

ESKİŞEHİR DEVLET MÜHENDİSLİK VE MİMARLIK AKADEMİSİ

DEĞİŞİK PİROLO [3,4-d] PİRİDAZİN TÜREVLERİNİN ASİTLİK  
SABİTLERİNİN BULUNMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.

Dr.Cemil Öğretir

( Doçentlik tezi )

Őubat 1979

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı:

CEMİL ÖĞRETİR

İmzası:

Bilim jürisinde bulunan üyelerin tezi kabul ettiklerini  
bildiren imzalar:

Adı Soyadı:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

İmzası:

.....  
.....  
.....  
.....  
.....



1956

ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
MIDDLE EAST TECHNICAL UNIVERSITY  
İNÖNÜ BULVARI - ANKARA - TURKEY  
Kimya Bölümü

TELEFON : 23 21 20  
TELEX : 42761

Sayı : .....  
Ref

29-6-1979

Dr. Cemil Öğretir'in Doçentlik Unvanını almak için sunduğu tezin Bilimsel Analizi:

Dr. Öğretir çalışmasında bazı pirolo (3,4-d)piridazin , pirolo(3,4-d) piridazinyum tuzları ve piridazinonların proton alma ve proton verme sabitlerini saptamıştır. Bu  $pK_a$  değerlerinin tayininde spektroskopik ve potansiyometrik yöntemleri kullanmıştır. Çok zayıf asitler için Hammett Asit fonksiyonunu uygulamıştır. Azot üzerinde protonlanan türevler için

$$\log I = m(H_0 - H_0)$$

esitliğindeki  $M$  değeri için bire yaklasan değerler bulmuş ve bunu maddelerinin asidik ortamda Hammett Baz'ı gibi davrandığı şekilde yorumlamıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında 6H-2,3-Dimetilpirolo(3,4-d) piridazin ve 6H-N-fenil-2,3-dimetil pirolo(3,4-d) piridazin için, piridazin halkasını esas tutarak diğer grupları substituent olarak düşünmüş ve

$$pK_a \quad o \quad o$$

esitliğinden yararlanarak bu substituentlerin piridazin halkasını genellikle elektron verecek şekilde etkilediğini göstermiştir.

Çalışmanın üçüncü kısmında 2,3-dimetilpirolo (3,4-d) piridazinin bazik ortamda renk degistirdiğini gözlemiş ve bu gözlemin üzerine eğilerek kinetik olarak incelemiştir. Sonuç olarak adı geçen maddenin bazik ortamda dimer veya polimerleştiği kanısına varmıştır.

Sonuç ; Dr. Öğretir'in çalışmaları orijinal olup konusundaki çalışmalara bilimsel katkıda bulunacak niteliktedir. Ayrıca tezin anlatımı, ve sunuluşu başarılıdır.

Dr. Öğretir'in Doçentlik unvanını kazanmak için sunduğu tezi kabul ediyorum.

Prof. Dr. Oken Terhan

Lütfen, cevabi yazınızda Bölüm adı ve evrakımızın numarasını belirtiniz.

Please refer to our previous correspondence number together with the Dept. Concerned



1956

ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA

Sayı : .....

FEPO 211/2895

014057

Sayın Prof.Dr.Yılmaz Büyükersen  
Anadolu Üniversitesi Rektörü  
Eskişehir

20 Eylül 1982

T.C.  
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
Merkez Kütüphane

Sayın Profesör Büyükersen,

Üniversiteniz Fen Fakültesi Kimya Bölümünde açık bulunan doçentlik kadrosuna atanmak üzere müracaat eden ve 2547 sayılı Yükseköğretim Kanununun 25 ve Öğretim Üyeliğine Yükseltme ve Atama Yönetmeliğinin 16.maddeleri uyarınca dosyası tarafıma gönderilen Dr.Cemil Öğretir'in akademik durumunu inceledim. Dr.Öğretir'i daha öğrencilik yıllarından çalışkan bir kişi olarak tanıyorum. İlişikte sunulan yayın listesinden de görüleceği üzere kendisi doktora ve doçentlik çalışmalarından sonra da araştırmacı kişiliğini korumuş ve Chimica Acta Turcica dergisine iki makale yollamıştır(8 ve 9 nolu yayınlar). Bu çalışmalara paralel olarak eğitim faaliyetlerini de ihmal etmemiş Analitik Kimya ve Organik Kimya dersleri için notlar hazırlamıştır.

Dr.Öğretir'in açık olan doçentlik kadrosuna atanmasının yerinde olacağı görüşünde olduğumu bilgilerinize sunarım.

Saygılarımla,

Prof.Dr.Tuğmaç Sayraç  
Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanı

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

Lütfen, cevabi yazınızda Bölüm adı ve evrakımızın numarasını belirtiniz.

Form : I

TELEFON : 23 71 00

TELEX : 42761



Sayı : .....  
Ref

29-6-1979

6Dr. Cemil Ögretir'in Docentlik Unvanını almak için sunduğu tezin Bilimsel Analizi:

Dr. Ögretir çalışmasında bazı pirolo (3,4-d)piridazin , pirolo(3,4-d) piridazinyum tuzları ve piridazinonların proton alma ve proton verme sabitlerini saptamıştır. Bu  $pK_a$  değerlerinin tayininde spektroskopik ve potansiyometrik yöntemleri kullanmıştır. Çok zayıf asitler için Hammett Asit fonksiyonunu uygulamıştır. Azot üzerinde protonlanan türevler için

$$\log I = m(H_0 - H_0)$$

esitliğindeki  $M$  değeri için bire yaklaşılan değerler bulmuş ve bunu maddelerinin asidik ortamda Hammett Baz'ı gibi davrandığı şekilde yorumlamıştır.

Çalışmanın ikinci kısmında 6H-2,3-Dimetilpirolo(3,4-d) piridazin ve 6H-N-fenil-2,3-dimetil pirolo(3,4-d) piridazin için, piridazin halkasının esas tutarak diğer grupları substituent olarak düşünmüş ve

$$pK_a \quad o \quad o$$

esitliğinden yararlanarak bu substituentlerin piridazin halkasını genellikle elektron verecek şekilde etkilediğini göstermiştir.

Çalışmanın üçüncü kısmında 2,3-dimetilpirolo (3,4-d) piridazinin bazik ortamda renk degistirdiğini gözlemiş ve bu gözlemin üzerine eğilerek kinetik olarak incelemiştir. Sonuç olarak adı geçen maddenin bazik ortamda dimer veya polimerleştiği kanısına varmıştır.

Sonuç ; Dr.Ögretir'in çalışmaları orijinal olup konusundaki çalışmalara bilimsel katkıda bulunacak niteliktedir. Ayrıca tezin anlatımı, ve sunulduğu başarılıdır.

Dr.Ögretir'in Docentlik unvanını kazanmak için sunduğu tezi kabul ediyorum.

Prof.Dr.Okan Tarhan

## Ö Z E T

Bazı pirolo [3,4-d] piridazin, pirolo [3,4-d] piridazinium tuzları ve pirolo [3,4-d] piridazinon türevlerinin proton verme ve alma sabitleri,  $pK_a$ , saptanmış ve N-protonlanması yapanların Hammett bazı olarak hareket ettikleri görülmüştür.

Artı yük içeren tuz moleküllerinin, okzo grubu içeren piridazinonlardan daha az bazik ve piridazinonlarında nötral moleküllerden daha az bazik oldukları saptanmıştır.

2,3-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin dışındaki moleküller ölçüm ortamında kararlı oldukları halde bu molekülün bazik ortamda bozunduğu ve renk değiştirdiği görülerek kinetiği incelenmiş ve molekülün dimer veya polimer haline döndüğü saptanmıştır. İncelenen kinetik sonuçlarından hesaplanan termodinamik sabitler reaksiyonun endotermik olduğunu belirtmiştir.

6H-2,3-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin ve 6H-N-fenil-2,3-dimetilpirolo [3,4-d] piridazin için elde edilen asitlik sabitleri,  $pK_a$ , ve Hammett eşitliği kullanılarak pirol ve pirolün azotu üzerindeki fenil grubu için substituent sabitleri,  $\rho$ , hesaplanmıştır.

## A B S T R A C T

Acidity constants, for deprotonation and protonation,  $pK_a$ , of some pyrrolo [3,4-d] pyridazines, pyrrolo [3,4-d] pyridazinium salts and pyrrolo [3,4-d] pyridazinones were determined. It was observed that those molecules which accept proton on "aza" nitrogen acts as Hammett bases.

It was shown that the positively charged salt molecules are less basic than those molecules which have one or two oxo groups on pyridazine ring, and in turn latter are less basic than neutral molecules.

With the exception of 2,3-dimethyl [3,4-d] pyridazine the other molecules were found to be stable in measurement media. The former molecule found to be decomposing and changing colour. Therefore the kinetic investigation has been done and the molecule found to be dimerizes or polymerizes. The calculated thermodynamic constants indicate that the reaction is endothermic.

Using the values of acidity constants for 6H-2,3-dimethylpyrrolo 3,4-pyridazine and 6H-N-phenyl-2,3-dimethylpyrrolo 3,4-d pyridazine and Hammett equation the substituent constants,  $\rho$ , values for pyrrole and phenyl on pyrrole nitrogen were calculated.

## İÇİNDEKİLER

### I. GİRİŞ

Sayfa

1.1	Asitlik ve Bazlık	
	A) Asitliğin tanımı ve tarihçesi .....	1
	B) Asitliğin saptanması ve saptanma yöntemleri .....	7
	C) Asitlik sabitlerinden çıkarılacak sonuçlar .....	12
	D) Asitlik sabitleri ve sıcaklık .....	15
1.2	Hammett Eşitliği ve Sonuçları .....	15
1.3	Prototropik Tatomeri ve Asitlik Sabitleri .....	26
1.4	Elektrofilik Substitüsyon ve Asitlik Sabitleri .....	28
1.5	Asitlik Ölçülmesi ve Kinetik .....	29

### II. DENEYLER

2.1	Kullanılan Alet ve Maddeler .....	30
2.2	Asitlik-Bazlık Grafikleri, Yöntem ve Hesaplamaları .....	31
2.3	Kinetik Yöntem ve Hesaplamalar .....	40
2.4	Maddelerin Kararlılıkları .....	42

### III. DENEY SONUÇLARININ İRDELENMESİ

3.1	$pK_a$ Değerlerinden Çıkan Sonuçlar .....	43
	A) Pirolo [3.4-d] piridazin türevleri .....	43
	B) Pirolo [3.4-d] piridazinon türevleri .....	49
3.2	Kinetik Sonuçlar .....	54
3.3	Hammett Sabitleri .....	60

### IV. YARARLANILAN KAYNAKLAR

65



## ÇİZELGELER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
1.1 Verilen $pK_a$ ve $pH$ değerlerinde hesaplanan iyonlaşma yüzdeleri	5
1.2 Bazı asit ve bazların yaklaşık $pK_a$ değerleri	6
1.3 Sulu çözeltilerdeki bazlar için $H$ - fonksiyonu	13
1.4 Bazı benzoik asitlerin $pK_a$ değerleri	16
1.5 Bazı substituent sabitleri	17
1.6 Fenilfosfonik asidin iyonlaşması olayından seçilen veriler	19
1.7 Etilbenzoatın alkali ortamdaki hidrolizi olayı verileri	19
1.8 Bazı tipik reaksiyon sabitleri	23
1.9 Bazı piridin türevlerinin piridin, piridon tatomeri oranları	26
2.1 6H-N-Fenil-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin asitlik sabitinin saptanması	35
2.2 6H-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin asitlik sabitinin saptanması	39
2.3 6H-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin kinetiğine bir örnek hesaplama	41
3.1 Bazı pirolo [3,4-d] piridazin ve tuzlarının proton verme sabitleri ve U.V. Spektra sonuçları	46
3.1 Bazı 6H-pirolo [3,4-d] piridazin türevlerinin proton alma sabitleri	47
3.2 Bazı 6H-pirolo [3,4-d] piridazin ve tuzlarının proton alma sabitleri	48
3.4 Bazı 6H-pirolo [3,4-d] piridazin-3,6-dion türevlerinin proton verme sabitleri	52

- 3.5 Bazı 6H-pirololo [3,4-d] piridazin-3,6-dion türevlerinin 53  
proton alma sabitleri
- 3.6 6H-2,5-dimetilpirololo [3,4-d] piridazinin dimerleşme kinetiği 56  
için 25°C de elde edilen hız sabitleri
- 3.7 6H-2,5-dimetilpirololo [3,4-d] piridazinin kinetik hız sabit- 56  
lerinin sıcaklıkla değişmesi
- 3.8 Arrhenius parametreleri 56

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
1.1 Borik asit için 20°C de potansiyometrik titrasyon yöntemi ile saptanması	7
1.2 $H_x$ Fonksiyonunun $H_0$ fonksiyonuna doğrusal bağılılığı	10
1.3 Fenilfosfonik asidin ayrışması	20
1.4 Etilbenzoatın hidrolizi	21
1.5 Çizelge 1.8 deki 1 ve 3 nolu reaksiyonların serbest enerji diyagramları	25
1.6 En sık rastlanan prototropi örneği	26
2.1 6H-N-Fenil-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin $pK_a$ sınıfının saptanması	33
2.2 6H-N-Fenil-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin $pK_a$ sınıfının saptanması	34
2.3 6H-N-Fenil-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin $pK_a$ sınıfının saptanması	36
3.1 6H-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin 25°C deki hız profili	57
3.2 6H-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin Arrhenius grafiği	58
3.3 6H-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin kinetiği için $\Delta H^\ddagger$ ve $\Delta S^\ddagger$ grafiği	59
3.4 Bazı heterosiklik maddelerin protonlanmaları için Hammett grafiği	62

## I. G İ R İ Ő

Son elli yıl içinde organik kimyanın teorik ve pratik alanda büyük gelişme kaydetmesinde en önemli faktörlerden biri fiziksel yöntemlerin uygulanması olmuştur. Bu gün için çeşitli fiziksel metodların yardımı olmadan geçerli bir kimya araştırması düşünülemez.

Fiziksel yöntemlerin heterosiklik maddelere uygulanması organik kimyanın diğer dallarına oranla daha yavaş olmuştur. Bunun sebebidir büyük bir olasılıkla heterosiklik maddelerin kompleks bir yapıya sahip oluşları ve bu maddelerin henüz çok az bilinmesidir.

### 1.1. ASİTLİK VE BAZLIK

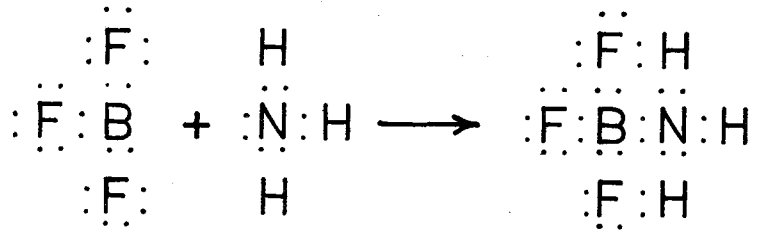
A) Asitliğin Tanımı ve Tarihçesi: Asit ve bazlığın birçok tanımı olup, bunların arasında en iyi tanımın hangisi olduğu hakkında bir görüş birliği yoktur. Bu sebeple bu tanımların hepsini hatırlamakta yarar vardır.

İlk tanım Arrhenius tarafından ortaya atılmış, proton veren her madde asit, hidroksit grubu veren bir madde baz olarak kabul edilmiştir. Bu tanım HCl, HNO<sub>3</sub> ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gibi asit, NaOH, Ca(OH)<sub>2</sub> ve Al(OH)<sub>3</sub> gibi bazları kapsadığı halde sulu çözeltileri asit ve baz etkisi gösteren CO<sub>2</sub> ve NH<sub>3</sub> gibi molekülleri kapsamaz.

1923 Yılında İ.N.Brønsted ve T.M.Lowry tarafından yapılan tanıma göre proton veren maddeler asit, alan maddeler baz kabul edilmiştir. Bu tanımdaki asit kavramı yukarıdaki Arrhenius asitlik kavramı ile aynıdır,

bazlık kavramı biraz daha genişletilerek H<sub>2</sub>O gibi proton alabilen molekülleri de kapsamıştır.

Diğer bir tanımda Lewis tarafından yapılmış bu tanımda elektron çifti alan maddelere asit, veren maddelere baz denilmiştir. Lewis asitleri elektron alan maddeler oldukları için ELEKTROFİL ve bazları elektron veren maddeler oldukları için NÜKLEOFİL olarak adlandırılmıştır. Bu tanım diğerlerine oranla daha çok sayıda maddeyi ve diğer tanımlar ile açıklayamayan reaksiyonları kapsar. Örneğin, borontriflorür ile amonyak arasındaki reaksiyonda amonyak elektron-veren (nükleofil) ve borontriflorür



elektron-alan (elektrofil) maddedir.

Heterosiklik maddelerin bazlıkları yapılarındaki heteroatoma göre değişir. Genellikle heteroatom altılı halkalarda azot, beşli halkalarda azot, oksijen ve kükürttür. Heteroatomlar elektron çektiklerinden halkaya elektron-çeken bir grup yerleştirilmiş gibi düşünülebilir. Bunun sonucu olarak heterosiklik maddeler genellikle zayıf bazlardır. Asit ve bazlar iki şekilde rapor edilir; bunlardan biri iyonlaşma sabiti  $K_a$ , diğerride bu iyonlaşma sabitinin eksi logaritma değeri olan  $pK_a$  dır.

İyonlaşma sabitleri çözeltilerdeki maddelerin proton kaybetme veya kazanma eğilimlerini belirtir, maddelerin küçülen veya büyüyen asitlik derecelerine göre dizilebilmelerini sağlar ve heterosiklik kimyada uygulama-

sı çoktur (bak 1.1.C).

Tuzların aksine asit ve bazların çoğu sulu çözeltilerde tamamen çözülmür. İyonlaşma yüzdesi iki etkene bağlıdır; a) asit veya bazın iyonlaşma sabiti b) seçilen pH. İyonlaşma kütlelerin tesiri kanunu ile açıklanabilir ve bu olayda denge oluşumu anidir.

Eşitlik (1.1) de iyonlaşma sabiti saptanacak bir denge verilmiştir.



Eşitliğin yazılışından anlaşılacağı gibi bu denge Brønsted-Lowry asitlik kavramını işlemektedir. Basit tersinir organik reaksiyonları içerdiğinden özellikle biyolojide önem kazanır. Böyle bir dengedeki asit ve bazlar konjuge asit-baz çifti diye tanımlanır. Denge hemen her zaman bir çözücü (SH) içinde incelenmekle beraber basit yöntemlerde dengedeki maddelerin solvasyona uğradığı göz önüne alınmaz ve denge aşağıdaki şekilde yazılır;



Burada elektrik yükleri asit ve bazların nötral veya yüklü yazılabileceğini belirtmek için konulmamıştır.

Genellikle karşılaşılan asit tipleri nötral HA ve artı yüklü BH<sup>+</sup> (nötral bazın konjuge asidi) olarak iki grupta toplanır.



Asitlik sabiti,  $K_a$  yukarıdaki eşitlikten (1.2) hesaplanabilir. Ölçüm seyreltik çözeltilerde yapılır ise çözücünün aktivitesi sabit kabul edilir ve eşitlik (1.5) haline gelir. Eşitlik (1.5) düzenlenerek eşitlik (1.6) şeklinde yazılabilir.

$$\frac{K_a}{a} = \frac{a_X \cdot a_{\text{SH}_2}}{a_{\text{HX}}} \quad (1.5)$$

Burada aktivite yerine eşit olan " $\gamma$ " konmuştur.

$$\frac{K_a}{[HX]} = \frac{[X] \gamma_X}{\gamma_{HX}} \cdot a_{SH_2} = \frac{[X]}{[HX]} \quad (1.6)$$

Fiziksel yöntemler ile çoğunlukla derişim ölçülebildiğinden  $K_a$  yı direkt olarak saptayacak bir yöntem yoktur. Eşitlik (1.6) da görülen  $\frac{[X]}{[HX]}$  bir asitlik fonksiyonudur ve tanıma göre  $pH$  ölçeği dışında kalan asitlik sabitlerinin hesaplanmasında kullanılır (bak 1.1.B). Seyreltik çözeltilerde aktivite sabitleri bire yaklaşacağından eşitlik (1.5) aşağıdaki şekilde (1.7) yazılabilir.

$$\frac{K_a}{[HX]} = \frac{[X] [H^+]}{[HX]} \quad (1.7)$$

Burada her iki tarafında eksi logaritması alınırsa

$$pK_a = pH - \log \frac{[X]}{[HX]} \quad (1.8)$$

(1.8) eşitliği elde edilir ki burada  $pK_a$  nın termodinamik bir sabit olduğu ve çözücüye bağlı olmadığı kabul edilmiştir.

Böylece saptanan  $pK_a$  değerleri maddelerin çeşitli  $pH$  larda ne ölçüde iyonlaştıklarını hesaplamayı kolaylaştırır. Çizelge 1.1 de bir asit (veya baz) için çeşitli  $pH$  ve  $pK_a$  değerleri için iyonlaşma yüzdelerini göstermektedir. (1)

Bu çizelgedeki değerler eşitlik (1.9) ve (1.10) dan hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İyonlaşma (asit)} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(pK_a - pH)} \quad (1.9)$$

$$\% \text{ İyonlaşma (baz)} = \frac{100}{1 + \text{Antilog}(pH - pK_a)} \quad (1.10)$$

Çizelge 1.2 de bazı asit ve bazların yaklaşık  $pK_a$  değerleri görülmekte -  
dir<sup>(1)</sup>.

Ç İ Z E L G E 1.1

Verilen  $pK_a$  ve  $pH$  değerlerinde hesaplanan iyonlaşma yüzdeleri

$pK_a - pH$	Asit %	Baz %
-4,0	99,990	0,010
-3,5	99,968	0,032
-3,0	99,900	0,100
-2,5	99,680	0,320
-2,0	99,010	0,990
-1,5	96,930	3,070
-0,5	75,970	24,030
-0,3	66,610	33,390
-0,1	55,730	44,270
-0,0	50,000	50,000
+0,1	44,270	55,730
+0,3	33,390	66,610
+0,5	24,030	75,970
+1,0	9,090	90,910
+1,5	3,070	96,930
+2,0	0,990	99,010
+2,5	0,320	99,680
+3,0	0,100	99,900
+3,5	0,032	99,968
+4,0	0,010	99,990



Ç İ Z E L G E 1.2

Bazı asit ve bazların Yaklaşık  $pK_a$  değerleri

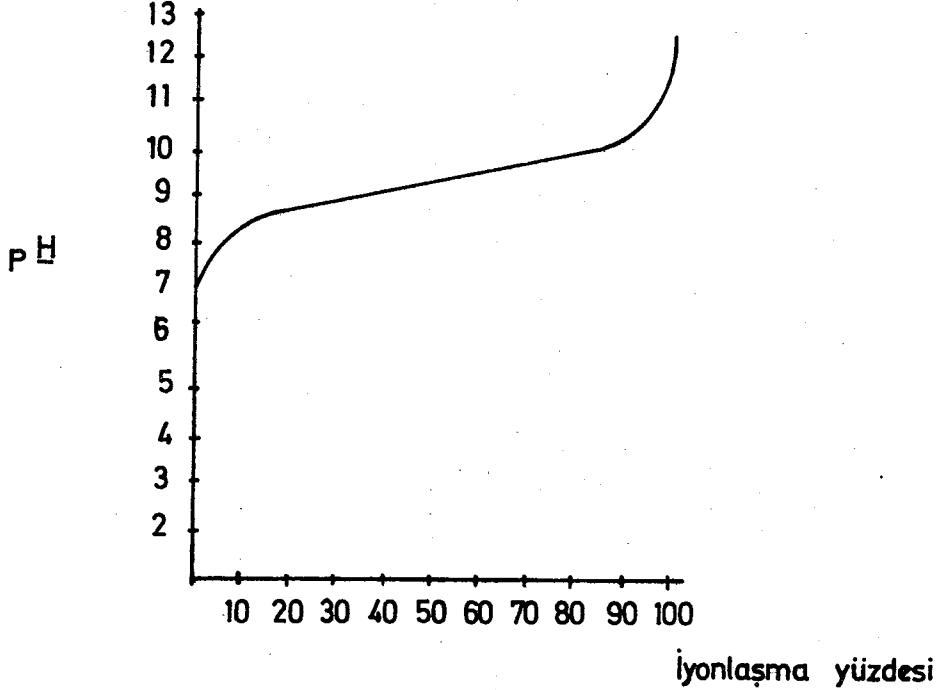
Asitler	$pK_a$	Bazlar	$pK_a$
Hidroklorik asit	- <sup>a</sup>	Sodyumhidroksit	- <sup>a</sup>
Okzalik asit	2	Asetamidin	12
Asetik asit	5	Amonyak	9
Karbonik asit	6	Alkoloidlerin çoğu	8
Borik asit	9	Piridin, anilin	5
Sukroz	13	Pirimidin	11

-<sup>a</sup> Tamamen iyonize olduğu için  $pK_a$  ölçmek kolay değil.

B) Asitliğin Saptanması ve Saptanma Yöntemleri: İyonlaşma sabitlerini saptamak için çeşitli yöntemler vardır. Potansiyometrik Titrasyon diğerlerine oranla en çabuk ve rahat olan yöntemdir. Bu yöntemde  $\text{Co}_2$  den arıtılmış potasyum hidroksit çözeltisi ve kalomel elektrod kullanılır. Ancak bu yöntemin duyarlılık ile uygulanılabileceği  $\text{pK}_a$  aralığı 1,25 ile 11,0 arasındadır.

Elektrod yerine indikatör kullanılarak da potansiyometrik titrasyon yapılabilirse, bu çok zor uygulanabilinen ve seyrek kullanılan bir yöntemdir.

Şekil 1.1 de borik asitin potansiyometrik titrasyon eğrisi görülmektedir.



**ŞEKİL 1.1** Borik asit için  $20^\circ\text{C}$  de potansiyometrik titrasyon yöntemi ile saptanması sonucu  $\text{pK}_a = 9,2$  bulunmuştur.

Spektroskopik Yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olan yöntem Ultraviyole Spektrofotometre metodudur. Potansiyometrik Titrasyondan daha çok vakit alır, fakat çok duyarlı olması ve az madde gerektirmesi bir tercih sebebidir. Ayrıca az çözünen maddelere uygulanabilmesi ve çok düşük pH ve çok yüksek pH değerleri arasında çalışabilmesi büyük bir avantajdır. Eğer protonlanmış ve protonlanmamış halde iken maddede aynı dalga boylarında aynı şiddette absorbanans verirse bu metod uygulanamaz. Hammett asitlik fonksiyonunu,  $H_0$ , (bak. aşağıya) kullanarak -8'e kadar düşen  $pK_a$  değerleri ultraviyole yöntemi ile saptanabilir.

Ultraviyole yönteminin diğer bir avantajı da ortamın etkisini gözönüne alması ve ortam tesiri hesabı ile asıl  $pK_a$ 'nın saptanmasını sağlamasıdır<sup>(2)</sup>.

Heterosiklik maddelerin  $pK_a$  larının saptanmasında önemli bir yeri olan bu yöntemi iyice anlayabilmek için asitlik fonksiyonlarının bilinmesi gerekir. Normal olarak asitlik bazlık deyince akla "pH" değerleri gelir ve bu 0-14 arasında değişir. Örneğin, 1 N lik kuvvetli bir asit çözeltisinin pH "0" dır. Acaba aynı asidin daha derişik çözeltilerinin (2 N, 5 N, vs.) pH değerleri ne olacaktır? Gene sıfır kalacak mıdır? Uzun zaman yanıt bulunamayan bu soruya ilk olarak 1932 senesinde Hammett ve Deyrup<sup>(3)</sup> yanıtlanmıştır.

Çok zayıf bir organik baz (indikatör) serisinin, değişik kuvvetlerdeki asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem şöyle özetlenebilir;

Zayıf bir  $BH^+$  bazının iyonlaşması eşitlik (1.4) deki gibi yazılarak düzenlenir ise eşitlik (1.11) şekline getirilebilir (bak. 1.1.A). Bu eşitlikteki  $H_x$ , bir asit fonksiyonudur.

$$pK_a = \frac{[BH^+]}{[B]} - H_x \quad (1.11)$$

İndikatör olarak primer aminleri kullanan, Hammett ve Deyrup ilk olarak  $H_o$  asit fonksiyonunu ve dolayısıyla kuvvetli asit çözeltilerinin asidlik ölçü birim cetvelini düzenlemişlerdir. Bu cetvele göre, örneğin; % 20  $H_2SO_4$  = -1,06 , % 40 = -2,42 , % 60 = -4,37 , % 90 = -9,01 ve % 99 = -10,94  $H_o$  değerlerine eşdeğerdir. (1.11) Eşitliğinden anlaşıldığı gibi,  $\log I = [BH^+] / [B]$  ile  $H_o$  arasında çizilecek bir grafik, eğimi  $m = 1$  olan bir doğru verir ve  $\log I = 0$  olduğu noktada  $pK_a = H_o$  olacağından herhangi bir organik maddenin  $pK_a$  sı bulunabilir.

Daha sonra yapılan araştırmalar,  $H_o$  fonksiyonunun tek asit fonksiyonu olmadığını, yapıları değişik indikatörlerin, değişik asit fonksiyonları takip ettiklerini ortaya koymuştur. Bu indikatörler için  $m=1$  yerine daha küçük veya daha büyük değerler bulunmuştur. Örneğin, triarilkarbinoller<sup>(4)</sup> için  $H_R$ , tersiyer aromatik aminler<sup>(5)</sup> için  $H_o$ , amidler<sup>(6)</sup> için  $H_A$ , indoller<sup>(7)</sup> için  $H_I$  asit fonksiyonları tayin edilmiştir.

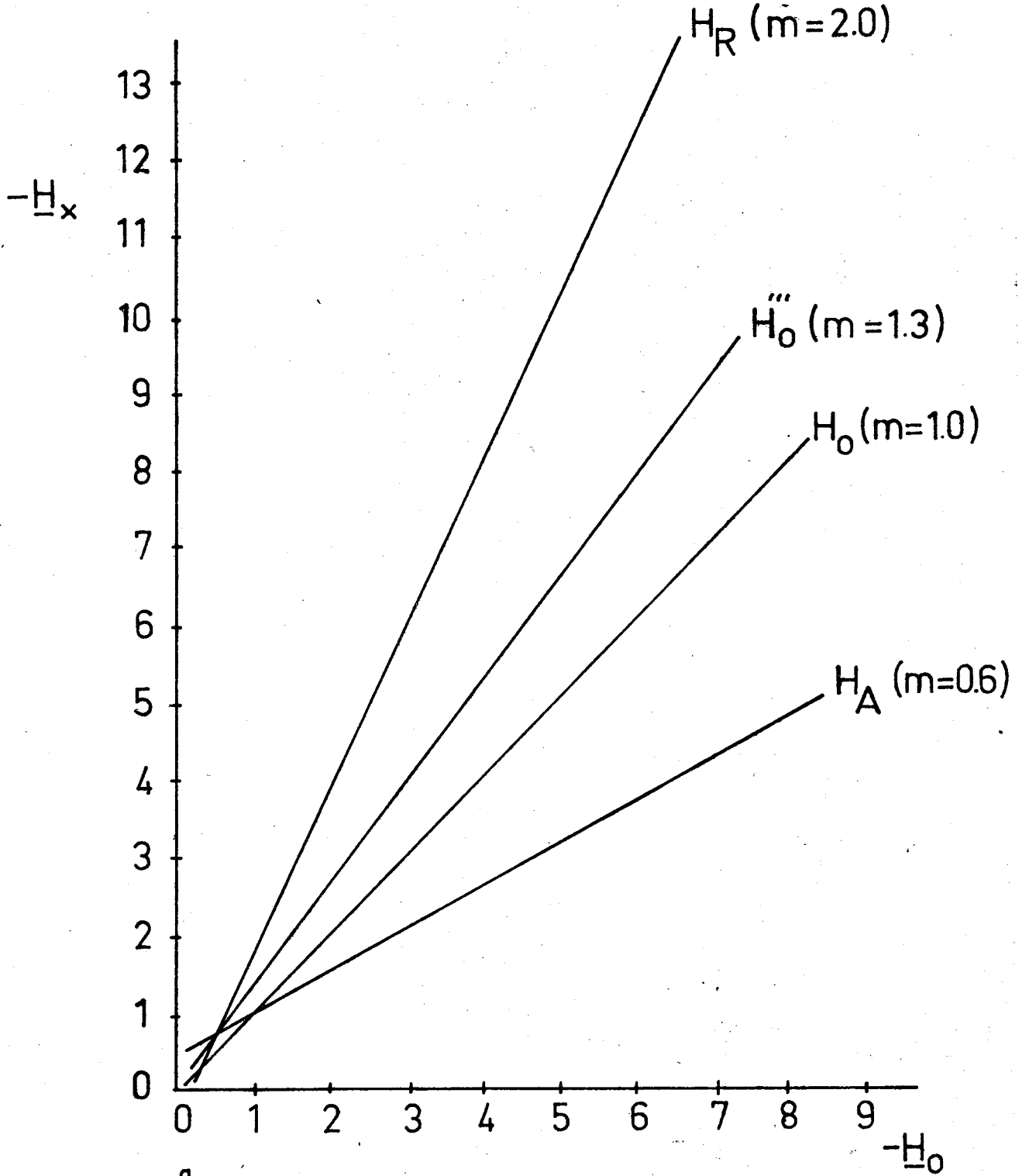
Yates<sup>(8)</sup> bütün diğer asitlik fonksiyonları ile  $H_o$  arasında

$$H_x = m H_o$$

şeklinde bir ilgi olduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının  $H_o = 0$  noktasından geçtiğini ortaya atmıştır (Şekil 1.2). Bundan dolayı baz Hammett bazı olmadıkça logaritma I değerlerinin  $H_o$  asidlik fonksiyonuna karşı çizilecek grafiği  $\log I = 0$  değerinde  $pK_a$  yı değil yarı protonlanma değerini verir,  $H_o^{1/2}$ . Böylece daha geniş kapsamlı bir eşitlik elde edilmiştir.

$$\log I = m (H_o^{1/2} - H_o)$$

Buradan da  $pK_a = m H_o^{1/2}$  elde edilir.  $m$  Değerlerinin her asitlik fonksiyonu için değişik olmasının sebebi çeşitli indikatör serilerindeki ak-



ŞEKİL:1.2<sup>a</sup>  $H_x$  Fonksiyonunun  $H_0$  a doğrusal bağıllığı  
8<sup>a</sup> nolu kaynaktan alınmıştır.

tiflik katsayılarının değişik olması ve katyonlarının farklı ölçülerde solvasyona uğramasıdır. Örneğin, triarilmetanol protonlandığı zaman meydana gelen pozitif yük aril halkalar üzerinde delokalize olmuştur, halbuki anilinyum katyonunda böyle bir olanak yoktur. Dolayısı ile triarilmetanol için eğim  $m = 2$  bulunmuştur. Genellikle eğimleri  $m = 0,85 - 1,15$  arasında olan bazlar "Hammett Bazları" olarak kabul edilir. Bu bakımdan  $H_O^{1/2}$  nun tayin edilmesi kadar  $m$  de tayin edilmesi önemlidir.

Araştırmalar bu kadarla kalmamış, asitlik fonksiyonlarının sıcaklık ile nasıl değiştide incelenmiştir. Shapiro<sup>(9)</sup>  $H_O$  fonksiyonunun sıcaklığa bağlılığını incelemiş ve sülfürik asidin proton verme yeteneğinin sıcaklık ile düştüğünü saptamıştır. Ticle<sup>(10)</sup> da yaptığı deneyler ile Shapiro'nun sonuçlarının doğruluğunu kanıtlamıştır.  $H_R$  fonksiyonunun 25°C de ki %  $H_2SO_4$  ile değişimi yakın geçmişte incelenmiş<sup>(11)</sup> ve sıcaklık ile değişmesinin aynen  $H_O$  fonksiyonundaki gibi olduğu görülmüş ve bu değişimler için aşığıdaki eşitlikler verilmiştir:

$$H_O \quad F = K/T + L \quad (1.13)$$

$$H_R \quad T = A/T + B \quad (1.14)$$

buradaki orantı sabiti A'nın bütün asitler için K dan küçük olduğu bulunmuştur.

Kuvvetli bazik özeltelerde yapılan ölçümler için uygun asitlik fonksiyonu ilk defa Hammett tarafından önerilmiştir<sup>(12)</sup>. Bu öneriye göre solvasyon ihmal edilerek 0.1 M veya daha derişik sulu alkali metal hidroksit özeltelerindeki ölçümlerde



şeklinde bir denge verilmiş ve yeni bir fonksiyon olarak da aşığıdaki eşitlik önerilmiştir:

$$H_+ = pK_a - \text{Log} [HA]/[A^-] \quad (1.16)$$

Seyreltik çözeltilerde pH ile H<sub>+</sub> birbirine yaklaşırlar. Kısaca H<sub>+</sub> fonksiyonu çözücünün bir asitden proton alabilme gücünün ölçüsüdür, zayıf asitlerin kuvvetlerinin ölçülmesine ve kinetik mekanizmaların aydınlatılmasına ve incelenen çözeltilerin fizikokimyasal yapısını açıklamaya yarar.

Daha sonraki araştırmacılar H<sub>+</sub> fonksiyonunun çeşitli ortamlar için incelemişler ve çeşitli indikatörler kullanarak bir çizelge elde etmişlerdir<sup>(13)</sup> (Çizelge 1.3).

Raman spektroskopisi ve Nükleer Manyetik Rezonans Yöntemleri de pK<sub>a</sub> tayininde kullanılmaktadır<sup>(14)</sup>. Ancak bu yöntemlerde gerekli olan madde miktarının çok olması ve duyarlılıklarının düşük olması nedeni ile U.V. metodu daha yaygın uygulanmaktadır.

İletkenlik yöntemi çok duyarlı olmakla beraber, çok iyonlu maddelerin ikinci ve üçüncü pK<sub>a</sub> larının tayini için uygun olmayan bir yöntemdir. Çok zayıf tek protonlu asitler, pK<sub>a</sub> sı 11 den büyük olanlar, için çok uygundur<sup>(1)</sup>.

Çeşitli pH lardaki Çözünürlük 'ün ölçülmesinde yukarıdaki yöntemlerin uygulanamadığı yerlerde, çok faydalı olur ve yaklaşık pK<sub>a</sub> değerini verir<sup>(1)</sup>. Ayrıca ester, asetal, disakkarit ve glükoz gibi maddelerin Hidrolyz Sabitleri de eskiden beri iyonlaşma sabitinin elde edilmesinde kullanılmışsada çok yanlışlıklara yol açtığından bu yöntem geçerliğini yitirmiştir<sup>(1)</sup>.

C) Asitlik Sabitlerinden Çıkarılabilecek Sonuçlar : Asitlik sabitlerinin uygulandığı alan oldukça geniştir. Asitlik sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilgi vardır.

Çizelge 1.3

SULU ÇÖZELTİLERDEKİ BAZLAR İÇİN  $H_+$  FONKSİYONU

Baz, M	NaOH (Suda)	KOH (Suda)
$1 \times 10^{-2}$	12.01	.....
$2 \times 10^{-2}$	12.31	.....
$5 \times 10^{-2}$	12.71	.....
$1 \times 10^{-1}$	13.01	.....
$2 \times 10^{-1}$	13.31	.....
$5 \times 10^{-1}$	13.71	.....
1.00	14.01	14.17
1.50	14.22	.....
2	14.40	14.69
3	14.66	15.00
4	14.87	15.30
5	15.34	15.64
6	15.54	15.97
7	15.75	16.30
8	16.00	16.67
10	16.40	17.45
12	16.70	



Pratik çalışmalarda elde edilecek olan maddenin iyonlaşma sabiti bilinirse maksimum veri elde edilebilir. Çoğunluk ile çözelti sulu olduğundan madde çözülmüş tuz halindedir. Bu durumda maksimum veri elde etmek için ortamın  $pH$  nı elde edilecek maddenin  $pK_a$  nın 2 birim üzerine çıkarılmalıdır. Örneğin, p-toluidinin asidik çözeltisinin  $pH$  1 olabilir, fakat bu maddenin  $pK_a$  5,1 dir. O halde çözeltiyi  $pH = 7,1$  'e ayarlamak gerekir ki maksimum veri elde edilsin. Eğer madde suda çözünmüyor ise bu kural o maddenin maksimum çökelti vereceği  $pH$  saptanmasında uygulanır. Eğer ekstraksiyon yapmak gerekiyorsa yine bu kural birbirine karışmayan iki çözeltinin hangi  $pH$  da birbirine daha çok madde transferi yapabileceğini gösterir. Çizelge 1.1 den görüleceği gibi  $pH = pK_a$  yapıldığında madde % 50 iyonlaşmıştır, fakat  $pH$  değeri  $pK_a$  değerinden 1 ünite fazlalaştırılır ise % 10 iyonlaşma ve 2 ünite fazlalaştırılır ise % 1 iyonlaşma olur.

Bütün bu söylediklerimizden şu sonuç çıkar; pratik çalışmada veriyi yüksek tutabilmek için maddenin  $pK_a$  değerinden 2 ünite yukarıda bir  $pH$  değerinde çalışmalı ve çözeltiyi tampon haline getirerek reaksiyon sırasında  $pH$  değişmesi önlenmelidir.

Bu yöntemin diğer yararlı bir uygulamasıda içinde az miktarda zayıf baz içeren bir bazın artırılmasıdır. Madde asidde çözülür ve çizelge 1.1 deki gibi hesaplanarak istenmeyen maddenin iyonlaşamayacağı en küçük  $pH$  değeri bulunur ve çözeltinin  $pH$  bu değere ayarlanır. İstenmeyen madde filtre veya ekstre edilerek alınır. Aynı şekilde asitler (fenoller dahil) de bazlar ile temizlenebilir.

Diğer bir önemli sonuç da iyonlaşma sabitlerinden çözünürlüğün saptanmasıdır.

Bir asitin alkali bir çözeltideki çözünürlüğü iki özelliğe bağlıdır. İyonlaşma sabiti ve nötral molekülün mutlak çözünürlüğü , örneğin hepta-

noik asit  $pH = 7$  olan tampon çözeltilerde çözünür, stearik asid bu ortamda hemen hemen hiç çözünmez. Halbuki her iki asidin  $pK_a$  değerleri aynıdır. Stearik asitin düşük mutlak çözünürlüğü sorunun cevabıdır.

Bundan başka asitlik sabitlerini kullanarak bir maddenin elektrofili-lik ve nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına nasıl gireceği, protonlama olayında ne gibi duyarlılık göstereceği ve tautomerik dengenin ne yönde olduğunu, hangi şekilde daha fazla bulunduğu tesbit edilebilir. Bu konular aşağıda ayrıca açıklanacaktır (Bak. 1.2, 1.3, 1.4).

D) Asitlik Sabitleri ve Sıcaklık: Asitlik sabitlerinin saptanması genellikle  $25^\circ C$  de yapılmaktadır. Bu sabitlerin sıcaklık ile değişmesi birçok araştırmacılar tarafından incelenmiş de bunların arasında en yaygın uygulanan Katritzky<sup>(15)</sup> grubu tarafından önerilen ve aşağıdaki eşitlikle (1.17) ifade edilen öneridir.

$$pK_T = pK_{298.15} - \frac{(T-298.15)}{1.36 T} (1.14 pK_{298.15} + 2.28) \quad (1.17)$$

## 1.2 HAMMETT EŞİTLİĞİ VE SONUÇLARI

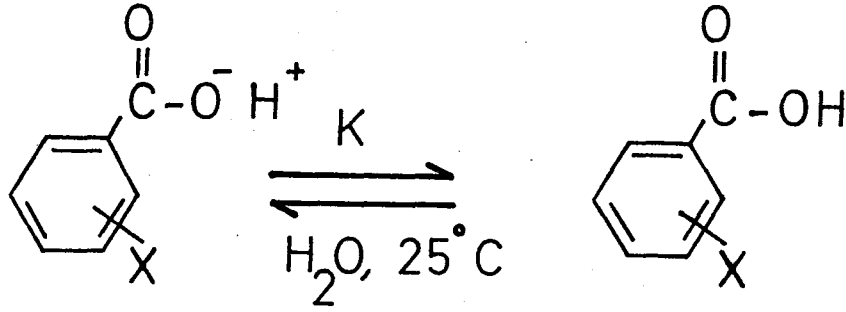
Hammett eşitliği ve yine bu eşitliği esas alarak yapılan değişiklikler ile ortaya çıkan diğer eşitlikler organik kimyada kantitatif olarak yapı ve aktiflik ilgilerini açıklayan önemli etkidir. Araştırmalarda uygulanmasına göre iki kısma ayrılarak incelenebilir.

İlk olarak moleküllerin kendi yapılarındaki grupların birbirlerini nasıl etkilediklerini bu etkilerin elektronik mi yoksa sterik mi olduğunu açıklaması ve bu etkinin reaksiyonun yönüne ve hızına yaptığı etkinin büyüklüğünü saptaması.

İkinci olarak da reaksiyon mekanizmasının açıklaması. Özellikle diğer fizikokimyasal yöntemler ile birlikte kullanılırsa reaksiyonun takip

ettiği yol inandırıcı bir şekilde izah edilebilir.

Benzoik asitteki herhangi bir grubun benzen halkası üzerindeki etkisi  $pK_a$  ile ifade edilebilir ve bu etkinin indüksiyon ve rezonans ile açıklanması yukarıda bahsedilen konuyu açıklayacak güzel bir örnektir. Eğer grup karboksilik asid grubuna m- ve p- durumunda ise bir sterik etki söz konusu olmayacağından etki tamamen elektronik olacaktır. Bu elektronik etkilerin kantitatif ölçüsü benzoik asid ve bir grup içeren benzoik asidin  $pK_a$  ları arasındaki fark ile ifade edilebilir. Bu bir parametredir,  $\sigma$ , SUBSTITUENT SABİTİ diye tanınır ve eşitlik (1.19) daki şekilde tanımlanır<sup>(16)</sup>.



$$\sigma_x = \log K - \log K_o = -pK_a + (pK_a)_o \quad (1.19)$$

Burada  $K$ , substituent içeren benzoik asidin denge sabiti ve  $K_o$  da benzoik asidin denge sabitidir. Sulu Çözeltide elde edilen bazı sonuçlar Çizelge 1.4 de verilmiştir.

Çizelge 1.4

BAZI BENZOİK ASİDLERİN  $pK_a$  DEĞERLERİ (H<sub>2</sub>O, 25°C)

X	$pK_a$ (meta)	$pK_a$ (para)	$\sigma_m$	$\sigma_p$
NO <sub>2</sub>	3.50	3.43	0.71	0.78
CH <sub>3</sub>	4.28	4.38	-0.07	-0.17

Benzoik asidin  $pK_a$  sı 4.21 dir.

Nitro grubu gibi, elektron çeken gruplar, karboksilat anyonunu kararlı yaptığı için  $K$  nin değeri daha büyük ve  $pK_a$  değeri sayısal olarak benzoik asitinkinden daha küçük ve sonuç olarak  $\rho$  nin değeri artıdır. Metil gibi elektron-veren gruplar ise, denge sabitini küçültür ve  $pK_a$  değerleri sayısal olarak benzoik asitten büyük olduğundan  $\rho$  nin değeri eksidir. Çizelge 1.5 de eşitlik (1.19) u kullanarak elde edilen bazı substituent sabitleri verilmiştir.

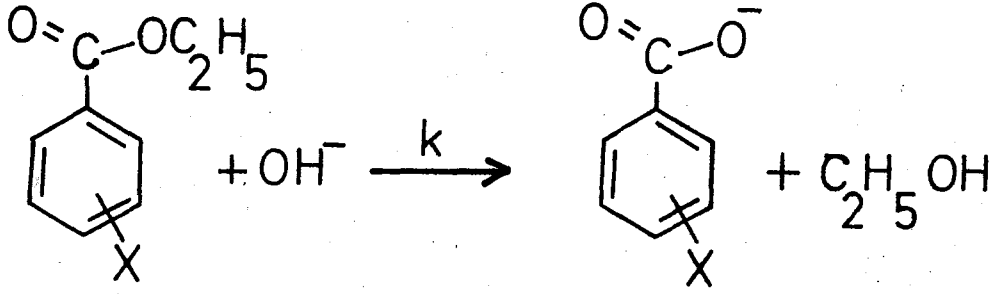
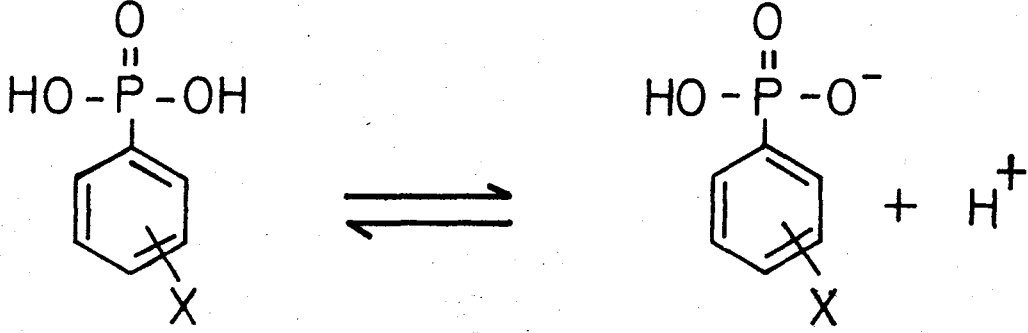
Çizelge 1.5<sup>(17)</sup>

BAZI SUBSTITUENT SABİTLERİ

Substituent	$\rho_m$	$\rho_p$	Substituent	$\rho_m$	$\rho_p$
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.21	-0.83	NH <sub>2</sub>	-0.16	-0.66
OCH <sub>3</sub>	0.12	-0.27	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.10	-0.24
CH <sub>3</sub>	-0.07	-0.17	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0.07	-0.15
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.07	-0.15	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0.10	-0.20
F	0.34	0.06	Cl	0.37	0.23
Br	0.39	0.23	I	0.35	0.28
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.37	0.45	COCH <sub>3</sub>	0.38	0.50
CN	0.56	0.66	NO <sub>2</sub>	0.71	0.78
N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.88	0.82			

Acaba  $\rho$  değerleri hakikaten sabit mi? diğer bir deyişle gerçekten diğer benzoit molekülü içeren reaksiyonlarda da substituent etkileri için doğru bilgi veriyorlar mı? Birçok olayda bunun doğruluğu kanıtlanmıştır. Aşağıdaki iki örnekte bu açıkça görülmektedir.

İlk örnek fenilfosfonik asidin iyonlaşması<sup>(16)</sup>, ve ikinci örnek de etil benzoatın alkali ortamdaki hidrolizi<sup>(16)</sup> olsun



Deney verileri Çizelge 1.6 ve 1.7 de verilmiş olup, şekil 1.3 ve 1.4 de asid disosiyasyonu için  $\log \frac{K}{K_0}$  ve hidroliz için  $\log \frac{k}{k_0}$  değerleri değerlerine karşı çizilerek grafikler elde edilmiştir. Her iki grafikte m- ve p- substituentler için doğrusal sonuçlar vermiştir. Fakat şekil 1.4 de görüldüğü gibi o- substituentler doğrudan çok uzak yerlere düşmektedir. Bu da gösterirki substituent ile reaksiyon merkezi arasında sterik etkileşme vardır ve elektronik faktörleri maskeleyebilir. Bu maskelemenin büyüklük derecesi bir reaksiyondan diğerine değişmektedir.

Bu şekillerin doğrusal olması benzoik ve fenil fosfonik asidin iyonlaşması ve etil benzoatın alkali ortamdaki hidrolizi olaylarında m- ve p-

substituentlerin aynı etkiyi yaptığını göstermiştir. Elde edilen doğruların eğimleri, fosfonik asidin iyonlaşması için 0.76 ve etil benzoatın alkali ile hidrolizi için 2.54 olup  $\rho$  ile gösterilir ve REAKSİYON SABİTİ diye tanımlanır. Bu sabit reaksiyon veya dengeye substituent tarafından uygulanan elektronik etkinin derecesini ve bu reaksiyon veya dengenin hassaslığını gösterir. Tarif olarak benzoik asidin 25°C de ve sudaki iyonlaşması için reaksiyon sabiti  $\rho$  bire eşit alınmıştır. Yukarıdaki örneklerin her ikisinde de  $\rho$  değeri pozitiftir.

Çizelge 1.6

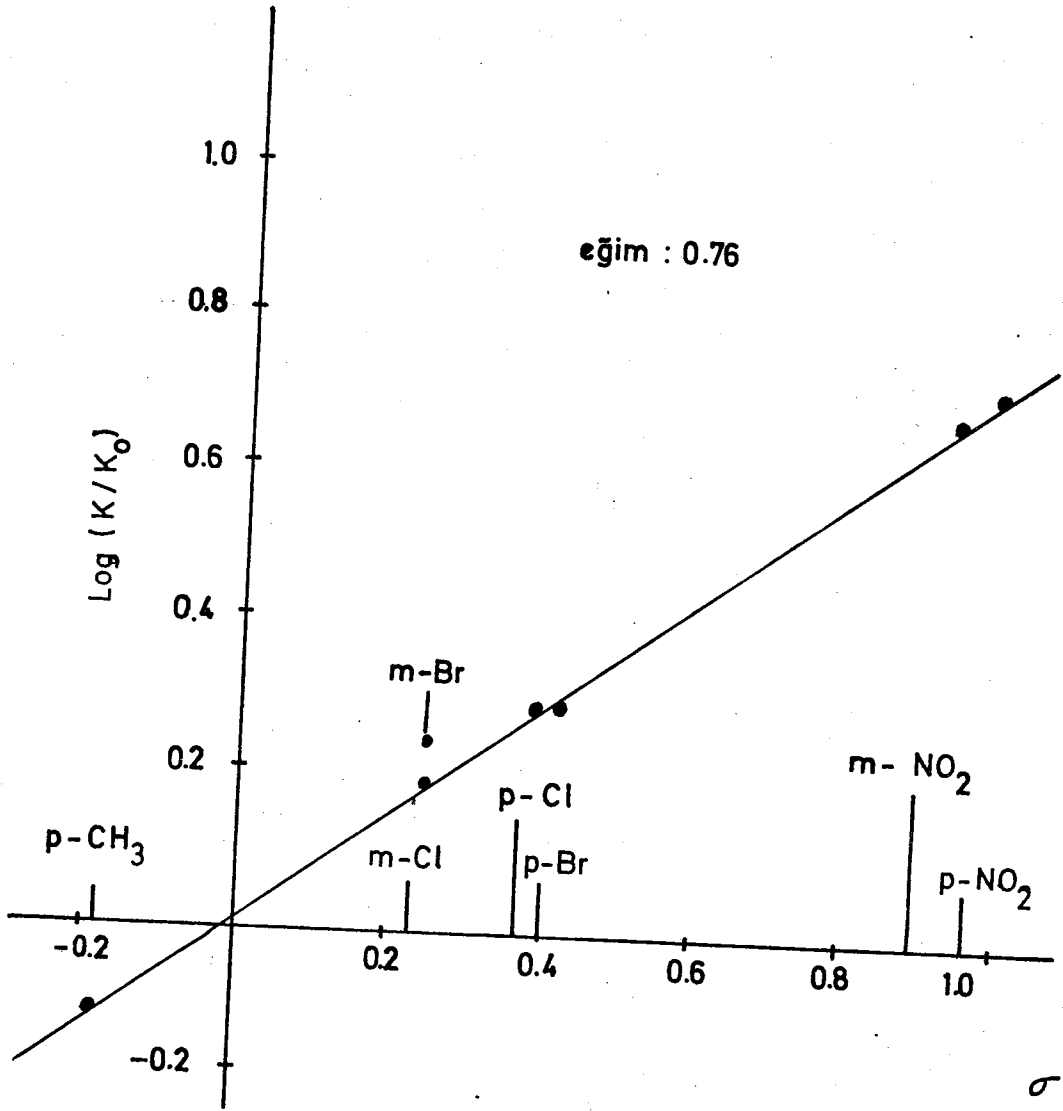
FENİLPOSFONİK ASİDİN İYONLAŞMASI OLAYINDAN SEÇİLEN VERİLER (H<sub>2</sub>O , 25°C)

Substituent	pK <sub>a</sub>	Substituent	pK <sub>a</sub>
H	1.83	p-Br	1.60
m-NO <sub>2</sub>	1.30	m-Cl	1.55
p-NO <sub>2</sub>	1.24	p-Cl	1.66
m-Br	1.54	p-CH <sub>3</sub>	1.98

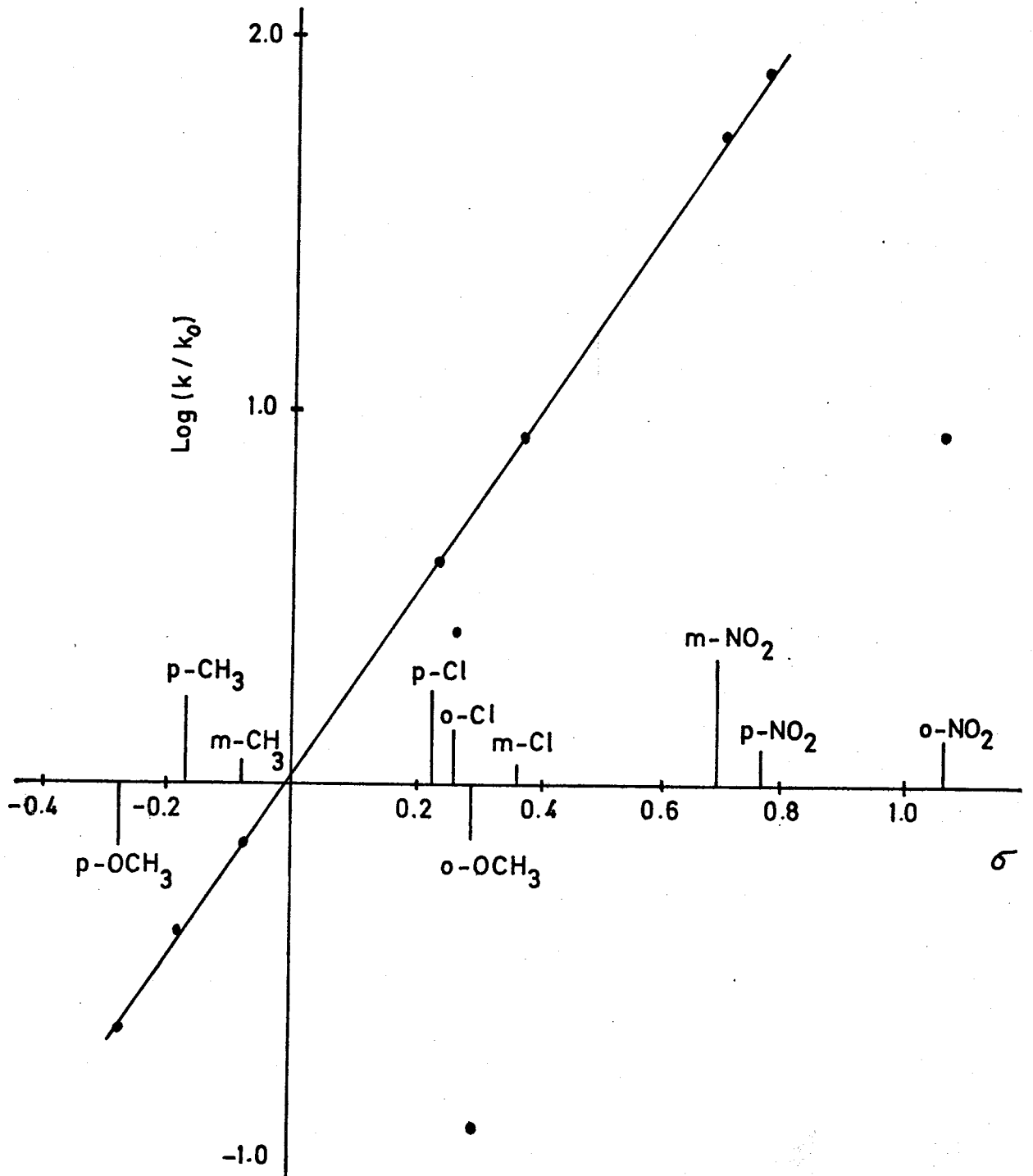
Çizelge 1.7

ETİLBENZOATIN ALKALİ ORTAMDAKİ HİDROLİZİ OLAYI VERİLERİ (85 % sulu etanol , 25°C)

Substituent	10 <sup>5</sup> k/l mol <sup>-1</sup> Sn <sup>-1</sup>	Substituent	10 <sup>5</sup> k/l mol <sup>-1</sup> Sn <sup>-1</sup>
o-OCH <sub>3</sub>	7.8	p-Cl	267
p-OCH <sub>3</sub>	13.0	o-NO <sub>2</sub>	541
m-CH <sub>3</sub>	43.0	m-NO <sub>2</sub>	4290
p-CH <sub>3</sub>	28.0	p-NO <sub>2</sub>	7200
H	62.1	o-Cl	139
m-Cl	477		



ŞEKİL 1.3 Fenil fosfanik asidin ayrışması



**ŞEKİL 1.4** Etil benzoatın hidrolizi



Bu demektir ki asit-anyon dengesinde elektron-veren gruplar iyonlaşmayı azaltır, elektron-çeken gruplar ise arttırır ve bu durum meydana gelen anyonların kararlılıkları üzerinde substituentlerin etkisi ile kolayca açıklanabilir. Aynı şekilde elektron-veren gruplar hidroliz reaksiyonunu yavaşlatır ve elektron-alanlar ise hızlandırır.

Genel olarak m- ve p- substituent ihtiva eden benzen molekülünün yan zincir reaksiyonları değerleri ile doğrusal olarak korelasyon verir. Böylece bir reaksiyon için

$$\log \frac{k}{k_0} = \rho \quad (1.20)$$

yazılırki,  $k$ , m- veya p- substituent içeren benzen için yan zincir reaksiyon hız sabiti ve  $k_0$  da substituent içermeyen benzen için hız sabiti-dir. Buna benzer şekilde, yan zincir denge için

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho \quad (1.21)$$

yazılabilir. Bu iki eşitlik HAMMETT<sup>(18)</sup> eşitliği diye bilinir. Bu eşitlikler reaksiyon dengesi ile enerji değişikliğini birleştirdiğinden DOĞRUSAL SERBEST ENERJİ DEĞİŞİMİ İLGİLERİ diye geniş kapsamlı ayrı bir konudur.

Reaksiyon sabiti  $\rho$  nun büyüklüğü ve işareti meydana gelen olayı yorumlamaya yardım eder. Bir denge için  $\rho$  değeri büyük ise halkaya direkt olarak bağlı olan atomun üzerindeki yükün büyük ölçüde bir değişmeye uğradığını gösterir. Halka ile reaksiyon merkezi arasına metilen grupları ilâve edildikçe  $\rho$  nun değeri düşer. Bu durum benzoik, fenilasetik ve fenilpropionik asitlerin iyonlaşmasında açıkça görülmüştür. (Çizelge 1.8).

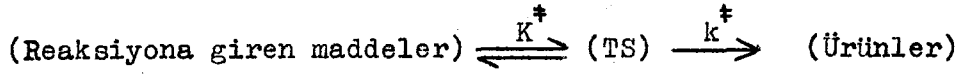
Çizelge 1.8BAZI TİPİK REAKSİYON SABİTLERİ

Denge	$\rho$
(I) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^- + \text{H}^+$ (H <sub>2</sub> O, 25°C)	1.00
(50 % H <sub>2</sub> O ve 50 % C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, 25°C)	1.60
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, 25°C)	1.96
(II) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$ (H <sub>2</sub> O, 25°C)	0.49
(III) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$ (H <sub>2</sub> O, 25°C)	0.21
Reaksiyonlar	
(I) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_5\text{COO}^- + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (85 % H <sub>2</sub> O, 15 % C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH, 25°C)	2.54
(II) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCOCH}_3 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{COOH}$ (60 % H <sub>2</sub> O ve 40 % (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO, 25°C)	0.47
(III) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_3\text{I} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{I}^-$ (90 % H <sub>2</sub> O ve 10 % (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO, 35°C)	-3.30
(IV) $\text{XC}_6\text{H}_4\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{NHCOC}_6\text{H}_5 + \text{HCl}$ (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , 26°C)	-2.78

Çözücünün değişmeside  $\rho$  nun değerini değiştirecektir. Dielektrik sabiti 79 olan sudan dielektrik sabiti 24 olan etanole doğru gidildikçe asit anyonlarının solvasyonu artar ve naturel aside oranla yük kararlaşmasını daha az yapar, iyonlaşma substituentden daha çok etkilenir ve  $\rho$  nun değeri büyür (Çizelge 1.8).

Çizelge 1.8 de verilen reaksiyon örnekleri aslında tersinir olmayan reaksiyonlardır, fakat bu gibi reaksiyonlar, reaksiyona giren maddeler

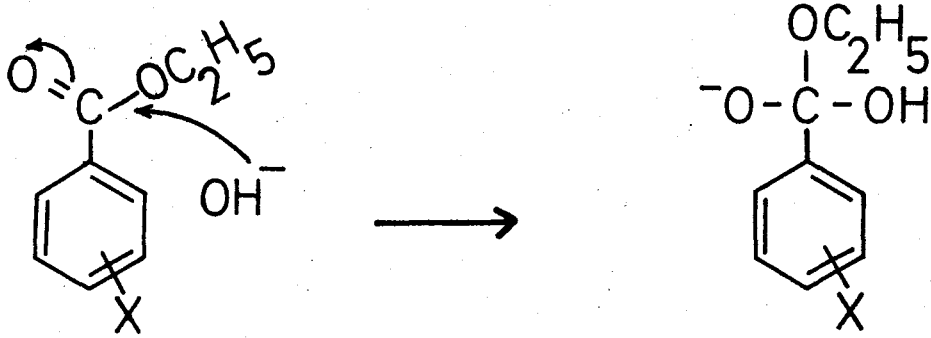
ile transition state\* arasında bir denge gibi düşünülebilir ve



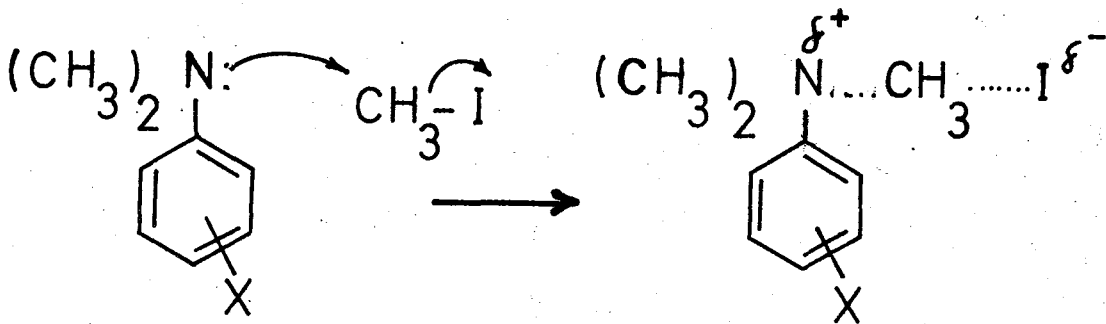
yazılarak  $K^\ddagger = \frac{[\text{TS}]}{[\text{Reaksiyona giren maddeler}]}$

şekline getirilebilir.

Eğer TS in meydana gelmesi reaksiyon merkezince bir elektron kapılması ile oluyor ise, reaksiyon elektron çeken substituentlerce hızlandırılmıştır ve  $\rho$  nun değeri (+) dir (şekil 1.3).

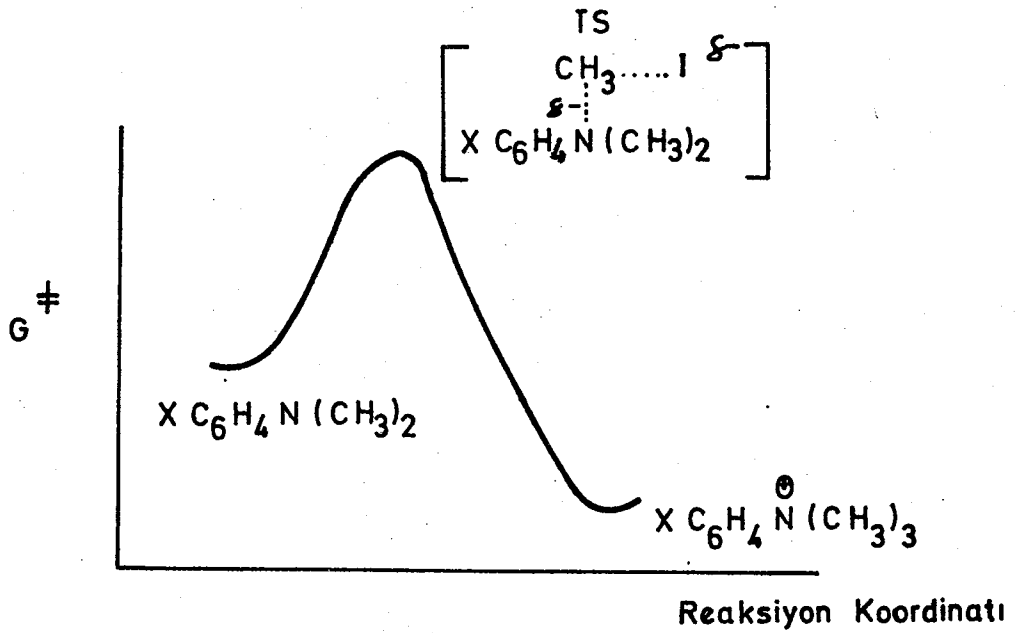
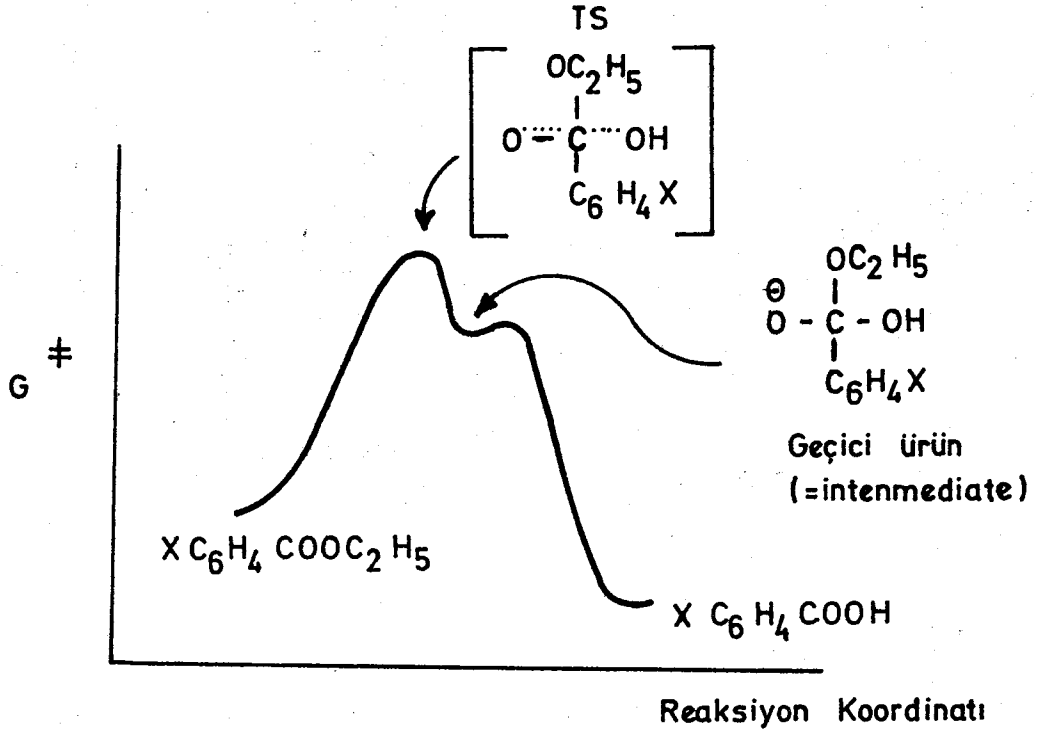


Aksine TS in meydana gelmesi reaksiyon merkezince bir elektron verilmesi ile olmuş ise reaksiyon elektron veren substituentlerce hızlandırılmıştır ve  $\rho$  nun değeri (-) dir (şekil 1.3).



Görüldüğü gibi Hammettçeşitliliğini kullanarak değerlendirilen  $pK_a$

\* Bir reaksiyonda meydana geldiği bilinen geçiş durumu.

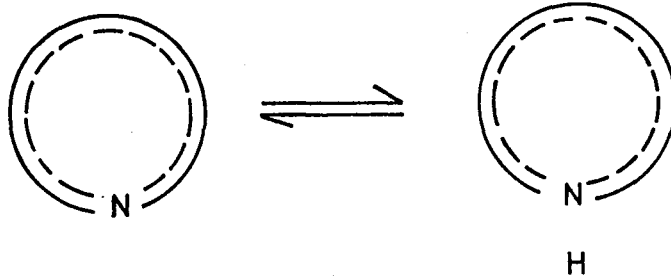


**ŞEKİL 1.5** Çizelge 1.8 deki 1 ve 3. Reaksiyonların Serbest Enerji Diyagramları.

değerleri reaksiyon mekanizması hakkında çeşitli bilgiler elde etmemizi sağlar ki bu da bilhassa biyokimyada yeni yapılan bir ilâcın aktif maddenin organizmada hangi şartlarda (hangi ısı ve pH da) ne gibi reaksiyonlar verebileceğini aydınlatması yönünden çok önemlidir.

### 1.3 PROTOTROPİK TATOMERİ VE ASİTLİK SABİTLERİ

Heterosiklik moleküllerin önemli özelliklerinden biri molekülün herhangi bir yerinden ayrılan hidrojenin (proton) başka bir yerine gitmesidir. Bu olaya PROTOTROPİK TATOMERİ denir. Bazı prototropi tipleri Şekil (1.6) ve Çizelge (1.9) de verilmiştir.



ŞEKİL 1.6 En sık rastlanan prototropi örneği  
(X = N-R, O, S, CR<sub>2</sub>)

Çizelge 1.9

#### BAZI PRİDİN TÜREVLERİNİN PRİDİN : PRİDON TATOMERİ ORANLARI

XH	-SH (tiol : tion)	-OH (hidroksi : okzo)	-NH <sub>2</sub> (amino : imino)	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (metil : metilen)
2	3x10 <sup>-4</sup> : 1	3x10 <sup>-2</sup> : 1	2x10 <sup>5</sup> : 1	2x10 <sup>6</sup> : 1
3	3x10 <sup>-2</sup> : 1	1 : 1	-	2x10 <sup>6</sup> : 1
4	1x10 <sup>-4</sup> : 1	5x10 <sup>-4</sup> : 1	2x10 <sup>3</sup> : 1	2x10 <sup>5</sup> : 1

Bir reaksiyon sonucu oluşacak ürünün tatomerik dengesini önceden değerlendirmek, reaksiyon şartları ve mekanizmasının saptanması bakımından önemlidir.

Tatomerinin incelenmesi için yöntemler kimyasal ve fiziksel olarak iki grupta toplanır. Son yıllarda fiziksel yöntemlerle tekrarlanan bazı deneyler kimyasal yöntemlerin bazen yanlış sonuçlar verdiği gerçeğini ortaya koymuş ve fiziksel yöntemler daha geniş biçimde uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde uygulanan fiziksel yöntemler arasında Spektroskopi (I.R, U.V ve N.M.R), Hammett Eşitliği ve Asitlik Sabitleri önemli yer tutar.

Kullanılan fiziksel yöntemler çoğunlukla yer değiştirecek olan hidrojenin yerine metil grubu getirerek tatomerizmin önlenmesi esasına dayanır. Metil grubu getirilerek meydana getirilen yeni ürünlere "model madde" denir.

Tatomerik denge sabiti,  $K_T$ , nin saptanmasında asitlik sabitlerinin büyük yararı vardır. Örneğin, A ve B molekülleri için moleküllerin prototropik tatomerleri aşağıdaki gibi yazılarak aralarında eşitlik (1.21) deki ilgi kurulabilir;

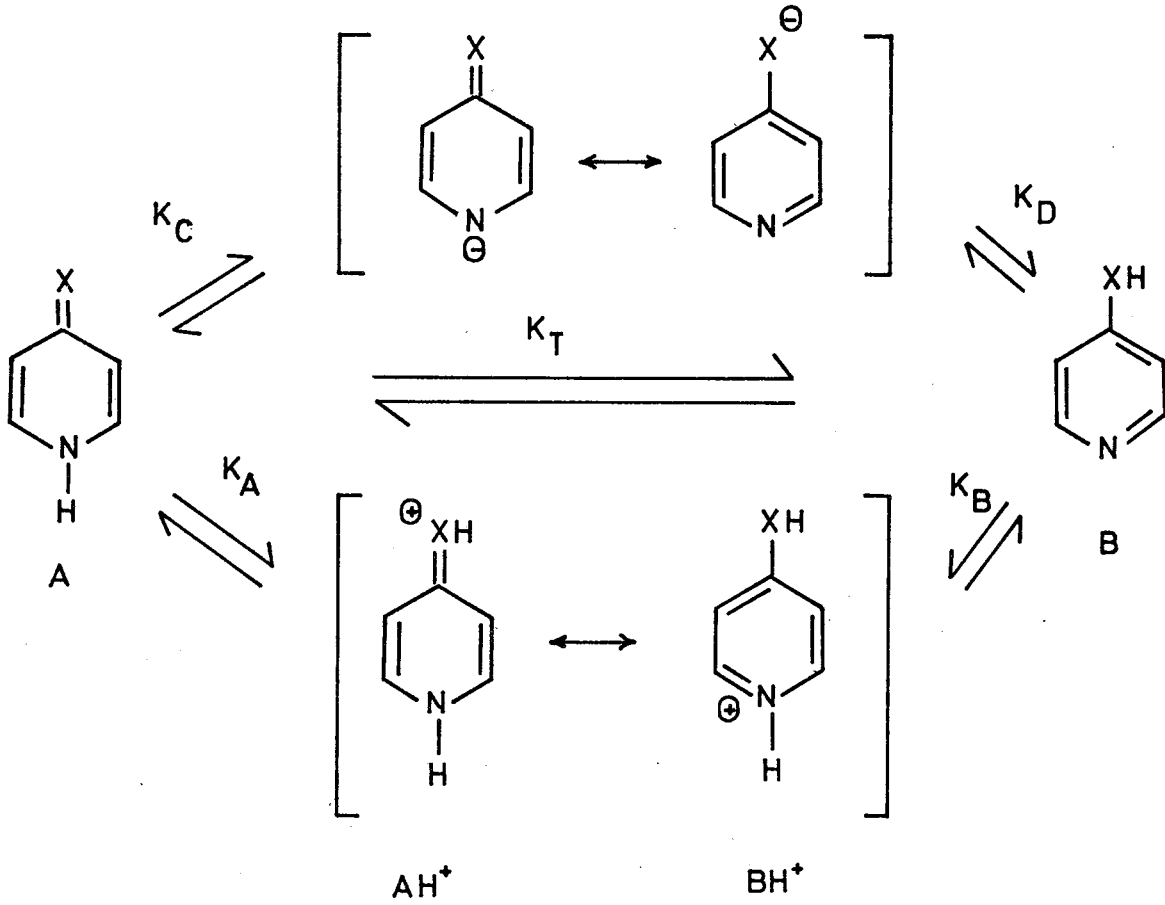
$$K_A = \frac{[A][H^+]}{[AH^+]} \quad \text{ve} \quad K_B = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]} \quad \text{olup}$$

buradan  $[AH^+] \equiv [BH^+]$  olduğundan

$$\frac{K_A}{K_B} = \frac{[A][BH^+]}{[AH^+][B]} = \frac{[A]}{[B]} = K_T \quad \text{bulunur.}$$

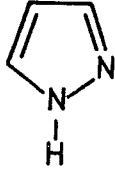
$$- \log \frac{K_A}{K_B} = \log \frac{1}{K_a} - \log \frac{1}{K_b} \quad \text{ve}$$

$$pK_T = pK_A - pK_B \quad \text{olur.} \quad (1.21)$$



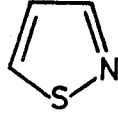
#### 1.4 ELEKTROFİLİK SUBSTİTÜSYON VE ASİTLİK SABİTLERİ

Heterosiklik moleküller nitrolanma, sülfonlanma ve hidrojen-dütor-yum değişmesi gibi elektrofilik substitüsyon reaksiyonlara genellikle asidik ortamda girerler. Bu moleküller bazik bir heteroatom içerdiklerinden asidik ortamda protonlanmış (= konjuge asit) veya protonlanmamış (= serbest baz) durumda olup reaksiyona bu iki durumdan biri ile girerler. Örneğin; 2,6-dimetoksiipridin konjuge asit, 2,6-dimetoksi-3-nitroipridin ise serbest baz üzerinden nitrolanır<sup>(19)</sup>. Aromatik reaktiflik ile maddenin  $pK_a$  sı arasında yakın bir ilgi olacağı açıktır. Literatürde bunu kanıtlayan örnekler çoktur<sup>(19, 20)</sup>. Aşağıdaki diziden görüleceği gibi



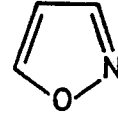
Pirazol

pKa: 2.47



İzotiazol

- 0.52



İzokkazol

- 1.96

$pK_a$  sı artı yönde en büyük, başka bir deyimle en bazik, olan pirazol en reaktif olarak bulunmuştur<sup>(20)</sup>.

### 1.5 ASİTLİK ÖLÇÜLMESİ VE KİNETİK

Asitlik sabitlerinin saptanması sırasında bazı hallerde proton verme veya alma yavaş olur, ölçümler kuvvetli asit ve bazik ortamlarda yapıldığında madde zamana bağlı olarak bozunabilir, hidrolize uğrar veya polimerize olur. Bu hallerde yukarıdaki olaylardan hangisinin etkin olduğu saptanarak kinetik inceleme yapılabilir. Literatürde bu tip kinetik ölçümlere sık rastlanır<sup>(21)</sup>.

Bu çalışmada molekül (I) in bir kinetik bozunmaya uğradığı görülmüş ve yapılan incelemelerin (bak 2.3) sonuçları bölüm 3.2 de verilmiştir.



## II. D E N E M E L E R

### 2 . 1 KULLANILAN ALET VE MADDELER

i- Aletler : Bu araştırmada kullanılan aletler arasında bir araştırma laboratuvarında bulunan normal aletlere ek olarak Varian Super Scan 3 Ultra-Violet Spectrophotometre, Perkin-Elmer 177 Infra-Red Spectrophotometre ve Orion 701 A pH - Metre kullanılmıştır. Hesaplamalar Interdata 7/16 Bilgi-İşlem Sistemiyle ve Basic dilinde yapılmış olup kullanılan en küçük kareler programı Ek I de verilmiştir.

ii- Asit ve Bazlar : Kullanılan sülfürik asit, hidroklorik asit ve sodyum hidroksit Merc marka olup tekrar arıtılmamıştır. Asitlik saptanmasında kullanılan değişik yüzdeli sülfürik asit çözeltileri deşişik sülfürik asitin arı su ile seyreltilmesiyle elde edilmiş ve kesin yüzdeleri ayarlı 0,1 N lik sodyum hidroksit ile titre edilerek hesaplanmıştır. Tampon çözeltiler Merc marka hidroklorik, borik ve asetik asit, ayarlı 0,1 N lik sodyum hidroksit ve potosyum dihidrojen fosfat kullanılarak hazırlanmıştır. 1 N den büyük olan sodyum hidroksit çözeltilerinin deşişimi ayarlı 0,1 N lik hidroklorik asit ile titre edilerek saptanmıştır.

iii- Pirolol [3,4-d] pridazinium Tuzları : Başlangıç maddeleri <sup>\*</sup> etil alkolde çözülmüş ve çözeltiliye başlangıç maddesinin mol sayısının iki katı kadar metil iyodur ilâve edilmiş ve üç saat geri soğutucu altında 50°C de ısıtılmış ortama eter ilâve edilerek iyot tuzu çökmüştür. Bu metil iyodur tuzları Amberlit IRA-400 (Cl) reçinesinden hazırlanmış iyon eşanjör kolonundan geçirerek klor tuzu haline çevrilmiştir.

## 2.2 ASİTLİK GRAFİKLERİ- YÖNTEM VE HESAPLAMALARI

i- Spektrofotometrik Yöntem : Bu çalışmadaki  $pK_a$  değerlerinin çoğu bu yöntem ile ölçülmüştür<sup>(2)</sup>. Bu yöntem özellikle derişik asitlerde ortamın ölçülen maddenin vereceği en büyük soğurma (= maximum absorbance) dalga boyu ve en büyük molar sönüm katsayısı,  $\epsilon_{max}$ , üzerindeki etkisini de göz önüne alır.

Genel uygulama şöyle özetlenebilir: Ölçülecek maddeden 10-20 mg alınır. Suda veya yüzdesi bilinen bir asitde (25 ml) çözümlenerek stok çözeltilisi hazırlanır. Bu çözeltiden 1 ml alınarak 10 ml lik bir balon jöjeye aktarılır ve tartılır. Daha sonra yüzdeleri değışik asit veya çeşitli pH lik tamponlar ile 10 ml ye tamamlanır. Her balon jöje 10 ml ye tamamlandıktan sonra tekrar tartılır ve aradaki farkdan yeni ilâve edilen asidin ağırlığı bulunur. Böylece çözeltinin son asit yüzdesi hesaplanır. Tampon çözeltilerinde ise pH - metre ile ilâveden önceki ve sonraki pH lar ölçülür. Çözeltilerin soğurmaları 1 cm lik hücrelerin termostat ile 25°C ye ayarlanan hücre-tutucular içine yerleştirilmesi ile ölçülür. Çift ışıklı olan spektrofotometrelerde çözücüden gelecek herhangi bir soğurmaya gidermek amacı ile referans olarak aynı çözücü kullanılır. Dalga boyları maddenin protonlanmış durumdaki molar sönüm katsayısı ile

---

\* Başlangıç maddeleri Dr. R.A Jones (East Anglia Üniversitesi, Norwich, İngiltere) tarafından hazırlanmış ve incelenmek üzere laboratuvarımıza gönderilmiştir.

nötral durumundaki molar sönüm katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçilir (Şekil 2.1). Bu çalışmadaki maddeler için analitik dalga boyları, yarı protonlanma değerleri Utra-Violet (= Mor ötesi) ve görünen (= Visible) bölgedeki maximum absorption coefficients (= en büyük molar sönüm katsayıları) Çizelge (3.1 - 3.5) de verilmiştir.

Yarı protonlanma  $H_0^{1/2}$  değerleri şöyle hesaplanmıştır : İlk önce seçilen dalga boyundaki molar sönüm katsayıları ile  $H_0$  (veya pH) değerleri arasında bir grafik çizilir ki elde edilen eğri "S" şeklindedir (Şekil 2.2). Tamamen protone olmuş ve nötral molekülün molar sönüm katsayılarını ( $\epsilon_{\text{konjuge asit}}$  ve  $\epsilon_{\text{serbest baz}}$ ) saptamak için "S" şeklindeki grafiğin uçları doğrusal olarak uzatılır (extrapole edilir).

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

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

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

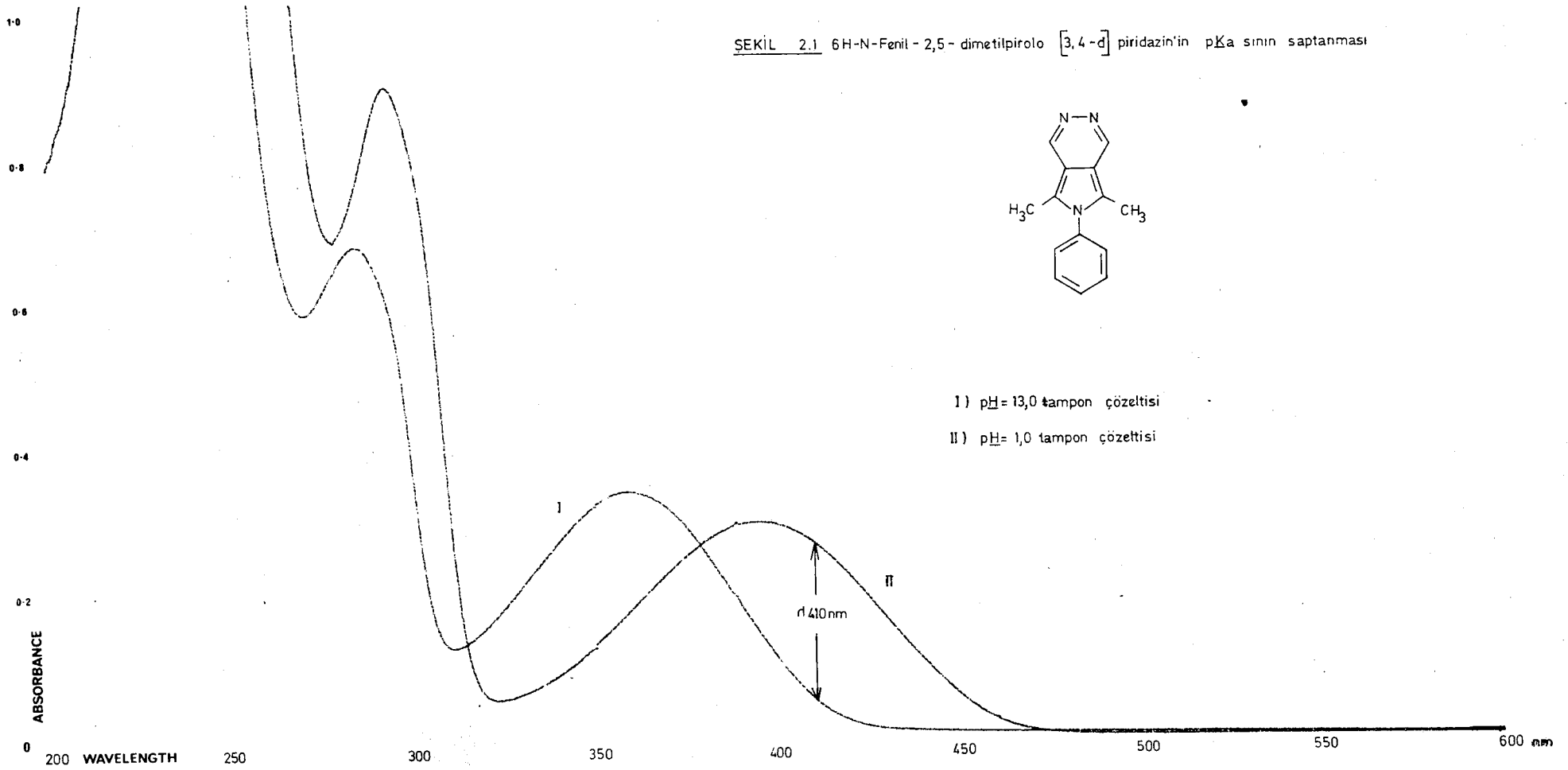
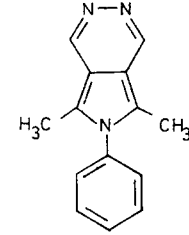
A = belirtilen dalga boyundaki soğurma

b = ölçüm yapılan hücrenin eni = 1 cm.

c = ölçülen çözeltinin molar derişimi

Log I ya karşı çizilen  $H_0$  veya pH grafiği  $-1 \log I$  1 değerleri arasında eğimi m olan ve  $\log I = 0$  da yarı protonlanma değerini veren bir doğrudur (Eşitlik 1.12). Tipik bir yarı protonlanma Çizelge (2.1) ve Şekil (2.3) de verilmiştir.

SEKIL 2.1 6H-N-Fenil - 2,5 - dimetilpirolo [3,4-d] piridazin'in pKa sının saptanması



I) pH= 13,0 tampon çözeltisi

II) pH= 1,0 tampon çözeltisi

-33-

WAVELENGTH PRESENTATION

SET UPPER $\lambda$	600	nm
SCAN RANGE	40 nm ( 1 nm/cm )	
X AXIS	80 " ( 2 " )	
	200 " ( 5 " )	
	V 400 " ( 10 " )	
	800 " ( 20 " )	
SCAN SPEED	10 , 20 , 50 , 100 , 200	nm/min

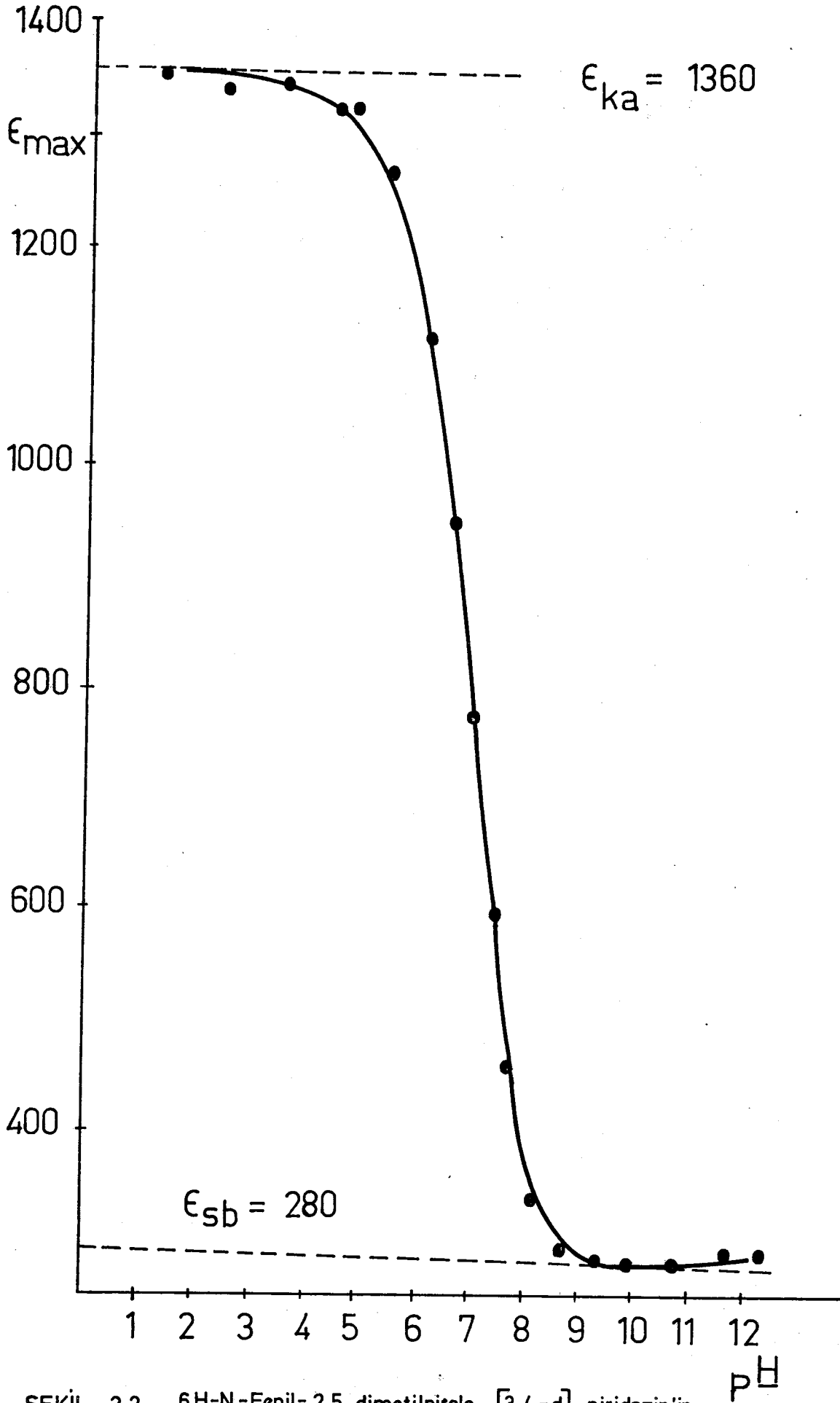
PHOTOMETRIC PRESENTATION

MODE	%T, Abs, Der.
FULL SCALE	0-05 Abs
	0-10 "
Y AXIS	0-50 "
	1-0 " V
	2-0 "
	4-0 "
	100 % T
REC. OFFSET	Abs

TIME PRESENTATION

UNITS	Sec.	Min.
FULL SCALE	20	
X AXIS	40	
	100	
	200	
	400	

Sample & Formula		
- 4		
Concentration 184 x10 M	Date 14-12-1978	Ref. No.
Reference pH tampon		
Path Length 10 mm	Operator	
Slit Width auto nm	Cemil Öğretir	



ŞEKİL 2.2 6H-N-Fenil-2,5 dimetilpirolo [3,4-d] piridazin'in pKa sınır saptanması.

Çizelge 2.1

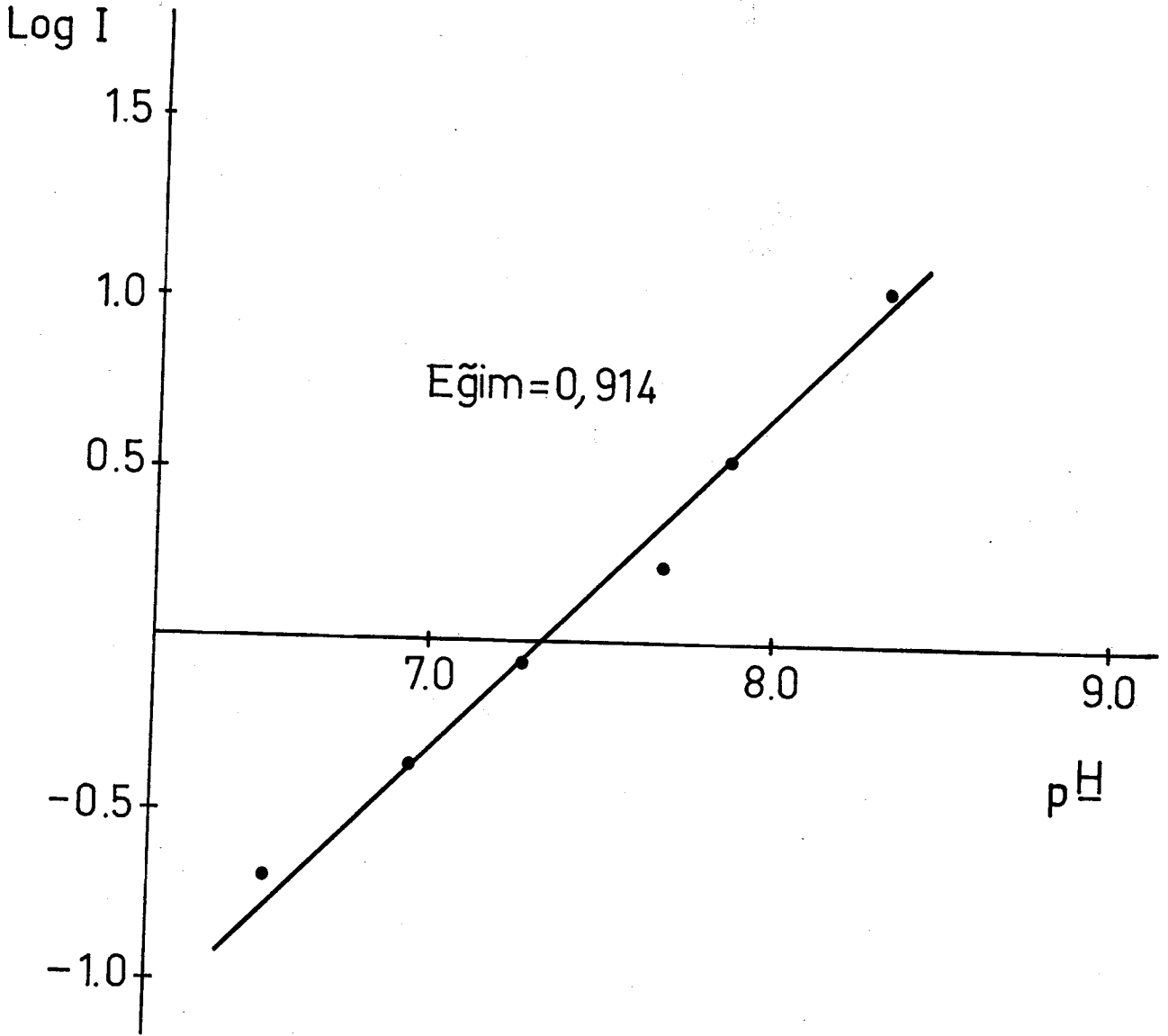
6H-1-FENİL-2,5-DİMETİLPIROLO [3,4-d] PİRİDAZİNİN ASİTLİK SABİTİNİN  
SAPTANMASI

<u>pH</u>	<u>A<sub>410 nm</sub></u>	<u>ε<sub>max</sub></u>	<u>Log(ε<sub>göz</sub> - ε<sub>sb</sub> / ε<sub>ka</sub> - ε<sub>göz</sub>)<sup>a</sup></u>
1.75	0.400	1360	-
2.92	0.396	1346	-
3.90	0.397	1348	-
4.94	0.390	1326	-
5.28	0.391	1329	-
5.90	0.374	1271	-
6.55	0.330	1122	-0.70
6.95	0.280	955	-0.38
7.30	0.229	779	-0.07
7.70	0.176	598	0.22
7.88	0.136	462	0.55
8.35	0.100	340	1.05
8.80	0.086	292	-
9.40	0.083	282	-
9.95	0.082	279	-
10.83	0.083	282	-
11.81	0.085	289	-
12.50	0.085	289	-

a

ε<sub>ka</sub> = Protonlanmış şekil

ε<sub>sb</sub> = Nötral şekil



ŞEKİL 2.3 6H-N-Fenil- 2,5 dimetilpirolo [3,4 -d] piridazin'in pKa sının saptanması.

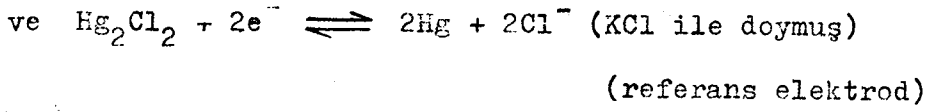
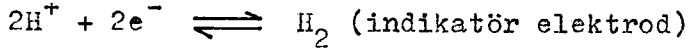
$$\text{Eğim} = 0.914$$

$$\text{intersept} = 7.32$$

$$\text{PKa} = m \underline{H}_x^{\frac{1}{2}} = 0.914 \times 7.32$$

$$\text{PKa} = 6.69$$

ii- Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi: Çok kısa ölçüm zamanı gerektirdiğinden yaygın kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemin temeli referans elektrodu ile indikatör elektrod arasında doğan potansiyel farkının ölçülmesidir. Standart hidrojen elektrodu, daha çok kullanılan doyurulmuş kalemel elektrodu (D.K.E) ile değiştirilir ise:



olacaktır ki buradan 25°C de

$$E_{pil} = E_{DKE} - (E_{H^+/H_2}^0 - 0.0591 \text{ pH})$$

$$E_{pil} = 0.242 - (0.000 - 0.0591 \text{ pH}) \text{ ve}$$

$$\text{pH} = \frac{E_{pil} - 0.242}{0.0591} \quad \text{bulunur} \quad (2.3)$$

buda aşağıdaki şekilde ifade edilebilir :

$$-\log_{10}[H^+] = \text{pH} = \frac{E_{göz} - E_{DKE}}{0.0591} \quad (2.4)$$

Eşitlik (2.4) den anlaşılacağı gibi, ölçülecek çözeltinin pH sı, dolayısıyla ile hidrojen iyonu derişimi hesaplanabilir. Titrasyonda asit veya baz ilâvesi ile ortamın pH sı değişecektir. Ampirik olarak verilen eşitlik (2.5) ve (2.6) dan  $pK_a$  hesaplanabilir<sup>(1)</sup>. Titrasyonda asit ilâvesi yapılır ise



$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+] \gamma_i - a_{H^+}}{[B] + a_{H^+}} \quad (2.5)$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+] \gamma_i + a_{OH^-}}{[B] - a_{OH^-}} \quad (2.6)$$

eşitlik (2.5), baz ilâvesi yapılırsa eşitlik (2.6) kullanılır. Eşitlik -  
lerdeki  $\gamma_i$  protonlanmış bazın aktiflik sabiti olup Debye-Hückel eşitli-  
ğinden (2.7) hesaplanabilir ancak bu çalışmadaki derişimler için  $\gamma_i$  bir  
birim olarak alınabilir.

$$- \log \gamma_i = \frac{A_z^2 \sqrt{I}}{1 + B a_i \sqrt{I}} \quad (2.7)$$

Burada A ve B, ortamın dielektrik sabiti ve sıcaklığı ile değişen sabit-  
lerdir. I, iyonik kuvvet ve z iyonun yüküdür.

Pratikte  $pK_a$  sı ölçülecek olan maddeden belirli bir ağırlık tartı-  
lır ve 50 ml de iyonize suda çözümlenerek 0,01 M lık bir çözelti hazırla-  
nır. Çözünen madde asit ise, karbondioksitten arıtılmış, 0,1 N lik KOH  
ile, baz ise 0,1 N lik HCl ile titre edilir. Eşitlik (2.5) ve (2.6) dan  
 $pK_a$  değerleri hesaplanır. Eşitliklerin son kısmında kullanılan  $H^+$  ve  $OH^-$   
iyonlarının aktiflikleri Ek II de verilmiştir. Bu yöntem ile saptanan  
tipik bir  $pK_a$  hesabı Çizelge (2.2) de verilmiştir.

Çizelge 2.2

6H - 2,5 - DIMETİLPIROLO [3,4-d] PİRİDAZİNİN ASİTLİK SABİTİNİN,  $pK_a$ , SAPTANMASI

Asit (ml) 0.1 N HCl	pH	Stokiyometrik Konsantrasyonlar		$\frac{[BH^+]}{[B]}$	$\log \frac{[BH^+]}{[B]}$	$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$
		$[BH^+]$	$[B]$			
0.0	8.63	0.00000	0.0100	-	-	-
0.5	7.81	0.00099	0.0089	0.111	-0.953	6.857
1.0	7.29	0.00196	0.0078	0.251	-0.600	6.690
1.5	7.03	0.00291	0.0068	0.428	-0.368	6.662
2.0	6.83	0.00385	0.0058	0.664	-0.178	6.652
2.5	6.67	0.00476	0.0048	0.992	-0.004	6.666
3.0	6.51	0.00566	0.0038	1.489	+0.173	6.683
3.5	6.37	0.00654	0.0028	2.336	+0.368	6.738
4.0	6.22	0.00741	0.0018	4.117	+0.614	6.834
4.5	6.08	0.00826	0.0009	9.180	+0.963	7.043
5.0	5.93	0.0010	-	-	-	-

Sadece orta yedi değerden hesaplanan asitlik sabiti  $pK_a = 6.76 \pm 0.20$  bulunmuştur.

### 2.3 KİNETİK YÖNTEM VE HESAPLAMALAR

Molekül (I) den alınan belirli ağırlıktaki (~8 mg) kristaller 25 ml lik cam balona alınarak konsantrasyonu  $10^{-4}$  M civarında olacak şekilde değişik normalitedeki (0.1-5N) NaOH ile 25 ml ye tamamlanmıştır. Bu çözel-tiden alınan 2.5 ml lik bir kısım U.V. küvetine aktarılarak çift ışınlı olan Varian Super-Scan 3 Spektrofotometresinin madde gözüne yerleştirilmiş referans gözünde çözeltilinin hazırlandığı normalitedeki saf NaOH konulmuş ve zamana bağlı olarak 540 nm deki peak in yükselmesi gözlenmiş ve elde edilen soğurma değerleri kaydedilmiştir.

$25^{\circ}\text{C}$  den yüksek sıcaklıklardaki kinetikler ise termostatlı ve  $\pm 0.8^{\circ}\text{C}$  kadar değişen etüvde (Hereaus) tutulan ve zaman aralıkları ile pipetle 1 ml lik bir kısmı 10 ml lik cam bolona değişik normalitelerdeki NaOH ile tamamlanan yaklaşık  $10^{-3}$  M lik bir stok çözeltisi hazırlanarak izlenmiştir.

Ortamdaki hidroksit konsantrasyonunun maddeye oranla çok büyük olduğundan reaksiyonun pseüdo-birinci mertebeden olduğu düşünülerek yapılan hesaplar, denge (2.8) nin varlığında göz önüne alınarak, aşağıdaki matematiksel modeli (2.9) kullanılarak yapılmıştır<sup>(22)</sup>. Çizelge (2.3) de tipik bir hesaplama örneği verilmiştir.



$$k_1 \cdot t = \frac{A_0 - A_{\infty}}{A_0 + A_{\infty}} \ln \frac{A_0^2 - A_{\infty} A_t}{(A_t - A_{\infty}) A_0} \quad (2.9)$$

Artan sıcaklıklarda 1 N lik NaOH çözeltisinde hız sabitleri saptanmış ve elde edilen değerlerden

Çizelge 2.3

6H-2,5-DİMETİLPIROLO [3,4-d]PİRİDAZİNİN KİNETİĞİNE BİR ÖRNEK HESAPLAMA

t (DAKİKA)	A <sub>t</sub>	$\frac{A_0^2 - A_\infty A_t}{(A_t - A_\infty) A_0} = I$	Ln I
0	0.130	1.002	0.002
23	0.263	2.558	0.939
53	0.383	4.582	1.522
78	0.530	8.467	2.136
103	0.680	16.425	2.798
118	0.763	24.600	3.203
133	0.832	39.190	3.668
153	0.929	112.875	4.726

A<sub>0</sub> = 0.130 ( Reaksiyonun başlangıcındaki soğurma değeri )

A<sub>∞</sub> = 0.990 ( Reaksiyonun bitimindeki soğurma değeri )

Ln I ya karşı t nin çizilmesinden elde edilen doğrunun eğimi

4.15 x 10<sup>-4</sup> sn<sup>-1</sup> ve korelasyon katsayısı 0.997 dir.

Eğim = m =  $\frac{k_1}{A_0 - A_\infty / A_0 + A_\infty}$  \* olduğundan

k<sub>1</sub> = mx  $\frac{A_\infty - A_0}{A_0 + A_\infty} = 4.15 \times 10^{-4} \times \frac{0.130 - 0.990}{0.130 + 0.990}$

k<sub>1</sub> = 3.17 x 10<sup>-4</sup> sn<sup>-1</sup> olarak bulunur.

\* Eşitlik azalan değerler için verilmiştir. Takip edilen bu kinetikte ise artan değerler alındığı için k<sub>1</sub> = m x  $\frac{A_\infty - A_0}{A_0 + A_\infty}$  alınmıştır.

aşağıdaki eşitlikleri (2.10 - 2.13) kullanarak reaksiyonun termodinamik sabitleri saptanmış ve sonuçlar Şekil (3.2) ve Çizelge (3.8) de verilmiştir.

$$k = A e^{-Ea/RT} \quad (2.10)$$

Eşitlik 2.10 un tabii logaritması olarak  $\ln k_{(göz)}$  ya karşı  $1/T^{\circ} K^{-1}$  grafiği çizilerek (Şekil 3.2) eğimden  $Ea$  ve  $\ln k_{(göz)}$  eksenini kestiği yerden de  $\log A$  hesaplanmıştır.

$$\ln k_{(göz)} = \ln A - \frac{Ea}{RT} \quad (2.11)$$

Diğer parametrelerde Eşitlik (2.12) de görüldüğü gibi  $\log (k/T)$  ye karşı  $1/T^{\circ} K^{-1}$  değerleri çizilerek (Şekil 3.3)

$$\log (k/T) = \log A - \frac{\Delta H^{\ddagger}}{4.574} \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^{\ddagger}}{4.574} \quad (2.12)$$

elde edilen eğimden  $\Delta H^{\ddagger}$  ve  $\log (k/T)$  eksenini kestiği yerden ise  $\Delta S^{\ddagger}$  hesaplanmış ve elde edilen değerler Çizelge (3.8) de verilmiştir.

#### 2.4 MADDELERİN KARARLILIKLARI

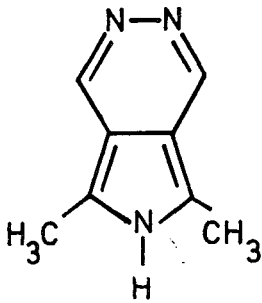
Ölçümü yapılan bütün maddelerin inceleme ortamındaki kararlılıklarını araştırılmış ve madde (I) in dışındaki maddelerin bütün ölçüm ortamlarında (asidik, bazik ve tampon) kararlı oldukları görülmüştür. Madde (I) ise bazik ortamda kinetik göstermiş ve detaylı olarak incelenmiştir (bak 2,3 ve 3,2).

### III. DENEY SONUÇLARININ İRDELEMESİ

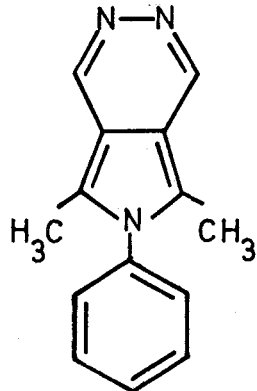
#### 3.1 $pK_a$ LARDAN ÇIKAN SONUÇLAR

A) Pirol [3.4-d] piridazin Türevleri: Molekül (I), (V) ve (VI) nin proton verme sabitleri saptanmış ve çizelge (3.1) de verilmiştir.

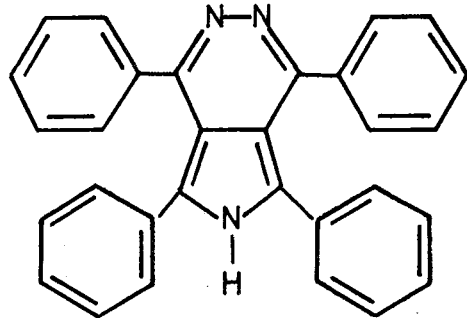
Proton verme merkezine  $\alpha$  - durumunda olan iki metil grubunun indüktif olarak elektron verdiği bilindiğinden molekül (I) deki pirolün azotu üzerindeki hidrojenin (N-H) alınabilmesi molekül (V) dekine oranla daha bazik bir ortam gerektirir, çünkü molekül (V) in piridazin halkasında bir artı yük vardır ve bu artı yük halkadaki elektronları mezomerik olarak çeker ve metil gruplarının halkaya yaptıkları indüktif etkiyi azaltır.



(I)

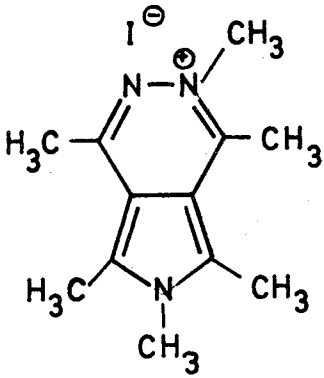


(II)

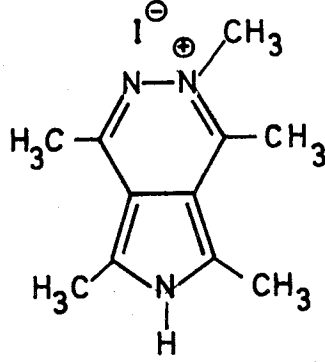


(III)

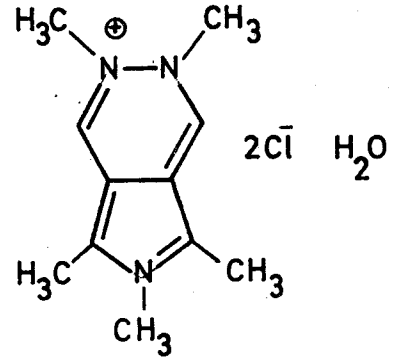
Molekül (VI) daki proton verme olayı molekül (I) ve (V) deki gibi doğrudan azot üzerindeki hidrojenin alınması değildir. Pirolün  $\alpha$ -karbonu



(IV)

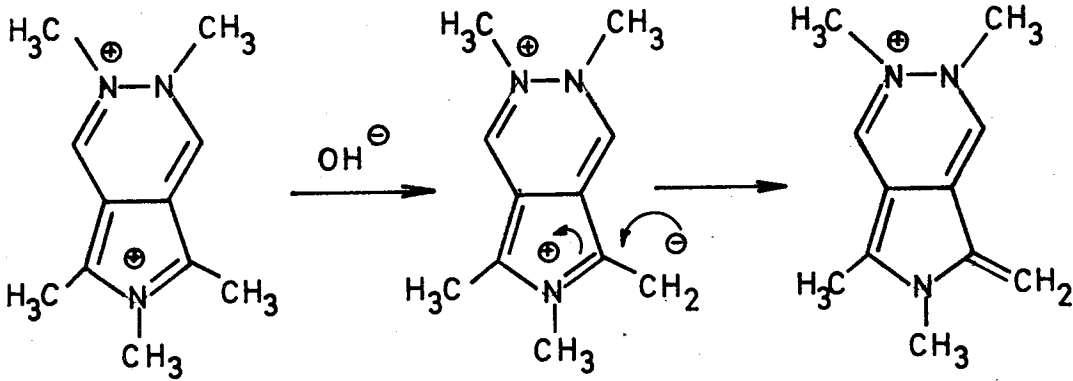


(V)



(VI)

elektrofilik substitüsyona çok duyarlı olduğundan molekül (VI) nın proton vermesi aşağıdaki şekilde olduğu gibi düşünülebilir;



Molekül (VI) nın proton verme sabiti,  $pK_a$ , 3.80 olarak bulunmuştur. Bu değer moleküldeki iki artı yükün proton vermeyi kolaylaştırdığını dolayısıyla molekül (VI) nın molekül (I) ve (V) den daha asidik olduğunu gösterir.

Molekül (III) bazik çözeltilerde ve suda çözünmediğinden proton ver-

me ve birinci proton alma sabitleri ölçülememiştir. Teorik olarak, moleküle bağlı fenol grupları elektron çekeceğinden pirol azotunun üzerindeki hidrojenin bir baz tarafından alınmasını kolaylaştıracak diğer taraftan, piroldeki azota - durumunda olan iki fenil grubu sterik olarak gelen eksi yüklü hidroksil grubunun yaklaşmasını engelliyecek dolayısı ile proton verme sabiti yaklaşık molekül (I) deki gibi düşünülebilir. Birinci proton alma sabiti şüphesiz ki molekül (I) ve (II) den daha küçüktür, diğer bir deyimle molekül (I) ve (II) den daha asidiktir. Bu da piridazin halkasındaki azotlara  $\alpha$ - durumunda olan fenil gruplarının sterik etkisini düşünerek açıklanabilir.

Molekül (I) ve (II) nin birinci proton alma sabitleri çizelge (3.2) de verilmiştir.

Eğimlerinden ( $m = 1$ ) anlaşılacağı gibi her iki molekülde Hammett bazı gibi davranmıştır. Molekül (I) molekül (II) den daha bazik bulunmuştur. Bunun sebebi molekül (II) deki pirolün azotu üzerindeki fenil grubunun halkanadan mezomerik olarak elektron çekmesi ve piridazin halkasını elektron yönünden fakir bırakmasıdır.

Molekül (I), (II), (III), (IV) ve (V) in ikinci proton alma sabitleri ölçülmüş ve değerleri çizelge (3.3) de verilmiştir. Değerlerden görüleceği gibi molekül (IV) en bazik olanıdır. Moleküle bağlı altı metil grubunun indüktif olarak elektron verdiği düşünülürse bu beklenen bir sonuçtur. Molekül (V) biraz daha az bazik ( $pK_a$  sı küçük) tir. Çünkü moleküldeki metil grubu sayısı beştir. Molekül (I) ise daha da az baziktir. Bunun indüktif olarak elektron veren iki metil grubunun protonlanacak piridazin azotuna çok uzak olmasından ileri geldiği açıktır.

Daha küçük eksi proton alma sabiti molekül (II) nin molekül (III) den daha bazik olduğunu göstermektedir. Mezomerik elektron çekici fenil grupla-



Çizelge 3.1

## BAZI PİROLO [3,4-d] PİRİDAZİN VE TUZLARININ PROTON VERME SABİTLERİ VE U.V. SPEKTRA SONUÇLARI

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) ( $10^3 \epsilon$ )		$\frac{c}{H_2O}$ (1/2)	$m^{-1}$	$pK_a$	$\lambda^e$ (nm)
	Anyon <sup>a</sup>	Nötral Molekül <sup>b</sup>				
6H-2.5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin (I)	220(10.04) 240( 8.75) 305( 3.71) 360( 1.47)	218(12.61) 240( 9.34) 301( 3.57) 360( 1.47)	-	-	11.65 <sup>f</sup>	-
6H-2.5-Difenilpirolo [3,4-d] 3.6-difenil piridazin (III)	Asitlerden başka çözücülerde çözünmediğinden proton verme sabiti ölçülemezdir.					
6H-1,2,5-Trimetilpirolo [3,4-d] 1.3.6-trimetilpiridazinium tuzu (V)	248(25.22) 310( 8.71) 391( 1.62)	233(41.51) 293( 8.14) 370( 2.89)	10.80	0.954	10.30	380
2H-1.2.5-Trimetilpirolo [3,4-d] 1.2-dimetilpiridazinium tuzu (VI)	212(16.48) <sup>g</sup> 311(10.20)	330(11.50) <sup>h</sup> 340(11.60) 412( 6.30)	3.69	0.967	3.57	420

<sup>a</sup> Ölçüm pH = 12 çözeltilisinde yapılmıştır, <sup>b</sup> Ölçüm pH = 1.5 çözeltilisinde yapılmıştır, <sup>c</sup> Yarı proton verme değerleri, <sup>d</sup> Ölçümde elde edilen eğimler, <sup>e</sup> Ölçüm ve hesaplamaların yapıldığı dalga boyları, <sup>f</sup> Potansiyometrik teknik ile elde edilen sonuç, <sup>g</sup> Ölçüm 5N NaOH çözeltilisinde yapılmıştır, <sup>h</sup> Ölçüm 0.1N NaOH çözeltilisinde yapılmıştır.

Çizelge 3.2

## 6H-PIROLO [3,4-d] PİRİDAZİN TÜREVLERİNİN PROTON ALMA SABİTLERİ

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) ( $10^3 \epsilon$ )		$\frac{c}{H_2O}$ (1/2)	$m^d$	$pK_a$	$\lambda^e$ (nm)
	Nötral $\frac{a}{\text{Molekül}}$	Katyon $\frac{b}{\text{Molekül}}$				
6H-2,5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin(I)	225(24.89) 286( 4.41) 364( 1.62)	231(23.38) 292( 5.55) 380( 1.55)	7.78	0.906	7.05	430
6H-1-Fenil-2.5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazin (II)	233(40.75) 286( 4.73) 360( 2.59)	238(31.22) 295( 6.46) 395( 2.35)	7.32	0.914	6.69	410
6H-2,5-Difenilpirolo [3,4-d] 3,6-difenil piridazin (III)	Asitlerden başka çözücülerde çözünmediğinden ilk proton alma sabiti ölçülememiştir.					

$\frac{a}{\text{Molekül}}$  Ölçüm  $pH = 12$  çözeltilisinde yapılmıştır,  $\frac{b}{\text{Molekül}}$  Ölçüm  $pH = 1.5$  çözeltilisinde yapılmıştır,  $\frac{c}{H_2O}$  Yarı protonlanma değerleri,  $\frac{d}{m}$  Eğim,  $\frac{e}{\lambda}$  Ölçüm ve hesaplamaların yapıldığı dalga boyları.

Çizelge 3.3

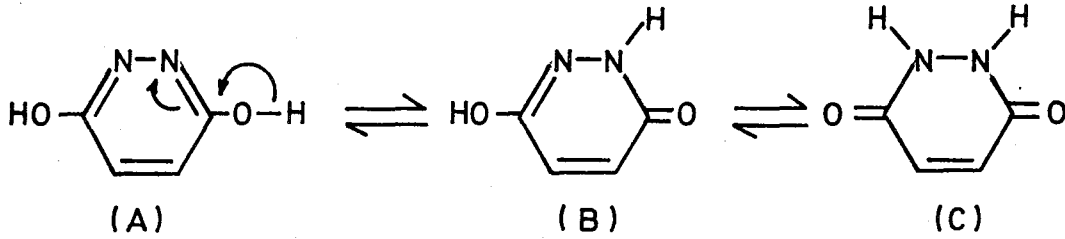
## 6H-PIROLO [3,4-d] PİRİDAZİN VE TUZLARININ PROTON ALMA SABİTLERİ

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) ( $10^3 \epsilon$ )		$\frac{H_0^c}{O} (1/2)$	m $\frac{d}{d}$	pK <sub>a</sub>	$\lambda^e$ (nm)
	Katyon $\frac{a}{a}$	Dikatyon $\frac{b}{b}$				
6H-2,5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin (I)	231(35.96) 293( 6.14) 393( 1.62)	230(29.96) 313(12.82) 385( 1.32)	-3.63	0.805	-2.92	400
6H-1-Fenil-2,5-dimetilpirolo [3,4-d] piridazin (II)	237(30.11) 293( 6.27) 395( 2.10)	234(37.67) 315(12.49) 323(12.34) 404( 0.93)	-3.67	1.086	-3.98	400
6H-2,5-Difenilpirolo [3,4-d] 3,6-difenilpiridin (III)	228(27.74) 258(22.05) 304(15.37) 414( 4.13)	232(29.58) 269(24.31) 334(15.48) 362(12.44) 442( 2.65)	-3.65	1.010	-3.69	420
6H-1,2,5-Trimetilpirolo [3,4-d] 1,3,5-trimetilpiridazinium tuzu (IV)	242(42.13) 295( 6.85) 380( 2.86)	246(35.03) 330(14.11) 391( 1.07) 500( 0.42)	-2.65	0.986	-2.61	390
6H-1,2,5-Trimetilpirolo [3,4-d] 2,5-dimetilpiridazinium tuzu (V)	234(42.29) 291( 7.96) 377( 2.84)	236(32.31) 313(15.46) 322(14.97) 385( 1.23) 488( 0.47)	-2.67	1.016	-2.71	380

$\frac{a}{a}$  Ölçüm % 2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisinde yapılmıştır,  $\frac{b}{b}$  Ölçüm % 96.7 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisinde yapılmıştır,  $\frac{c}{c}$  Yarı proton alma değerleri,  $\frac{d}{d}$  Eğim,  $\frac{e}{e}$  Ölçüm ve hesapların yapıldığı dalga boyları.

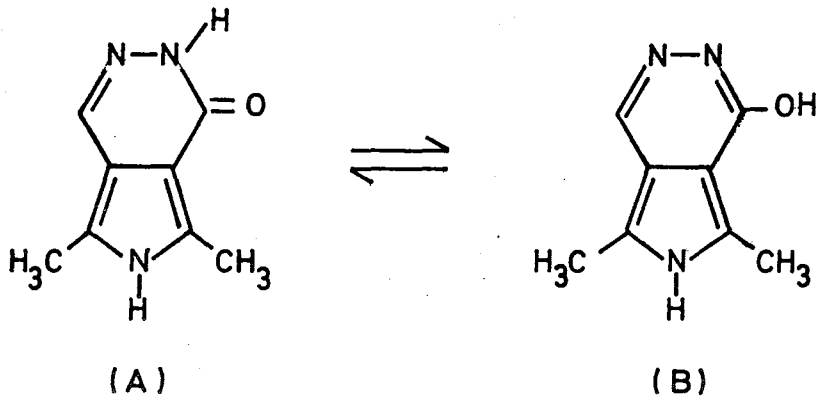
rının etkisi düşünülürse tam bunun aksi gözlenmeli idi. Bu da gösteriyor ki pirol halkasındaki fenilin etkisi, piridazin ve pirol halkasındaki fenillerden daha fazladır ve piridazindeki azota komşu olan fenillerin sterik etkisi beklenenden azdır.

B) Pirolo [3.4-d] piridazinon Türevleri : Daha evvel yapılan incelemeler <sup>(23)</sup> 3.6-dihidroksipiridazin'in tatomerik olarak (B) şeklinde bulunduğunu göstermiştir. Bu araştırmanın sonucuda yukarıdaki bulguyu desteklemektedir.



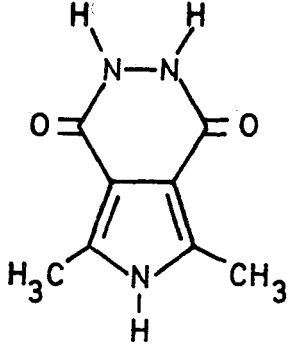
Molekül (VII), (VIII) ve (IX) un proton verme ve alma sabitleri bulunmuş ve sonuçlar çizelge (3.4) ve (3.5) de verilmiştir.

İlk proton verme sabiti ancak molekül (VII) de gözlenebilmiş ve  $pK_a$  değeri 9.59 bulunmuştur. Molekül (IX) için proton verme olayının gözlenememesi bu molekülün tatomerik olarak aşağıda gösterildiği gibi (B) şeklinde bulunduğundan ileri gelmektedir. Bu şekli ile molekül (I) in yapısını alan molekül (IX) ile molekül (I) in proton verme sabitleri-

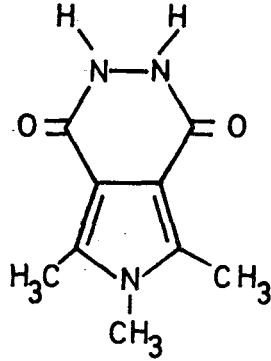


nin aynı olduğu çizelge (3.1 ve 3.4) de görülmektedir. Molekül (IX) un piridazin halkasındaki hidroksil grubunun proton vermede bir etkisi olmadığı ortaya çıkmış olur. *Olamaz!*

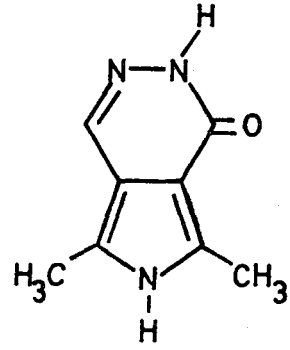
İkinci proton verme sabitleri molekül (VII) için 8.77 ve molekül (IX)



(VII)



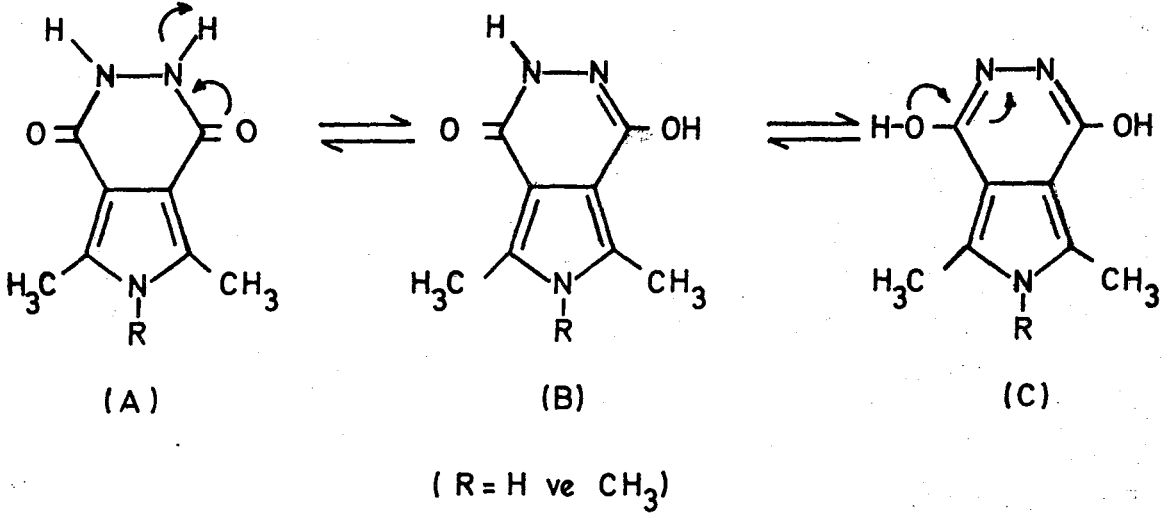
(VIII)



(IX)

için 11.65 olarak bulunmuştur. Aralarındaki bu büyük fark proton vermenin molekül (VII) de piridazin halkasındaki azottan, molekül (IX) ise pirol halkasındaki azottan olduğunu düşünerek açıklanabilir. Pirol halkasında proton veren azota  $\alpha$ - durumunda elektron veren iki metil grubu bulunduğu için protonu kolay vermez ve daha bazik bir ortam gerekir. Molekül (VIII) in pirol azotu üzerindeki metil grubunun piridazindeki azotun üzerindeki azotun alınmasına etkisi olmayacağından molekül (VII) ile (VIII) in proton verme sabitleri aynı kabul edilebilir.

Bulunan proton alma doğru grafiklerinin eğimlerden anlaşılacağı gibi her üç molekül için bir azot ve bir karbonil protonlanması saptanmıştır. Bu sonuç molekül (VII) ve (VIII) in de 3,6-dihidroksipiridazin gibi (B) şeklinde olduğunu açıklamaktadır. Tatomerik denge için aşağıdaki yol önerilebilir;



İlk proton alma sabitleri molekül (VII) ve (VIII) için hemen aynıdır. Molekül (IX) ise her ikisinden daha bazik bulunmuştur ki molekül (VII) ve (VIII) in asidik ortamda (B) tatomerik durumunda oldukları düşünülürse proton alacak piridazin halkasının azotuna  $\alpha$ - durumunda olan hidroksil grubu halkaya elektron vermesi ile molekül (VII) ve (VIII) in daha bazik olması gerekir. Elde edilen sonuçlar ise tam ters bir durum göstermektedir. Şu halde molekül (IX) un aynı ortamdaki tatomerik durumu (B) şeklinde olmalı ki sonucu doğrulasın. Bu yapısı ile molekül (IX) molekül (I) in yapısını almış olup ilk protonlanması beklenildiği gibi piridazin halkasındaki  $\alpha$ - durumunda hidroksil grubu bulunan azotta ve hidroksil grubunun verdiği elektronlar ile molekül (I) den daha kolay olacaktır dolayısı ile madde (IX) madde (I) den daha bazik olmalıdır ki bulunan 0.5 ve -3.63 değerleri bu öneriyi doğrulamaktadır.

Her üç molekül içinde ilk proton alma eğimleri bire yaklaşık bulunmuş olması her üçünde Hammett bazı olarak hareket ettiğini göstermiştir.

İkinci proton alma değerleri molekül (VII), (VIII) ve (IX) için

Çizelge 3.4

## BAZI 6H-PIROLO [3,4-d] PİRİDAZİN-3,6-DİON TÜREVLERİNİN PROTON VERME SABİTLERİ

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) ( $10^3 \text{ \AA}$ )		$\text{pK}_a^c$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	$\text{pK}_a$	$\lambda^e$ (nm)
	Anyon <sup>a</sup>	Nötral Molekül <sup>b</sup>				
6H-2,5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3,6-dion (VII)	Birinci proton verme sabiti her iki yöntem ile de saptanamamıştır.					
	-	-	-	0.623	9.59	320
	304(5.80)	272(9.28)	-	-	-	-
	277(7.06)	235(6.20)	8.31	1.056	8.77	310
	269(7.64)	207(26.98)	-	-	-	-
212(21.71)	-	-	-	-	-	
6H-1,2,5-Trimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3,6-dion (VIII)	Birinci proton verme sabiti her iki yöntem ile de saptanamamıştır.					
6H-2,5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3-on (IX)	Birinci proton verme sabiti her iki yöntem ile de saptanamamıştır.					
-	-	-	-	-	11.65	-

<sup>a</sup> Ölçüm pH = 12 çözeltisinde alınmıştır, <sup>b</sup> Ölçüm pH = 1.5 çözeltisinde alınmıştır, <sup>c</sup> Yarı proton verme değerleri, <sup>d</sup> Eğim, <sup>e</sup> Ölçüm ve hesapların yapıldığı dalga boyu.

Gizelge 3.5

BAZI 6H-PIROLO[3,4-d] PİRİDAZİN-3,6-DİON TÜREVLERİNİN PROTON ALMA SABİTLERİ

Madde	$\lambda_{\max}$ (nm) ( $10^{-3}$ $\epsilon$ )		$\frac{c}{H_2O}$ (1/2)	$\frac{d}{m}$	pK <sub>a</sub>	$\lambda^e$ (nm)
	Nötral <sup>a</sup> Molekül	Katyon <sup>b</sup>				
6H-2.5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3.6-dion (VII)	273( 9.63)	304( 4.20) <sup>f</sup>	-1.29	0.96	-1.23	320
	233( 6.63)	279( 9.08)				
	207(27.84)	215(22.81)				
6H-1.2.5-Trimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3.6-dion (VIII)	304( 4.20)	331( 2.33) <sup>f</sup>	-2.24	0.46	-2.24	320
	279( 9.08)	289( 2.73)				
	215(22.81)	204(28.64)				
6H-1.2.5-Trimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3.6-dion (VIII)	273( 7.56)	281( 7.78) <sup>f</sup>	-1.42	0.88	-1.25	320
		312( 3.38)				
	281( 7.78)	292( 9.43) <sup>f</sup>				
6H-2.5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3-on (IX)	312( 3.38)	323( 1.30)	-4.62	0.43	-2.00	290
	323( 2.81)	348( 3.88) <sup>f</sup>				
	279( 5.21)	284( 4.44)				
6H-2.5-Dimetilpirolo [3,4-d] piridazin-3-on (IX)	348(3.88)	370(1.80) <sup>f</sup>	0.43	1.18	0.51	350
	284( 4.44)	300( 9.85)				
			-5.29	0.47	-2.51	400

<sup>a</sup> Ölçüm % 2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gözeltisinde alınmıştır, <sup>b</sup> Ölçüm % 96.7 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gözeltisinde alınmıştır, <sup>c</sup> Yarı proton alma değeri, <sup>d</sup> Eğim, <sup>e</sup> Ölçüm ve hesabın yapıldığı dalga boyu, <sup>f</sup> Ölçüm % 50 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gözeltisinde alınmıştır.



-2.24 , -2.00 ve -2.51 olarak bulunmuştur. Buradan molekül (VIII) in en bazik olan olduğu ortaya çıkmıştır. Molekül (VIII) in molekül (VII) den bazik olması pirol halkasındaki azotun üzerindeki metil grubunun elektron vermesindedir diye yorumlanabilir. Molekül (IX) un diğer ikisinden daha az bazik olması ve ikinci protonlanmada eğimin 0.5 olması molekülün bu ortamda tekrar (A) şekline döndüğü ve piridazin halkasına bağlı elektron veren hidroksil grubu olmamasına bağlıdır.

Asitlik sabitlerinin değerlerinden anlaşılacağı gibi artı yük içeren tuzların, molekül (IV) - (VI), piridazin halkasında okzo ve iki okzo grubu içeren pirol [3,4-d] piridazinonlar, molekül (VII) - (IX), dan daha az bazik, diğer bir deyimle daha asidik ve pirol [3,4-d] piridazinonlarında nötral pirol [3,4-d] piridazinler, molekül (I) - (V), den daha asidik oldukları saptanmıştır.

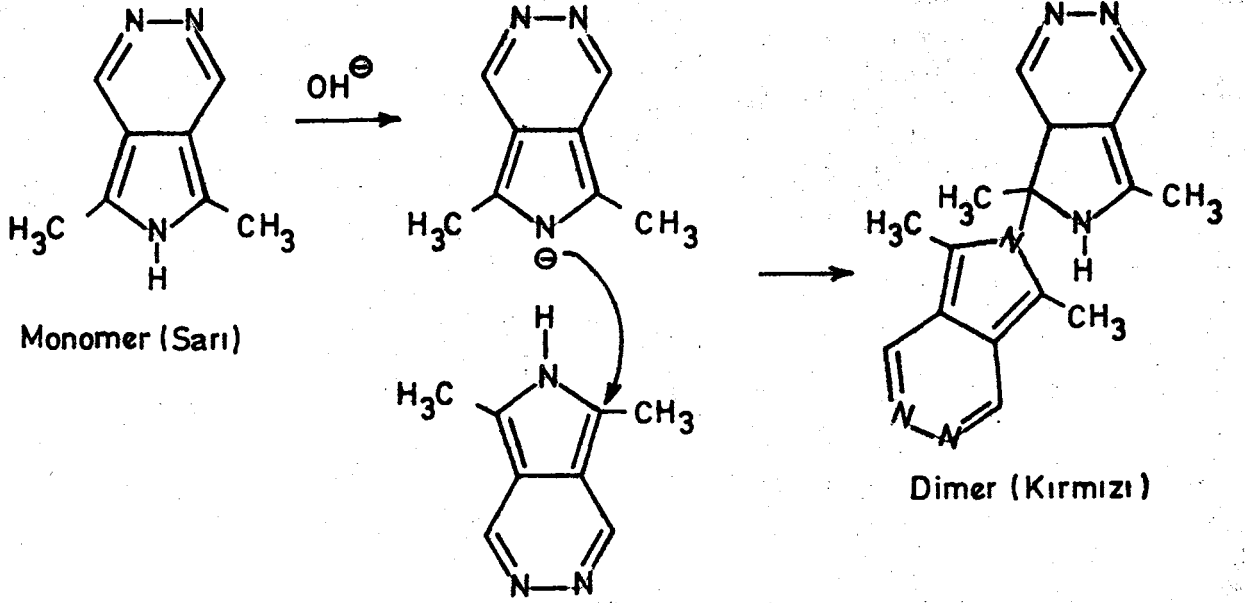
### 3.2 KİNETİK SONUÇLAR

Molekül (I) in proton verme sabitinin U.V. yöntemi ile saptanması sırasında 220 nm deki peak' in zamanla küçüldüğü buna karşın önce 540 nm ve daha sonra 535 nm de iki yeni peak' in yükselmeye başladığı, aynı zamanda renginde sarıdan kırmızıya döndüğü görülmüştür. Uzun zaman (72 saat) sonra çözeltilinin tekrar U.V. si alınmış 540 nm deki peak' in küçüldüğü ve 220 nm dekinin ise tepe noktasının kayarak eski görünümünü aldığı gözlenmiştir.

Kloroform ve etanol karışımında yapılan ince tabaka kromatografisi zamanına bağlı olarak  $R_f$  değerlerinin küçüldüğünü göstermiş ve bu sonuç molekülün giderek ağırlaştığı kanısını uyandırmıştır.

$$R_f = \frac{\text{Maddenin yürüdüğü yol}}{\text{Çözücünün yürüdüğü yol}}$$

Bütün bunlardan molekölün dimer veya polimer meydana getirdiği ve uzun zaman bekletilince geri dönerek monomer hale geldiği sonucuna varılabilir. Dimerleşme için aşağıdaki mekanizma önerilebilir;



25°C ve 0.1-5N NaOH çözeltilerindeki kinetik hız sabitlerinin Hız Profilleri çizilmiş ve 1N lik NaOH çözeltisinde bir tepe noktası (= maximum) verdiği saptanmıştır. Bu sonuca göre dimerleşme veya polimerleşme 1N lik NaOH de çok hızlı olduğu görölmektedir (şekil 3.1 ve çizelge 3.6).

Artan sıcaklıktaki hız sabitleri saptanmış (çizelge 3.7) ve sıcaklık arttıkça hız sabitlerinin büyüdüğu görölmüştür ki bu sonuç reaksiyonun yazıldığı yönde endotermik ters yönde ise ekzotermik olduğunu belirtir.

Hesaplanan termodinamik sabitler çizelge (3.8) de verilmiştir. Değerlerden anlaşılacağı gibi reaksiyon endotermik olup  $E_a$  ve  $\Delta G^\ddagger$  artı  $\Delta S^\ddagger$  ise eksidir.

Çizelge 3.6

6H-2,5-DİMETİLPIROLO [3.4-d] PİRİDAZİNİN DİMERLEŞME KİNETİĞİ İÇİN 25°C DE ELDE EDİLEN HIZ SABİTLERİ

N NaOH	$\underline{H}$	$k_{(göz)} \times 10^{-5} (sn^{-1})$	$-\log k_{(göz)}$
0.1	13.01	8.95	4.05
0.3	13.40	18.80	3.73
0.5	13.71	31.00	3.51
1.0	14.01	14.50	3.41
3.0	14.66	20.40	3.69
4.0	15.00	7.07	4.15
5.0	15.34	3.20	4.49

Çizelge 3.7

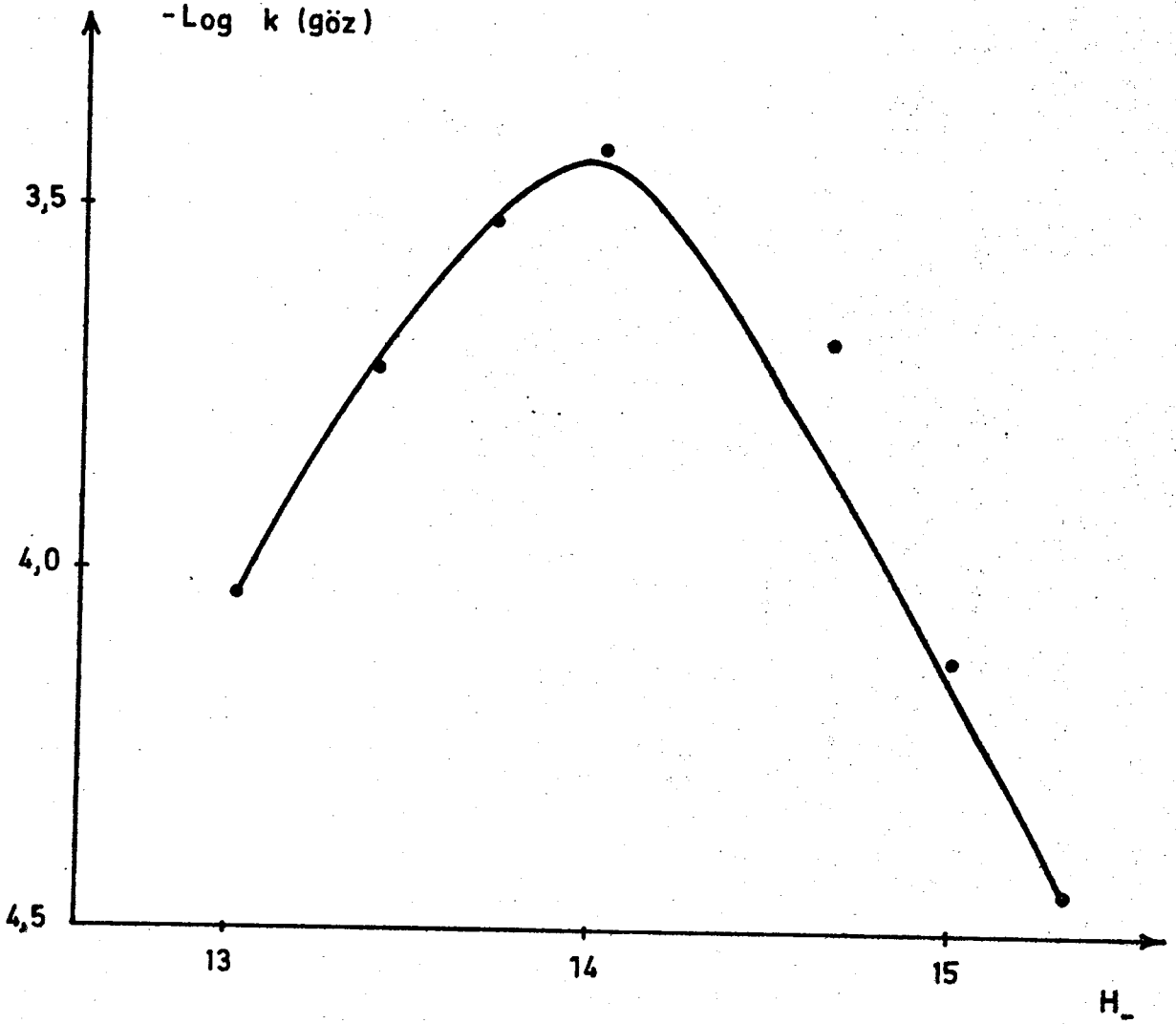
6H-2,5-DİMETİLPIROLO [3.4-d] PİRİDAZİNİN KİNETİK HIZ SABİTLERİNİN SICAKLIKLA DEĞİŞMESİ

Sıcaklık (°C)	$1/T \times 10^{-4} \text{ } ^\circ K^{-1}$	$k_{(göz)} \times 10^{-4}$	$-\log k_{(göz)}$	$-\log (k/T)$
25	33.56	1.45	3.84	6.31
31	32.50	1.58	3.80	6.28
50	30.96	1.78	3.75	6.26
70	29.15	2.07	3.69	6.22

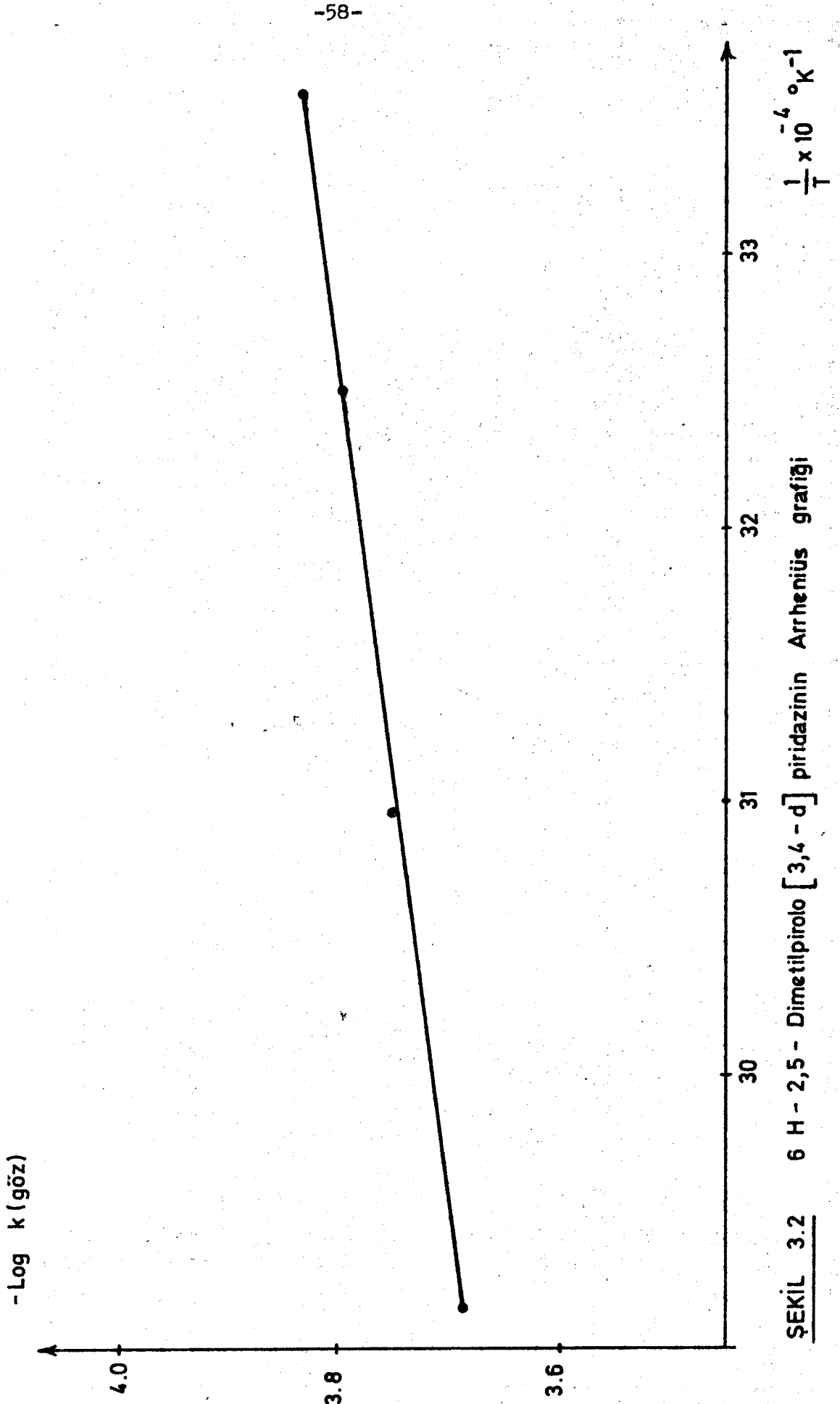
Çizelge 3.8

ARRHENIUS PARAMETRELERİ

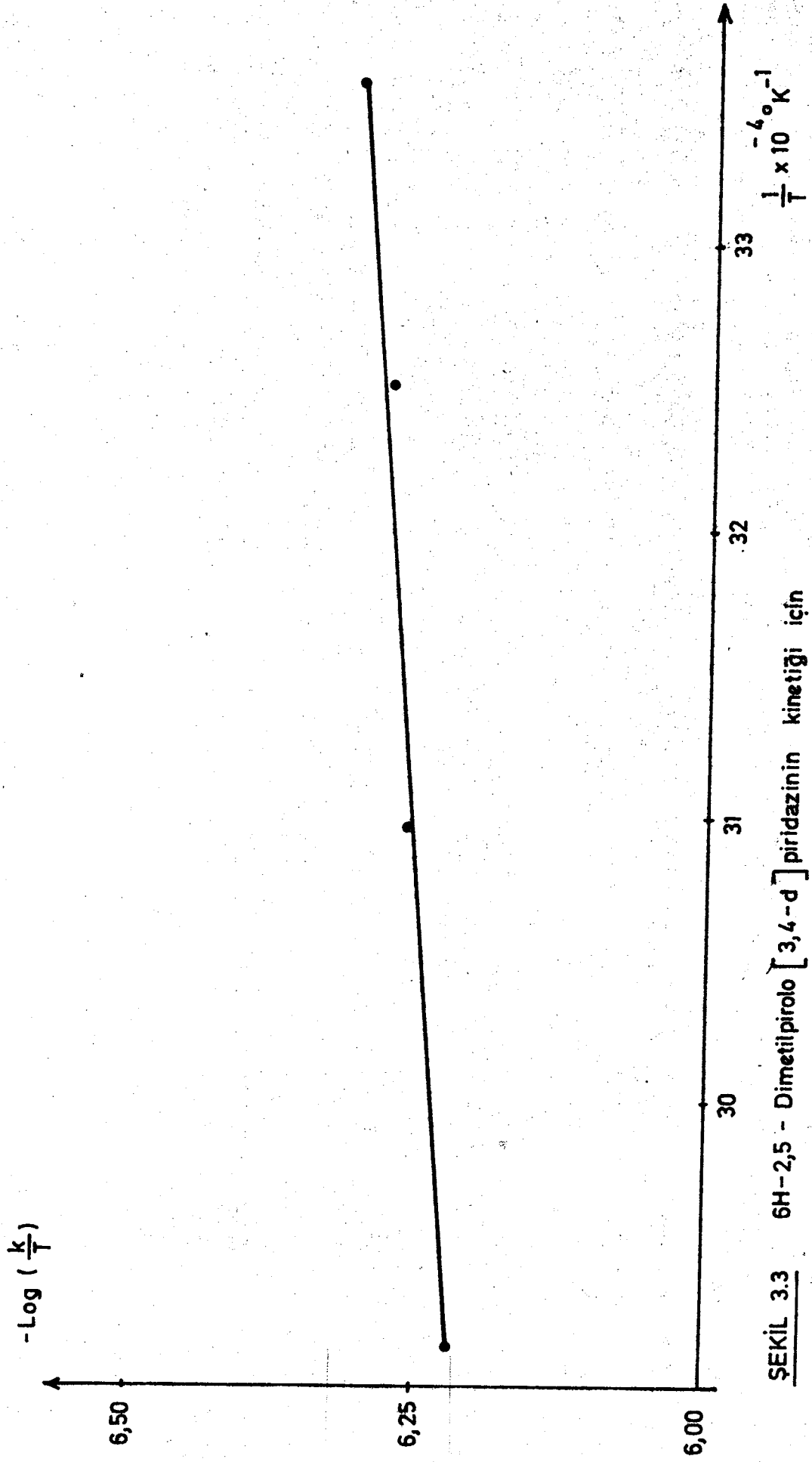
Çözücü	$E_a$ (Kal mol <sup>-1</sup> )	$\log A$	$\Delta G^\ddagger$ (25°C) (Kal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta S^\ddagger$ (eb)
1N NaOH	1620.84	-2.65	4913.42	-13.63



ŞEKİL 3.1 6H - 2,5 - Dimetil pirolo [3,4 - d] piridazinin  
25 °C deki Hız Profili



ŞEKİL 3.2 6 H - 2,5 - Dimetilpirolo [3,4 - d] piridazinin Arrhenius grafiği



ŞEKİL 3.3 6H-2,5 - Dimetilpirolo [3,4-d] piridazinin kinetiği için  $\Delta H^\ddagger$  ve  $\Delta S^\ddagger$  grafiği

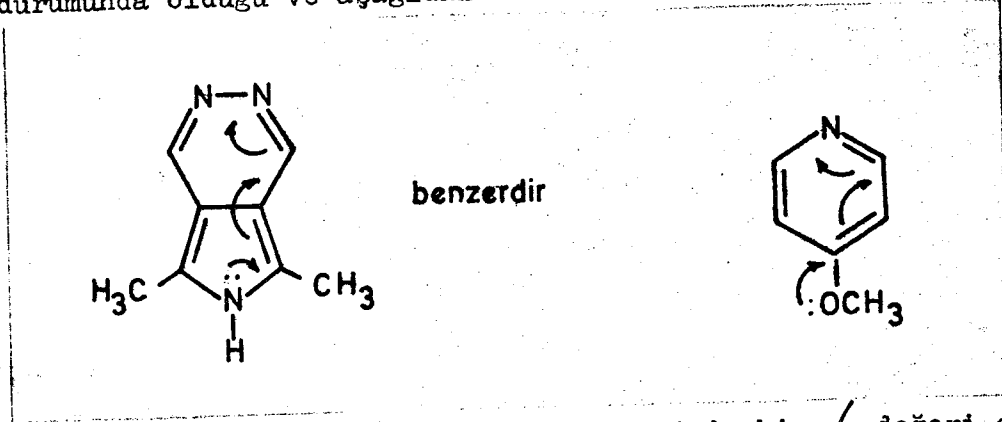
### 3.3 - HAMMETT SABİTLERİ

Piridazin halkasında (d) kenarından bağlanmış pirol halkası için değeri hesaplanabilir. Daha öncede belirtildiği gibi (bak. 1.2) Hammett eşitliği aşağıdaki şekilde ifade edilebilir.

$$\Delta pK_a = \rho \sigma$$

Bu eşitliği pirol [3.4-d] piridazinslere uygulayabilmek için aşağıdaki önyargıların yapılması gereklidir;

i) Pirol halkasındaki iki metil grubunun protonlanma merkezine para (  $\sigma$  ) durumunda olduğu ve aşağıdaki rezonansların benzerliği kabullenilmiştir.



ii) Literatürde azota bağlı fenil grubu için bir  $\sigma$  değeri olmadığı için  $\sigma$  fenil ihmal edilmelidir.

iii) Piridazinin ikinci azotu substituent kabul edilmelidir. Bu çeşit hesaplamalar daha evvel yapılmış olup <sup>(24)</sup> pirol için  $\sigma_o$  ve  $\sigma_p$  değerleri pirimidin için 0.750 ve 0.088 bulunmuştur.

Hesaplamalar;

$$pK_a = pK_a (\text{piridazin}) - pK_a (\text{piridin}) = \rho \sigma_{N=}$$

$$pK_a = 2.24^{(25)} - 5.20^{(25)} = -5.77^{(25)} \times \sigma_{N=}$$

$\sigma_{N=}$  = 0.514 bulunur. Bu sonuç molekül (I)'e uygulanırsa,

$$\Delta pK_a = pK_a (\text{substituted piridazin}) - pK_a (\text{piridazin})$$

$$\Delta pK_a = 7.05 - 2.24 = \rho (\sigma_{\text{pirol}} + \sigma_{N=} + 2\sigma_p \text{CH}_3)$$

$$\Delta pK_a = -4.81/5.77 = \sigma_{\text{pirol}} + 0.514 + 2(-0.17)$$

$$\sigma_{\text{pirol}} = -1.008$$

Aynı sonuç molekül (II)'ye uygulanırsa,

$$\Delta pK_a = pK_a (\text{Substituted piridazin}) - pK_a (\text{piridazin})$$

$$\Delta pK_a = 6.69 - 2.24 = (\sigma_{\text{pirol}} + \sigma_{N=} + 2\sigma_p \text{CH}_3)$$

$$\Delta pK_a = -4.45/5.77 = \sigma_{\text{pirol}} + 0.514 + 2(-0.17)$$

$$\sigma_{\text{pirol}} = -0.945 \text{ bulunur.}$$

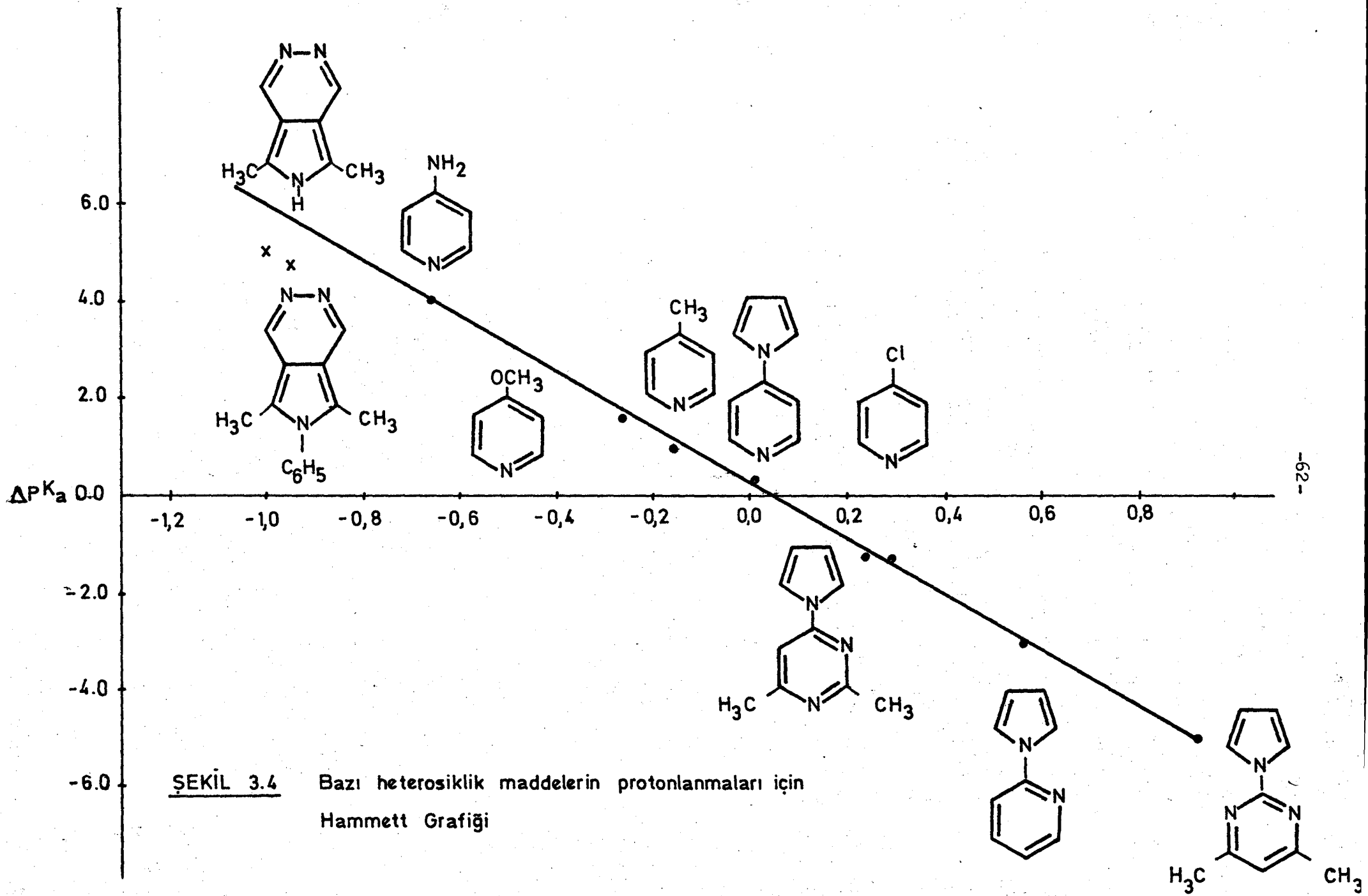
Elde edilen  $\sigma_{\text{pirol}}$  değerlerinden anlaşılacağı gibi pirol her iki moleküldede elektron-veren bir grup olarak hareket etmiştir. Molekül (II) için elde edilen  $\sigma_{\text{pirol}}$  değerinin küçük olması pirolün azotunun üzerindeki fenilin elektron-çekici olması ile izah edilebilir.

Sonuçlar Hammett grafiğinde tam olarak doğrunun üzerine oturmamakla beraber, doğruya çok yakındırlar (Şekil 3.4). Tam doğru üzerinde olmamaları büyük olasılıkla birinci ön yargıdandır.

Ayrıca yukarıda elde edilen iki değerinin farkı pirolün azotu üzerindeki fenilin,  $\sigma_{N\text{-fenil}}$ , değerini verecektir.

$$\sigma_{N\text{-fenil}} = 1.008 - 0.945 = 0.063$$





E K - I \*

PROTON VE HİDROKSİL İYONLARININ AKTİFLİK SABİTLERİ

<u>pH</u>	$a_{H^+}$	<u>pH</u>	$a_{OH^-}$
4.0	0.0001000	10.0	0.00010
3.9	0.0001259	10.1	0.00013
3.8	0.0001585	10.2	0.00016
3.7	0.0001995	10.3	0.00020
3.6	0.0002512	10.4	0.00025
3.5	0.0003162	10.5	0.00032
3.4	0.0003981	10.6	0.00040
3.3	0.0005012	10.7	0.00050
3.2	0.0006310	10.8	0.00063
3.1	0.0007943	10.9	0.00079
3.0	0.001000	11.0	0.0010
2.0	0.01000	11.7	0.0050
1.3	0.05012	12.0	0.010
1.0	0.1000	12.7	0.05
		13.0	0.10

\*  
(1) Nolu kaynaktan alınmıştır.

E K - II

LIST

```
10 REM "EN KUCUK KARELER METODUNUN DOGRUYA UYGULANMASI"  
20 READ M  
25 DIM K(1,M),Y(1,M)  
30 MAT READ K,Y  
40 S1=0  
50 S2=0  
60 S3=0  
70 S4=0  
80 S5=0  
90 FOR N=1 TO M STEP 1  
100 S1=S1+K(1,N)  
110 S2=S2+Y(1,N)  
120 S3=S3+K(1,N)*Y(1,N)  
130 S4=S4+K(1,N)*K(1,N)  
140 S5=S5+Y(1,N)*Y(1,N)  
150 NEXT N  
160 X1=S1/M  
170 Y1=S2/M  
180 P1=0  
190 P2=0  
200 FOR K=1 TO M STEP 1  
210 P1=P1+(K(1,K)-X1)*(Y(1,K)-Y1)  
220 P2=P2+(K(1,K)-X1)*(K(1,K)-X1)  
230 NEXT K  
240 B=P1/P2  
250 A=Y1-B*X1  
260 K1=(M*S3-S1*S2)/(SGR((M*S4-S1*S1)*(M*S5-S2*S2)))  
261 I1=A/B  
262 PRINT "X","Y"  
263 PRINT  
264 FOR L=1 TO M STEP 1  
265 PRINT K(1,L),Y(1,L)  
266 NEXT L  
267 PRINT  
268 PRINT  
270 PRINT USING "Y=#####X+#####",B,A  
280 PRINT USING "KORULASYON KATSAYISI=#####",K1  
290 PRINT USING "INTERSEPT=#####",I1  
300 DATA 7  
310 DATA -1.122,-.679,-.415,-.192,.13,.308,1.301  
320 DATA .33,.6,.92,1.17,1.49,1.75,3  
400 END  
BASIC 03-00
```

FAYDALANILAN KAYNAKLAR

- (1) ..... A.Albert ve E.P. Serjeant, "The Determination of Ionization Constants", Chapman and Hall Ltd. London, (1971).
- (2) ..... C.D. Johnson, A.R. Katritzky, B.J. Ridgewell, N. Shakir ve A.M. White, Tetrahedron, 21, 1055, (1965).
- (3) ..... L.P. Hammett ve A.J. Deyrup, J. Amer.Chem. Soc. 54, 2721, 4239, (1932).
- (4) ..... N.C. Deno, J.J. Varuzelski ve A. Schriesheim, J. Amer. Chem. Soc. , 77, 3044, (1955).
- (5) ..... E.M. Arnett ve G.W. Mach, J. Amer. Chem. Soc. , 86, 2671, (1964).
- (6) ..... A.R. Katritzky, A.J. Waring ve K. Yates, Tetrahedron 19, 465, (1963).
- (7) ..... C.H. Rochester, "Acidity Functions", Academic Press, London, (1970).
- (8) ..... K. Yates ve R.A. Mc Clelland, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2686, (1967).
- (9) ..... C.D. Johnson, A.R, Katritzky ve S.A. Shapiro J. Amer. Chem. Soc., 91 , 6654, (1969).
- (10) ..... P. Ticle, A.G. Briggs ve J.M. Wilson, J.Chem. Soc.(B) 65, (1970).
- (11) ..... M.J. Cook, N.L. Dassanayake, C.D. Johnson, A.R. Katritzky ve T.W. Toone, J. Amer. Chem. Soc. 97, 760, (1975).

- (12) ..... L.P. Hammett, "Physical Organic Chemistry"  
Mc Graw-Hill Book Co. Inc. NewYork, N.Y (1940).
- (13) ..... K. Bowden, Chem. Rev. , 66, 122, (1966).
- (14) ..... D.G. Lee, Can. J. Chem. , 48 , 1919 (1970)
- (15) ..... A. El-Anani , P.E. Jones ve A.R. Katritzky, J. Chem. Soc.(B) 2363, (1971).
- (16) ..... C.D. Johnson, "The Hammett Equation" , Cambridge University Press,(1973).
- (17) ..... H.H. Jaffé, Chem. Rev. , 53 , 191, (1953).
- (18) ..... L.P. Hammett, "Physical Organic Chemistry" , Mc Graw-Hill NewYork , 1940.
- (19) ..... C.D. Johnson, A.R. Katritzky, B.J. Ridgewell ve M. V Viney, J. Chem. Soc. (B) , 1204, (1967).
- (20) ..... A.G. Burton, P.P. Forsythe ve A.R. Katritzky, J. Chem. Soc. (B) , 12, 2365, (1971).
- (21) ..... C.D. Slater ve Y.W. Chan, J. Org. Chem. 12, 43, (1978).
- (22) .....E.S. Swinbourne, "Analysisof Kinetic Data" C. Tinning Co. Ltd. London (1971).
- (23) ..... A.R. Katritzky ve J.M. Logowski, "Principles of Heterocyclic Chemistry" Methuen and Co. Ltd. London (1967).
- (24) ..... C. Öğretir, Ph.D.Thesis, University East Anglis, Norwich, Norfolk, England, 1975.
- (25) ..... H.H.Jaffé ve H. Lyod Jones, Advances in Heterocyclic Chemistry , 3 , 205, (1964) Academic Press, London.