

OKSAZOLO [4,5-b] PİRİDİN TÜREVLERİNİN
ASİTLİK SABİTLERİNİN HESAPLANMASI
VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Halil Berber

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

1991

Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
1991

Halil Berber'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı
" Oksazolo [4,5-b] Piridin Türevlerinin Asitlik Sabitlerinin
Hesaplanması ve Değerlendirilmesi " başlıklı bu çalışma,
jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarın-
ca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

.12./3./1991

Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Başkan :

Prof. Dr. Lâle ZOR

Üye :

Prof. Dr. Sevim BİLGİÇ

Üye :

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
13 MART 1991 gün ve**270-17**... sayılı kararı-
ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Rüstem KAYA

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bazı oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci ve ikinci protonlanmaları için asitlik sabitleri " pK_a " saptandı. Sübstitüent olarak amino grubu içeren II'nolu türev hariç, diğer moleküllerin birinci protonlanma için Hammett bazı olarak davrandıkları gözlemlendi.

Deneyssel ve teorik olarak piridin halkasındaki azotun, oksazol halkasındakine oranla daha kolay protonlandığı bulundu.

Protonlanmış ve protonlanmamış haldeki U.V. spektrumlarının çakışmaları nedeni ile nitro grubu içeren molekül X ve ikinci protonlanma için amino grubu içeren molekül II bu teknikle çalışılmadı. Ancak bu moleküller için pK_a değerleri ekstrapolasyonla bulundu.

Asitlik sabitleri ve "Modifiye Hammett" eşitliği kullanılarak sübstitüentler için Δ sabitleri hesaplandı.

SUMMARY

Acidity constants, for the first and second protonation, pK_a , of some oxazolo[4,5-b]pyridine derivatives were determined. With the exception of molecule II which contains amino group as substituent the studied molecules act as Hammett bases for the first protonation.

It was observed both experimentally and theoretically that the nitrogen in pyridine ring protonates easier than that of nitrogen in oxazole ring.

The derivatives which contain nitro group (molecule X) and for the second protonation molecule II, which contains amino group, could not be studied due to the overlap of U.V. spectra of both unprotonated and protonated species. Therefore the pK_a values of those products were determined by extrapolation.

Using the values of acidity constants and "Modified Hammett" Equation the substituent constant values, Δ , for the studied molecules were calculated.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Piridinin Yapısı.....	1
1.2. Piridinin Bazikliği.....	3
1.3. Piridinin İsimlendirilmesi.....	6
1.4. Oksazol Yapısı.....	7
1.5 Oksazolün Bazikliği.....	8
1.6 Oksazollerin İsimlendirilmesi.....	11
2. ORGANİK BİLEŞİKLERİN ASİTLİK VE BAZLIKLARI.....	13
2.1. Proton Asitlerinin ¹ ve Bazlarının Reaktivite- telerini Etkileyen Etkenler.....	14
2.1.1. Elektronegativitenin ve Atom Boyut- larının Asitliğe ve Bazlığa Etkileri	14
2.1.2. Asitliğe ve Bazlığa Çözücünün Etkisi	15
2.1.3. Asitliği ve Bazlığı Etkileyen Yapı- sal Etkenler.....	16
2.1.3.1. Rezonans veya Mezomerik Etkiler.....	17

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.1.3.2. İndüktif Etkiler.....	18
2.1.3.3. Hidrojen Bağlanması.....	20
2.1.3.4. Hibridizasyon Etkileri.....	20
2.1.3.5. Sterik Etkiler.....	21
3. MADDELERİN PROTON ALMA DAVRANIŞLARI.....	22
3.1. Asitlik ve Bazlık.....	22
3.2. Asitlik Fonksiyonları.....	27
3.3. Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler.....	30
3.3.1. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometrik Yöntem.....	30
3.3.2. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi...	37
3.3.3. Raman ve Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Yöntemi.....	37
3.3.4. Çözünürlük Ölçülmesi.....	37
3.4. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları.....	37
3.5. Hammett Eşitliği ve Kullanımı.....	39
4. MOLEKÜLER YAPILARIN ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİNDE UYGULANAN HESAPLAR.....	49
4.1. Organik Moleküllere Uygulanan Hesaplama Yöntemleri.....	51
5. DENEYSEL ÇALIŞMA.....	52
5.1. Maddeler.....	52

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
5.2. Cihazlar.....	52
5.3. pH Bölgesindeki Çalışma.....	52
5.4. % H ₂ SO ₄ Bölgesindeki Çalışma.....	55
5.5. Oksazolo [4,5-b] Piridin İçin Uygulanan Moleküler Orbital Hesapları.....	66
6. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	67
6.1. Asitlik Sabitleri.....	67
6.1.1. Birinci Proton Alma.....	68
6.1.1. İkinci Proton Alma.....	71
6.2. Hammett İlişkileri.....	73
6.2.1. Birinci Proton Alma.....	75
6.2.2. İkinci Proton Alma.....	82
6.3. Moleküler Orbital Hesapları.....	90
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	94

TEŞEKKÜR

Oksazolo [4,5-b]piridin türevlerinin asitlik sabitlerinin hesaplanması ve değerlendirilmesi konulu çalışma, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde, Prof.Dr. Cemil Öğretir'in danışmanlığında yürütülmüştür.

Bu çalışmada, laboratuvar imkanlarından yararlanmamı sağlayan, başta Sayın Dekanımız Prof.Dr. Ersoy Canküyer'e, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren Bölüm Başkanımız ve Danışman Hocam Sayın Prof.Dr. Cemil Öğretir'e teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden, Yalçın, İ. ve çalışma arkadaşlarına sağladıkları maddelerden dolayı, Bölümümüz Öğretim Üyelerinden Sayın Yrd.Doç.Dr. Nevin Kanışkan'a Moleküler Orbital Hesaplamalarındaki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yardımlarını gördüğüm Kimya Bölümündeki Sayın Hocalarıma ve Arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Halil Berber

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Işığın maddeden geçişi.....	31
3.2 Fenilfosfonik asidin ayrışması.....	43
3.3 Etilbenzoat'ın hidrolizi.....	44
5.4 Örnek spektrum.....	53
5.5 Örnek " S " grafiği.....	54
5.6 Örnek log I — pH grafiği.....	55
5.7 2-(4-Metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in birinci proton alma sabitinin saptanması.....	58
5.8 2-(4-Metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in birinci proton alma sabitinin saptanması.....	59
5.9 2-(4-Metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in birinci proton alma sabitinin saptanması.....	61
5.10 2-(4-t-Bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.....	62
5.11 2-(4-t-Bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.....	63
5.12 2-(4-t-Bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.....	65
5.13 Z-Matrix.....	66
6.14 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ grafiği....	79
6.15 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ grafiği.....	81

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
6.16 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ grafiği.....	83
6.17 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ grafiği.....	87
6.18 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma değerlerinin, ikinci proton alma değerlerine karşı grafiği.....	89
6.19 Moleküler enerji seviyeleri.....	92

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 I^+ ve I^- gruplar.....	18
3.2 Bazı sübstitüent sabitleri.....	41
3.3 Fenilfosfonik asidin iyonlaşması olayında seçilen veriler.....	42
3.4 Etilbenzoat için alkali hidrolizi verileri.....	43
3.5 Bazı reaksiyon sabitleri.....	46
5.6 2-(4-Metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in birinci proton alma sabitinin saptanması.....	60
5.7 2-(4-t-Bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.....	64
6.8 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları	70
6.9 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları	72
6.10 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ değerleri..	78
6.11 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ değeri.....	80
6.12 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ değerleri..	82
6.13 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ grafiği.....	86
6.14 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci ve ikinci ΔpK_a değerleri.....	88

ÇİZELGELER DİZİNİ(devam):

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
6.15 Moleküllerin toplam enerjileri.....	91
6.16 Toplam atomik yükler.....	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklamalar</u>
δ^-, δ^+ Kısmi yük
K_a Asitlik sabiti
K_b Bazlık sabiti
pK_a Termodinamik asitlik sabiti
pK_b Termodinamik bazlık sabiti
H_x Asitlik fonksiyonu
nm Nanometre
Abs ve A Absorbans
λ Dalga boyu
max Maksimum
M Molar
V Hacim
göz Gözlenen
ϵ_m Moleküler türün molar soğurma katsayısı
ϵ_i İyonize türün molar soğurma katsayısı
ml Mililitre
g Gram
kcal Kilo kalori
Bkz. Bakınız
U.V. Ultraviyole
hes Hesaplanan
pyr. Piridin
oks. Oksazol

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ(Devam)

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklamalar</u>
\emptyset	Fenil
I	İyonlaşma oranı
I_0 ve I	Maddeye giren ışığın şiddeti ve madde- den çıkan ışığın şiddeti.
I	Birinci molekül
Δ ve σ	Süstitüent sabiti ve sigma bağı
$-H_0$	Süper asidik bölgeyi ifade eden asitlik sabiti
H_-	Süper bazik bölgeyi ifade eden bazlık sabiti
H	Sıfır ile ondört(pH) arasındaki asidik ve bazik bölgeyi içeren fonksiyon

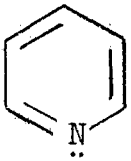
1. GİRİŞ

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

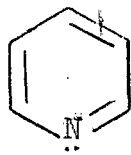
Hızla gelişen Bilgisayar Teknolojisi kimyacıların birçok çalışma alanlarına girmiştir. Özellikle deneysel sonuçların teorik hesaplarla desteklenmesi zorunlu hale gelmiştir. Deneysel olarak yapılması oldukça zor olan destekleyici veriler, Bilgisayar programları ile yapılabilmektedir.

1.1. Piridinin Yapısı

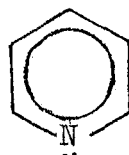
Piridinin yapısı benzenin yapısına benzer, aradaki fark benzendeki $=CH$ grubunun $=\ddot{N}-$ ile yer değiştirmiş olmasıdır. Piridinin esas konik şekilleri, benzende olduğu gibi kekulé yapıları olan I ve II dir ve bu iki yapının bir rezonans hibriti olan III gözönüne alınır.



I



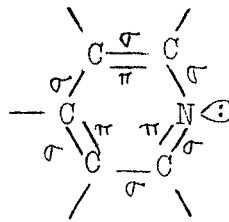
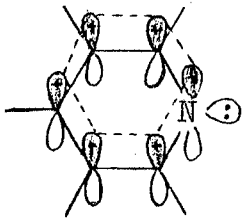
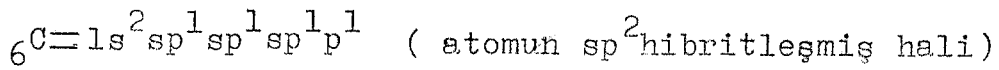
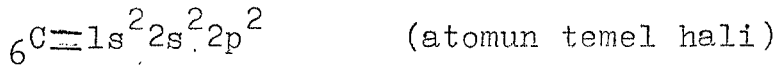
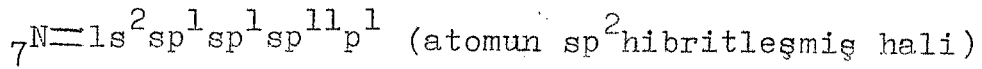
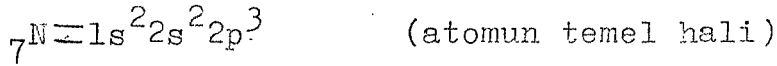
II



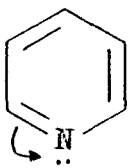
III

Halkadaki azot atomu ve her bir karbon atomu sp^2 hibritleşmiş durumdadırlar ve bu hibrit orbitallerini kullanarak σ bağları ile birbirlerine bağlanmışlardır. Azotun σ

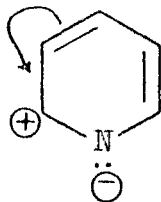
bağı oluşumunda kullanılmayan ve birer elektron taşıyan p orbitalleri halka düzlemine dik durumdadır. Aynı şekilde karbon atomundaki p orbitalleri ile örtüşerek π bağı oluştururlar. Aromatikliği, delokalize olan 6π elektronundan kaynaklanmaktadır.



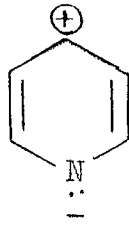
Piridinin yapısı, her ne kadar benzen yapısına benzerlik gösterebilir, karbondan daha elektronegatif azotun oluşu, indüktif polarlaşmaya neden olur.



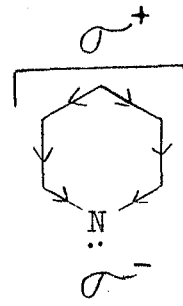
IV



V



VI

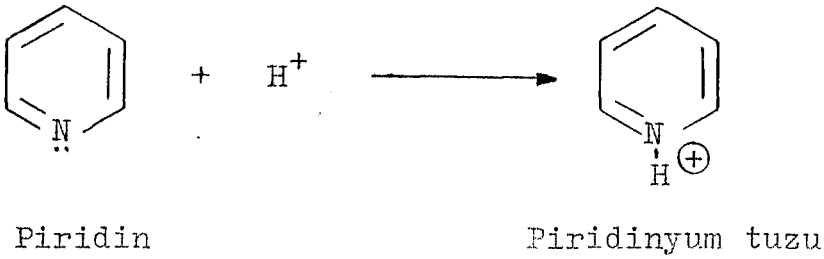


VII

Azot atomunun elektronegativitesinden dolayı, piridin halkası benzen halkası gibi tam bir düzgün altıgen olmayıp, halkadaki bağ uzunlukları farklıdır (bakınız, sayfa 4).

1.2. Piridin'in Bazikliği

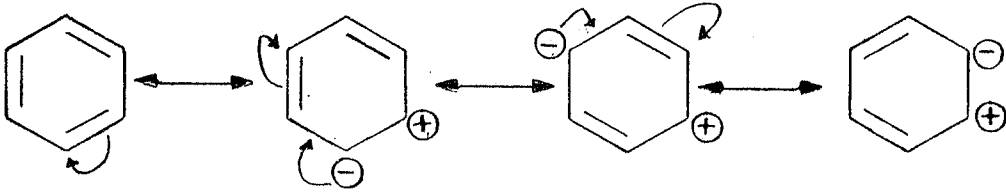
Piridin, halka azotunun taşıdığı iki elektron içeren sp^2 hibrit orbitali, yani ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle bazik bir bileşiktir ve asitlerin çoğu ile katı piridinyum tuzu oluşturur.



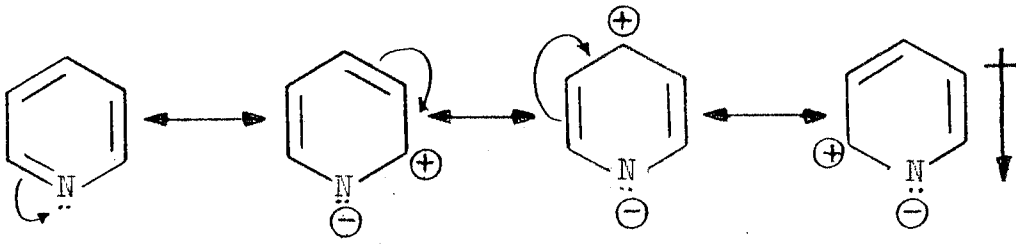
Piridin'in asitliği pirolle kıyaslandığında, piridin'in asitlik sabiti $pK_a = 5,2$ iken, pirolün asitlik sabiti $pK_a = -3,8$ olduğu görülür. Dolayısı ile piridin'in pirol'den çok daha bazik olduğunu söyleyebiliriz. (piridin $K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$, pirol $K_b = 2,5 \cdot 10^{-14}$).

Bu durumu şu şekilde açıklayabiliriz; bir azot içeren beş üyeli bir heterosiklik bileşik olan pirolün, piridinden farklı olarak çok zayıf baz oluşu, bu bileşik azotunun içerdiği ortaklanmamış elektron çiftinin aromatik rezonansa katılmasından ileri gelir, fakat, piridinde böyle bir durum söz konusu değildir. Piridin'in elektron yoğunluğu benzenle kıyaslandığında piridin'in π -yoksunu bir sistem olduğu görülür.

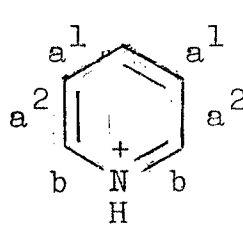
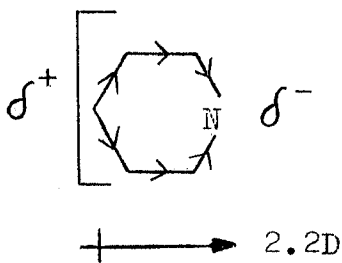
Halkadaki elektronegatif azot atomu bağ elektronlarını kendi üzerine çekerek, benzene kıyasla elektron yoğunluğu halkadan azot atomuna doğru yölenir ve halka elektronca yoksun hale gelir, yani piridinde dipolar rezonans yapılarının rezonans hibrite katkısı benzenden daha fazla olacaktır.



Benzende polarlaşma çok azdır.



"dipolün yönü elektronegatif azot atomuna doğrudur"



$$a^1:1,40 \quad a^1a^1:125$$

$$a^2:1,42 \quad a^1a^2:115$$

$$b :1,32 \quad a^2b :118$$

$$bb :128$$

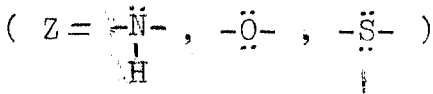
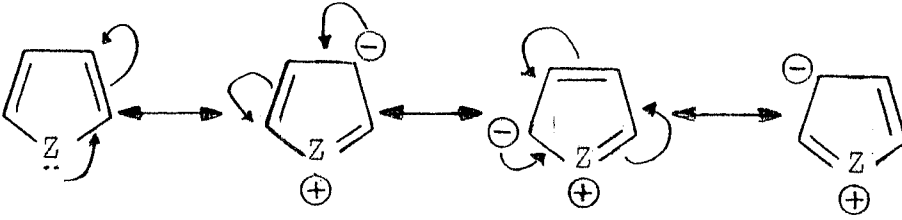
bağ bağ açıları

indüktif polarizasyonun
iskeleti

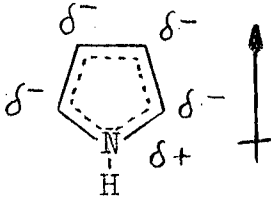
uzunlukları

Elektron yoğunluğu, elektronegatif olan azot atomuna doğrudur ve polarlaşma fazladır.

π -fazlası aromatik sistemlerde, yapıdaki hetero - atom üzerindeki bir çift elektron 6π sistemi oluşturmak üzere delokalize olur, yani heteroatomdan halkaya bir delokalizasyon söz konusudur. Bu durumda halka aşağıdaki rezonans formlarının bir hibriti olarak düşünülebilir.



Pirol örneğinde;

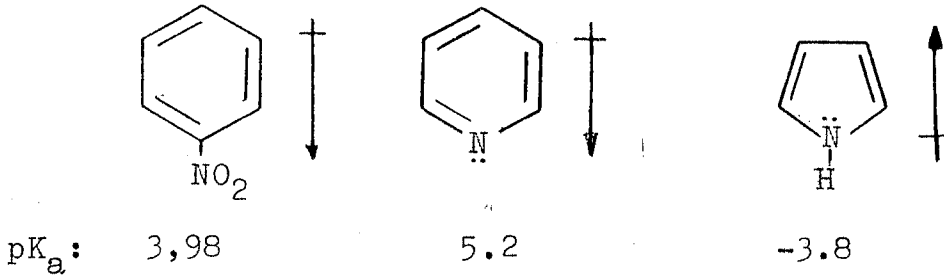


mezomerik momentin
 π - elektronlarının yönü

Sonuç olarak, benzene kıyasla piridinin halkadaki elektron yoğunluğu daha azdır ve elektronegatif azot atomuna doğru yönelmiştir, bu durum piridinin π -yoksunu bir sistem olmasına neden olmaktadır. Azottaki bir çift elektronun halkaya katkısı olmadığından, bu elektronlar düzlem dışında konumlanmışlardır ve piridinin bazikliğide ($K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$) bu bir çift elektrondan kaynaklanmaktadır.

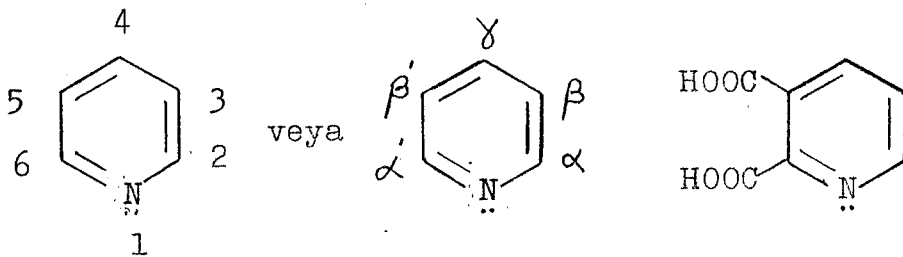
Pirole göre kıyaslama yapılırsa, piroldeki azotun bir çift elektronlarının, 6π elektron sistemine katılması söz konusu olduğundan, halka hem aromatiklik kazanmakta hemde π -

fazlası bir sistem olmaktadır, dolayısı ile bu durumda pirolün bazikliği ($K_b=2,5 \cdot 10^{-14}$) yok denecek kadar azdır. Zira pirolün asitliğinden bahsedilmesi daha doğrudur, dolayısı ile pirole nazaran piridin oldukça bazik karaktere sahiptir.



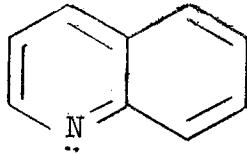
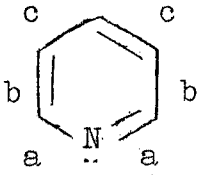
1.3. Piridin'in İsimlendirilmesi

Heterosiklik bileşiklerde isimlendirme, heteroatomun türüne, halkanın doymuş veya doymamış olmasına ve halkanın karbon sayısına göre değişir. Piridin için isimlendirme şu şekilde yapılır; Altı üyeli doymamış halkalar için "-in" takısı getirilir. Azot atomuna "aza" adı verilir. Şu halde piridin "azin" şeklinde isimlendirilir. Fakat en çok kullanılan ismi "piridin" dir. Sübstitüe piridin'in isimlendirilmesinde ise, bazen numaralama bazende α, β, γ , gibi harflerle işaretleme yapılır.



Piridin-2,3-dikarboksilik-
asit veya piridin- α, β -
dikarboksilikasit

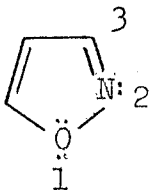
Eğer piridin halkasına başka bir halka bağlıysa, isimlendirmede halkaya hangi konumdan bağlandığı belirtilir (İkizler, 1985; Ün, 1977; Joule and Smith, 1985).



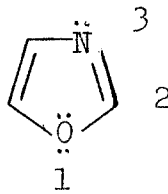
2,3-benzopiridin

1.4. Oksazol Yapısı

Beşli halkada bir oksijen ve bir azot içeren bileşikler "oksazol" ve "izoksazol" dür. Oksazol halkasında oksijen ve azot atomları 1,3- yerlerinde, izoksazolde ise 1,2- yerlerinde bulunur.



İzoksazol



Oksazol

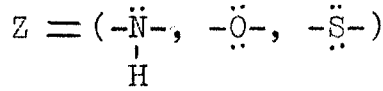
pK_a : -2,03 0.2

Oksazol yapısındaki C, N, ve O atomları sp^2 hibritleşmiş durumdadırlar, bu hibrit orbitallerini kullanarak birbirlerine σ bağları ile bağlanmışlardır. Hibritleşmeye katılmayan p orbitalleri halkaya dik durumdadırlar ve örtüşerek π

bağlarını oluştururlar. Aromatikliği ise oksijenin sp^2 hibritleşmiş orbitalinin düzlemde konumlanması ve halkaya delokalize olup 6π elektron sistemini kazanması ile olur. Diğer bir çift elektron ise halka dışında konumlanmıştır. Azot ise sp^2 hibrit orbitalleri ile piridinde olduğu gibi bağ yapmıştır. Bağ oluşumunda kullanılmayan bir çift elektronu ise halka dışında konumlanmıştır. Asitlik ve bazlık sabitleri de (pK_a ve pK_b) buradan kaynaklanmaktadır.

1.5. Oksazolün Bazikliği

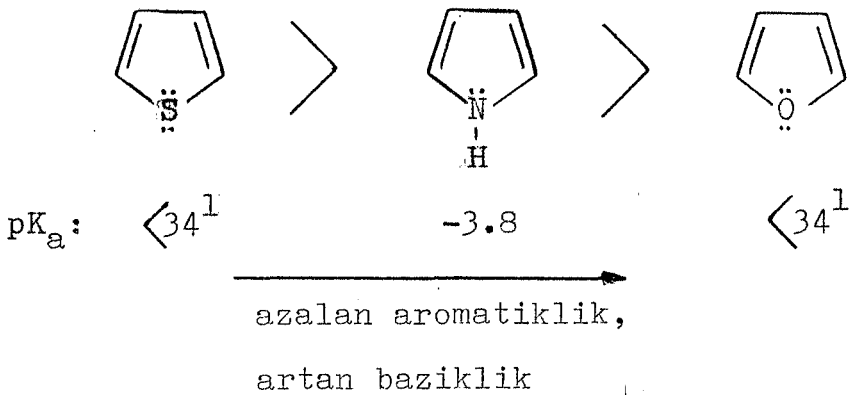
Beş üyeli ve bir heteroatom içeren heterosiklik bileşikler aşağıdaki genel form ile gösterebiliriz;



Eğer $Z = \begin{array}{c} \ddot{N}- \\ | \\ H \end{array}$ ise pirol, $Z = -\ddot{O}-$ ise furan, $Z = -\ddot{S}-$ ise tiyofen, olarak adlandırılırlar ve özellikleri genellikle birbirine yakındır. Yapıları ve özellikleri birbirlerinin analogu şeklindedir. Oksazolün bazikliğini anlamak için, oksazoldeki oksijenin ve azotun yapısını bilmemiz gerekir. Oksazoldeki oksijen aynen furandaki oksijen atomu gibidir.

Furandaki oksijen ve her bir karbon atomu sp^2 hibritleşmiş durumdadır. sp^2 hibrit orbitallerini kullanarak birbirlerine σ bağları ile bağlanırlar, karbonun ve oksijenin henüz hibritleşmeye katılmayan p orbitalleri düzlemin altında ve üstünde girişim yaparak halkanın 6π elektron sis-

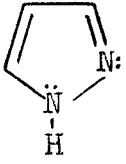
temine sahip olmasına neden olarak, halkanın aromatikliğini sağlar. Oksijenin sp^2 hibritleşmiş bir çift elektronu halka düzleminde yer alır ve bağ oluşumuna katkısı yoktur, bazikliğide bu bir çift elektronun katkısı fazladır. Furan yapısı 6π elektronlarına katkısından dolayı π -fazlası bir sistem haline gelir. Diğer analoglarına göre kıyaslama yapıldığında, oksijenin elektronegativitesi fazla olduğundan 6π elektronlarına katkısı en az olacaktır. Beşli halkada bir hetero atom içeren heterosiklik bileşiklerin aromatikliği aşağıdaki gibidir;



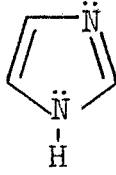
Sonuç olarak bazikliğin en fazla furanda olduğunu söyleyebiliriz.

Oksazoldeki azot atomunu ise diazollerdeki azot atomu (azometin) gibidir. Diazoller, 1,2-diazol(pirazol) ve 1,3-diazol(imidazol) olarak iki türevi vardır, her iki türevdeki azometin benzerdir ve piridindeki azot atomunun analogu olarak düşünülebilir.

¹Fraser ve arkadaşları ¹³C-NMR ile yapılan çalışmalarda proton verme sebiti $pK_a < 34$ olarak saptamışlardır(Fraser, 1985).

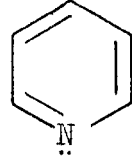


Pirazol

pK_a: 2,47

İmidazol

6,95

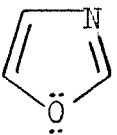
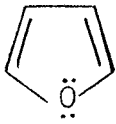
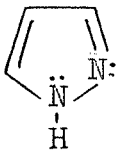


Piridin

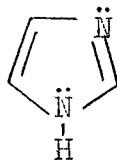
5,20

Piridin yapısında, azotun yapısı ve bazikliği anlatılmıştır. Oksazoldeki azot bu azotların yapısına benzerlik gösterir. Sonuç olarak oksazolün bazikliği hem furan hemde diazölün bazikliği arasında bir baziklik göstermesini bekliyoruz.

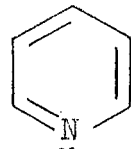
Oksazolün 6 π elektron sistemini kazanması sp² hibritleşmiş oksijen atomundan kaynaklandığını, dolayısıyla sistemin bir π -fazlası sistem olduğunu belirtmiştik, oksazoldeki sp² hibritleşmiş azot atomunun hibritleşmeye katılmayan bir çift elektronu, düzlemde konumlanarak halkanın bazik özellik göstermesine neden olmaktadır. Fakat sp² hibritleşmiş azotun bazikliği piridine nazaran çok daha azdır, buda halkanın 6 üyeli bir sistemden, 5 üyeli bir sistem haline geçmesindeki enerji değişiminden kaynaklandığını söyleyebiliriz (İkizler, 1985; Ün, 1977; Joule and Smith, 1985).

pK_a: 0,20<34¹

2,50

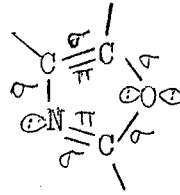
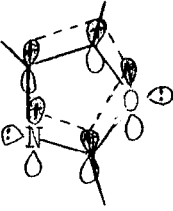
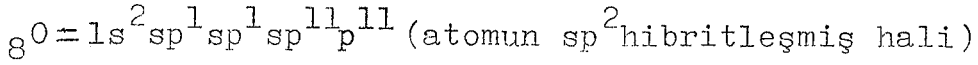
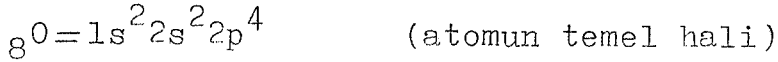
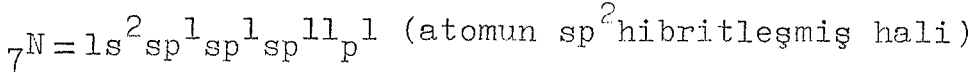
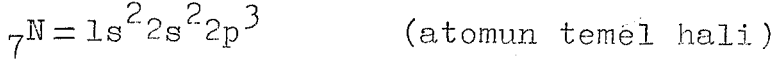
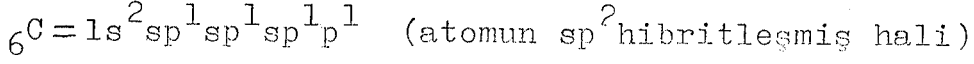
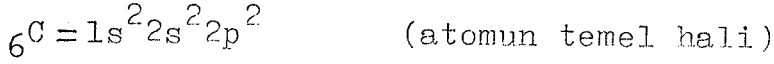


7,20



5,20

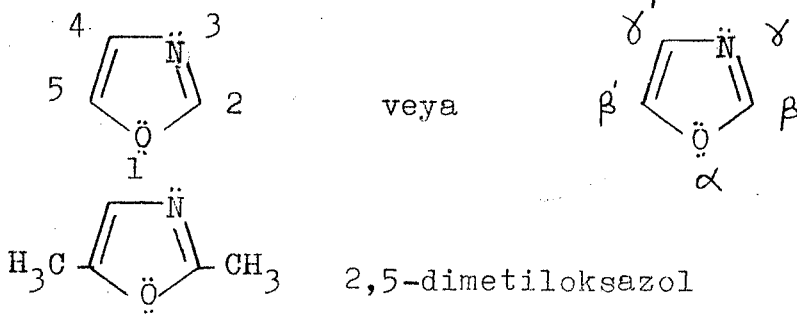
Oksazolün yapısını aşağıdaki şekilde gösterebiliriz.



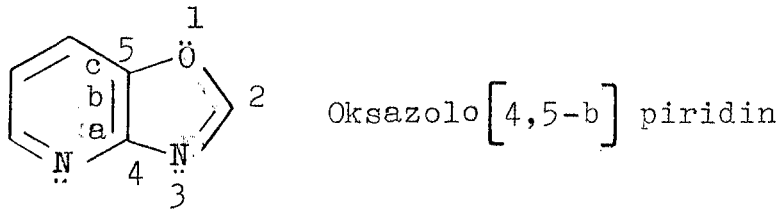
1.6. Oksazollerin İsimlendirilmesi

Heterosiklik bileşiklerin isimlendirme kuralına göre, oksazol beş üyeli ve doymamış bir halka olduğundan "ol" takısı getirilir. Oksijene "oksa" azota ise "aza" adı verilir. Okumada heteroatomun öncelik sıralaması O, S, ve N şeklindedir. İsimlendirme "oksazol" şeklinde yapılır.

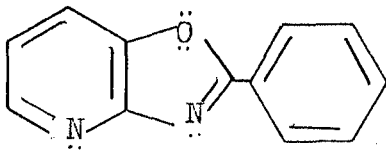
Oksazol türevleri ise numaralama veya α, β ve γ gibi harflerle işaretlenerek yapılır. Numaralamada öncelik sıralaması yine $O \gg S \gg N$ şeklindedir.



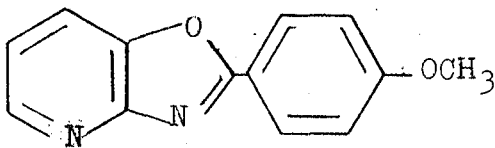
Daha karmaşık moleküllerde isimlendirme yapılırken, halkanın hangi bağdan bağlandığı ve bağlı olan gruplar belirtilerek yapılır (İkizler, 1985; Ün, 1977; Joule and Smith, 1985).



Oksazol halkasının 4,5- karbonları piridine b C=C bağından bağlanmışlardır.



2-feniloksazolo [4,5-b]piridin



2-(4-metoksifenil)-oksazolo [4,5-b]piridin

2. ORGANİK BİLEŞİKLERİN ASİTLİK VE BAZLIKLARI

Günümüzde geniş kapsamlı bir organik kimya bilgi birikiminin oluşmasında ve bu dalda yoğun bilimsel çalışmaların sürdürülmesinde, modern elektronik teorilerin katkısı çok büyüktür. Modern elektronik teorilerin yardımı ile organik kimyaya ilişkin bir çok alanda reaktivite ile moleküler yapı arasında korelasyon kurulması söz konusudur.

Modern elektronik teorilerin ışığında, özellikle organik asitlerin ve bazların yapıları ile asitlik ve bazlık kuvvetleri arasında çok başarılı korelasyonlar kurulabilmektedir. Buna göre moleküler yapısı bilinen bir bileşiğin nedenli kuvvetli bir asit (veya baz) olacağı, modern elektronik teorilerin yardımı ile önceden kestirilebilir.

Bilindiği gibi asitlerin ve bazların çok değişik tanımları vardır. Bu tanımların en önemlilerinden biri Brönsted-Lowry tanımıdır. Bu tanıma göre proton verebilen bileşikler asit, proton kabul edebilen bileşikler ise baz olarak kabul edilirler. Brönsted-Lowry tanımının kapsamına giren asitlere "proton asitleri" denir. Diğer taraftan Lewis tanımına göre bir çift elektronla koordinasyon kurabilen bileşikler asit, asitlerle koordinasyon kurabilecek bir çift elektrona sahip olan bileşikler ise baz olarak kabul edilir.

Brönsted-Lowry tanımına kıyasla, Lewis tanımının çok daha geniş kapsamlı bir tanım olduğunu özellikle vurgulamalıyız. Aslında asitlik ve bazlığın görece bir özellik olduğunu belirtmeliyiz. Bir bileşik bir maddeye karşı asit, bir ikinci maddeye karşı baz görevini üstlenebilir.

2.1. Proton Asitlerinin ve Bazlarının Reaktivitelerini Etkileyen Etkenler.

2.1.1. Elektronegativitenin ve Atom Boyutlarının Asitliğe ve Bazlığa Etkileri.

Organik monoprotik asitleri H-A olarak ifade edersek, A atomunun elektronegativitesinin asitliği etkileyen en temel etkenlerin başında geldiğini belirtebiliriz. A atomunun elektronegativitesi ne denli fazla ise, H-A bileşiklerine ilişkin asitlik odenli fazla olacaktır. Zira A atomunun elektronegativitesi arttıkça, bağ polarizasyonu artacaktır. Farklı bir ifade ile H-A kovalent bağına ilişkin iyonik karakterin, A atomunun elektronegativitesindeki artışa koşut bir artış göstereceğini belirtebiliriz. Buna göre, H-A molekülünden baz görevini üstlenecek bir moleküle (B:), protonun aktarılmasının daha kolay gerçekleşeceğini söyleyebiliriz.



Örnek:

Molekül	:	H-F	HÖ-H	H ₂ N-H	H ₃ C-H
pK _a	:	3,2	15,7	36	49
Hidrojenin bağlı olduğu atomun elektronegativitesi.	:	4,1	3,5	3,1	2,5

Diğer tarafta kükürt atomunun elektronegativitesinin 2,4 ve oksijen atomunun elektronegativitesinin 3,5 olmasına karşın, H₂S sudan daha asidiktir. Benzer şekilde alkollere

kıyasla tiyoller daha asidiktir.

	$\text{H}\ddot{\text{S}}-\text{H}$	$\text{H}\ddot{\text{O}}-\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{S}}-\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{O}}-\text{H}$
pK_a :	7	15,7	10,6	16

Bu durumun hidrojenin bağlı olduğu atomun büyüklüğünden veya farklı bir ifade ile polarizabilite yatkınlığının artışından kaynaklandığını belirtebiliriz. Hidrojenin bağlı olduğu atomun boyutları büyüdükçe (veya polarizabilitesi arttıkça) asitliğin artması sözkonusudur. Zira hidrojenin bağlı olduğu atom büyüdükçe H-A bağına ilişkin bağ enerjisi azalacaktır. Bu durum ise, H-A bağının heterolitik ayrışmasını yani asitliğini arttıracaktır.

2.1.2. Asitliğe ve Bazlığa Çözücünün Etkisi

Organik bileşiklerin asitlikleri veya bazlıkları içinde çözüdüğüleri çözücünün niteliklerine bağlıdır. Çözücünün asitlik veya bazlık kuvveti, çözünen asitin veya bazın kuvvetini etkiler. Ayrıca çözücünün iyonize edici yeteneğinde, çözünen asitlerin ve bazların kuvvetlerini etkileyen çok önemli bir etkidir. Diğer taraftan bir çözücünün iyonize edici yeteneği ise, dielektrik sabitinin yüksekliğine ve iyonları solvatize edebilme özelliklerine bağlıdır. Su hem asidik hem de bazik özellikler gösteren, yüksek dielektrik sabitine ($\epsilon = 80$) sahip ve hidrojen bağları ile solvatize edebilen bir çözücüdür. Bu nedenle organik asitlerin ve bazların su içindeki asitlik ve bazlık kuvvetleri, bu bileşiklerin seyreltik sulu çözeltilerinden yararlanarak saptanan a-

asitlik ve bazlık sabitleri (K_a , K_b) ile ifade edilirler. Örnek olarak etanoik asitin su ve benzen içindeki asitliklerini şu şekilde yorumlayabiliriz, su içinde $pK_a=4,76$ iken benzen içindeki ölçülemeyecek kadar küçük olduğunu yani asitlik sabiti göstermediğini belirtebiliriz. Bu durum benzenin dielektrik sabitinin çok küçük ($\epsilon=2,3$) olmasının yanı sıra, bazik özellik göstermemesi ve iyonları solvatize edememesinden kaynaklanmaktadır.

Suyun çözümü olmasına ilişkin dezavantajlarına değinelim; organik bir asitin veya bazın suda çözünmemeleri durumunda veya pK_a ve pK_b değerlerinin 14-0 bölgesinin dışında olmaları durumunda asitlik ve bazlık sabitlerinin su içinde saptanması sorun yaratır. Bu sorunu çözmek üzere çok kuvvetli asitlerin (bazların) veya çok zayıf asitlerin (bazların) asitlik ve bazlık sabitleri sudan başka bir çözücüde saptanır ve elde edilen değerlerin sulu ortama korelasyonları gerçekleştirilir.

2.1.3. Asitliği ve Bazlığı Etkileyen Yapısal Etkenler

Temel yapıya bağlı olan fonksiyonel gruptaki atomların konumları, özellikleri ve düzenlenmeleri asitliği ve bazlığı etkileyen temel etkenlerdendir. Bu etkenler "yapısal etkenler olarak" bilinir. Asitliği ve bazlığı etkileyen temel yapısal etkenler beş ana sınıfta yer alırlar.

- 1-Rezonans (veya delokalizasyon veya konjugasyon) etkileri,
- 2-İndüktif etkileri,
- 3-Hibritleşme etkileri (Hibridizasyon),

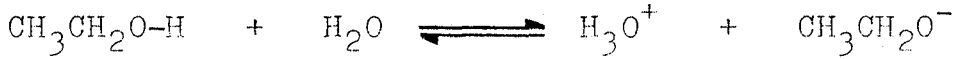
4-Hidrojen bağlanması etkileri,

5-Sterik etkiler,

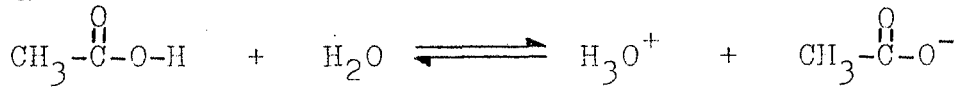
Gerçekte ise bu temel etkenler sadece asitlik ve bazlık için geçerli değildir. Yapısal etkenler diğer tüm bileşiklerin reaktivitelerini etkileyen faktörlerdir.

2.1.3.1. Rezonans veya Mezomerik Etkiler

Rezonansın, asitlik üzerindeki etkilerini incelemek üzere alkollerin ve karboksilik asitlerin asitliklerini kıyaslayalım.

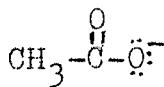
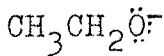


$\text{pK}_a : 16$

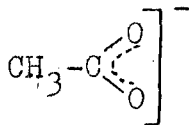
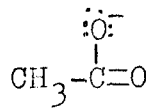
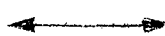


$\text{pK}_a : 4,6$

Görüldüğü gibi etanol ve etanoik asitte bir protonun ayrılması söz konusu olmasına karşın, etanoik asit etanolden yüz milyar kez daha asidiktir. Bu denli büyük bir asitlik farkı, bu bileşiklere ilişkin konjuge bazların kararlılıklarının farklı olmasından kaynaklanır. Etoksi anyonunun kararlılığını sağlayan özel bir etkenin olmamasına karşın, etanoat anyonunun rezonans kararlılığı vardır.



veya



2.1.3.2. İndüktif Etkiler

İndüktif etki polar bir bağ veya grubun sigma bağları aracılığı ile komşu bağlara polarizasyon kazandırmasıdır. Eksi yüke sahip grup veya atomlarla eksi yükü reaktif merkeze doğru yönelmiş polar grupların, elektron itici (I^+) indüktif etkileri vardır. Organik kimyada I^+ indüktif etkiler gösteren grup veya atomların fazla olmamasına karşın, I^- indüktif etkiler gösteren grup veya atomların sayıları oldukça fazladır.

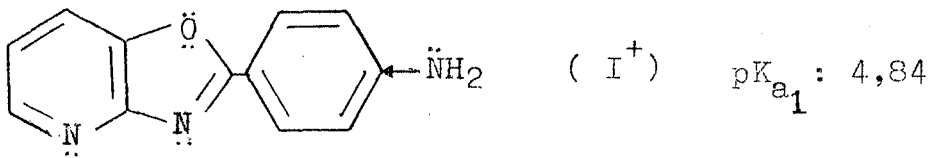
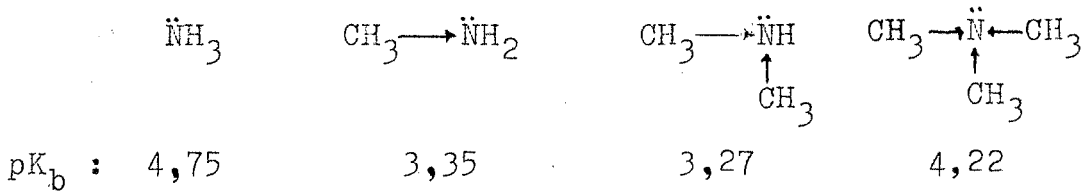
I^+	I^-
$-\ddot{N}H_2$	$-NO_2$
$-\ddot{O}CH_3$	$-\ddot{Cl}: (I^- > M^+)$
$-\ddot{O}CH_2CH_3$	$-\ddot{Br}: (I^- > M^+)$
$-CH_3$	
$-CH_2CH_3$	
$-t-C_4H_9$	

Çizelge 2.1 I^+ ve I^- gruplar.

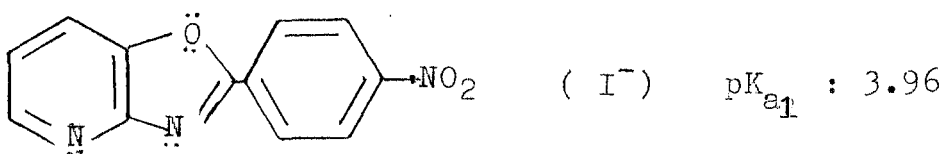
İndüktif olarak elektron çeken gruplar (I^-) asitliği arttıırırlarken bazikliğide azaltırlar. Asitlik açısından düşünülduğünde, elektron çeken (I^-) grup oluşan anyonun elektron yoğunluğunu kendi üzerine çekerek , elektron yoğunluğunu azaltır ve yapının kararlı olmasına neden olur, dolayısı ile anyonun kararlı olması asitliğin artması anlamına gelir.

Baziklik açısından düşünüldüğünde, elektron çeken (I^-) grup yukarıda anlatıldığı gibi anyonun elektron yoğunluğunu azaltacak dolayısı ile elektronların sunulabilirliğide azalacaktır, buda bazikliğin azalması anlamına gelir.

Diğer taraftan, indüktif olarak elektron iten gruplar (I^+) asitliği azaltırken bazlığı arttıırırlar. Bu etki asitlik açısından düşünüldüğünde, elektron iten (I^+) grup oluşan anyonun elektron yoğunluğunu dahada arttıracaktır, buda anyonun kararsız olması dolayısı ile asitliğin azalmasına neden olacaktır. Baziklik açısından düşünüldüğünde ise, elektron itici (I^+) grup tarafından yapının elektron yoğunluğu dahada artacak, yani bir çift elektronun sunulabilirliği artacak dolayısı ile bazikliğı de artacaktır.



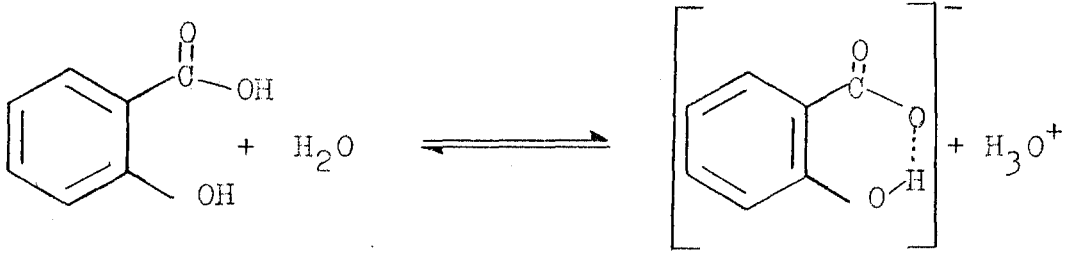
Elektron itici I^+ grup, asitliğı azaltır ve bazlığı arttırır.



Elektron çekiçi I^- grup, asitliğı arttırır ve bazlığı azaltır.

2.1.3.3. Hidrojen Bağlanması

Molekül içi H-bağlanması asitliği arttırıcı ve bazlığı ise azaltıcı etki gösterir. Bu etkiyi bir örnekle açıklayabiliriz;

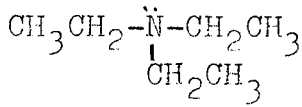


oluşan anyon, molekül içi H-bağlanmasından dolayı daha kararlı hale gelmiştir, Sonuçta anyonun kararlı olması asitliğin artmasına neden olur. Baziklik açısından düşünüldüğünde molekül içi H-bağlanması elektron sunulabilirliğini engelleceğinden dolayı bazikliğin azalmasına neden olur.

2.1.3.4. Hibridizasyon Etkileri

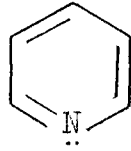
Organik bir bazın bazikliği, ortaklanmamış elektron çiftinin sp^3 , sp^2 veya sp hibrit orbitallerinde yer almasına göre değişir. Ortaklanmamış elektron çiftinin bulunduğu orbitallere ilişkin s karakteri arttıkça baziklik azalır. Buna göre ortaklanmamış elektron çiftinin sp^3 hibrit orbitallerde yer alması durumunda baziklik en fazla; sp^2 hibrit orbitallerde yer alması durumunda baziklik daha az ve sp hibrit orbitallerde yer alması durumunda baziklik en az olacaktır. Biri- lindiği gibi orbitallerde s karakteri arttıkça bu orbitale ilişkin elektronların daha sıkı bir şekilde tutulmaları söz konusudur. Ortaklanmamış elektron çiftinin merkez atom tara-

findan daha sıkı tutulması ise, bu elektronların proton veya Lewis asitleri ile bağ kurabilme yatkınlıklarının yani bazikliklerini azaltacaktır. Bu durumu örneklemek üzere alifatik üçüncül bir amin ile piridin ve nitrillerin bazlıklarını kıyaslıyalım,



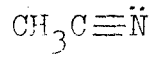
$$pK_b: 3,12$$

(sp^3 hibritleşmesi)



$$pK_b: 8,8$$

(sp^2 hibritleşmesi)



$$pK_b: 24$$

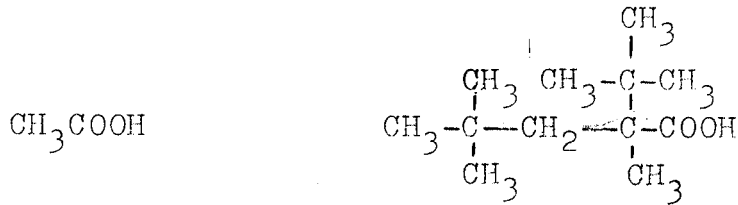
(sp hibritleşmesi)

verilen pK_b değerlerinden anlaşılacağı gibi en bazik olan sp^3 hibritleşmiş üçüncül amin iken en az baziklik sp hibritleşmiş nitrildir. Asitlik açısından düşünüldüğünde en fazla asitliğin sp hibritleşmiş nitrilde, en az asitliğin ise, sp^3 hibritleşmiş üçüncül aminde olduğunu söyleyebiliriz.

2.1.3.5. Sterik Etkiler

Proton asit-baz reaksiyonları sterik etkilere çok duyarlı değildir. Protonun son derece küçük bir iyon olması nedeniyle, bir molekülden ayrılarak bir ikinci moleküle bağlanması her iki molekül açısından önemli bir hacim değişikliğine neden olmaz. Bu durumda bir bileşiğin birincil, ikincil ve üçüncül olmaları durumundaki asitlik ve bazlıklarının bir birine yakın olduklarını söyleyebiliriz. Ancak sterik yönden oldukça engelli bir bileşikte, protonun ayrılması sonunda oluşan anyonun çözücü molekülleri tarafından iyi solvatize edilememesinden kaynaklanan, dolaylı bir sterik etkide asit-

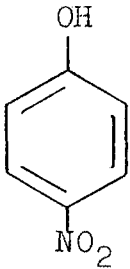
lik oldukça azalma gösterir.



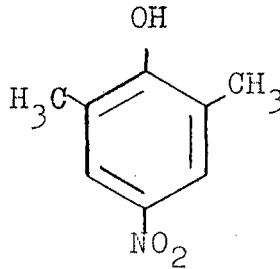
$\text{pK}_a: 4,76$

$\text{pK}_a: 7,00$
(%50 H_2O , %50 CH_3OH)

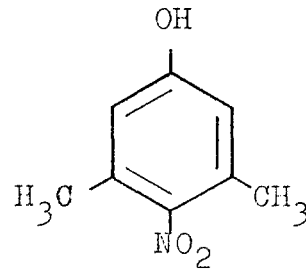
Sterik etkinin asit ve bazların kuvvetlerini etkilemelerinin bir diğer dolaylı yolu da rezonansı engellemeleridir. (Zor,1986; Öğretir,1988)



$\text{pK}_a: 7,14$



7,20



8,20

3. MADDELERİN PROTON ALMA DAVRANIŞLARI

3.1. Asitlik ve Bazlık

İlk asitlik ve bazlık tanımını Arrhenius yapmıştır. Tanıma göre proton veren maddeler asit, hidroksit veren maddeler bazdır. Tanım asit molekülünün kesinlikle proton taşıdığını, baz molekülünün ise kesinlikle hidroksit taşıdığını belirtmektedir. (bazlar; $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NaOH , $\text{Al}(\text{OH})_3$...; asitler;

HCl, HNO₃, H₃PO₄...) Ancak yapısında proton veya hidroksit taşımayan başka maddeler asit veya baz özelliği gösterirler. Bu tanımın yetersiz olduğu anlaşılmış ve diğer tanımlarla giderilmeye çalışılmıştır. Dolayısı ile 1923 yılında I.N.Brønsted ve T.M.Lowry, ikinci asitlik ve bazlık tanımını geliştirmişlerdir. Buna göre proton veren maddeler asit, alanlar ise bazdır. Bu tanım Arrhenius'un tanımının hemen hemen aynıdır. Sadece biraz daha genişletilerek amonyak ve su gibi proton alabilen maddelerin davranışları açıklanabilmektedir.

Asitlik ve bazlığın en genel tanımı Lewis tarafından yapılmıştır. Tanıma göre bir çift elektron veren maddeler baz, bir çift elektron alan maddeler ise asittir. Tanımın kapsamına giren asitlere Lewis asiti, bazlara ise Lewis bazı denmiştir. Aslında asitlik ve bazlığın görece bir özellik olduğu belirtilmelidir. Bir bileşik bir maddeye karşı asit, bir ikinci maddeye karşı baz görevini üstlenebilir. Lewis asitleri elektron alan maddeler oldukları için elektrophil, Lewis bazları da elektron veren maddeler oldukları için nükleofil olarak adlandırılmışlardır.

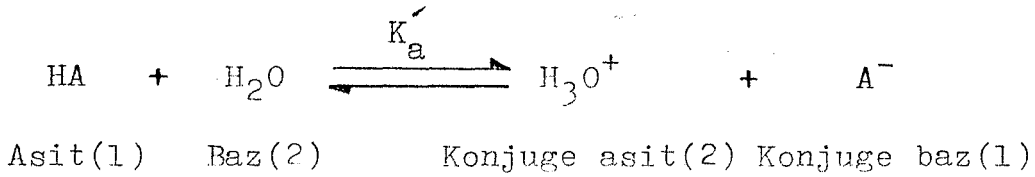
Asitlik dengesi

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



Buna karşın organik asit ve bazlar sulu ortamda bir denge içinde iyonlaşırlar. Dolayısı ile asitlik dengesi, oynak hidrojen içeren bileşiklerin çözücü içerisinde iyonları-

na ayrışma yatkınlıkları olarak ifade edilirler. Buna göre monoprotik bir asit HA olarak ifade edilirse, bu asitin su içinde iyonlarına ayrışmasına ilişkin denge sabiti K'_a asitliğin bir ölçüsü olacaktır.

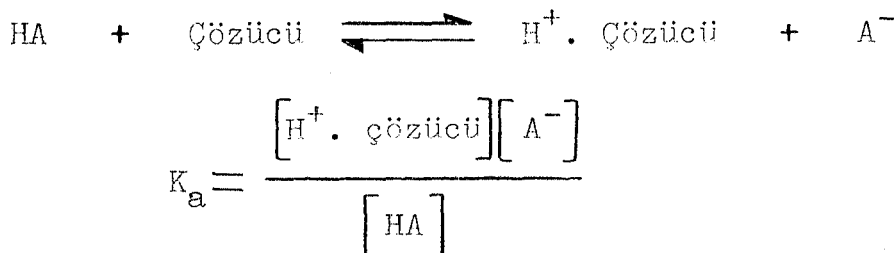


$$K'_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{H}_2\text{O}][\text{HA}]}$$

Suyun baz görevini üstlenen bileşik olmasının yanı sıra, aynı zamanda çözücü olması sözkonusudur. Bu nedenle suyun derişiminin sabit kaldığını varsaymak çok gerçekçi bir varsayım olacaktır. Buna göre bir organik bileşiğin asitlik sabiti K_a , ayrışmaya ilişkin denge sabiti ile suyun derişimini içine alan bir sabittir.

$$K_a = K'_a \cdot [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Diğer taraftan organik bir asitin sudan başka bir çözücüde çözünmesi de göz önüne alınırsa, asitlik sabiti için aşağıdaki genel ifade daha uygun olacaktır.



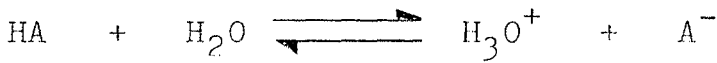
Bir asite ilişkin asitlik sabitinin (K_a) sayısal değe-

ri ne denli büyükse, asitlik o denli fazladır. Bir asitin kuvveti pK_a ile de ifade edilebilir.

$$pK_a = -\log K_a$$

Pratik olması nedeni ile bir asitin kuvveti çoğu kez pK_a ile ifade edilir. Bir asite ilişkin pK_a 'nın sayısal değeri ne kadar küçük ise asitlik o denli fazladır. Dolayısı ile bir asit için denge şu şekilde yazılır;

Asitlik için denge,

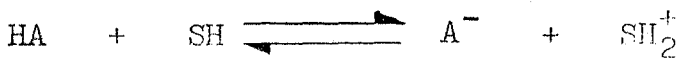


Bazın konjuge asiti için denge (B= baz)



Bu iki dengeyi ortak bir şekilde yazabiliriz;

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



elde edilir.

Bu denge için, denge sabiti şu şekilde yazılır.

$$K_a = \frac{a_{A^-} a_{SH_2^+}}{a_{HA}} \quad (3.1)$$

Burada a , aktiflik sabitidir ve eşiti $c \cdot \gamma$ dir.

c = konsantrasyon, γ = aktiflik sabiti

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

$$K_a = \frac{[A^-] \gamma_{A^-}}{[HA] \gamma_{HA}} \cdot a_{SH_2^+} \quad (3.2)$$

elde edilir.

$$\frac{\gamma_{A^-}}{\gamma_{HA}} \cdot a_{SH_2^+} = \underline{H}_x \quad \text{alınırsa (3.2) denkliği,}$$

$$K_a = \frac{[A^-]}{[HA]} \cdot \underline{H}_x \quad (3.3)$$

denkliği elde edilir. \underline{H}_x bir asitlik fonksiyonudur. (Bak bölüm 3.2)

Seyreltik çözeltilerde aktiflik sabiti bire eşit alınabilir. Eşitlik 3.2 tekrar yazılırsa,

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]} \quad (3.4)$$

şekline gelir. ($SH_2^+ = H^+$ alınmıştır)

eşitlik 3.4'ün logaritması alınarak düzenlenirse,

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

$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (3.5)$$

eşitlik 3.5 elde edilir. Buradan pK_a 'nın çözücüye bağlı olup, termodinamik bir sabit olduğu anlaşılmaktadır.

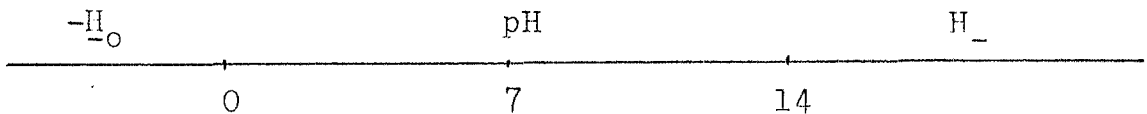
Böylece elde edilen pK_a değerleri maddelerin çeşitli pH'larda ne ölçüde iyonlaştıklarına hesaplamayı kolaylaştırır. İyonlaşma yüzdeleri ise aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$\% \text{ İyonlaşma (Asit)} = \frac{1}{1 + \text{Antilog} (pK_a - pH)} \cdot 100 \quad (3.6)$$

$$\% \text{ İyonlaşma (Baz)} = \frac{1}{1 + \text{Antilog} (pH - pK_a)} \cdot 100 \quad (3.7)$$

3.2. Asitlik Fonksiyonları

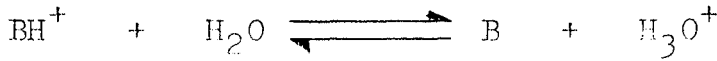
Seyreltik çözeltilerde asitlik ölçüsü olarak kullanılan pH değerleri, sıfır ile ondört arasındadır. Örneğin; 0,1 N Hidroklorik asit çözeltisinin pH değeri bir dir. Ancak daha derişik çözeltiler için pH değerlerinden söz edilemez, (örneğin; 4 N HCl çözeltisinin pH'sından bahsedilemez) aynı durum baz çözeltileri için de geçerlidir. pH dışında kalan bu bölgelerde, asitlik ve bazlık ölçüsü olarak bazı asitlik fonksiyonları geliştirilmiştir. Bunlardan en tanınmış olanları H_0 ve H_- fonksiyonlarıdır.



H_0 fonksiyonu üzerinde ilk çalışmayı Hammett ve Deyrup yapmışlardır. (Hammett and Deyrup, 1923, 1934). Nitroanilinler gibi zayıf organik baz serisinin değişik asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yöntem, kısaca şöyle özetlenebilir.

$$K_a = \frac{[A^-]}{[HA]} \cdot H_x \quad \text{eşitliği (3.3) zayıf bir baz olarak,}$$

BH^+ 'nin iyonlaşması için yazılıp düzenlenirse eşitlik 3.8 şu şekilde elde edilir.



$$K_a = \frac{[B][H_3O^+]}{[BH^+]}$$

$$K_a = \frac{[B]}{[BH^+]} \cdot [H_3O^+] \quad \text{eksi logaritması alınırsa,}$$

$$-\log K_a = -\log \frac{[B]}{[BH^+]} - \log [H_3O^+]$$

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

$$pK_a = \log \frac{[BH^+]}{[B]} - H_o \quad (3.8)$$

pK_a değeri bilinen p-nitroanilin'in artan asitliklerdeki protonlanması, yani $[BH^+]/[B]$ oranları saptanmış, oran çok yükselince aynı seriden daha az bazik bir diğer nitroanilin türevi önceki indikatörün yerini almıştır. Yeni indikatörün pK_a değeri bir önceki indikatör yardımı ile elde edilmiş olan H_o değerlerini veren çözeltilerde $[BH^+]/[B]$ oranlarının ölçülmesiyle elde edilmiştir. Kuvvetli bazik bölgedeki asitlik asitlik fonksiyonu H_- değerlerinin elde edilmesi için indikatör olarak indoller ve fluorenler kullanılmıştır. (Rochester, 1966; Stewart and O'Donnell, 1962; Cockerill and Lamper, 1971; Bowden and Cockerill, 1970).

Asitlik fonksiyonlarını saptamak için yukarıda sözedilenlerden başka değişik yapıda daha bir çok indikatör kullanılmış, her indikatör serisi için farklı asitlik fonksiyonları elde edilmiştir. Triarilkarbinoller için H_R , tersiyer aromatik aminler için H_- , amidler için H_A , indoller H_I asitlik fonksiyonları bilinmektedir. (Bowden, 1966; Schwarzenbach and Sulzberger, 1944; Done, Varuzelski and Schriesheim, 1955; Yates and Stevens, 1965; Himman and Lang, 1964).

Eşitlik 3.8'e göre $\log [BH^+]/[B]$ ile H_- arasında çizilen grafiğin eğimi bir dir. $[BH^+]=[B]$ olan noktada $pK_a = H_o$ olacağından, herhangi bir maddenin pK_a 'sı hesaplanabilir.

Bu duruma uyan maddelere Hammett bazı adı verilir. Diğer asitlik fonksiyonları ile $\left[\text{BH}^+ \right] / \left[\text{B} \right]$ grafiğinin eğimi birden küçük veya büyük olabilir. Yates, bütün diğer asitlik fonksiyonları ile H_0 arasında,

$$\text{H}_x = m \cdot \text{H}_0 \quad (3.9)$$

şeklinde bir ilişkinin bulunduğu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $\text{H}_0 = 0$ noktasından geçtiği saptanmıştır. (Yates and Clelland, 1967). Bu yüzden Hammett bazı dışında kalan bazıları, $\log \left[\text{BH}^+ \right] / \left[\text{B} \right]$ değerlerine karşı çizilen H_0 grafiğinde $\log \left[\text{BH}^+ \right] / \left[\text{B} \right] = 0$ değerleri pK_a yerine yarı protonlanma değerleri verilir. Bu, $\text{H}_0^{1/2}$ ile gösterilir. Buna göre pK_a değeri aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir.

$$\text{pK}_a = m \cdot \text{H}_0^{1/2} \quad (3.10)$$

3.3 Asitlik Sabitlerinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

3.3.1. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometrik Yöntem

Spektrofotometrik yöntemler arasında en çok kullanılan ve en duyarlı olanı ultraviyole görünür bölge spektrofotometre yöntemidir. (Albert and Serjent, 1971) Çok zaman almamasına rağmen, az madde gerektirmesi ve çok duyarlı olması nedeni ile tercih edilir. Bu yöntem ile bütün pH alanında, -8 kadar uzanan H_0 ve H_- alanlarında rahatlıkla çalışılabilir.

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 tercih sebebidir. Ayrıca az çözünen maddelere uygulanabilmesi ve çok düşük pH ve çok yüksek pH değerleri arasında çalışabilmesi büyük avantajdır. Eğer protonlanmış ve protonlanmamış halde iken madde aynı dalga boylarında aynı şiddette absorbanans verirse bu metod uygulanamaz. Hammett asitlik fonksiyonunu, H_0 'ı 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 gerçek pK_a 'nın saptanmasını sağlamasıdır (Johnson, Katritzky, Ridgewell, Shakir and White, 1965).

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, 1N'lik kuvvetli bir asit çözeltisinin pH değeri 0'dır. Acaba aynı asidin daha derişik çözeltilerinin (2N, 5N,...) pH değerleri ne olacaktır? Yine sıfır kalacak mı? Uzun zaman yanıt bulunamayan bu soruya ilk olarak 1932 yılında Hammett ve Deyrup yanıtlamıştır (Hammett and Deyrup, 1923 ve 1934).

Çok zayıf bir organik baz (indikatör) serisinin, değişik kuvvetlerdeki asit çözeltilerindeki protonlanma derecelerinin spektroskopik olarak saptanması esasına dayanan bu yön-

tem şöyle özetlenebilir;

Zayıf bir BH^+ bazının iyonlaşması Eşitlik 3.8'deki gibi yazılır. Bu eşitlikteki H_0 , bir asitlik fonksiyonudur.

İndikatör olarak primer aminleri kullanan, Hammett ve Deyrup ilk olarak H_0 asit fonksiyonunu ve dolayısı ile kuvvetli asit çözeltilerinin asidik ölçü birim cetvelini düzenlemişlerdir. Bu cetvele göre, örneğin; % 20 $H_2SO_4 = -1,06$, % 40 $-2,42$, % 60 $-4,37$, % 90 ve % 99 $-10,94 H_0$ değerlerine eşdeğerdir. 3.8 Eşitliğinden anlaşılacağı gibi, $\log I = BH^+ / B$ ile H_0 arasında çizilecek bir grafik, eğimi $m=1$ olan bir doğru verir ve $\log I=0$ olduğu noktada $pK_a = H_0$ olacağından herhangi bir organik maddenin pK_a 'sı bulunabilir.

Daha sonra yapılan araştırmalar, H_0 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 için H_R , tersiyer aromatik aminler için H_0 , amidler için H_A , indoller için H_I asit fonksiyonları tayin edilmiştir (Bowden, 1966; Schwarzenbach and Sulzberger, 1944; Done, Varuzelski and Schriesheim, 1955; Yates and Stevens, 1965; Himman and Lang, 1964).

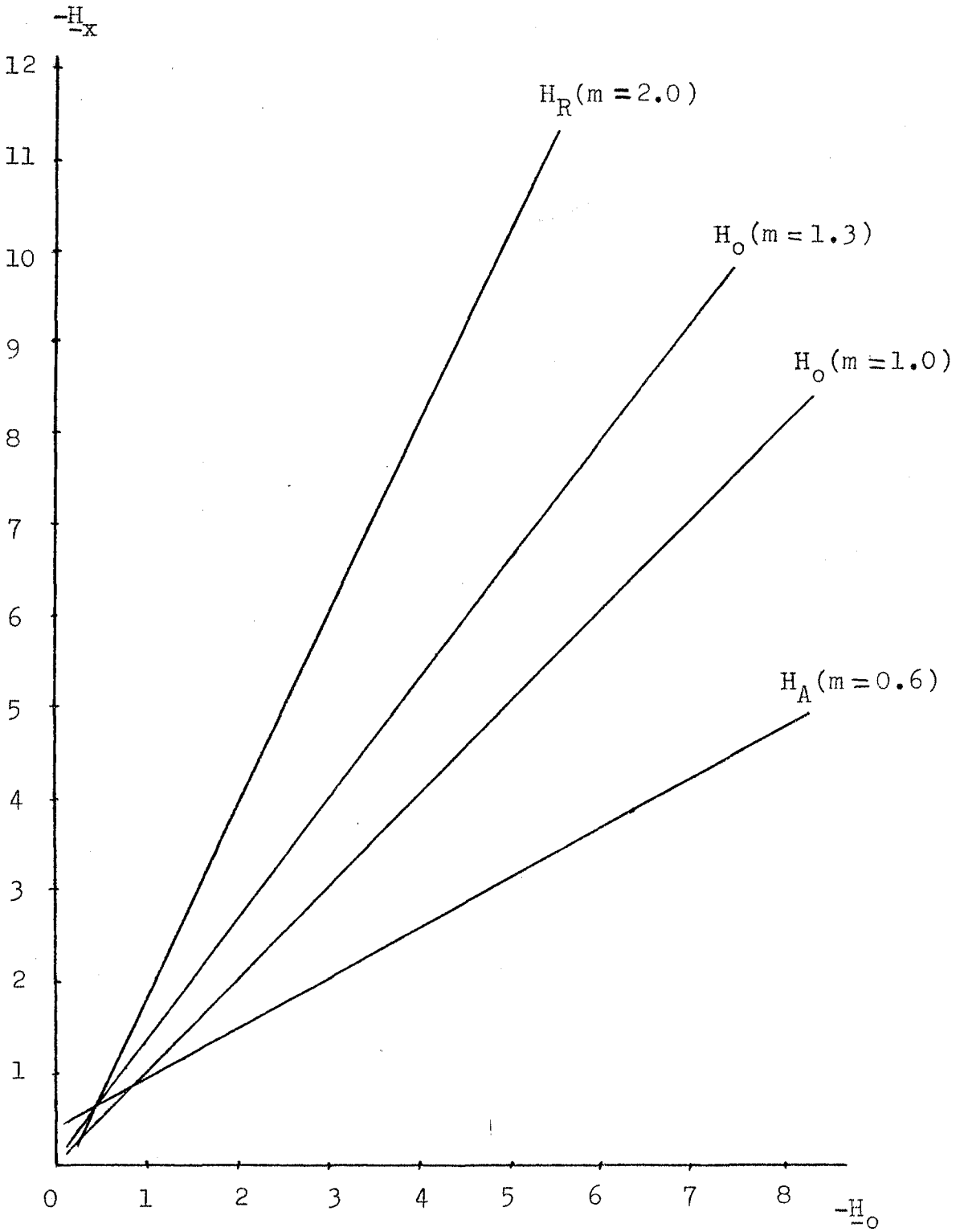
Yates (Yates, 1967) bütün diğer asitlik fonksiyonları ile H_0 arasında, Eşitlik 3.8'deki gibi bir ilgi olduğunu ve bütün asitlik fonksiyonlarının $H_0=0$ noktasından geçtiğini ortaya atmıştır (Şekil 3.1) Bundan dolayı baz Hammett bazı

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

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

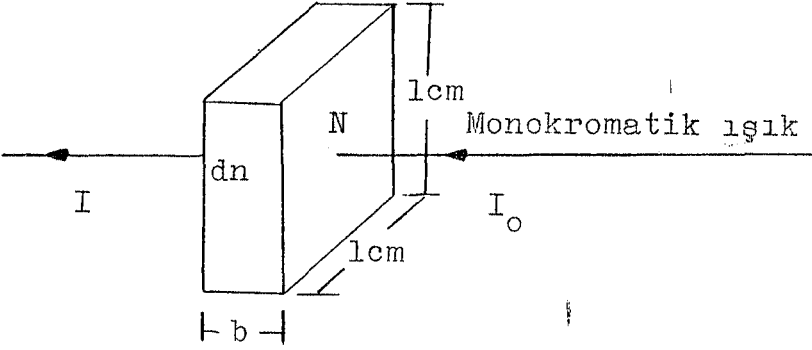
Buradan da $pK_a = m H_0^{1/2}$ elde edilir. m Değerlerinin her asitlik fonksiyonu için değişik olmasının nedeni çeşitli indikatör serilerindeki aktiflik katsayılarının değişik olması ve katyonlarının farklı ölçümlerde solvasyona uğramasıdır. Örneğin, triarilmetanol protonlandığı zaman meydana gelen pozitif yük aril halkalar üzerinde delokalize olmuştur, halbuki anilinyum katyonunda böyle bir olanak yoktur. 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 $H_0^{1/2}$ 'nin tayin edilmesi kadar m'de tayin edilmesi önemlidir.

Araştırmalar bu kadarla kalmamış, asitlik fonksiyonlarının sıcaklık ile nasıl değiştiğide incelenmiştir. Shapiro H_0 fonksiyonunun sıcaklığa bağlılığını incelemiş ve sülfürik asidin proton verme yeteneğinin sıcaklık ile düştüğünü saptamıştır(Shapiro, Johnson and Katritzky, 1969). Ticle'de yaptığı deneyler ile Shapironun sonuçlarının doğruluğunu kanıtlamıştır(Ticle, Briggs and Wilson, 1970). H_R fonksiyonunun 25°C'deki % H_2SO_4 ile değimi yakın geçmişte incelenmiş ve sıcaklık ile değişmesinin aynen H_0 fonksiyonundaki gibi olduğunu görmüştür(Cook, Dassanayeke, Johnson, Katritzky and Toone).



H_x Fonksiyonunun H_o 'a doğrusal bağıllığı (Yates, 1967).

Lambert kanunu



Şekil 3.1 Işığın maddeden geçişi

I_0 : maddeye giren ışığın şiddeti

I : maddeden çıkan ışığın şiddeti

b : cm cinsinden maddenin kalınlığı

dn : ışığın geçtiği yol üzerindeki absorbe eden molekül sayısı

N : ışığın şiddeti I_0 'dan I 'ya düşünceye kadar l cm kesitli demetinin geçtiği yoldaki molekül sayısı

c : gr/lt cinsinden konsantrasyon

Bir ışık b cm kalınlığında bir maddeden geçtiği zaman ışık şiddetindeki azalma $-dI/db$ olur. Buna göre k absorpsiyon katsayısı olmak üzere;

$$- dI / db = k I$$

yazılır. $b=0$ noktasındaki ışık şiddeti I_0 ve b noktasındaki ışık şiddeti I ise, denklemin integrasyonundan,

$$\int_{I_0}^I \frac{dI}{I} = -k \int_0^b db$$

$$\ln \frac{I}{I_0} = -k b$$

ve

denkliği elde edilir.

$$K = \frac{k}{2.303}$$

alınırsa

$$\log \frac{I}{I_0} = -K b$$

şeklinde Lambert denkliği elde edilir.

Beer kanunu

Monokromatik ışığın geçtiği yol üzerindeki absorbe eden molekül sayısı dn ise ışık şiddetindeki azalma $-dI/dn$ olur. $l \text{ cm}^2$ kesitindeki ışık demetinin geçtiği yol üzerindeki molekül sayısı N olmak üzere;

$$\frac{dI}{dn} = -k' I$$

olur. Bu diferansiyel denklemin integrasyonundan,

$$\int_{I_0}^I \frac{dI}{I} = -k' \int_0^N dn$$

$$\ln \frac{I}{I_0} = -k' N$$

bulunur. $S \text{ cm}^2$ kesitli bir ışık demeti için,

$$\ln \frac{I}{I_0} = -k' N S \quad \text{olur.}$$

$$N.S = b.c \quad \text{alınarak,}$$

$$\ln \frac{I}{I_0} = -k' b c \quad \text{elde edilir.}$$

b : ışığın geçtiği kesit

c : konsantrasyon

Beer kanununa göre aynı madde için tabaka kalınlığı b sabit tutulduğunda, absorpsiyon konsantrasyonunun (g/lt) logaritması ile doğru orantılıdır(Özcan ve Dölen, 1976).

$$\epsilon = \frac{k'}{2.303} \quad \text{alınırsa,}$$

$$\log \frac{I}{I_0} = -\epsilon b c \quad \text{ve} \quad \log \frac{I_0}{I} = \epsilon b c \quad \text{elde edilir.}$$

$$\epsilon = \frac{A}{b \cdot c} : \text{sönüm katsayısı (ekstinksiyon katsayısı)}$$

ϵ maddenin bir özelliğidir, A ise çözeltinin bir özelliği olup tabaka kalınlığı ve konsantrasyonla değişir.

$$A = \log \frac{I_0}{I} : \text{absorbans}$$

$$T = \frac{I}{I_0} = 10^{-bc} : \text{geçirgenlik, transmisyon}$$

$$\xi = \frac{A}{b \cdot M} : \text{molar ekstinksiyon(sönüm) katsayısı (M = molar)}$$

$$\% T = 100 \cdot \frac{I}{I_0} : \text{yüzde geçirgenlik, transmisyon}$$

(Özcan ve Dölen, 1976).

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

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

Lambert - Beer kurallarının her iki türe de uyduğu varsayılarak,

$$A = A_i + A_m \quad (3.11)$$

A : Maddenin seçilen dalga boyundaki soğurması.

A_i : İyonize türün soğurması.

A_m : Moleküler türün soğurması.

Lambert - Beer eşitliğinde A 'nın değeri eşitlik 3.12'de verilmiştir.

$$A = \xi \cdot b \cdot c \quad (3.12)$$

ξ : Molar soğurma katsayısı.

b : Ölçümün yapıldığı çözeltinin kalınlığı.

c : Çözeltinin derişimi (Molarite)

İyonlaşan kısım F_i olursa, İyonlaşan türün derişimi $c \cdot F_i$ dir. Böylece iyonlaşan kısmın soğurması 3.13 ile verilebilir.

$$A_i = \xi_i \cdot F_i \cdot b \cdot c \quad (3.13)$$

Aynı eşitlik, moleküler tür için de yazılıp,

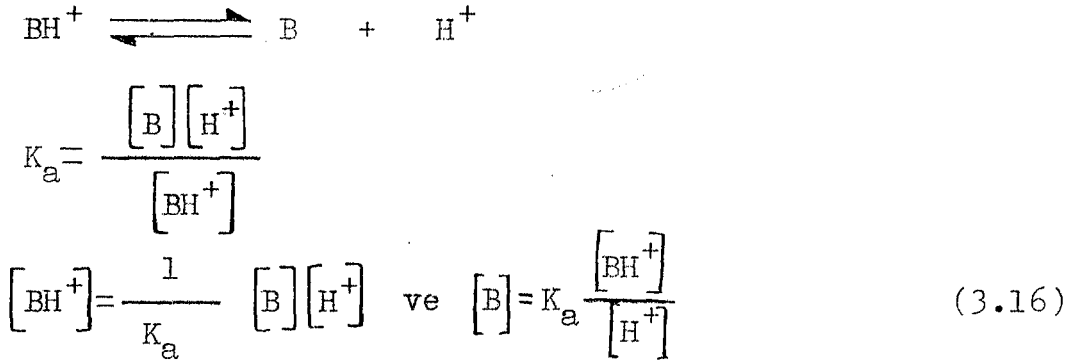
$$A_m = \xi_m \cdot F_m \cdot b \cdot c \quad (3.14)$$

eşitlik 3.11'de yerine konursa, eşitlik 3.15 elde edilir.

$$\xi \cdot b \cdot c = \xi_i \cdot F_i \cdot b \cdot c + \xi_m \cdot F_m \cdot b \cdot c$$

$$\xi = \xi_i \cdot F_i + \xi_m \cdot F_m \quad (3.15)$$

Asitlik sabiti saptanacak olan madde için denge sabiti yazılıp düzenlenerek,



elde edilir.

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

eşitliklerinde önce $[\text{BH}^+]$ yerine koyularak eşitlik 3.15 yazılıp düzenlenirse eşitlik 3.17 elde edilir.

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

$$\xi = \xi_i \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_a} + \xi_m \frac{K_a}{K_a + [\text{H}^+]}$$

$$\text{H}^+ (\xi - \xi_i) = K_a (\xi_m - \xi) \quad (3.17)$$

Elde edilen son eşitliğin logaritması alınarak düzenlenirse,

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{\xi - \xi_m}{\xi_i - \xi} \quad (3.18)$$

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

3.3.2. Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi

Diğer yöntemlere göre çabuk ve rahat bir yöntemdir. Bu yöntemde CO_2 'ten arıtılmış KOH çözeltisi, cam elektrod ve referans elektrod olarakta kalomel elektrod kullanılır. Ancak duyarlı olarak kullanılabilceği pK_a aralığı 1,25 ile 11,0 arasındadır. Bu yöntem çok kısa zaman almasına rağmen çok madde gerektirmektedir. (Albert and Serjeant, 1971).

3.3.3. Raman ve Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Yöntemi

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

3.3.4. Çözünürlük Ölçülmesi

Diğer yöntemlerin uygulanmadığı durumlarda maddenin çözümlü pH değerlerindeki çözünürlüğünün ölçülmesiyle yaklaşık pK_a değerlerini verir. (Albert and Serjeant, 1971).

3.4. Asitlik Sabitlerinin Kullanım Alanları

Asitlik sabitlerinin uygulandığı alanlar oldukça geniştir. Asitlik sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi, girebileceği reaksiyonlar arasında yakın bir ilgi vardır. Asitlik sabitleri, bir molekül-

de bulunan iyonlaşabilen grupların varlığını ve özelliklerini saptamak için kullanılmış, fakat bu uygulama modern yapı aydınlatma yöntemlerinin yaygınlaşmasından sonra azalmıştır. (Cookson, 1974). Asitlik sabitleri, asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün steriokimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerde kullanılmaktadır. (Brown, Daniel and Hafliger, 1955; Chilton and Stenlake, 1962). Organik reaksiyonlarda elektrofilik veya nükleofilik atağın yönü ve kuvveti, ara ürünlerin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında yararlı bilgiler verirler. (Johnson, 1973). Biyokimyada, enzimlerin aktif merkezlerinin saptanmasında kullanılan maddelerin proton alma ve verme sabitlerinden yararlanılmaktadır. (Frey, Kokesh and Westheimer, 1971)

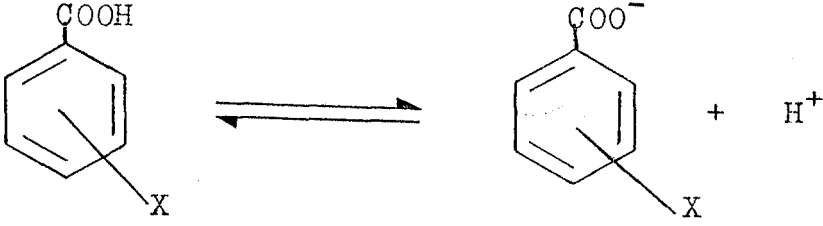
Sentez çalışmalarında, elde edilecek maddenin iyonlaşma sabiti biliniyorsa, yüksek verim elde edilmesi sağlanabilir. Sentez işlemleri sonunda maddeler çoğunlukla çözünmüş tuz halinde bulunurlar. Maddeyi baz şeklinde çöktürme işlemi sırasında ortamın pH değeri maddenin pK_a değerlerinin iki birim üzerinde ayarlanması ile en yüksek verim elde edilir.

İlaç olarak kullanılan maddelerin çoğu zayıf asit veya baz özelliği göstermesi nedeni ile, ilaç molekülünün zarlardan geçişi, dağılımı, taşınımı ve reseptörlere bağlanması olaylarında iyonlaşma sabitlerinin büyük etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, asitlik sabitleri ve ortamın pH'sı ile ilgilidir. Aynı durum vücut sıvıları için de geçerlidir. Bu ilişki, Handerson-Has-

selbach denklemi ile gösterilir. (Öğretir ve Demirayak, 1985; Öğretir, 1979; Güven, 1987).

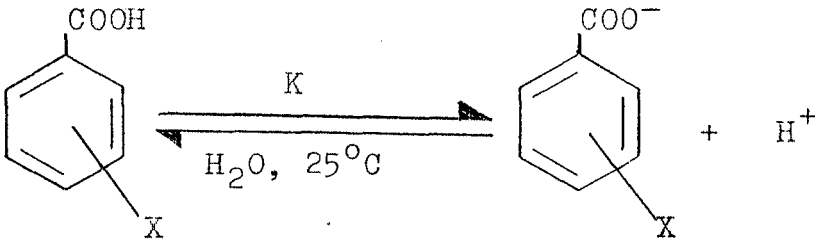
3.5. Hammett Eşitliği ve Kullanımı

Asitlik sabitlerinin en önemli kullanım alanlarından birisidir. Hammett eşitliğinin ilk ortaya atılmasından bu yana organik yapıları ve aktiflikleri arasında ilişkiler en çok tartışılan ve uygulanan konular olmuş ve defalarca tekrarlanmıştır. Çok iyi bilindiği gibi bir aside elektron çekici bir sübstitüent yerleştirildiğinde asitliğin arttığı diğer bir deyimle kuvvetlendiği, elektron itici bir sübstitüent yerleştirildiğinde ise asitliğin zayıfladığı gözlenmiştir. Eğer sübstitüent etkisini pertürbasyon olarak düşünürsek ve bu pertürbasyonun ölçüsü büyük değil ise başlangıç maddelerinden, aktiflendirilmiş kompleks haline geçerken reaksiyonun olduğu taraftaki elektron yoğunluğu ile bu olay için yaratılan pertürbasyon enerjisindeki değişim arasında doğrusal bir ilişki vardır. Pertürbasyon büyürse doğrusallıktan sapma olur. Bu enerji ilişkilerini inceleyebilmek, sübstitüent yerleştirilince büyük değişiklikler yaratmayacak ve birbirine benzeyen moleküller olur. Bu tip öneri ilk kez "Hammett" tarafından ortaya atılmıştır. Hammett, başlangıç maddesi olarak benzoik asit alıp iyonlaşmasını düşünmüş ve K_a 'sı ile sübstitüentler arasında ilişkileri gözlemeye başlamış. Sübstitüentler -H dahil bir çok sübstitüentlerdir ve o-, m-, p- gibi yerlerde olabilir.



(X = Halojen, -R, -Ph, -NO₂, -NH₂....)

Hammett eşitliğinin amacı, bir molekülde bulunan sübs-titüentlerin reaksiyon hızı veya denge sabiti üzerine olan etkileri kantitatif bir temele oturtmaktır. Hammett, benzoik asidin asitliği üzerine, benzen çekirdeği üzerinde bulunan m- ve p- sübs-titüentlerin etkilerini pK_a cinsinden incelemiş pK_a değerleri arasındaki farklarla elektronik etkilerin kantitatif ölçüsünü vermiştir.



$$\Delta_X = \log K - \log K_0 = pK_{a_0} - pK_a$$

Δ : Sübs-titüent sabiti.

K : Sübs-titüent taşıyan benzoik asidin denge sabiti.

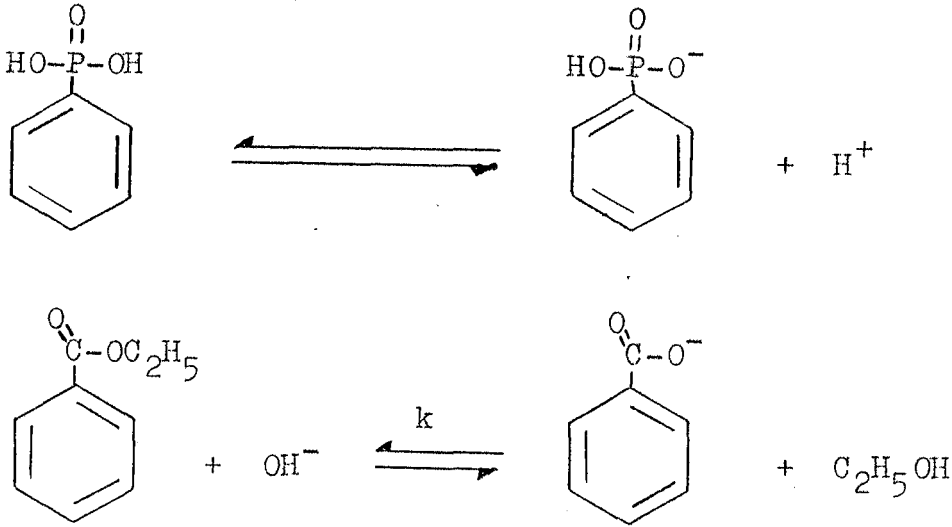
K_0 : Benzoik asidin denge sabiti.

Bu aşamadan sonra, Δ değerlerinin diğer reaksiyon ve denge durumları için de korelasyon verip vermediği araştırılmış ve çoğunlukla başarıya ulaşılmıştır.

Çizelge 3.2 Bazı Sübstitüent Sabitleri

Sübstitüent(-X)	Δ_m	Δ_p
-NH ₂	-0,16	-0,66
-NHCH ₃	-0,30	-0,84
-NHC OCH ₃	0,21	0,00
-NH ₃ ⁺	0,86	0,60
-OH	0,12	-0,37
-OCH ₃	0,12	-0,27
-CH ₃	-0,07	-0,17
-CH ₂ CH ₃	-0,07	-0,15
-CH(CH ₃) ₂	-0,07	-0,15
-C ₆ H ₅	0,06	-0,01
-F	0,34	0,06
-Cl	0,37	0,23
-Br	0,39	0,23
-OCH ₂ CH ₃	0,10	-0,24
-CH ₂ OH	0,00	0,00
-CF ₃	0,43	0,54
-H	0,00	0,00
-COOH	0,37	0,45
-NO ₂	0,71	0,78
-SO ₂ CH ₃	0,60	0,72

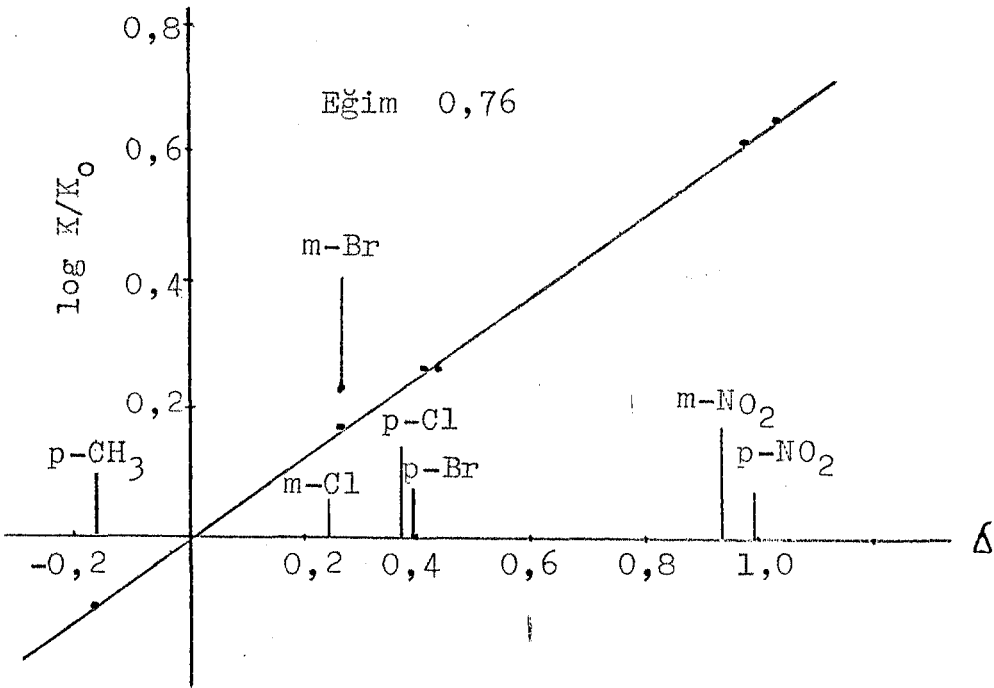
Aşağıdaki örnekte bu açıkça görülmektedir. İlk örnek fenilfosfonik asidin iyonlaşması ve ikinci örnek de etilbenzoatın alkali ortamdaki hidrolizi (Johson, 1973) olsun.



Deney verileri Çizelge 3.3 ve 3.4'de, asidin disosiyasyonu için $\log K/K_0$ 'a karşı Δ grafiği, Şekil 3.2 'de, hidroliz için $\log k/k_0$ 'a karşı Δ grafiği de Şekil 3.3 'de verilmiştir.

Çizelge 3.3 Fenilfosfonik asidin iyonlaşması olayında seçilen veriler (H_2O , 25°C).

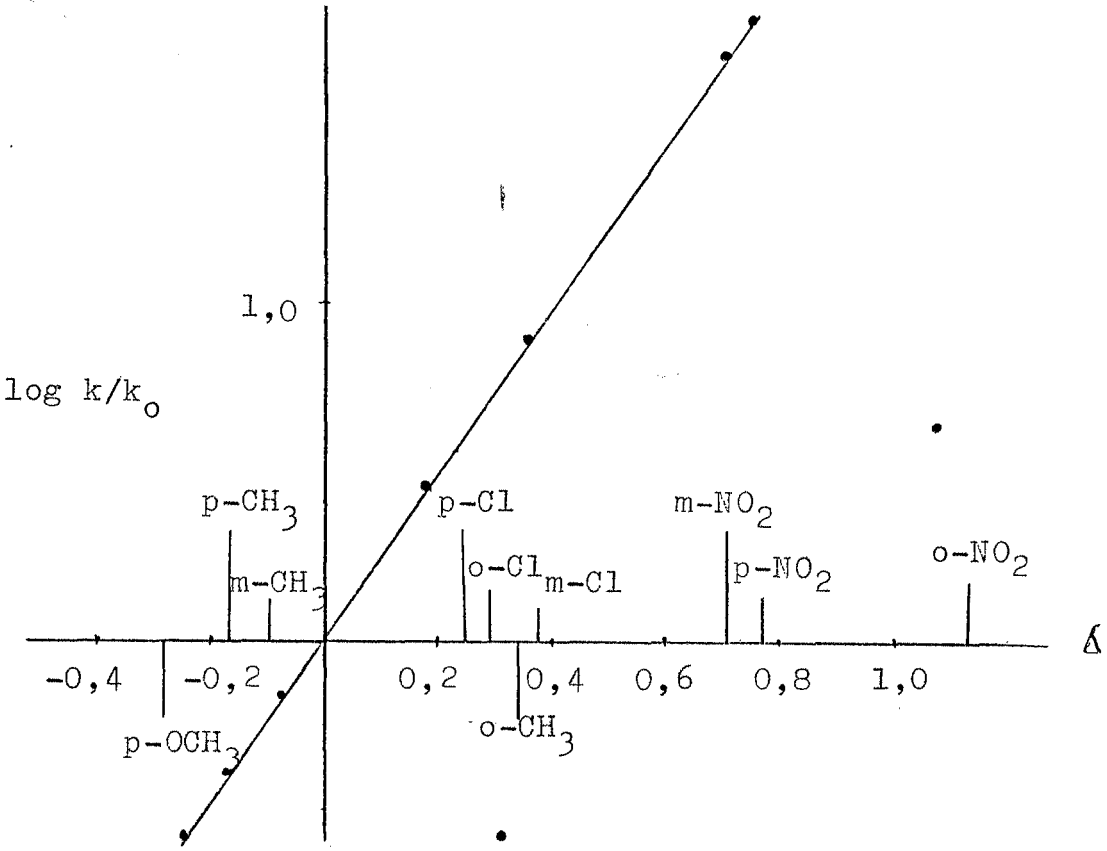
Süstitüent	pK_a	Süstitüent	pK_a
H	1,83	p-Br	1,60
m- NO_2	1,30	m-Cl	1,55
p- NO_2	1,24	p-Cl	1,66
m-Br	1,54	p- CH_3	1,98



Şekil 3.2 Fenilfosfonik asidin ayrışması.

Çizelge 3.4 Etilbenzoat için alkali hidrolizi verileri (% 85 sulu CH₃CH₂OH, 25°C)

Süstitüent	10^5 k/lmol ⁻¹ sn ⁻¹	Süstitüent	10^5 k/lmol ⁻¹ sn ⁻¹
o-OCH ₃	7,8	p-Cl	267
p-OCH ₃	13,0	o-NO ₂	541
m-CH ₃	43,0	m-NO ₂	4290
p-CH ₃	28,0	p-NO ₂	7200
H	62,1	o-Cl	139
m-Cl	477		



Şekil 3.3 Etilbenzoat'ın hidrolizi

Her iki grafik m- ve p- sübstitüentler için doğrusal sonuçlar vermiştir. Fakat Şekil 3.3'de görüldüğü gibi o- - sübstitüentler doğrudan çok uzak yerlere düşmektedir. Bu gösterir ki sübstitüent ile reaksiyon merkezi arasında sterik etkileşme vardır ve elektronik etkileri örtmektedir. Bu büyüklük derecesi bir reaksiyondan diğerine değişmektedir.

Bu şekillerin doğrusal olması benzoik ve fenilfosfonik asidin iyonlaşması ve etilbenzoatın alkali ortamdaki hidrolizi olaylarında m- ve p- sübstitüentlerin aynı etkiyi yaptığını göstermiştir. Elde edilen doğruların eğemleri, fosfonik asidin iyonlaşması için 0,76 ve etilbenzoatın alkali ile hidrolizi için 2,54 olup ρ ile gösterilir ve "reaksiyon sabiti" olarak tanımlanır. Bu sabit, reaksiyonun veya dengenin sübstitüent etkilerine duyarlılığını belirtir. Tarif alarak

benzoik asidin 25°C de ve sudaki iyonlaşması için reaksiyon sabiti ρ bire eşit alınmıştır.

Hammett eşitliği, uygulama sonuçlarından birisi olan reaksiyon sabiti ρ ile bir reaksiyon için yazılacak olursa,

$$\log \frac{k}{k_0} = \Delta \cdot \rho$$

k : Sübstitüe molekülün verdiği reaksiyonun hız sabiti.

k_0 : Sübstitüe olmayan molekülün verdiği reaksiyonun hız sabiti.

bir denge için yazılacak olursa,

$$\log \frac{K}{K_0} = \Delta \cdot \rho$$

eşitliği elde edilir.

K : Sübstitüe molekülün verdiği reaksiyonun denge sabiti.

K_0 : Sübstitüe olmayan molekülün verdiği reaksiyonun denge sabiti.

Hammett eşitliği olarak bilinen bu eşitlikler reaksiyon dengesi ile enerji değişikliğini birleştirdiğinde "Doğrusal serbest enerji değişimi ilişkileri" ni belirler.

Reaksiyon sabiti ρ 'nun büyüklüğü ve işareti meydana gelen olayı yorumlamaya yardım eder. Bir denge için ρ değeri büyük ise halkaya direkt olarak bağlı olan atomun üzerindeki yükün büyük ölçüde bir değişmeye uğradığını gösterir. Halka ile reaksiyon merkezi arasına metilen grupları eklendikçe

ρ 'nun değeri düşer Çizelge 3.5 'de, benzoik, fenilasetik asit ve fenilpropiyonik asitlerin iyonlaşmasında görüldüğü

gibi.

Çizelge 3.5 Bazı reaksiyon sabitleri

Madde	Çözücü	ρ
<u>Dengeler</u>		
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^- + \text{H}^+$	(H_2O , 25°C)	1,00
	(% 50 sulu etanol, 25°C)	1,60
	(Etanol, 25°C)	1,96
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$	(H_2O , 25°C)	0,49
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- + \text{H}^+$	(H_2O , 25°C)	0,21
<u>Reaksiyonlar</u>		
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^- + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(% 85 Etanol, 25°C)	2,54
$\text{XC}_6\text{H}_4\text{-N}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_3\text{I} \rightleftharpoons \text{XC}_6\text{H}_4\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3 + \text{I}^-$	(% 90 Aseton, 35°C)	-3,30

Çözücünün değişmesi, Çizelge 3.5 'de de görüldüğü gibi ρ değerini değiştirmektedir. Dielektrik sabiti 80 olan sudan dielektrik sabiti 24 olan etanole doğru gidildikçe asit anyonlarının solvasyonu artar, iyonlaşma süstitüentten daha çok etkilenir ve ρ 'nun değeri büyür.

$\log k/k_0$ veya $\log K/K_0$ değerlerine karşı Δ grafiğinin eğimi ile bulunan ρ , negatif ise reaksiyonun pozitif yüklü ara ürün üzerinden, pozitif ise negatif yüklü ara ürün üzerinden yürüdüğünü gösterir.

Orjinal Hammett eşitliğinden bazı sapmalar olduğu gözlenmiştir. Bu sapmaların nedenleri farklı yapı ve reaksiyon-

larda sübstitüentlerle reaksiyon merkezinin doğrudan konjugasyon içinde bulunması, moleküler tür veya iyonik türlerdeki kararlılık farklılıkları veya sterik faktörlerce reaksiyon merkezinin büyük bir etki altında kalmasından kaynaklanır. Bu gibi nedenler Δ ile korelasyonun sağlanabilmesi için yeni Δ değerlerine gereksinim duyulmuş ve Δ^0 , Δ^- , Δ^+ , Δ^* gibi işaretlerle gösterilen değerler türetilmiştir. Bu yeni Δ değerlerine olan gereksinim, büyük ölçüde Δ değerlerinin indüktif ve mezomerik etkilerinin her ikisini de birlikte içermesinden kaynaklanmaktadır. Bu iki etkinin Δ 'ya olan katkılarını Swain ve Lupton, bir dizi çalışma ile belirlemişlerdir (Swain and Lupton, 1968). Bir sübstitüent sabitinin indüktif ve mezomerik etkilere parçalanmasını aşağıdaki şekilde vermişlerdir.

$$\Delta = f \mathcal{F} + r R$$

f : İndüktif etkiye duyarlılık.

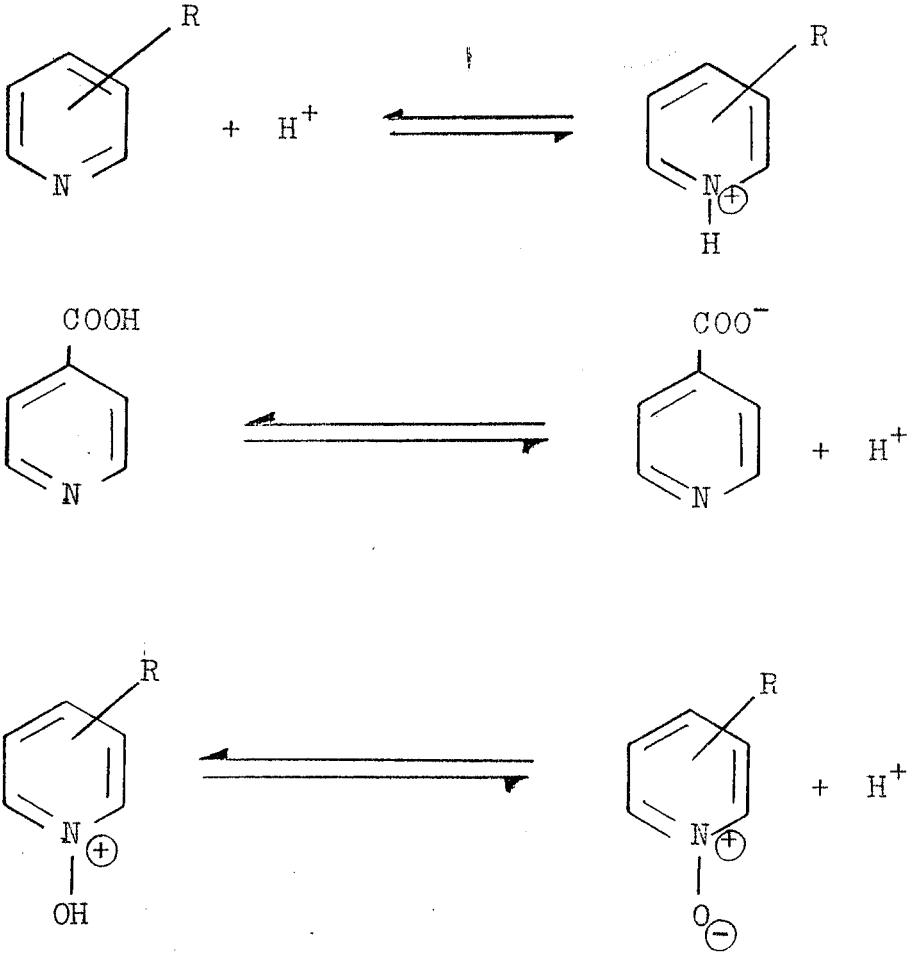
r : Mezomerik etkiye duyarlılık.

\mathcal{F} : Saf indüktif sübstitüent sabiti.

R : Saf mezomerik sübstitüent sabiti.

Heteroaromatik sistemlerde Hammett eşitliğine üç türlü yaklaşım önerilmiştir. Birinci yaklaşım, heteroatomun reaksiyon merkezi olarak alınması; ikinci yaklaşım, heteroatomun sübstitüent olarak kabul edilmesi ve üçüncü yaklaşım, reaksiyon merkezi ile sübstitüent arasında iletişim aracı olarak düşünülmüştür (Jaffe and Jones, 1964). Üç yaklaşım, piridin

üzerinde birer örnekle aşağıda gösterilmiştir.



Hammett eşitliğini kullanarak değerlendirilen pK_a değerleri reaksiyon mekanizması hakkında bilgi edinmemizi sağlar ki bu da özellikle uygulama alanında yeni yapılan bir ilacın aktif maddesinin organizmada hangi şartlarda (hangi ısı ve pH'da) ne gibi reaksiyonlar verebileceğini aydınlatılması bakımından çok önemlidir.

4. MOLEKÜLER YAPILARIN VE ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİNDE UYGULANAN HESAPLAR

Kimyasal hesaplar, araştırmalarda bilinen ve bilinmeyen moleküllerin yapıları, enerjileri ve diğer özelliklerini belirlemede önemli yer tutan yeni araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Bugün Nükleer Manyetik Rezonans (nmr) Spektroskopisi gibi sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla beraber hesaplamalar ve deneysel teknikler arasında bazı temel farklılıklar vardır: Hesaplamalar, henüz yapılmamış bir madde için veya gerçek şartlarda olmayacak bir madde için bilinen maddelerde olduğu gibi hesaplanabilir. Bugüne kadar yapılan hesapların çoğu bilinen kararlı bileşikler için ek bilgi sağlamak amacıyla yapılmıştır. Bu bakımdan tek bir hesaplama ile elde edilen bilgi ile kimyacınn deneysel tekniklerden beklediği arasında dikkate değer bir kıyaslama yapılabilir. Başka diğer metodlardan hangisi, moleküler oluşum ısısını, dipol momentini, iyonlaşma potansiyelini, yük yoğunluklarını, bağ derecelerini, spin yoğunluklarını ve bunun gibi bilgileri bir deneyde verebilir? sorusu sorulabilir. Burada hesaplamaların sonuçları güvenilir olmayabilir buna karşın yaygın kullanılan metodların zayıf ve kuvvetli yönleri çok iyi bilinmektedir ve gerçek hassas hesapları yapılabilir denebilir. Çok nadir durumların dışında bugün hesaplamaların sonuçları deneysel sonuçlardan daha güvenilirdir. Bir polisiklik alkanın oluşum ısısını ölçümü uzun ve güçtür, deneysel hassasiyet ve örnek saflığı gerektirir. Çok dikkatli deneysel çalışma ile elde edilen değer in doğruluğu hakkında bile bir garanti yok-

tur. Deneysel hassasiyeti belirlemek için farklı örneklerin ölçümlerinden alınan sonuçlar gibi birçok faktörler sonucu değiştirmeye yetecek hatalar getirebilir. Büyük alkanlar için, en modern moleküler mekanik metodlar oluşum ısısını doğru değerinden en fazla 2 kcal mol^{-1} veya daha az bulunmaktadır. Ve hesaplama doğru moleküler yapıyı bir yan ürün olarak vermektedir. Böyle bir hesabın toplam bedeli bir kaç dakika kompüter zamanı ve data hazırlamak için yarım saattir. Ancak bu istisnai bir örnektir. Genelde bu hassasiyet seviyesine birkaç hesap ile ulaşılır. Bununla beraber birçok durumlarda, kullanılan hesaplama metodları ile, iki yapı veya olası reaksiyon ara ürünleri arasında karar vermek gerektiğinde elde edilen sonuçlar kesin sonuca çok yakındır.

Moleküler mekanik metodlarından genellikle daha az doğru olan moleküler orbital (MO) hesaplamaları bile küçük moleküller için deneysel hassasiyet ile rekabet etmekte veya daha iyi olmak durumundadır. Ancak bu tür performans için kompüter zamanında çok büyük yatırım yapmak gerektirmektedir. Böyle hesaplamaları içeren metodlar normal bir yerde 10 yıllı alır, burada paket programlar kullanılarak daha pratik hesaplar yapılmaktadır. Bunlar bugünün standartlarındaki kimyasal amaçlı programlar olup henüz tam mükemmel değildirler, fakat kimyasal araştırmalarda ek olarak elde edilebilen bir dizi sonuçlar bunların güvenilir olmasını sağlamıştır. Daha önemlisi, araştırma konularında sadece yapılabilir, çalışılabilir bileşikler için olan pratik sınırı ortadan kaldırmıştır. Bu bakış kendi başına deneysel araştırma için yeni te-

şebüsler sağlayabilecek ve belkide hesapsız keşfedilmeden kalan yeni alanların açılmasına neden olacağı iddia edilmektedir (Clark, 1985).

4.1 Organik Moleküllere Uygulanan Hesaplama Yöntemleri

Atom ve molekül özelliklerinin, hesaplanmasında iki temel yaklaşım vardır: ab initio yöntemi ve EHM, MNDO, CNDO gibi yarı ampirik yöntemler (Mingos, 1977). Tamamen kuramsal olan ab initio yöntemi, incelenen sistemdeki tüm etkileşimleri gözönüne aldığı için elde edilen sonuçlar çok iyidir. Yarı ampirik yöntemler daha büyük moleküllere uygulanabilmeleri nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Diğer yöntemleri ise şu şekilde sıralıyabiliriz (Kanışkan, 1989).

- 1) RHF (Roothaan - Hartree - Fock) Yöntemi.
- 2) HMO (Hückel Molekular Orbital) Yöntemi.

5. DENEYSEL ÇALIŞMA

5.1 Maddeler

pK_a hesaplanmasında kullanılan maddeler, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden, Seçkin Özden ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Yalçın, Özden, Özden, 1984).

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler, teknik etanol ve diğer maddeler Merch marka olup tekrar saflaştırılmamışlardır.

5.2 Cihazlar

% H_2SO_4 çözeltilerinin yoğunlukları, Westphal terazisi ile saptanmıştır. pH ölçümleri, dijital CRISON mikro pH 2001 aleti ile yapılmıştır. Tartımlar, dijital göstergeli S 2000 tipi analitik terazisi ile yapılmıştır.

Ultraviyole-görünür bölge spektrofotometrik ölçümleri, Hitachi 150-20 spektrofotometresi ile alınmıştır.

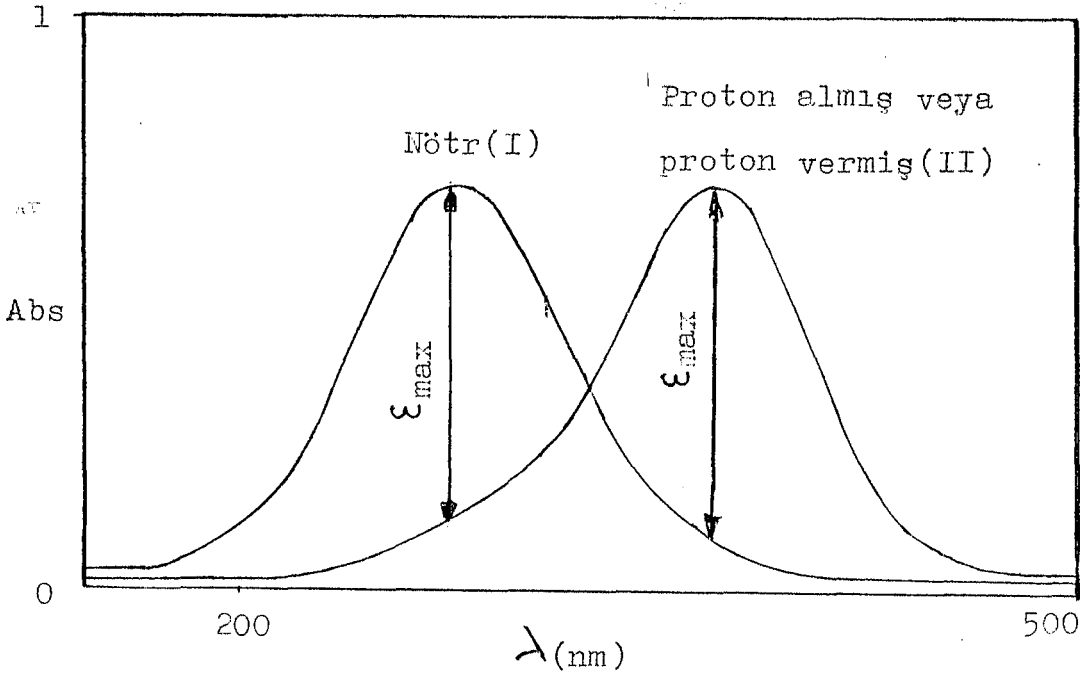
Hesaplamalar, Sarp pc-1430 cep bilgisayarını, Casio $f_x-3800p$ hesap makinası ve Basic Bilgisayar programını kullanarak yapılmıştır.

5.3 pH Bölgesindeki Çalışma

Sıfır ile ondört arasında pH'sı bilinen tampon çözeltileri hazırlanır. Deneysel çalışması yapılacak maddenin yaklaşık $10^{-4}M$ 'lık stok çözeltisi, suda, pH'sı belli çözeltide veya uygun bir çözücüde hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 1ml alınır, 10ml'lik balonjojeye aktarılarak pH'sı belli çözelti ile 10ml'lik çözeltisi hazırlanır. Son çözeltinin molar

konsantrasyonu ($M_1 \cdot V_1 = M_2 \cdot V_2$) denkleminde hesaplanır ve pH metre ile son pH'sı ölçülür. Hazırlanan bu çözeltilerin soğurmaları lcm'lik hücre tutucularla ölçülür. Çift ışınlı olan spektrofotometrelerde, çözücünden gelebilecek herhangi bir soğurmayı gidermek amacı ile referans olarak aynı çözücü kullanılır.

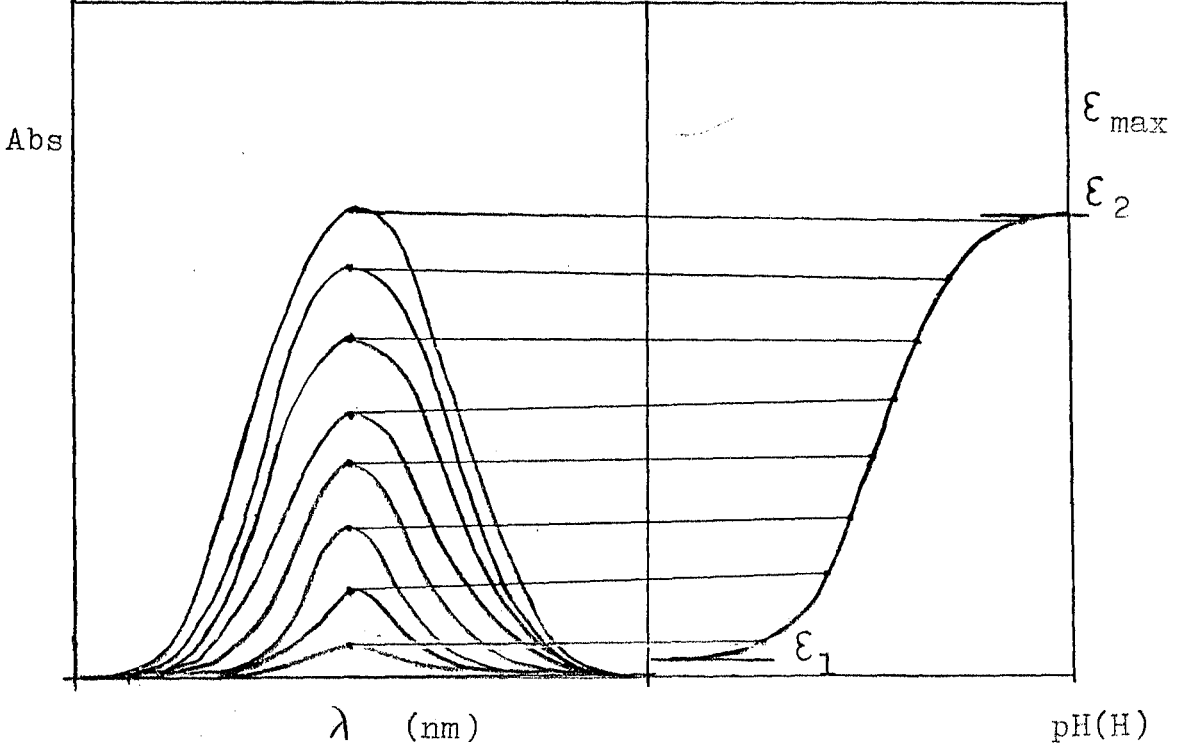
Dalga boyları, maddenin protonlanmış durumundaki molar sönüm katsayısı ile nötral durumdaki molar sönüm katsayısı arasında çok fark olacak şekilde seçilir.



Şekil 5.4 Örnek spektrum

Spektrumdan maksimum dalga boyu seçilir. Seçilen dalga boyunda, hazırlanan çözeltilerin absorbansları okunur ve 5.1 eşitliğinden molar soğurma (ϵ_{max}) katsayıları hesaplanır. pH'a karşı ϵ_{max} grafiği çizilir. Grafik spektrumun yapısını yansıtacak şekilde bir " S " eğrisi verir.

$$A = \epsilon_{\max} \cdot b \cdot c \quad (5.1)$$



Şekil 5.5 Örnek " S " grafiği

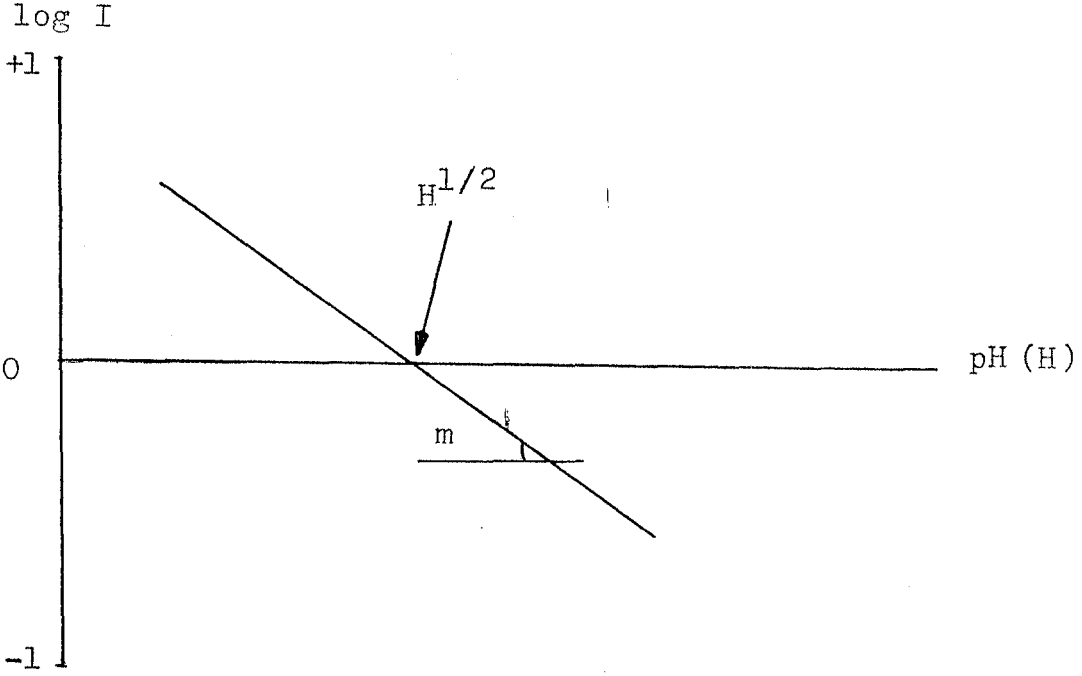
" S " eğrisinin uç kısımlarına çizilen bir doğrudan moleküler halin soğurması ile ($\epsilon_1 = \epsilon_m$ veya $\epsilon_2 = \epsilon_m$) iyonlaşan halin soğurması ($\epsilon_1 = \epsilon_i$ veya $\epsilon_2 = \epsilon_i$) grafikten okunur. Bulunan bu değerler 5.2 eşitliğinde yerine yazılarak I değerleri hesaplanır.

$$I = \frac{\epsilon_{\text{göz}} - \epsilon_m}{\epsilon_i - \epsilon_{\text{göz}}} \quad (I : \text{İyonlaşma oranı}) \quad (5.2)$$

log I'ya karşı pH(H) grafiği çizilir, doğrunun kesim noktası

$H^{1/2}$ olarak kaydedilir. Eşitlik 5.3'ten pK_a değeri hesaplanır.

$$pK_a = m \cdot H^{1/2} \quad (5.3)$$



Şekil 5.6 Örnek $\log I - pH(H)$ grafiği

5.4 % H_2SO_4 Bölgesindeki Çalışma

% 1 ile % 98 arasında değişik yüzdelere sahip H_2SO_4 çözeltileri hazırlanır. Çözeltilerin yoğunlukları Westphal terazisi ile hesaplandıktan sonra, % H_2SO_4 -yoğunluk grafiğinden % H_2SO_4 miktarı bulunur. Deneysel çalışması yapılacak madde- nin yaklaşık $10^{-4}M$ 'lık stok çözeltisi, suda, % H_2SO_4 çözel- tisinde veya uygun bir çözücüde hazırlanır. Hazırlanan stok çözeltiden yaklaşık 1ml alınır, 10ml'lik balon jöjeye akta-

rılarak % H_2SO_4 çözeltileriyle 10ml'lik çözelti hazırlanır. U.V. Spektrofotometresinde, absorbanansı 0 ile 1 arasında olacak şekilde spektrumu alınır. Bu spektrumdan çalışılacak dalga boyu belirlenir (Spektrum şekil.1 benzeri olmalıdır). Çalışma çözeltilisinin son konsantrasyonu ($M_1 \cdot V_1 = M_2 \cdot V_2$) denkleminde hesaplanır, gerçek % H_2SO_4 miktarı ise şu şekilde hesaplanır; 10ml balon jöjelerin boş tartımı 1, yaklaşık 1ml çalışma çözeltisi ilavesindeki tartım 2 ve % H_2SO_4 çözeltisi ilavesindeki son tartım ise 3 olarak kaydedilir. Bu verilerden gerçek % H_2SO_4 miktarı 5.4 eşitliğinden hesaplanır.

$$\% W = \frac{3 - 2}{3 - 1} \cdot \% A \quad (5.4)$$

3-2 : İlave edilen asidin ağırlığı.

3-1 : Asit ve madde karışımının ağırlığı.

% A : İlave edilen % H_2SO_4 .

% W : 10ml'lik çalışma çözeltilisinin gerçek % H_2SO_4 miktarı.

Hesaplanan gerçek % H_2SO_4 değerlerinden H_0 protonlanma değerleri % $H_2SO_4 - H_0$ grafiğinden bulunur. Seçilen dalga boyunda boyunda (fotometre modunda) absorbanlar okunarak kaydedilir ve 5.1 eşitliğinden molar sönüm katsayıları hesaplanır. Bu değerlerden $\epsilon_{max} - H_0$ grafiği çizilir, çizilen grafik bir " S " eğrisi verir (Şekil 5.3 benzeri). Bu grafikten moleküler halin soğurması (ϵ_m) ile iyonik halin soğurması (ϵ_{IT}) belirlenir. $\log I - H_0$

grafiği çizilir, grafik şekil 5.4 benzeri bir doğru verir. Doğrunun kesim noktası ($\underline{H}_O^{1/2}$) yarı protonlanma değerini verir, bu değer ile eğim eşitlik 5.5 'da yerine yazılarak pK_a hesaplanır.

$$pK_a = m \cdot \underline{H}_O^{1/2} \quad (5.5)$$

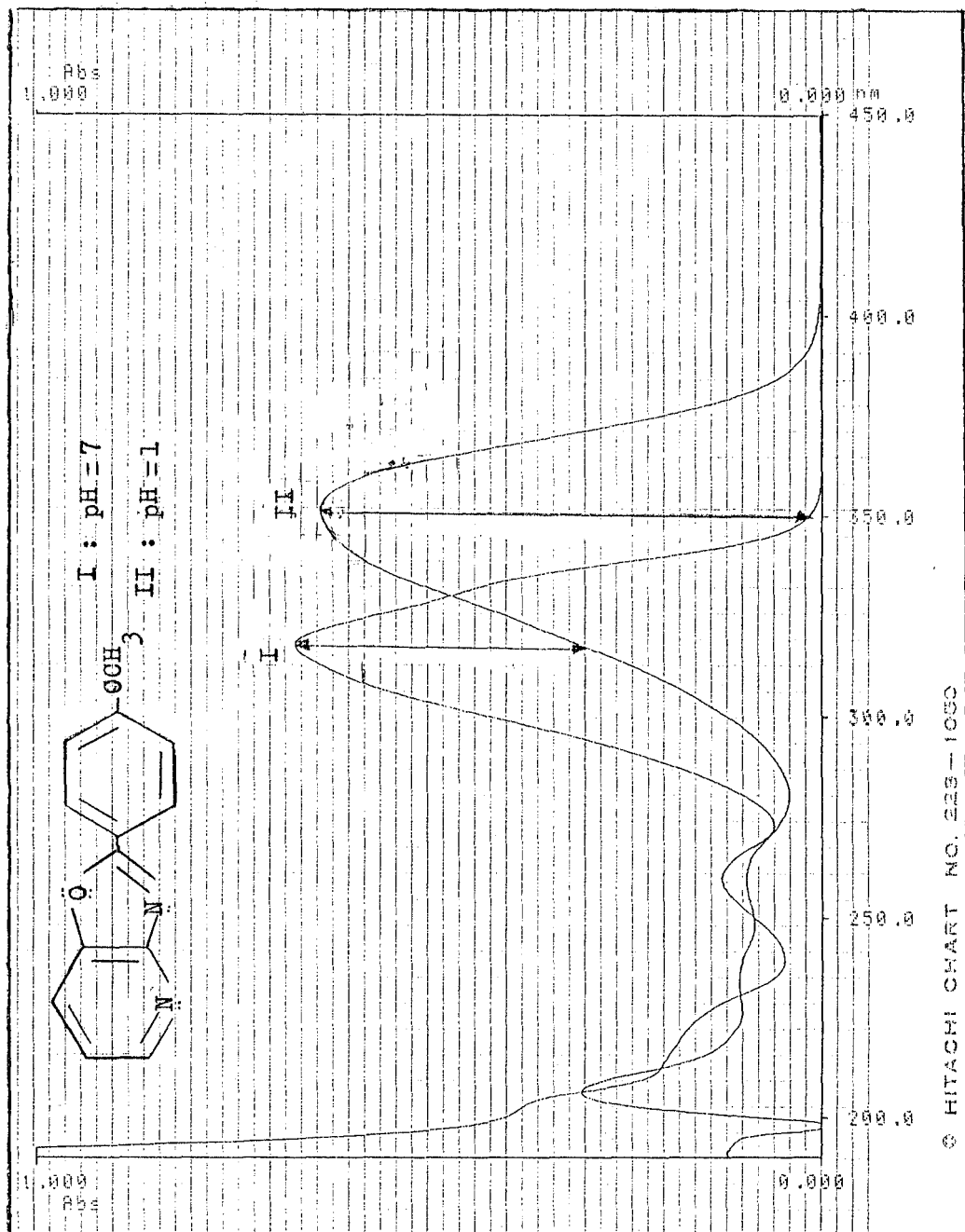
m : Eğim.

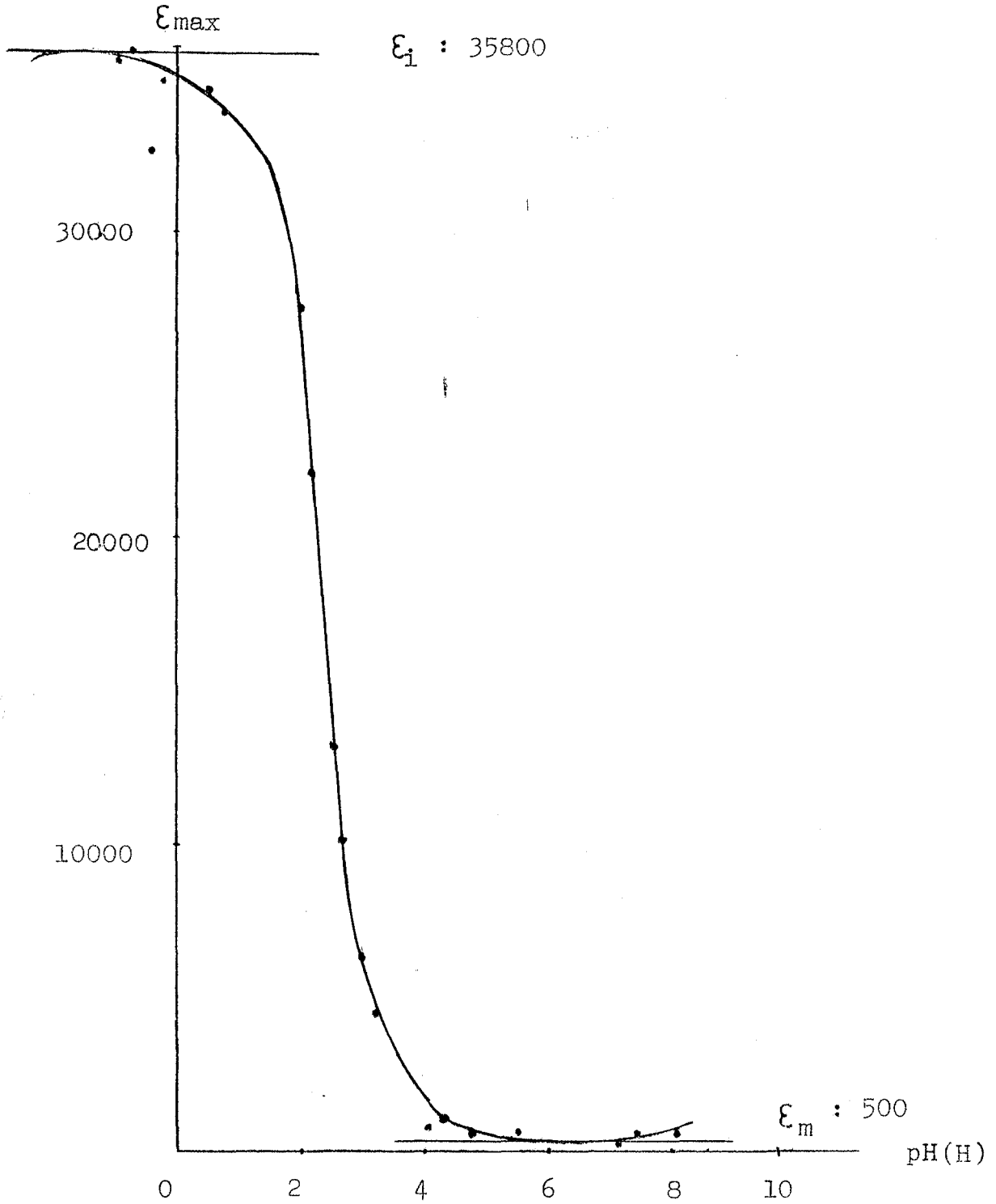
$\underline{H}_O^{1/2}$: Yarı protonlanma değeri.

pK_a : Asitlik sabiti (proton alma sabiti).

Şekil 5.7 2-(4-metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin 'in

birinci proton alma sabitinin septanması.

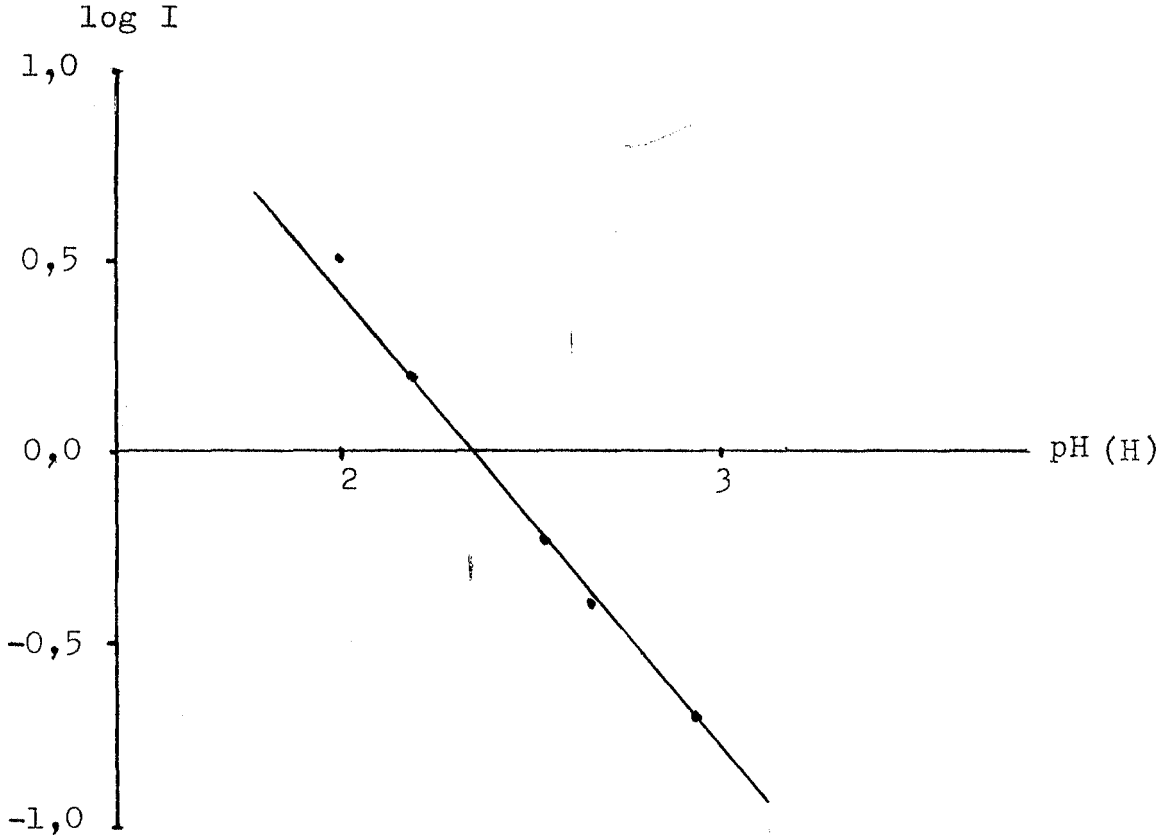




Şekil 5.8 2-(4-Metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in birinci proton alma sabitinin saptanması.

Çizelge 5.6 2-(4-Metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in
birinci proton alma sabitinin saptanması.

pH (H)	$A_{350.4 \text{ nm}}$	ϵ_{max}	log I
-0,24(\underline{H}_0)	0,403	35043	
-0,42(\underline{H}_0)	0,378	32869	
-0,75(\underline{H}_0)	0,415	36087	
-0,92(\underline{H}_0)	0,413	35913	
1,32	0,640	48213	
1,66	0,501	37742	
1,79	0,469	35331	
2,00	0,365	27469	0,5120
2,19	0,296	22298	0,2080
2,53	0,176	13258	-0,2472
2,66	0,140	10546	-0,4003
2,94	0,084	6328	-0,7039
3,19	0,060	4520	
4,07	0,012	904	
4,75	0,010	753	
5,55	0,009	678	
7,15	0,005	376	
7,54	0,009	678	
8,10	0,009	678	



Şekil 5.9 2-(4-metoksifenil)-oksazolo[4,5-b]piridin 'in birinci proton alma sabitinin baplanması.

Korelasyon : 0,9969

Eğim : 1,295

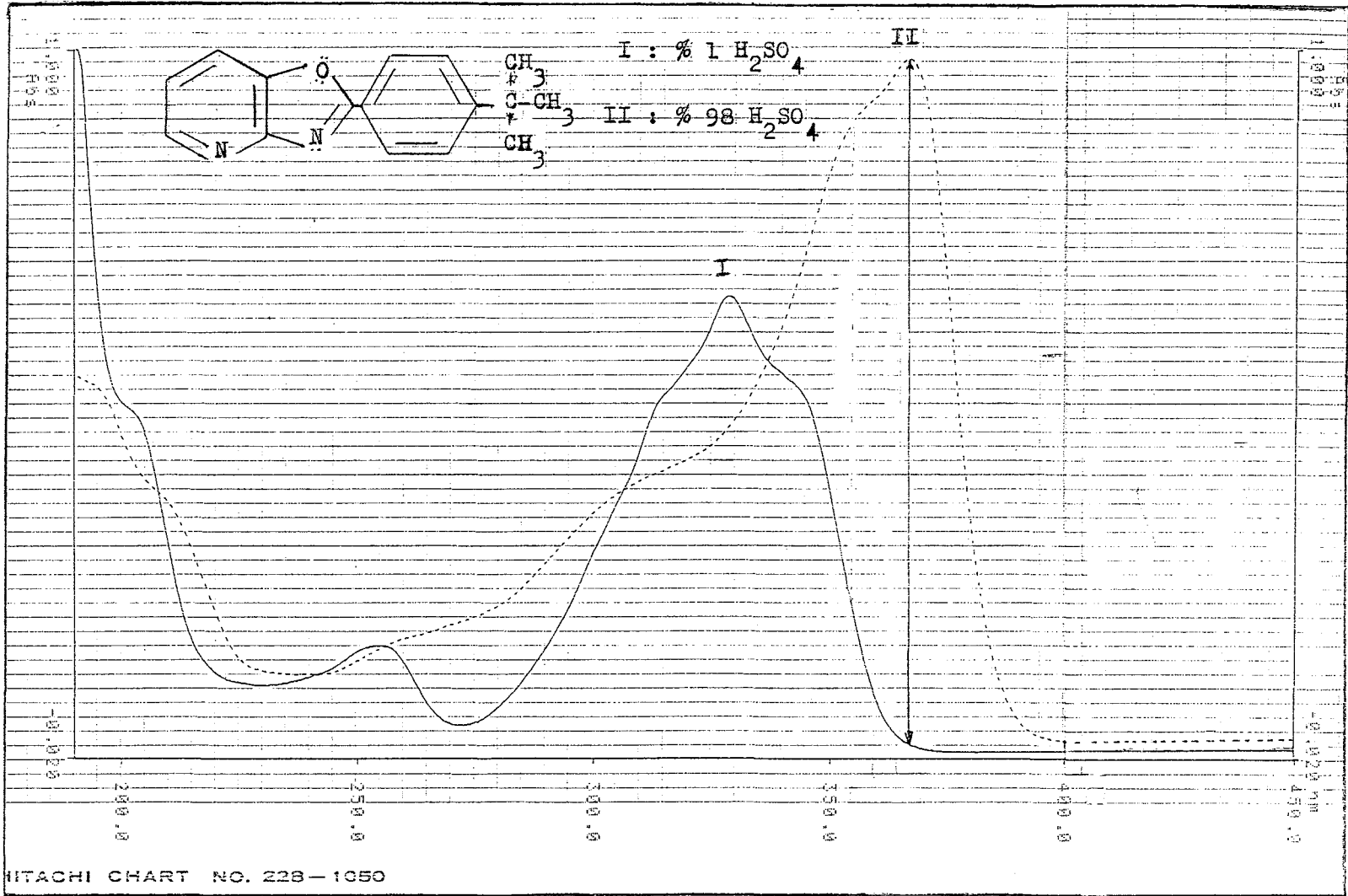
İntersept : 3,064

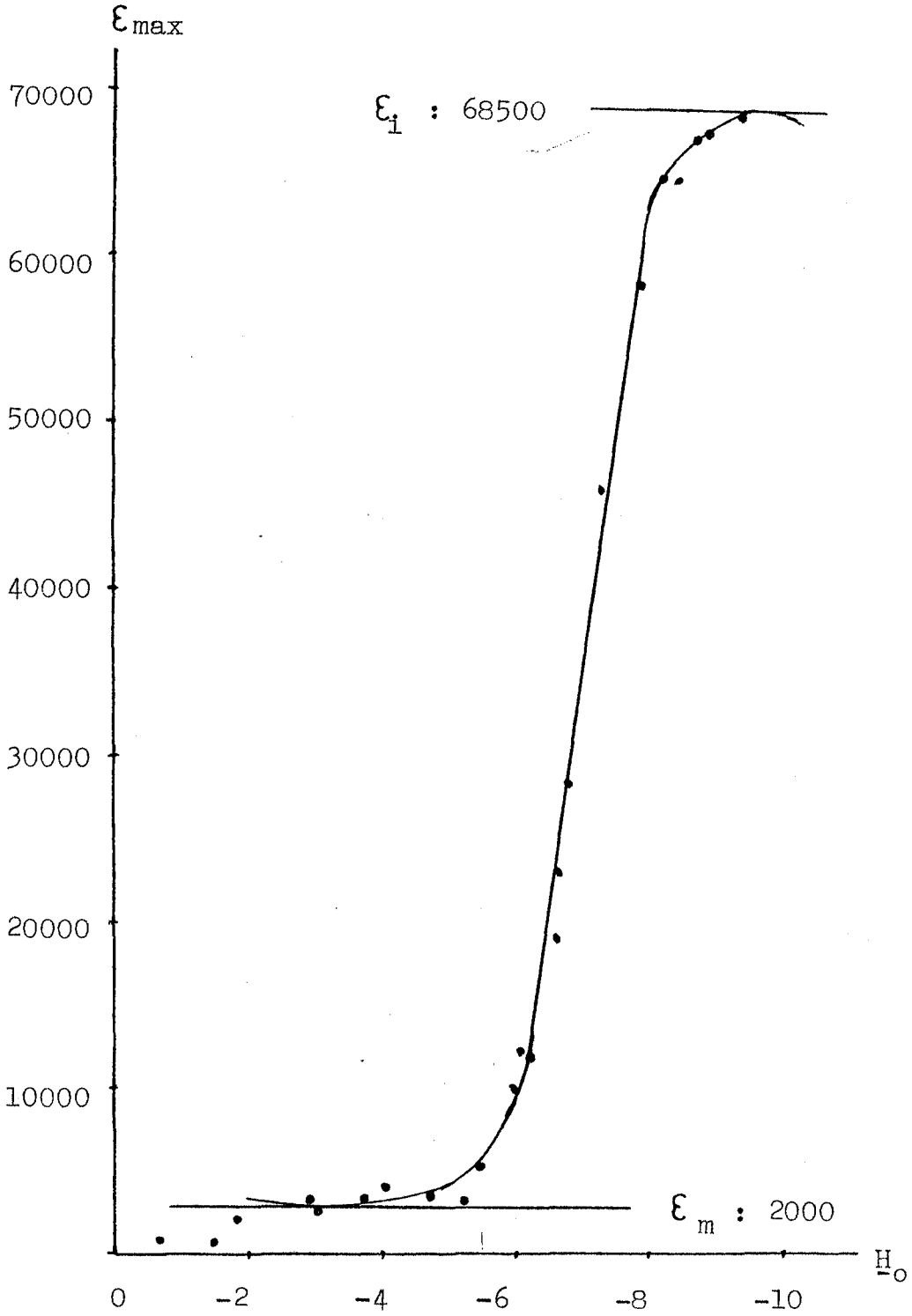
pK_a : $m \cdot H^{1/2}$

pK_a : 1,295 . 3,064

pK_a : 3,9678

Şekil 5.10 2-(4-t-bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.

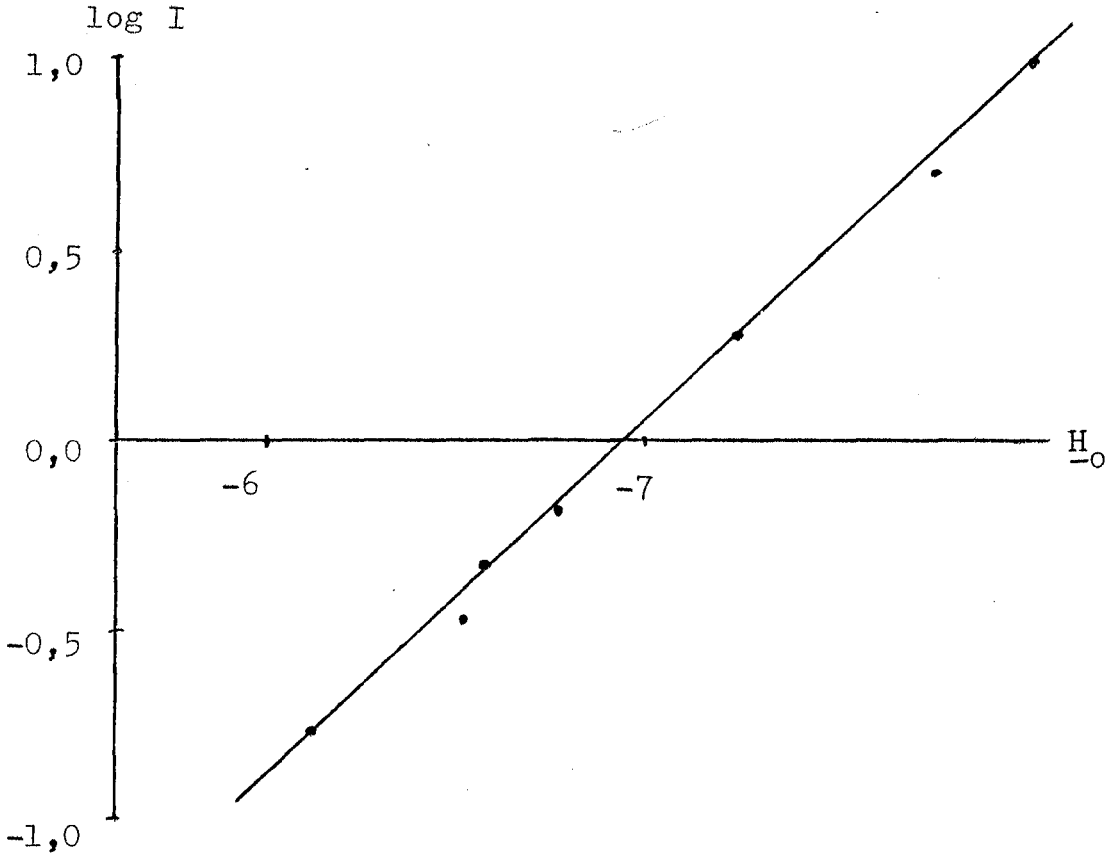




Şekil 5.11 2-(4-t-bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin 'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.

Çizelge 5.7 2-(4-t-bütilfenil)-oksazolo [4,5-b]piridin 'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.

H_0	$A_{366.8 \text{ nm}}$	ϵ_{max}	log I
-0,55	0,021	1470	
-1,40	0,016	1120	
-1,81	0,038	2260	
-2,86	0,047	3290	
-3,64	0,048	3360	
-4,00	0,061	4270	
-4,71	0,048	3360	
-5,20	0,051	3570	
-5,54	0,080	5600	
-5,96	0,148	10360	
-6,05	0,174	12180	-0,7429
-6,13	0,172	12040	-0,7500
-6,53	0,275	19251	-0,4555
-6,59	0,338	23661	-0,3159
-6,77	0,407	28491	-0,1790
-7,25	0,657	45992	0,2910
-7,80	0,830	58103	0,7320
-8,02	0,898	68863	
-8,14	0,925	64753	
-8,43	0,924	64683	
-8,69	0,960	67203	
-8,83	0,967	67693	
-9,34	0,977	68393	



Şekil 5.12 2-(4-t-bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin 'in ikinci proton alma sabitinin saptanması.

Korelasyon : 0,9968

Eğim : 0,879

İntersept : -6,118

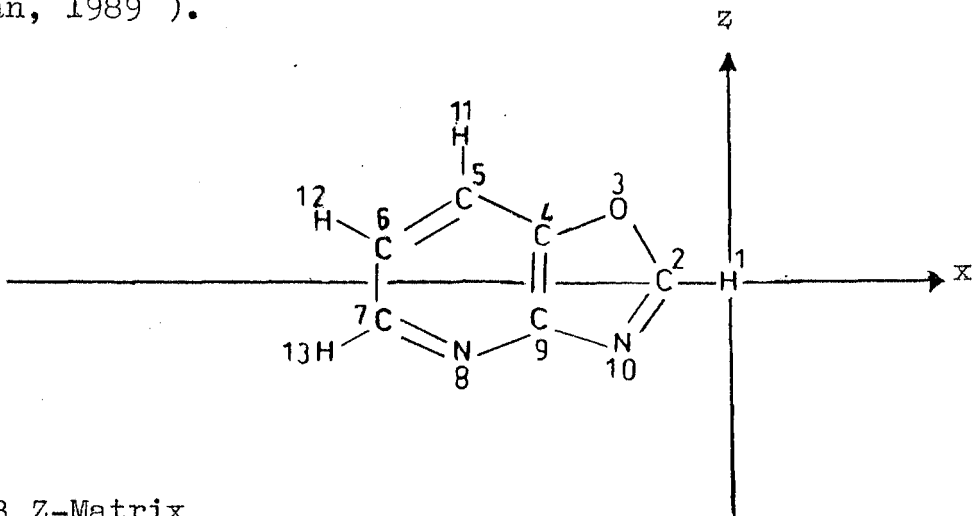
pK_a : $m \cdot H_2O^{1/2}$

pK_a : 0,879 . (-6,118)

pK_a : -5,3777

5.5 Oksazolo[4,5-b]Piridin İçin Uygulanan Moleküler Orbital Hesapları.

Bu çalışmada, ab initio MO yöntemi ile Gaussian 86 paket programındaki STO-3G basis seti ile oksazolo[4,5-b]piridin için geometrik optimizasyonu yaparak hesap yapılmıştır. Burada amaç, molekülde protone olabilecek azotlardan öncelikle hangisinin protonlanabildiğini saptamaktır. Bunun için molekül farklı yerlerden protonlandığında enerji değerleri hesaplanır ve enerji değeri düşük olan daha kararlı olacağı dolayısı ile protonlanmanın öncelikle bu konumdan olacağı düşünülür. Bu hesaplamalarda data verebilmek için molekülün geometrisi z-matrix şeklinde yazılır. Z-matrix yazılırken 1 numaralı atom x,y,z koordinat sisteminin merkezine, 2 numaralı atom x eksenine, 3 numaralı atom bu düzleme gelecek şekilde yerleştirilir(Şekil 5.13). Yapılan hesaplamalar sonunda sonuçlar Hartree olarak bulunur(1 Hartree = 627,50959 kcal/mol). Hesaplamalar Yrd.Doç.Dr. Nevin Kanışkan tarafından yapılmıştır(Anadolu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü) (Kanışkan, 1989).

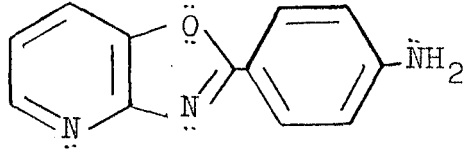
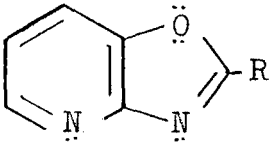


Şekil 5.13 Z-Matrix

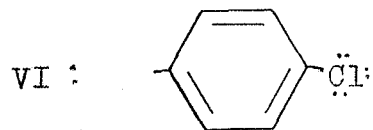
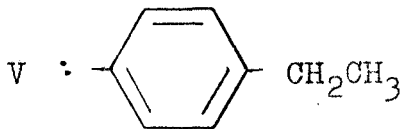
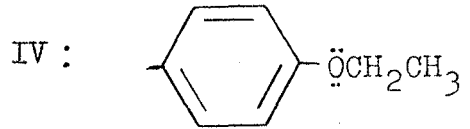
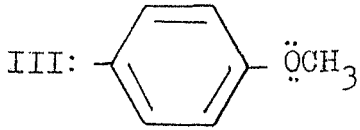
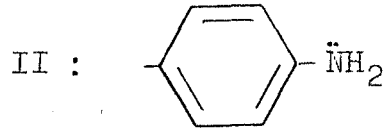
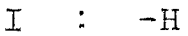
6. SONUÇ VE TARTIŞMA

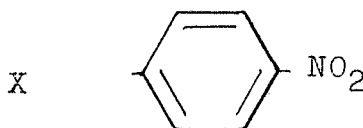
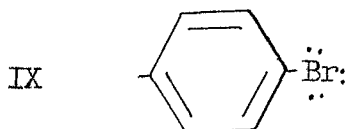
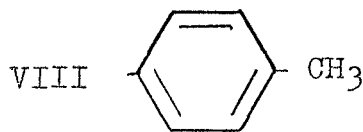
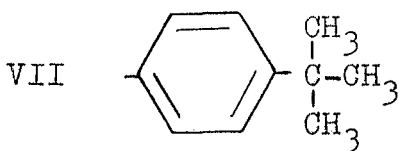
6.1. Asitlik Sabitleri

Oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin formülüne bakıldığında, molekülün piridin ve oksazol halkalarından oluştuğu dolayısı ile iki proton alma merkezine sahip olduğu görülür (molekül II'de üç proton alma merkezi vardır).



(I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, ... romen rakamları ile moleküller numaralanmıştır).





Yapılan literatür taramasında 2-süstitüe-oksazolo-[4,5-b]piridin türevlerinin asitlik sabitleri üzerine yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

İlk proton almanın, piridin azotundan mı yoksa oksazol azotundan mı olduğunu anlamak için değişik yöntemler uygulandı. Öncelikle birinci ve ikinci proton alma değerlerine göre yorum yapıldı. Birinci proton alma değerleri (molekül II hariç) piridinin pK_a değeri olan 5,2'ye daha yakın bir değer olduğu, ikinci proton almanın ise oksazolün pK_a değeri olan 0,2'ye daha yakın olduğu görüldü (Bkz. Çizelge 6. 8 ve 6.9). Buradan ilk proton almanın piridin azotunda, ikinci proton almanın ise oksazol azotunda olduğu kanısına varıldı. Bu düşüncenin doğruluğu, Hammett hesaplamaları ve Moleküler Orbital hesaplamaları ile desteklendi (Bkz. Bölüm 6.2 ve 6.3).

6.1.1. Birinci Proton Alma

Söz konusu türevler için, birinci proton alma asitlik sabiti değerleri Çizelge 6. 8 ve 6. 9 'te görülmektedir. Bilin-

diği gibi, mezomerik ve indüktif elektron iten sübstitüentler yapının asitliğini azaltıp bazikliğini arttıırırlar, elektron çekenler ise asitliği arttırıp bazikliği azaltır (Bkz. Bölüm 2) Burada en fazla elektron iten sübstitüentten en aza gidildikçe, baziklik bu azalmaya paralel olarak azalacaktır. Çizelge 6. 8 'deki moleküller için elde edilen değerleri aşağıdaki şekilde yorumlıyabiliriz (Bkz. Çizelge 3.2). Birinci proton alma merkezine göre sübstitüentler p- konumunda düşünerek aşağıdaki sıralamayı yapabiliriz:

Molekül: II > III > IV > V > VI > VII > VIII > IX > X

Δ_{hes} : -0,628 > -0,445 > -0,249 > -0,170 > -0,138 > -0,114 > -0,080 > -0,074 > 0,117

pK_a : 4,846 > 3,396 > 3,026 > 2,645 > 2,492 > 2,378 > 2,213 > 2,187 > 1,350

Oksazolo[4,5-b]piridin'in 2- konumuna bağlı olan sübstitüentler uzayda serbest dönebilmekte ve düzlem dışında da konumlanabilmektedirler. Bu özelliklerinden dolayı 2- konumuna bağlı olan sübstitüentlerin büyüklüğü arttıkça oksazolo[4,5-b]piridin ile 2- konumundaki sübstitüefenil arasındaki dihedral açıda artacaktır dolayısı ile sübstitüent beklenen etkisini gösteremeyecektir. Ayrıca Hammett bazı olarak davranan moleküllerin eğimleri $m=1$ olmalıdır. Çizelge 6. 8'den eğimler incelenecek olursa, 1'den büyük olduğu gözlenir, dolayısı ile deneysel hatanın payıda gözönüne alınmalıdır. pH= 1 ve 7 bölgesinde molekül X'nun nötür ve protonlanmış haldeki U.V. spektrumları aynıdalga boyunda olduğundan bu teknikte

Çizelge 6.8 2-Sübstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları.

Türev No	Sübstitüent	λ_{max} (nm)		ϵ_{max}		$H^{1/2}$	Eğim	pK _a	λ^d_{nm}	
		Katyon ^a	Nötral ^b	Katyon ^a	Nötral ^b					
II	4-Aminofenil	338,8	331,6	24100	13800	3,717	1,717	4,846	338,8	
III	4-Metoksifenil	350,4	388,0	35800	500	3,064	1,295	3,967	350,4	
IV	4-Etoksifenil	330,8	312,4	41600	13600	2,526	1,198	3,026	330,8	
V	4-Etilfenil	328,4	311,6	45800	400	2,281	1,160	2,645	339,6	
VI	4-Klorofenil	327,2	312,0	47600	21600	2,147	1,161	2,492	327,2	
VII	4-t-Bütilfenil	321,2	312,4	56200	16800	2,233	1,065	2,378	331,2	
VIII	4-Metilfenil	330,8	311,6	58200	15600	2,080	1,064	2,213	330,8	
IX	4-Bromofenil	328,4	313,2	60200	28800	1,922	1,138	2,187	328,4	
X	4-Nitrofenil	Şekil 6.13'ün ekstrapolasyonundan bulunan değer						1,350		

^aÖlçüm pH = 7'de yapılmıştır. ^bÖlçüm pH = 1'de yapılmıştır. ^cYarı proton alma değeri.

^dÖlçümün yapıldığı dalga boyları.

pK_a hesaplaması yapılamadı fakat Şekil 6.14'ün ekstrapolasyonundan hesaplandı. Molekül II'nin ilk proton alma merkezi sübstitüentteki $-NH_2$ azotundan olduğunu söyleyebiliriz, bulunan pK_a değeri aminin pK_a değeri ile uyum içinde olduğu görülmektedir (Bkz. Bölüm 2.1.3.4.).

6.1.2. İkinci Proton Alma

İkinci proton alma sabitleri Çizelge 6. 9'te verilmiştir. Bölüm 6.1.1'de anlatılan sübstitüent etkileri aynı şekilde, ikinci proton alma için de düşünülebilir. İkinci proton almada, ilk önce piridin azotu protonlanacak ve daha sonra oksazol azotu protonlanacaktır. Piridin azotu protonlandıktan sonra elektron yoğunluğu azalacak ve piridin halkası da elektron çekici duruma geçecektir. Dolayısı ile oksazazol azotu hem sübstitüentlerden hem de piridin azotunun etkilerinden etkilenecektir (Bkz. Bölüm 6.2).

Hesaplanan pK_a değerlerini, azalan pK_a değerlerine göre aşağıdaki şekilde sıralıya biliriz:

Molekül: II > III > IV > IX > V > VI > VII > VIII > X

Δ_{hes} : -0,628 > -0,274 > -0,264 > -0,188 > -0,174 > -0,171 > -0,148 >
-0,232 > 0,117

pK_a : 0,480 > -4,055 > -4,179 > -5,156 > -5,331 > -5,377 > -5,665 >
-4,595 > -9,083

Çizelge 6.9 2-Sübstitüe-oksazolo [4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma sabitleri ve U.V. sonuçları.

Türev No	Sübstitüent	λ_{max} (nm)		ϵ_{max}		$H_0^{1/2^c}$	Eğim	pK_a	λ_{nm}^d
		Dikatyon ^a	Monokatyon ^b	Dikatyon ^a	Monokatyon ^b				
II	4-Aminofenil	Şekil 6.15'in ekstrapolasyonundan bulunan değer						0,480	
III	4-Metoksifenil	394,8	351,2	55600	400	-5,166	0,785	-4,055	395,8
IV	4-Etoksifenil	365,6	328,0	53000	1400	-5,331	0,784	-4,179	365,6
V	4-Etilfenil	365,2	330,8	52800	800	-5,900	0,874	-5,156	365,2
VI	4-Klorofenil	351,6	326,8	52400	19600	-6,243	0,854	-5,331	351,6
VII	4-t-Bütilfenil	366,8	328,0	68500	2000	-6,118	0,879	-5,377	366,8
VIII	4-Metilfenil	364,0	326,4	75000	2000	-6,240	0,908	-5,665	364,0
IX	4-Bromofenil	356,4	313,2	62000	15600	-5,781	0,795	-4,595	356,4
X	4-Nitrofenil	Şekil 6.15'in ekstrapolasyonundan bulunan değer						-9,083	

^aÖlçüm % 98 H₂SO₄'te yapılmıştır. ^bÖlçüm % 1 H₂SO₄'te yapılmıştır.

^cYarı proton alma değeri. ^dÖlçümün yapıldığı dalga boyları.

Birinci proton alma için yapılan yorum, ikinci proton alma için de aynı şekilde yapılabilir, eğimler için yapılan yorum ikinci proton alma için de geçerlidir.

% 1 ve % 98 H_2SO_4 bölgesinde molekül II ve X 'un U.V. spektrumları, aynı dalga boyunda spektrum verdiklerinden U.V. tekniği ile pK_a hesaplaması yapılamadı, ancak Şekil 6.16'nın ekstrapolasyonundan hesaplanmıştır. Molekül II ilk önce aminden protonlanarak çok güçlü bir elektron çekici etkiye sahip olur, bu da bazikliği çok azaltır. Molekül X'da ise piridin azotundan protonlanarak hem piridin etkisinden hem de süstitüentten etkilenecek ve bazikliği çok azalacaktır.

6.2. Hammett İlişkileri

Bilindiği gibi Hammett Eşitliğinin esas kullanım alanı yeni bir süstitüent için Δ değerleri ve yeni bir reaksiyon için ρ değerlerinin hesaplanabilmesini önerebilmesidir. Bu eşitlik m- ve p- 'sında süstitüent içeren benzoik asidin iyonizasyonu için $\rho = 1$ alınarak kurulmuş bir eşitliktir. Bu çalışmada "Modifiye Hammett" eşitliği kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır (Öğretir, 1979).

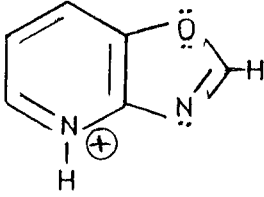
i) Birinci proton alma için oksazolo[4,5-b]piridin molekülünde, oksazolün etkisi şu şekilde hesaplanır.

Hammett eşitliği,

$$\Delta pK_a = \rho \cdot \Delta$$

şeklinde yazılıp uygulanır.

Piridin halkasına (b) kenarından bağlanmış olan oksazol için Δ değeri hesaplanır,



pK_a Piridin	: 5,200 ^d
pK_a Oksazolo [4,5-b]piridin	: 1,827 ^b
ρ Piridin	: -5,770 ^a

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{Süstitüe piridin}) - pK_a(\text{piridin}) = \rho_{\text{pyr.}} \Delta_{\text{oks.}}$$

$$1,827 - 5,200 = -5,770 \cdot \Delta_{\text{oks.}}$$

$$-3,373 = -5,770 \cdot \Delta_{\text{oks.}}$$

$$\Delta_{\text{oks.}} = 0,5845$$

şeklinde hesaplanır. Bu sonuçtan oksazol halkasının elektron çekici bir etki gösterdiğini söyleyebiliriz.

^aÖğretir, C, 1979. Doçentlik Tezi.

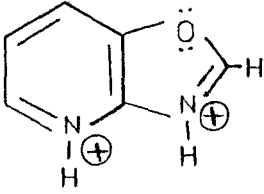
^bŞekil 6.14'ün korelasyonundan bulunan değer.

^cŞekil 6.16'nın korelasyonundan bulunan değer.

^dLiteratür değerleri.

ii) İkinci proton alma için oksazolo[4,5-b]piridin molekülünde, piridin'in etkisi şu şekilde hesaplanır.

İkinci proton alma içinde aynı şekilde Hammett eşitliği uygulanır:



$$\begin{array}{l} pK_a \text{ Oksazolo[4,5-b]piridin} : -7,572^c \\ pK_a \text{ Oksazol} : 0,200^d \\ \rho \text{ Oksazol} : -12,823^c \end{array}$$

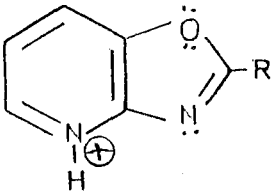
$$\Delta pK_a = pK_a(\text{Süstitüe oksazol}) - pK_a(\text{Oksazol}) = \rho_{\text{oks.}} \cdot \Delta_{\text{pyr.}}$$

$$-7,572 - 0,200 = -12,823 \cdot \Delta_{\text{pyr.}}$$

$$-7,772 = -12,823 \cdot \Delta_{\text{pyr.}}$$

$$\Delta_{\text{pyr.}} = 0,6060$$

6.2.1. Birinci Proton Alma



Süstitüentler, birinci proton almaya göre p- konumundadırlar. Hesaplama yöntemine 2-(4-Metilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin örnek olarak verilebilir,

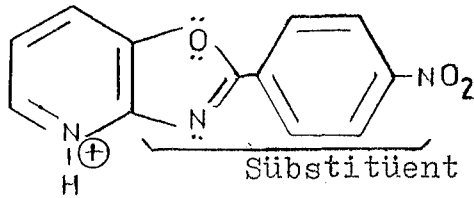
$$\Delta pK_a = pK_a(\text{Süstitüe molekül}) - pK_a(\text{Molekül}) = \rho \cdot \Delta \phi\text{-CH}_3$$

$$2,213 - 1,827 = -4,802 \cdot \Delta \phi\text{-CH}_3$$

$$\Delta \phi\text{-CH}_3 = -0,080$$

şeklinde hesaplanır. Hesaplanan Δ_{hes} değerleri Çizelge 6.10 te verilmiştir.

Birinci proton alma için molekül X'un pK_a değeri şu şekilde hesaplanabilir,



$$pK_a(\text{Süstitüe molekül}) - pK_a(\text{Molekül}) = \rho \cdot \Delta_{\text{Oks.}-\phi\text{-NO}_2}$$

$$1,827 - 5,200 = -4,802 = \Delta_{\text{Oks.}-\phi\text{-NO}_2}$$

$$\Delta_{\text{Oks.}-\phi\text{-NO}_2} = 0,7024$$

$$\Delta_{\text{Oks.}-\phi\text{-NO}_2} = \Delta_{\text{Oks.}} + \Delta \phi\text{-NO}_2$$

$$0,7024 = 0,5845 + \Delta \phi\text{-NO}_2$$

$$\Delta \phi\text{-NO}_2 = 0,1179$$

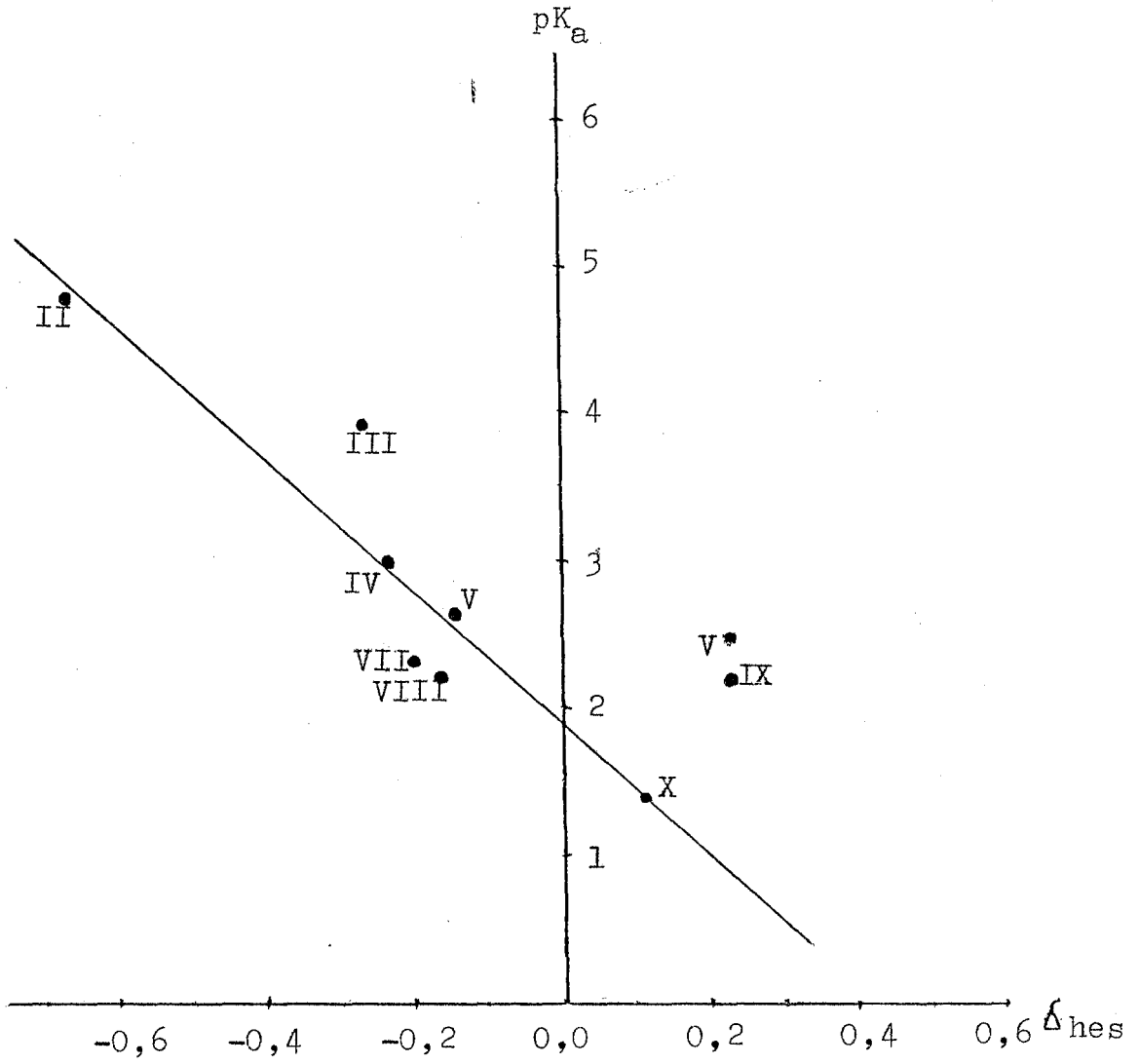
olarak bulunur. Bu değer Şekil 6.10'te ekstrapole edilerek

Çizelge 6.10 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ değerleri.

Türev No	Süstitüent	pK_a	Δ_{hes}
II	4-Aminofenil	4,846	-0,628
III	4-Metoksifenil	3,967	-0,445
IV	4-Etoksifenil	3,026	-0,249
V	4-Etilfenil	2,645	-0,170
VI	4-Klorofenil	2,492	-0.138
VII	4-t-Bütilfenil	2,378	-0,114
VIII	4-Metilfenil	2,213	-0,080
IX	4-Bromofenil	2,187	-0,074
X	4-Nitrofenil	1,350	0,117

$pK_a = 1,350$ olarak bulunur. Şekil 6.14 'ten süstitüe olmamış molekülün pK_a 'sı korelasyonla hesaplanmıştır.

Hesaplanan Δ değerlerinin, Hammett bazları ile uyum içerisinde olup olmadığı düşünölmüştür. Çizelge 6.11 te ΔpK_a ve Δ değerleri verilmiştir, bu değerlerden Şekil 6.15 çizilerek, moleküllerin Hammett bazı oldukları görölmektedir.



Şekil 6.14 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ grafiği.

$$pK_a = -4,802 \Delta_{hes} + 1,827$$

$$\text{Korelasyon katsayısı} = 0,8899$$

Çizelge 6.11 2-Sübstitüe-oksazolo [4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için ΔpK_a - Δ değerleri.

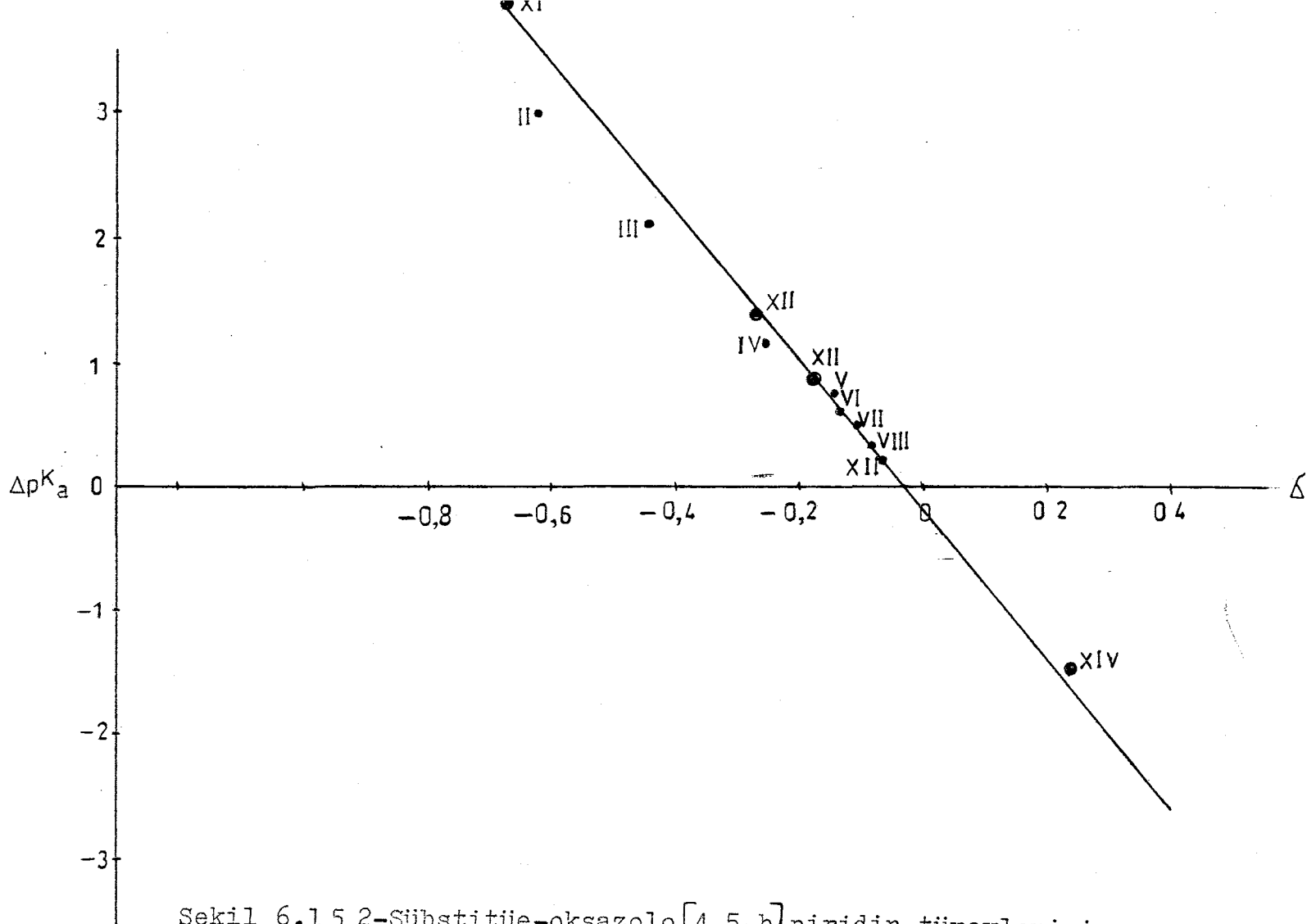
Türev No	Sübstitüent	pK_a	ΔpK_a	Δ
I	H	1,827 ^a	0	
II	4-Aminofenil	4,846 ^b	3,019 ^c	-0,628 ^c
III	4-Metoksifenil	3,967 ^b	2,140 ^c	-0,445 ^c
IV	4-Etoksifenil	3,026 ^b	1,199 ^c	-0,249 ^c
V	4-Etilfenil	2,645 ^b	0,818 ^c	-0,170 ^c
VI	4-Klorofenil	2,492 ^b	0,665 ^c	-0,138 ^c
VII	4-t-Bütilfenil	2,378 ^b	0,551 ^c	-0,114 ^c
VIII	4-Metilfenil	2,213 ^b	0,386 ^c	-0,080 ^c
IX	4-Bromofenil	2,187 ^b	0,360 ^c	-0,074 ^c
XI	4-Aminopiridin	-	3,940 ^d	-0,660 ^d
XII	4-Metoksipiridin	-	1,390 ^d	-0,268 ^d
XIII	4-Metilpiridin	-	0,850 ^d	-0,170 ^d
XIV	4-Kloropiridin	-	-1,450 ^d	0,227 ^d

^a pK_a - Δ_{hes} grafiğinin korelasyonundan bulunan değer,

^bDeneysel değerler.

^cHesaplanan değerler

^dLiteratür değerleri.



Şekil 6.15 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ grafiği.

Çizelge 6.12 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ değerleri.

Türev No	Süstitüent	pK_a	Δ_{hes}
II	4-Aminofenil	0,480	-0,628
III	4-Metoksifenil	-4,055	-0,274
IV	4-Etoksifenil	-4,179	-0,264
V	4-Etilfenil	-5,156	-0,188
VI	4-Klorofenil	-5,331	-0,174
VII	4-t-Bütilfenil	-5,377	-0,171
VIII	4-Metilfenil	-5,665	-0,148
IX	4-Bromofenil	-4,595	-0,232
X	4-Nitrofenil	-9,083	0,117

6.2.2. İkinci Proton Alma

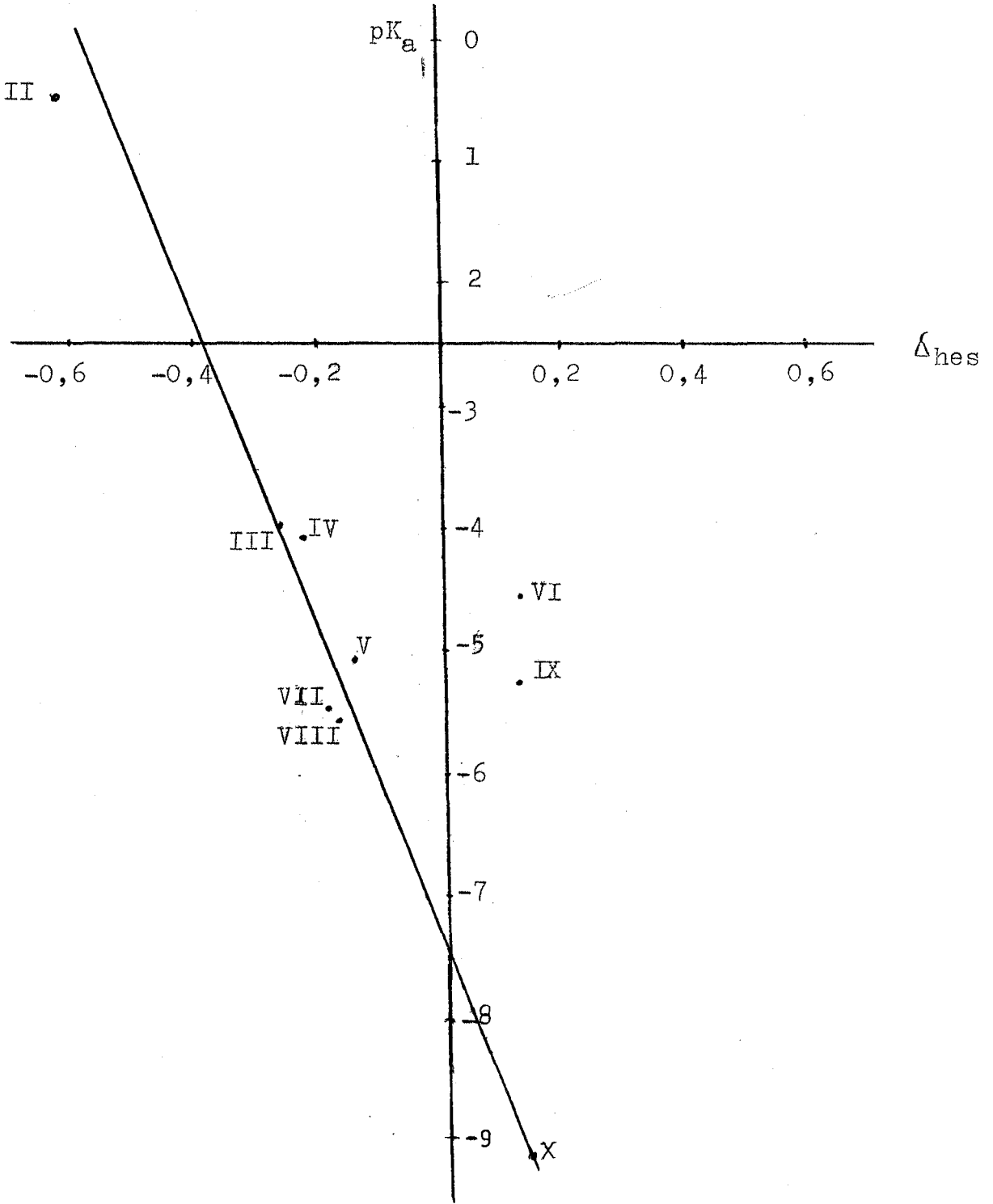
İkinci proton almaya göre süstitüentler o- konumundadırlar. Hesaplama yöntemine örnek 2-(4-t-Bütilfenil)-oksazolo[4,5-b]piridin verilebilir:

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{Süstitüe molekül}) - pK_a(\text{Molekül}) = \rho \cdot \Delta_{0-t-Büt.}$$

$$-5,377 - (-7,572) = -12,823 \cdot \Delta_{0-t-Büt.}$$

$$2,195 = -12,823 \cdot \Delta_{0-t-Büt.}$$

$$\Delta_{0-t-Büt.} = -0,171$$



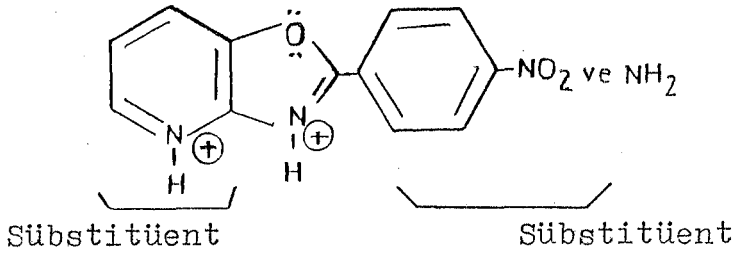
Şekil 6.16 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b] piridin türevlerinin ikinci proton alma için $pK_a - \Delta_{hes}$ grafiği.

$$pK_a = -12,823 \Delta_{hes} - 7,572$$

$$\text{Korelasyon katsayısı} = 0,8223$$

Hesaplanan Δ değerleri Çizelge 6.12'da verilmiştir, $pK_a - \Delta$ hes grafiği ise Şekil 6.16'da verilmiştir.

Şekil 6.16'dan süstitüe olmamış molekülün pK_a değeri korelasyonla hesaplanmıştır. Molekül II ve X pK_a değerleri ise şu şekilde hesaplanabilir;



$$pK_a(\text{Süstitüe molekül}) - pK_a(\text{Molekül}) = \rho \cdot \Delta \phi_{\text{-NH}_2}$$

$\Delta \phi_{\text{-NH}_2}$ birinci proton alma için $-0,628$ ise,

$$pK_a - (-7,572) = -12,823 \cdot (-0,628)$$

$$pK_a = 0,480$$

olarak molekül II için hesaplanır. Aynı mantık molekül X için uygulanırsa;

$\Delta \phi_{\text{-NO}_2}$ birinci proton alma için $0,117$ ise,

$$pK_a - (-7,572) = -12,823 \cdot (0,117)$$

$$pK_a = -9,083$$

olarak hesaplanır.

Hesaplanan Δ değerlerinin, Hammett bazları ile uyum içerisinde olup olmayacakları düşünülmüştür. Çizelge 6.13'de ΔpK_a ve Δ değerleri verilmiştir, bu değerlerden Şekil 6.17 grafiği çizilmiştir. İlk bakışta Hammett bazları ile bir paralellik içerisinde olmadığı görülmektedir. Fakat literatür o- konumları için süstitüent sabitleri fazla çalışılmadığından ve genellikle m- ve p- konumları için hesaplanan Δ değerleri olduğundan (Bkz. Bölüm 3.5.) Hammett bazları hem birinci proton alma değerleri için hemde Δ_p konumları çizilmiş ve A doğrusunu vermiştir, B doğrusu ise hesaplanan değerleri içermektedir. Bu durum paralellikten sapmış olmasına neden olur, fakat hesaplanan değerler B doğrusu üzerinde yer aldığından sonuçların mantıklı oldukları kanısına varıldı.

Hesaplanan, birinci proton alma değerleri (ΔpK_{a_1}) ile ikinci proton alma değerleri (ΔpK_{a_2}) bir paralellik gösteriyormu? sorusu sorulabilir. Çizelge 6.14' birinci ve ikinci proton alma değerleri verilmiştir. Bu değerlerden ΔpK_{a_1} 'e karşı ΔpK_{a_2} grafiği çizilerek bir doğru verip vermediği gözlenmiştir. Molekül III ve X doğrudan sapsmalar göstermiştir. Bunun nedeni Bölüm 6.1.1.'de verilen yorum ile açıklana bilir (Şekil 6.18).

Çizelge 6.13 2-Süstitüe-oksazolo [4,5-b]piridin türevlerinin ikinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ değeri.

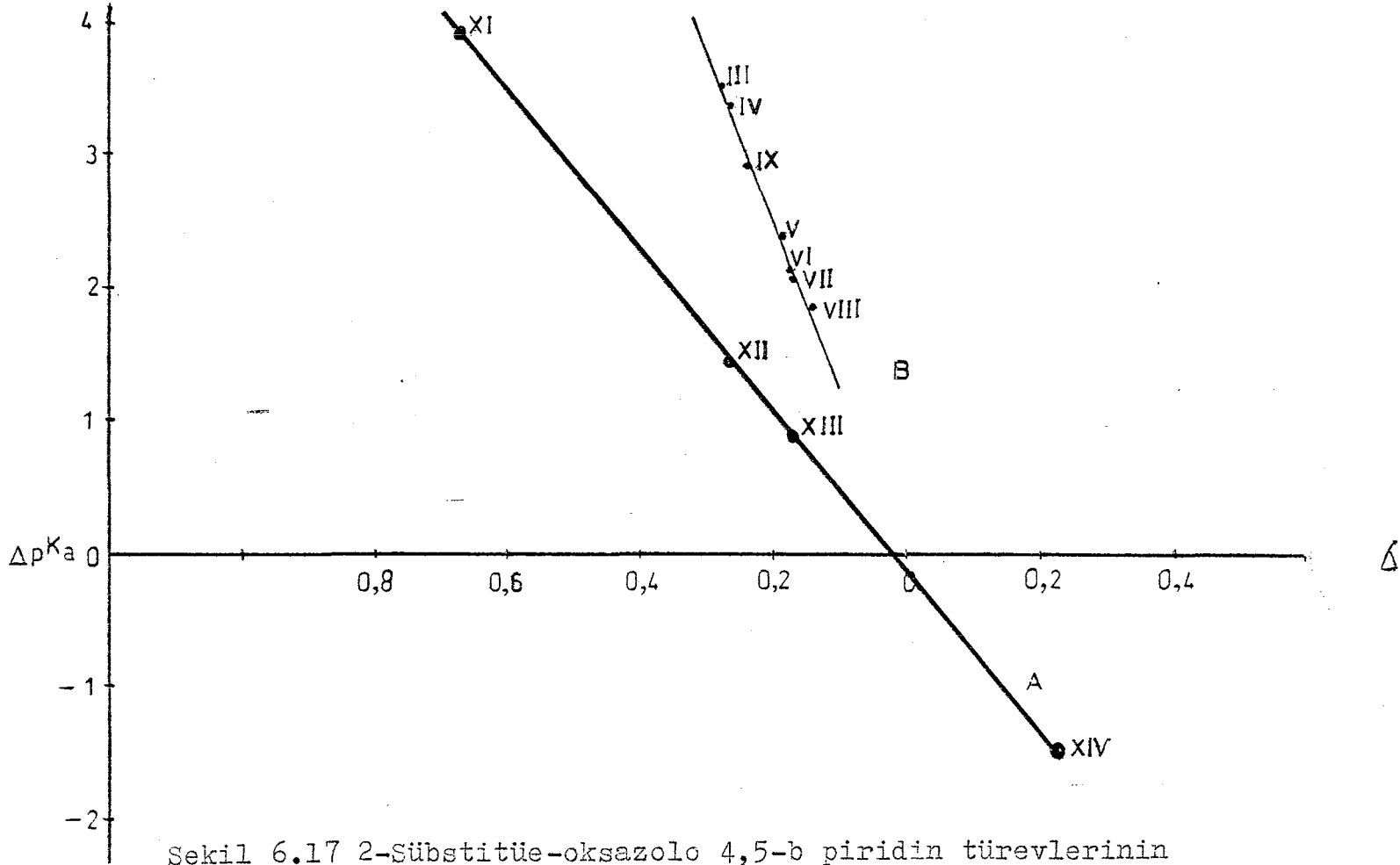
Türev No	Süstitüent	pK_a	ΔpK_a	Δ
I	H	-7,572 ^a	0	
III	4-Metoksifenil	-4,055 ^b	3,517 ^c	-0,274 ^c
IV	4-Etoksifenil	-4,179 ^b	3,393 ^c	-0,264 ^c
V	4-Etilfenil	-5,156 ^b	2,416 ^c	-0,188 ^c
VI	4-Klorofenil	-5,331 ^b	2,241 ^c	-0,174 ^c
VII	4-t-Bütilfenil	-5,377 ^b	2,195 ^c	-0,171 ^c
VIII	4-Metilfenil	-5,665 ^b	1,907 ^c	-0,148 ^c
IX	4-Bromofenil	-4,595 ^b	2,977 ^c	-0,232 ^c
XI	4-Aminopiridin	-	3,940 ^d	-0,660 ^d
XII	4-Metoksipiridin	-	1,390 ^d	-0,268 ^d
XIII	4-Metilpiridin	-	0,850 ^d	-0,170 ^d
XIV	4-Kloropiridin	-	-1,450 ^d	0,227 ^d

^a $pK_a - \Delta_{hes}$ grafiğinin korelasyonunundan bulunan değeri.

^b Deneysel değeri.

^c Hesaplanan değeri.

^d Literatür değeri.

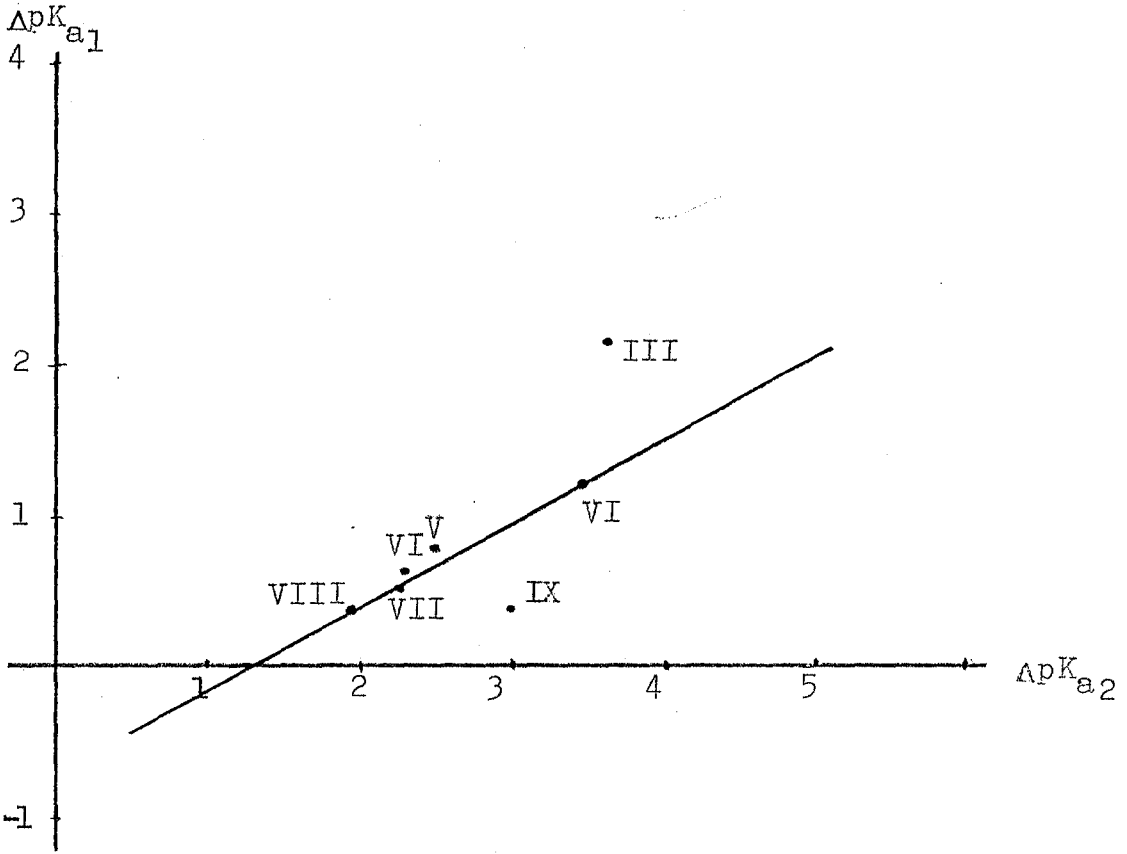


Şekil 6.17 2-Süstitüe-oksazolo 4,5-b piridin türevlerinin ikinci proton alma için $\Delta pK_a - \Delta$ grafiği.

Çizelge 6.14 2-Süstitüe-oksozolo [4,5-b] piridin türevlerinin birinci ve ikinci ΔpK_a değerleri.

Türev No	Süstitüent	ΔpK_{a1}	ΔpK_{a2}
I	H	1,827 ^a	-7,572 ^a
II	4-Aminofenil	3,019	-
III	4-Metoksifenil	2,140	3,517
IV	4-Etoksifenil	1,199	3,393
V	4-Etilfenil	0,818	2,416
VI	4-Klorofenil	0,665	2,241
VII	4-t-Bütilfenil	0,551	2,195
VIII	4-Metilfenil	0,386	1,907
IX	4-Bromofenil	0,360	2,977

^a pK_a - Δ_{hes} grafiğinin korelasyonundan bulunan değer.



Şekil 6.18 2-Süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerinin birinci proton alma değerlerinin, ikinci proton alma değerlerine karşı grafiği.

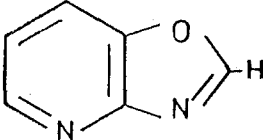
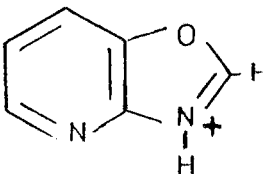
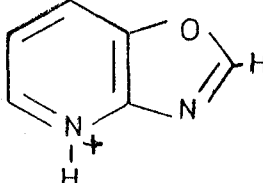
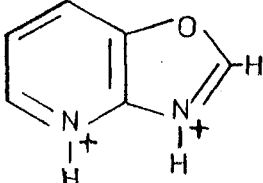
6.3. Moleküler Orbital Hesapları

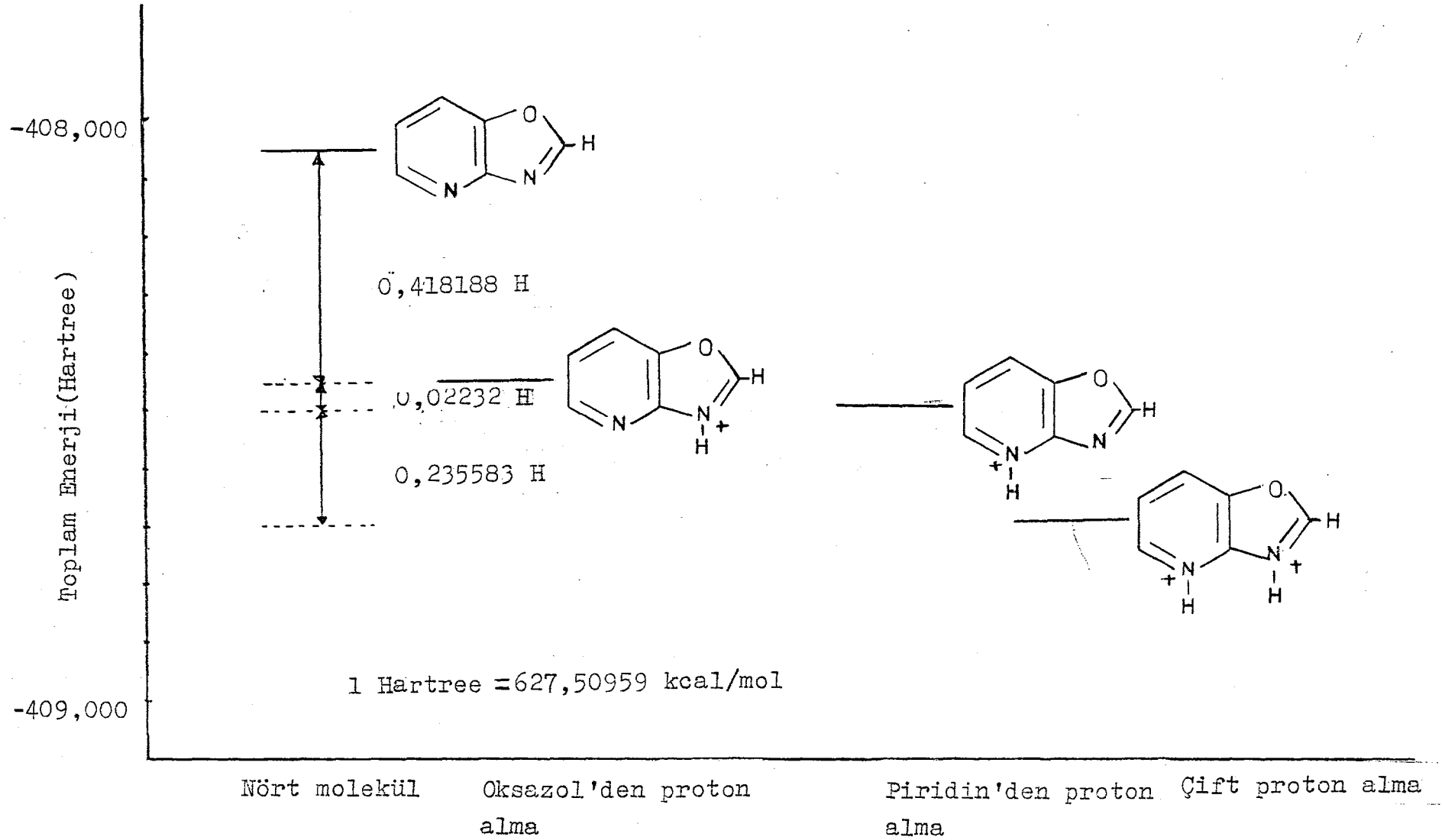
Moleküler orbital hesapları ile bu çalışmada yer alan asitlik sabitleri saptanmasında farklı bir yaklaşımdır. Ancak literatürde belirtildiği gibi bir birini tamamlayıcı olması bakımından önem kazanan bu teorik hesaplamalar ile deneysel sonuçlar arasında bir korelasyon kurulmaya çalışılmıştır (Öğretir, and Kanışkan, 1990).

Bu yöntem ile sadece ilk protonlanmanın nereden olduğu ispatlanmış, 2-süstitüe-oksazolo[4,5-b]piridin türevlerine sürenin yetersiz olmasından dolayı uygulanamamıştır. Daha sonraki çalışmalarda nitrolanma kinetikleri ile birlikte hesaplanması düşünülmektedir. Hesaplanan enerji değerleri Çizelge 6,15'da verilmiştir, Şekil 6.19'da grafik üzerinde gösterilmiştir. Şekilden de görüleceği gibi, en düşük enerjideki çift protonlanmış molekülün (-256474,3498 kcal/mol) en kararlı olduğu, piridin azotundan protonlanmanın daha yüksek enerjide olduğu (-256326,5192 kcal/mol) , oksazol azotundan protonlanmanın ise daha da yüksek enerji gerektirdiği görülmektedir (-256311,0195). Buradan da ilk protonlanmanın piridin azotundan gerçekleştiği kanısına varılır.

Çizelge 6.16 'de ise atomik yükler verilmektedir, 8 no lu azotun elektron yükü 10 no lu azota göre daha fazla olduğundan, ilk protonlanmanın 8 no lu azottan gerçekleşeceği açıkça görülmektedir.

Çizelge 6.15 Moleküllerin toplam enerjileri.

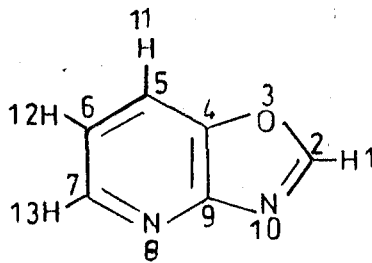
Madde	Enerji(Hartree)	Enerji(kcal/mol)
 Nötr molekül	-408,041715	-256050,0893
		↑ $\Delta E = 262,4167$
 Oksazol'den proton lanma	-408,459903	-256311,0195
		↑ $\Delta E = 15,5000$
 Piridin'den proton lanma	-408,482234	-256326,5192
		↑ $\Delta E = 147,8300$
 Çift proton alma	-408,717817	-256474,3498



Şekil 6.19 Moleküler Enerji Seviyeleri.

Çizelge 6.16 Toplam atomik yükler

Atom no	Atom	q(atom yükü)
1	H	0,11720
2	C	0,16680
3	O	-0,21236
4	C	0,11125
5	C	-0,06336
6	C	-0,06353
7	C	0,01673
8	N	-0,20108
9	C	0,13020
10	N	-0,25657
11	H	0,08626
12	H	0,07495
13	H	0,09352



KAYNAKLAR DİZİNİ

- Albert, A. and Serjeant, The determination of ionization constants. Chapman and Hall Ltd., London, 1971.
- Bowden, K., 1966, Chem. Rev., 66, 199.
- Bowden, K. and Cockerill, A. F., 1970, J. Chem. Soc., 173.
- Brown. H.C., Daniel, O.H.Mc. and Hafliger, O., 1985, Determination of organic structure by physical methods, Vol. 1, Academic Press NewYork.
- Chilton, J. and Stenlake, J. B.; 1962, J. Pharma. 14, 367.
- Clark, T., 1985, A Handbook of Computational Chemistry. A Wiley-Interscience Publication John Wiley and sons NewYork.
- Cookson, R.F., 1974, Chem. Rev., 74, 5.
- Done, N.C., Varuzelski, J.J. and Schriesheim, J. Amer. Chem. Soc., 77, 3044.
- Fraser, Rabert R. , Monsaur, Torek S. and Savord, Sylvain, 1985, J. Chem. 63(12), 3505-9.
- Fray, P.A., Kokesh, F.D. and Westheimer, F.H., 1971, J. Amer. Chem. Soc., 93, 7266, 7270.
- Güven, A., 1987, Bazı İndol Türevleri Üzerine Kimyasal Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.
- Hammett, L.P. and Deyrup, A.J., 1923 and 1934, J. Amer. Chem. 54, 2721, 4239.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- Himmann, R.L. and Lang, J., 1964, J. Amer. Soc.,
86, 3796.
- İkizler, A., 1985, Heterohalkalı Bileşikler.
- Joule, J.A. and Smith G.F. 1972 and 1978, Heterocyclic
Chemistry.
- Johnson, C.D., The Hammett Equation, Cambridge University
Press, 1973.
- Jaffe, H.H., Jones, H.L., Advanced in Heterocyclic Chemistry.
Ed. A.R. Katritzky, Academic Press.
- Johnson, C.D., Katritzky, A.R., Ridgewell, B.J., Shakir,
N. and White, A.M., 1965, Tetrahedron, 21, 1055.
- Kanışkan, N. ve Öğretir, C., Bazı 2-Süstitüe İmidazo
4,5-f Kinolin Türevlerinin Sentezi ve Türevler Üzerinde
Fizikokimyasal Çalışmalar, TBAG-861'nolu Proje, Anadolu
Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, 1989.
- Lee, D.G., 1970, Canad. J. Chem., 48, 1919.
- Mingos, D.M.P., 1977, Recent Developments in Theoretical
Organometallic Chemistry. Advance in Organa Metallic
Chemistry, F.G.A. Stone and R. West (Eds.) Academic
Press, NewYork, 1977. 15: 1-51.
- Öğretir, C., 1979, Değişik Pirolo 3,4-d Piridazin Türevleri-
nin Bulunması ve değerlendirilmesi, Doçentlik Tezi,
E.D.M.M.A., Eskişehir.
- Öğretir, C. ve Demirayak, Ş., 1985, Bazı Benzimidazol Türev-
lerinin Sentezi ve Fizikokimyasal Özelliklerinin İnce-

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

- lenmesi, TBAG- 'nolu Proje, Anadolu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, 1985.
- Öğretir, C. and Kanışkan, N., Correlation Attempts Between The Computed Physical Parameters and Experimental Acidity Constants of Some Imidazo 4,5-f Quinolines, World Congress of Theoretical Organic Chemistry, 8-14 July, 1990, Toronto, Canada.
- Özcan, E. ve Dölen, E., 1976, Anorganik Kimya Laboratuvarı. Rochester, C.H., Acidity Functions. Academic Press, London, 1970.
- Öğretir, C., 1988, Fizikokimya, Yüksek Lisans Ders Notları.
- Stewart, R. and O'Donnell, J. 1962, J. Amer. Chem. Soc., 84, 493.
- Ün, R., 1977, Halkalı Organik Bileşikler.
- Yates, K. and Clelland, H.A.Mc., 1967, J. Amer. Chem. Soc., 89, 2686.
- Yates, K. and Stevens, J.B., 1965, Canad. J. Chem., 43, 529.
- Yalçın, İ., Özden, S. ve Özden T., 1984, Ankara Ecz. Fak. Der., 14, 53.
- Yalçın, İ. ve Özden, S., 1985, Ankara Ecz. Fak. Der. 15, 33.
- Yalçın, İ., Şener, E., Özden, S., Akın, A. ve Yıldız, S.,

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam)

1988, Chem. Abstract Vol. 108. and FABAD Farm. Bilim Derg.

1987, 12(3), 213-21.

Yalçın, İ., Şener, E. and Özden, T., 1988, Chem. Abstract

Vol. 108. and Ankara Üniv. Ecz. Fak. Derg., 1985, 15(1),

61-78.

Zor, D.L., 1988, Organik Bileşiklerin Asitlik ve Bazlıkları,

Yüksek Lisans Ders Notları.