$

Eşitlik 6.2'ye göre $\log I = [BH^+] / [B]$ ile H_o arasında çizilecek bir grafik eğimi $m = 1$ olan bir doğru verir ve $\log I = 0$ olduğu nokta $pK_a = H_o$ olacağından herhangi bir organik maddenin pK_a 'sı bulunabilir. Yates, asitlik fonksiyonları ile H_o arasında,

$$H_x = mH_o$$

şeklinde bir ilgi olduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_o = 0$ noktasından geçtiğini ortaya atmıştır. Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazlar, $\log [BH^+] / [B]$ değerlerine karşı çizilen H_o grafiğinde $\log I = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlanma değerini verir ($H^{1/2}$) (Yates, 1967).

$$pK_a = m \cdot H^{1/2} \quad 6.3$$

6.3 Tautomerizm

Şekil 8.1'de amino formunu (A) oluşturan yapı, reaktif, imino (İ) formunu oluşturan yapı, ürün olarak kabul edilirse tautomerik denge için, eşitlik 6.4 yazılabilir;

$$K_T = \frac{[\text{İmino}]}{[\text{Amino}]} = \frac{[\text{İ}]}{[\text{A}]} \quad 6.4$$

Bu eşitlikte her iki tarafının logaritması alınır ve düzenlenirse, eşitlik 6.5'e ulaşılır.

$$\begin{aligned} \log K_T &= \log \text{İ} - \log \text{A} \\ -\log K_T &= -\log \text{İ} + \log \text{A} \end{aligned} \quad 6.5$$

Son eşitlik (Charton eşitliği) yardımı ile tautomerik yapıların hangisinin daha baskın olduğu pK_a değerleri yardımıyla hesaplanabilir (Katritzky, and Boulton, 1976).

$$pK_T = pK_I + \log A$$

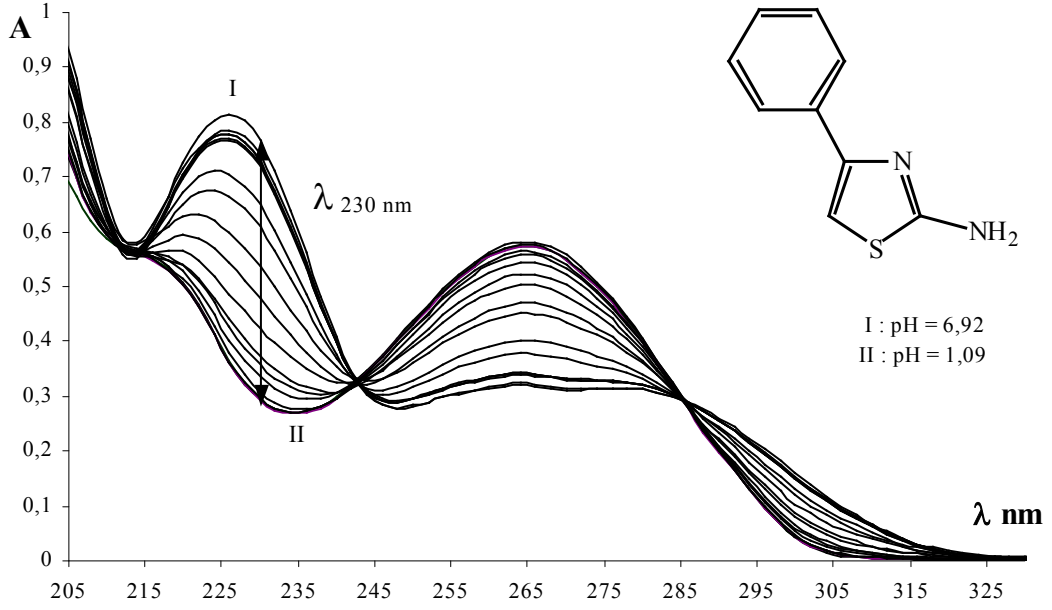
$$pK_T = pK_I - pK_A$$

6.4 2-Amino-4-(aril)tiyazollerin Asitlik Sabitlerinin Saptanması

Asitlik sabitlerinin tespiti için Ultraviyole spektrofotometresi (Hitachi, 150-20) kullanılmıştır. Ölçümlerde kullanılan tampon çözeltiler, Hidroklorik asit-potasyum klorür, potasyum dihidrojenfosfat-sodyum hidroksit, boraks-hidroklorik asit, sodyum bikarbonat-sodyum hidroksit, sodyum bifosfat-sodyum hidroksit çözeltileriyle hazırlanıp kesin pH değerleri, pH metre (Orion 720A+) ile tespit edilmiştir. Değişik yüzdeleri sülfürik asit ve değişik normaliteye sahip potasyum hidroksit çözeltileri ile yapılan ölçümlerde, maddelerin bu aralıklarda UV spektrumlarında herhangi bir kaymaya neden olmadığı görülmüştür.

Asitlik sabiti ölçümü yapılacak maddenin, denemeler sonucu, etilalkol-su (1:1) karışımının en uygun çözücü olduğu tespit edildi ve 10^{-3} M'lık stok çözeltiler hazırlandı. Değişik pH değerlerine sahip tampon çözeltilerle 1/5-10 oranında seyreltilerek, referans çözelti yanında spektrofotometrede okundu. Lambert-Beer kurallarına uygunluğu ve aynı çözeltilerdeki soğurma değerlerinin 48 saat bekletilip, soğurma değerlerinin değişip değişmediği kontrol edildi. Ölçümün yapılacağı dalga boyunu seçmek için maddenin nötral ve iyonlaşmış halde bulunan spektrumlarından en farklı olanları tespit edildi. Seçilen dalga boyuna karşılık gelen molar soğurma katsayıları ile pH değerleri arasında bir grafik çizilerek "S" şeklindeki eğriler elde edildi. Aşağıdaki eşitlik kullanılarak I değerleri elde edildikten sonra bu değerlerden yararlanarak pH-log I grafikleri çizildi. Bu grafiklerden eğimi "m" olan ve $\log I = 0$ noktasında yarı protonlama değerini ($H^{1/2}$) veren bir doğru elde edildi. Yarı protonlanma değerinin eğim ile çarpımı pK_a değerini vermektedir.

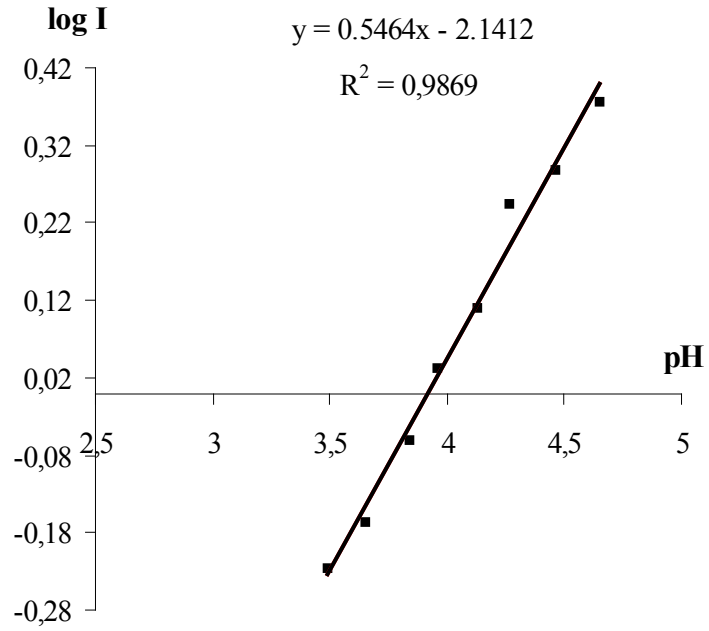
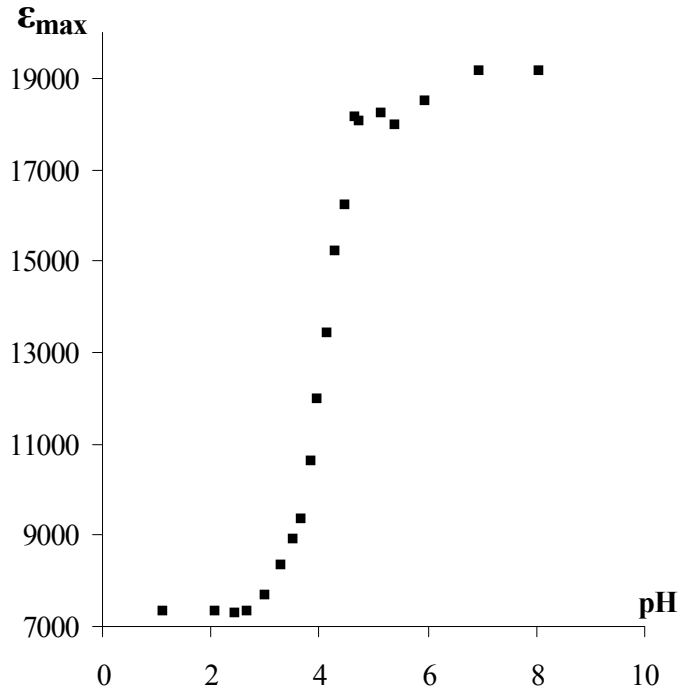
$$I = \frac{[BH^+]}{[B]} = \frac{A_{göz.} - A_{nötr.}}{A_{iyon.} - A_{göz.}} = \frac{\epsilon_{göz.} - \epsilon_{nötr.}}{\epsilon_{iyon.} - \epsilon_{göz.}}$$



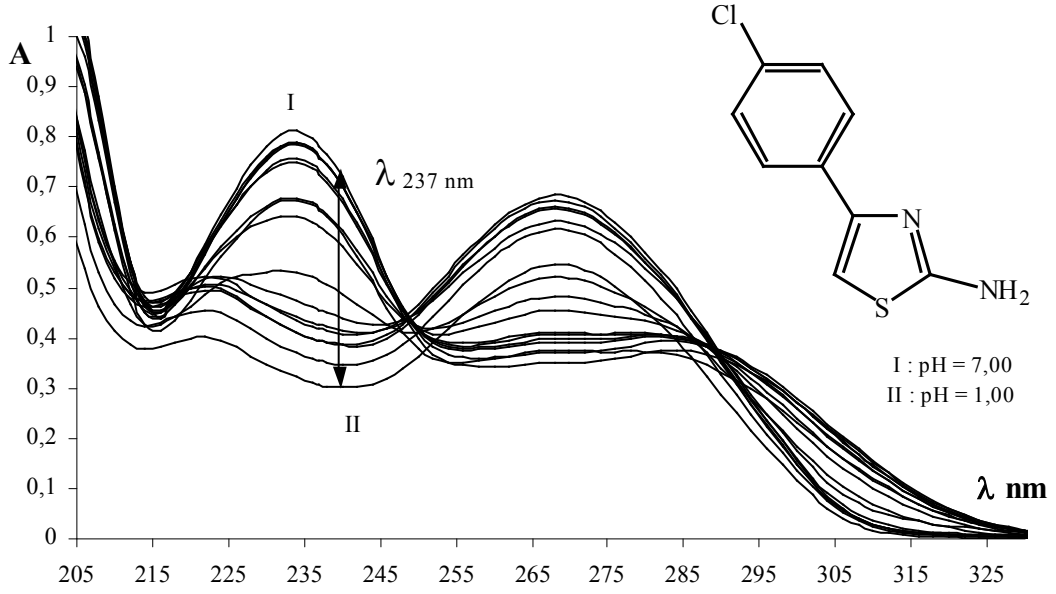
Şekil 6.49 2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), UV spektrumu

Çizelge 6.4 2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{230 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
1,09	0,294	7350	—
2,06	0,294	7350	—
2,42	0,292	7300	—
2,66	0,294	7350	—
3,00	0,308	7700	—
3,30	0,334	8350	—
3,49	0,357	8925	-0,22607
3,65	0,374	9350	-0,16633
3,84	0,425	10625	-0,06105
3,96	0,479	11975	0,03316
4,13	0,538	13450	0,11069
4,27	0,610	15250	0,24533
4,46	0,650	16250	0,28879
4,65	0,727	18175	0,37521
4,73	0,723	18075	—
5,12	0,730	18250	—
5,37	0,719	17975	—
5,95	0,740	18500	—
6,92	0,767	19175	—
8,04	0,766	19150	—



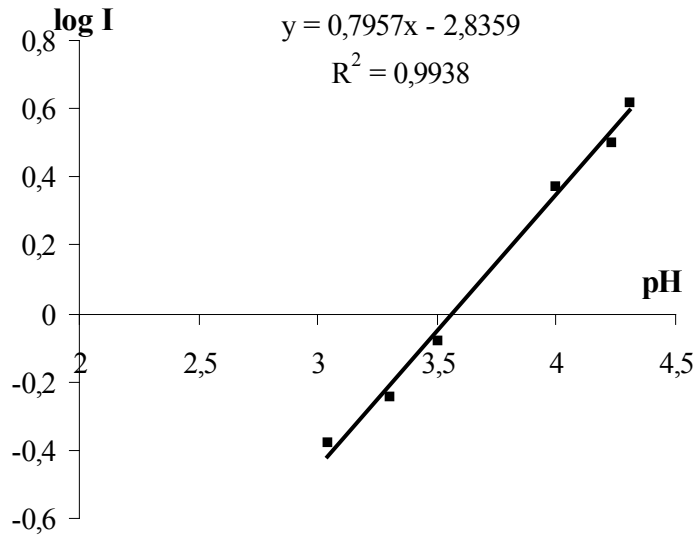
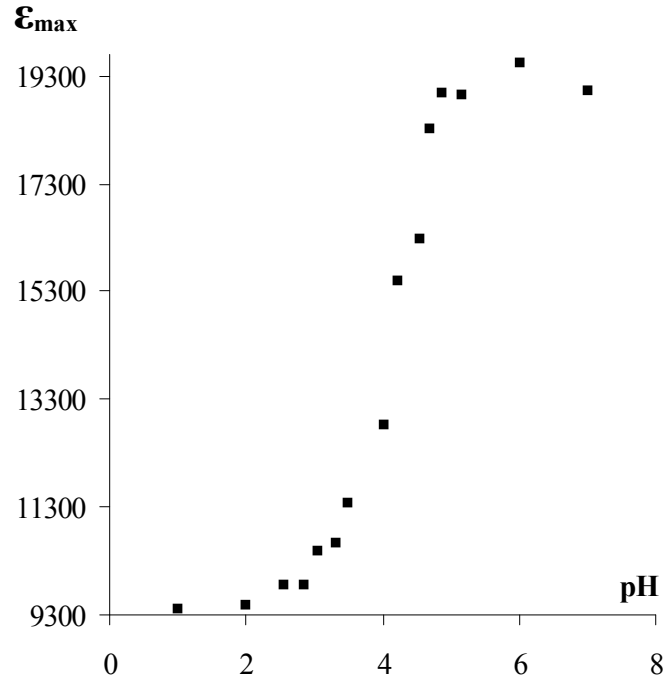
Şekil 6.50 2-Amino-4-feniltiyazolün (B1), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



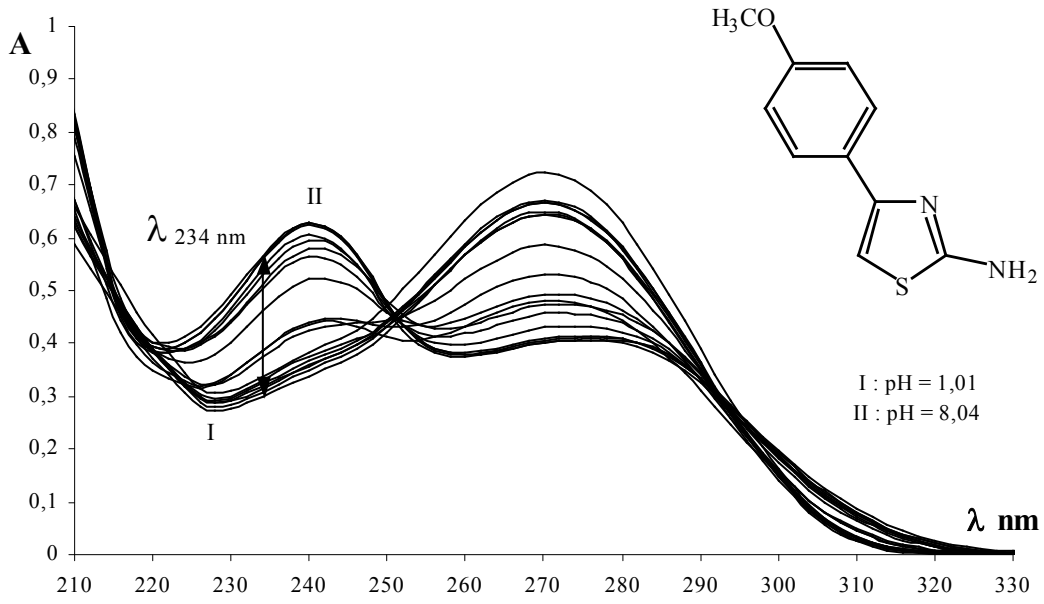
Şekil 6.51 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), UV spektrumu

Çizelge 6.5 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{237 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
1,00	0,307	9400	—
2,00	0,356	9500	—
2,56	0,395	9875	—
2,83	0,394	9850	—
3,04	0,419	10475	-0,37742
3,30	0,426	10650	-0,24304
3,50	0,455	11375	-0,07918
4,00	0,513	12825	0,37106
4,23	0,620	15500	0,50159
4,53	0,656	16300	—
4,70	0,652	18325	—
4,85	0,733	19000	—
5,16	0,760	18950	—
6,00	0,724	19550	—
7,00	0,758	19050	—



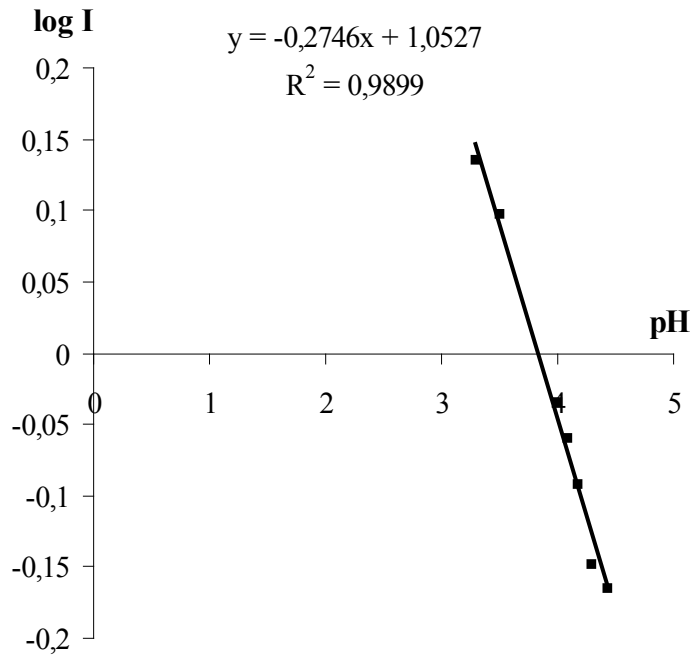
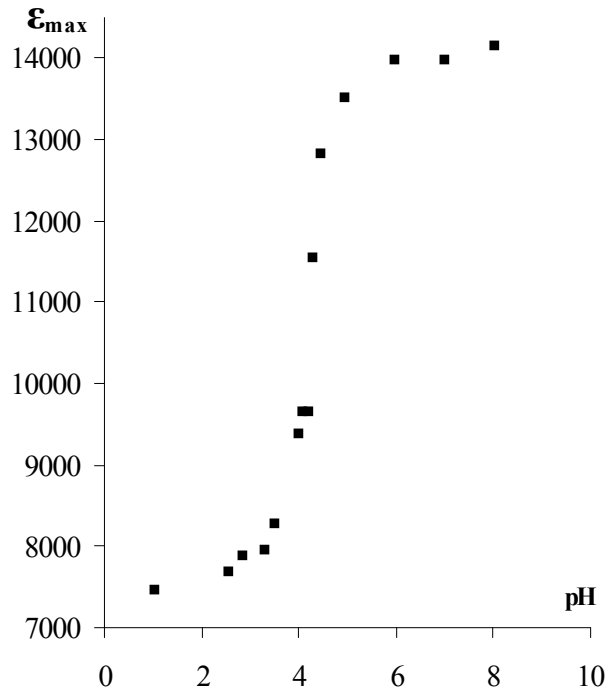
Şekil 6.52 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B2), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



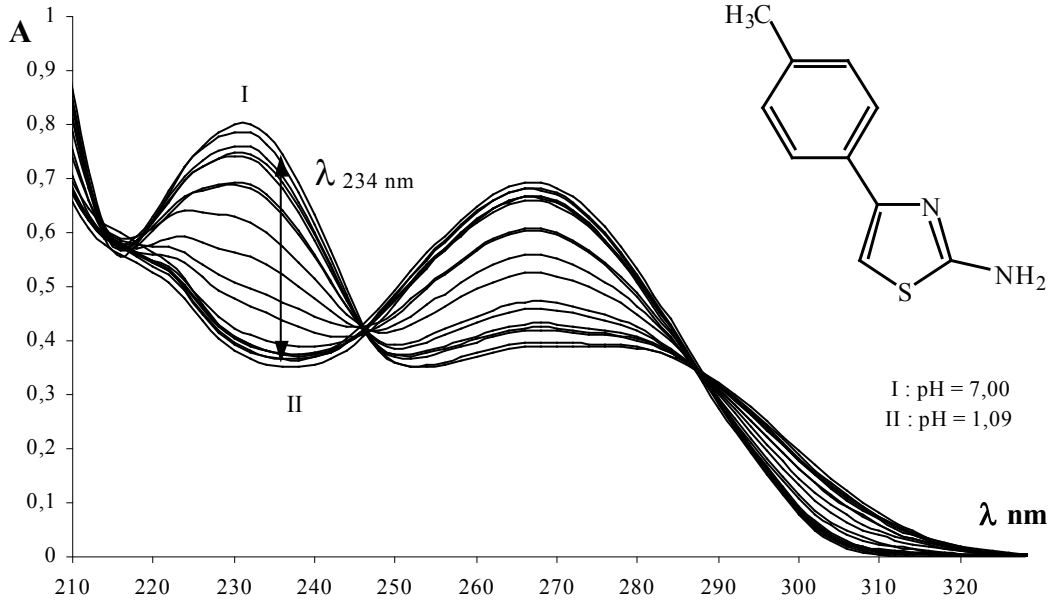
Şekil 6.53 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), UV spektrumu

Çizelge 6.6 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), ölçülen absorpsiyon değerleri

pH	$A_{234 \text{ nm}}$	ϵ_{max}	log I
1,04	0,299	7475	—
2,56	0,308	7700	—
2,83	0,315	7875	—
3,30	0,318	7950	0,13566
3,50	0,331	8275	0,09691
4,00	0,375	9375	-0,03408
4,09	0,386	9650	-0,06000
4,18	0,386	9650	-0,09177
4,30	0,462	11550	-0,14823
4,43	0,513	12825	—
4,92	0,541	13525	—
5,95	0,559	13975	—
7,00	0,559	13975	—
8,04	0,566	14150	—



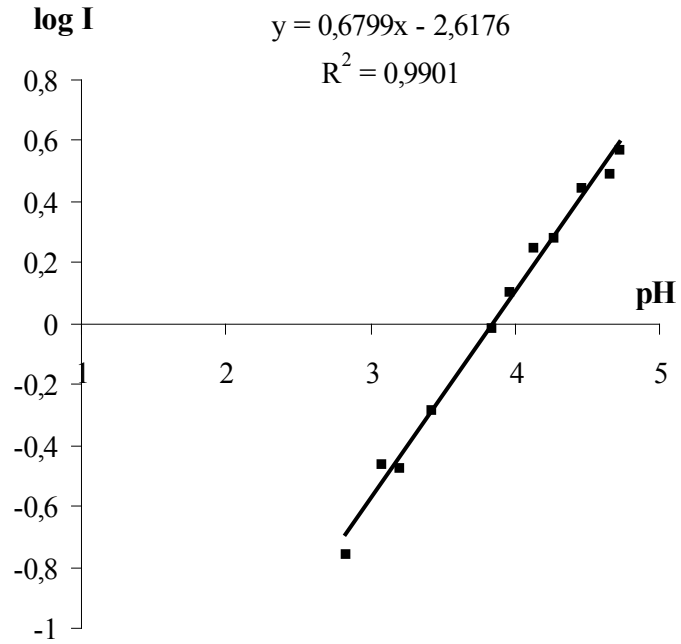
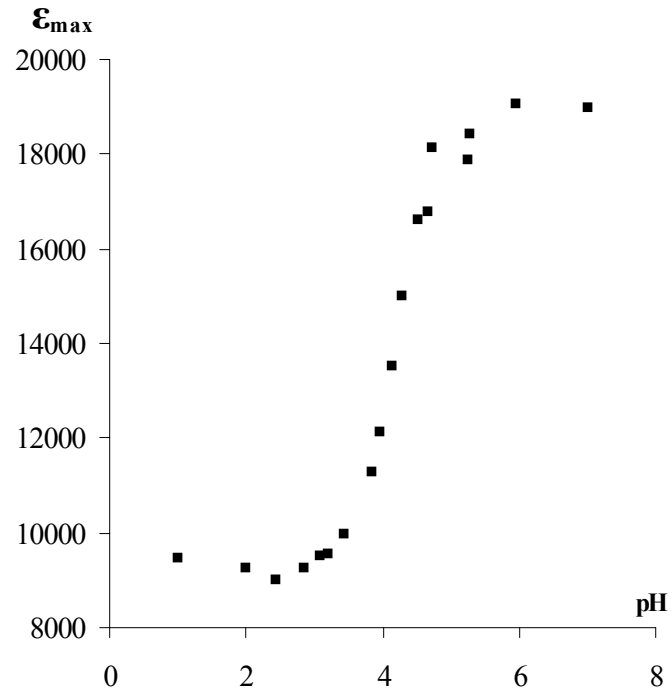
Şekil 6.54 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B3), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



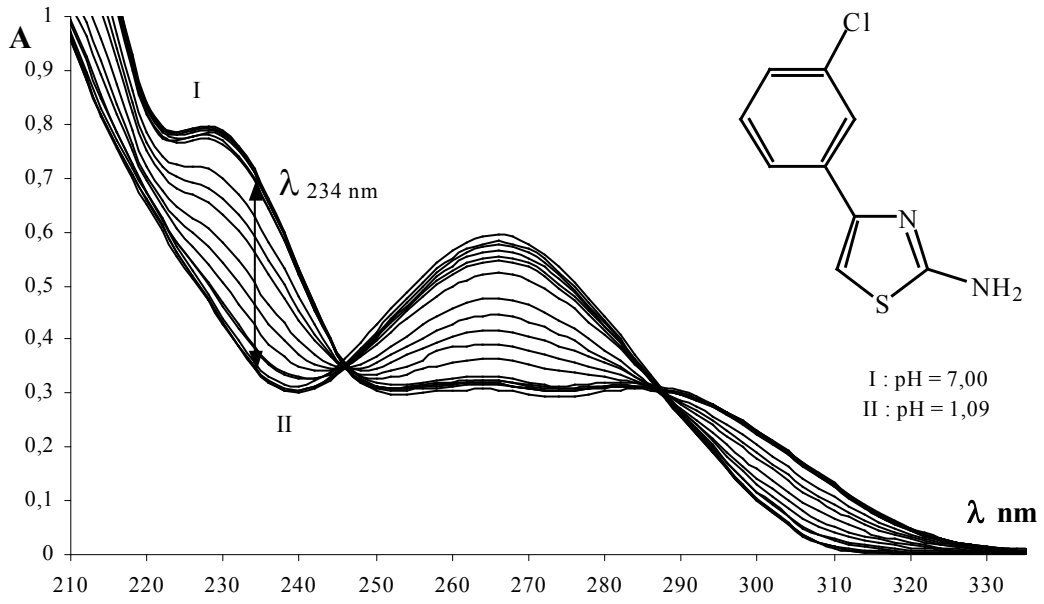
Şekil 6.55 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), UV spektrumu

Çizelge 6.7 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{234 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
1,01	0,380	9500	—
1,99	0,370	9250	—
2,42	0,357	9000	—
2,83	0,370	9250	-0,75967
3,07	0,381	9525	-0,46073
3,20	0,382	9550	-0,47712
3,42	0,400	10000	-0,28255
3,84	0,451	11275	-0,01703
3,96	0,486	12150	0,104735
4,13	0,541	13525	0,251056
4,27	0,600	15000	0,277965
4,51	0,664	16600	0,445864
4,65	0,672	16800	0,490086
4,73	0,726	18150	0,569875
5,26	0,737	17900	—
5,28	0,716	18425	—
5,95	0,763	19075	—
7,00	0,782	19000	—



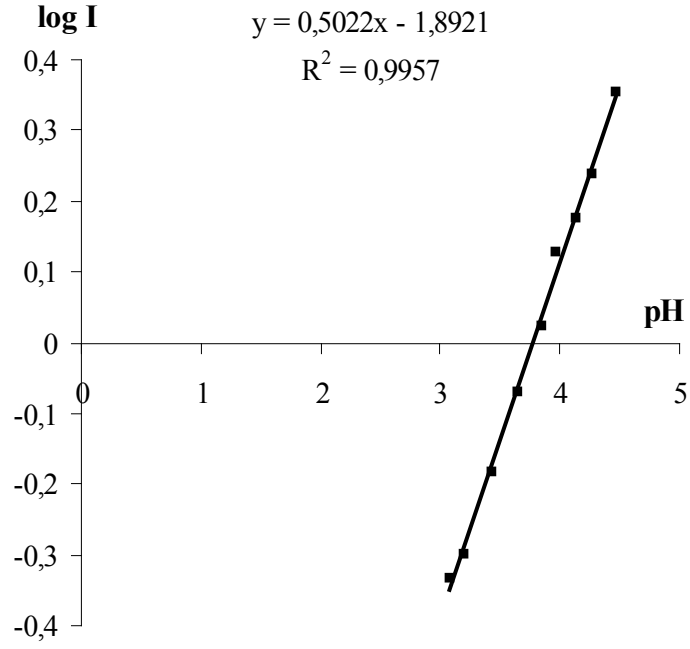
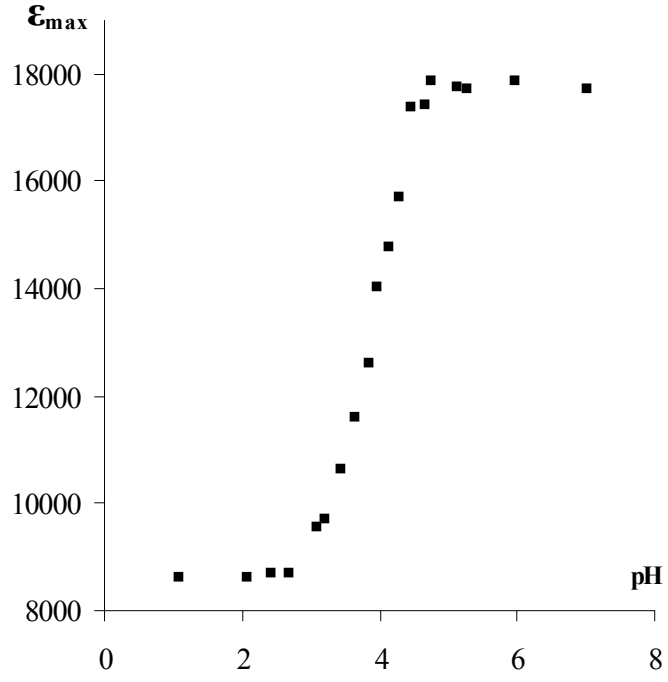
Şekil 6.56 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B4), pH'a karşı çizilen E_{\max} ve log I grafikleri



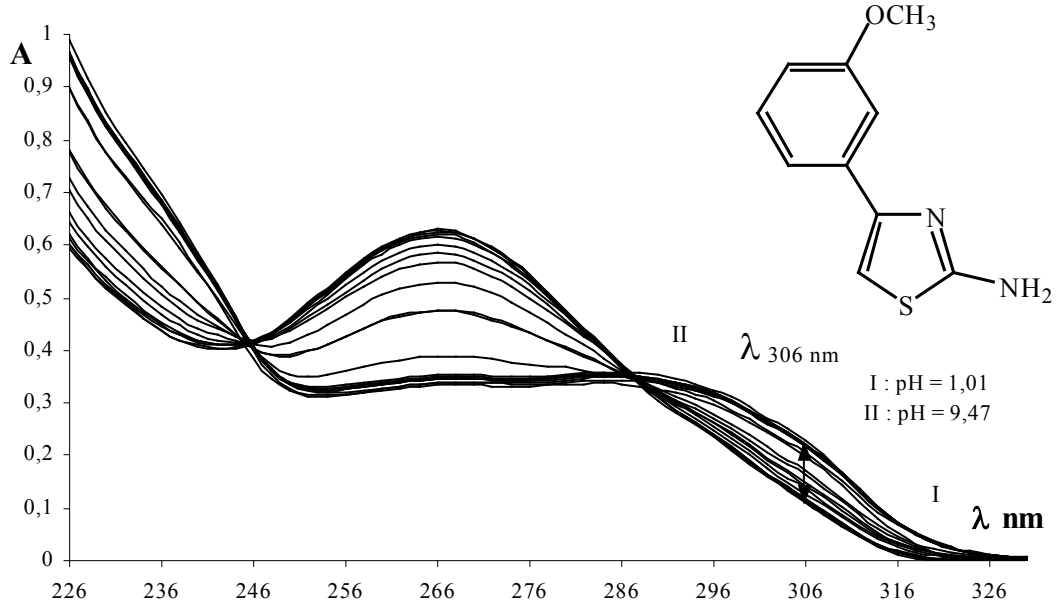
Şekil 6.57 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), UV spektrumu

Çizelge 6.8 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{234 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
1,09	0,346	8650	—
2,06	0,357	8925	—
2,42	0,349	8725	—
2,68	0,348	8700	—
3,07	0,382	9550	-0,33099
3,20	0,388	9700	-0,29733
3,42	0,426	10650	-0,18184
3,65	0,465	11625	-0,06964
3,84	0,505	12625	0,025306
3,96	0,561	14025	0,127243
4,13	0,591	14775	0,177679
4,27	0,629	15725	0,239458
4,46	0,696	17400	0,355879
4,65	0,710	17450	—
4,73	0,698	17875	—
5,12	0,715	17775	—
5,26	0,711	17750	—
5,95	0,716	17900	—



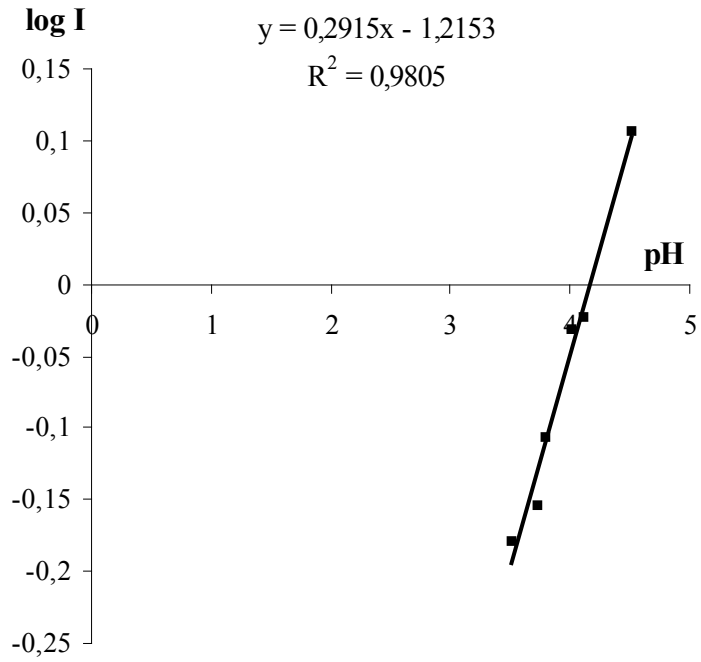
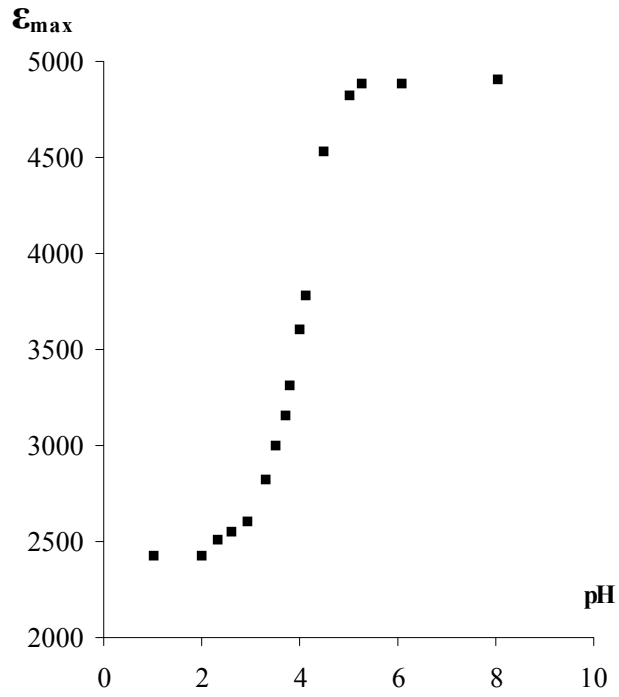
Şekil 6.58 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazolün (B6), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



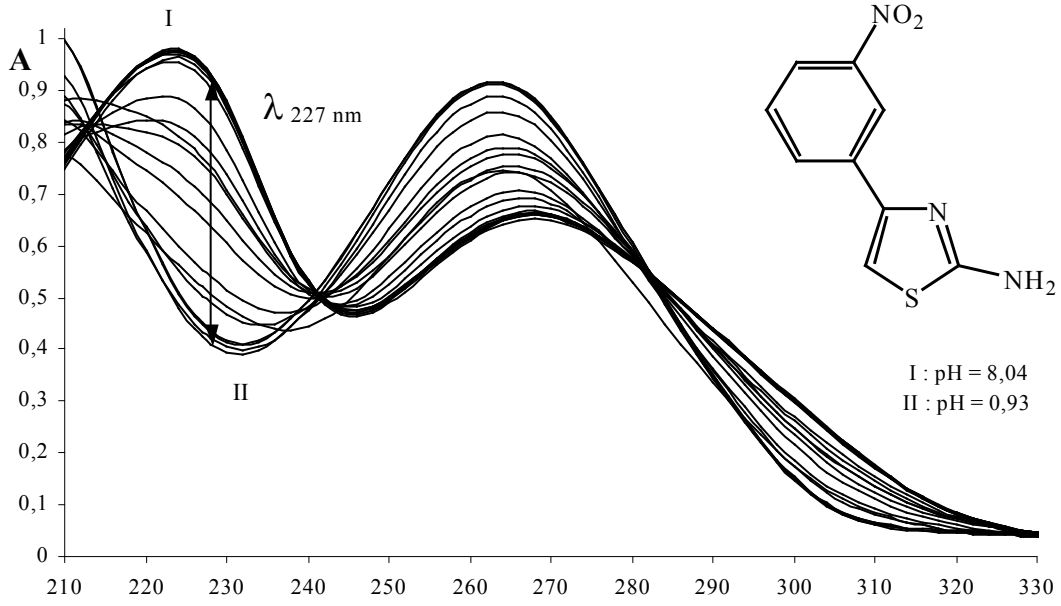
Şekil 6.59 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), UV spektrumu

Çizelge 6.9 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{306 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
1,01	0,112	2422	—
1,99	0,109	2422	—
2,34	0,113	2511	—
2,60	0,115	2556	—
2,93	0,117	2600	—
3,30	0,127	2822	—
3,51	0,135	3000	-0,17845
3,73	0,142	3156	-0,15387
3,80	0,149	3311	-0,10589
4,02	0,162	3600	-0,03133
4,11	0,170	3778	-0,02286
4,51	0,204	4533	0,10659
5,00	0,217	4822	—
5,28	0,220	4889	—
6,07	0,220	4889	—
6,99	0,227	5044	—
8,04	0,221	4911	—



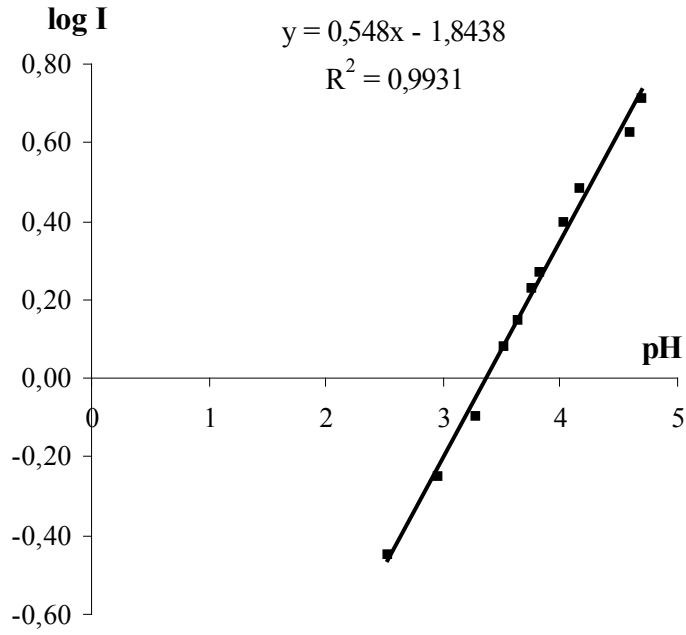
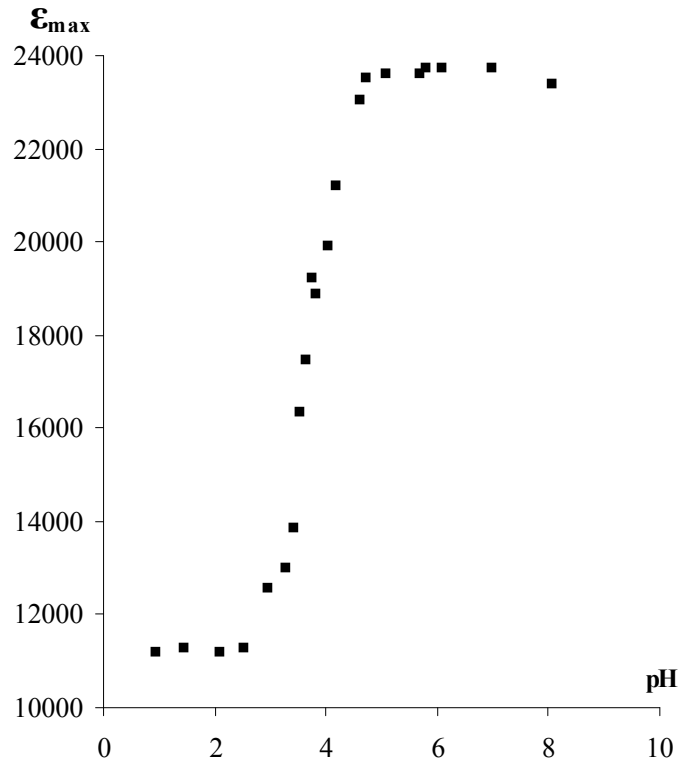
Şekil 6.60 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B7), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



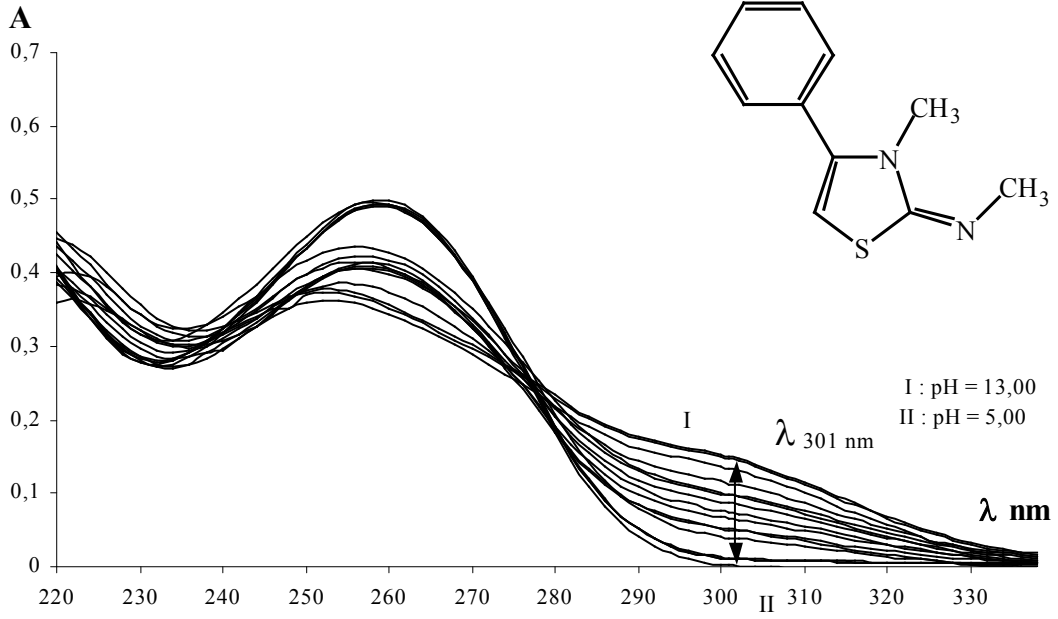
Şekil 6.61 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), UV spektrumu

Çizelge 6.10 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{227 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
0,93	0,448	11200	—
1,43	0,451	11275	—
2,07	0,425	10625	—
2,52	0,434	10850	-0,44716
2,96	0,503	12575	-0,25042
3,27	0,521	13025	-0,09390
3,51	0,654	16350	0,082410
3,64	0,699	17475	0,150049
3,75	0,770	19250	0,231247
3,83	0,756	18900	0,268237
4,02	0,797	19925	0,397940
4,17	0,849	21225	0,484300
4,59	0,923	23075	0,628389
4,70	0,941	23525	0,714764
5,06	0,945	23625	—
5,68	0,945	23625	—
5,80	0,949	23725	—
6,07	0,949	23725	—
6,99	0,950	23750	—
8,04	0,936	23400	—



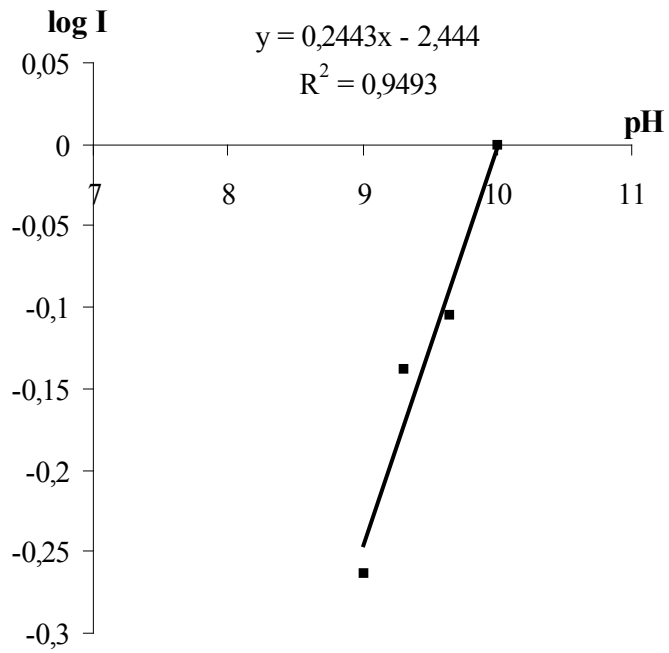
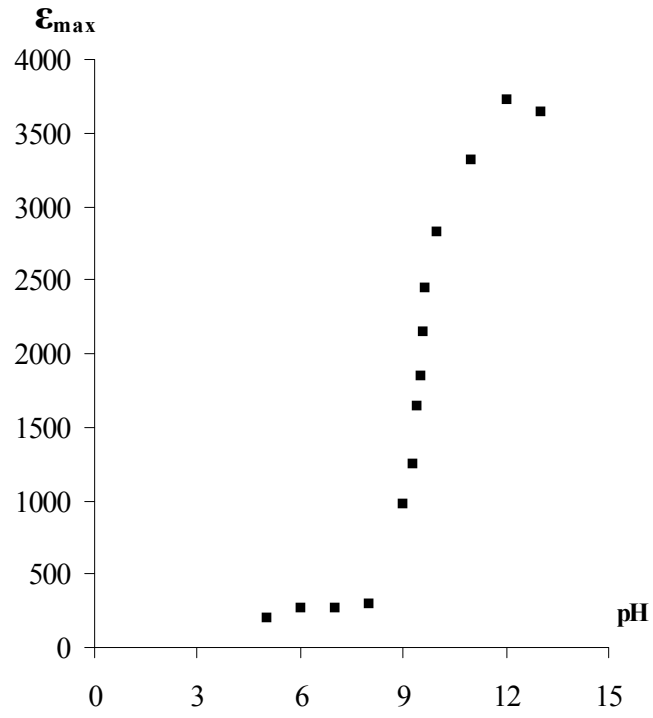
Şekil 6.62 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B8), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



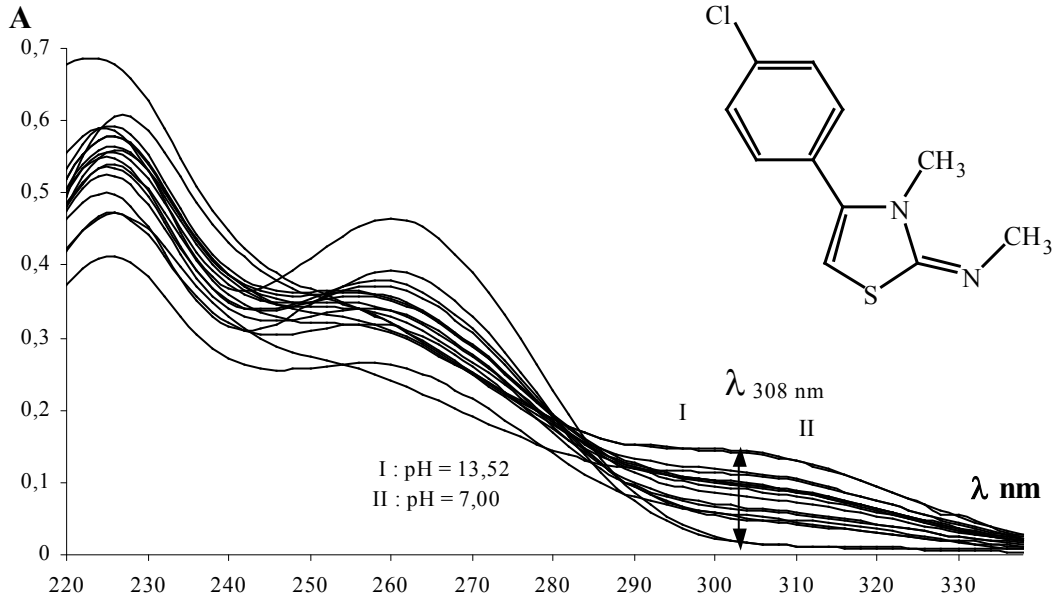
Şekil 6.63 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiazolinin (B9), UV spektrumu

Çizelge 6.11 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiazolinin (B9), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{301 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
5,00	0,002	200	—
6,00	0,011	275	—
7,00	0,011	275	—
8,00	0,012	300	—
9,00	0,039	975	-0,26324
9,30	0,050	1250	-0,13830
9,65	0,098	2450	-0,10474
10,0	0,113	2825	$5,79 \times 10^{-16}$
11,0	0,133	3325	—
12,0	0,149	3725	—
13,0	0,146	3650	—



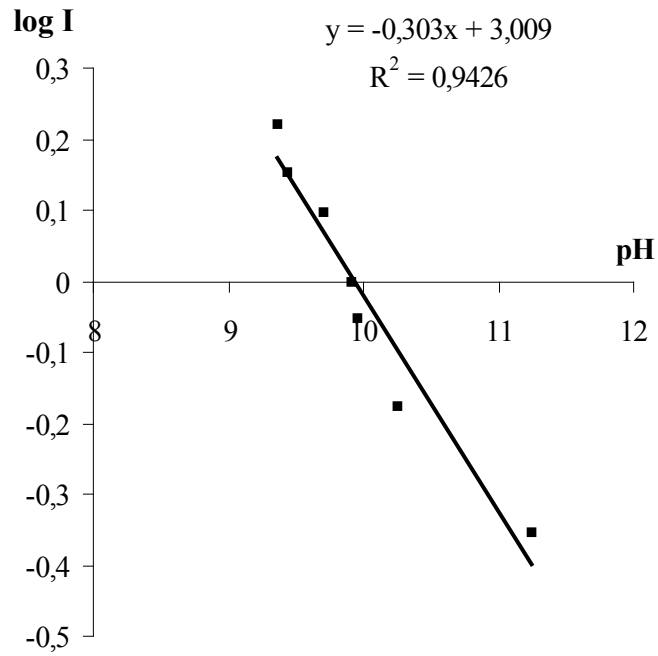
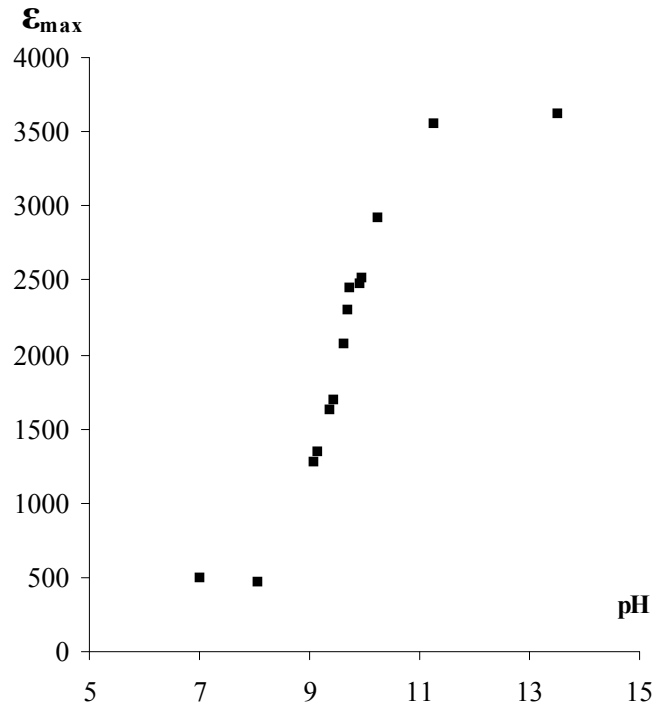
Şekil 6.64 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiazolinin (B9), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



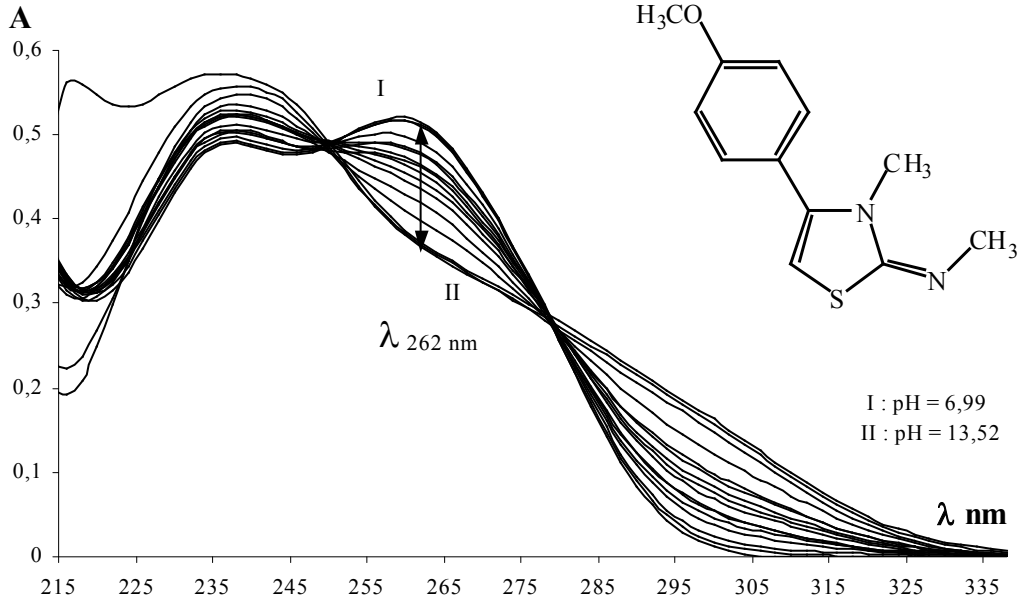
Şekil 6.65 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), UV spektrumu

Çizelge 6.12 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil) tiyazolinin (B10),ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{308 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
7,00	0,020	500	—
8,04	0,019	475	—
9,07	0,051	1275	—
9,15	0,054	1350	—
9,36	0,065	1625	0,221849
9,43	0,068	1700	0,154902
9,63	0,083	2075	0,196295
9,68	0,092	2300	0,051153
9,71	0,098	2450	0,09691
9,91	0,099	2475	$-1,1 \times 10^{-15}$
9,96	0,101	2525	-0,05115
10,25	0,117	2925	-0,17609
11,25	0,142	3550	-0,35218
13,52	0,145	3625	—



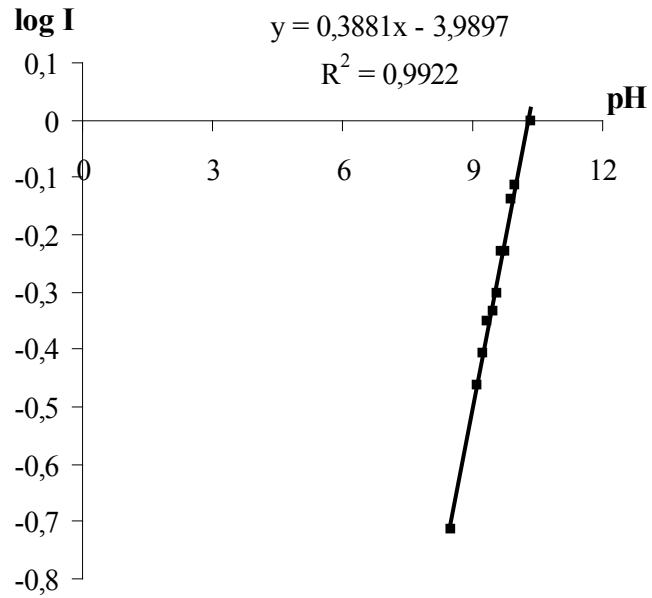
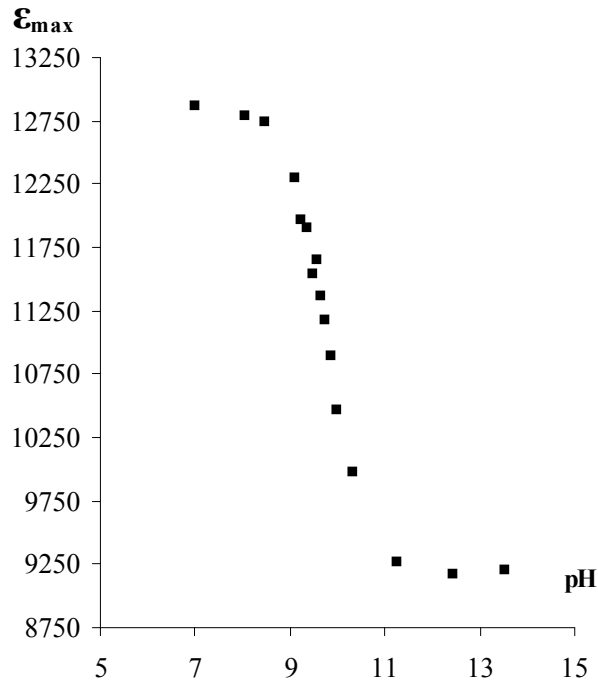
Şekil 6.66 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolinin (B10), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



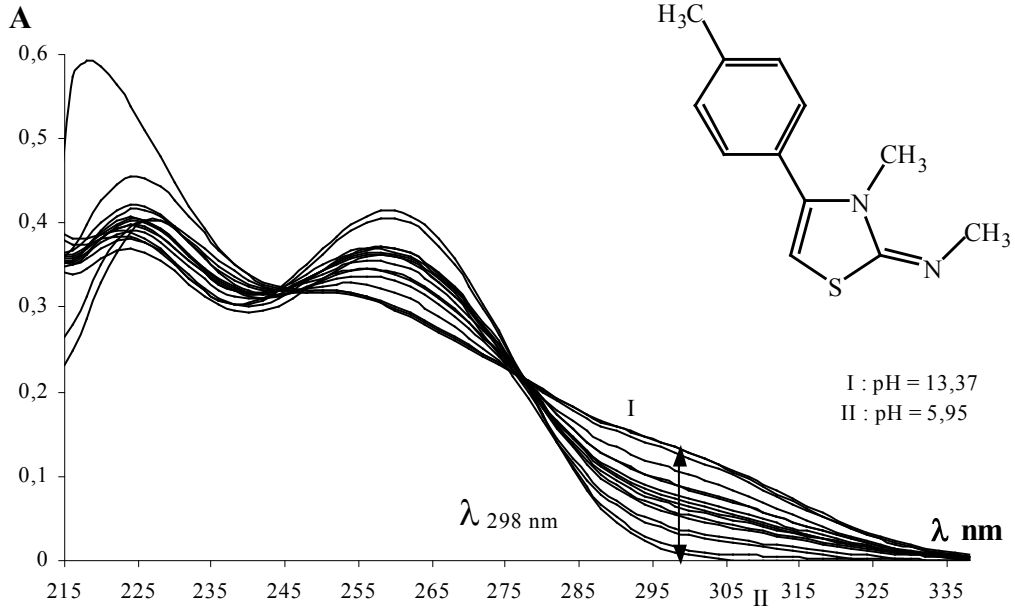
Şekil 6.67 2-Metylimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), UV spektrumu

Çizelge 6.13 2-Metylimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{262 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
6,99	0,515	12875	—
8,04	0,512	12800	—
8,47	0,510	12750	-0,713210
9,09	0,492	12300	-0,462398
9,21	0,479	11975	-0,405765
9,34	0,476	11900	-0,348454
9,47	0,462	11550	-0,333214
9,56	0,466	11650	-0,301030
9,63	0,455	11375	-0,227243
9,72	0,447	11175	-0,227243
9,87	0,436	10900	-0,136219
9,98	0,419	10475	-0,113943
10,33	0,399	9975	$-1,30 \times 10^{-15}$
11,25	0,371	9275	—
12,43	0,367	9175	—
13,52	0,373	9200	—



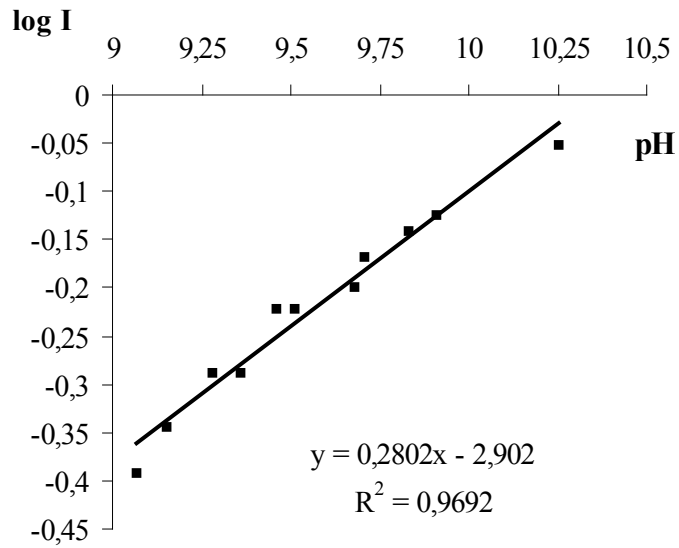
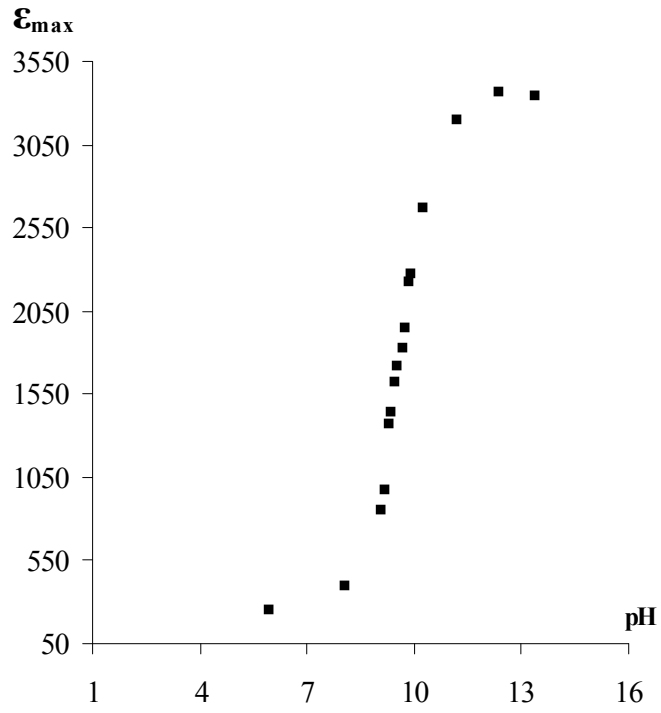
Şekil 6.68 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolinin (B11), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



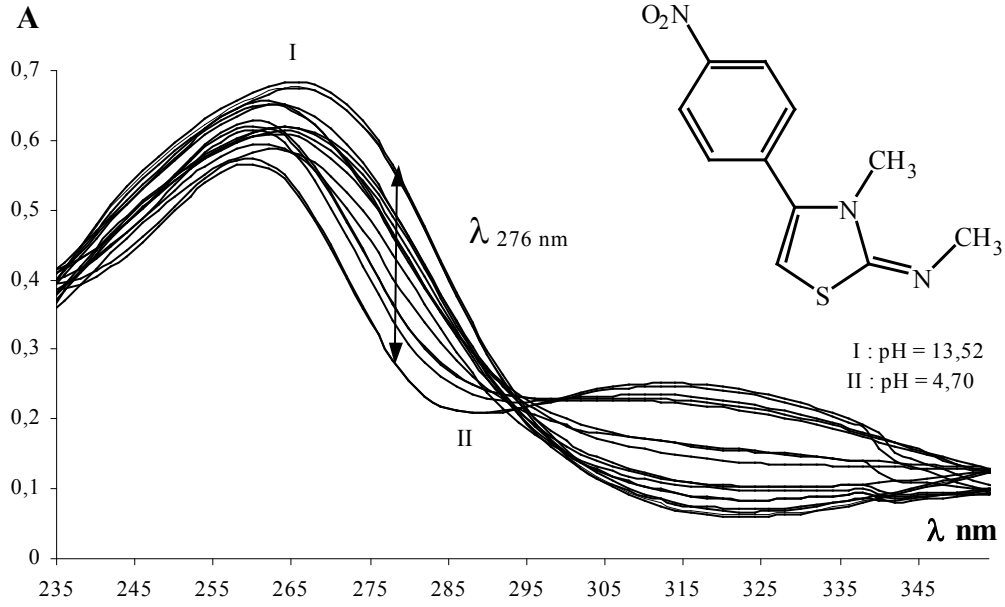
Şekil 6.69 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), UV spektrumu

Çizelge 6.14 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{298 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
5,95	0,010	250	—
8,04	0,016	400	—
9,07	0,034	850	-0,39121
9,15	0,039	975	-0,34523
9,28	0,055	1375	-0,28724
9,36	0,058	1450	-0,28724
9,46	0,065	1625	-0,22185
9,51	0,069	1725	-0,22185
9,68	0,073	1825	-0,19837
9,71	0,078	1950	-0,16840
9,83	0,089	2225	-0,14018
9,91	0,091	2275	-0,12494
10,25	0,107	2675	-0,05115
11,17	0,128	3200	—
12,35	0,135	3375	—
13,37	0,134	3350	—



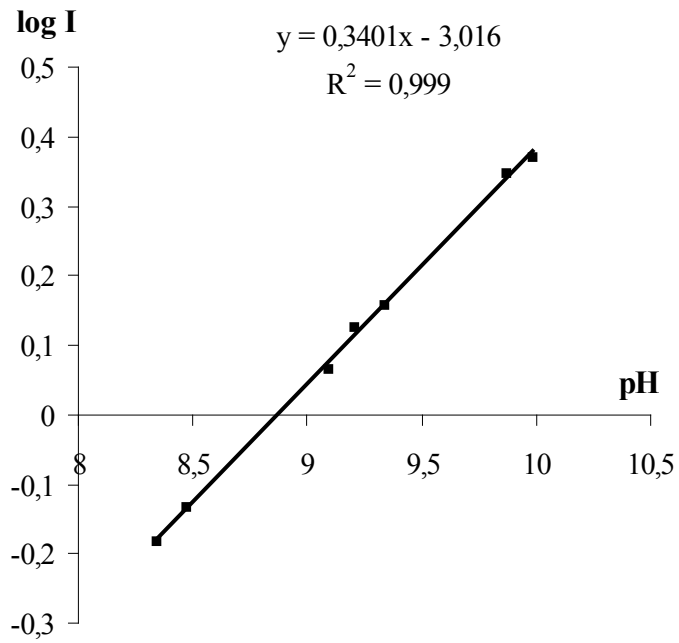
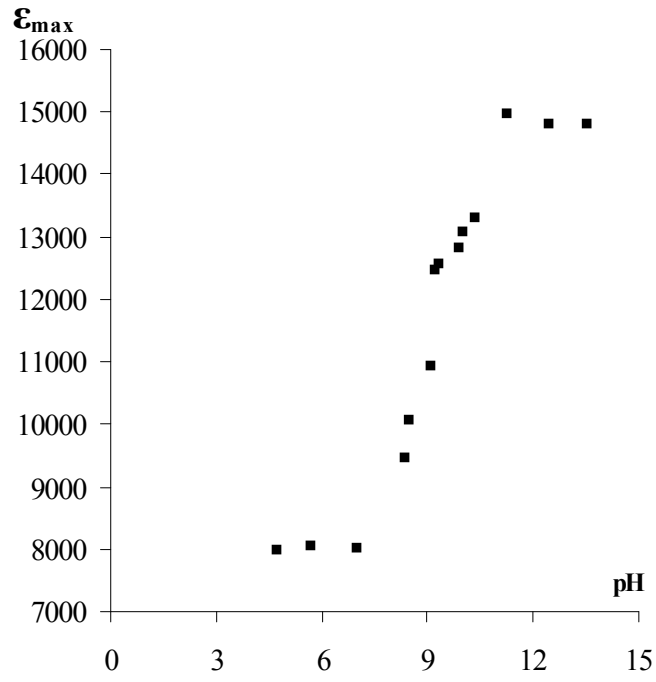
Şekil 6.70 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolinin (B12), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



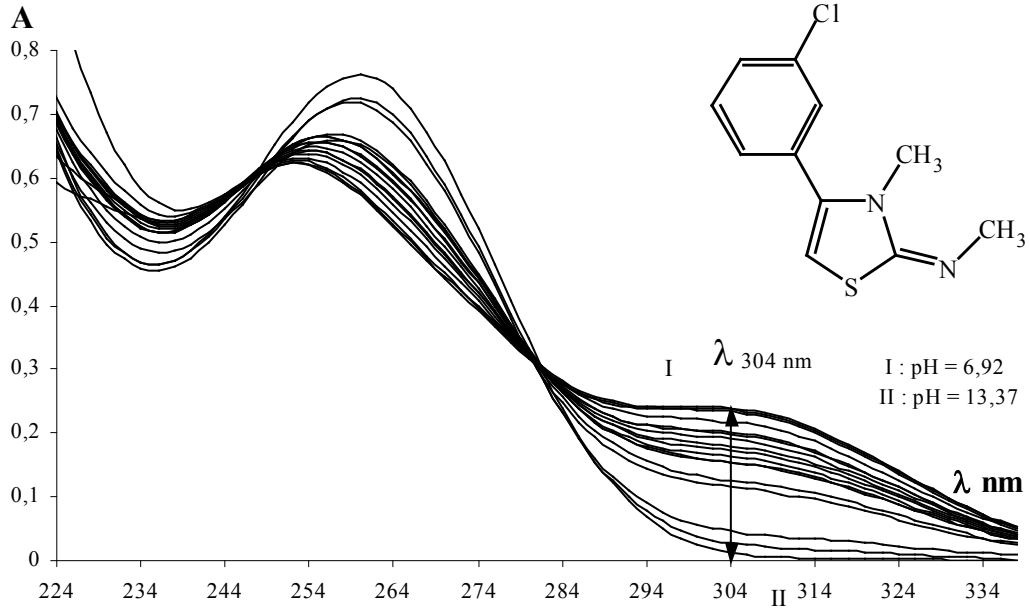
Şekil 6.71 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), UV spektrumu

Çizelge 6.15 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{276 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
4,70	0,320	8000	—
5,66	0,402	8050	—
6,99	0,321	8025	—
8,34	0,379	9475	-0,18112
8,47	0,403	10075	-0,13263
9,09	0,438	10950	0,06653
9,21	0,499	12475	0,12493
9,34	0,503	12575	0,15669
9,87	0,513	12825	0,34830
9,98	0,523	13075	0,37183
10,33	0,532	13300	—
11,25	0,599	14975	—
12,43	0,592	14800	—
13,52	0,593	14825	—



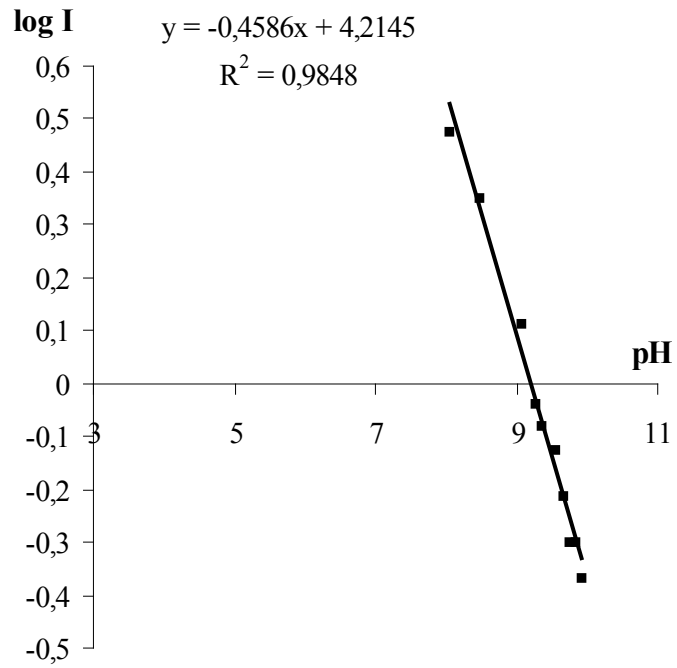
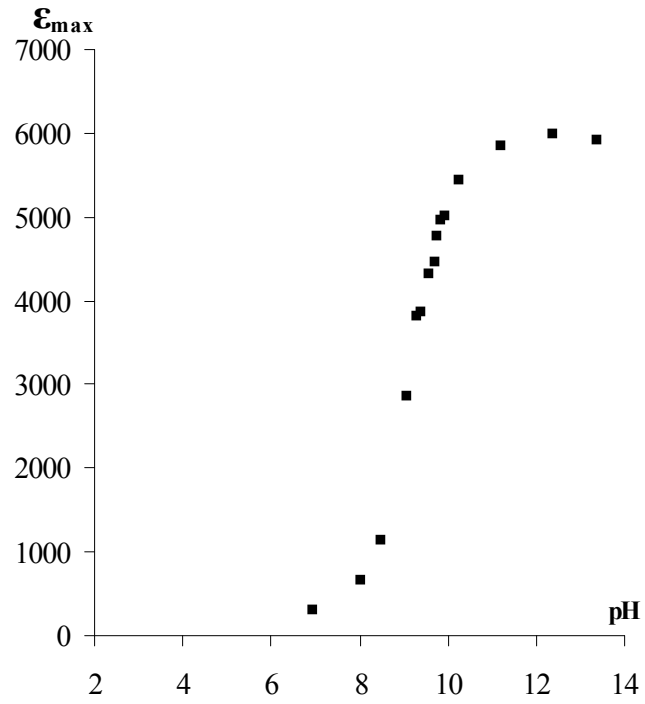
Şekil 6.72 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolinin (B13), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



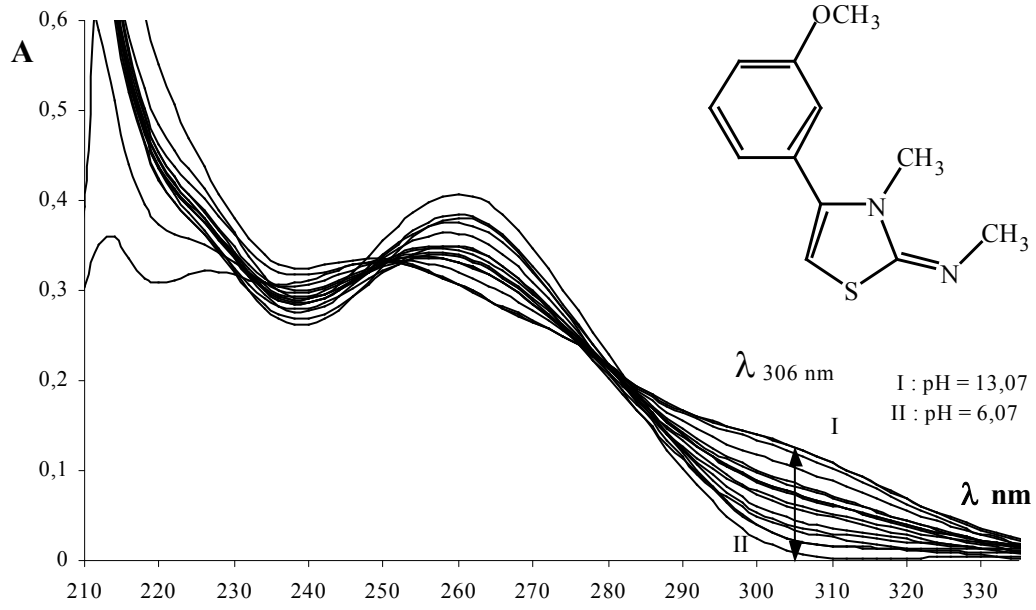
Şekil 6.73 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), UV spektrumu

Çizelge 6.16 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), ölçülen absorbans değerleri

pH	A _{304 nm}	ε _{max.}	log I
6,92	0,012	300	—
8,04	0,027	675	0,477121
8,47	0,046	1150	0,352182
9,07	0,115	2875	0,113943
9,28	0,153	3825	-0,037788
9,36	0,155	3875	-0,079181
9,54	0,173	4325	-0,124938
9,68	0,179	4475	-0,210853
9,76	0,191	4775	-0,301030
9,83	0,199	4975	-0,301030
9,91	0,201	5025	-0,367976
10,25	0,218	5450	—
11,17	0,234	5850	—
12,35	0,240	6000	—
13,37	0,237	5925	—



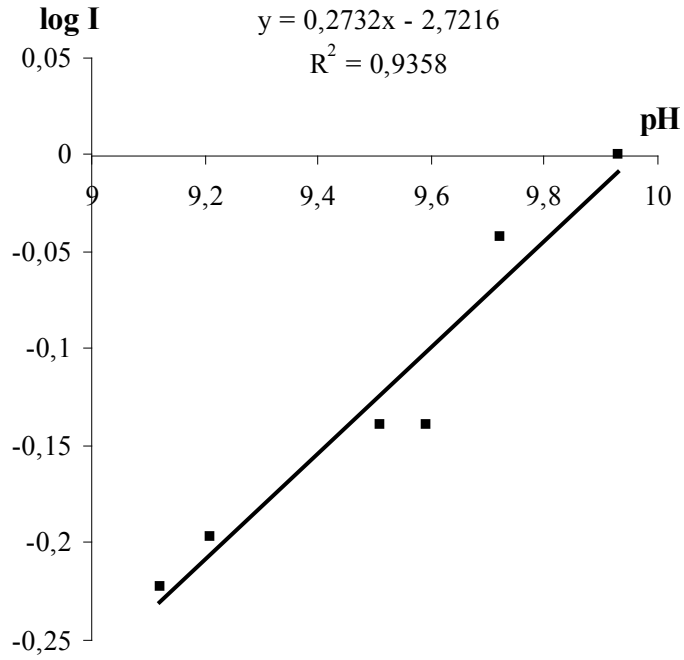
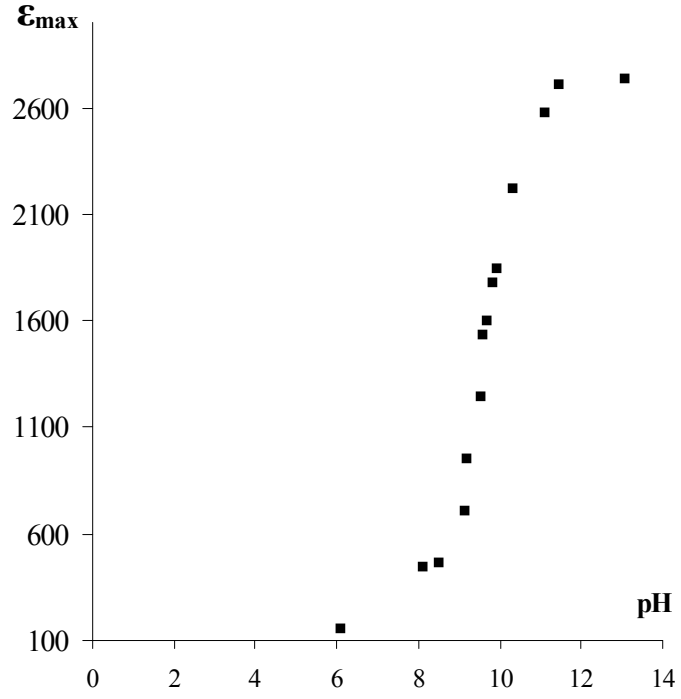
Şekil 6.74 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolinin (B14), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



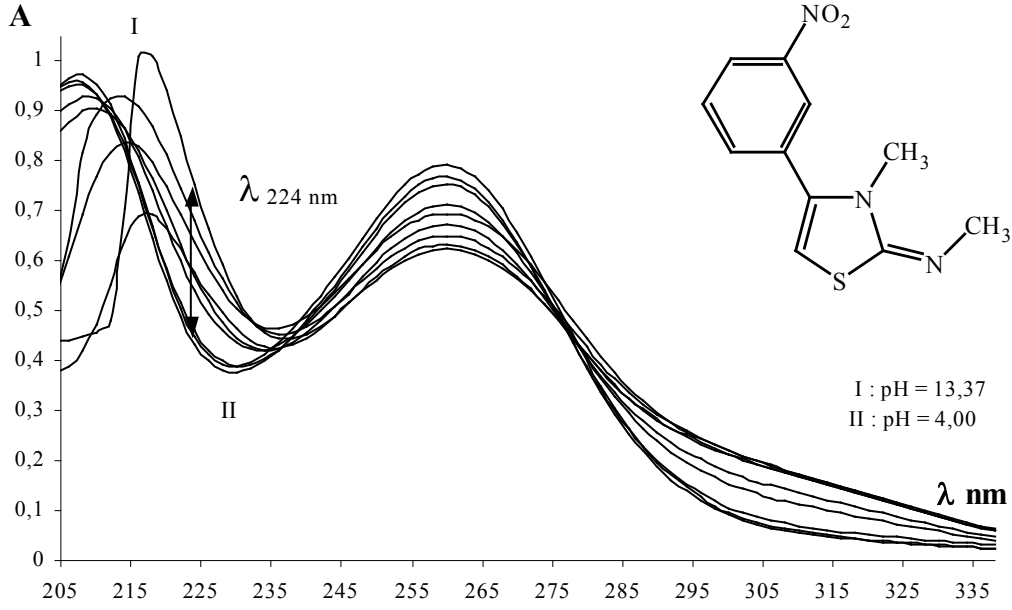
Şekil 6.75 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), UV spektrumu

Çizelge 6.17 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{306 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
6,07	0,007	156	—
8,09	0,020	444	—
8,52	0,021	467	—
9,12	0,032	711	-0,22185
9,21	0,043	956	-0,19629
9,51	0,056	1244	-0,13830
9,59	0,069	1533	-0,13830
9,67	0,072	1600	$-4,3 \times 10^{-16}$
9,72	0,072	1600	-0,04139
9,81	0,080	1778	0
9,93	0,083	1844	$3,86 \times 10^{-16}$
10,33	0,100	2222	—
11,10	0,116	2578	—
11,45	0,122	2711	—
13,07	0,123	2733	—



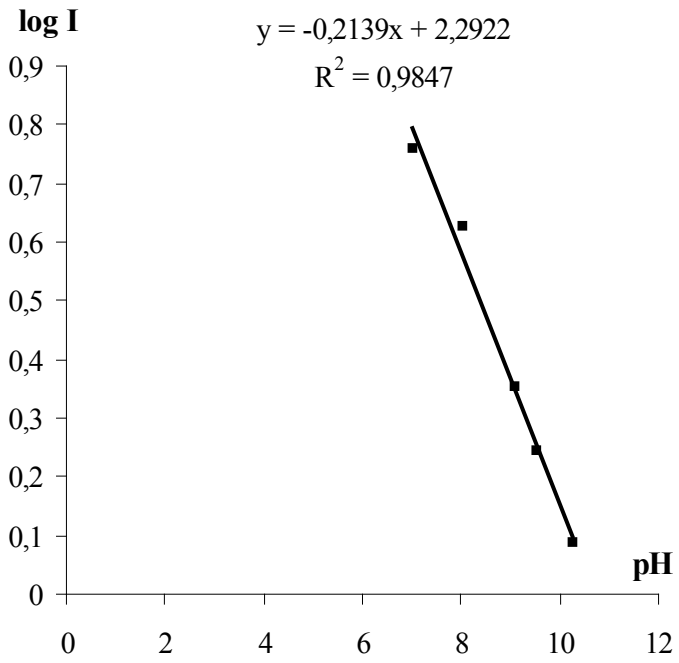
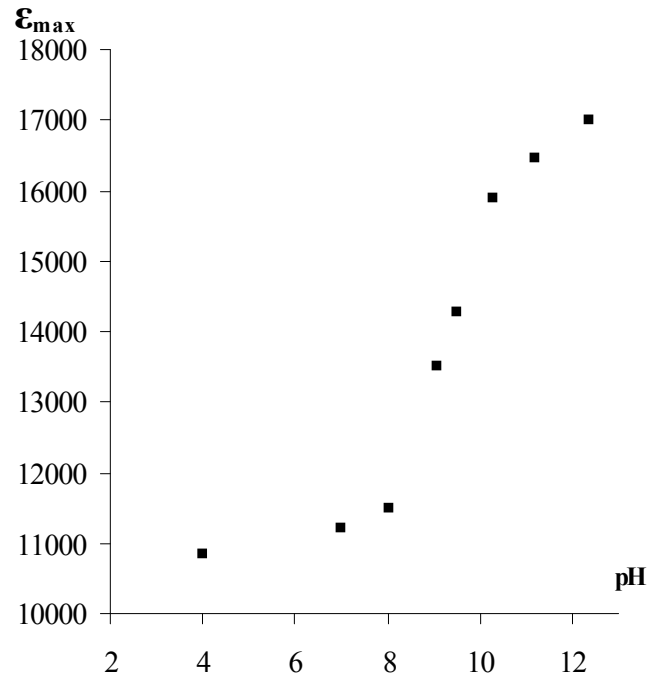
Şekil 6.76 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolinin (B15), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



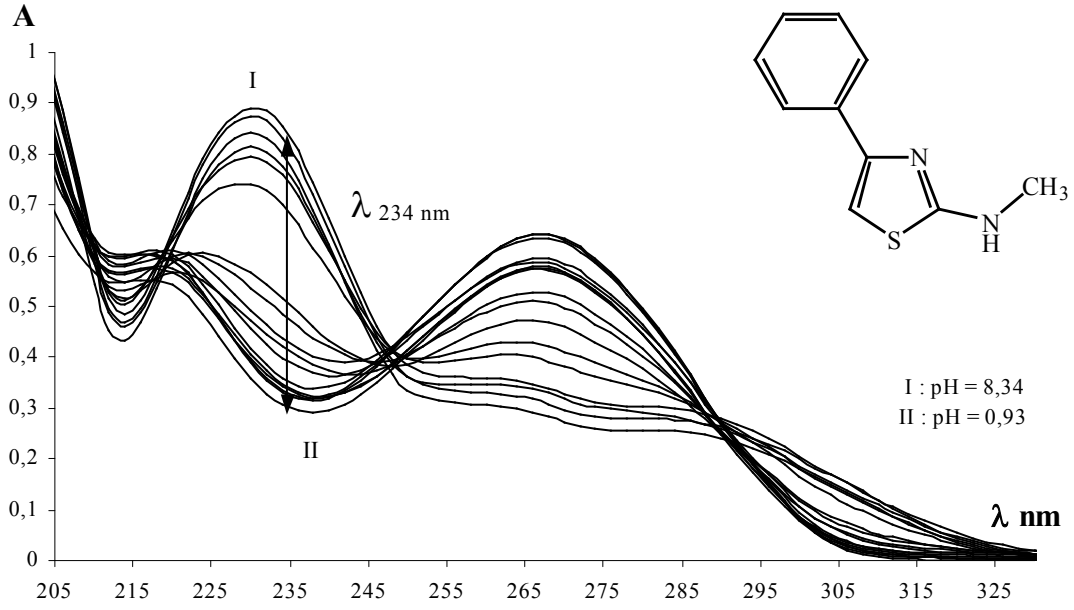
Şekil 6.77 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), UV spektrumu

Çizelge 6.18 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{224 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
4,00	0,434	10850	—
7,00	0,449	11225	0,628018
8,04	0,460	11500	0,354629
9,07	0,541	13525	0,246064
9,51	0,571	14275	0,089657
10,25	0,636	15900	0,073862
11,17	0,659	16475	—
12,35	0,680	17000	—
13,37	0,754	17150	—

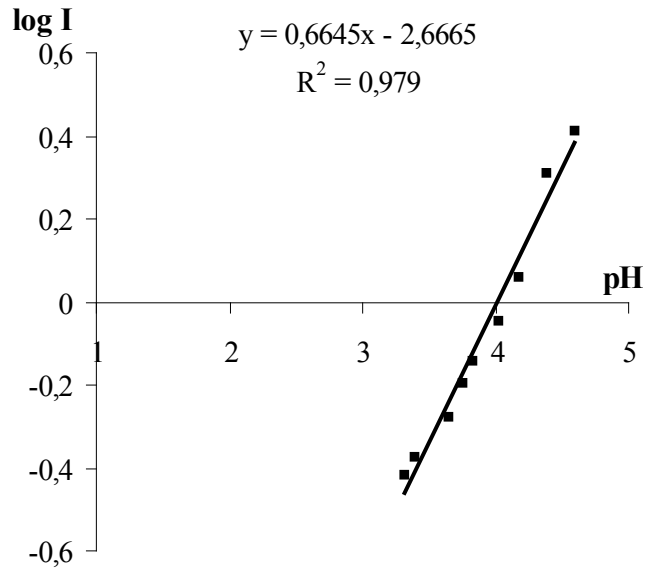
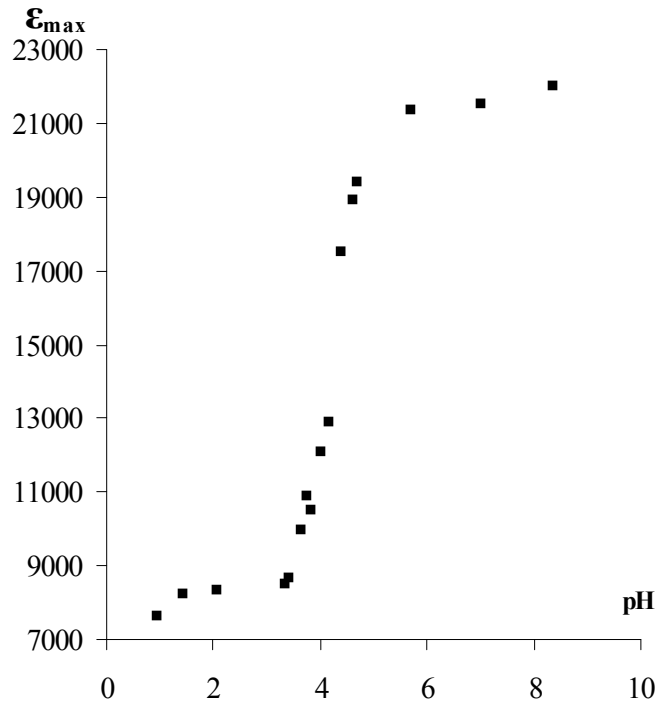


Şekil 6.78 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolinin (B16), pH'a karşı çizilen E_{\max} ve $\log I$ grafikleri

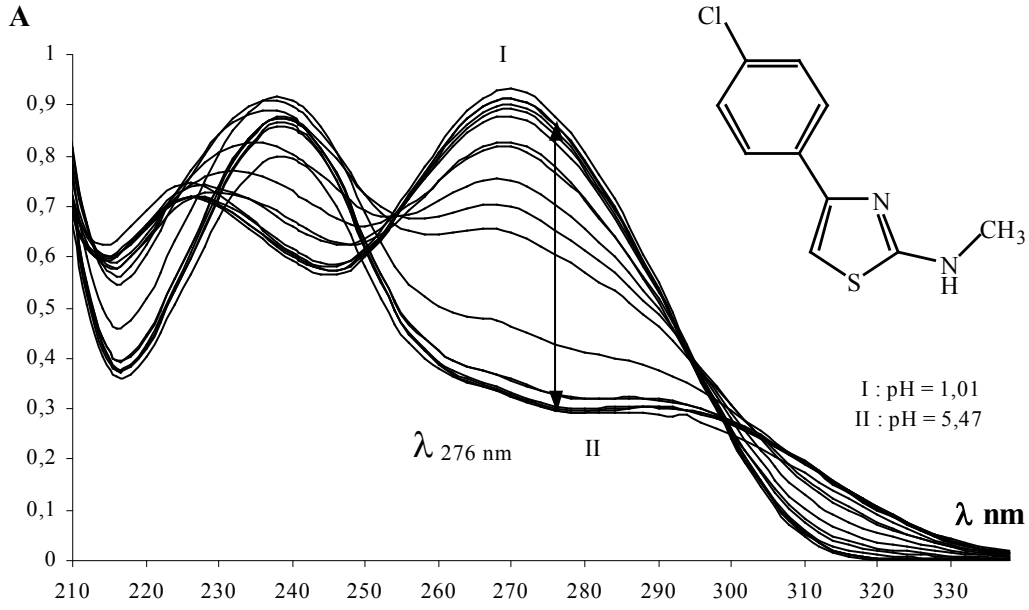


Çizelge 6.19 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), ölçülen absorpsiyon değerleri

pH	$A_{234 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
0,93	0,306	7650	—
1,43	0,330	8250	—
2,07	0,335	8375	—
3,32	0,341	8525	-0,41814
3,39	0,348	8700	-0,37566
3,64	0,399	9975	-0,27875
3,75	0,437	10925	-0,19629
3,83	0,421	10525	-0,14267
4,02	0,485	12125	-0,04391
4,17	0,516	12900	0,057992
4,39	0,700	17500	0,311495
4,59	0,758	18950	0,412180
4,70	0,776	19400	—
5,68	0,856	21400	—
6,99	0,862	21550	—
8,34	0,882	22050	—



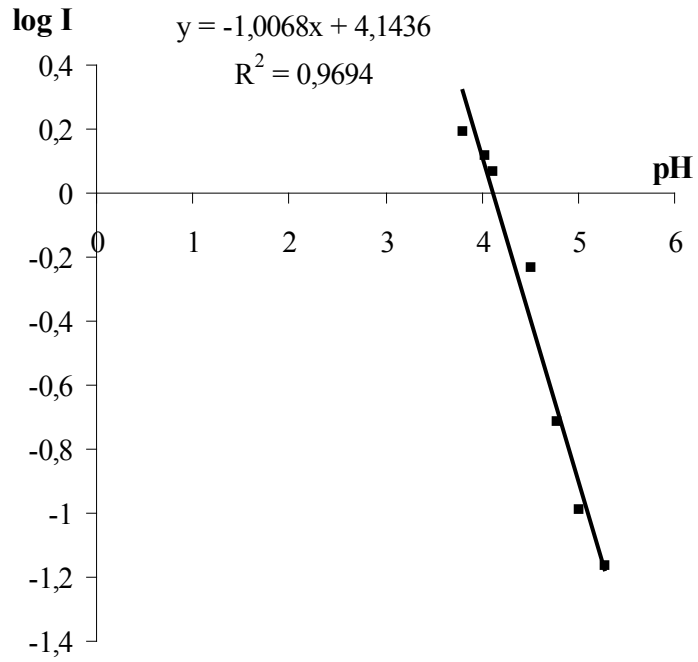
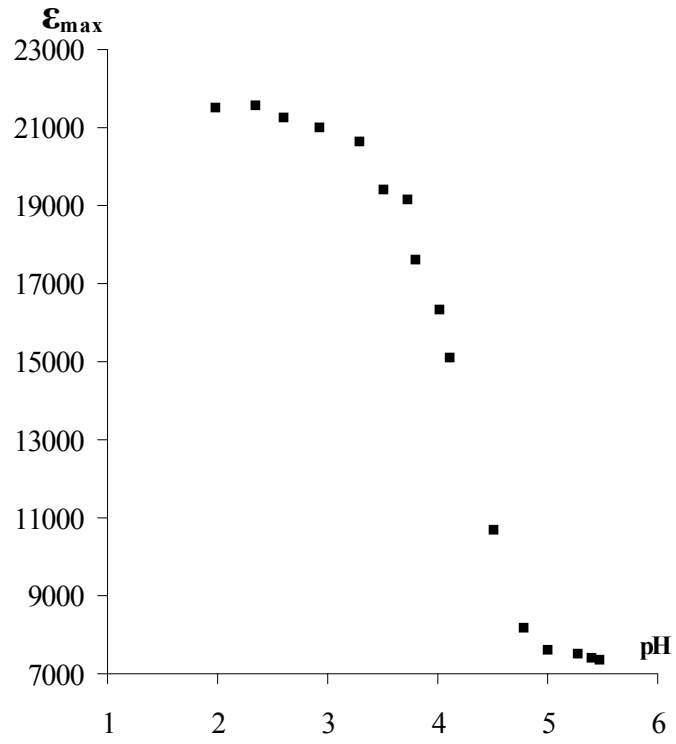
Şekil 6.80 2-Metilamino-4-feniltiyazolün (B17), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



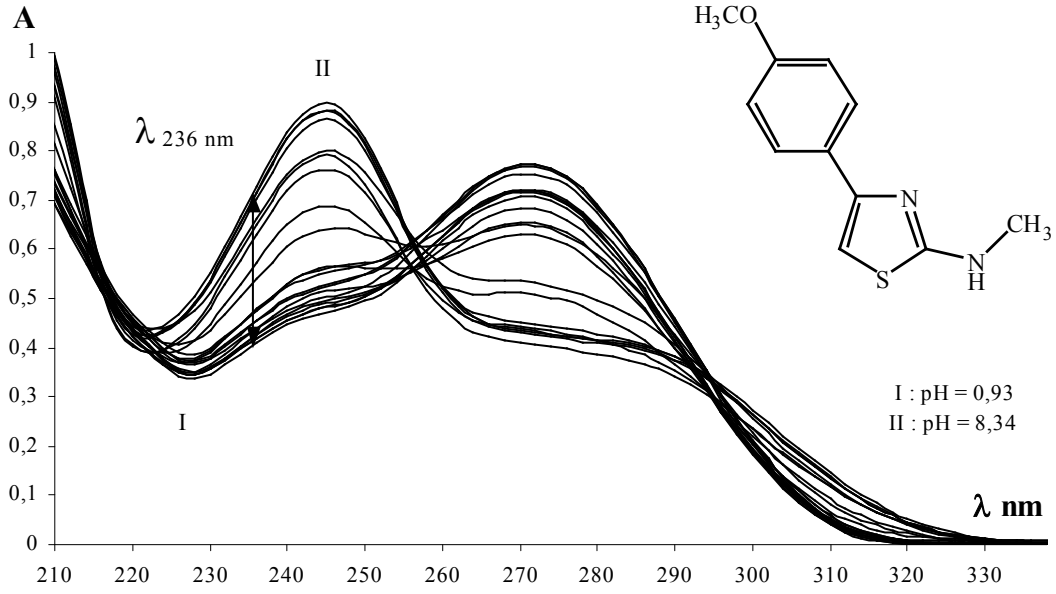
Şekil 6.81 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), UV spektrumu

Çizelge 6.20 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), ölçülen absorbands değerleri

pH	$A_{276 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
1,01	0,879	21975	—
1,99	0,861	21525	—
2,34	0,862	21550	—
2,60	0,850	21250	—
2,93	0,840	21000	—
3,30	0,826	20650	—
3,51	0,777	19425	—
3,73	0,767	19175	—
3,80	0,704	17600	0,19382
4,02	0,653	16325	0,12029
4,11	0,604	15100	0,07106
4,51	0,427	10675	-0,23408
4,78	0,327	8175	-0,71321
5,00	0,304	7600	-0,98528
5,28	0,300	7500	-1,16137
5,40	0,297	7425	—



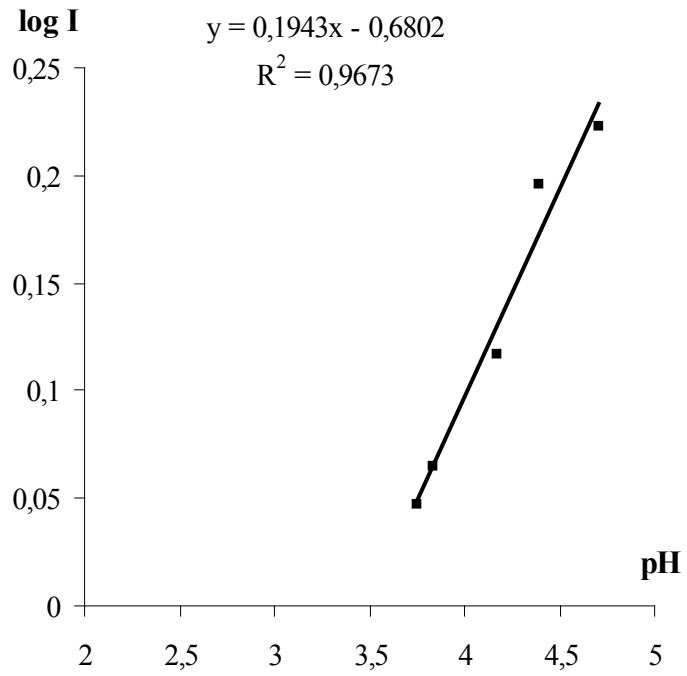
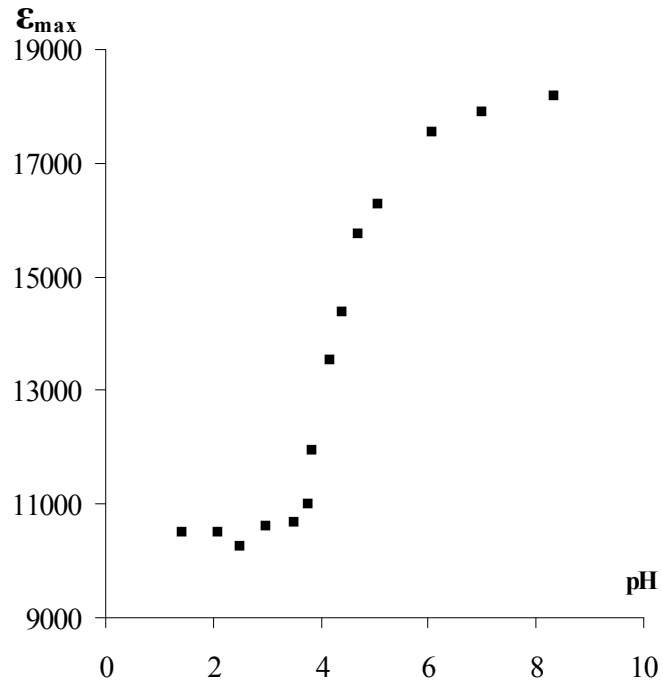
Şekil 6.82 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazolün (B18), pH'a karşı çizilen E_{\max} ve log I grafikleri



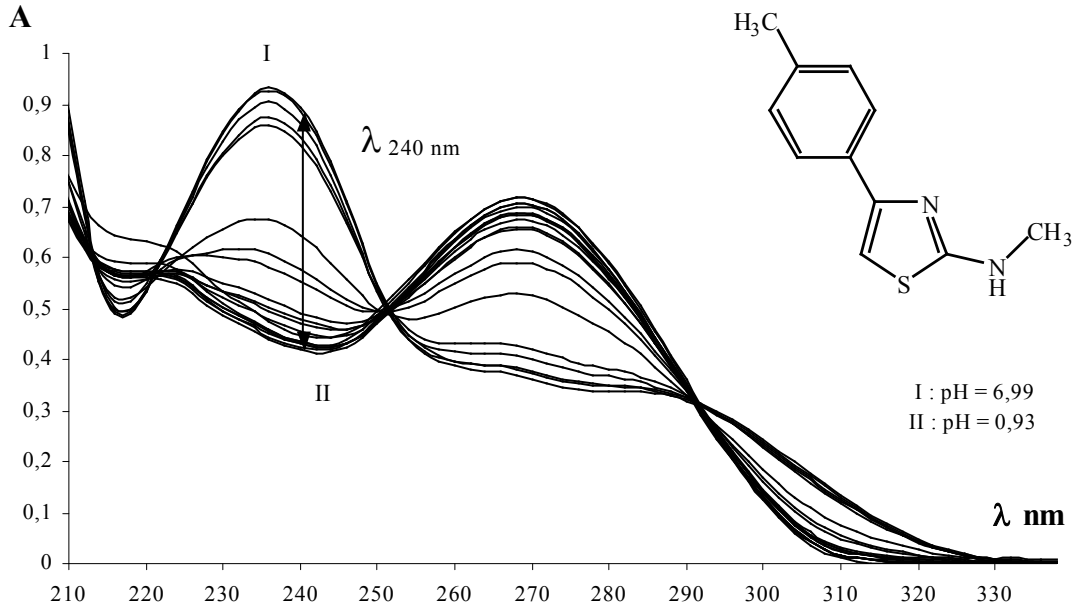
Şekil 6.83 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), UV spektrumu

Çizelge 6.21 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{236 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
0,93	0,440	11000	—
1,43	0,420	10500	—
2,07	0,420	10500	—
2,50	0,411	10275	—
2,96	0,425	10625	—
3,51	0,427	10675	—
3,75	0,440	11000	0,047425
3,83	0,479	11975	0,064802
4,17	0,541	13525	0,117497
4,39	0,575	14375	0,195948
4,70	0,631	15775	0,223173
5,06	0,651	16275	—
6,07	0,702	17550	—
6,99	0,716	17900	—
8,34	0,728	18200	—



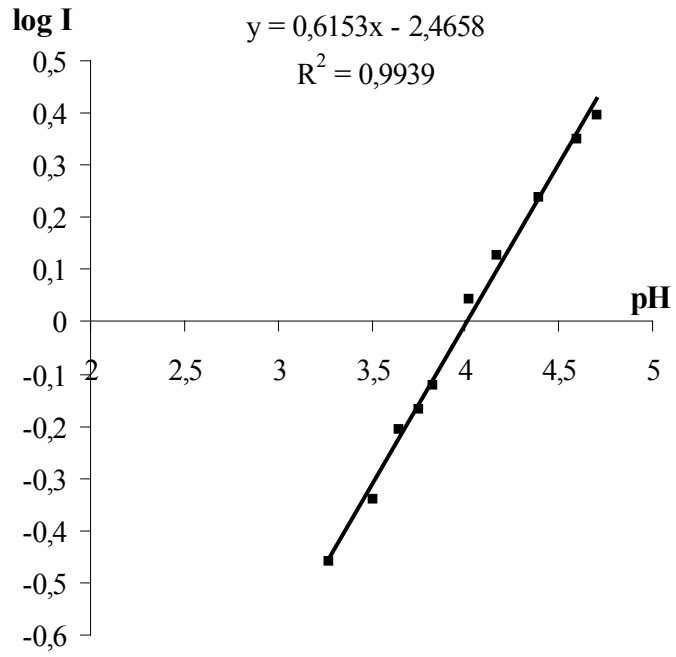
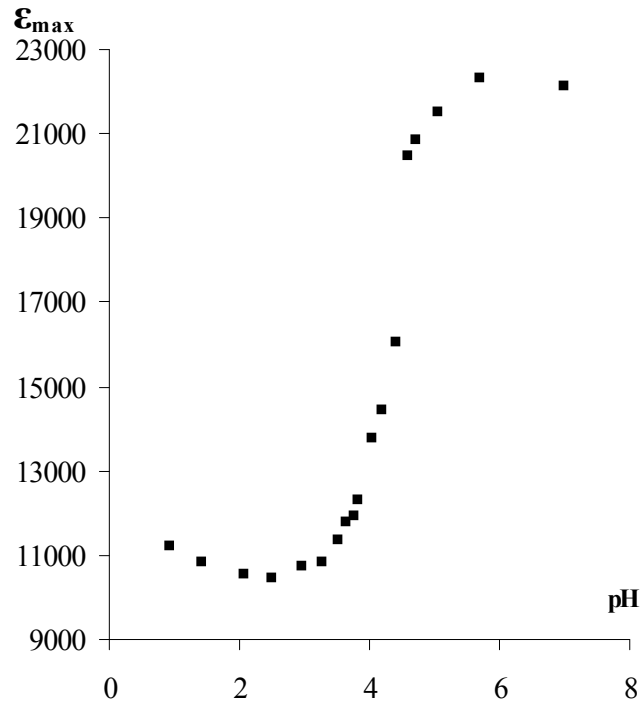
Şekil 6.84 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazolün (B19), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



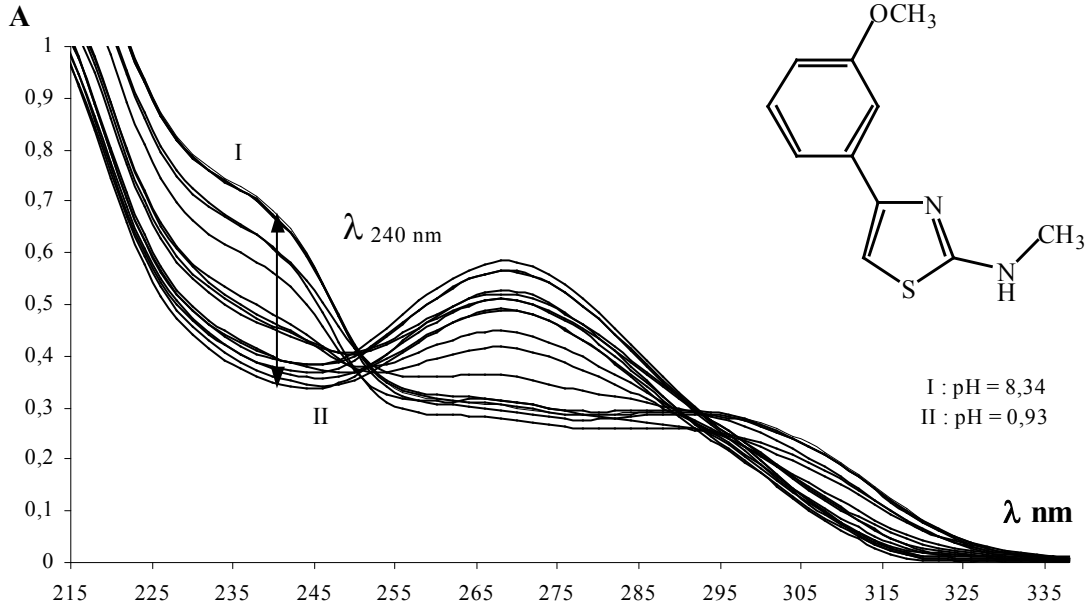
Şekil 6.85 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), UV spektrumu

Çizelge 6.22 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{240 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
0,93	0,449	11225	—
1,43	0,434	10850	—
2,07	0,423	10575	—
2,50	0,418	10450	—
2,96	0,430	10750	—
3,27	0,434	10850	-0,45864
3,51	0,454	11350	-0,33882
3,64	0,472	11800	-0,20412
3,75	0,478	11950	-0,16749
3,83	0,492	12300	-0,11919
4,02	0,552	13800	0,04275
4,17	0,578	14450	0,12866
4,39	0,643	16075	0,24103
4,59	0,820	20500	0,35218
4,70	0,835	20875	0,39794
5,06	0,862	21550	—
5,68	0,893	22325	—
6,99	0,885	22125	—



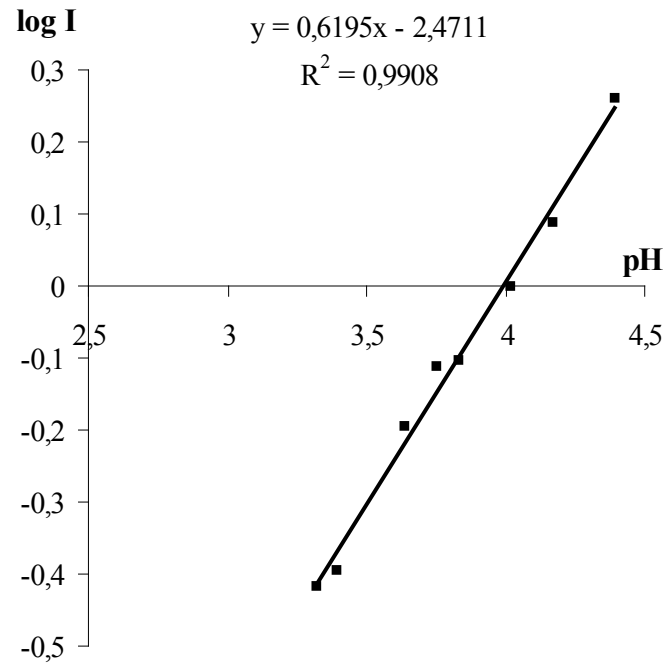
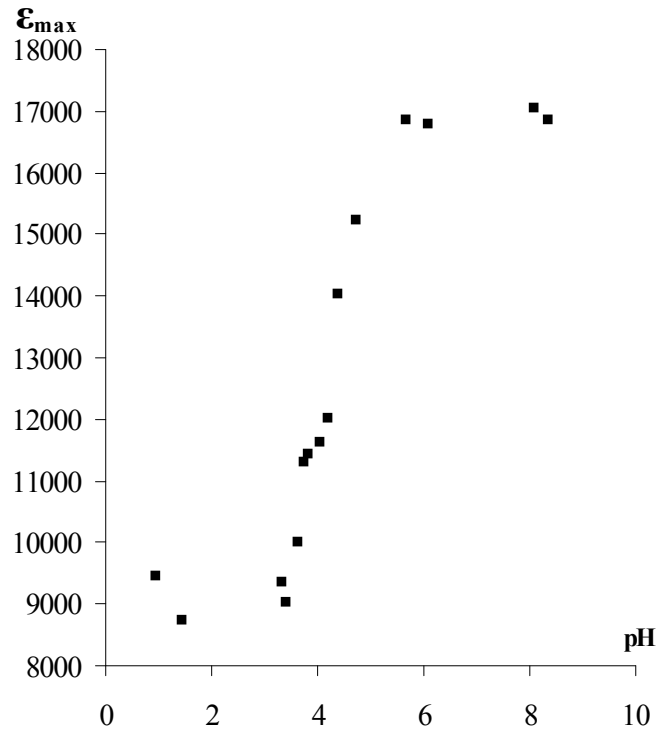
Şekil 6.86 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazolün (B20), pH'a karşı çizilen E_{\max} ve $\log I$ grafikleri



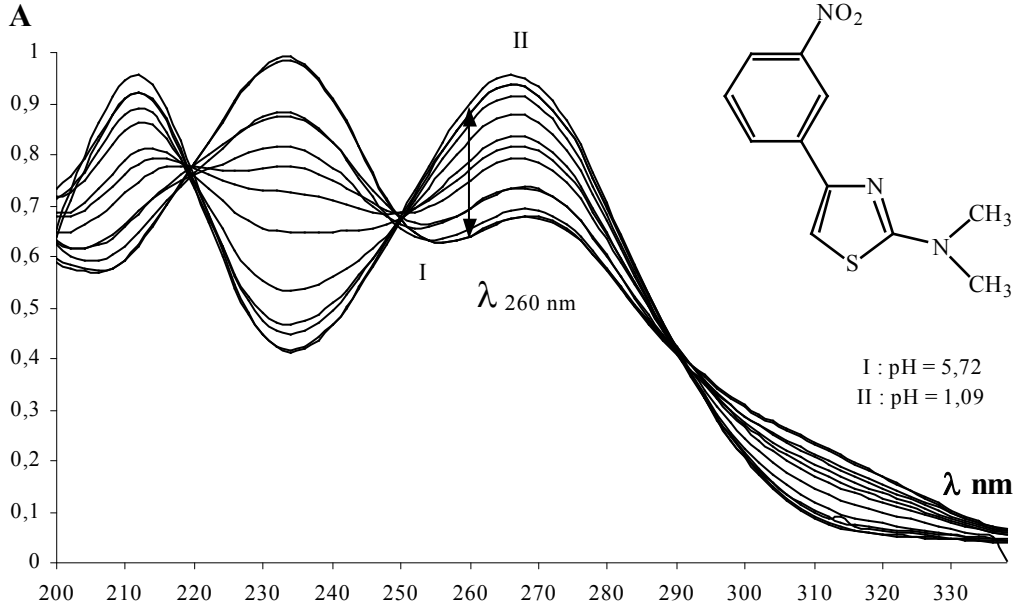
Şekil 6.87 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), UV spektrumu

Çizelge 6.23 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), ölçülen absorbans değerleri

pH	$A_{240 \text{ nm}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	log I
0,93	0,378	9450	—
1,43	0,350	8750	—
3,32	0,375	9375	-0,41683
3,39	0,361	9025	-0,39334
3,64	0,401	10025	-0,19498
3,75	0,452	11300	-0,11041
3,83	0,458	11450	-0,10322
4,02	0,465	11625	$5,79 \times 10^{-16}$
4,17	0,481	12025	0,090177
4,39	0,561	14025	0,261158
4,70	0,609	15225	—
5,66	0,675	16875	—
6,07	0,672	16800	—
8,09	0,682	17050	—
8,34	0,674	16850	—



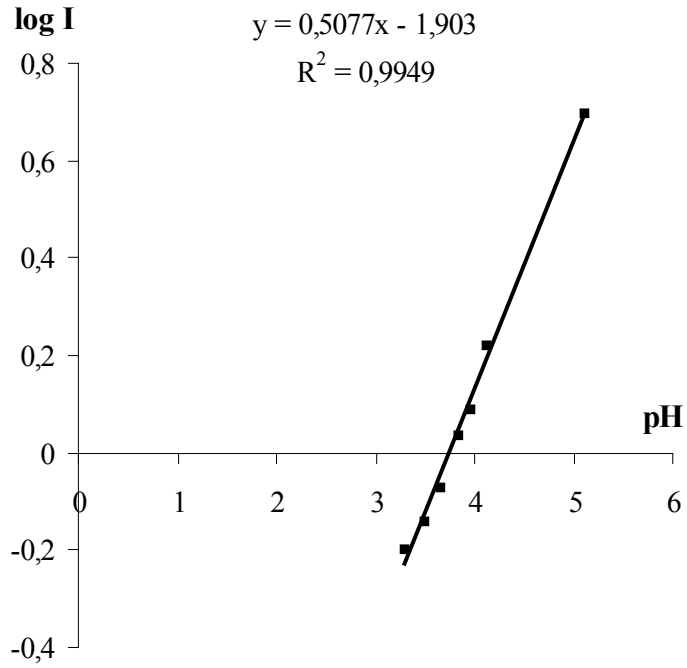
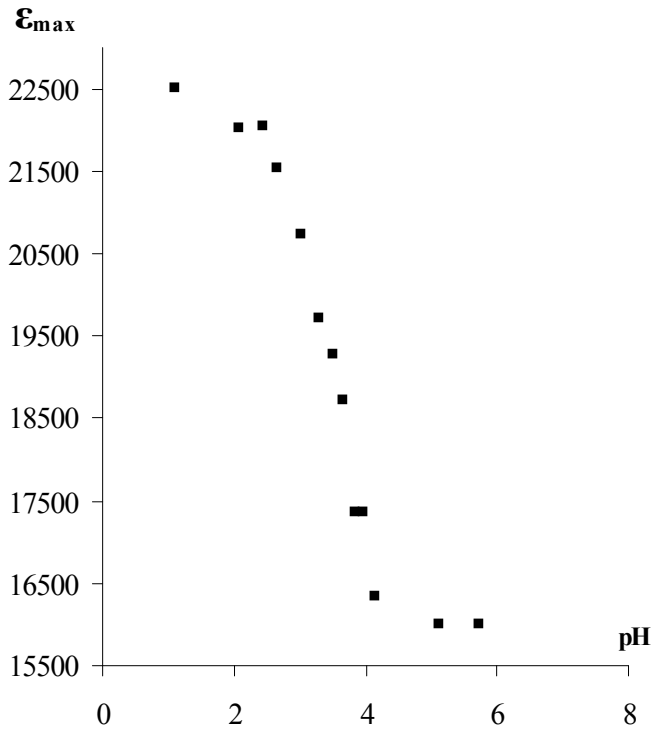
Şekil 6.88 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazolün (B21), pH'a karşı çizilen E_{max} ve log I grafikleri



Şekil 6.89 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), UV spektrumu

Çizelge 6.24 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün (B22), ölçülen absorbands değerleri

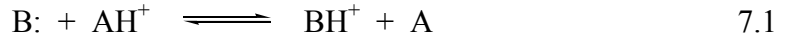
pH	A _{260 nm}	ε _{max.}	log I
1,09	0,901	22525	—
2,06	0,881	22025	—
2,42	0,882	22050	—
2,66	0,862	21550	—
3,00	0,830	20750	—
3,30	0,789	19725	-0,19713
3,49	0,771	19275	-0,13918
3,65	0,749	18725	-0,07255
3,84	0,695	17375	0,03385
3,96	0,695	17375	0,08842
4,13	0,654	16350	0,22184
5,12	0,640	16000	0,69897
5,72	0,640	16000	—



Şekil 6.90 2-Dimetilamino-4-(3-nitro-fenil)tiyazolün (B22), pH'a karşı çizilen E_{max} ve $\log I$ grafikleri

7. TEORİK HESAPLAMA SONUÇLARI

Teorik hesaplamalar, sınırlı Hartree-Fock seviyesinde (RHF) ve PM5 semi empirik SCF-MO metodu kullanılarak Mopac 2002 programı (Cache 7.5) ile Intel tabanlı 3GHz'lik PC ile hesaplanmıştır. Bütün moleküler yapılar, gradient norm değerleri $< 0,1$ olacak şekilde, sıvı fazda optimize edilmiştir.

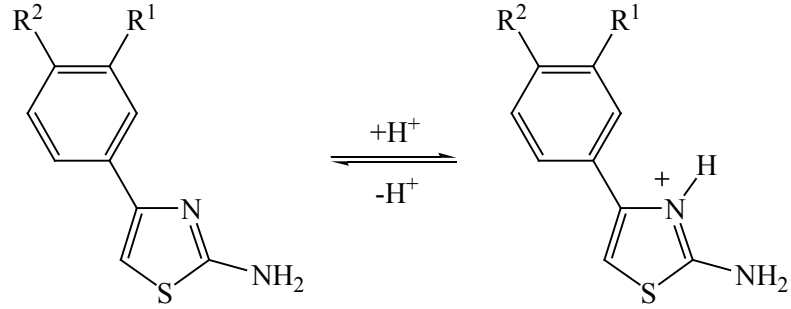


Eşitlik 7.1'e göre "B" ve "BH⁺", nötr ve protonlanmış yapılar, "A" ve "AH⁺" ise nötr ve referans bazı simgelemektir. A ve AH⁺ sırasıyla H₂O ve H₃O⁺'dur. H₂O ve H₃O⁺ için serbest enerjileri (ΔG) sırasıyla $-72,93 \text{ kcal mol}^{-1}$ ve $32,70 \text{ kcal mol}^{-1}$ 'dir. Bu değerler pK_a değerlerini hesaplamak için kullanılacaktır. "B" olarak verilen bazın asitliğini, eşitlik 7.2 ile hesaplanabilmektedir.

$$\delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(AH^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(A)}] \quad 7.2$$

Sıvı fazda BH⁺ bazının, serbest enerji değişimini eşitlik 7.3'e uygulayarak pK_a değerine ulaşılır. Burada R = 1,986 cal mol⁻¹ K⁻¹, T = 298 K olarak alınmıştır. (Öğretir, 2002)

$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2,303 RT} \quad 7.3$$

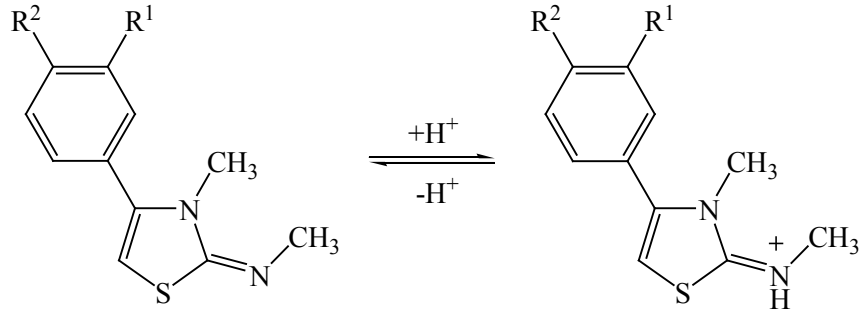


Şekil 7.1 B1-B8 yapılarına ait protonlanma reaksiyonu

Çizelge 7.1 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, termodinamik özellikleri

Yapı*	R ¹	R ²	ΔH_f (kcal mol ⁻¹)		ΔS (kcal mol ⁻¹ K ⁻¹)		ΔG_f (kcal mol ⁻¹)	
			Amino	İmino	Amino	İmino	Amino	İmino
B1	-H	-H	48,33	53,81	0,10191	0,10069	17,96	23,80
B1p	-H	-H	149,22	149,35	0,10346	0,10441	118,39	118,24
B2	-H	-Cl	41,20	44,86	0,10280	0,10803	10,57	12,67
B2p	-H	-Cl	141,63	141,78	0,11267	0,11255	108,05	108,24
B3	-H	-OCH ₃	8,79	13,10	0,11046	0,11533	-24,13	-21,27
B3p	-H	-OCH ₃	109,83	109,96	0,10792	0,11582	77,67	75,45
B4	-H	-CH ₃	40,72	45,25	0,10769	0,11139	8,63	12,06
B4p	-H	-CH ₃	140,82	140,85	0,11322	0,11454	107,08	106,72
B5	-H	-NO ₂	38,26	44,62	0,11700	0,11509	3,39	10,32
B5p	-H	-NO ₂	140,76	140,85	0,11116	0,10986	107,63	108,11
B6	-Cl	-H	40,56	46,27	0,10858	0,10017	8,20	16,42
B6p	-Cl	-H	142,01	141,78	0,11127	0,10594	108,85	110,21
B7	-OCH ₃	-H	9,34	15,16	0,11036	0,11798	-23,55	-20,00
B7p	-OCH ₃	-H	111,00	110,93	0,11313	0,11488	77,29	76,70
B8	-NO ₂	-H	38,47	44,90	0,11728	0,10258	3,52	14,33
B8p	-NO ₂	-H	140,97	141,00	0,11580	0,11583	106,46	106,48

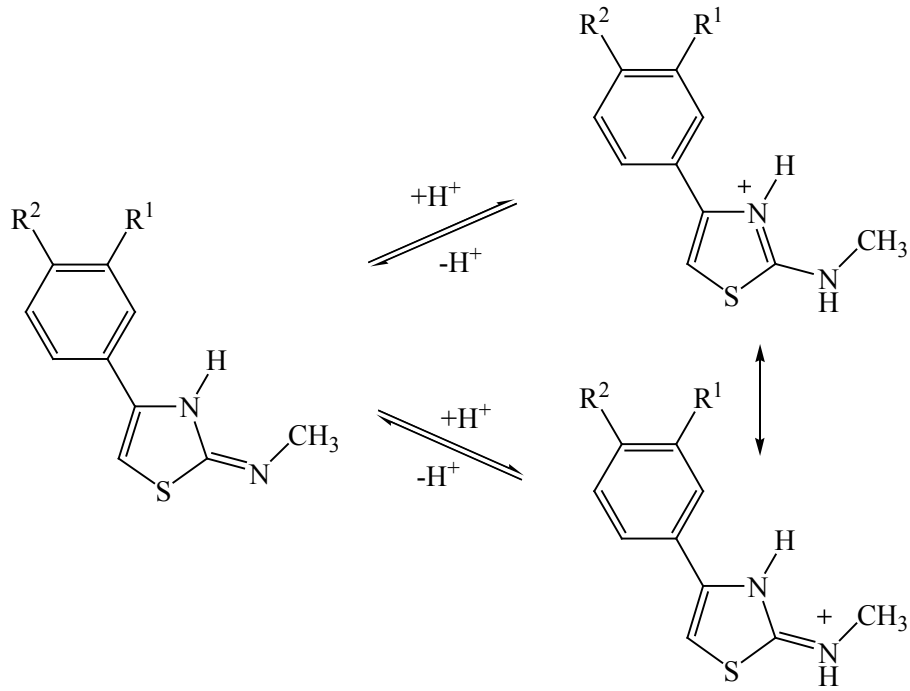
* p=protonlanmış form



Şekil 7.2 B9-B16 yapılarına ait protonlanma reaksiyonu

Çizelge 7.2 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, termodinamik özellikleri

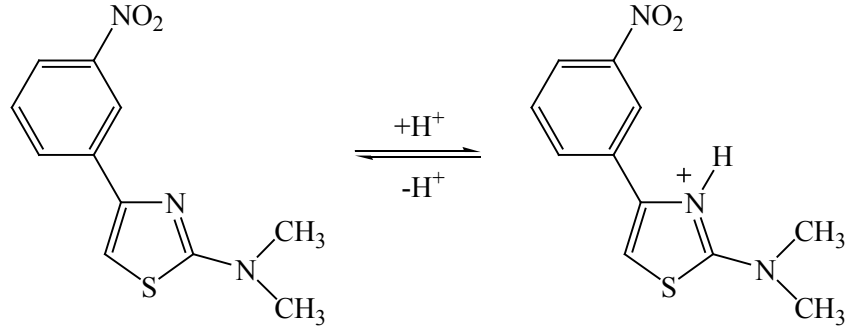
Yapı	R ¹	R ²	ΔH_f (kcal mol ⁻¹)	ΔS (kcal mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG_f (kcal mol ⁻¹)
B9	-H	-H	61,71	0,11467	27,54
B9p	-H	-H	162,44	0,11592	127,90
B10	-H	-Cl	53,81	0,11865	18,45
B10p	-H	-Cl	154,74	0,12396	117,80
B11	-H	-OCH ₃	22,19	0,12421	-14,82
B11p	-H	-OCH ₃	123,03	0,12851	84,73
B12	-H	-CH ₃	53,31	0,12078	17,32
B12p	-H	-CH ₃	153,88	0,12084	117,87
B13	-H	-NO ₂	52,26	0,13002	13,51
B13p	-H	-NO ₂	154,00	0,13191	114,69
B14	-Cl	-H	54,08	0,12734	16,13
B14p	-Cl	-H	155,09	0,12237	118,62
B15	-OCH ₃	-H	22,87	0,12352	-13,94
B15p	-OCH ₃	-H	124,02	0,13510	83,76
B16	-NO ₂	-H	52,49	0,12753	14,49
B16p	-NO ₂	-H	154,09	0,13111	115,02



Şekil 7.3 B17-B21 yapılarına ait protonlanma reaksiyonu

Çizelge 7.3 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, termodinamik özellikleri

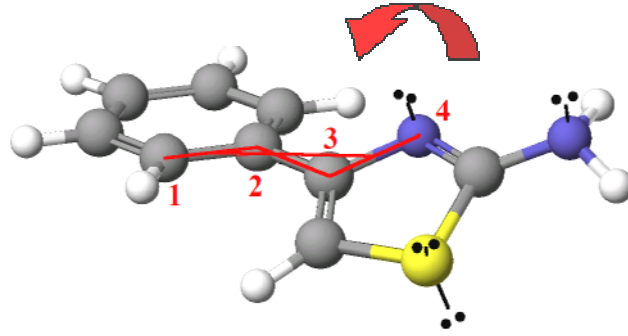
Yapı	R ¹	R ²	ΔH_f (kcal mol ⁻¹)		ΔS (kcal mol ⁻¹ K ⁻¹)		ΔG_f (kcal mol ⁻¹)	
			Amino	İmino	Amino	İmino	Amino	İmino
B17	-H	-H	54,43	55,09	0,11366	0,11037	20,56	22,20
B17p	-H	-H	155,43	155,22	0,10714	0,11340	123,50	121,43
B18	-H	-Cl	46,45	47,33	0,11685	0,11798	11,63	12,17
B18p	-H	-Cl	147,79	147,83	0,11332	0,12125	114,02	111,70
B19	-H	-OCH ₃	14,88	15,67	0,12488	0,12170	-22,33	-20,60
B19p	-H	-OCH ₃	116,05	116,08	0,12681	0,11920	78,26	80,56
B20	-H	-CH ₃	46,07	46,68	0,11915	0,11573	10,56	12,19
B20p	-H	-CH ₃	146,62	146,90	0,12335	0,12137	109,86	110,73
B21	-OCH ₃	-H	15,33	16,46	0,11841	0,12927	-19,96	-22,06
B21p	-OCH ₃	-H	116,77	116,93	0,11984	0,12222	81,06	80,51
B22	-NO ₂	-H	50,27	—	0,12848	—	11,98	—
B22p	-NO ₂	-H	153,36	—	0,12880	—	114,98	—



Şekil 7.4 B22 nolu yapıya ait protonlanma reaksiyonu

Çizelge 7.4 Teorik (PM5) ve deneysel K_T sabitlerinin karşılaştırılması

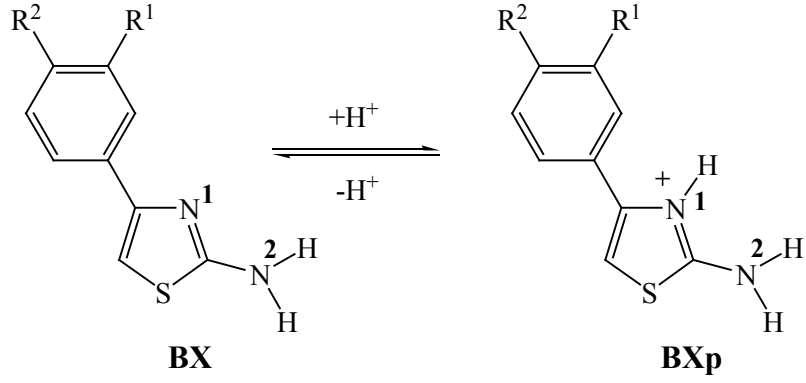
Yapı	K_T (teorik)	K_T (deneysel)
B1-B9	0,8700	0,5000
B2-B10	22,90	0,6700
B3-B11	0,0229	0,0012
B4-B12	34,67	0,5200
B5-B13	0,0056	—
B6-B14	22,38	0,0048
B7-B15	0,0050	0,0316
B8-B16	0,0169	0,3540



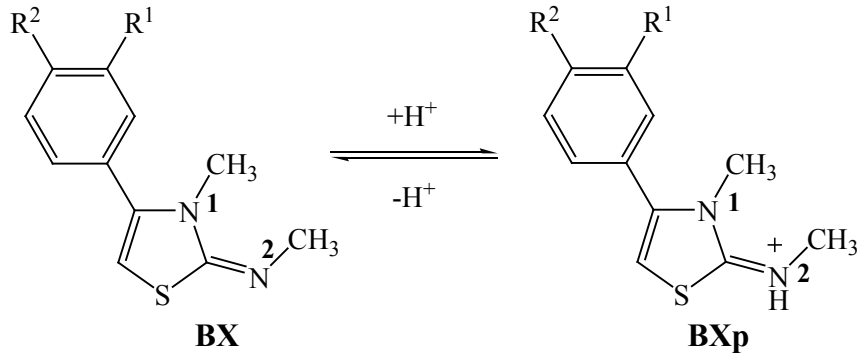
Şekil 7.5 Dihedral açının gösterimi

Çizelge 7.5 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B1-B22 yapıların dihedral açıları

Yapı	Dihedral açı Amino-İmino		Yapı	Dihedral açı	Yapı	Dihedral açı Amino-İmino	
B1	23,0	-53,4	B9	53,1	B17	41,5	138,9
B1p	53,2	53,1	B9p	109,8	B17p	49,3	15,1
B2	43,2	-38,3	B10	52,0	B18	41,8	-39,5
B2p	47,5	-49,1	B10p	68,5	B18p	50,0	15,1
B3	42,6	41,0	B11	-85,4	B19	39,6	-53,4
B3p	49,6	-54,0	B11p	66,5	B19p	49,4	15,1
B4	42,8	53,2	B12	125,7	B20	40,6	-53,1
B4p	-40,0	-52,1	B12p	62,3	B20p	49,2	-20,0
B5	-37,8	-52,1	B13	49,9	B21	44,2	124,7
B5p	41,1	-51,0	B13p	65,5	B21p	-30,0	15,0
B6	40,1	-54,5	B14	83,7			
B6p	-53,1	54,4	B14p	109,4			
B7	45,2	-55,4	B15	-126,0			
B7p	-52,2	-51,0	B15p	65,9			
B8	45,3	-59,1	B16	-124,2	B22	41,5	—
B8p	-55,8	-141,7	B16p	-40,0	B22p	121,9	—



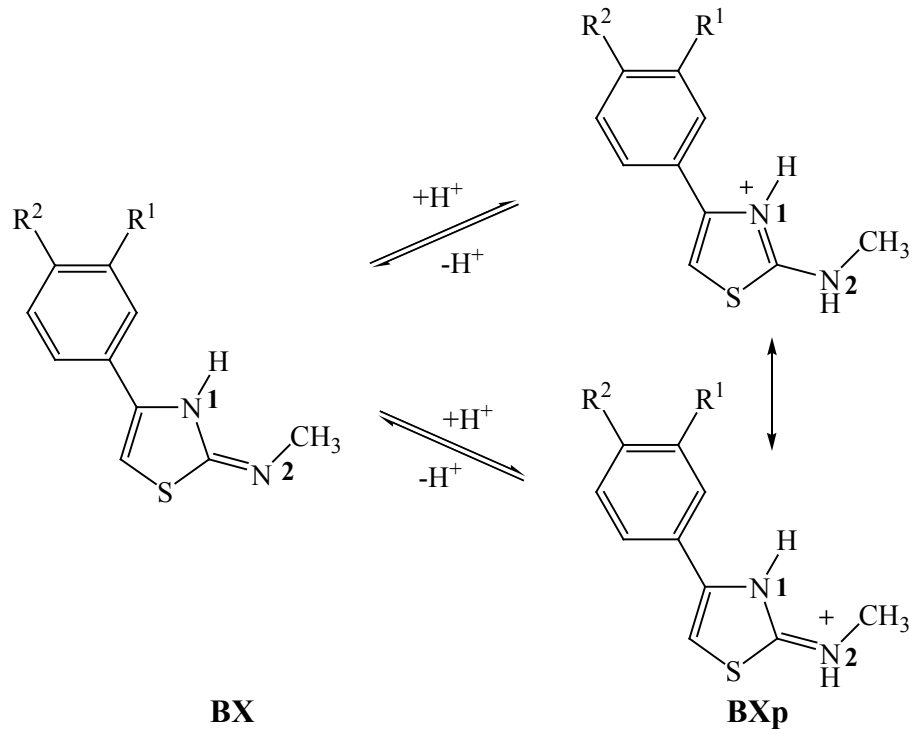
Şekil 7.6 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B1-B8 yapılarının protonlanma merkezleri



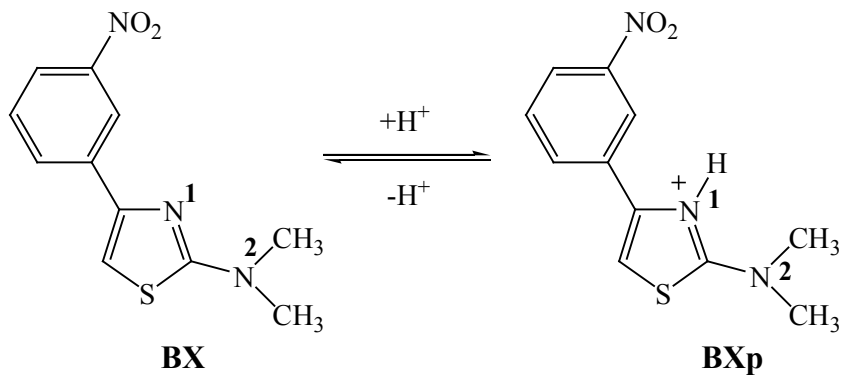
Şekil 7.7 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B9-B16 yapılarının protonlanma merkezleri

Çizelge 7.6 B1-B16 yapıların, moleküler mekanik yöntemi ile hesaplanmış, N atomu üzerindeki yüklerin gösterimi

Yapı	Azot atomları üzerindeki yükler			
	N ₁		N ₂	
	Amino-İmino	Amino-İmino	Amino-İmino	Amino-İmino
B1-B8	-0,42	0,19	0,10	-0.21
B1p-B8p	0,71	0,19	0,10	-0.33
B9-B16	—	0,09	—	-0,41
B9p-B16p	—	0,09	—	0,09



Şekil 7.8 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B17-B21 yapılarının protonlanma merkezleri



Şekil 7.9 PM5 yöntemi ile hesaplanmış, B22 yapıya ait protonlanma merkezi

Çizelge 7.7 B17-B21 ve B22 yapıların, moleküler mekanik yöntemi ile hesaplanmış, N atomu üzerindeki yüklerin gösterimi

Yapı	Azot atomları üzerindeki yükler			
	N ₁		N ₂	
	Amino-İmino	Amino-İmino	Amino-İmino	Amino-İmino
B17-B21	-0,42	0,19	0	-0,41
B17p-B21p	0,71	0,19	0	0,09
B22	-0,42	—	-0,10	—
B22p	0,71	—	-0,10	—

Çizelge 7.8 Bazı 2-amino-4-ariltiyazol türevlerinin, UV verileri ve protonlanma sabitleri

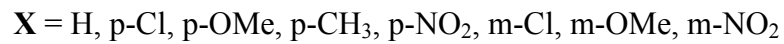
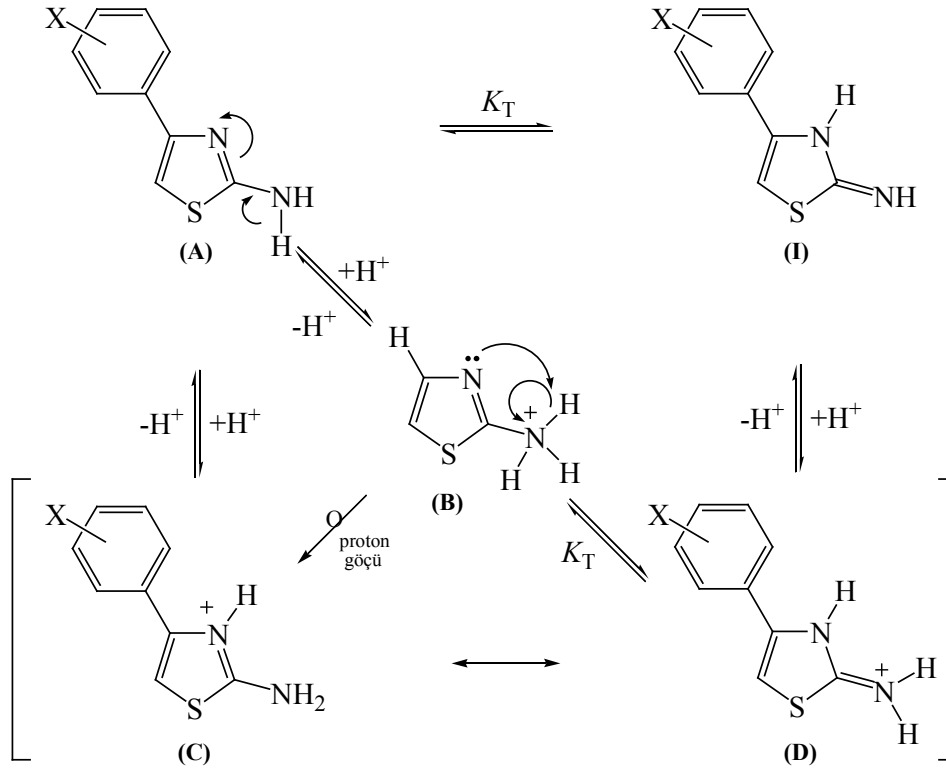
Yapı	λ max. (nm) ($10^3 \epsilon$)		$H_x^{(1/2)}$	m	pK_a	λ (nm) ^a
	Katyon	Nötral Molekül				
B1, 2-Amino-4-feniltiyazol	264 (14,35)	226 (20,35)	3,91	0,546	2,14	230
B2, 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazol	268 (13,63)	232 (19,05)	3,56	0,795	2,84	237
B3, 2-Amino-4-(4-metoksifenil)tiyazol	270 (16,23)	240 (11,43)	3,83	-0,274	1,05	234
B4, 2-Amino-4-(4-metilfenil)tiyazol	266 (17,33)	230 (20,03)	3,84	0,679	2,62	234
B6, 2-Amino-4-(3-klorofenil)tiyazol	266 (14,55)	228 (19,58)	3,76	0,502	1,89	234
B7, 2-Amino-4-(3-metoksifenil)tiyazol	266 (13,91)	226 (22,22)	4,16	0,219	1,22	306
B8, 2-Amino-4-(3-nitrofenil)tiyazol	262 (22,93)	222 (23,98)	3,36	0,548	1,84	227
B9, 2-Metilimino-3-metil-4-feniltiyazolin	258 (12,33)	252 (9,33)	10,00	0,244	2,44	301
B10, 2-Metilimino-3-metil-4-(4-klorofenil)tiyazolin	260 (11,65)	222 (17,13)	9,93	-0,303	3,01	308
B11, 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metoksifenil)tiyazolin	260 (13,03)	236 (14,30)	10,28	0,388	3,99	262
B12, 2-Metilimino-3-metil-4-(4-metilfenil)tiyazolin	258 (10,35)	218 (14,85)	10,35	0,280	2,90	298
B13, 2-Metilimino-3-metil-4-(4-nitrofenil)tiyazolin	260 (14,15)	266 (16,88)	8,86	0,340	3,02	276
B14, 2-Metilimino-3-metil-4-(3-klorofenil)tiyazolin	260 (19,07)	252 (15,60)	9,18	-0,458	4,21	304
B15, 2-Metilimino-3-metil-4-(3-metoksifenil)tiyazolin	260 (8,47)	250 (7,47)	9,96	0,258	2,72	306
B16, 2-Metilimino-3-metil-4-(3-nitrofenil)tiyazolin	208 (23,90)	216 (25,25)	10,71	-0,213	2,29	224
B17, 2-Metilamino-4-feniltiyazol	266 (14,40)	230 (22,80)	4,01	0,664	2,67	234
B18, 2-Metilamino-4-(4-klorofenil)tiyazol	270 (23,28)	238 (21,88)	4,11	-1,006	4,14	276
B19, 2-Metilamino-4-(4-metoksifenil)tiyazol	270 (19,20)	246 (22,33)	3,50	0,194	0,68	236
B20, 2-Metilamino-4-(4-metilfenil)tiyazol	268 (17,93)	236 (23,18)	4,00	0,615	2,47	240
B21, 2-Metilamino-4-(3-metoksifenil)tiyazol	268 (14,13)	234 (18,48)	3,98	0,619	2,47	240
B22, 2-Dimetilamino-4-(3-nitrofenil)tiyazolün	266 (23,90)	234 (24,63)	3,74	0,507	1,90	260

^a Ölçüm ve hesaplamaların yapıldığı dalga boyu.

8. SONUÇ VE TARTIŞMA

8.1 Sentez

Sentezlenen maddelerin yapıları ile ilgili elementel analiz ve spektrometrik veriler Bölüm 6'da verilmiştir. Kütle spektrumları incelendiğinde, moleküler pikin (M+1) varlığı yapıların doğruluğuna bir kanıttır. ^1H NMR spektrumlarında özellikle başlangıç maddelerinde olmayan ancak tiyazol halkasının oluşumuna işaret eden (δ 7,27 ppm civarında gelen) pik, aromatik halkanın (tiyazol) 5. konumdaki hidrojen atomunun varlığını belirtir. IR spektrumlarındaki tiyazol halkasına ait düzlem dışı-ıçi eğilme pikleri, $600\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. Elementel analiz sonucunda elde edilen veriler teorik olarak beklenenle uyum içindedir.



Şekil 8.1 2-Amino tiyazol halkasının proton alma ve tautomer formları

B1-B8 molekülleri amino (A) formunda, B9-B21 model moleküller ise imino (I) yapısında sentezlenmiştir (Şekil 8.1). Model moleküllerden B22 amino (A) formundadır.

8.2 Asitlik ve Tautomerizm

Yapıların asitlik ayrışma dengelerinin incelenmesi için, tiyazol halkasına 4. konumda bağlı bulunan fenil halkası üzerindeki sübstitüentlerin yapısını, konumunu ve iki halka arasındaki dihedral açığı dikkate almak gerekir. Fenil halkasının, tiyazol halkasındaki elektron yoğunluğunu kendi üzerine çekme eğilimi vardır. Bu durumda protonlanmış halka azotu üzerindeki elektronlar, indüktif etki nedeniyle halkadaki azot atomuna çekileceğinden asitlik artacaktır. Bu etki nedeniyle, pK_a değerleri 2-amino tiyazolden ($pK_a = 5,28$) daha düşüktür (Metzger, 1979). Sentezlenen maddelerde yer alan $-Cl$, $-OCH_3$, $-CH_3$ ve $-NO_2$ sübstitüenleri fenil halkasının para ve meta konumlarında bulunmaktadır. Nitro grubu diğerlerinden farklı olarak, benzen halkasının elektron yoğunluğunu azaltmakta ve asitliği arttırmaktadır. Metoksi grubu ise çok güçlü bir aktive edici gruptur. Klor deaktive edici durumda olmasına rağmen mezomerik etkisi ile halkaya elektron sağlamaktadır. Metil grubunun benzen halkasına verecek elektron çifti olmamasına rağmen indüktif etkisi ile halkaya elektron vererek bazlığını büyültmekte veya asitliğini azaltmaktadır.

Şekil 8.1 incelendiğinde, A formunun iki farklı azot atomu üzerinden protonlanma imkanı olduğu görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalar, halka azotunun ilk önce protonlandığını göstermektedir (Najer, 1965). Ancak güçlü asidik ortamlarda amino grubunun protonlanabileceği bildirilmektedir. (Selim, 1969). Ayrıca amino grubunun rezonans etkisi ile halka azotunun elektron yoğunluğu artmaktadır. Bu bilgiler ışığında, protonlanmanın halka azotu üzerinden olacağı düşünülmüştür. Genel olarak piridin türü azot protonlanmasında eğim $\cong 1$ ve keton türü oksijende ise eğim $\cong 0,5$ olarak bulunur (Öğretir, 1977). Deneysel sonuçlar incelendiğinde, eşitlik 6.3'e göre (m) eğim değerleri 0,5 civarında bulunmuştur.

Buna göre A formundaki yapıların azo protonlanması yaptığı (C-formu) düşünülebilir. Model maddelerin incelendiğinde pK_a değerlerinin farklı olduğu görülmektedir (Çizelge 8.1 ve 8.2). Yapılara daha yakından bakıldığında B6-B8'in pK_a değerlerinin B1-B5'den daha düşük olduğu görülmektedir. Fenil halkasında meta konumuna yerleşen süstitüentler, indüktif olarak halka azotunun elektron yoğunluğunu azalttığından ve bunun sonucu olarak tiyazol halkasındaki $N^+—H$ bağına ait elektronlar azota doğru çekildiğinden, protonun kolayca koparılabilceğini göstermektedir. Para konumundaki süstitüentler ise tam tersi olarak tiyazol halkasının elektron yoğunluğunu arttırmakta ve $N^+—H$ bağına güçlendirmektedir. Para konumunda $-OCH_3$ grubu bulunduran B3 yapısı ise bu duruma uymayan bir sonuç göstermektedir. Literatürde $-OCH_3$ gruplarının, örneğin trifloroasetik asit gibi bir ortamda protonlanabileceği gösterilmektedir (Johnson, 1973). Ayrıca yapının dihedral açısının değeri, konjugasyonun çok azaldığını göstermektedir (Çizelge 7.7). B3 yapısının pK_a değeri (1,05) ile model maddesinin pK_a değeri (B11) arasındaki fark (3,99), söz konusu bu etki nedeni ile olabilir. Ayrıca aynı yapıya (B3) ait diğer bir model olan B19 da bu durumu desteklemektedir ve bundan dolayı D formu yerine C formunu tercih etmiştir denilebilir. B22, dimetil amino olarak sentezlenen tek yapı olup pK_a değerinin B8 ile deneysel ve teorik sonuçla uyumlu olduğu görülmektedir.

Şekil 7.5'deki dihedral açılar incelendiğinde; 1, 2 ve 3 nolu atomlar bir düzlem oluşturduklarında 4 nolu atomun bu düzlemin dışında yer almaktadır. Buna göre benzen halkasının sabit olduğu kabul edilip, tiyazol halkasının ok yönündeki dönüşü pozitif dihedral açı olarak alınmıştır. Buna bağlı olarak tiyazol halkasının, fenil halkası ile tam düzlemsel bir yapı oluşturmadığı Çizelge 7.7'de görülmektedir. Bunun sebebi tiyazol halkasındaki 5 nolu karbona bağlı hidrojen atomu ile fenil halkasına karşılık gelen hidrojen atomu ile oluşturduğu sterik engeldir. Bu etkiden dolayı düzlemsellik tam olarak sağlanamamakta ve belli bir dihedral açı meydana gelmektedir. Bu açı değerinin değişmesi (büyümesi) iki halka arasında meydana gelen konjugasyonu azaltmakta ve beklenen pK_a değerlerini vermemektedir. Bu açı değerlerinin, yapılar protonlandığı zaman daha da arttığı görülmektedir. Çünkü tiyazol üzerindeki azot atomu protonlandığında ikinci bir sterik engel daha ortaya çıkmaktadır. B1

molekülünün pK_a değeri 2,14 olarak saptanmıştır. B2'nin ise 2,84. Yapıları incelediğimizde $-Cl$ grubunun etkisi ile B2'nin pK_a değerini daha düşük çıkması beklenir. Dihedral açılar karşılaştırıldığında B2 molekülünde iki halka arasında $43,2^\circ$ 'lik bir açı oluşurken aynı açı B1'de ise 23° 'dir. Bu durumda B2'de konjugasyonun tam sağlanamaması yüzünden klorun etkisi azalmıştır.

Şekil 8.1'deki (A) ve (I) formlarına ait tautomerik yapılar göz önüne alınarak hesaplanan K_T değerleri Çizelge 7.6'da verilmiştir. K_T değerleri 1'den büyük olduğu durumda dengenin, imino formunu, küçük olduğu durumda ise amino formunu tercih ettiğini göstermektedir. Deneysel sonuçlar dengenin amino yönüne doğru kaydığını ve amino yapısının baskın olduğu göstermektedir. PM5 metodu kullanılarak yapılan teorik hesaplama sonuçları da birkaç istisna dışında amino yapısını önermektedir.

Çizelge 8.1 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, teorik ve deneysel pK_a değerleri

Yapı	R^1	R^2	$\delta\Delta G_{(BH^+)} \text{ (kcal mol}^{-1}\text{)}$		$pK_a \text{ (teorik)}$		$pK_a \text{ (deneysel)}$	m
			Amino — İmino	Amino — İmino	Amino — İmino	Amino — İmino		
B1	-H	-H	5,20	11,20	3,81	8,21	2,14	0,55
B2	-H	-Cl	8,14	10,06	5,97	7,37	2,84	0,79
B3	-H	-OCH ₃	3,83	8,92	2,81	6,54	1,05	-0,27
B4	-H	-CH ₃	7,18	10,97	5,26	8,07	2,62	0,68
B5	-H	-NO ₂	1,39	7,84	1,02	5,75	—	—
B6	-Cl	-H	4,98	11,84	3,65	8,68	1,89	0,50
B7	-OCH ₃	-H	4,80	8,94	3,52	6,55	1,22	0,29
B8	-NO ₂	-H	2,64	13,48	1,97	9,88	1,84	0,55

Çizelge 8.2 PM5 metodu kullanılarak hesaplanan (sıvı faz, $\epsilon=78,4$) moleküllerin, teorik ve deneysel pK_a değerleri

Yapı	R ¹	R ²	$\delta\Delta G_{(BH^+)} \text{ (kcal mol}^{-1}\text{)}$		$pK_a \text{ (teorik)}$		$pK_a \text{ (deneysel)}$	m
			Amino-İmino	Amino-İmino	Amino-İmino	Amino-İmino		
B9	-H	-H	—	5,27	—	3,87	2,44	0,24
B10	-H	-Cl	—	6,28	—	4,61	3,01	-0,30
B11	-H	-OCH ₃	—	6,07	—	4,45	3,99	0,39
B12	-H	-CH ₃	—	5,08	—	3,72	2,90	0,28
B13	-H	-NO ₂	—	4,45	—	3,27	3,02	0,34
B14	-Cl	-H	—	3,14	—	2,30	4,21	-0,45
B15	-OCH ₃	-H	—	7,93	—	5,82	2,72	0,27
B16	-NO ₂	-H	—	5,10	—	3,74	2,29	-0,21
B17	-H	-H	2,69	6,40	1,97	4,70	2,67	0,66
B18	-H	-Cl	3,24	6,10	2,37	4,48	4,14	-1,00
B19	-H	-OCH ₃	5,05	4,48	3,70	3,28	0,68	0,19
B20	-H	-CH ₃	6,33	7,09	4,64	5,20	2,47	0,61
B21	-OCH ₃	-H	4,62	3,06	3,39	2,24	2,47	0,62
B22	-NO ₂	-H	2,64	—	1,93	—	1,90	0,51

9. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Albert, A., Serjent, E.P., 1971, The Determination of Ionization Constants, Chapman and Hall Ltd. London.
- Alpaut, O., 1971, Teorik Analitik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 293 s.
- Barone R., Chanon M., Gallo R., 1979, Aminothiazoles and Their Derivatives Ed. By Metzger J.V., The Chemistry of Heterocyclic Chemistry Weisberger A., Taylor E.C., John Wiley and Sons, New York, S. 9-368 p.
- Duran, M., 2000, Bazı Pirel Makrohalkalarının Tautomerik Dengelerinin Teorik İncelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 92 s.
- Erdik, E., ve Sarkaya, Y., 1993, Temel Üniversite Kimyası, Gazi Büro Kitabevi, c. 1, 545 s.
- Gupta, R. R., Kumar, M., Gupta, V., 1999, Heterocyclic Chemistry, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 638 p.
- Hammett, L.P., Deyrup, A. J. J.Amer., 1932, Chem. Soc. 54 : 2721, 4239.
- İkizler, A., 1988, Organik Kimyaya Giriş, Karadeniz Teknik Üniv. Basımevi, 398 s.
- Johnson, C.D., 1973, The Hammett Equation, Cambridge University Press, 191 p.
- Joule, J.A. and Mills, K. 2000, Heterocyclic Chemistry, – 4th ed. – London : Blackwell Science,. 589 p.
- Katritzky, A.R. and Boulton, A.J., 1976, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press 575 p.

9. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- March, J., 1997, Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure
Jerry March. – 2nd ed. – Auckland : McGraw-Hill International Book, 1328 p.
- Metzger, J. V., Vincent, E. J., Chouteau J., Mille, G., 1979, Properties and Reactions of
Thiazole Ed. By Metzger J.V., The Chemistry of Heterocyclic Chemistry
Weisberger A., Taylor E.C., John Wiley and Sons, New York, S. 9-368 p.
- Najer, H., Armand, J., Menin, J., and Voronine, N., 1965, Compt. Rend.. 260, 4343;
Chem. Abstr., 63, 6827.
- Öğretir, C., ve Gözoğul, B., 1977, Mor Ötesi (UV) Spektrofotometresi ile Zayıf
Bazların pK_a'larının Tayini, Spektroskopi Dergisi C.3, S.3-4.
- Öğretir, C., Yarlıgan, S., Kaynak, B., Esenoğlu, E., 2002, A Study on Acid-Base
Properties and Hydrogen Bonding of Some 2-Substituted Benzimidazoles in
Aqueous Phase Using Semi-Empirical Methods, Theochem, 9-16.
- Selim, M. and Selim, M., 1969, Bull. Soc. Chim France. 3, 823.
- Teller, J., Dehne, H., Zimmerman, T., Fischer, G. W., Olk, B., 1990, Substituierte
2-amino-thiazole aus α -thiocynato-acetophenonen und dialkylaminen, J. F.
Prakt. Chemie. 332, 4, 453-460.
- Tunalı, N. K., ve Özkar, S., 1993, Anorganik Kimya, Gazi Üniversitesi Yayınları, 579 s.
- Tüzün, C., 1996, Organik Kimya, Palme Yayınları, 706 s.
- Yates, K., Clelland, R.A., 1967, J. Amer. Chem. Soc. 89: 2686.
- Zor, L., 1988, Temel Organik Kimya, Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları
Vakfı Yayınları, 425 s.

ÖZGEÇMİŞ

Murat DURAN

Araş.Gör.

Adres: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü,
26480 Eskişehir

Tel: 0 222 239 37 50 / 2418 Fax: 0 222 239 35 78 **e-posta:** muraduran@yahoo.com

Doğum Tarihi: 01/10/1972

Eğitim Durumu:

Lisans (Kimya)	1997	Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Yüksek Lisans (Kimya)	2000	Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

Yayınlar:

1. MNDO, AM1 and PM3 Study of The Protonation Tautomerization and Valence Tautomerization Equilibria of Some Pyrrole Macrocycles, Journal of Molecular Structure (THEOCHEM), 589-590, (2002), 43-53, N. Tokay, C.Öğretir, M.Duran.