

**YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE PROTONASYON
SABİTLERİNİN TAYİNİ**

Benhan KAYA

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI
OCAK-2013**

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Benhan KAYA

(101117117)

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Analitik Kimya

Danışman: Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 10 Ocak 2013

OCAK-2013

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Benhan KAYA

(101117117)

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 10 Ocak 2013
Tezin Savunulduğu Tarih: 31 Ocak 2013**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI
Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Habibe ÖZMEN
Prof. Dr. Sevda KIRBAĞ

OCAK-2013

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yüksek lisans tezi olarak seçiminde, planlanmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım süresince benden her türlü anlayış ve ilgiyi esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım süresince yapıcı yaklaşımları, tecrübesi ve bilgisiyle her zaman yardımcı olan ve çalışmalarına katkı sağlayan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Süleyman SERVİ'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana sorunların aşılmasında yol gösterip, laboratuvar tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan, bölümümüz Analitik Kimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi Öner EKİCİ'ye teşekkür ederim.

Maddi desteğinden dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (proje no: FF.12.06) teşekkür ederim.

Manevi desteğiyle varlığını hep hissettiren, moral kaynağım biricik arkadaşım Aslı Elif KULOĞLU'na teşekkür ederim.

Tezimi yazma aşamasının her anında ilgisiyle, desteğiyle hep yanımda olan ve bana sonuna kadar inanan sevgili Annem ve Babama (Nazime-Osman KAYA), kardeşlerime sevgi ve şükranlarımı tüm kalbimle sunarım.

Benhan KAYA

ELAZIĞ-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	X
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	5
1.1.1. Genel Yapıları.....	5
1.1.1.1. İmidazolün Keşfi ve Yapısı	5
1.1.1.2. Adlandırma ve Tautomerlik.....	6
1.1.1.3. İmidazolün Özellikleri	6
1.1.1.4. İmidazol Türevleri	10
1.1.2. İmidazol ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri	11
1.1.2.1. α -Dikarbonil Bileşiklerinden	11
1.1.2.2. α -Haloketonlardan	11
1.1.2.3. α -Aminoketonlardan	12
1.1.2.4. Kloroasetaldehit dietilasetalden.....	12
1.1.2.5. Benzimidazol Sentezi	12
1.1.2.6. Histidinin Sentezi.....	13
1.1.3. İmidazollerin Reaksiyonları.....	14
1.1.3.1. Protonlanma Reaksiyonu	15
1.1.3.2. Nitrolama ve Sülfolama Reaksiyonu	15
1.1.3.3. Halojenlendirme Reaksiyonu.....	15
1.1.3.4. Açillenme Reaksiyonu.....	16
1.1.3.5. Alkillendirilme Reaksiyonu.....	17
1.1.3.6. Karboksilik asit klorürü ile Reaksiyonu	17
1.1.3.7. Diazonyum Tuzlarıyla Reaksiyonu	18
1.1.3.8. Formaldehit ile Reaksiyonu	18
1.1.4. Protonasyon Dengeleri.....	19
1.1.4.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar	20
1.1.4.2. Birinci Grup Metotlar	20
1.1.4.2.1. Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar	21
1.1.4.2.2. Elektrometrik Metotlar	21
1.1.4.2.3. Diğer Metotlar	21
1.1.4.3. İkinci Grup Metotlar	21
1.1.4.4. Potansiyometrik Metot.....	21

1.1.4.4.1.	Cam Elektrot	23
1.1.4.4.2.	Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini	25
1.1.5.	Bilgisayar ile Hesaplama Teknikleri	25
1.1.6.	Protonasyon ve Kararlılık Sabitlerinin Tayininde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar	27
1.1.7.	Literatür Araştırması.....	27
2.	MATERYAL VE METOT.....	30
2.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
2.1.1.	Sentezlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
2.1.2.	Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
2.2.	Kullanılan Çözücüler	31
2.2.1.	Dimetil sülfoksit	31
2.2.2.	Su	31
2.2.3.	Etil alkol.....	31
2.2.4.	Asetonitril	31
2.3.	Kullanılan Çözeltiler.....	31
2.3.1.	Oksalik asit çözeltisi	31
2.3.2.	Perklorik asit çözeltisi.....	31
2.3.3.	Sodyum hidroksit çözeltisi	32
2.3.4.	Sodyum klorür çözeltisi	32
2.3.5.	Sodyum perklorat çözeltisi	32
2.3.6.	Titrasyonu yapılan maddelerin çözeltileri	32
2.4.	Kullanılan Araç ve Gereçler	32
2.4.1.	Potansiyometre	33
2.4.2.	Titrasyon Kabı	33
2.5.	DeneySEL Kısım.....	34
2.5.1.	Genel Bilgi.....	34
2.5.2.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid Sentezi.....	34
2.5.3.	2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol Sentezi.....	36
2.6.	Potansiyometrik Titrasyonlar.....	37
2.6.1.	Titrasyon Tekniği.....	37
2.6.2.	Kullanılan Çözeltilerin Kalibrasyonu	37
2.6.2.1.	Sodyum hidroksit Çözeltisinin Kalibrasyonu	37
2.6.2.2.	Perklorik asit Çözeltisinin Kalibrasyonu	37
2.6.2.3.	Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu	38
2.6.3.	K _{su} Tayini.....	39
2.6.4.	İmidazol Bileşiklerinin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini	39
3.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	41
3.1.	İmidazol Bileşiklerinin Karakterizasyonu	41

3.2.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid	Bileşiğinin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi	49
3.3.	2-(2-Hidroksibenziliden)Hidrazinkarboksimidamid	Bileşiğinin Yapısının Değerlendirilmesi	52
3.4.	İmidazol Bileşiklerinin Yapısının Değerlendirilmesi		53
3.5.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid	Bileşiğinin Protonasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi	54
3.6.	İmidazol Bileşiğinin Protonasyon Sabitlerine Süstitüentlerin Etkilerinin İncelenmesi		56
4.	ÖNERİLER		57
	KAYNAKLAR		58
	ÖZGEÇMİŞ		61

ÖZET

İki aşamalı olarak planlanan bu çalışmanın ilk aşamasında, imidazol halkası içeren 2 adet bileşik sentezlenerek karakterize edilmiştir. Karakterizasyon işlemleri IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamasında ise sentezlenen bileşiklerin protonasyon sabitleri %70 dimetil sülfoksit-%30 su ortamında, $25 \pm 0,1$ °C'ta, azot atmosferinde ve 0,1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Potansiyometrik titrasyonlar sonucunda elde edilen titrasyon verileri BEST bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Daha sonra bu değerler kullanılarak, oluşan türlerin konsantrasyonlarının pH ile değişimleri ile gösteren dağılım diyagramları, SPEXY-C bilgisayar programı ile çizilmiştir. Karakterizasyon işlemlerinden sonra, 2 adet bileşiğin titrasyonlarından elde edilen veriler sonucunda asetamid grubu içeren bileşik de iki tane protonasyon sabitinin olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan Hidrazon grubu içeren bileşiğe ait protonasyon sabiti çalışılan ortamlardaki düşük çözünürlüğünden dolayı tespit edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: İmidazol, Potansiyometrik Titrasyon, Protonasyon Sabiti

SUMMARY

Synthesis of New Imidazole Derivatives, Characterization and Determination of Their Protonation Constants

In the first stage of this work which was planned in two stages, two compounds containing imidazole ring were synthesized and characterized. In the characterization, instrumental techniques such as IR, ^1H -NMR and ^{13}C -NMR were used. In the second stage, protonation constants of the compounds were determined by potentiometric titration method in %70 dimethyl sulfoxide-%30 water media at $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere and at constant ionic strength of 0.1 M. Obtained data from the titrations were evaluated by a computer programme, BEST. After that, by using potentiometric titrations values, the distribution diagrams which are indicating the changes of concentrations of the emerging species were plotted as a function of pH by using computer program SPEXY-C. As a result of the potentiometric and analytical studies, it has been observed that the imidazoles ligands titrated which containing acetamide group here have two protonation constants. On the other hand, protonation constant of the substents dealing with hydrazone moiety have not been observed due to its less solubility.

Key Words: Imidazole, Potentiometric Titrations, Protonation Constants

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1.	Kombine Cam pH Elektrodu.....	24
Şekil 2.1.	Titrasyon kabı ve düzeneği	33
Şekil 2.2.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin mikrodalga destekli sentezi için kullanılan güç, sıcaklık, süre ve basınç parametrelerinin zamanla değişimi	35
Şekil 3.1.	Klor keton ile N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	42
Şekil 3.2.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 3.3.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 3.4.	Salisilaldehit ile 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid bileşiğine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	45
Şekil 3.5.	2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 3.6.	2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	47
Şekil 3.7	Klor keton ile 2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....	48
Şekil 3.8.	2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	49

Şekil 3.9.	0.1 M NaClO ₄ ortamda N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HClO ₄ çözeltisi, Eğri II, L:2H çözeltisi).....	50
Şekil 3.10.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin protonlanma dengeleri.....	51
Şekil 3.11.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H ⁺ , içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.	52
Şekil 3.12.	İmidazol bileşiğinin protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri	54
Şekil 3.13.	İmidazol bileşiğinin protonlanma dengesi ve rezonans sınır formülleri	55
Şekil 3.14.	N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin protonlanmamış halinin bazı tautomer formülleri.....	55
Şekil 3.15.	Amit molekülünün rezonansının genel gösterimi.....	55

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. İmidazol bileşiklerinin adları ve formülleri	4
Tablo 1.2. İmidazole ait bazı önemli bilgiler	9
Tablo 2.1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri	30
Tablo 2.2. Titrasyonlarda kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri	30
Tablo 2.3. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin mikrodalga destekli sentezi için kullanılan güç, sıcaklık, süre ve basınç parametreleri	35
Tablo 3.1. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin %70 DMSO-%30 Su ortamındaki protonasyon sabitleri	51

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\emptyset$	: Eşdeğerlik noktasından önce Gran fonksiyonu
$\emptyset'$	: Eşdeğerlik noktasından sonra Gran fonksiyonu
σ_{fit}	: BEST bilgisayar programında kullanılan standart sapma
$E_{\text{hücre}}$	: Hücre potansiyeli, mV
$E^{\circ}_{\text{hücre}}$	: Hücre kalibrasyon sabiti
E_j	: Sıvı temas potansiyeli
F	: Faraday
gr	: Gram
H_T	: Toplam hidrojen iyonu konsantrasyonu
k	: Nernst faktörü
K_{su}	: Suyun stokiometrik iyonlar çarpımı
$\log K_{\text{NH(imidazol)}}$	: Asetamid gruplu imidazol bileşiğinin protonasyon sabiti değerleri
$\log b_H$	: Asetamid gruplu imidazol bileşiğinin toplam protonasyon sabiti
L_t	: Asetamid gruplu imidazol bileşiğinin analitik konsantrasyonu
mL	: Mililitre
pH	: Hidrojen iyonu konsantrasyonunun eksi logaritması
CH_3CN	: Asetonitril
CDCl_3	: Kloroform- d_6
$^{13}\text{C-NMR}$	: Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
DMSO	: Dimetil sülfoksit
$E.N.$	: Erime Noktası
$^1\text{H-NMR}$	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
IR	: Infrared Spektrofotometresi
$K.N.$	: Kaynama Noktası
Mz	: Mezitilen
NMR	: Nükleer Mağnetik Rezonans

1. GİRİŞ

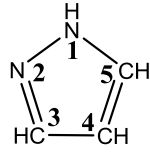
Heterosiklik moleküllerin önemi, doğada yaygın olarak bulunmaları ve yaşamda çok çeşitli yerlerde kullanılmalarıdır. Heterosiklik bileşikler, organik bileşiklerin en büyük sınıfını oluştururlar. Doğal bileşikler ve ilaçların çoğu, heterosiklik halkalar içerirler [1].

Heterosiklik bileşikler, halkada karbon ve hidrojen atomlarının yanında N, S ve O gibi diğer yabancı atomları da ihtiva ederler; böyle atomlara hetero atomlar ismi verilir [2].

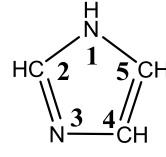
Tabiatta bulunan bileşikler arasında, bilhassa ilaç olarak kullanılan, kalevi reaksiyonlu ve bitkilerden elde edilen bazı zehirli maddeler, yani alkaloidler heterosiklik halka sistemlerine sahiptirler. Ayrıca kana kırmızı renk veren madde ile yapraklara yeşil rengi veren maddelerin yapısında da heterosiklik halka sistemleri vardır. Ayrıca boya sanayinde kullanılmaları, birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır. Karbonhidratlar, nükleik asitler, peptidler ve proteinler heterosiklik moleküllere örnek gösterilebilir. Diğer heteroatomları içeren moleküller arasında fotoğrafçılıkta kullanılan bazı moleküller, terpenler ve steroidler sayılabilir. Yaşamda bu kadar yaygın bir şekilde karşılaşılan bu moleküllerin detaylı bir şekilde kimyasal incelenmesi doğaldır. Bu incelemeler sentez nedeni ile olabildiği gibi, olası biyolojik etkinlikleri ve kullanılabileceği yerlerin belirlenmesi için de yapılmaktadır. Yine bu incelemeler, deneysel olabildiği gibi özellikle 1930'lu yıllardan sonra teorik çalışmalara başlanmış ve bilgisayar teknolojisine paralel olarak geliştirilen paket programlar ile başarılı çalışmalar yapılmıştır [2].

Halkasında karbon atomu dışında oksijen, azot, kükürt gibi heteroatomlar içeren bileşiklere heterosiklik bileşikler denir. Heterosiklik bileşikler de karboksilik bileşikler gibi aromatik veya alifatik olabilir. Örneğin, piridin aromatik bir bileşik, piperidin ise alifatik heterosiklik bileşiktir [3].

Heterohalkalı bileşiklerin türevlerinden özellikle azot içeren moleküllerin farmasötik, biyolojik ve medikal kullanımları yanında teknolojik kullanımları da çok yaygındır. Bu bileşiklerden halkada iki azot ihtiva eden beşli halkalar *Diazol halkalarıdır*. Azot atomlarının halkadaki durumlarına göre iki izomer diazol ayırt edilir. Bunlar 1,2-Diazol veya Pirazol ve 1,3-Diazol veya İmidazoldür.



1,2-Diazol



1,3-Diazol

Pirazol'de karbon atomlarındaki ve 1 numaralı azot atomundaki elektronik durum Piroldedekinin tamamen aynısıdır. 2 numaralı azot atomunda ise, birisi iki, diğeri ikisi tek elektron taşıyan üç tane sp^2 hibrid orbitali teşekkül etmiştir. Bu atomun 2pz elektronu ise molekülün π bulutuna katılmıştır. İmidazolde ise aynı şey 3 numaralı azot atomu için sözkonusudur [4].

İmidazol halkası içeren bileşikler farmakolojide, endüstride oldukça büyük öneme sahiptir [5].

İmidazol halkası içeren bileşiklerin çeşitli amaçlarla kullanılabilmesi için ve bu bileşiklerin asit-baz özelliklerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için protonasyon sabitlerinin bilinmesi gerekmektedir.

Protonasyon ve kararlılık sabitlerinin tayin edilmesinin sebeplerinden bazılarını kısaca şu şekilde sıralamak mümkündür. Bir maddenin protonasyon ve kararlılık sabitleri kullanılarak bunların hangi pH'ta hangi türün ne oranda bulunabileceği hesaplanabilir. Genellikle bir maddenin farklı iyonik türleri farklı UV spektrumuna sahip olduğundan uygun bir pH seçilerek bu maddenin spektrofotometrik olarak kantitatif tayini yapılabilir. Bunun içinde protonasyon ve kararlılık sabitinin bilinmesi gerekir. Protonasyon ve kararlılık sabitleri yeni sentezlenen bir maddenin yapısının tayin edilmesinde yardımcı bilgiler verebilir. Teorik olarak hesaplanan değer, deneyle bulunan değere uyuyorsa önerilen yapının olma ihtimali vardır. Protonasyon ve kararlılık sabitlerinin bilinmesi organik kimya, fizikokimya ve özellikle analitik kimya yönünden oldukça önem taşımaktadır. Çünkü bu sabitler bilindiği takdirde söz konusu maddenin en az iyonlaştığı pH aralığı bulunarak maksimum verimle izole edilebileceği şartlar tayin edilir. Ayrıca çeşitli maddelerden değişik pH'larda tampon çözeltiler hazırlamak için de protonasyon sabitlerinin bilinmesi esastır [6].

Literatürde verilen protonasyon sabitlerinin büyük bir çoğunluğu su ortamındaki değerlerdir. Ancak son yıllarda, biyolojik ortamların susuz ortamlara daha çok benzediği düşüncesi, susuz ortamlarda veya su ile karışık çözücülerde bulunan değerlerin önemini

daha da artırmaktadır. Böyle ortamlarda tayin edilen sabitlerin canlı sistemlerdeki olayların aydınlatılmasına daha çok yardımcı olabileceği düşünülmektedir [6].

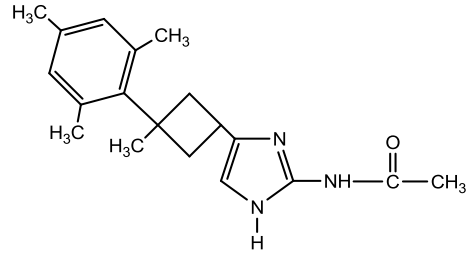
Protonasyon sabitlerinin tayininde potansiyometri, kondüktometri, polarografi ve spektrofotometri gibi çok çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Fakat bunlar arasında uygulama alanı en geniş ve doğruluğu genel olarak en yüksek olan metot potansiyometrik metot olduğundan çalışmamızda potansiyometrik titrasyon tekniği tercih edilmiştir.

Ortamdaki türlerin konsantrasyonuna bağlı olarak indikatör ve referans elektrotlar arasında oluşan potansiyelin ölçümüne dayanan metotlara potansiyometrik metot ya da potansiyometri adı verilir. Oluşan bu potansiyel farkının ölçülmesiyle hidrojen iyonu aktivitesi ya da konsantrasyonu hesaplanabilir [6].

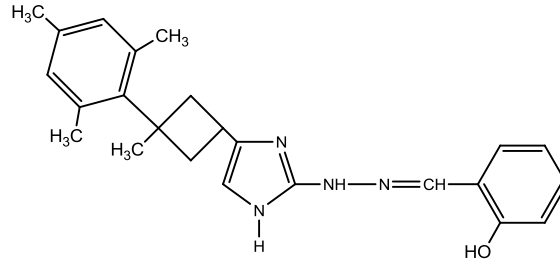
Protonasyon sabitlerinin tayin edilmesinde grafiksel metotlar geniş olarak çalışılmıştır. Günümüzde ise deneysel verilerin değerlendirilmesinde grafiksel metotlar yerine gelişmiş bilgisayar metotları kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneysel verilerin değerlendirilmesinde Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programı kullanılmıştır. BEST bilgisayar programı, hesaplama esnasında çözeltide meydana geldiği kabul edilen denge reaksiyonlarının hepsini dikkate almakta, daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır [7].

İki aşamalı olacak şekilde planlanan bu çalışmanın amacı, birinci aşamasında isimleri ve formülleri **Tablo 1.1**'de verilen bileşiklerin sentezi, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak karakterizasyonu ve son aşamasında ise sentezlenen bu bileşiklerin protonasyon sabitlerinin potansiyometrik metotla tayin edilmesidir.

Tablo 1.1. İmidazol bileşiklerinin adları ve formülleri



N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid



2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Genel Yapıları

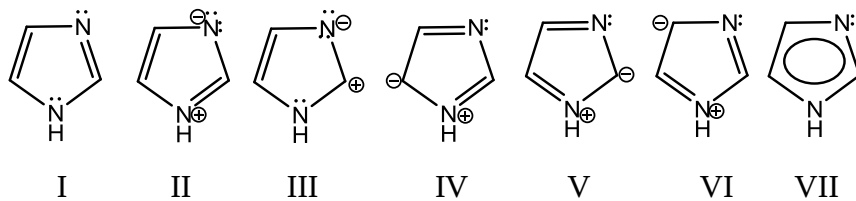
İki azot içeren beş üyeli halkalara diazoller denir. 1,3 konumunda azot içeren diazoller imidazol olarak bilinir.

1.1.1.1. İmidazolün Keşfi ve Yapısı

İmidazol ilk olarak Heinrich Debus tarafından 1858 yılında sentezlendi, fakat çeşitli imidazol türevleri hemen hemen 1840'lı yılların başlarında keşfedilmişti. Onun sentezinde imidazol oluşturmak için amonyakla glioksal ve formaldehit kullanılmıştı. Bu sentez nispeten düşük miktarda ürün vermesine karşılık hala C-süstitüe imidazol sentezi için kullanılmaktadır [8].

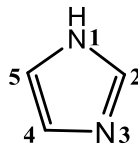
Piroldeki bir β -CH yerine bir azometin azotu $-N=$ girmesiyle imidazolün türediği düşünülebilir. İmidazoldeki halka karbon atomlarının ve H atomunun bağlı olduğu N-1'in durumu, tamamen, piroldeki karbon atomlarının ve azotun elektronik durumu gibidir. İmidazoldeki N-3'ün durumu ise piridin azotundaki gibidir. Bu azotların hibritize olmayan birer p orbitalindeki birer elektron ile karbon atomlarının birer p orbitalindeki birer elektronun ve N-1'in hibritize olmayan p orbitalindeki iki elektronun tümü, bu orbitallerin halka düzleminin üstünden ve altından çakışmasıyla, halkanın aromatikliğinden sorumlu olan ve topluca 6π elektronuna karşı olan elektron bulutunu oluştururlar. Piridin azotunda olduğu gibi, bağ oluşumunda kullanılmayan ve iki elektron taşıyan sp^2 -hibrit orbitali imidazolde N-3(azometin azotları)'ün ortaklanmamış elektron çiftini oluşturur. Aromatik rezonansa katılmayan bu elektron çifti imidazolün bazikliğinden sorumludur.

İmidazol I, II, III, IV, V ve VI ile gösterilen kanonik şekillerin bir rezonans hibritinden ibaret olabilir. Aromatik rezonansı belirlemek amacıyla imidazol VII şekli ile gösterilebilir [9].

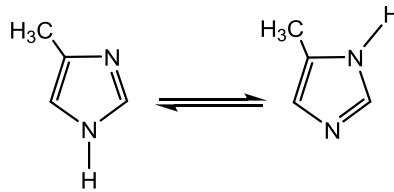


1.1.1.2. Adlandırma ve Tautomerlik

İmidazol terimi beş üyeli heterosiklik halka sistemini ifade eder. İmidazol halkasının doğru numaralandırılması aşağıdaki şekilde gösterilmektedir. İmino azotu pozisyon 1'i alır ve numaralandırma pozisyon 3 olarak dizayn edilen üçüncü sıradaki azota olası en küçük numarayı atayarak halkayı takip eder. Sübstitüe azot, N-sübstitüe imidazollerin numaralandırılması için başlangıç noktasını temsil eder [10].



İmidazol halkasındaki tautomeri onun asimetrik sübstitüe türevlerindeki adlandırmalarda yanılmalara neden olmamalıdır. Örneğin, 4-metilimidazol ile 5-metilimidazol birbiri ile tautomerik denge oluşturur ve bunların birbirinden ayrılması olanaksızdır. Bu bileşiğin adlandırılması 4(5)-metilimidazol şeklinde yapılır.

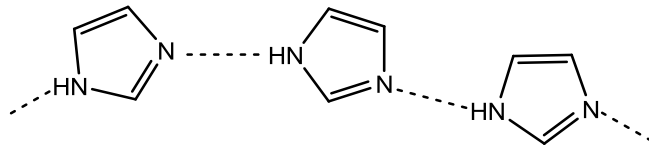


1.1.1.3. İmidazolün Özellikleri

İmidazol E.N. 90 °C, K.N. 256 °C olan renksiz, kokusuz bir bileşiktir [11]. İmidazolün kaynama noktası bir metil grubunun 1-pozisyonuna ilavesiyle dikkat çekici bir şekilde düşmektedir. Fakat metil grubunun 4 (ya da 5)-pozisyonuna ilavesi çok önemli bir etki göstermemektedir. Moleküler ağırlığı iki katına çıkaran bir amil grubunun ilavesi bile ana halka sisteminden daha düşük kaynama noktalı bir madde ile sonuçlanmaktadır. Bu

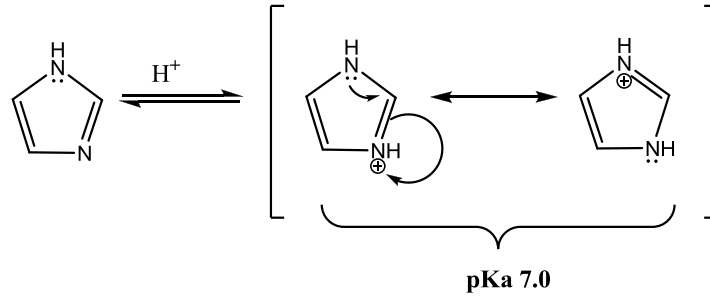
sonuçlar belli bir dereceye kadar serbest imino hidrojeninin imidazollerin gözlemlenen yüksek kaynama noktalarından sorumlu olduğunu göstermektedir. İmidazolün gznrlğ polar gzclerde yüksek, apolar gzclerde düşüktür. N-substitüe imidazoller genellikle apolar gzclerde serbest imino hidrojenli imidazollerden gök daha fazla gznrdr. Basit imidazoller ultraviyole bölgede seçici absorpsiyon göstermede başarı sızdır. Seçici absorpsiyon imidazokarboksialdehitler ve imidazokarboksilik asitler gibi bir karbonil grubuyla konjuge edilmiş imidazol halkalarında gözlenir. İmidazol asitlerle kristalimsi tuzlar oluşturma yeteneğine sahip olan monoasidik bir bazdır. İmidazollerin bazik yapısı bir proton kabul edebilen piridin azotunun yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Metil gruplarının imidazol halkasına ilavesi onun baziklik kuvvetini arttırmaktadır. Bu piridin azotu etrafındaki elektron yoğunluğunu artırma eğiliminde olan metil gruplarının elektron salıcı güzellik göstermesiyle açıklanabilir. Fenil grubu, nitro grubu ya da bir halojen gibi elektron gkici gruplar baziklik gücünü düşürür[10]. İmidazol sp^2 hibritli azot atomuna sahip bir bileşik için anormal bazik bir bileşiktir. İmidazolün yüksek bazikliği tahminen konjuge asidin simetrikliği ve rezonans kararlılığının bir sonucudur [12].

İmidazol halkasındaki N-H protonu gevşek olup moleküller arasında güçlü hidrojen bağları oluşturur. İmidazolün bu güzelliğinden dolayı kaynama noktası beklenenden yüksektir [13].



İmidazolün bazlığı, yani proton bağlama gücü(pK_a , 7.0) diğer diazollerden(pK_a 'lar, 0.8 ve 2.5) daha gktr. Bunun başlıca nedenleri;

1. Rezonansta yk ayrımının belirgin olması
2. Dinamik proton aktarımı nedeniyle 1- ve 3- azotlarının eşdeğer olması
3. Proton bağlandıktan sonra molekülün simetrik, dolayısıyla daha kararlı olmasıdır [10].

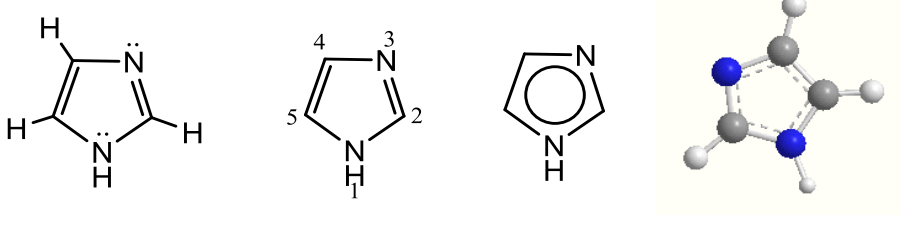


Bazik doğasına ilave olarak imidazol zayıf bir şekilde asidik(sahte asidik) özellikler de sergileyebilir. İmidazolün sahte asidik doğası substitüe içermeyen bir imino grubunun varlığına bağlıdır [10].

İmidazol amfoterdir ve aynı zamanda aromatiktir. İmidazol halkası aromatik yer değiştirmelere pirolden daha az ama piridinden daha çok yatkındır. İmidazolün aromatik özellikleri 3 no'lu azotun bazikliği nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Nitrolama ve sülfolama tepkimeleri gibi kuvvetli asidik ortamlarda halka protonlanır. Bu yüzden elektrofilik yer değiştirme zorlaşır. Nötral ve zayıf asitli ortamlarda bu yer değiştirmeler daha kolay olur. Örneğin, imidazolün bromlanması ve iyotlanması monosubstitüe ürün yerine 2,4,5-trihaloimidazol verir. İmidazol çok iyi bir tepkendir. Kolayca alkillenir ve açillenir. Bu tepkimelerde iki halka azotu eşdeğerdir. Örneğin, 4- ve 5-metilimidazol aynı bileşiktir ve çoğu kez 4(5)- metilimidazol diye adlandırılır [14].

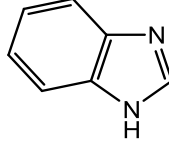
Sonuç olarak, imidazol aromatik olan heterosiklik organik bir bileşiktir. İmidazol bir baz ve zayıf bir asit gibi davranabilir. İmidazol suda ve polar çözücüde çözünebilen beş üyeli düzlemsel bir halkadır. İmidazol iyi bir nükleofildir, çünkü reaksiyona alkilasyon ve açılasyon bileşiklerini çeken NH azotunda girer [8].

Tablo 1.2. İmidazole ait bazı önemli bilgiler

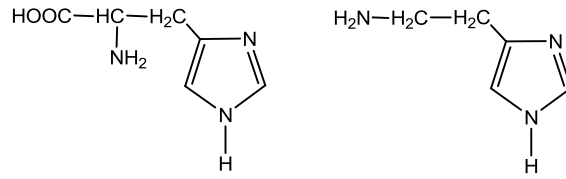
İMİDAZOL	
	
Sistematik isim	1,3-diazol
Diğer isimler	İmidazol 1,3-diazasiklopenta-2,4-dien
Moleküler formül	C ₃ H ₄ N ₂
Molar kütle	68.08 g/mol
Görünüş	Beyaz ya da solgun sarı
ÖZELLİKLER	
Yoğunluk ve faz	1.23 g/cm ³ , katı
Suda çözünürlük	Karışabilir
Erime noktası	89-91 °C (362-364 K)
Kaynama noktası	256 °C (529 K)
Asitlik (pK_a)	pK _a = 14.5
Bazlık (pK_b)	pK _b = 6.95
YAPI	
Koordinasyon geometrisi	Düzlemsel 5-üyelî halka
Kristal yapı	Monoklinik

1.1.1.4. İmidazol Türevleri

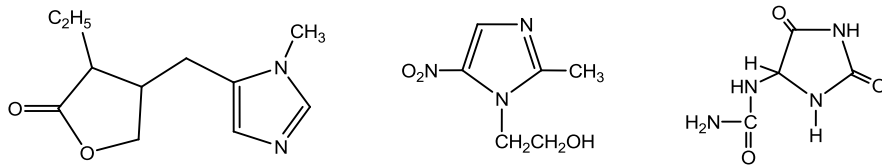
İmidazolün benzo türevi “Benzimidazol” olarak bilinir.



Birçok imidazol türevi büyük biyolojik önemi olan bileşiklerdir. Histidin(β -4-imidazolilalanin) önemli bir α -amino asittir. Histidin ile yakından ilgili bir hormon olan Histamin(β -4-imidazoliletılamin)’in birçok fizyolojik etkisi vardır ve insan vücudunda fazla miktarda bulunmasının alerjiye neden olduğu kabul edilir ki bu nedenle bu alerjiye karşı antihistaminik ilaçların sentezi önem kazanmıştır.

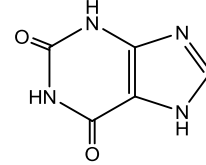
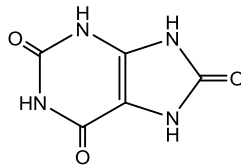
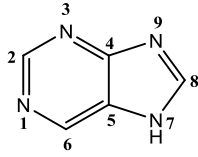


“Pilocarpin” imidazol halkası içeren bir alkaloiddir. “Metromidazol” ise tıpta ilaç olarak kullanılan ve mikroorganizmalara karşı etkin olan bir bileşiktir. Bazı hayvanlarda metabolizmada oluşan bir ürün olan “Allantoin” de bir imidazol türevidir [15].



Birleşmiş pirimidin-imidazol halka sistemi “Pürin” adı ile bilinir. Pürin türevleri doğada geniş ölçüde vardır. Önemli pürin türevleri olan “Adenin” ve “Guanin” hücre yapısında bulunan nükleik asitlerin bileşiminde mevcuttur. Pürin türevi olan “Ürik Asit” birçok hayvanda metabolizmada oluşan bir üründür. Önemli bir ürik asit türevi

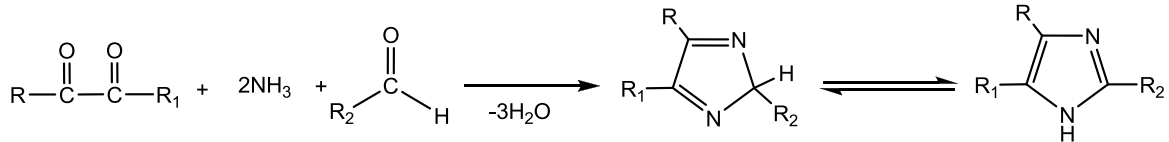
Ksantin'dir. Kafein, Teobromin ve Teofillin birer ksantin türevi olup çay, kahve ve kakaoda bulunan önemli alkaloidlerdir [15].



1.1.2. İmidazol ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri

1.1.2.1. α -Dikarbonil Bileşiklerinden

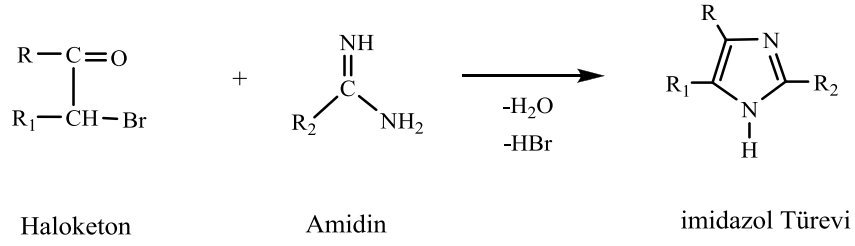
α -Dikarbonil bileşiklerinin bir aldehit ve NH_3 ile bir arada muamelesinden imidazoller oluşur.



Bu reaksiyonda α -dikarbonil bileşiği olarak glioksal ($\text{R}=\text{H}$, $\text{R}_1=\text{H}$) ve aldehit olarak da formaldehit ($\text{R}_2=\text{H}$) kullanılması halinde imidazol elde edilir ki bu nedenle imidazole glioksalin de denilir [9]. Reaksiyonun mekanizmasında iki amonyak molekülü glioksalin aldehit gruplarına katılır, sonra amin gruplarından birine formaldehit katılır ve oluşan molekülden üç su molekülü ayrılarak imidazol meydana gelir. Bu sade bir yöntemdir, ancak çok miktarda yan ürün oluştuğu için verim düşüktür [11].

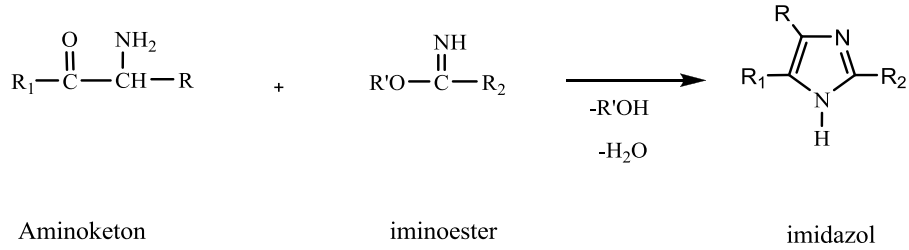
1.1.2.2. α -Haloketonlardan

α -Haloketonların amidinler ile ısıtılması sonucu imidazoller elde edilebilir.



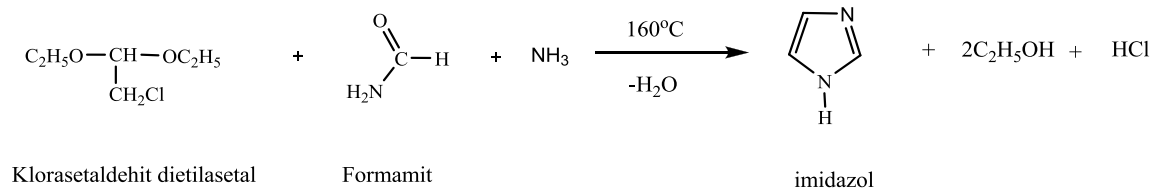
1.1.2.3. α -Aminoketonlardan

α -Aminoketonların iminoesterler ile reaksiyonu da bir imidazol oluşumu ile sonuçlanır.



1.1.2.4. Kloroasetaldehit dietilasetalden

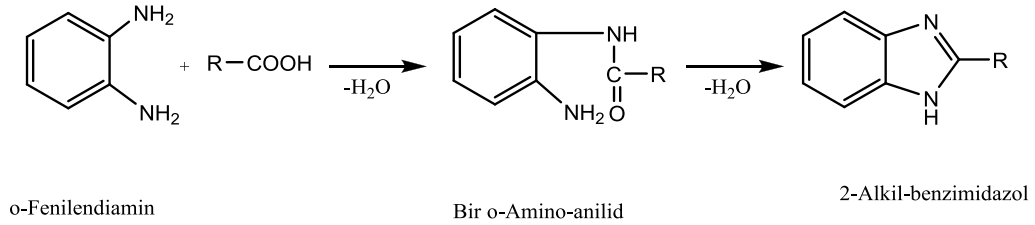
İmidazolün yüksek verimle sentezinde kullanılan bir diğer yöntem kloroasetaldehit dietilasetalin amonyak ile ısıtılmasıdır [5].



1.1.2.5. Benzimidazol Sentezi

İmidazolün monobenzo-türevine “Benzimidazol” adı verilmiştir. Benzimidazolün doğada sadece 5,6-dimetil-türevine rastlanmıştır ki bu türev B12 vitamin molekülünün bir

kısmını oluşturur. Benzimidazollerin elde edilmesi için uygun bir yöntem, o-Aminoanilidlerin ısıtılarak halka kapanmasına uğratılmalarıdır ki o-Amino-anilidler ofenilendiamin(veya türevleri) bileşiğinden elde edilebilir.

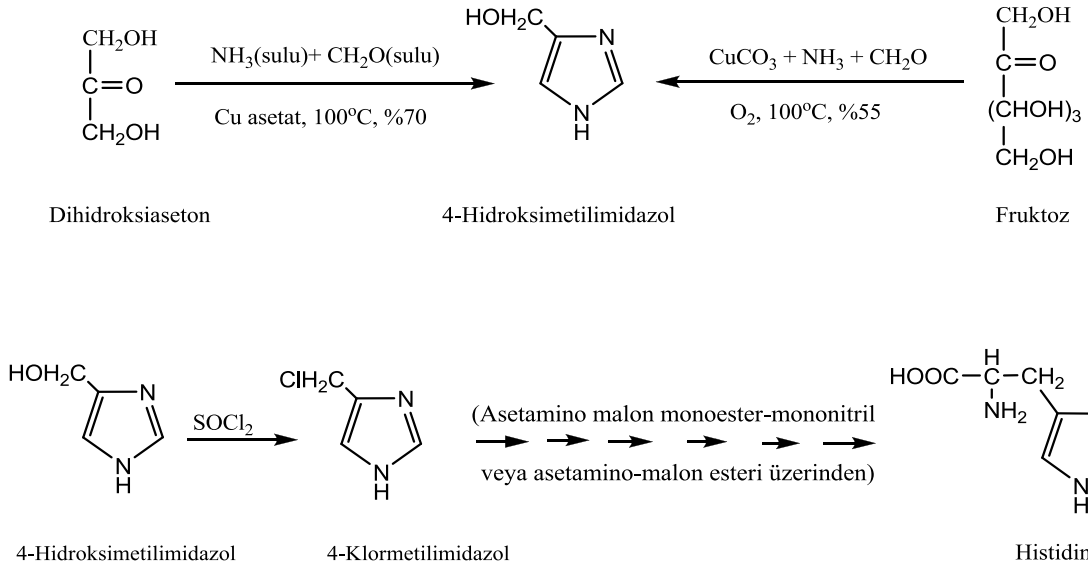


Bu reaksiyonda karboksilli asit olarak formik asit (R=H) kullanılması halinde benzimidazol ele geçer [9].

1.1.2.6. Histidinin Sentezi

İmidazoller birçok biyolojik molekülün içerisine katılmaktadır. En açık örneği amino asit histidindir. Histidin birçok protein ve enzimin yapısında mevcuttur ve hemoglobinin bağlanma fonksiyonlarında ve yapısında hayati bir rol oynar [18]. Endüstride histidin, dihidroksiaseton veya fruktozdan elde edilebilir. Her ikisinde de elde edilen ve histidine dönüştürülecek olan bileşik 4-hidroksimetil-imidazoldür. Bu tiyoniklorürle klorürleştirildikten sonra asetamino-malon esteri ya da asetamino-malonmono- ester mono-nitril üzerinden histidine dönüştürülebilir [11].

Histidinin dekarboksilasyonundan histamin oluşmakta ve aşırısının alerjiye neden olduğu bilinmektedir [4].

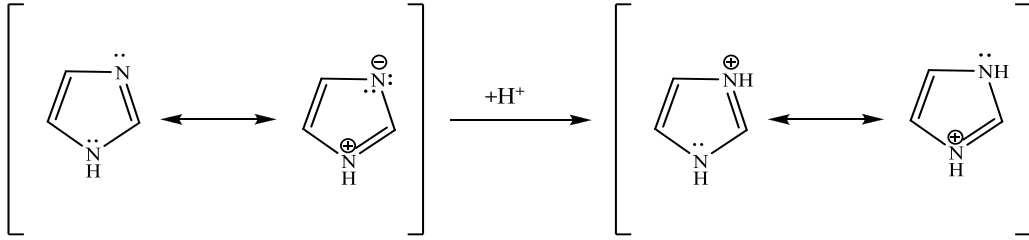


1.1.3. İmidazollerin Reaksiyonları

Aromatik karakterdeki imidazolde halka karbon atomları elektrofilik substit\u00fcsyona kar\u015f\u0131 pirolden daha d\u00fc\u015f\u00fck reaktivite g\u00f6sterirler. Bu durum piroldeki bir =CH- yerine bir azometin azotunun girmesiyle olu\u015ftu\u011fu d\u00fc\u015f\u00fcn\u00fclen diazoller ile, benzendeki bir =CH yerine =N- girmesiyle olu\u015fan piridin'in kar\u015f\u0131la\u015ft\u0131rmas\u0131 ile anla\u015f\u0131labilir ve piridin'in benzene g\u00f6re daha d\u00fc\u015f\u00fck reaktivite g\u00f6stermesi ile aynı nedenden ileri gelir. Nitekim, bir elektrofil reaktif halka azotlarından sadece azometin azotuna ba\u011flanabilir, \u00e7\u00fcnk\u00fc -NH grubu azotunun ba\u011f olu\u015fumunda kullanılmayan iki elektronu aromatik rezonansa katılmıştır. Genel olarak diazollerin n\u00fckleofil substit\u00fcsyon reaksiyonları vermedikleri s\u00f6ylenilebilir. Ancak imidazolde kuvvetli bazlar etkisiyle halkada deprotonasyon olasıdır. Pirol halkasındaki bir =CH- yerine bir \u00e7ifte ba\u011f azot =N- girmesi baziklikte artmaya neden olur. Nitekim imidazol, pirolden ve hatta piridinden daha kuvvetli bir bazdır. İki heteroatomun birbirine do\u011frudan do\u011fruya ba\u011flanması baziklikte zayıflamaya neden oldu\u011fundan, pirazol imidazolden daha zayıf bir bazdır. İmidazoller monobazik bile\u015fikler olarak kabul edilebilir ve kuvvetli asitler ile azometin azotunda (imidazol i\u00e7in N-3) protonlandırılırlar [9].

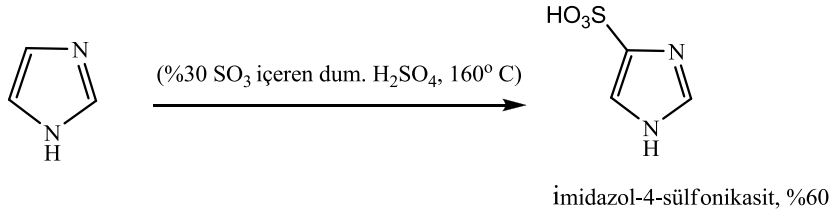
1.1.3.1. Protonlanma Reaksiyonu

İmidazol monobazik bir bileşik olup kuvvetli asitler ile azometin azotunda (N-3) protonlanır.



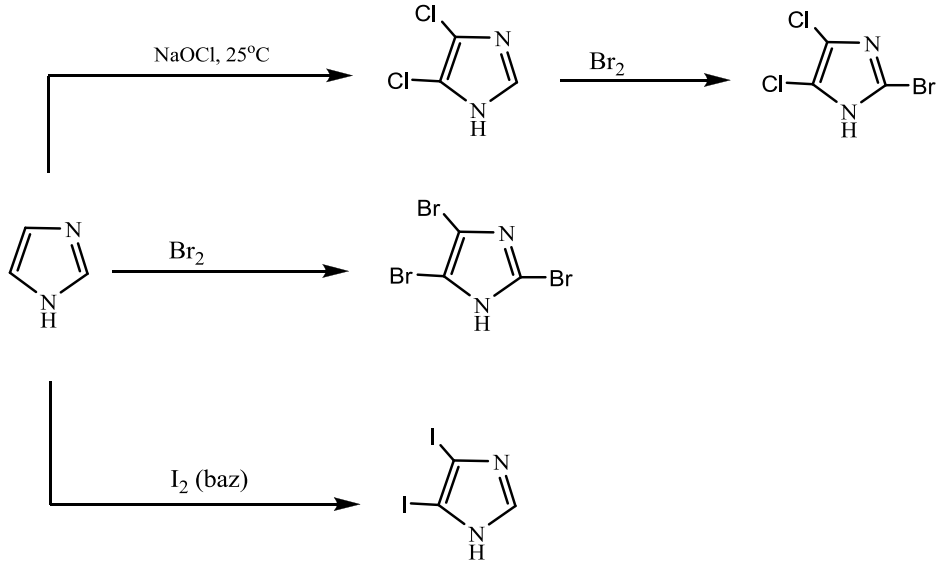
1.1.3.2. Nitrolama ve Sülfolama Reaksiyonu

Nitrolama ve sülfolama reaksiyonları ancak çok etkin koşullarda yürür [11].



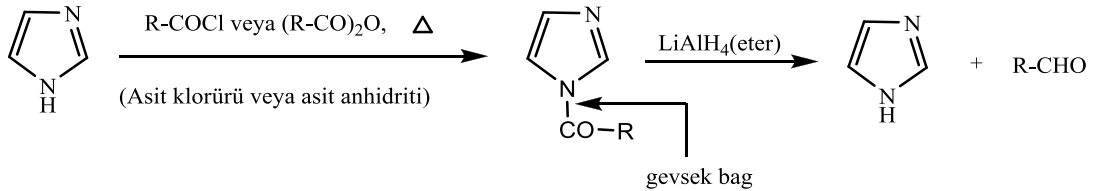
1.1.3.3. Halojenlendirme Reaksiyonu

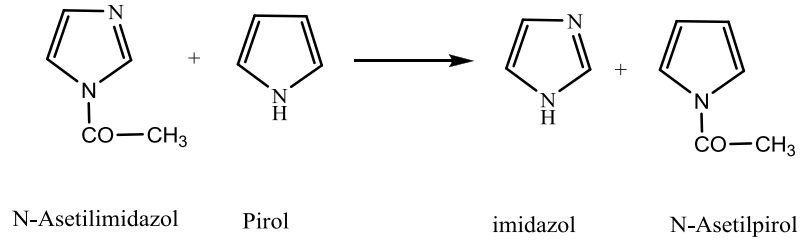
İmidazol, nötral veya bazik ortamlarda kolay halojenlenir. 4- ve 5- yerlerine Cl, Br veya I girebilir. Asitli ortamlarda halojenlenmesi güçtür. Çünkü imidazolün katyonu ve buna bağlı olarak molekül simetrisi oluşacağı için halka aşırı derecede deaktive olur. Bu tür reaksiyonlarda bromun klordan daha etkin olduğu görülebilir.



1.1.3.4. Açillenme Reaksiyonu

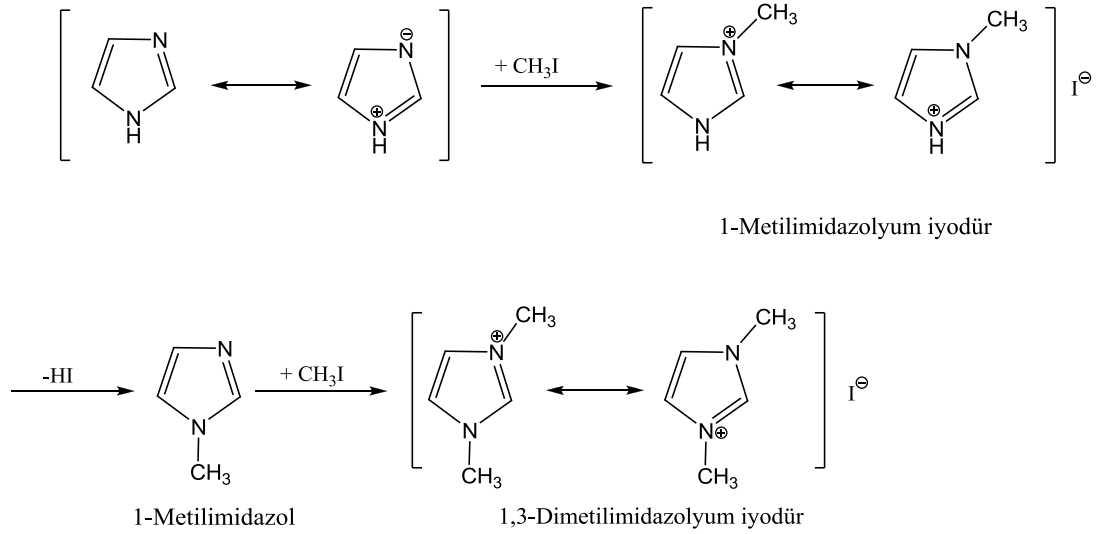
İmidazol, açıl halojenürler ya da asit anhidritleri ile reaksiyon vererek N-açilimidazollerini oluştururlar [11]. İmidazolün alifatik asit klorürleri veya anhidritleriyle açillenmesinde açıl grubu azot üzerine bağlanır. Bu bileşiklerdeki N-CO bağı oldukça gevşektir ve başka bileşikler açilleme aracı olarak kullanılabilirler. Örneğin; pirol, N-asetilimidazol ile N-asetillenebilir. Diğer bir husus da aynı nedenle yani bağ gevşekliği nedeniyle, N-açil-imidazol LiAlH_4 ile indirgendiğinde N-CO bağı alifatik aldehit + imidazol verecek şekilde ayrışır. Bundan yararlanarak alifatik karboksilli asitler aldehitlere dönüştürülebilir (Bu önemlidir. Çünkü başka yollardan karboksilik asitleri veya ester, amit, asit klorürü gibi türevlerini aldehit basamağına indirgemek olanaksızdır).





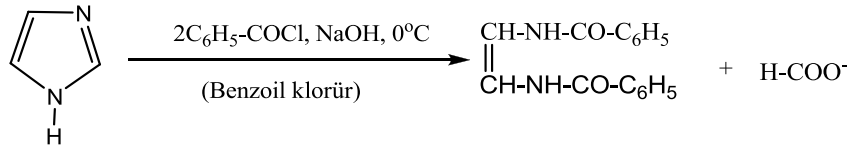
1.1.3.5. Alkillendirilme Reaksiyonu

İmidazoller azot atomlarında nispeten kolaylıkla alkillenebilirler. Örneğin, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ ya da CH_3I ile metillenebilirler. İmidazolün alkillendirilmesi verilen örnekte gösterilmektedir [15].



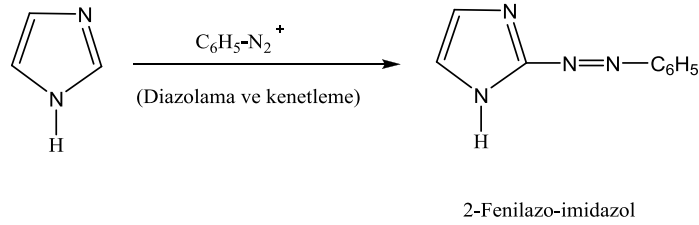
1.1.3.6. Karboksilik asit klorürü ile Reaksiyonu

Aromatik karboksilik asit klorürleri değişik şekilde etkir ve 0 °C'de bile imidazol halkasının açılmasına yol açar. İki azot arasındaki tek karbon format halinde ayrılır [11].



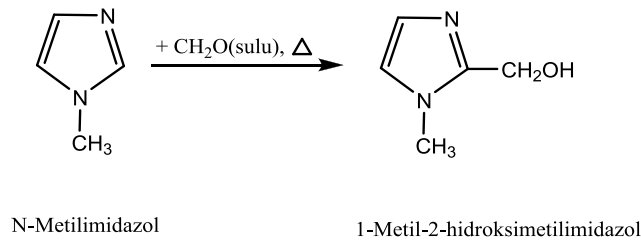
1.1.3.7. Diazonyum Tuzlarıyla Reaksiyonu

İmidazol, diazonyum tuzlarıyla kenetlenebilir. Diazonyum katyonu nötral ortamda İmidazol'ü 2- yerinde kenetler.



1.1.3.8. Formaldehit ile Reaksiyonu

N-Alkil imidazolün formaldehitte verdiği reaksiyon sonunda 2-hidroksimetil türevi meydana gelir.



İmidazol halkasının indirgenmesi, bilinen indirgenlerle başırlamaz. İmidazolün indirgenmiş ürünleri olan imidazolin ve imidazolidon türevleri ancak sentezle elde edilebilirler. 1,2-Diamin + esterden imidazolin türevi; 1,2-diamin + dietilkarbonattan imidazolidon türevi elde edilebilir.

Zayıf ve orta güçteki yükseltgenler imidazol halkasına etkimez. KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ gibi güçlü yükseltgenler ise halkayı parçalar [11].

1.1.4. Protonasyon Dengeleri

Çözeltideki yüklü veya yüksüz bir baza bir veya daha fazla proton bağlanması sonucu oluşan dengelerin denge sabitlerine *protonasyon sabitleri* adı verilir. İyonlaşma dengeleri ise protonlanma dengelerinin tersidir. Protonasyon dengesi genel olarak aşağıdaki şekilde gösterilebilir.



Genel olarak, poliprotik bir L bazı için protonlanma dengeleri aşağıdaki şekilde gösterilebilir. Burada kolaylık olması açısından yükler gösterilmemiştir.



Bu denge reaksiyonlarına ait protonasyon sabitleri aşağıdaki şekilde incelenirken,

$$K_1 = \{HL\} / \{H\} \cdot \{L\} \quad (1.5)$$

$$K_2 = \{H_2L\} / \{H\} \cdot \{HL\} \quad (1.6)$$

•

•

$$K_j = \{H_jL\} / \{H\} \cdot \{H_{j-1}L\} \quad (1.7)$$

stokiyometrik sabitler,

$$K_1 = [HL] / [H] \cdot [L] \quad (1.8)$$

$$K_2 = [H_2L] / [H] \cdot [HL] \quad (1.9)$$

•

•

•

$$K_j = [H_jL] / [H] \cdot [H_{j-1}] \quad (1.10)$$

şeklinde gösterilebilir.

Yukarıdaki eşitliklerde, [] konsantrasyonları, { } aktiviteleri göstermektedir.

1.1.4.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar

Denge sabitlerinin hesaplanmasında çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Metot geliştirmekteki amaç, denge sabitlerini çabuk, anlaşılır ve kolay bir şekilde tayin etmektir. Geliştirilen bu metotlar denge durumunu bozmaksızın mevcut bütün türlerin serbest konsantrasyonlarının doğru ve kesin değerlerini bulmaya dayanır.

1.1.4.2. Birinci Grup Metotlar

Çözeltide söz konusu denge reaksiyonuna iştirak eden türlerden bir veya birkaçının denge konsantrasyonunun doğrudan tayinine dayanan metotlardır. Bunlar da kendi aralarında üçe ayrılır.

1.1.4.2.1. Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar

Farklı iki fazda bulunan türlerin konsantrasyonlarının belirlenmesine dayanan metotlardır. Çözünürlük metotları ve dağılma metotları olarak ikiye ayrılır. Çözünürlük metotları, kompleks oluşturan maddelerin yanında çok az çözünen bir tuzun tayiniyle ilgilidir. Dağılma metotları ise iyonların birbiri ile karışmayan iki çözücü arasındaki dağılımı ile ilgilidir.

1.1.4.2.2. Elektrometrik Metotlar

Elektrotlar arasındaki gerilimin değişiminden faydalanılarak çözeltideki türlerin konsantrasyonunun belirlenmesine dayanan metotlardır. Bu tip metotlar potansiyometrik ve polarografik metotlardır. Bu çalışmanın konusu olan potansiyometrik metotlar iyonik türlerin denge konsantrasyonunun uygun bir elektrot ile tayinine dayanır.

1.1.4.2.3. Diğer Metotlar

Renk değişiminden faydalanılarak konsantrasyonun belirlenmesine dayanan metotlardır. Kolorimetrik metot olarak da isimlendirilebilir.

1.1.4.3. İkinci Grup Metotlar

Bu gruptaki metotlar, iyonik türlerin oluşmasıyla sistemin fizikokimyasal özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin ölçülmesine dayanan metotlardır. Spektrofotometrik, kondüktometrik, kriyoskopik, ebüliyoskopik ve kalorimetrik metotlar bu grup metotlar arasında sayılabilir [16].

1.1.4.4. Potansiyometrik Metot

Galvanik hücrelerin potansiyellerinin ölçülmesi, 19.yy'ın sonlarında metal ve hidrojen iyonlarının aktivitelerini tayin etmek için ve bir takım metal iyonu ve komplekslerinin araştırılmasında kullanılmıştır [15]. Potansiyometrik metot, o zamandan beri çözelti kimyasının çeşitli dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonlaşma denge

ölçümlerinde kullanılabilecek en kolay ve en başarılı yöntemlerden biri potansiyometridir.

Farklı iki hücre kullanarak, bu hücreler arasında oluşan potansiyelden faydalanarak ortamdaki türlerin konsantrasyonlarının hesaplanması yöntemine *potansiyometrik metot* denir. Hücrelerdeki potansiyeller iki ana tip olaydan kaynaklanır:

i) Yükseltgenme-indirgenme dengeleri

ii) Membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşumu.

Asit-baz reaksiyonları bilindiği gibi proton transfer reaksiyonlarıdır. Eğer kullanılan elektrot H^+ iyonu seçici bir elektrot olursa, potansiyometriyi kullanarak denge sabiti hesaplanabilir.



gibi bir yükseltgenme-indirgenme dengesinde Nernst eşitliği yazılacak olursa;

$$E = T_{E_0} + RT / nF \ln ((X)^X (Y)^Y / (P)^P (Q)^Q) \quad (1.12)$$

elde edilir. T_{E_0} , bütün türler birim aktivitede olduğunda oluşan potansiyeldir ve *standart elektrot potansiyeli* adını alır. Eğer ortamın iyonik şiddeti sabit tutulacak olursa, Nernst eşitliği şu hali alır.

$$E = E_0 + RT / nF \ln ([X]^X \cdot [Y]^Y / [P]^P \cdot [Q]^Q) \quad (1.13)$$

Burada E_0 , formal elektrot potansiyelidir ve aşağıdaki şekilde verilir:

$$E_0 = T_{E_0} + RT / nF \ln (\gamma X^x \gamma Y^y \gamma Q^q) \quad (1.14)$$

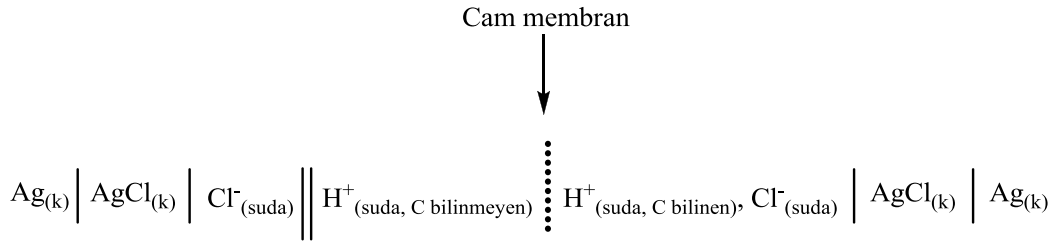
Potansiyometrik metotla **Eşitlik 1.13**'den de anlaşılacağı gibi, hücrenin potansiyeli ölçülerek denge sabitleri hesaplanabilir.

1.1.4.4.1. Cam Elektrot

Potansiyometrik metotla denge sabiti bulunurken sistemin H^+ konsantrasyonunun belirlenmesi gerekir. $[H]$ 'i tayin etmek için hidrojen elektrot kullanılabilir. Fakat bu elektrotun gerek hazırlanması gerekse kullanımı zor olduğu için, son yıllarda H^+ iyonu seçimine dayanan cam elektrotlar kullanılmaktadır.

Cam membranlar hidrojen iyonları için oldukça seçici olduklarından, cam elektrotlar başka katyon içeren çözeltilerde bile hidrojen iyonu aktivitesi ölçmede genel olarak kullanılabilir [17].

Ticari olarak pek çok tipte cam elektrot mevcuttur. Bunların çoğunda H^+ iyonu seçici cam membran, referans hücreyle temas eden H^+ iyonu aktivitesi sabit çözeltiyi içeren bir tüpün ucuna yerleştirilmiştir. Deneylerde kullanılan kombine cam elektrotun şematik gösterimi aşağıda verilmiştir.



Burada potansiyelin değişmesinin nedeni; membranın iki tarafındaki konsantrasyonunun farklı olmasıdır. Özel yapılmış membranın yapısında Na_2O ve SiO_2 bulunur. Silikatın içerisinde sodyum iyonları $-SiO - Na^+$ şeklindedir. Membran mutlaka su içinde saklanmalıdır. Çünkü yüzeyde hidrat tabakasının oluşması gerekir. Membrandaki Na^+ ile çözeltideki H^+ iyonu yer değiştirir. Bu yer değiştirme temas halinde bulunduğu çözeltideki H^+ konsantrasyonuna bağlıdır. Membranın iki tarafındaki $[H]$ birbirinden farklı olacağından, bir potansiyel meydana gelir. Fakat şu unutulmamalıdır ki, membran ne kadar iyi olursa olsun, iki yüzü birbirinin aynısı olamaz. Bu nedenle asimetri potansiyeli dediğimiz bir potansiyel meydana gelir. Bu potansiyelin yanında tuz köprüsünden dolayı sıvı temas potansiyeli de oluşur. Asimetri ve sıvı temas potansiyeli göz önünde bulundurularak, cam elektrotla pH ölçümünü veren Nernst eşitliğini şu şekilde yazabiliriz:

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln (H) + E_j \quad (1.15)$$

$$+(H) = \gamma_H^+ [H] \quad (1.16)$$

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln \gamma_H + RTF^{-1} \ln [H] + E_j \quad (1.17)$$

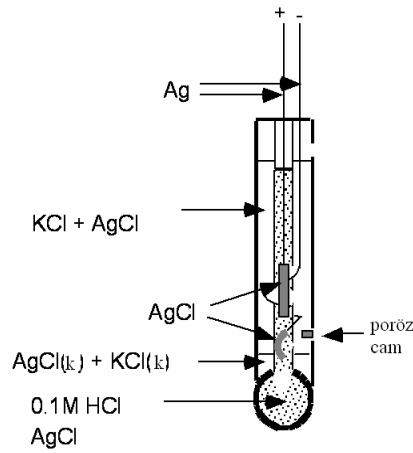
$$E = E^0 + RTF^{-1} \ln [H] \quad (1.18)$$

$$E = E^0 - k\text{pH} \quad (1.19)$$

Burada E^0 ; sıvı temas potansiyelini, aktivite sabitinden gelen büyüklüğü, asimetri potansiyelini, iç çözeltinin aktivitesinden gelen büyüklüğü içeren bir sabit, k ise RTF ve $\ln 10$ 'u ihtiva eder. Bu sabit, elektrodun kalibrasyonu ile bulunur. Bunun için C_A konsantrasyonlu V_A hacimli kuvvetli asit, C_B konsantrasyonlu kuvvetli baz ile V_B hacimlerinde ilave edilerek titre edilir. Titrasyonun her noktasındaki H_t şu şekilde hesaplanır:

$$H_t = (C_A \times V_A - C_B \times V_B) / (V_A + V_B) \quad (1.20)$$

Hesaplanan H_t değerlerinden pH 'lar hesaplanır ve ölçülen E 'ler **Eşitlik 1.18**'de kullanılarak grafiğe geçirilir. Dikey eksendeki kesim noktasından E^0 eğimden de k sabiti bulunur [19].



Şekil 1.1. Kombine Cam pH Elektrodu

1.1.4.4.2. Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini

Potansiyometrik titrasyon verilerinin lineerleştirilmesinde kullanılan başlıca metot Gran metodudur [18]. Bu metot, titrimetrik verilere uygulanırken iki fonksiyon türetilir; bunlardan biri eşdeğerlik noktasından önce, diğeri eşdeğerlik noktasından sonra elde edilen verilerle ilgilidir. Bu fonksiyonlar, asidik bölgede $\emptyset$, bazik bölgede $\emptyset'$ olarak tanımlanır. Her bir $\emptyset$ fonksiyonu titrant hacmi V ile lineer olarak değişmekte ve eşdeğerlik noktasında sıfır olmaktadır. Böylece bu noktaya ulaşmak için gerekli hacim fonksiyonlarından elde edilen doğruların herhangi birinin veya her ikisinin hacimlerinin geçirildiği yatay eksenini kestiği noktadan bulunabilir.

Gran tarafından türetilen $\emptyset, \emptyset'$ fonksiyonları titre edici-titre edilen sistemin durumuna bağlı olarak değişmektedir [15,20]. Kuvvetli asit-kuvvetli baz, kuvvetli asit-zayıf baz, kuvvetli baz-zayıf asit, çöktürme titrasyonları, kompleksleşme titrasyonları gibi bir çok sistemlere uygulanabilmektedir.

1.1.5. Bilgisayar ile Hesaplama Teknikleri

Bilgisayarlı metotlarda da, grafiksel metotlarda olduğu gibi sabitlere bir takım değerler vererek hesaplanan analog büyüklüklerle, deneysel verileri mukayese etmek suretiyle sabitler için en iyi sonuçlar bulunmaya çalışılır. Nihai değerler deneysel verilere en iyi uyan değerlerdir.

Günümüzde protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında değişik prensiplere dayanan bir takım bilgisayar programları kullanılmakta ve düzenli olarak yeni programlar yayınlanmaktadır [7,21]. Bu programlar birbirleri ile karşılaştırıldığında, hiç bir programın diğlerinden daha üstün olmadığı literatürde belirtilmektedir. Programlar ancak bazı detaylar yönünden birbirlerinden farklıdır [21]. Bu programların algoritması, kütle denklilikleri ve denge sabiti ifadelerini kullanarak hesaplanan verilerle, deneysel ölçümlerden elde edilen veriler arasındaki uyumu minimize etmeye dayanır [26]. Potansiyometrik verilerden protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında Motekaitis ve Martell tarafından 1982'de yayınlanan BEST ve PKAS bilgisayar programları kullanılmaktadır. Bu programlar FORTRAN 77 dilinde yazılmıştır [7,22,23,24,35]. Bu programlardaki temel algoritma aşağıdaki eşitlikle ifade edilebilir.

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_j B_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_j} \quad (1.21)$$

Bu eşitlik, i bileşeninin kütle denkliğidir ve var olan türler içinde i bileşenini içeren bütün türlerin toplamını ifade etmektedir. Burada e_j stokiyometrik katsayısı, b_j toplam denge sabitini, $[C_k]$ ise denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bu kütle denkliklerinden faydalanılarak denge sabiti değerlerinin BEST'te hesaplanması aşağıdaki şekilde olmaktadır.

i) Bilinen ve tahmin edilen toplam denge sabiti ifadeleri (b_j) ve kütle denklikleri kullanılarak titrasyonun her bir noktası için pH hesaplanır.

ii) Hesaplanan pH'lar ile gözlenen pH'lar arasındaki sapmaların karelerinin ağırlıklı toplamı hesaplanır. Bunun için aşağıdaki eşitlik kullanılır.

$$U = \sum w (p[H]_{\text{gözlenen}} - p[H]_{\text{hesaplanan}})^2 \quad (1.22)$$

Burada w , hesaplamada pH profilinin eğim bölgelerindeki daha az doğru olan pH değerlerinin etkisini azaltmak için kullanılan ağırlık faktörüdür ve aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir [7].

$$w = \frac{(V_{i+1} - V_{i-1})^2}{(p[H]_{i+1} - p[H]_{i-1})^2} \quad (1.23)$$

iii) Protonasyon ve kararlılık sabitlerinin en iyi değerlerinin elde edilmesi için standart sapma olarak ifade edilen sf_{it} değerleri minimize edilmeye kadar denge sabitlerine yeni değerler verilerek hesaplamalar tekrarlanır. BEST programında standart sapma olarak ifade edilen sf_{it} aşağıdaki eşitlikle gösterilir.

$$sf_{it} = (U/N)^{1/2} \quad (1.24)$$

Buradaki N , w ağırlık faktörlerinin toplamını göstermektedir.

$$N = \sum w \quad (1.25)$$

BEST bilgisayar programından elde edilen veriler, tarafımızdan sentezlenen İmidazol bileşiklerinin protonasyon sabitlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

1.1.6. Protonasyon ve Kararlılık Sabitlerinin Tayininde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Protonasyon ve kararlılık sabitlerinin tayini amacıyla düzenlenen deneylerin hepsinde dikkat edilmesi gereken bazı pratik hususlar vardır. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir: Titrasyonlarda kullanılan kimyasal maddelerin mümkün olduğu kadar saf olması ve çözeltilerin konsantrasyonlarının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Özellikle titrant olarak kullanılan baz çözeltisinin konsantrasyonunun tayininde, bu çözeltinin karbondioksitli olup olmadığının tespiti oldukça önemlidir. Çözücü, ölçümler sırasında fazlaca kullanıldığından saflığı önemlidir. Stok çözeltiler iyi kapatılmış kaplarda çalışma sıcaklığında saklanmalıdır. Alkali çözeltiler dışında kalan çözeltiler için kaliteli cam kaplar kullanılmalı ve alkaliler azot atmosferinde polietilen veya teflon kaplarda saklanmalıdır. Işığa hassas maddeler ise karanlıkta muhafaza edilmelidir. Deneyler, her bir konsantrasyon değişkeni H_t , L_t ve $[H]$ 'ın mümkün olduğu kadar geniş bir aralığı kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Daima sonuçların tekrarlanabilir olduğundan ve çökmeye doğru bir gidiş olmadığından emin olunmalıdır.

Titrasyonlar sırasında denge sabitleri sıcaklığa bağlı olduğundan sabit sıcaklıkta ve termostat kullanılarak yapılmalıdır. $pH \geq 5.5$ olan çözeltilerde yapılan ölçümlerde çözeltiyi havadaki CO_2 'den korumak için inert bir atmosfer altında çalışılmalıdır. Bu da genellikle saf azot gazı kullanılarak sağlanır. Ayrıca her titrant ilavesinden sonra karıştırma işlemi manyetik karıştırıcı ile yapılmalıdır. Deneyler yapılırken gösterilen dikkat, hesaplamalar yapılırken de gösterilmelidir [8].

1.1.7. Literatür Araştırması

Bu tez çalışmasının sentez kısmına başlamadan önce imidazol halkası içeren bileşikler hakkında genel bilgi edinmek ve hangi metotlara göre bu halkanın nasıl sentezlenebileceğini öğrenmek için birçok literatür incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda, yapılan çoğu çalışmalardaki bileşiklerin biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır.

Tezimde ise biyolojik aktiviteler incelenmemesine rağmen bu elde edindiğim bilgiler sayesinde imidazol halkası içeren 2 adet bileşik sentezlenmiştir. İncelemiş olduğum ve aynı zamanda da yayınlanmış olan çalışmaların birkaçını açıklayalım;

Birçok imidazol türevi büyük biyolojik önemi olan bileşiklerdir. Histidin (β -4 imidazolilalanin) önemli bir α -amino asittir. Histidin ile yakından ilgili bir hormon olan histamin (β -4-imidazoliletılamin)in birçok fizyolojik etkisi vardır ve insan vücudunda fazla miktarda bulunmasının alerjiye neden olduğu kabul edilir. Bu nedenle bu alerjiye karşı antihistaminik ilaçların sentezi önem kazanmıştır.

Benzimidazolün antibakteriyel, antifungal, antituberküler, antikanser aktivitesi gibi farklı biyolojik aktiviteleri olan çok önemli heterosiklik halkaya sahip olduğu belirtilmiştir [25].

Sitotoksik özellik gösteren birçok 1-aril-1H, 3H tiazolo [3,4-a] benzimidazol bileşiği sentezlenmiş, fenil halkasında C-1 üzerindeki halojenlerinin, antitümör aktivitesi ve seçiciliği üzerinde önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur. İmidazol türevlerinin önemli ve seçici sitotoksiteye sahip olduğu ileri sürülmüştür [27].

Benzimidazol türevli bileşiklerin bir kısmında, ratlarda kan trombositlerinin fonksiyonel aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapılmış ve kan trombojenik potansiyelinde düşme görülmüştür. Kan trombosit toplanmasını inhibe ettiği gözlenmiştir [28].

Sentezlenen imidazol türevi metal komplekslerinin potansiyel hücre toksite aktivitesinin metal yapısına bağlı olduğu, tümör hücre şeritlerinde test edilerek belirlenmiştir [29].

İmidazol türevlerinin birçoğunun antibiyotik, antimikrobiyal, spazmolitik, antiviral, aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. 1-(β -dimetilaminoetil) benzimidazol türevlerinin morfin benzeri aneljezik aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır [30].

N'-(N,N-dialkilaminoetil) benzimidazol-5(6)-karboksiamit, önemli antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Benzimidazol halkasının C-5 pozisyonunda amit yapısı bulunduran bileşikler, iyi aktivite göstermemiştir [31].

5-floro-2-(5'-nitro-2'-fural) benzimidazol (F-O-NO₂) ve 13 adet 5'-nitro sübstitüentli benzimidazol türevlerinin, laboratuvar ve hücre içi koşullarında antibakteriyel aktivitelerinin tespiti yapılmıştır. 5' pozisyonundaki NO₂ grubunun mikrobiyolojik aktiviteyi yükselttiği ve furanik türevlerinin tiyofenillere oranla daha aktif olduğu belirlenmiştir [32].

5-süstitüeli metil-2-aril ve 2-alkilbenzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin gram-negatif bakteri ve gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu bileşiklerin bazıları antibakteriyel bazıları da antifungal aktivite göstermiştir [33].

OH grubu içeren benzimidazol türevi (HBB) bileşiğinin, inhibe edici özelliğinin polivirüslerin üremesini tamamen engellediği görülmüştür [34].

Benzimidazolün 1. pozisyonundaki azot grubunun antiviral aktivite için etkili olmadığı görülmüş ve 2. pozisyonundaki süstitüelerin varlığındaki öneme dikkat çekilmiştir [36].

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.1.1. Sentezlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri **Tablo 2.1**'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 2.1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri

Maddenin Adı	FirmanınAdı	Saflık Derecesi (%)
Aminoguanidin hemisülfat	Aldrich	98
Asetilguanidin	Aldrich	98
Salisilaldehit	Merck	99
Sodyum bikarbonat	Mediko Kimya	99

2.1.2. Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmanın potansiyometrik kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri **Tablo 2.2**'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Titrasyonlarda kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri

Maddenin Adı	Firmanın Adı	Saflık Derecesi(%)
Oksalik asit	Merck	99.5
Perklorik asit	Aldrich	70
Sodyum perklorat	Merck	99
Sodyum Hidroksit	Merck	99

2.2. Kullanılan Çözücüler

2.2.1. Dimetil sülfoksit

Analitik saflıktaki dimetilsülfoksit'e (Merck) kalsiyum sülfat ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra kalsiyum hidrit üzerinden iki kere damıtılarak kullanıldı.

2.2.2. Su

Kullanılan bütün çözeltilerin hazırlanmasında ve titrasyonlarda deiyonize su kullanılmıştır.

2.2.3. Etil alkol

Ticari etil alkole 120 °C'de kurutulmuş CuSO₄ ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

2.2.4. Asetonitril

Analitik saflıktaki asetonitril (Aldrich) kullanıldı.

2.3. Kullanılan Çözeltiler

2.3.1. Oksalik asit çözeltisi

Sodyum hidroksit çözeltisini ayarlamak için 120 °C'ta kurutulmuş oksalik asidin (Merck) 0.1 M'lık stok çözeltisi hazırlanmıştır.

2.3.2. Perklorik asit çözeltisi

Merck firmasından temin edilen %70' lik perklorik asitten yaklaşık 0.1 M'lık çözelti hazırlanmış ve ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak Gran metoduna göre ayarlanmıştır [37].

2.3.3. Sodyum hidroksit çözeltisi

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisi, sodyum hidroksitten %70 dimetil sülfoksit-%30 su ortamı için yaklaşık 0.1 M olacak şekilde hazırlanmış ve primer standart oksalik asite karşı Gran metoduna göre ayarlanmıştır [20].

2.3.4. Sodyum klorür çözeltisi

Merck firmasından temin edilen sodyum klorürden deiyonize su kullanılarak 1M'lık stok çözelti hazırlanmıştır.

2.3.5. Sodyum perklorat çözeltisi

Ortamın iyonik şiddetini 0.1 M'da tutmak için sodyum perklorattan (Merck) 1 M'lık çözelti hazırlanmış ve uygun hacimlerde ortama ilave edilerek kullanılmıştır.

2.3.6. Titrasyonu yapılan maddelerin çözeltileri

Titrasyonu yapılacak olan bütün imidazol bileşikler kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerden asetamid grubu içeren bileşikten 0,03 M 10 mL, hidrazon grubu içeren bileşikten ise çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle 0,009 M 10 mL stok çözeltiler hazırlanmıştır.

2.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

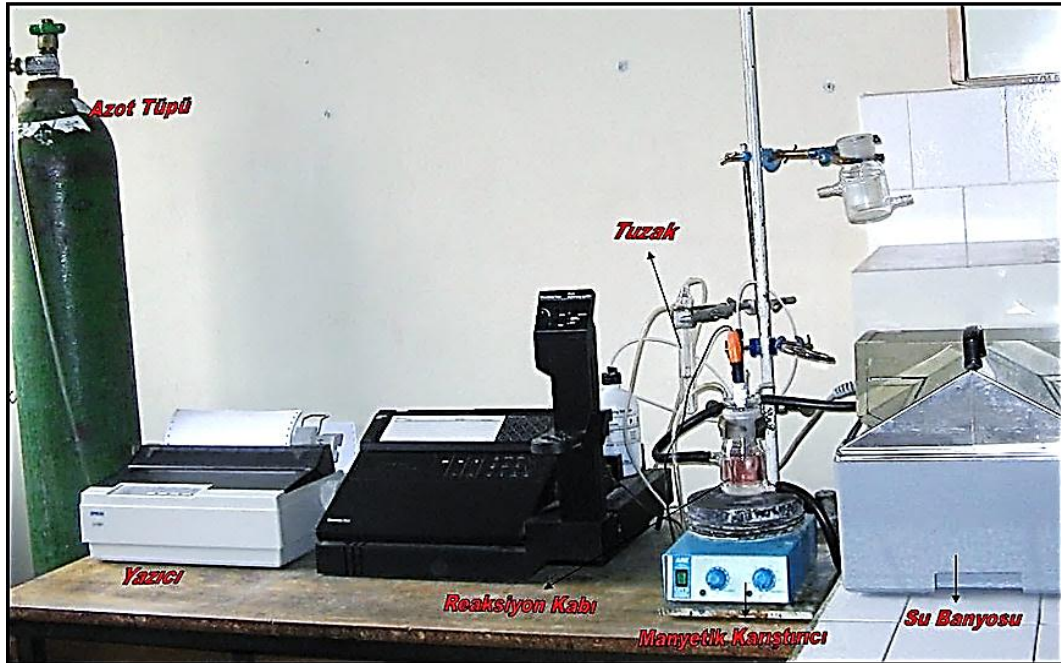
- CEM DISCOVER LABMATE tek mod mikrodalga fırın (2450 MHz)
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için ARE Heating Magnetic Stirrer cihazı,
- pH ölçümleri için; Jenway 3040 İon Analyser cihazı,
- Erime noktası tayini için Gallenkamp erime noktası tayin cihazı,
- IR spektrumları için Mattson 1000 FT-IR Spectrometer cihazı, ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları için BRUKER 400 MHz cihazı,
- Titrasyonlarda Orion 940 otomatik titratör, Haake DC3 model sirkülasyonlu su banyosu ve titrasyon hücresi kullanılmıştır.

2.4.1. Potansiyometre

Potansiyometrik titrasyonlarda ölçümler ORION 940 model pH-iyonmetre ve yazıcıya bağlı ORION 960 model otomatik titratör yardımıyla yapıldı. Ölçümlerde elektrot olarak referans kısmı Ag/AgCl cam-pH elektrodu kullanıldı. Sıvı temas potansiyelini minimuma indirmek için, elektrotun referans kısmının dolgu çözeltisi olan gümüş klorürce doymuş potasyum klorür çözeltisi boşaltılarak yerine gümüş klorürce doymuş 0.1 M NaCl çözeltisi dolduruldu. Elektrot kullanılmadığı zamanlar saf su içerisinde saklanmıştır.

2.4.2. Titrasyon Kabı

Denge sabitleri sıcaklığa bağlı olarak değiştiği için titrasyonların sabit sıcaklıkta yapılması gerekmektedir. Ayrıca karbondioksitin bozucu etkisini önlemek için titrasyon kabının atmosfere kapalı olması ve içerisinden azot gazı geçirilmesi gerekmektedir. Titrasyon kabı ve düzeneği Şekil 2.1’de görülmektedir.



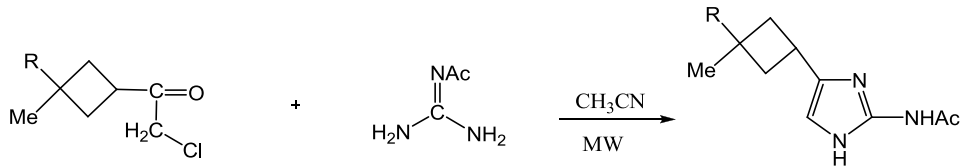
Şekil 2.1. Titrasyon kabı ve düzeneği

2.5. Deneysel Kısım

2.5.1. Genel Bilgi

Bu çalışmada, adları ve formülleri **Tablo 1.1**'de verilen 2 adet imidazol bileşiği sentezlenmiş, saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen imidazol bileşiklerinin stokiometrik protonasyon sabitleri %70 dimetilsülfoksit-%30 su ortamında potansiyometrik yöntem ile tayin edilmiştir. Titrasyonlar ortamın iyonik şiddeti sodyum perklorat ile 0.1 M olacak şekilde sabit tutularak azot atmosferinde ve $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'ta yapılmıştır. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır.

2.5.2. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid Sentezi

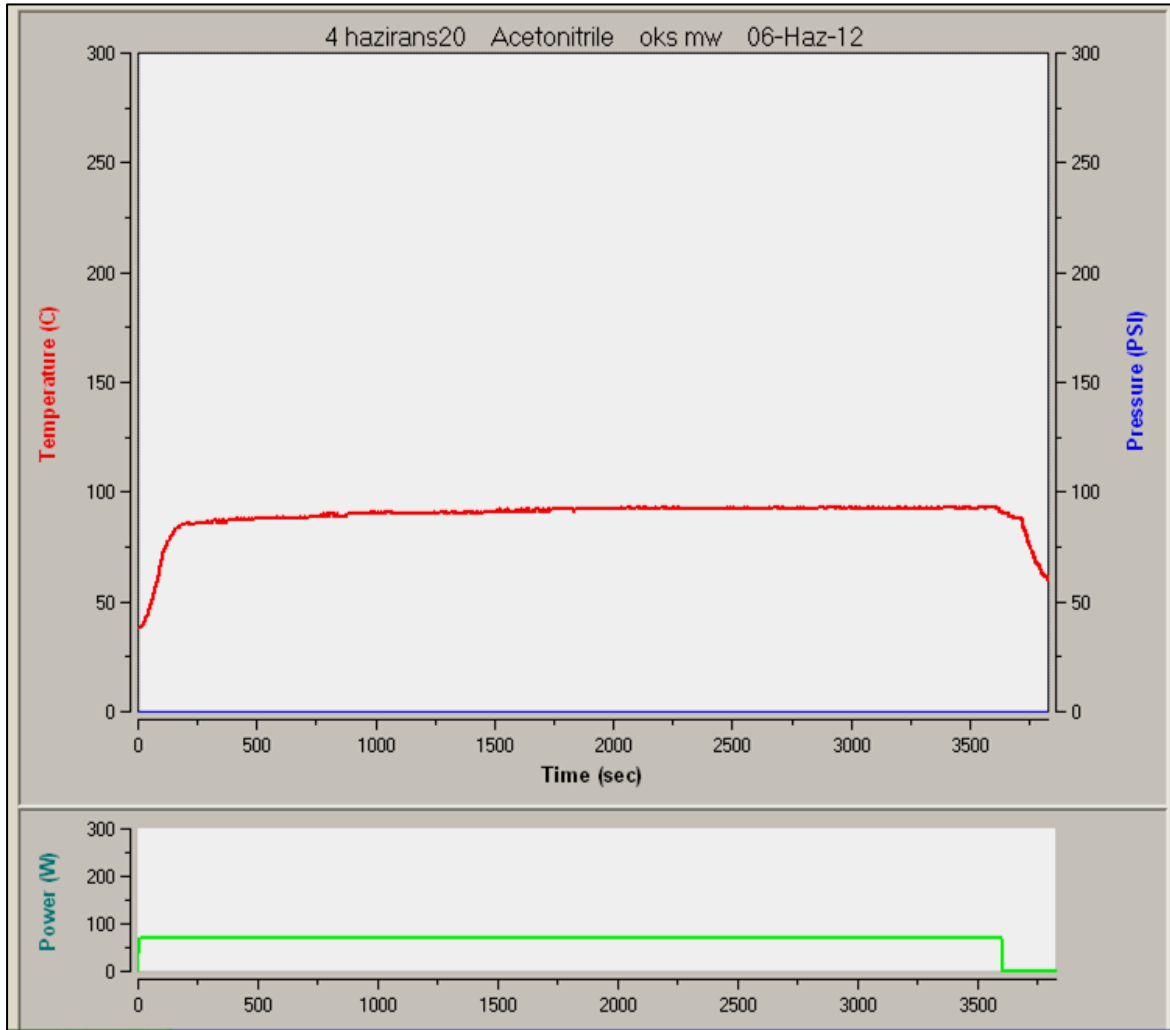


R: Mezitilen, Ac: Asetilen grubu

250 mL'lik tek ağızlı deney balonuna 10 mmol Klor keton, 30 mmol asetil guanidin ve 30 mL asetonitril konuldu. Deney balonu mikrodalga sentez cihazına yerleştirilip geri soğutucu altında **Tablo 2.3**'deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı IR ile takip edildi. Reaksiyon esnasındaki sıcaklık ve güç parametrelerin süre ile değişimi **Şekil 2.2**'de verilmiştir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra asetonitril, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün etil alkolde çözülüp, su ile çöktürüldü. Çöken katı süzme işlemi ile alınarak, etüvde kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirildi. Sarı renkte olan kristaller süzülüp, kurutuldu.

Tablo 2.3. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin mikrodalga destekli sentezi için kullanılan güç, sıcaklık, süre ve basınç parametreleri

Güç(w)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Sıcaklığa çıkma süresi(dk)	Basınç(bar)
50	Asetonitril	80	1	1

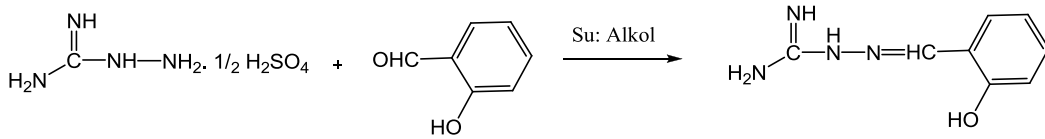


Şekil 2.2. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin mikrodalga destekli sentezi için kullanılan güç, sıcaklık, süre ve basınç parametrelerinin zamanla değişimi

2.5.3. 2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol Sentezi

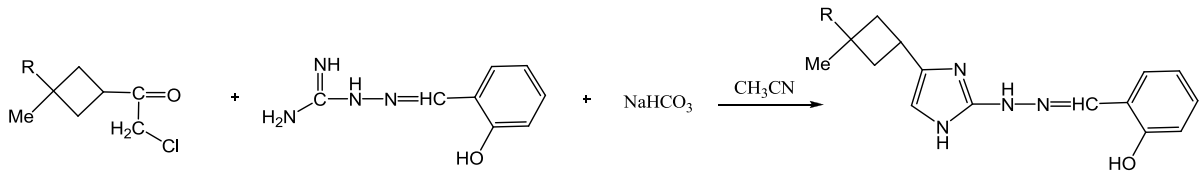
Hidrazon türevli imidazol bileşiğinin sentezi 2 basamaktan oluşmaktadır. Birinci basamakta aminoguanidin hemisülfat tuzu ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu 1. basamak ürünü sentezlenmiştir. 2. basamakta, sentezlenen birinci basamak ürünü, keton ile reaksiyona konularak imidazol bileşiği elde edilmiştir.

1. Basamak (2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid)



10.0 mmol aminoguanidin hemisülfat tuzu üzerine önce 20 mL deiyonize su sonra 20 mL etanol ilave edildi. Son olarak 1.1 mL salisilaldehit ilave edilerek reaksiyon 100 °C'ta IR ile takip edilerek devam ettirildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra %10'luk NH_3 ile nötürleştirildi. Oluşan çökelek süzülerek kurutulduktan sonra etil alkolden kristallendirildi.

2. Basamak



R= Mezitilen

250 mL'lik tek ağızlı deney balonuna 1.25 mmol Klor keton, 1.26 mmol 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid, 1.36 mmol NaHCO_3 konularak 30 mL asetonitril ilave edildi. Reaksiyon 80 °C'ta IR ile takip edilerek devam ettirildi. Reaksiyon

durdurulduktan sonra %10'luk NH_3 ile n  t  rle  tirildi. Oluşan   okelek süzülerek kurutulduktan sonra kristallendirme işlemine tabi tutuldu.    okele  in bir kısmı      nmayerek dipte toplandı. Dipte toplanan madde, süzülerek alındı ve infrared spektrofotometresi ile spektrumu alındı. Elde edilen spektrum verilerinden ürünümüz olduğu tespit edildi.

2.6. Potansiyometrik Titrasyonlar

2.6.1. Titrasyon Tekniği

  imidazol bileşiklerinin protonasyon sabitlerini tayin etmek için yapılan potansiyometrik titrasyonlar, **  ekil 2.1**'de gösterilen titrasyon hücresinde 25 ± 0.1   C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette gerçekleştirilmiştir. Titrant olarak ayarlı sodyum hidroksit     ltisi kullanılmıştır ve titrant ilavesi her defasında 0.05 mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Titrasyonlar sonucunda elde edilen verilerden BEST bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri tayin edilmiştir.

2.6.2. Kullanılan     ltilerin Kalibrasyonu

2.6.2.1. Sodyum hidroksit     ltisinin Kalibrasyonu

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit     ltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla oksalik asit     ltisi hazırlanmış ve NaOH ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın zayıf asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği $\bar{\phi}$ ve ϕ' fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine kar  şı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL titrant eksenini kestiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

2.6.2.2. Perklorik asit     ltisinin Kalibrasyonu

HClO_4     ltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, HClO_4     ltisi ayarlı NaOH     ltisiyle potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın kuvvetli asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği

$\emptyset$ ve $\emptyset'$ fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL titrant eksenini kestiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir

2.6.2.3. Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu

Stokiyometrik protonasyon sabitlerinin tayininde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi, kombine cam-pH elektrodu hidrojen iyonu aktivitesi yerine hidrojen iyonu konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edildi. Çalışmada kullanılan deney çözeltisinin iyonik şiddeti sabit tutulduğundan, hücre potansiyeli ($E_{\text{hücre}}$) şu şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^{\circ} + E_j + k \cdot \log [H] \quad (2.1)$$

Burada $E_{\text{hücre}}^{\circ}$, hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olmayan fakat elektrotun dolgu çözeltisindeki klorür iyonu aktivitesine ve deney çözeltisindeki hidrojen iyonlarının aktivite katsayılarına bağlı bir büyüklüğü gösterir [38]. Deney çözeltisinin iyonik şiddeti sodyum klorürle hemen hemen sabit tutulduğundan, hidrojen iyonu aktivite katsayısı sabit kabul edilebilir. E_j , deney çözeltisi ile elektrotun dolgu çözeltisinin temas ettiği yerde ortaya çıkan sıvı-temas potansiyelidir. Elektrodun kalibrasyon eğimi olarak adlandırılan k sabiti, Nernst faktörüdür. $[H]$ ise çözeltideki serbest hidrojen iyonu konsantrasyonunu gösterir.

Kalibrasyon sabitleri $E_{\text{hücre}}^{\circ}$ ve k , 0.0983M perklorik asit çözeltisinin 0.1154 M sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonu sonucunda tayin edildi. Titrasyonlarda $2.7 < \text{pH} < 3.3$ aralığında elde edilen potansiyel değerleri ($E_{\text{hücre}}$) kalibrasyon için kullanıldı. Burada $\text{pH} = -\log[H]$ ve bu pH bölgesinde E_j değeri sabit kabul edildi. $\log[H]$ değerlerine karşı $E_{\text{hücre}}$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun $E_{\text{hücre}}$ eksenini kestiği yer $E_{\text{hücre}}^{\circ}$, eğimi ise k sabitidir.

En küçük kareler metodu ile tayin edilen $E_{\text{hücre}}^{\circ}$ ve k 'dan yararlanılarak stokiyometrik protonasyon sabitlerinin tayininde yapılan titrasyonlarda ölçülen $E_{\text{hücre}}$ 'lere karşı gelen hidrojen iyonu konsantrasyonu **Eşitlik 2.2**'den hesaplanmıştır.

$$\log [H] = (E_{\text{hücre}} - E_{\text{hücre}}^{\circ}) / k \quad (2.2)$$

2.6.3. K_{su} Tayini

% 70 Dimetilsülfoksit - %30 su ortamında stokiyometrik K_{su} sabitini tayin etmek için **Bölüm 2.6.2.3.**'de hücre kalibrasyonu amacıyla yapılan titrasyon verileri kullanıldı. Bunun için ayarlı perklorik asit çözeltisi, ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonunda bazik bölgede elde edilen verilerden ve kalibrasyon sabitlerinden serbest [H], çözelti stokiyometresinden ise [OH] hesaplandı.

$$K_{su} = [H] [OH] \quad (2.3)$$

Bağıntısından stokiyometrik K_{su} değeri hesaplanarak pK_{su} değeri **16.11** bulundu.

2.6.4. İmidazol Bileşiklerinin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini

Tablo 1.1'de adları ve formülleri verilen 2 adet İmidazol türevli bileşiğinin stokiyometrik protonasyon sabitlerini tayin etmek için aşağıda bileşimi verilen çözeltiler, %70 dimetil sülfoksit-%30 su ortamında hazırlanmış karbonatsız, ayarlı NaOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyon hücresinde 25 ± 0.1 °C'ta ve azot atmosferinde titre edilmiştir. Ortamın iyonik şiddeti $NaClO_4$ ile 0.1 M olacak şekilde ayarlandı. Titrant olarak kullanılan ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi de 0.1 M $NaClO_4$ 'lı olacak şekilde hazırlandı.

N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin deney çözeltisinin bileşimi:

Bileşiğin analitik konsantrasyonu: 0.03 M

Perklorik asit konsantrasyonu: 0.0983 M

Dimetil sülfoksit hacmi: 32 mL

Toplam hacim: 50 mL

2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol bileşiğinin deney çözeltisinin bileşimi:

Bileşiğin analitik konsantrasyonu: 0.009 M

Perklorik asit konsantrasyonu: 0.0983M

Dimetil sülfoksit hacmi: 32 mL

Toplam hacim: 50 mL

Bu şekilde hazırlanan 50 mL'lik deney çözeltisi ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile otomatik titratör kullanılarak titre edilmiştir. Otomatik titratör her 0.05 mL baz ilavesinden sonra hücre potansiyellerini ($E_{\text{hücre}}$), okuyacak şekilde programlanmıştır. $E_{\text{hücre}}$ potansiyeli ve %70 dimetil sülfoksit-%30 su ortamı için bulunan kalibrasyon sabitleri ($E^{\circ}_{\text{hücre}}$ ve k) kullanılarak hidrojen iyonu konsantrasyonları, $[H]$, hesaplandı. İmidazol bileşiklerinin analitik konsantrasyonları L_t , ortamdaki toplam proton konsantrasyonu H_t ve hesaplanan hidrojen iyonu konsantrasyonu, değerlerinden BEST bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri hesaplandı.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada adları ve formülleri **Tablo 1.1**'de verilen 2 adet imidazol bileşiği sentezlenmiştir. Sentezi yapılan bileşikler kristallendirme yoluyla saflaştırılmış ve karakterizasyonları yapılmıştır. Bu maddelerin karakterizasyonları IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamada ise imidazol halkası içeren bileşiklerin %70 dimetil sülfoksit - %30 su ortamında stokiyometrik protonasyon sabitleri, 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum perkloratlı ortamda incelenerek, BEST bilgisayar programı ile de hesaplamaları yapılmıştır.

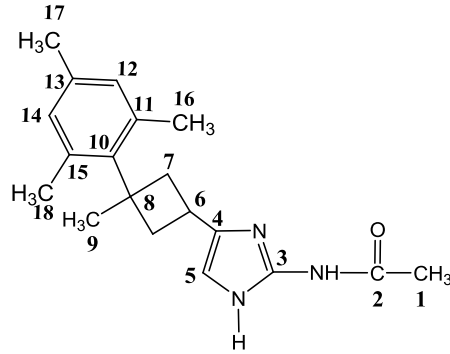
BEST bilgisayar programı ile asetamid grubu içeren bileşiğimizin protonasyon sabiti değerleri tespit edilirken, düşük konsantrasyonda hazırlanan, hidrazon grubu içeren bileşiğin protonasyon sabiti değerleri tespit edilememiştir.

3.1. İmidazol Bileşiklerinin Karakterizasyonu

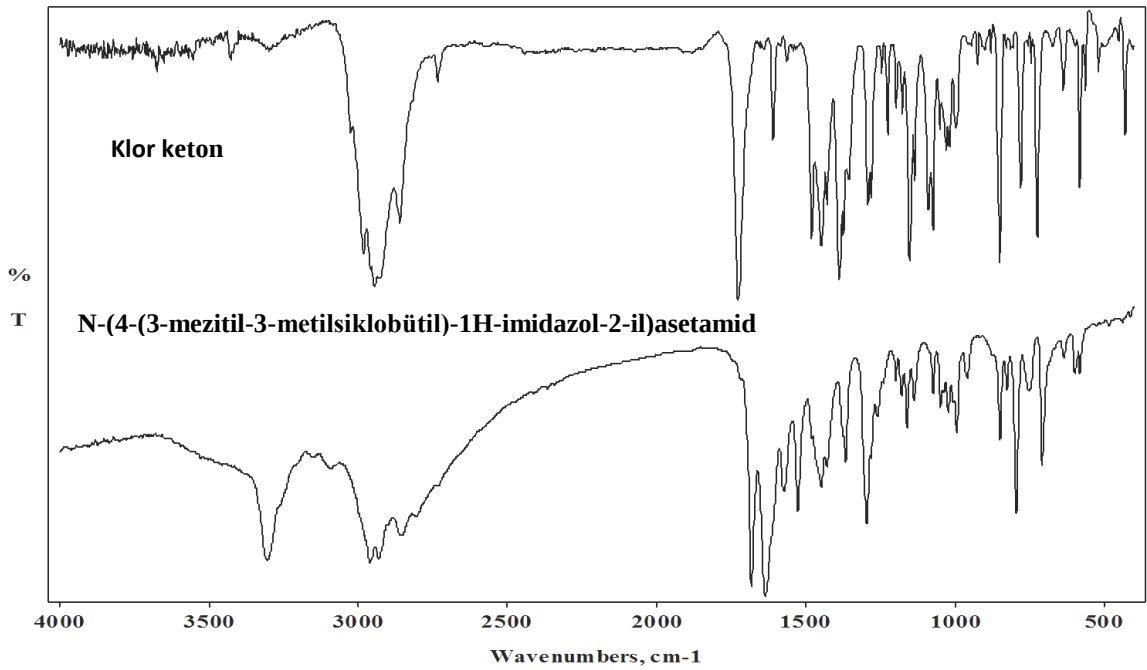
Çalışmamızda sentezlenen imidazol bileşiklerinin, erime noktası, IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR gibi karakterizasyon işlemleri yapılarak, veriler ilgili bileşiğin altında verilmiştir.

Aşağıda yapısı verilen bileşiklere ait numaralandırma sistemi, bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu değerlendirilirken kullanılmıştır, yapılan numaralandırma sisteminin adlandırılmayla bir ilgisi yoktur.

N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid:

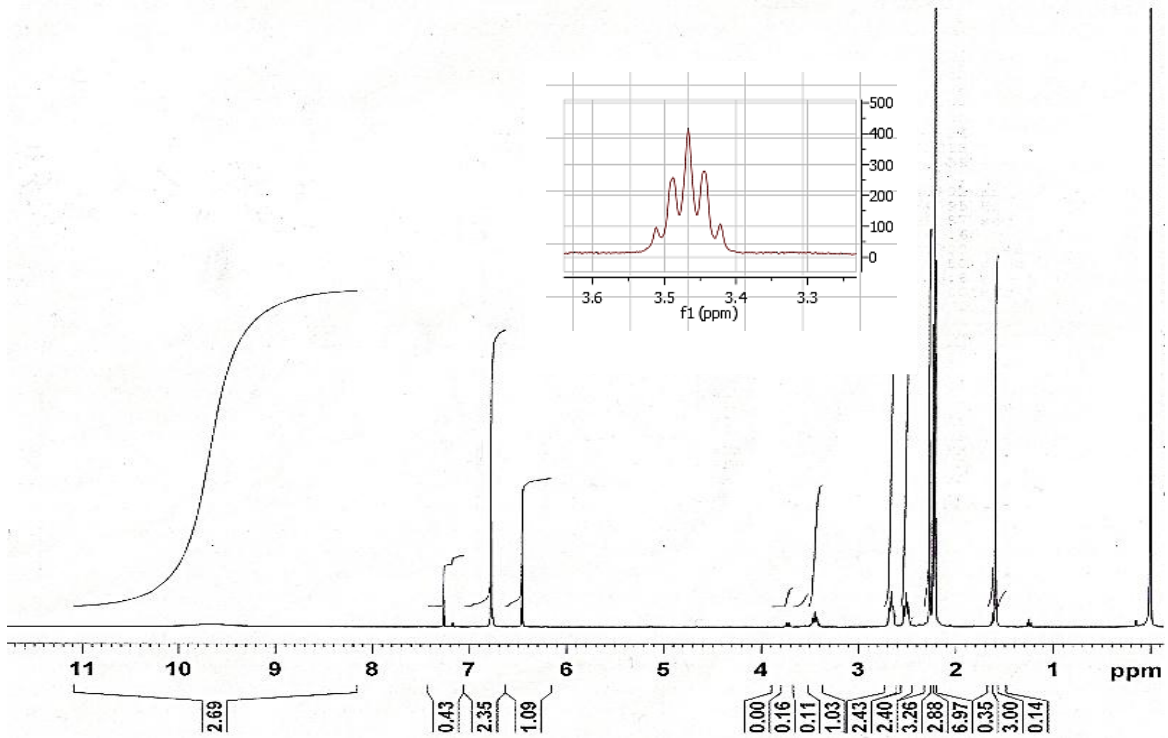


Sarı renkli mikro kristal, verim: %14, M_A : 311,42 g/mol, E.n: 278 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3307 (imidazol -N-H), 2961, 2931 (siklobütan>C-H) 1683 (C=O) 1635 (-C=N). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum **Şekil 3.1.**'de verilmiştir.



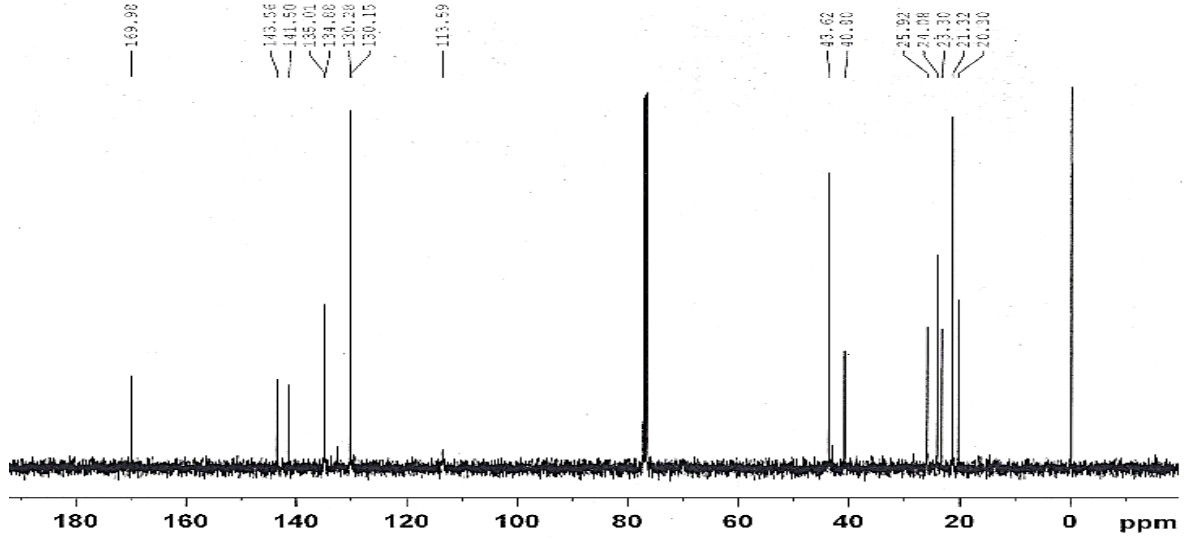
Şekil 3.1. Klor keton ile N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS, δ , ppm): 1.63 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.27 (s, 9H, H_3C -mezitil), 2.68 (d, $j = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2$ -siklobütan) 3.47 (q, $j = 8.2$ Hz, 1H, $>\text{CH}-$), 6.46 (s, 1H, $>\text{CH}$ -imidazol), 6.81 (s, 2H, aromatik), 9.66 (s, H, $-\text{NH}-$), 9.72 (s, 1H, $-\text{NH}-$). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.2’de verilmiştir.



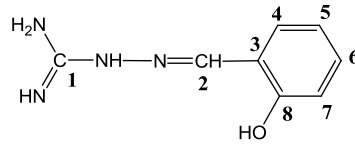
Şekil 3.2. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütül)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (CDCl_3 , TMS, δ , ppm): 169.98 (C_2), 143.56 (C_{10}), 141.50 (C_3), 135.01 (C_{11}), 134.88 (C_4), 130.28 (C_{13}), 130.15 (C_{12}), 113.59 (C_5), 43.62 (C_7), 40.80 (C_8), 25.92 (C_6), 24.08 (C_9), 23.30 (C_1), 21.32 (C_{17}), 20.30 (C_{16}). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.3’de verilmiştir.

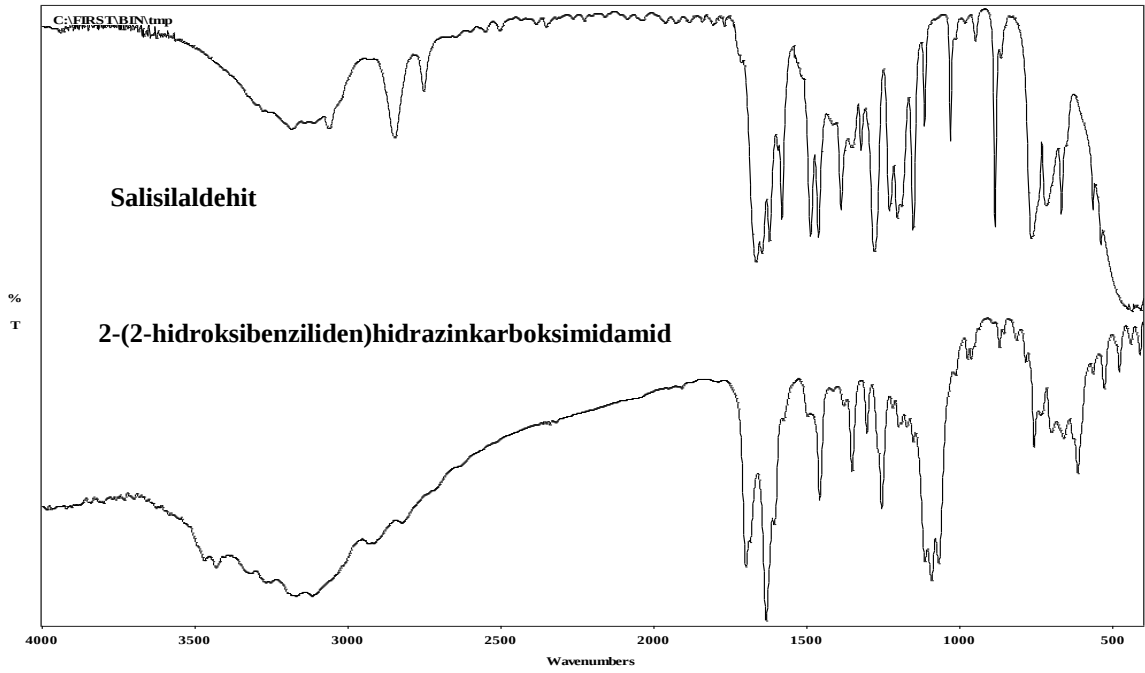


Şekil 3.3. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütül)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğine ait ^{13}C - NMR spektrumu

2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid:

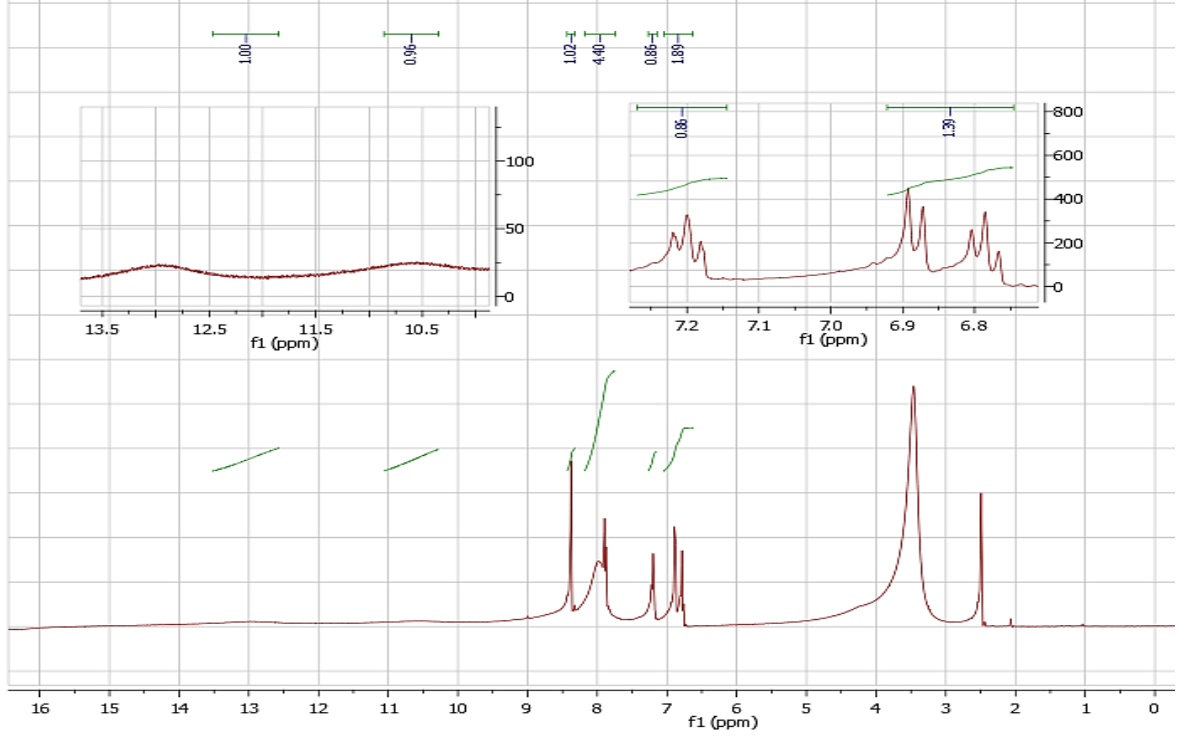


Beyaz renkli mikro kristal, verim: % 81, M_A : 178,19 gr/mol, E.n: 279 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3468 (-NH₂), 3430 (-NH-), 3185 (-OH), 3142, 3061 (aromatik >CH-), 1698,1634 (>C=N azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum Şekil 3.4.'de verilmiştir.



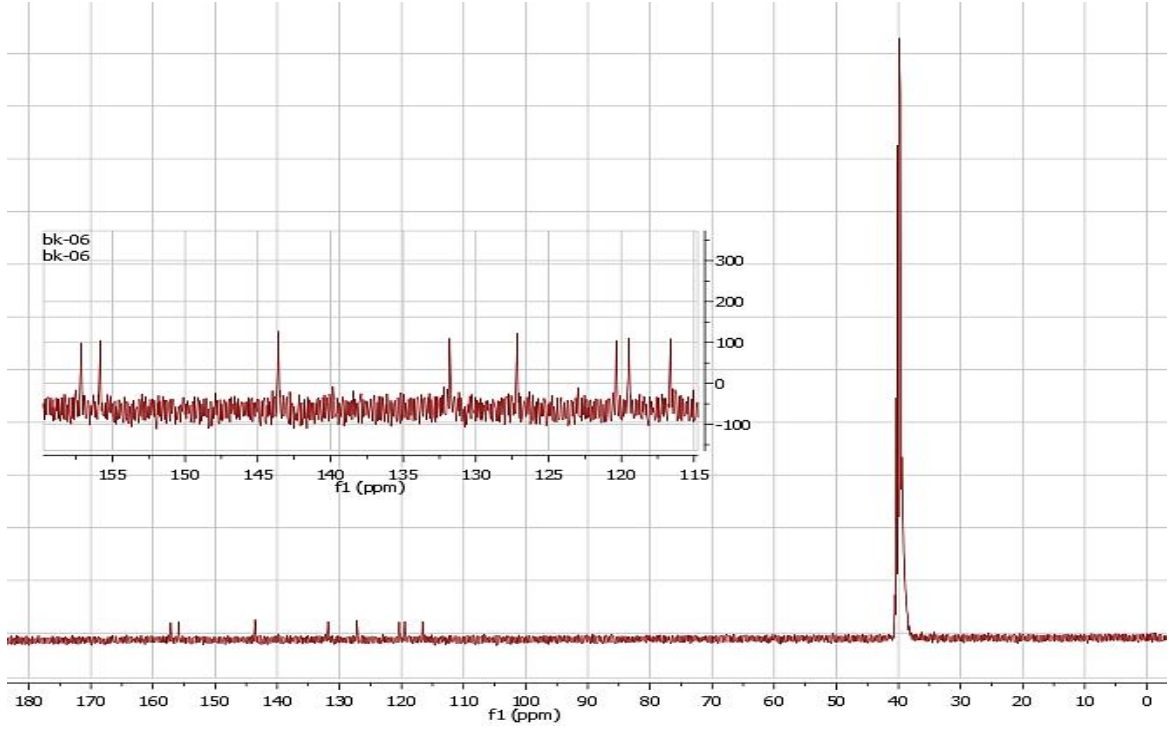
Şekil 3.4. Salisilaldehit ile 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid bileşiğine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

¹H-NMR (DMSO, TMS, δ , ppm): 6.80-7.89 (m, 4H, aromatik >CH), 8.35 (s, 1H, >CH, azometin) 10.58 (s, 1H, -NH-), 12.98 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum **Şekil 3.5'**de verilmiştir.



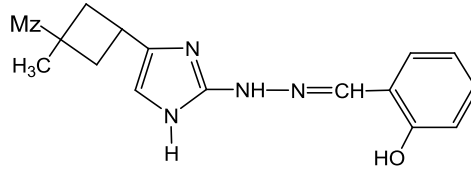
Şekil 3.5. 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR (DMSO, TMS, δ , ppm): 157.15 (C_1), 155.84 (C_8), 143.58 (C_2), 131.81 (C_6), 127.17 (C_4), 120.34 (C_5), 119.48 (C_3), 116.61 (C_7). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.6'da verilmiştir.



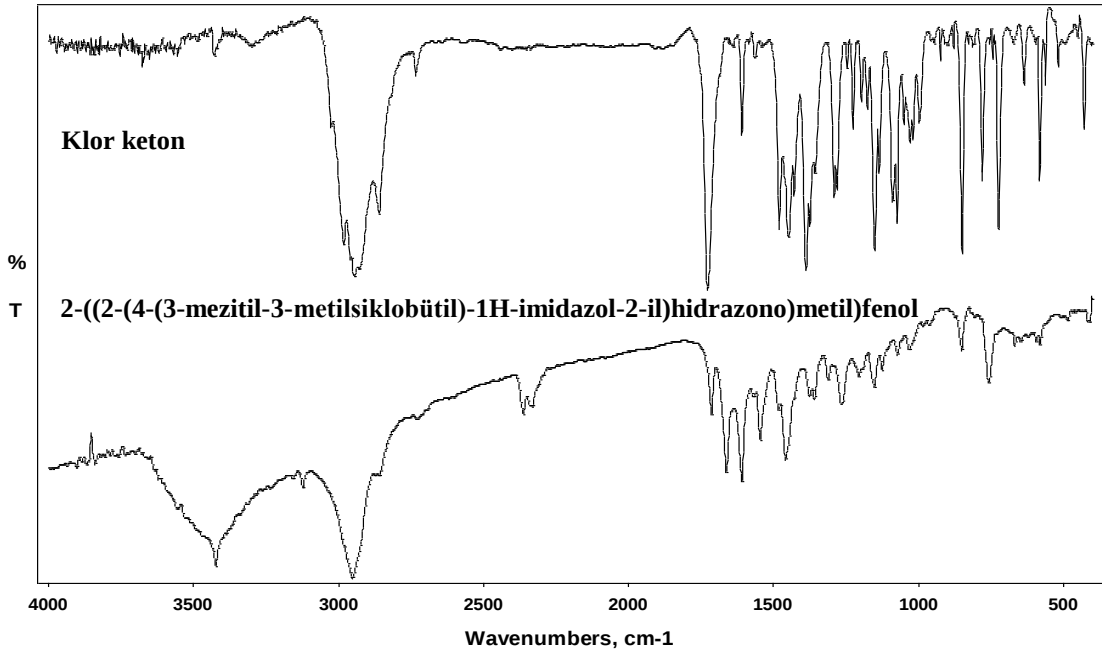
Şekil 3.6. 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol:



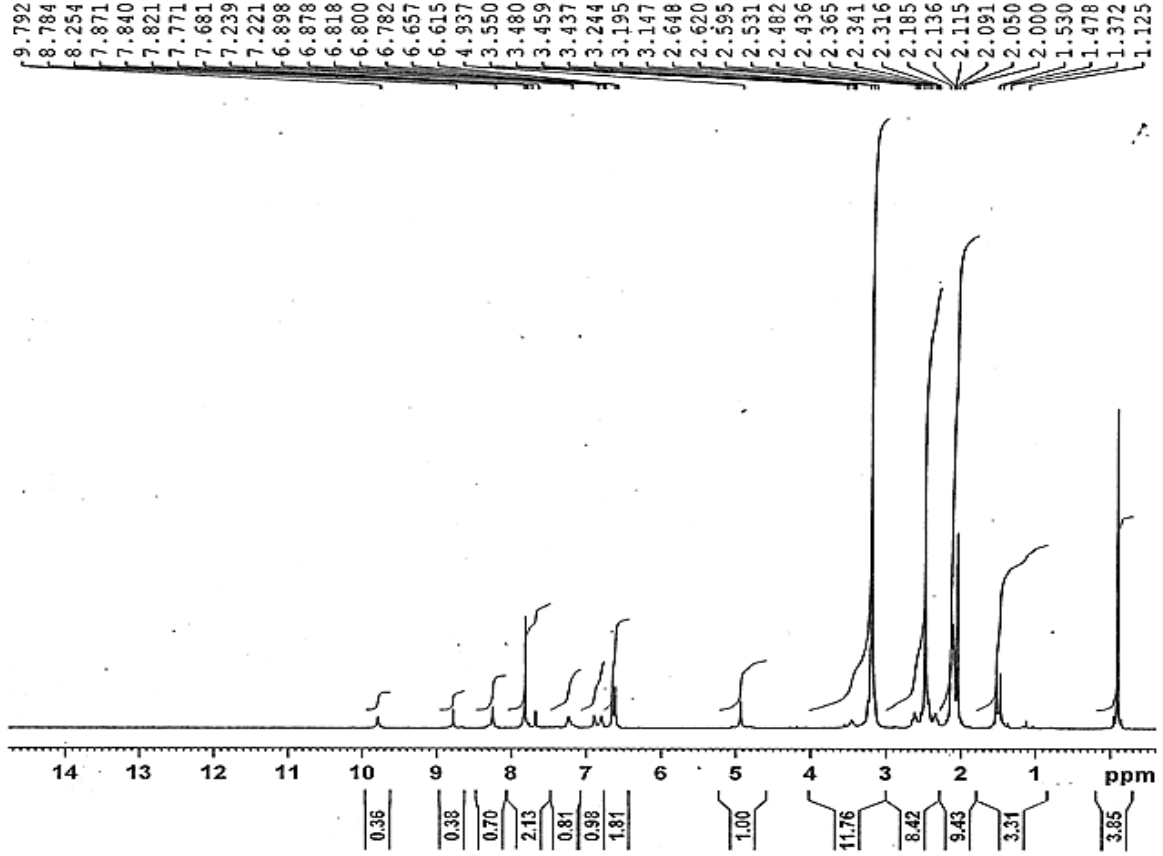
Mz: Mezitilen

Beyaz renkli mikro kristal, verim: % 18,5, M_A : 388,5 gr/mol, E.n: 258 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3424 (imidazol -NH-), 3579-3324 (-OH), 2951 (siklobütan -CH₂-), 1713,1663 (>C=N-azometin). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum Şekil 3.7.'de verilmiştir.



Şekil 3.7. Klor keton ile 2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol bileşiklerine ait IR spektrumları

¹H-NMR (DMSO, TMS, δ , ppm): 1.53 (s, 3H, siklobütan -CH₃), 2.09 (s, 9H, mezitilen -CH₃), 4.93 (s, 1H, -OH-), 6.65 (s, 2H, >CH-, mezitilen), 6.78-7.84 (m, 4H, aromatik), 8.25 (s, 1H, >CH-azometin), 8.78 (s, 1H, -NH-), 9.79 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum **Şekil 3.8**'da verilmiştir.



Şekil 3.8. 2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütül)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

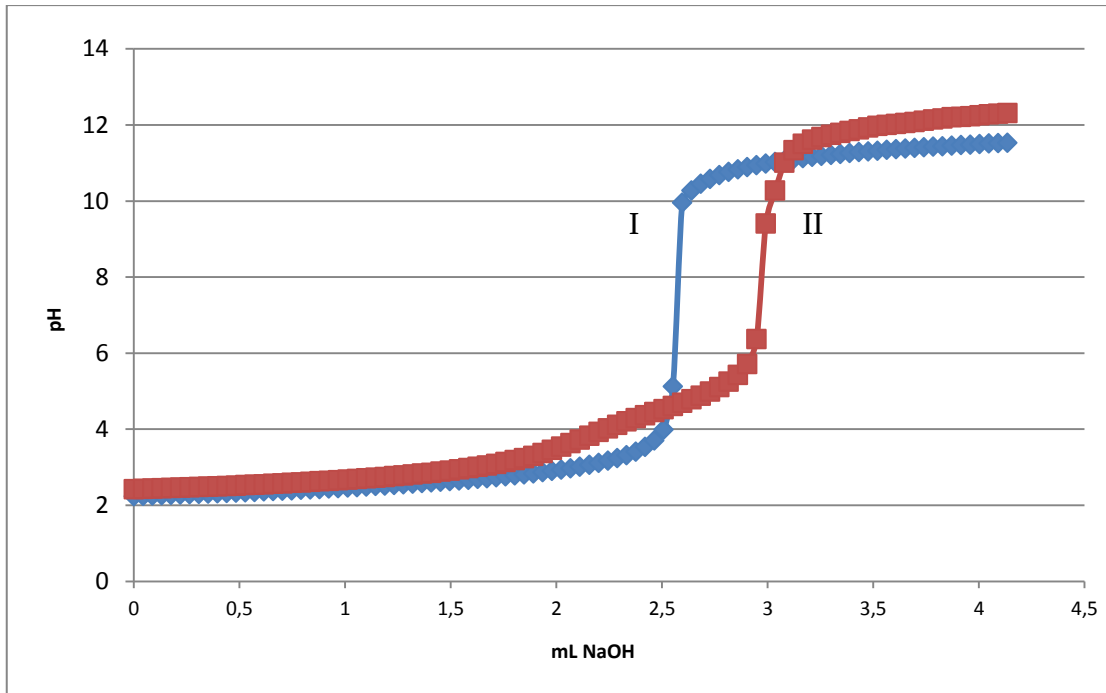
3.2. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütül)-1H-imidazol-2-il)asetamid Bileşiğinin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi

Asetamid grubu içeren bileşiğin stokiyometrik protonasyon sabitleri %70 dimetilsülfoksit-%30 su ortamında $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum perkloratlı potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır. Potansiyometrik tayinlere başlamadan önce, tayin edilecek olan sabitlerin stokiyometrik protonasyon sabitleri olması istendiğinden tayinlerde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi hidrojen iyonu aktivitesi yerine, hidrojen iyonu konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibrasyon sabitleri olan $E^0_{\text{hücre}}$ ve k değerleri kuvvetli asit-kuvvetli baz titrasyonundan elde edilen mV değerlerinin pH'a karşı grafiğe geçirilmesiyle çizilen $E_{\text{hücre}} - \log[H]$ eğrilerinden yararlanılarak bulunmuştur. Eğrilerin lineerliği en küçük kareler metodu kullanılarak değerlendirilmiş ve regresyon katsayısı r 'nin 1'e çok yakın olduğu görülmüştür. Nernst faktörü olan k değeri, 25°C için

teorik değeri olan 59.16 mV'a çok yakın olduğu görülmüştür. Kalibrasyon sabitleri en az üç deneyin ortalaması alınarak belirlenmiş olup, her bir titrasyon serisinden önce deneyler tekrarlanarak sonuçlar kontrol edilmiştir.

Titrasyonlarda, titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisinin ayarlanmasında Gran metodu kullanılmış ve bu metotla ilgili $\emptyset, \emptyset'$ fonksiyonlarının doğrusal olduğu görülmüştür. Böylece hem baz çözeltilerinin ayarlanması daha doğrulukla yapılmış hem de bazların karbondioksit ile kirlenip kirlenmediği kontrol edilmiştir.

Kullanılan hücrenin kalibrasyonu yapıldıktan sonra **Bölüm 2.6.4**'te anlatıldığı gibi titrasyonlar yapılmış ve titrasyonlarda elde edilen mV değerlerinden **Eşitlik 1.19** kullanılarak pH'lar hesaplanmıştır. Elde edilen $mL_{titrant}$ -pH veri çiftlerinin BEST bilgisayar programında değerlendirilmesiyle bileşiğin protonasyon sabitleri hesaplanmış ve **Şekil 3.9**'de görüldüğü gibi titrasyon eğrisi çıkarılmıştır.



Şekil 3.9. 0.1 M $NaClO_4$ 'lı ortamda N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan $HClO_4$ çözeltisi, Eğri II, $L:2H^+$ çözeltisi)

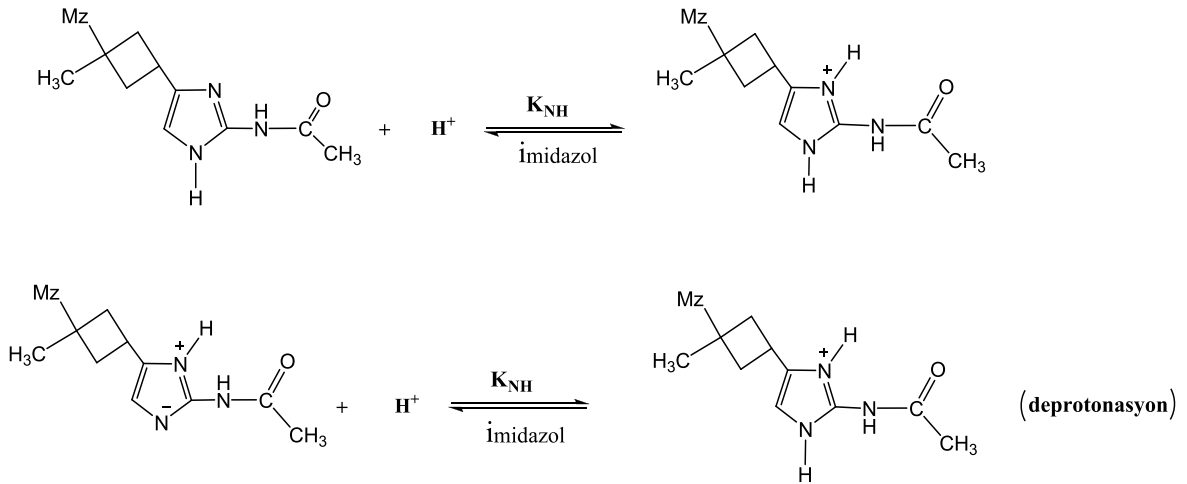
Çalışmada kullanılan sabitler en az üç deneyin ortalaması olup, değerlerin standart sapması %1'den küçük bulunmuştur. Tayin edilen protonasyon sabitleri **Tablo 3.1**'de verilmiştir.

Tablo 3.1. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin %70 DMSO-%30 Su ortamındaki protonasyon sabitleri

Log $K_{NH(imidazol)}$	Log $K_{NH(imidazol)}$	Log b^H
5.47	3.05	8.52

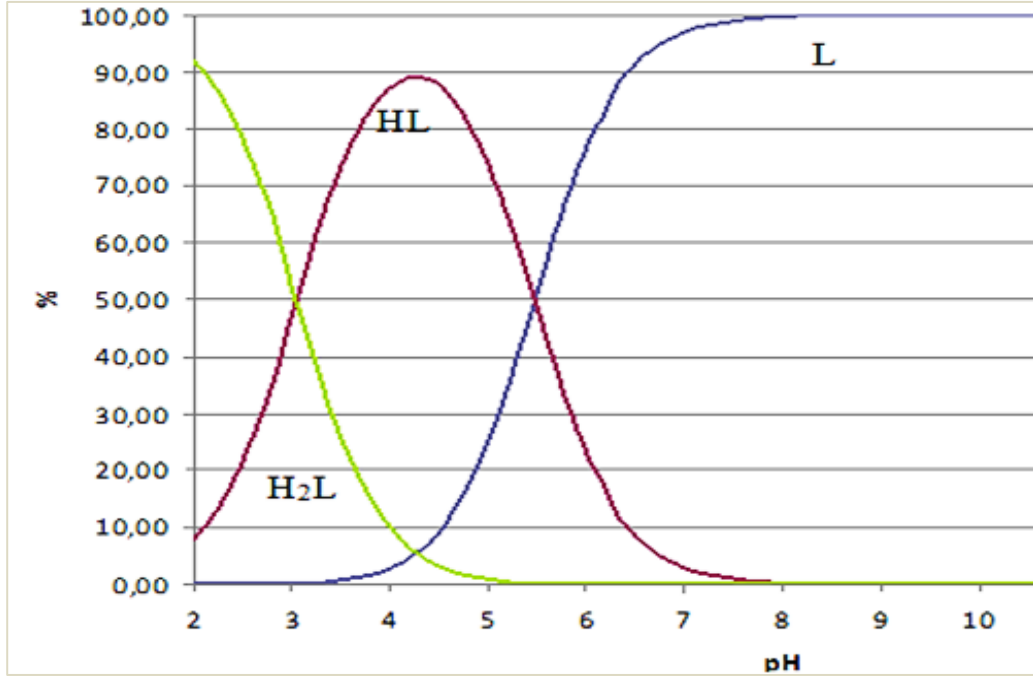
sfit $\leq$ 0.02

Asetamid grubu içeren bileşiğin, titrasyonlarından elde edilen verilerin programda değerlendirilmesi sonucu, bileşiğin iki protonasyon sabiti bulunmuştur. Bunlar imidazol halkasındaki azotların protonasyonudur.



Şekil 3.10. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin protonlanma dengeleri

Çözelti ortamında oluşan türlerin oluşum yüzdelerinin ve bu türlerin maksimum verimle izole edilebileceği şartların belirlenebilmesi için türlerin pH ile dağılımlarının incelenmesi önemlidir. pH'ın bir fonksiyonu olarak çözelti ortamında oluşan türlerin dağılımı ancak dağılım diyagramları çizilerek bulunabilir. Bu amaçla **Tablo 3.1**'deki potansiyometrik protonasyon sabitleri SPEXY-C bilgisayar programında değerlendirilerek N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin dağılım diyagramı çizilmiştir. Bileşiğe ait diyagram **Şekil 3.11**'de gösterilmiştir.



Şekil 3.11. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H⁺, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.

3.3. 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid Bileşiğinin Yapısının Değerlendirilmesi

Hidrazon grubu içeren imidazol bileşiğin sentezinde, çıkış bileşiği olarak sentezi yapılan 2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinkarboksimidamid'e ait IR spektrumu **Şekil 3.4**'te verilmiştir. Reaksiyon takibinde referans olarak salisilaldehit alınmıştır. Spektrumda, 1685 cm⁻¹ de salisilaldehit'e ait karbonil pikinin kaybolması, 1634 cm⁻¹ ve 1698 cm⁻¹ de >C=N azometin pikinin ve 3468 cm⁻¹ ve 3430 cm⁻¹ de -NH- piklerinin gözlenmesi yapının oluştuğunu göstermektedir.

Bu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 6.78-7.89 ppm aralığında görülen aromatik halkaya ait ortaya çıkan pikler, 8.35 ppm'de görülen >C=H azometin piki, 10.58 ppm ve 12.98 ppm'de görülen -NH- pikleri, beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

157.15 ppm'de görülen C-1'e ait pik, 155.84 ppm'de görülen C-8'e ait pik, 143.58 ppm'de görülen C-2'e ait pik ve 131.81-116.61 ppm aralıklarında ortaya çıkan sırasıyla aromatik halkanın C-6, C-4, C-5, C-3, C-7 'e ait pikleri, yapının oluştuğunu desteklemektedir.

3.4. İmidazol Bileşiklerinin Yapısının Değerlendirilmesi

Sentezlenen imidazol yapılu bileşiklerden, 2-((2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)hidrazono)metil)fenol bileşiğinin, **Şekil 3.7**'de verilen Mezitilen keton ile karşılaştırmalı IR spektrumu incelendiğinde, ketona ait 1728 cm^{-1} deki karbonil ve 732 cm^{-1} deki C-Cl pikleri kaybolmuştur. Bileşiğimizin IR spektrumunda ise 1714 cm^{-1} deki ve 1609 cm^{-1} deki $\text{C}=\text{N}$ piklerinin, 3424 cm^{-1} deki imidazol halkasına ait -NH- pikinin olduğu görülmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 1.53 ppm'de görülen 3 protona eşdeğer singlet CH_3 piki, 2.09 ppm'de görülen 9 protona eşdeğer singlet mezitilen halkasındaki CH_3 pikleri, 4.93 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer singlet -OH piki, 6.65 ppm'de görülen 2 protona eşdeğer mezitilen halkasındaki singlet CH pikleri, 6.78-7.84 ppm aralığında görülen 4 protona eşdeğer aromatik halkaya ait $>\text{CH}-$ pikleri, 8.25 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer azometin grubundaki CH piki, 8.78 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer singlet NH piki, 9.79 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer singlet -NH piki bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

Sentezlenen diğer bileşik N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin, **Şekil 3.1**'de verilen Klor keton ile karşılaştırmalı IR spektrumu incelendiğinde, ketona ait 1728 cm^{-1} deki karbonil ve 732 cm^{-1} deki C-Cl pikleri kaybolmuştur. Bileşiğimizin IR spektrumunda ise, 1683 cm^{-1} de asetil grubuna ait karbonil pikinin, 1635 cm^{-1} de imidazol halkasına ait $\text{C}=\text{N}$ pikinin, 3304 cm^{-1} de -NH- pikinin gözlenmesi yapının oluştuğunu göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 1.63 ppm'de görülen 3 protona eşdeğer singlet CH_3 piki, 2.27 ppm'de görülen 9 protona eşdeğer mezitilen halkasındaki singlet CH_3 piki, 2.68 ppm'de görülen 4 protona eşdeğer siklobütan halkasına ait CH_2 pikleri görülmektedir. Ayrıca 3.47 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer siklobütana ait CH piki, 6.46 ppm'de görülen imidazol halkasına ait CH piki, 6.81 ppm'de görülen 2 protona eşdeğer aromatik piki, ve 9.66-9.72 ppm aralığında görülen 2 protona eşdeğer NH pikleri bize beklenen yapının oluştuğunu göstermektedir.

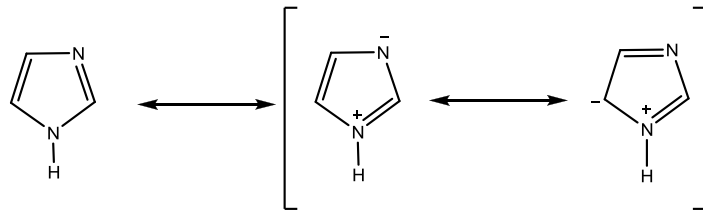
169.98 ppm'de görülen C-2'ye ait pik, 143.56 ppm'de görülen C-10'a ait pik, 141.50 ppm'de görülen C-3'e ait pik, 134.88 ppm'de görülen C-4'e ait pik, 109.1 ppm'de görülen C-5'e ait pik, 23.30 ppm'de görülen C-1'e ait pik yapının oluştuğunu göstermektedir.

3.5. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid Bileşiğinin Protonasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Deneyisel kısımda da anlatıldığı şekilde N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin titrasyonu yapılmış, titrasyondan elde edilen veriler bilgisayar programında değerlendirilerek protonasyon sabitleri hesaplanmıştır. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin titrasyonlar sonucunda iki tane protonasyon sabiti hesaplanmış olup bu değerler **5.47** ve **3.05** olarak bulunmuştur. Bunlardan bir tanesi imidazol halkasındaki 3 konumunda bulunan azotunun (N-3) protonlanma sabiti, diğeri ise imidazol halkasındaki H atomunun bağlı olduğu (N-1) azotunun protonlanma sabitidir. Bulunan protonasyon sabitlerinden hangisinin hangi azot atomuna ait olduğu şu şekilde açıklanabilir.

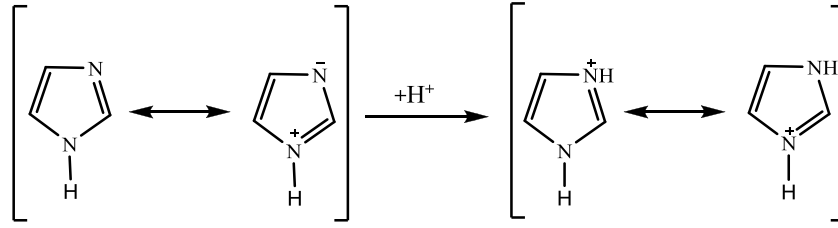
Öncelikle imidazol bileşiğinin yapısına bakılırsa; imidazol halkası aromatik bir halkadır ve halkada 2 tane azot atomu, yani heteroatom bulunmaktadır. Her iki azot üzerinde de bazlığı sağlayan elektron çiftleri vardır fakat N-1 atomu sahip olduğu elektron çiftini halkaya vererek halkanın aromatikliğini sağlamakta ve kendi bazlığını da azaltmaktadır. N-3 atomu ise halkaya elektron vermediği için N-1'e göre daha güçlü baz durumundadır. Dolayısıyla artama ilave edilen proton N-3 atomuna bağlanmayı tercih edecektir.

Diğer yandan imidazol halkasının protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri yazılırsa pozitifliğin H atomu bağlı azot (N-1) atomu üzerinde, negatifliğin ise N-3 atomu üzerinde olduğu görülür. Buradan da protonun N-3 atomuna bağlanacağı anlaşılmaktadır.



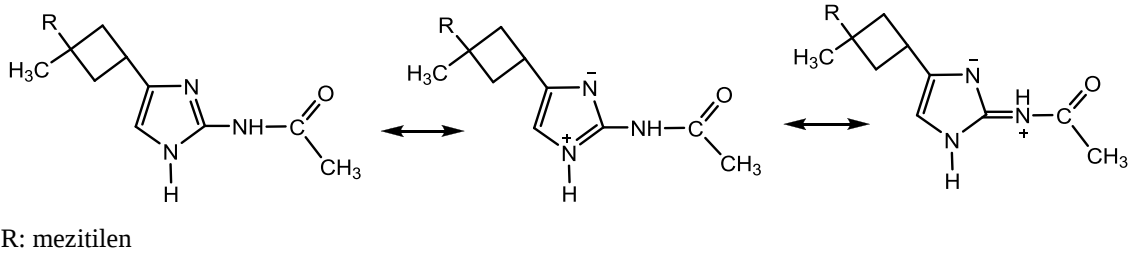
Şekil 3.12. İmidazol bileşiğinin protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri

Bu durumu destekler nitelikte literatürde imidazolün protonasyon dengesi rezonans sınır formülleri aşağıdaki şekilde verilmiştir [10].



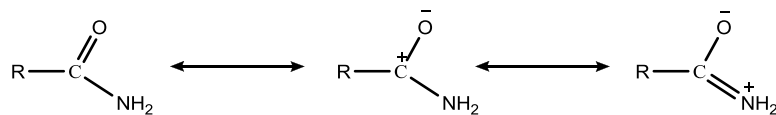
Şekil 3.13. İmidazol bileşiğinin protonlanma dengesi ve rezonans sınır formülleri

Çalışmamızda protonasyon sabitleri incelenen N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiği de imidazol halkası içerdiğinden dolayı yukarıda anlatılan protonlanma dengeleri elde edilen protonlanma sabitlerinin bileşikteki hangi atoma ait olduklarını açıklayabilir.



Şekil 3.14. N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin protonlanmamış halinin bazı tautomer formülleri

Rezonans sınır formüllerinde halkadaki N-3 atomu üzerinde negatiflik, N-1 atomu üzerinde de pozitiflik görülmektedir. Bu da protonasyonun öncelikle halkadaki hangi azot atomunda olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca yapıya ait amit grubundaki NH protonunun da asidik özelliği gösterdiği rezonans yapıyla **Şekil 3.15**'de gösterilmektedir.



Şekil 3.15. Amit molekülünün rezonansının genel gösterimi

Protonasyon sabitleri incelenen N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid bileşiğinin iki yerden protonlandığını önceden ifade etmiştik. İşte buraya kadar anlatılan veriler doğrultusunda ilk protonasyon sabitinin N-3 atomuna diğer protonasyon sabitinin de N-1 atomuna ait olduğunu söyleyebiliriz. N-1 atomuna ait protonasyon sabiti zaten var olan protonun yapıdan ayrılmasıyla oluşmuştur (deprotonasyon).

3.6. İmidazol Yapılı Bileşiğimizin Protonasyon Sabitlerine Sübstitüentlerin Etkilerinin İncelenmesi

Sentezlenen bileşiklerin bazlığına etki eden faktörlerden bir tanesi de sübstitüentlerdir. Sübstitüentler bu bileşiklerin bazlığını indüktif, rezonans ve sterik olarak etkilemektedir. Titrasyonu yapılan N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobütil)-1H-imidazol-2-il)asetamid siklobütan tarafında farklı sübstitüentler vardır. İmidazol tarafındaki siklobütan halkasına bağlı alkil grupları protonasyon bölgelerine oldukça uzak olduğu için bunların protonasyon sabitlerine her hangi bir etkisinin olacağı düşünülmemektedir. Bulunan değerler de bunu doğrulamaktadır.

4. ÖNERİLER

Bu çalışmada, 2 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR gibi enstrümantal cihazlar ile yapılarak amaçlanan bileşiklerin doğru sentezlendiği teyit edilmiştir. Sonraki aşamada, bu bileşiklerin protonasyon sabitleri potansiyometrik yöntem ile incelenmiş ancak hidrazon grubu içeren bileşiğin düşük çözünürlük probleminden dolayı protonasyon sabiti bulunamamıştır. Asetamid grubu taşıyan imidazol türevli bileşiğin ise iki ayrı yerden protonlandığı görülmüştür. Bunlardan biri imidazol halkasındaki azometinin protonasyonu iken diğeri hidrojenin bağlı olduğu azotun protonasyonudur.

1. Sentezlenen imidazol türevlerinin metal iyonları ile kompleksleri oluşturularak oluşum sabitleri incelenebilir.
2. Sentezlenen imidazol türevleri nükleofilik aktiviteye sahip grup bulundurduğundan dolayı yeni sentezler için bir çıkış maddesi olarak kullanılabilir.
3. Sentezlenen imidazol türevlerinin biyolojik uygulamaları incelenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] **Hart,H., Hart D.J., Craine L.E.,** 1998. Organik Kimya, (Çev. T.Uyar), Ankara.
- [2] **Breusch F. L.,** 1960. Genel Kimya Organik Kısım, (Çev. E. Ulusoy), İstanbul Üniv. Yay., İstanbul.
- [3] **Oskay, E.,** 1975. Organik Kimya, Hacettepe Üniv. Yay., Ankara.
- [4] **Ün, R.,** 1977. Halkalı Organik Bileşikler, İstanbul Üniv. Yay., İstanbul.
- [5] **İkizler, A.,** 1984. Heterohalkalı Bileşikler.
- [6] **Yılmaz, İ.,** 2002. Doktora Tezi, F Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [7] **Martell, A.E., and Motekaitis, R.J.,** 1988. The Determination and Use of Stability Constants, VCH.
- [8] **Gökçe, G.,** 1997. Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [9] **İkizler, A.,** 1984. Heterohalkalı Bileşikler, K.T.Ü., Trabzon.
- [10] **Hofmann, K.,** 1953. Imidazole and Its Derivatives, Interscience Publishers, New York.
- [11] **Tüzün, C.,** 1999. Organik Kimya, Palme Yayıncılık, Ankara.
- [12] **Streitwieser, A. ve Heathcock, C. H.,** 1985. Introduction to Organic Chemistry, 3, Macmillan Publishing Company, New York.
- [13] **Joule, J. A. and Mills, K.,** 2000. Heterocyclic Chemistry. Fourth Edition.
- [14] **Fessenden, R. J., Fessenden, J. S ve Logue, M. W.,** 2001. Organik Kimya, Tahsin Uyar, 6, Güneş Kitabevi, Ankara.
- [15] **F. S. C. Rosotti, and Rosotti, H.,** 1965. *J. Chem. Education*, **42**, 375.
- [16] **Yatmirski, K.B., and Vasil'ev, V.P.,** 1960. Stability Constants of Complex Compound Consultants, Bureau, New York.
- [17] **Dole, M.,** 1941. The Glass Electrode und Ihre Anwen Dungen. Verlag von D. Steinkoff, Frankfurt am Main.

- [18] **Lukevics, E., et al.**, 1989. Synthesis and Anti-Tumour Activity of Trimethyl Substitued Benzimidazoles, Latvian Institue of Organic Synthesis Aizkroukles, 21, Lv-1006.
- [19] **Chimirri, A.P., et al.**, 2001. Synthesis and Anti-Tumour Activity of 1H, 3H thiazolo[3,4 a]benzimidazole Derivates, *Archiv Der Pharmazie*, **334**, 6, 203-208.
- [20] **E. P. Serjeant**, 1984. Potentiometry and potentiometric titrations, New York.
- [21] **D. J. Leggett.**, 1985. Computational methods for the determination of formation constants, Plenium Press, New York and London.
- [22] **R. J. Motekaitis, and Martell, A.E.**, 1982. *Can. J.Chem*, **60**, 168-173.
- [23] **R. J. Motekaitis, and Martell, A.E.**, 1982. *Can. J.Chem*, **60**, 2403.
- [24] **P. Gans, Sabatini, A., and Vacca, A.**, 1985. *J. Chem. Soc. Dalton Trans* 1195.
- [25] **Uzunoglu, Ş., et al.**, 1989. Synthesis and Activities of 5-Substitued-2-(p-substitued phenyl)-1-dialkylaminomethyl Benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **52**, 10, 619-623
- [26] **H. Demirelli**, 2002. Doktora tezi, G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [27] **A. Doğan**, 2000. Doktora tezi, G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [28] **Spasov, A. A., et al.**, 1989. The Effect of Compounds with Antioxidant System of Nippostrongylus Brasilienis, *Farmakol. Toksikol.*, **54**, 6, 42-44.
- [29] **G. Gran**, The Analyst, **7** (1952), 661.
- [30] **Nargues, S. H., et al.**, 1989. Synthesis of Benzimidazole Derivates as Potential Antimicrobial Agents, *II Farmaco*, **44**, 12, 1225-1232.
- [31] **Göker. H., et al.**, 2001. Synthesis and Anti-Microbial Activity of Some New 2 phenyl-N-Substitued Carboxamido-1H-benzimidazole Derivaties. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **334**, 148–152.
- [32] **Pedini, M., et al.**, 1990. New Heterocyclic Derivates of Benzimidazole with Germicidal Activity-7-2-(5'-Nitro-2'-furyl or 2'-thienyl) Benzimidazoles with Different Substitutends in The 5- Possition. *II Farmaco*, **45**, 3, 303-312.
- [33] **Ersan, S., et al.**, 1997. Synthesis and Anti-Microbial Activity of 1-dialkylaminomethyl-2-(p-sustitued phenyl)-5-substitued Benzimidazole Derivatives. *Arzneim. Forch./ Drug Res.* **47(I)**, 4.

- [34] **El Hawash, S.A.M., et al.**, 1999. Benzimidazole Condensed Ring Systems. Synthesis and Anti-Cancer Evaluation of Certain Pyrido[1,2-a]benzimidazole Derivatives, *Pharmazie*, **54**, 5.
- [35] **Castro De, B., Lima, J.L.F.C., and Reis, S.**, 1995. *J. Pharm. Biomed. Anal. AP.*, **13**, 465.
- [36] **Garuti, L., et al.**, 1999, Synthesis and Anti-Viral Assays of Some 2-substitued benzimidazole-N-carbamates. *II Farmaco*, **55**, 35-39.
- [37] **Perrin, D.D., and Armarego, W.L.F.**, 1966. Purification of Laboratory Chemicals, 1st^{ed}., Pergamon Press, 148, Oxford.
- [38] **R. H.**, 1978. The study of ionic equilibria, Longman, London and New York.
- [39] **Solomons, T. W.G.**, 2000. Organic Chemistry. Seventh Edition, Published John Willey & Sons, Inc.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Benhan KAYA
Doğum Yeri: Elazığ
Doğum Yılı: 17.09.1987
Medeni Hali: Bekâr

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise: Elazığ Hıdır Sever Lisesi (2001-2004)
Lisans: Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2006-2010)
Yüksek Lisans: Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim
Dalı (2010- Halen devam etmekte)
Yabancı Dil: İngilizce