

İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi

Eda Şendoğan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Haziran 2007

Synthesis of Some Drug Precursor Pyridine Schiff Bases and Their Reduction

Eda Şendoğan

MASTER OF SCIENCE THESIS

Chemistry Department

June 2007

İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi

Eda Şendoğan

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Handan CAN SAKARYA

Haziran – 2007

Eda ŐENDOĐAN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırlanan ‘ İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi’ başlıklı bu çalışmada, jürimizde lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..../..../ 2007

Üye: Prof. Dr. Cemil ÖĞRETİR

Üye: Yrd. Doç. Dr. Handan CAN SAKARYA

Üye: Yrd. Doç. Dr. Erol AÇIKKALP

Üye: Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER

Üye: Yrd. Doç. Dr. Selma YARLIGAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nuntarih ve
sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdurrahman KARAMANCIOĞLU

Enstitü Müdürü

ÖZET

2-Amino-6-metil benzotiyazol ve piridin-2-karbaldehit reaksiyonundan, piridin Schiff bazı 2-[1-Aza-1-(2-piridinil) vinil]-6-metil benzotiyazol sentezlenmiştir

2-Amino-6-metil benzotiyazol ile piridin-4-karbaldehit reaksiyonundan, piridin Schiff bazı 2-[1-Aza-1-(4-piridinil) vinil]-6-metil benzotiyazol sentezlenmiştir

Ürün 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen-6-metil benzotiyazol, piridin Schiff bazının LiAlH_4 ile indirgenmesiyle sentezlenmiştir.

Sentezlenen maddelerin yapıları spektroskopik metodlarla (I.R., U.V. ve H-NMR) aydınlatılmıştır.

Bazı Schiff bazlarının pKa değerleri teorik olarak hesaplanmış ve bilinen analogları ile karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: I.R., U.V., H-N.M.R. ve Schiff Bazı

SUMMARY

2-Amine-6-methyl benzothiazole reacted with pyridine-2-carboxaldehyde in pyridine to obtain Schiff base of 2-[1-Aza-1-(2-pyridinyle)vinil]-6-methyl benzothiazole.

2-Amine-6-methyl benzothiazole reacted with pyridine-4-carboxaldehyde in pyridine to obtain Schiff base of 2-[1-Aza-1-(4-pyridinyle)vinil]-6-methyl benzothiazole.

The product (2-[1-Amine-1-(4-pyridinyle)]methylen-6-methyl benzothiazole) is synthesized by reducing pyridine Schiff base of with LiAlH_4 .

The structures of synthesis compounds were determined by spectroscopic methods (I.R., U.V. and H-NMR).

The pKa values of some Schiff bases were calculated theoretically and compaired with the analogs.

Keywords: : I.R., U.V., H-N.M.R. ve Schiff Base

TEŞEKKÜR

‘İlaç Öncüsü Bazı Piridin Schiff Bazlarının Sentezlenmesi ve İndirgenmesi’ konusundaki bu deneysel çalışma, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya’nın danışmanlığında yürütülmüştür.

Bu çalışmada yakın ilgi ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya’ya sonsuz şükranlarımı sunarım.

Teorik çalışmalarda yardımı aldığım değerli hocam Prof. Dr. Cemil Öğretir’e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında büyük yardımlarını gördüğüm Arş. Gör. Kamuran Görgün’e ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, arkadaşım Önder’e ve eşim Erol’a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. HETEROHALKALI AROMATİK BİLEŞİKLER	3
2.1. Tiyazoller ve Türevleri	3
3. BENZOTİYAZOLLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	9
3.1. o-Aminotiyofenolden	9
3.2. o-Merkapto Anilidlerden	9
3.3. 2- Aminotiyofenolden.....	10
3.4. Uygun Aldehitler Kullanılarak	10
3.5. Benzaldehitlerden.....	11
3.6. Poli Fosforik Asit Katalizörlüğünde	11
3.7. o-fenilendiamin ve Trifenilfosfit-piridinden	11
4. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERDE TAUTOMERİZM	12
4.1. Tautomerik Çalışmalarda Teorik Yöntemlerin Kullanımı	13
5. BENZOTİYAZOLLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ	14
6. PİRİDİN ve ÖZELLİKLERİ	15
6.1. Piridinin Fiziksel Özellikleri	16
6.2. Piridinin Asitliği ve Bazlığı	16
7. PİRİDİNİN YER DEĞİŞTİRME TEPKİMELERİ	18
7.1. Piridinin Elektrofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri	18
7.2. Piridinin Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri	21
8. PİRİDİNİN YÜKSELTGENMESİ	24
8.1. Piridin Türevlerinin Yükseltgenmesi	24
9. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN VE PİRİDİNİN BİYOKİMYASAL ÖNEMİ	26
10. SCHİFF BAZLARI	30
10.1. Schiff Bazlarının Sentezi.....	30
10.2. Schiff Bazlarının Reaksiyonları.....	34
11. SCHİFF BAZININ OLUŞUM MEKANİZMASI	37
12. TEORİK HESAPLAMALAR	38
13. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI VE BULGULAR	40

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (devam)

13.1.Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerler.....	40
13.1.1. Sulu fazda AM1, PM3 ve MNDO yarı deneysel metotla asitlik sabitlerinin bulunması	40
14. AMAÇ	53
15. DENEL BÖLÜM	54
15.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	54
15.2. Kullanılan Çözücüler	54
15.3. Kullanılan Fiziksel Verilerin Saptanması	54
15.4. Piridin Schiff Bazlarının Serisinde İsimlendirme	55
15.5. İndirgenme Sonucunda Oluşan Bileşikler Serisinde İsimlendirme	56
16. DENEYSEL ÇALIŞMA	57
16.1. 2- [1-Aza-1- (2-piridinil) vinil] - 6 - metil Benzotiyazol Schiff Bazının Sentezi..	57
16.2. 2- [1-Aza-1- (4-Piridinil) vinil]- 6- metil-benzotiyazol (6) Schiff Bazı Sentezi..	58
16.3. 2- [1-Aza-1- (4-Piridinil)vinil]-6metil-benzotiyazol (12) ün LiAlH ₄ ile İndirgenmesi	59
17. TARTIŞMA	75
17.1. Piridin Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi	75
18. SONUÇ	77
19. KAYNAKLAR DİZİNİ	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Tiyazolün sülfolanması	5
2. Tiyazolün nitrolanması	6
3. İzotiyazolün sülfolanması	6
4. Sakkarin	8
5. o-Aminotiyofenolden benzotiyazol eldesi	9
6. o-Merkapto anilidlerden benzotiyazol eldesi	9
7. 2- Aminotiyofenolden benzotiyazol eldesi.....	10
8. Uygun aldehitler kullanılarak benzotiyazol eldesi	10
9. Poli fosforik asit katalizörlüğünde benzotiyazol eldesi	11
10. o-fenilendiamin ve trifenilfosfit-piridinden benzotiyazol eldesi.....	11
11. Asetonun Keto-enol formu	12
12. Piridinin orbitallerindeki elektron dizilişi	15
13. Piridinin hidrojen bağı yapması	16
14. Piridindeki azot atomunun elektron çekmesi	16
15. Piridinin asitliği ve bazlığı.....	17
16. Piridinden piridinyum klorür oluşumu	17
17. Piridinin elektrofilik yer değiştirme tepkimeleri	18
18. Piridinin elektrofilik yer değiştirme mekanizması.....	19
19. Benzenin elektrofilik yer değiştirme mekanizması	19
20. Piridinin protonlanması	19
21. Piridin katyonunun para konumunda elektrofilik yer değiştirmesi.....	20
22. Piridin katyonunun meta konumunda elektrofilik yer değiştirmesi.....	20
23. Piridinin sodyumamid ile tepkimesi.....	21
24. Piridinin sodyumamid ile tepkimesinin mekanizması.....	21
25. 2-aminopiridin oluşumu.....	22
26. Piridin fenil lityum, bütil lityum ve potasyum hidroksitle yer değiştirmesi	22
27. 2- Kloropiridin sodyum metoksitle tepkimesi	23
28. 2-aminopiridinin sodyum hidrürle tepkimesi	23
29. Toluen ve 3-metil-piridinin yükseltgenmesi	24
30. α - Pikolinin yükseltgenmesi	24

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

31. β - Pikolinin yükseltgenmesi	25
32. γ - Pikolinin yükseltgenmesi	25
33. Kinolin-2-karboksilli asidin permanganatla yükseltgenmesi	25
34. Aromatik aminler	26
35. NAD^+ ve $NADH^+$ etkileşmesi	27
36. Schiff bazının oluşum reaksiyonu.....	30
37. Schiff bazlarından su çıkışı	31
38. Azlaktonların NaOH ile reaksiyonu	32
39. Aldehitlerin bazik ortamda alkilemesi.....	34
40. Schiff bazının oluşum mekanizması 2	37
41. 2-(1-Aza-1-(2-piridinil)vinil) benzotiyazol Schiff bazının önerilen olası protonlanmaları	42
42. 2-(1-Aza-1-(3-piridinil)vinil) benzotiyazol Schiff bazının önerilen olası protonlanmaları	43
43. 2-(1-Aza-1-(4-piridinil)vinil) benzotiyazol Schiff bazının önerilen olası protonlanmaları	44
44. Piridin Schiff bazlarının serisinde isimlendirme	55
45. İndirgenme sonucunda oluşan bileşikler serisinde isimlendirme	56
46. Sentezlenen piridin Schiff bazları	75

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
12.1. Semi-empirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler	38
13.1. İncelenen 2-Amino Benzotiyazol (1, 2, 3) Schiff Bazı Türevlerinin AM1, PM3, PM5 ve MNDO Gaz Fazı Hesaplamaları	45
13.2 . İncelenen 2-Amino benzotiyazol Schiff bazı türevlerinin AM1, PM3, PM5 ve MNDO Sıvı Fazı Hesaplamaları.....	47
13.3. İncelenen 2-Amino benzotiyazol Schiff bazı türevlerinin AM1, PM3, PM5 ve MNDO Sıvı Fazı pK_a^b ve Gaz fazı RS^c hesaplamaları	49
16.1. 2-[1-Aza-1- (2-piridinil) vinil] - 6 - metil benzotiyazol (4) Schiff bazının I.R. spektrumu	60
16.2. 2-[1-Aza-1- (2-piridinil) vinil] - 6 - metil benzotiyazol (4) Schiff bazının asidik ortamda U.V. spektrumu.....	61
16.3. 2-[1-Aza- 1 - (2-piridinil) vinil] - 6 - metil benzotiyazol (4) Schiff bazının bazik ortamda U.V. spektrumu.....	62
16.4. 2-[1-Aza-1- (2-piridinil) vinil] - 6 - metil benzotiyazol (4) Schiff bazının nötr ortamda U.V. spektrumu.....	63
16.5. 2- [1- aza- 1- (4- piridinil) vinil]- 6- metil benzotiyazol (6) Schiff bazının I.R. spektrumu.....	64
16.6. 2- [1- aza- 1- (4- piridinil) vinil]- 6- metil benzotiyazol (6) Schiff bazının asidik ortamda U.V. spektrumu.....	65
16.7. 2- [1- aza- 1- (4- piridinil) vinil]- 6- metil benzotiyazol (6) Schiff bazının bazik ortamda U.V. spektrumu.....	66
16.8. 2- [1- aza- 1- (4- piridinil) vinil]- 6- metil benzotiyazol (6) Schiff bazının nötr ortamda U.V. spektrumu.....	67
16.9. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının I.R. spektrumu.....	68
16.10. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının asidik ortamda U.V. spektrumu.....	69
16.11. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının bazik ortamda U.V. spektrumu.....	70
16.12. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının nötr ortamda U.V. spektrumu.....	71

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

16.13. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının ¹ H-N.M.R. spektrumu	72
16.14. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının ¹ H-N.M.R. spektrumu.....	73
16.15. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının ¹ H-N.M.R. spektrumu.....	74

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**Simgeler****Açıklamalar**

ΔS	Entropi
ΔG	Gibbs Serbest Enerjisi
H_f	Oluşum Isısı (Heat of formation)
pK_a	Asitlik Sabiti
pK_b	Bazlık sabiti
RS	Kararlılık

Kısaltmalar**Açıklamalar**

AM1	Austin model 1
1H -NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Infrared
İ.T.K.	İnce Tabaka Kromatografisi
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap.
MS	Mass spectroscopi
NAD	Nikotinamid Adenindinükleotid
PLP	Pridoksal Fosfat
PM3	Parameterized Model number 3
PM5	Parameterized Model number 5
PPA	Poli fosforik asit
UV	Ultraviole

1. GİRİŞ

Schiff bazları, aldehit ve ketonların primer aminlerle verdiği kondensasyon ürünleridir. Bu reaksiyonlar sonucu meydana gelen karbon-azot çift bağına (-CH=N-) azometin veya imin bağı adı verilir.

1869 yılında ilk kez Alman kimyager H. Schiff tarafından sentezlenen Schiff bazları, 1930'larda, Pfeiffer (Pfeiffer, et al, 1932) tarafından ligand olarak kullanılmıştır. Bu tarihe kadar ligand olarak sadece (CN⁻, NH₃, C₂O₄⁻²) gibi küçük moleküller kullanıldığından, böylesine büyük moleküller ilginç birer ligand olarak kabul edilmiş ve pek çok metalle Schiff bazı kompleksleri hazırlanmıştır. Günümüzde ise, Schiff bazlarının koordinasyon bileşikler kimyagerler tarafından çok çalışılan bir konu haline gelmiştir. Yüklü veya yüksüz grupların meydana getirdiği ligandlar merkez atomuna donör atomlarla bağlanarak koordinasyon bileşiklerini meydana getirirler ve Schiff bazı ligandları, yapılarında bulunan donör atomların sayısına bağlı olarak etkin bir şelat grubu oluştururlar. Bu özellikler kompleks bileşikler vermelerini kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında, Schiff bazları hazırlanırken, ligand olarak azometin bağına komşu, orto pozisyonunda -OH, -SH, -NH₂ gibi grupların bulunmasına dikkat edilir. Bu gruplar katyonla birlikte altılı halkalar oluşturdukları için dayanıklı kompleksler meydana getirirler (Patai, S., 1970).

1979'da yapılan bir çalışmada 2-aminopiridin, anilin, antranilik asit, o-aminofenol ve m-aminofenol' ün salisilaldehid ile oluşturdukları Schiff bazlarının protonasyon sabitleri %50 (v/v) alkol-su ortamında ve 30°C de ölçülmüştür. Söz konusu Schiff bazlarının oluşum eğrilerinden yararlanılarak imin protonunun ve fenolik protonun basamaklı olarak dissosiyasyon oldukları bulunmuştur (Bera, C.R.,1979)

Kimyadaki farklı kullanım alanları nedeniyle böyle moleküllerin asitlik sabitleri önemlidir. Asitlik sabiti ile maddenin yapısı, özellikleri, tautomerik durumu, elde edilmesi ve oluşabilecek reaksiyonlar arasında yakın bir ilgi vardır. Asidik veya bazik özelliğe sahip bir molekülün stereo kimyasal yapısının belirlenmesinde ve konformasyonel analizlerde asitlik sabitleri kullanılmaktadır. Aynı zamanda, organik reaksiyonlarda elektrofilik ve nükleofilik atağın yönü, kuvveti, ara ürünlerinin kararlılığı ve gerekli aktivasyon enerjisinin büyüklüğü hakkında bilgiler verirler (Brown, H.C.,1985).

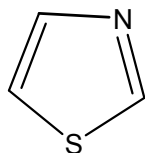
Bu çalışmada, piridin-2- karbaldehit, piridin-4- karbaldehit ve 2-amino-6-metil benzotiyazol ile verdiği Schiff bazları sentezlenerek oluşan Schiff bazlarının yapıları I.R., U.V., ve ¹H- NMR spektrumları kullanılarak aydınlatılmıştır. Piridin-2- karbaldehit, Piridin-3-karbaldehit, Piridin-4-karbaldehit ile 2-aminobenzotiyazol maddeleri kullanılarak oluşan Schiff bazlarının olası protonlanma şekillerinde yola çıkarak teorik olarak asitlik sabitleri semiyempirik yöntemlerden olan AM1, PM3, PM5 metotları kullanılarak hesaplanmış ve hangi protonlanma yolunun daha uygun olabileceği hakkında değerlendirme yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirilerek maddenin verimi ve saflığından yola çıkarak 2-amino-6- metil başlangıç maddesinin piridin Schiff bazı oluşumunda daha etkin bir molekül olduğu, verimin daha yüksek ve tepkimenin daha hızlı gerçekleşebildiği kanaatine varılmıştır. Bu moleküllerin olası protonlanma mekanizmaları da yorumlanmıştır.

2. HETEROHALKALI AROMATİK BİLEŞİKLER

Halka yapılarında karbondan başka atom içeren halkalı bileşiklere heterohalkalı bileşikler denir. Azot ve oksijen en yaygın hetero atomlardır; ancak kükürt gibi diğer atomları içeren heterohalkalı bileşikler de vardır. Tiyazoller (13) ve türevleri hetero halkalı bileşiklere örnektir (İkizler, A., 1996).

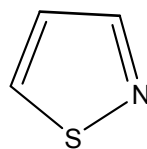
2.1. Tiyazoller ve Türevleri

Beşli halkada bir kükürt ve bir azot atomu 1,3- yerlerinde içeren bileşik ‘Tiyazol’ (13) 1,2 yerlerinde içeren bileşik ise ‘ izotiyazol’ (14) adını alır.



Tiyazol

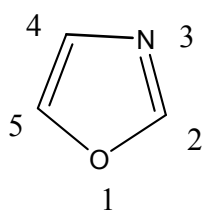
13



İzotiyazol

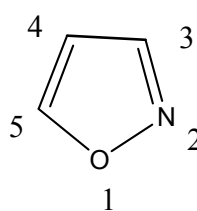
14

Aromatik karakterdeki bu bileşiklerin elektronik yapıları sp^2 hibritize oksijen atomu yerine sp^2 hibritize kükürt atomu alınmak üzere oksazol (15) ve izoksazol (16) halkalarının elektronik yapıları ile aynıdır.



15

Okzazol
(1,3-okzazol)



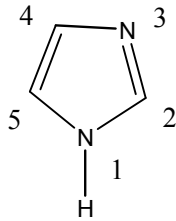
16

İzokzazol
(1,2-izokzazol)

Alkoloidlerin yapısında bulunan bu heterosiklik bileşikler zayıf bazik özellik gösterirler. Oksazol (15), tiyazol (13) ve imidazol (17) sırasını izleyen sıra ile baziklik artış gösterir. Zayıf bazik özellikleri kuvvetli elektronegatif oksijenin elektron çekici indüktif etkisinden ileri gelir (İkişler, A., 1996).

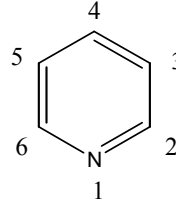
Tiyazol (13) ve izotiyazol (14)'lerdeki azot atomu bir ortaklanmamış elektron çifti içerir. Tiyazol (13)'ler kaynama noktası 120° olan piridin (18) kokusuna benzer kokulu bir bileşiktir. Tiyazol (13) halkası B₁ Vitamini (Tiamin) bileşiminde mevcuttur. Tiamin bazı metabolik faaliyetler için gerekli olan ve bundan dolayı yaşam kaynağı oluşturan bir vitamindir. Antibakteriyal etkileri olan önemli bazı sulfa ilaçları da tiyazol (13) halkası içerirler (İkişler, A., 1996).

Tiyazol (13), imidazol (17) ve piridinden (18) çok daha zayıf bazik özellik gösteren bir bileşiktir. Ancak tiyazolün (13) bazikliği oksazol (15) ve izoksazolden (16) biraz daha kuvvetlidir (İkişler, A., 1996).



İmidazol
(1,3-imidazol)

17



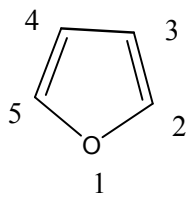
Piridin

18

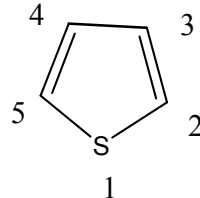
Piridin (18) altılı halkaya sahip, azot atomu sp^2 hibritleşmesi yapmış olan, katılma tepkimelerinden çok yer değiştirme tepkimeleri veren benzene göre daha polar bir yapıya sahip olan önemli bir aromatik heterosikliklidir. Azot üzerinde ortaklanmamış elektronları bulunur. Yapısında bulunan azot atomu daha elektronegatif bir atom olması nedeniyle elektronları üzerinde toplayarak kısmi negatif olurken karbonun pozitifliğini artırır (Hart, H., 1998).

İmidazol (17) ise piridinden (18) daha bazik özelliğindedir. Bunun da sebebi s orbitaline ait ortaklanmamış elektronları azot çekirdeğine daha yakın çekilir bu yüzden de piridin (18)'in bazlığı azalır. İmidazoldeki (17) N-3 azotu baziktir ve rahat protonlanabilir (Hart, H., 1998).

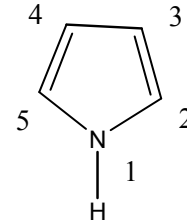
Tiyazoller (13) elektrofil substitusyona karşı biraz düşük reaktivite gösteren bileşiklerdir. Nitekim bu reaktivite piridin (18)'in elektrofil substitusyonuna karşı reaktivitesinden fazla, fakat benzen, furan (19), tiyofen (20), pirolün (21) reaktivitesinden daha düşüktür (İvizler, A., 1996).



Furan

19

Tiyofen

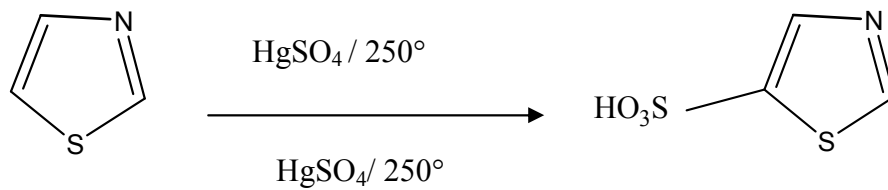
20

Piröl

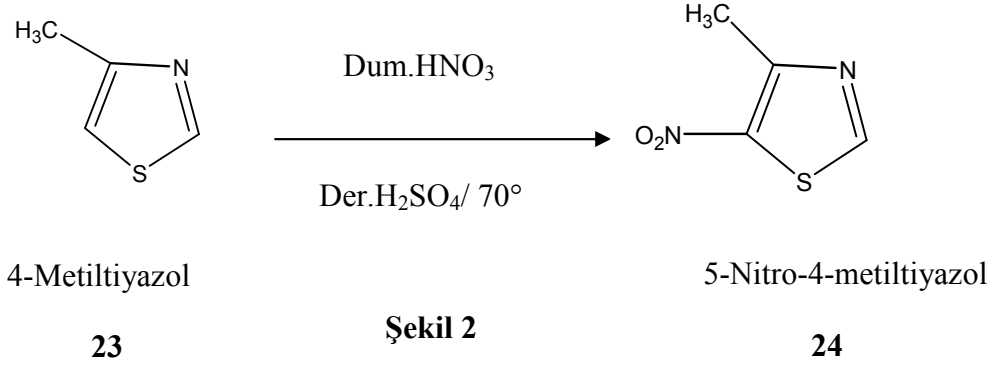
21

Pirol (21) aşırı derecede zayıf bir bazdır. Furan (19), pirol (21) ve tiyofen (20), elektrofilik yer değiştirme tepkimesine karşı benzenden daha çok etkindir. Üçü de gelen elektrofil 2 nolu köşeye bağlamayı tercih eder.

Tiyazolün (13) kuvvetli koşullarda sülfolanırılması ise Tiyazol-5-sülfonik asit (22) oluşumu ile sonuçlanır ki bu reaksiyon aşağıda gösterilmiştir (İvizler, A., 1996) (Şekil 1).

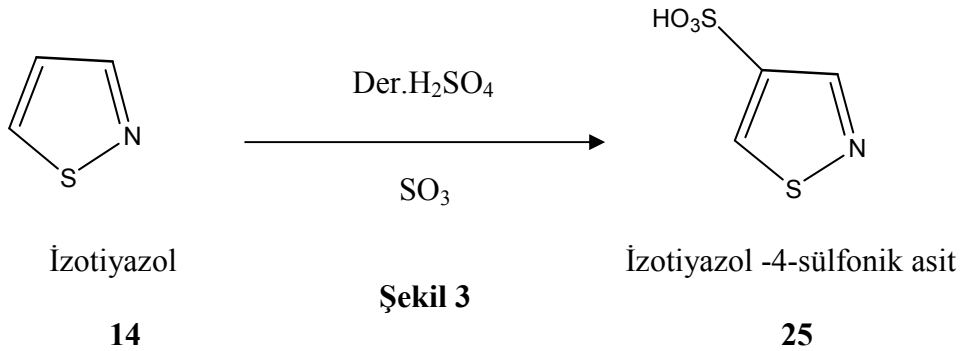
**13****Şekil 1****22**

Tiyazolün (13) elektrofil substitusyonuna karşı düşük reaktivitesi, nitrolama reaksiyonunda da görülür. Nitekim nitrolama karışımı ile 160° de bile tiyazol (13) nitrolanamamıştır. Ancak, 4-Metiltiyazol (23) daha ılımlı koşullarda 5-nitro- türevi oluşturur (İkizler, A., 1996) (Şekil 2).

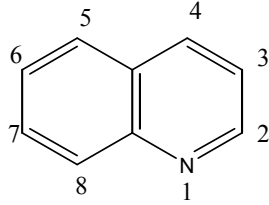


İzotiyazol (14) kaynama noktası 113° olan ve kokusu piridin (18) kokusuna benzeyen bir bileşiktir (İkizler, A., 1996).

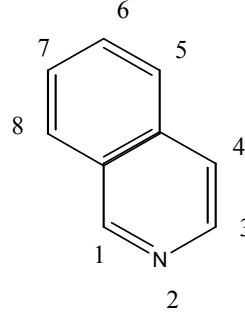
İzotiyazoller (14), Tiyazoller (13) gibi elektrofil substitusyonuna karşı düşük reaktivite gösteren bileşiklerdir ve az sayıda elektrofil substitusyon reaksiyonları bilinmektedir. Örneğin izotiyazolün (14) sülfolanırılması örnek olarak verebiliriz (İkizler, A., 1996) (Şekil 3).



Tiyazol (13)'ün monobenzo- türevi Benzotiyazol (28) olarak tanımlanır. Benzotiyazol (28) kaynama noktası 234° olan ve kokusu kinolin (26) kokusuna benzeyen bir bileşiktir (İkizler, A., 1996).



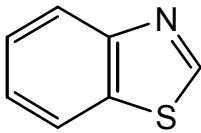
Kinolin

26

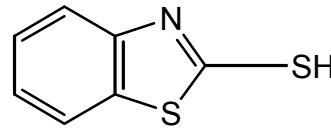
izokinolin

27

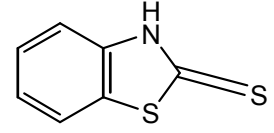
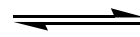
Piridin (18) halkasının benzen halkası ile kaynaştırılması ile oluşan bir yapıdır. Naftaline benzer bir yapısı vardır. C-1 ve C-2 de CH yerine NH getirilerek oluşturulur (İkizler, A., 1996).



Benzotiyazol

28**29**

2- merkapto benzotiyazol

**30**

Benzotiyazol (28)'ün önemli bir türevi 2-Merkaptobenzotiyazol (30)'dür. Bu bileşik kauçuk vulkanizasyonunda akseleratör olarak kullanılır (İkizler, A., 1996).

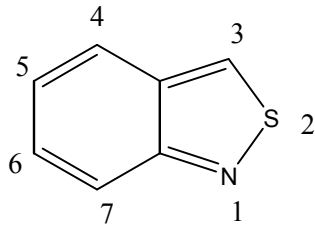
Vulkanizasyon kauçuğun kükürt ile ısıtılması işlemidir. Polimer zincirleri kükürt atomunun aracılığı ile çapraz bağlanır. Çapraz bağlanması sonucu kauçuğun direnci artar. Gerilerek uzayan yapının eski konumunu almasına yardımcı olur (Işıkdag, J., 2000).

İnsan organizmalarında üretilen bazı kimyasallara yapısal benzerlik göstermeleri nedeni ile benzotiyazol (28)'ler yapıları vücut tarafından çok iyi tanınan moleküller olup günümüzde kullanılmakta olan çeşitli ilaçların ana yapılarını oluşturan tiyazol (13) türevlerindedir (Işıkdag, J., 2000).

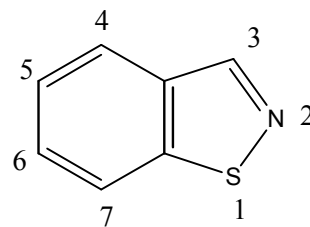
Bu tür moleküller organik kompartımanlardan kolayca geçerek lipoid karakterli sinir dokularında ve diğer sistemlerde kolayca yol alabilmektedirler. Ayrıca büyük yapıli moleküllerle kondanse olabilmekte ve onlarında organizmadaki hedef yörelerine ulaşmalarına katkı sağlamaktadırlar (Işıkdag, J., 2000).

Bu özellikleri ile taşınmasına yardımcı oldukları makromoleküllerin reseptörlerle olan etkileşimlerinde kolaylaştırıcı ajan rolü üstlendikleri düşünülebilir. Moleküler yapılarında var olan aromatik halka sistemi ve hetero elementler bu etkileşimde pozitif bir aktivasyon sağlamaktadır (Işıkdag, İ., 2000).

İzotiyazol (14) un 3,4-benzo ve 4,5-benzo olmak üzere iki tane monobenzo türevi vardır ve bunlardan birincisine “tiyoantranil (31)” adı verilir (İközler, A., 1996).

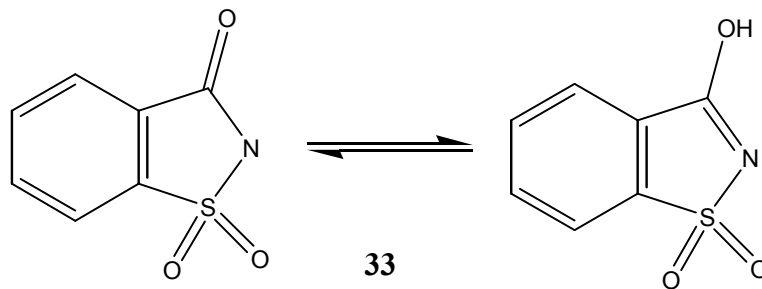


Tiyoantranil



4,5-Benzizotiyazol

Sentetik tat verice olarak geniş ölçüde kullanılan “sakkarin (33)” bir 4,5-benzizotiyazol (32) türevidir (İközler, A., 1996).(Şekil 4)

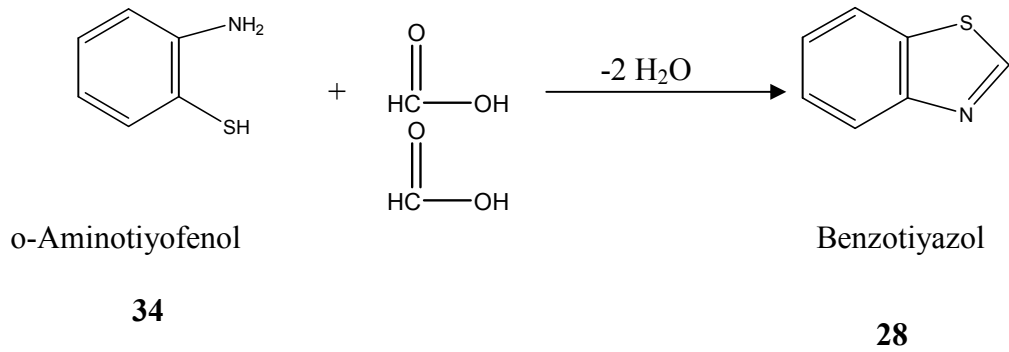


Şekil 4

3. BENZOTİYAZOLLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

3.1. o-Aminotiyofenolden;

Benzotiyazol (28), o-Aminotiyofenol (34)ün formik asit ile reaksiyonundan da elde edilebilir (İkizler, A., 1996). (Şekil 5)

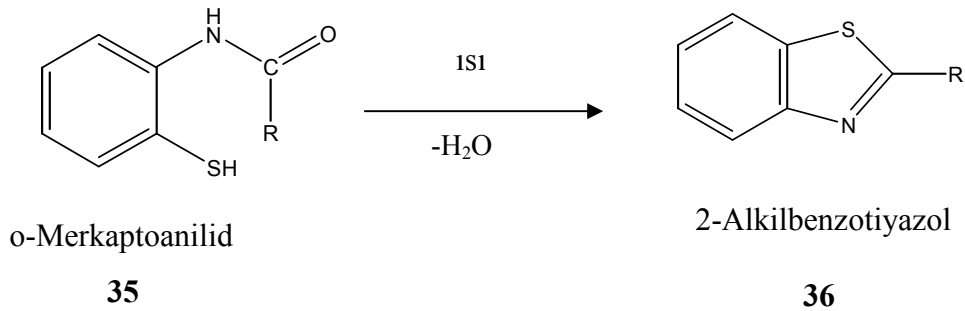


Şekil 5

Bu yöntem ile α -Aminotiyofenol (34) türevleri veya farklı karboksilli asitler kullanılarak Benzotiyazol (28) türevleri elde edilmesi olanaklıdır (İkizler, A., 1996).

3.2. o-Merkapto Anilidlerden;

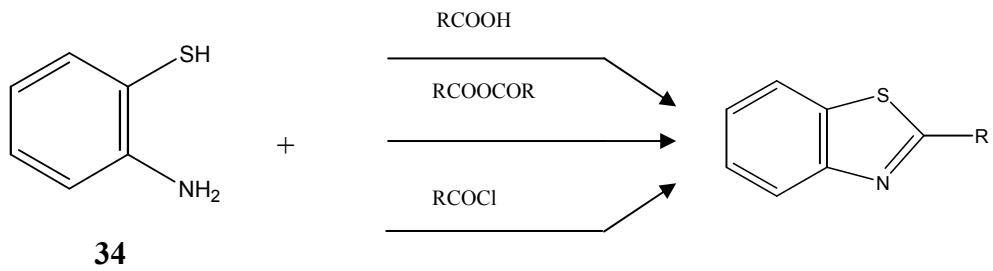
Diğer yöntem de o-merkaptoanilidlerin (35) ısıtılarak halka kapanmasına uğratılmasıdır (İkizler, A., 1996). (Şekil 6)



Şekil 6

3.3. 2- Aminotiyofenolden;

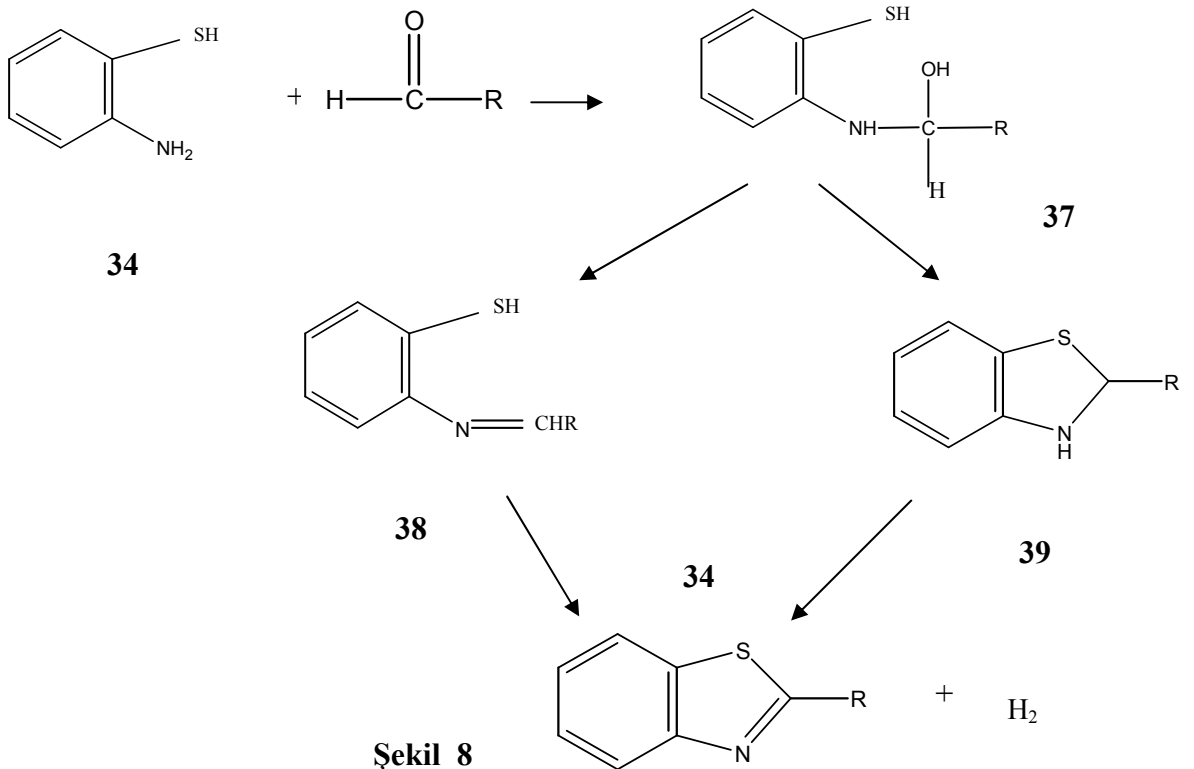
Hofmann 1879 yılında karboksilik asitleri asit klorürleri asit anhidritlerini 2-aminotiyofenol (34) ile etkileşerek 2-sübstitüe benzotiyazol (28) sentezini gerçekleştirmiştir (Işıkdag, İ., 2000).(Şekil 7)



Şekil 7

3.4. Uygun Aldehitler kullanılarak;

Uygun aldehitler ile 2-aminotiyofenol (34)'dan yola çıkarak oluşan benzotiyazol (28) sentezinde 2 ayrı mekanizma olabileceği Bogert ve Stull tarafından ileri sürülmüştür (Işıkdag, İ., 2000). (Şekil 8)



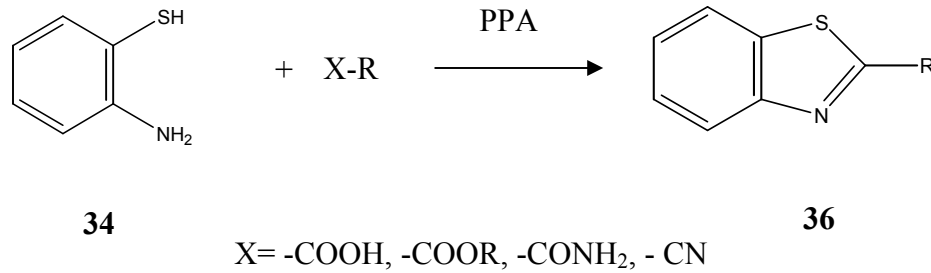
Şekil 8

3.5. Benzaldehitlerden;

Benzaldehit ile o-nitrofenolü metanollü KOH çözeltisi içinde 2 saat kaynatarak 2-fenilbenzotiyazolü düşük verimle elde eden Morgan, bu reaksiyona çinko ilavesinin verimi arttırdığını belirtmiştir (Işıkdag, İ., 2000).

3.6. Poli fosforik asit katalizörlüğünde;

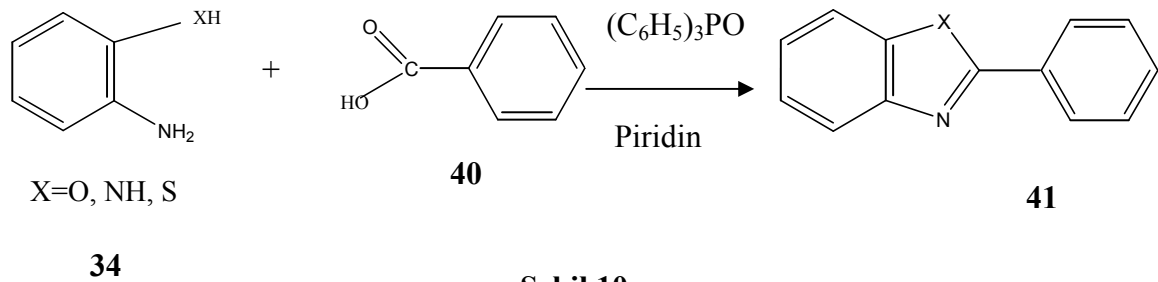
Benzotiyazol (28) yapısı bazı araştırmacılar tarafından 2-aminoiyofenolden hareketle karboksilik asidi, esteri, amidi veya nitrili kullanılarak polifosforik asit (PPA) katalizörlüğünde elde edilmiştir (Işıkdag, İ., 2000) (Şekil 9).



Şekil 9

3.7. o-Fenilendiamin ve trifenilfosfit-piridinden;

Başka bir grubun yaptığı çalışmada 2-aminofenol, ofenilendiamin ve 2-aminotiyofenol (34) ile benzoik asit, trifenilfosfit-piridin karışımında ısıtılarak 2- fenilbenzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol (28) elde edilmiştir (Işıkdag, İ., 2000).(Şekil10)



Şekil 10

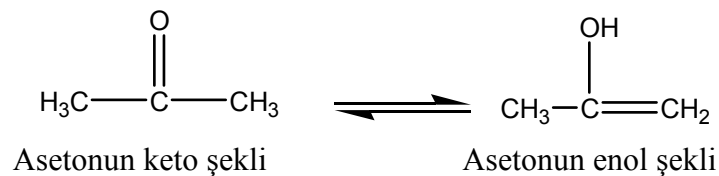
4. HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERDE TAUTOMERİZM:

Heterosiklik bileşikler doğada yaygın olarak bulunurlar ve yaşamda çok çeşitli yerlerde kullanılmaları sebebiyle büyük önem taşırlar. Özellikle ilaç ve boya sanayinde kullanılmaları, ayrıca birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır (Pozharskii, A.F., 1997).

Heterosiklikler organik bileşiklerin en büyük sınıfını oluştururlar. İşin doğrusu, doğal bileşikler ve ilaçların çoğu, heterosiklik halkalar içerirler. Bazen aynı atomlar değerliklerini tamamlamış olarak birden fazla şekilde düzenlenirler. Aynı sayıda ve aynı türde atom içeren fakat farklı düzenlemeye sahip moleküllere izomerler denir. Bir izomer çiftinde bakılacak ilk şey atomların bağlanma düzenidir. Bağlanma düzeni farklı ise, bileşikler birbirinin yapısal izomerleridir (H. Hart, 1998).

Asidik alfa hidrojeni taşıyan karbonil bileşikleri tautomerler adıyla bilenen iki yapıda bulunabilirler. Tautomer, birbirine dönüşebilen özel bir yapı izomeridir. İki yapının birbirine göre farkı yalnızca çift bağ ve alfa hidrojeninin yerinden kaynaklanır. Basit bir ketonun iki tautomeri vardır. Bunlar keto tautomer ve enol tautomer olarak adlandırılır. Karbonil bileşiğinin bilinen karbonil yapısı, aynı zamanda onun keto tautomeridir (Uyar, T., 1998).

Vinil alkol yapısında olan enol tautomeri ise alfa karbonundan asidik bir hidrojenin karbonil oksijenine geçmesi ile oluşur. Bir hidrojen atomu farklı yerde bulunduğu için, iki tautomer birbirinin rezonans yapıları değildir. Bunlar dengede bulunan iki farklı yapıdır (çünkü rezonans yapılarında yalnızca elektronların yerleri değişir) (Uyar, T., 1998) (Şekil 11).



42

Şekil 11

43

Saf bir sıvı içinde enole göre keto şeklinin bağıl çokluğu, IR yada NMR spektroskopisi yardımı ile ölçülebilir (Uyar, T., 1998).

Hetero aromatik bileşiklerde oynak hidrojenin bileşiklerde (proton) birden farklı veya özdeş yapıda tautomerler ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durum hetero aromatik prototropik tautomerizm olarak adlandırılabilmesi için, tautomerlerden en az birinin hetero aromatik yapıda olması gereklidir. Kuşkusuz söz konusu tautomerlerin birbirine göreceli dağılım oranları ise, bu tautomer farklarına paralel olmasıdır. Hetero aromatik bir molekülde oynak hidrojenin bir merkezden diğer bir merkeze göç etme olgusuna prototropik tautomerizm denir (Katritzky, A.R., 1963).

4.1. Tautomerik Çalışmalarda Teorik Yöntemlerin Kullanımı :

Son otuz yılda diğer çalışmalarda olduğu gibi, tautomerizm çalışmalarında da kuantum mekaniksel yöntemlerin kullanımı çok yaygınlaşmıştır. Günümüzde çok süratli ve gelişmiş bilgisayarlar varolmaları ve buna ilaveler her geçen gün biraz daha geliştirilen bazı paket programlar ticari olarak alınır-satılır hale getirilmesi, teorik yöntemlere her alandan bir ilgi odaklanması doğurmuştur. Bu nedenle günümüzde teorik yöntemlerin tüm diğer fiziksel yöntemler kadar (hatta bazılarında daha fazla) yararlı bir araç olarak benimsenmesi çok doğaldır (Clark, D.T. 1970).

Teorik yöntemlerin bir çok avantajları arasında en belirgin olanı, örnek madde gerektirmemeleri ve buna bağlı olarak deneysel verilerin varlığını mutlak ön koşul olarak gerektirmemeleridir. Bu avantaja dayanarak gerçek moleküller için yapılabilen tüm saptama ve hesaplamaların, hipotetik moleküller ve koşullar içinde gerçekleştirilebileceğini belirtebiliriz (Clark, D.T. 1970).

5. BENZOTİYAZOLLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Benzoizotiyazoller (32) bulaşıcı hastalıklara karşı (AIDS, Hepatit B, Hepatit C, Tüberküloz v.b.) veya kanser hastalıkları (leukamia karcinoma melonom, MDR tümörleri)'na karşı teşhis edilmesi amacıyla ve tesirli aşı yapımında bu aktif bileşikler sentezlenmiştir (Vicini, P., 2000).

Benzotiyazollar (28) ve benzerleri antiviral veya antimikrobiyal aktivite göstermez (Vicini, P., 2000).

Bleomycin, epothilone A, lyngbyabellin A³ ve dolastin 10 gibi birçok doğal ürünlerin yapısında heterosiklik kapsamında tiyazol (13) ürünleri mevcuttur. Benzotiyazol (28) türevleri; antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu görülen, vulkanizasyon hızlandırıcıları ve antitoksidanlar olarak endüstride uygulaması bulunan bileşiklerin bu sınıftaki önemli üyeleridir (Lee,L., 2000).

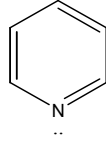
7-üyelik halka analogu benzotiazepin türevleri, kalsiyum antagonistleri, angiotensin kapsamında enzim inhibitörleri, anticonvulsant ve tranquillizing ajanları, kuvvetli anti kanser ilaçları gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri gösterir (Lee,L., 2000).

Enzim inhibitörleri enzimlerin katalizlenme işlevini engelleyen bileşiklerdir.

Benzotiyazol (28)'lar diğer tiyazol (13)'lerden ¹H-NMR ve MS aracılığı ile birbirinden ayrılarak karakterize edilebilir (Lee, L., 2000).

6. PİRİDİN ve ÖZELLİKLERİ

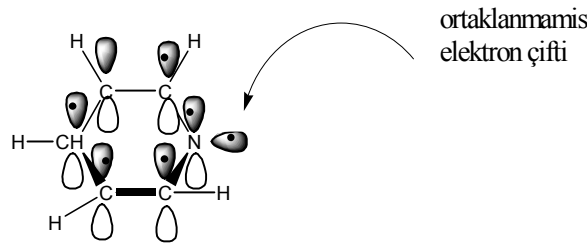
Altı üyeli hetero halkalı bileşiklerden yalnızca azot taşıyanlar kararlı aromatik bileşiklerdir.



18

Piridin

Piridin (18)'in yapısı benzeninkine benzer. Burada halka beş karbon ve bir azot atomu içerir ve düzlemseldir. Halka atomları sp^2 hibritleşmesi yapmışlardır ve p orbitallerinde aromatik pi bulutuna katılan birer elektron taşırlar. Benzen ile piridin (18) arasındaki farka bakacak olursak benzen simetriktir ve polar değildir. Piridin (18) ise elektronegatif azot atomu taşır ve polardır. Benzen ve piridin (18)'in orbital gösterimi benzerdir. Azot atomu karbon atomuna benzer şekilde sp^2 hibritleşmesi yapmıştır. Ayrıca azot üzerinde halka düzlemine dik bir elektron içeren p orbitali bulunur (Uyar, T., 2005) (Şekil 1).



Piridin'in orbitallerindeki elektron dizilişi

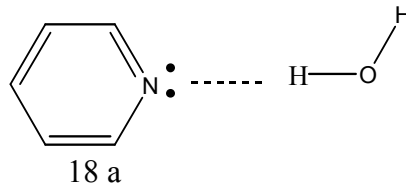
18

Şekil 12

Böylece azot halka düzleminin üstünde ve altındaki aromatik pi elektron bulutunu oluşturan altı elektrona, bir elektronla katkıda bulunur. Diğer taraftan azottaki ortaklanmamış elektron çifti halka düzleminde (aşağı yukarı CH bağları gibi) bir sp^2 düzleminde bulunur (Uyar, T., 2005).

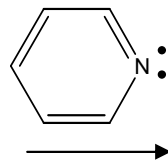
6.1. Piridin'in Fiziksel Özellikleri:

Piridin (18), bağlanmadaki (bağ düzenindeki) benzerlikten dolayı biçim olarak benzene benzer. Piridin (18) düzlem yapıda olup geometrik şekli aşağı yukarı düzgün altıgendir. Aromatik özellik gösterdiği için katılma tepkimelerinden çok yer değiştirme tepkimeleri verme eğilimine sahiptir. Fakat piridin (18)'de karbon yerine azot atomunun geçmesi özelliklerinden bir çoğunu değiştirir. Benzen gibi organik çözücülerin çoğu ile karışabilir. Fakat benzenin tersine suyla tamamen karışır. Bu durumun bir nedeni, piridin (18)'in hidrojen bağı yapabilmesidir (Uyar, T., 2005) (Şekil 2).



Şekil 13

Diğer bir neden piridin (18 a)in benzenden daha polar olmasıdır. Azot atomu karbona göre daha iyi bir elektron çekicidir. Bundan dolayı elektronlar halkadaki karbonlardan azota doğru kayar, azot kısmen elektronegatifleşirken halkadaki karbonlar kısmen pozitifleşir (Uyar, T., 2005) (Şekil 13).



Şekil 14

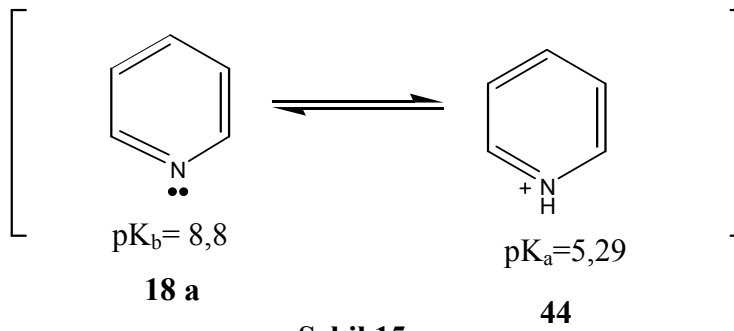
Polarlık piridin (18 b)in su gibi polar çözücülerdeki çözünürlüğünü artırır.

6.2. Piridin'in Asitliği ve Bazlığı:

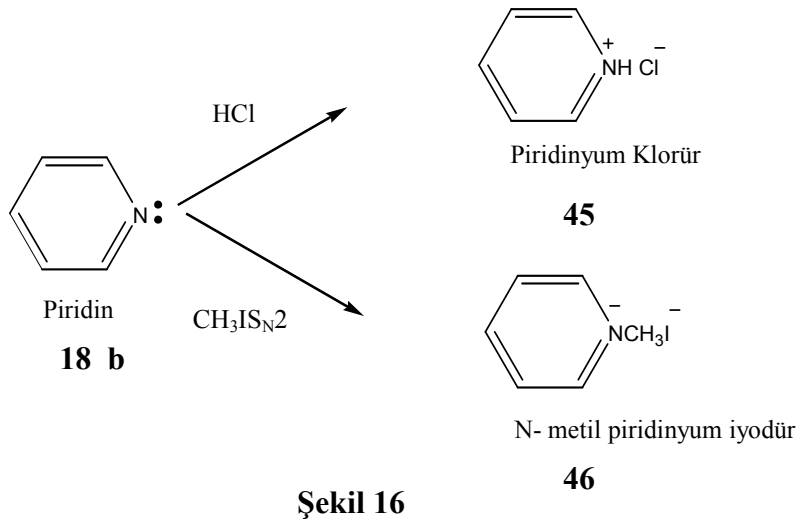
Piridin (18) üçüncül amin olup zayıf bir bazdır ($pK_a = 5,29$). Piridin (18)'in bazlığı alifatik aminlerinkinden çok daha zayıftır. Bunun başlıca nedeni azotun farklı

şekillerde melezleşmesinde yatar (piridin (18) de sp^2 , alifatik aminlerde sp^3) (Uyar, T., 2005).

Piridin (18 a)'de azot üzerindeki sp^2 melez orbitalinin s karakteri (0,33 s), alifatik aminlerden (0,25 s) daha büyük olduğundan bu orbitaldeki elektron çifti azot çekirdeğine daha yakın çekilir ve bundan dolayı bazlığı azalır. Daha büyük s karakteri ortaklanmamış elektron çiftinin piridin (18 a)'deki azot çekirdeğine daha yakın tutulması sonucu bazlığın azalması anlamına gelir (Uyar, T., 2005) (Şekil 15).



Piridin (18 b) kuvvetli asitlerle tepkimeye girerek piridinyum tuzlarını oluşturur (Uyar, T., 2005). (Şekil 16)

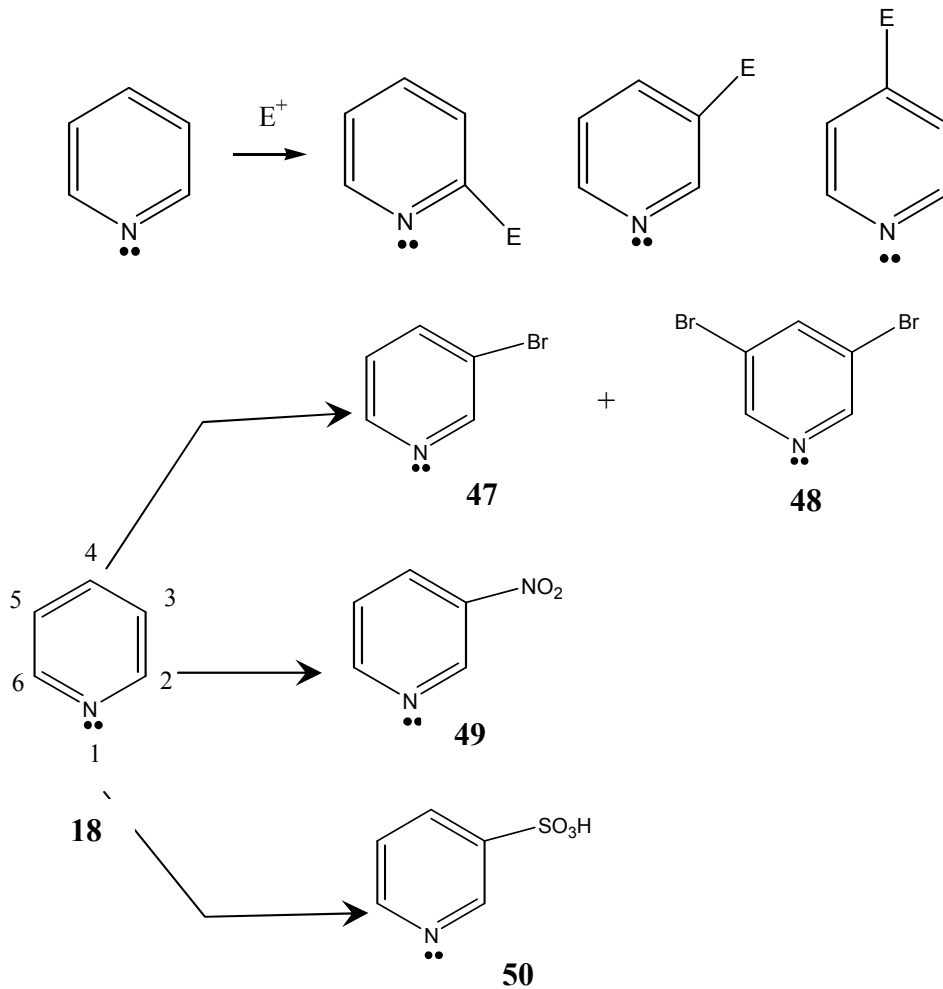


Bundan dolayı piridinyum klorür asit açığa çıkaran tepkimelerde sıkça asit uzaklaştırıcısı olarak kullanılır (Uyar, T., 2005).

7. PİRİDİNİN YER DEĞİŞTİRME TEPKİMELERİ

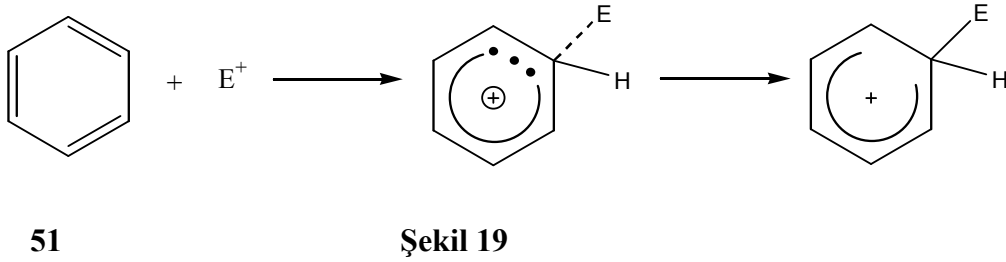
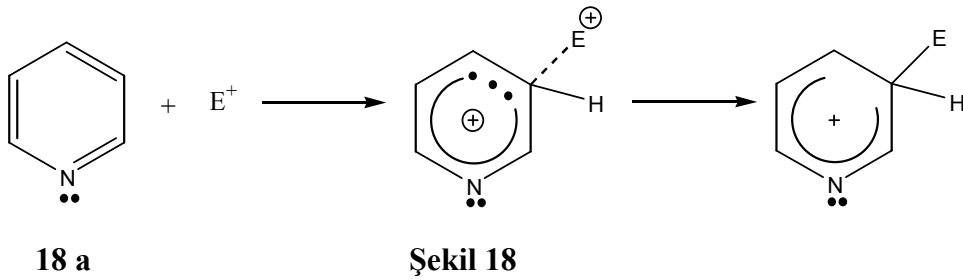
7.1. Piridinin Elektrofilik Yer Değişirme Tepkimeleri

Piridin (18) elektrofilik yer değiştirmeye karşı benzenden daha az etkindir. Piridin (18) Friedel-Crafts alkilleme ve açillemesini vermez, diazonyum bileşikleri ile kenetlenmez. Aromatik olduğu halde elektrofilik yer değiştirme tepkimelerine karşı çok dirençli olup, ancak şiddetli koşullar altında tepkime verir. Piridin (18)'in bromlanması gerçekleştirilebilirse de, ancak buhar fazında 200°C de mümkündür ve radikalik mekanizma üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır. Nitrolama ve sülfolama yüksek sıcaklık ve kuvvetli asit katalizörlüğü gerektirir. Elektrofilik yer değiştirme gerçekleşirse, hemen hemen her zaman 3 konumunda meydana gelir (Solomons, G., 2002). (Şekil 17)

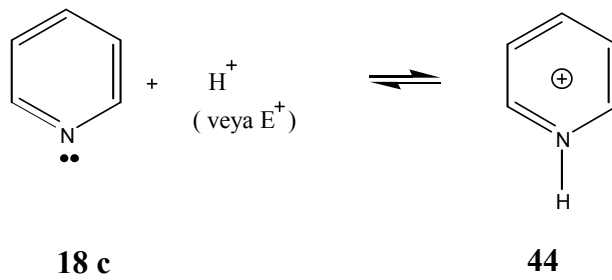


Şekil 17

Piridin (18 a)'in benzene göre düşük etkinliğini kısmen, azotun karbona göre daha elektronegatif olmasına bağlayabiliriz. Azot, daha elektronegatif olduğundan, elektrofilik yer değiştirmede pozitif yüklü iyonu (bir arenyum iyonuna benzer) oluşturan geçiş halini karakterize eden elektron eksikliğini daha az barındırabilir (Solomons, G., 2002). (Şekil 18)

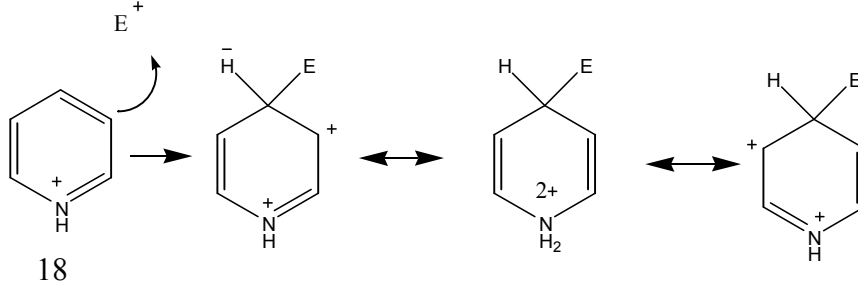


Piridin (18)'in elektrofilik yer değiştirmeye daha az yatkın olmasının ana nedeni, piridin (18)'in bir proton veya diğer bir elektrofile, başlangıçta, piridinyum iyonuna dönüşmesi olabilir. Böylece halkadaki elektron yoğunluğu iyice düşeceğinden elektrofillerin halkaya bağlanmaları nötr piridin (18 c)'e göre daha da zorlaşır (Solomons, G., 2002). (Şekil 20)



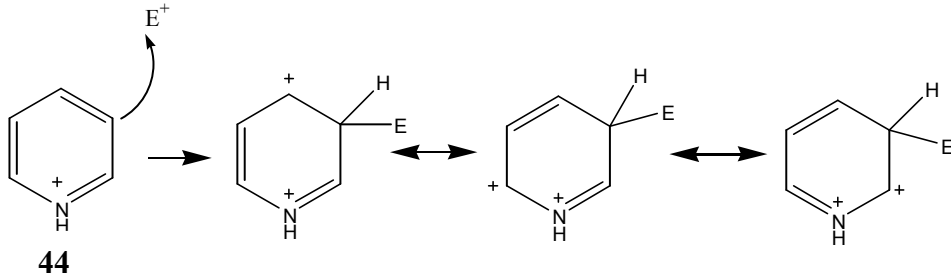
Şekil 20

Piridinin (18) 4 konumuna (veya 2 konumuna) elektrofilik atak, ara ürün melezine katkı sağlayan rezonans yapıların özellikle kararsız olması nedeniyle yeğlenmez (Solomons, G., 2002) (Şekil 21).



Şekil 21

Piridinin (18) 2 konumuna atak için de benzer rezonans yapıları yazılabilir. Piridin (18)'in 3 konumuna atakta oluşan melez yapıya özellikle kararsız yada özellikle kararlı bir yapı katkıda bulunamaz. Sonuç olarak 3 konumuna atak yeğlenir ama yavaş gerçekleşir (Solomons, G., 2002). (Şekil 22)



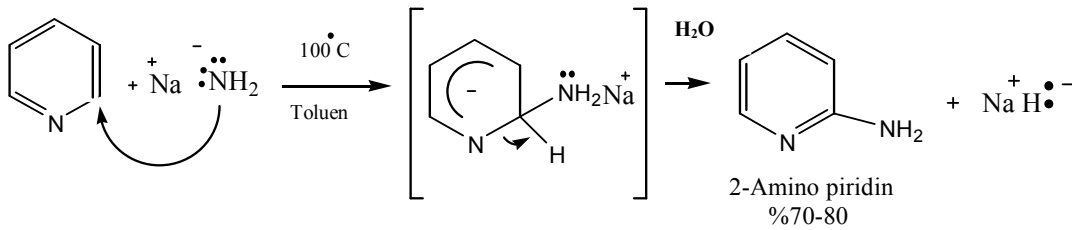
Şekil 22

7.2. Piridin Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

Piridin (18) halkası tepkimelerinde kuvvetli elektron çeken bir grup taşıyan benzen halkasına benzer. Piridin (18)'in elektrofilik yer değiştirmelere karşı etkinliği nispeten az olmakla birlikte, nükleofilik yer değiştirmelere karşı etkinliği oldukça fazladır (Solomons, G., 2002).

Azotun karbondan daha fazla elektronegatifliği, nükleofilik yer değiştirmede, bir aromatik halkada nükleofilin bağlanması ile meydana gelen aşırı negatif yükü kendi üzerinde daha fazla tutabilir (Solomons, G., 2002).

Örneğin piridin (18) sodyum amit ile tepkimeye girerek 2-amino piridin verir. Chichibabin tepkimesi denen bu önemli tepkimede amit (NH_2) iyonu hidrür iyonu (H^-) ile yer değiştirir (Solomons, G., 2002). (Şekil 23)

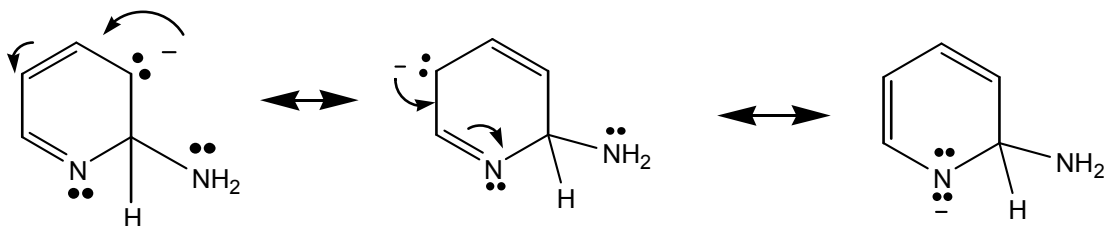


18

Şekil 23

52a

Bu tepkimedeki ara ürüne katkı sağlayan rezonans yapılarını incelersek halkanın azot atomunun negatif yükü nasıl bağladığını görebiliriz. (Solomons, G., 2002) (Şekil 24)



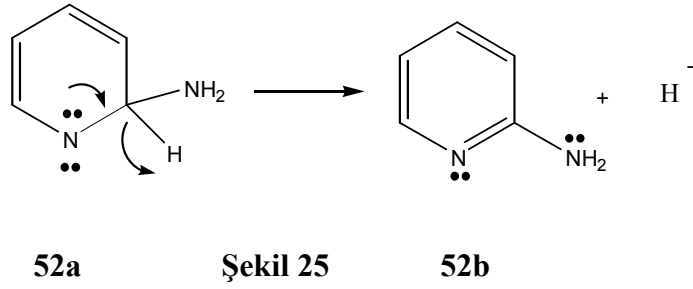
52b

52c

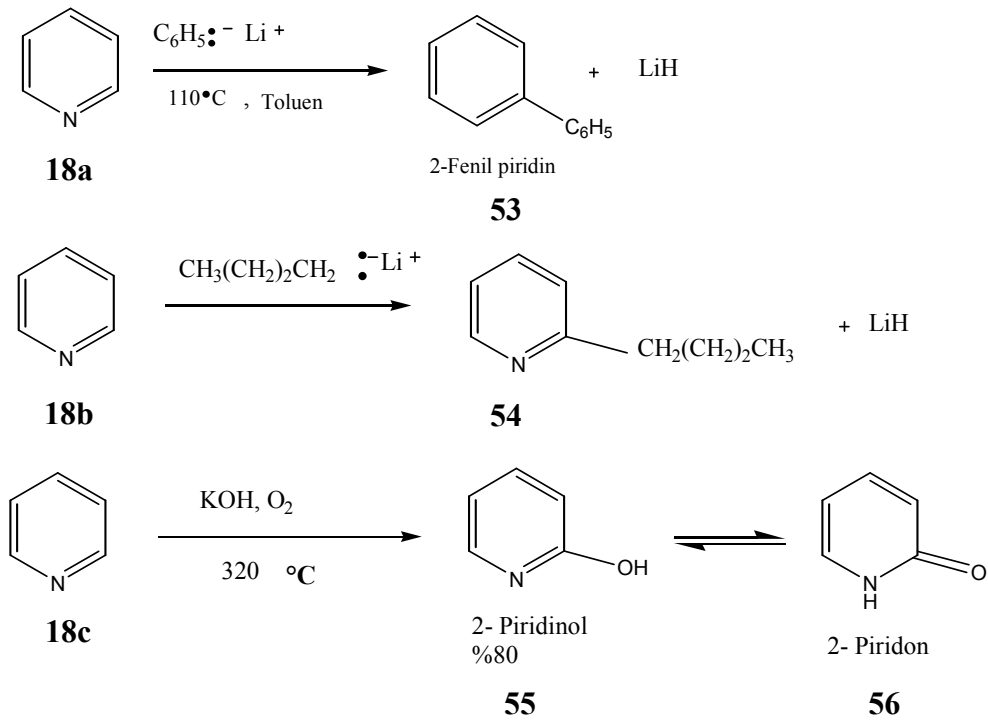
52d

Şekil 24

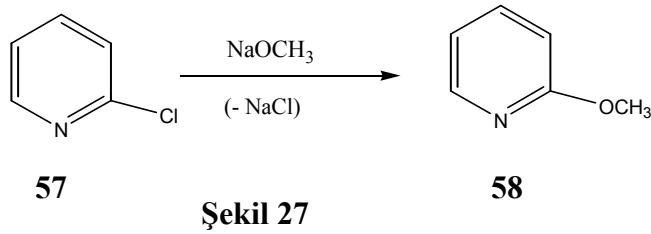
Bu basamakta ara ürün bir hidrür iyonu kaybeder 2-aminopiridin (52 b) haline gelir (Solomons, G., 2002). (Şekil 25)



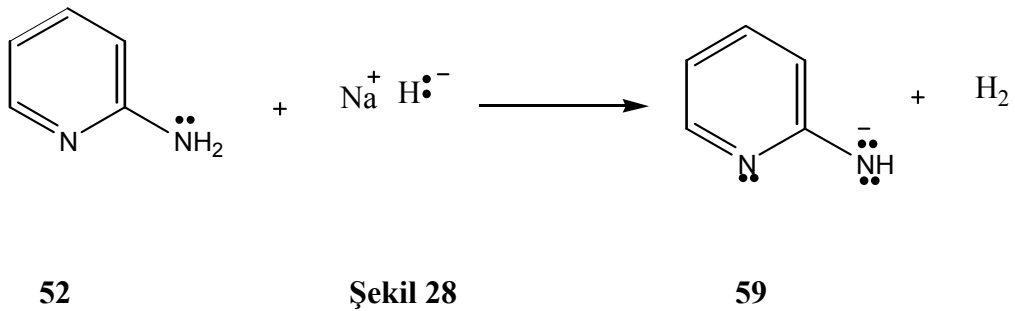
Piridin (18 a); fenil lityum, bütillityum ve potasyum hidroksitle de benzer nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri verir (Solomons, G., 2002). (Şekil 26)



2- Kloropiridin (57) sodyum metoksitle tepkimeye girer ve 2-metoksipiridin (58) verir (Solomons, G., 2002). (Şekil 27)



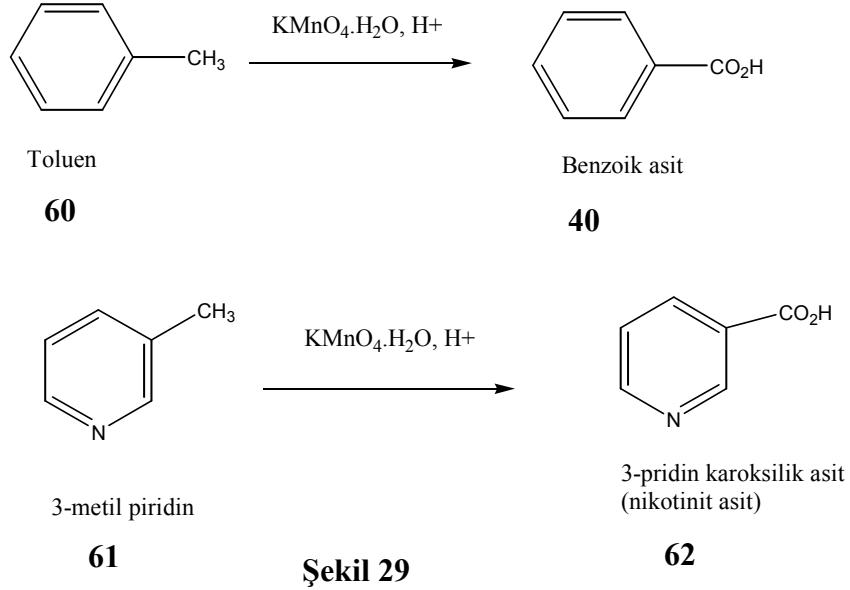
Pratikte bunun ardından bir tepkime daha olur; 2-aminopiridin (52) sodyum hidrürle tepkimeye girerek bir sodyo türevi verir ve bu da dengenin sağa kaymasına yardım eder (Solomons, G., 2002). (Şekil 28)



Tepkime tamamlandığında tepkime karışımına soğuk suyun ilave edilmesi sodyo türevini 2- aminopiridine (52) dönüştürür (Solomons, G., 2002).

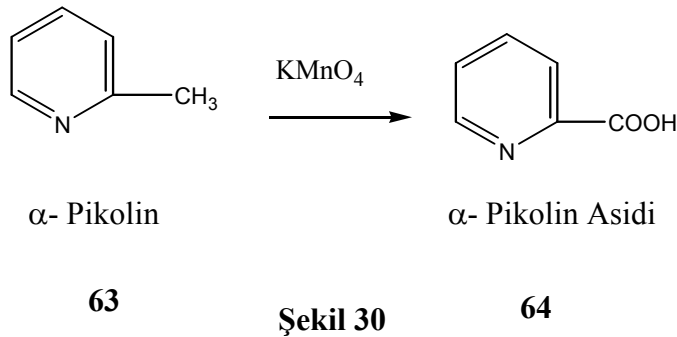
8. PİRİDİNİN YÜKSELTGENMESİ

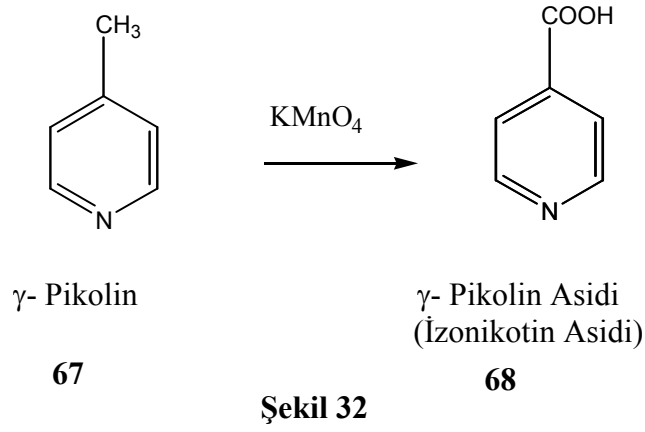
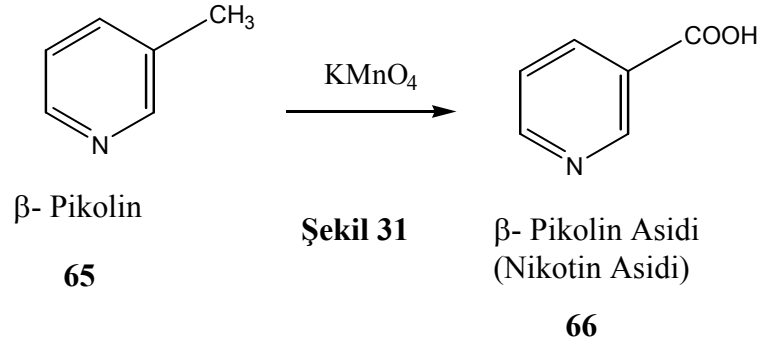
Piridin (18)'in aromatik halkası da yükseltgenmeye karşı tıpkı benzende olduğu gibi dayanıklıdır. Yan zincirler karboksil grubuna yükseltgenebilir (Ün, R.,1977). (Şekil 29)



8.1. Piridin Türevlerinin Yükseltgenmesi

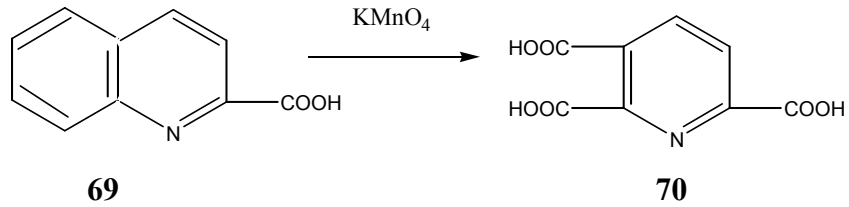
Pikolinlerin yükseltgenmeleri ile ise Pikolin asitleri meydana gelir (Ün, R.,1977). (Şekil 30).





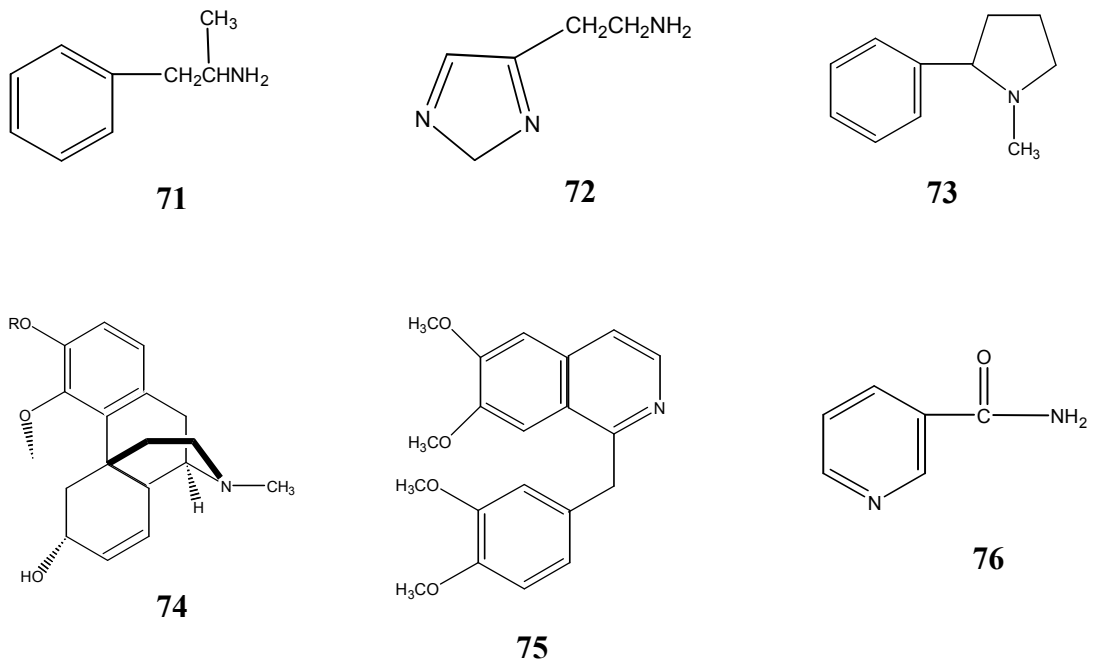
Nikotin asidi (66) ilk olarak 1867’de nikotin oksidasyonundan elde edildiği için kendisine bu isim verilmiştir (Ün, R.,1977).

Piridin-2,3,6-trikarboksilli asit (70)’de Kinolin- 2- karboksilli asidin (69) permanganatla yükseltgenmesinden elde edilir (Ün,R.,1977). (Şekil 33)



9. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN VE PRİDİNİN BİYOKİMYASAL ÖNEMİ

Aromatik halkalı bileşikler, canlı organizmasındaki tepkimelerde çok önemli rol oynarlar. Tıbbi ve biyolojik önemi olan bileşiklerin büyük çoğunluğu aromatik aminlerdir. Aşağıda bunlardan bazıları görülmektedir (G.Solomons, 2002) (Şekil 34).



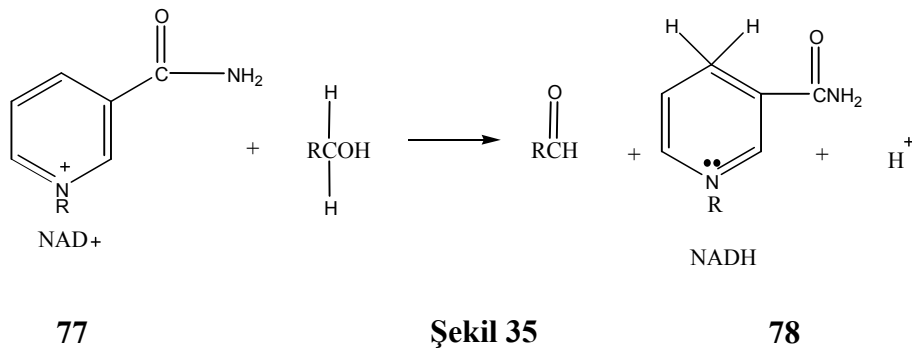
Şekil 34

Bu bileşiklerin bir çoğunun fizyolojik ve psikolojik etkileri vardır. İnsan vücudunda mevcut aminlerin çoğu organizma tarafından yapılırlar. Bunlar özel enzimlerin etkisiyle amino asitlerin dekarboksilasyonundan oluşurlar. Aminler insan vücudunda düşük derişimlerde bulunurlar. Örneğin alerjik hastalıklarda ve soğuk algınlığında histamin serbest hale geçer. Histamin, damar genişlemesine ve genişlemiş kapiler bölgedeki kan basıncının yükselmesine neden olur (Okay, G., 1994).

Piridin (18) kemik yağında pirol (21) ile birlikte bulunur. Fakat kömür katranından daha ucuza elde edilebilir. Pis kokulu bir sıvıdır. Suda ve organik

çözücülerin çoğunda çözülür. Benzenden daha karardır. Kolay kolay yer değiştirme tepkimesi vermez. Bitkisel ürünlerin birçoklarında kendisine yada türevlerine rastlanır. Benzer şekilde piridin (18)'e, pürin ve pirimidinle birlikte nükleik asitlerde de rastlanır (Solomons, G., 2002).

Bir piridin (18) türevi (nikotinamit) (71) ve bir pürin türevi (adenin), biyolojik yükseltgenmelerde yer alan en önemli koenzimlerden birinde bulunur. Bu moleköl nikotinamit adenin dinükleotittir. (NAD^+ , yükseltgenmiş şekli, NADH^+ ise indirgenmiş yapısıdır) NAD^+ alkol dehidrojenaz olarak adlandırılan karaciğer enziminin bir kısmıdır ve alkolleri aldehitlere yükseltgeyebilir. Toplam değişim çok karmaşık olmasına karşın bu durumda, aromatik halkanın kazandığı fazladan kararlılığın (rezonans veya delokalizasyon enerjisi) biyolojik bir kullanımını görebiliriz (Solomons, G., 2002) (Şekil 35).



NAD^+ daki aromatik piridin (18) halkası (gerçekte pozitif yüklü olduğu için piridinyum halkası) NADH daki aromatik olmayan halkaya dönüşür. Piridin (18) halkasının ekstra kararlılığı bu değişimle kaybolur. Sonuç olarak NADH^+ deki serbest enerji NAD^+ dekenden daha büyüktür. Bununla birlikte, alkolün aldehite dönüşümünde serbest enerji azalır. Bu tepkimeler biyolojik sistemdekine eşlik ettiği için alkolün içerdiği serbest enerjinin bir kısmı NADH^+ ye transfer olmuş olur. NADH^+ deki depolanmış enerji, enerji gerektiren ve hayat için gerekli olan diğer biyokimyasal tepkimeleri sağlamak için kullanılır (Solomons, G., 2002).

Yaşam için birçok aromatik bileşik çok gerekli olmasına rağmen, bazıları da tehlikelidir. Bazı çok halkalı aromatik hidrokarbonlar kanserojendirler. Farelerin derileri üzerinde çok az miktarda bile sürülürse tümör oluşturabilirler. Bu kanserojen hidrokarbonlar sadece kömür katranında değil is, otomobil eksoz gazlarında, yaz günlerinde asfalt caddelerde asfalttan gelen sızıntıda, sigara dumanında da mevcut olup, hatta mangalda et pişirirken de oluşabilirler. Bu bileşiklerin biyolojik etkinlikleri, 1775 yılında baca temizleyicilerinde yüksek oranda görülen deri kanserinden sonra fark edilmiştir. Dudak ve akciğer kanseri gibi benzer olaylar sigara tiryakilerinde sık sık görülür. Kanserojenlerin, kansere nasıl yol açtığı bugün daha iyi anlaşılmıştır. Vücut, hidrokarbonları elimine etmek için, onları yükseltgen ve suda çözünebilir hale getirir. Onlar bu şekilde vücuttan dışarı atılır. Metabolik yükseltgenme ürünlerinin kansere neden olduğu belirlenmiştir (Uyar, T., 1998).

Bazı kimyasalların kansere neden olmasına karşın, diğer bazıları kanseri önleyebilir, hatta sağaltabilir. Bugün birçok madde kanserin gelişmesini engellemektedir ve kemoterapi çalışmaları insan sağlığına katkıda bulunmaktadır. Örneğin folik asidin pteridin halkasındaki -OH grubu yerine -NH₂ grubunun bağlanmasıyla oluşan metotreksat kanser kemoterapisinde kullanılan bir ilaçtır (Uyar, T., 1998).

Piridin (18) ve akilpiridinler maden kömürü katranında bulunurlar. Monometil piridin (18)'lerin (pikolinler) metilleri karboksili asitlere yükseltgenir. Örneğin, 3-pikolin pellegra hastalığını önlemek için insan diyetinde gerekli bir vitamin olan nikotinik asidi (niyasin) (24) verir (Uyar, T., 1998).

Piridin (18) ve piperidin halkaları birçok doğal bileşikte bulunur. Böyle bileşiklere nikotin (İnsektisidi olarak kullanılır. İnsan için oldukça zehirlidir. Tütündeki ana alkaloiddir), piridoksin (bir koenzim olan B6 vitamini) ve konin (sokrates tarafından alınan baldıran zehirinin zehirli bileşeni) örnek verilebilir (Uyar, T., 1998).

İzonikotin asidinin hidrozidi ise, isoniazid adı altında kullanılan önemli bir tüberküloz ilacıdır, kinolin (26) ve izokinolin (27) halkaları pek çok doğal bileşikte bulunur. Bunlar için, kinin kına ağacı kabuğunda bulunur ve sıtma sağatımında

kullanılır ve papaverin (afyonda bulunur ve kas gevşetici olarak kullanılır) güzel örneklerdir (Uyar, T., 1998).

Molekülünde birden fazla azot taşıyan, naftalin benzeri bileşiklerde vardır. Naftalindeki C-1, C-3, C-5, C-8 yerine azotun geçmesiyle oluşan pteridin halkası bir çok doğal üründe bulunur. Örneğin kelebek kanadının pigmenti olan ksantopterin ve kan yapıcı vitamin folik asit bu tür bileşiklerden ikisidir (Uyar, T., 1998).

Morfin afyonda bulunan ana alkoloittir. Alkoloitler bitki kaynaklı olup, azot atomu içeren karmaşık yapılı, bazik bileşiklerdir. Önemli farmakolojik özelliklere sahiptirler. Morfin ağrı dindirici bir maddedir. Fakat ciddi yan etkilere sahiptir. Alışkanlık yapar, kan basıncını düşürür ve solunum hızını değiştirir. Bu değişimler, özellikle gençlerde ölümlere neden olur. Morfin asetik anhidritle asetillenmiş ve eroin elde edilmiştir. Eroin iyi bir ağrı dindirici ve daha az solunum bozukluğuna neden olan bir madde olmakla birlikte morfinden daha fazla alışkanlık yapar. Morfinin kısmi metillenmesiyle elde edilen kodein yararlı bir öksürük ilacıdır. Ancak ağrı dindirmede morfinin onda biri kadar bile etkili değildir. Mükemmel ağrı kesici için çalışmalar günümüzde de sürmektedir. Cerrahi veya yaralanma sonucu ortaya çıkan ağrı, bazen bölgesel anestetiklerle tedavi edilebilir. Bunların çoğu azot içeren ilaçlardır. Erythroxyllum coca bitkisinde bulunan kokain ilk anestetiklerden biridir. Kokain kan damarlarını büzerek kansız bir cerrahi alanı oluşturur. Fakat alışkanlık yapar ve istenmeyen özellikleri vardır. Günümüzde kokain yerine tıpta büyük ölçüde prokain hidroklorür (novokain) kullanılmaktadır. Kokainden daha az zehirlidir sentez ve sterilizasyonu daha kolaydır. Genellikle vücudun küçük bir bölgesini uyuşturmak için bir sinire şırınga edilir. Gayet basit bir yapıya sahip olan benzokain yanık merhemlerinde, böcek ısırıklarında ve açık yaralarda ılımlı bir lokal anestetik olarak kullanılır (Uyar, T., 1998).

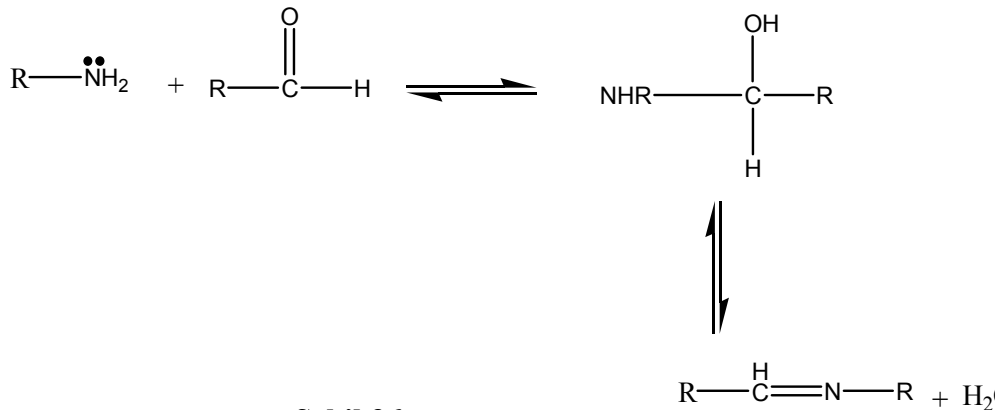
10. SCHIFF BAZLARI

10.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Primer aminlerin, aldehitler ve ketonlar ile reaksiyonu Schiff bazları (iminler) olarak bilinen maddeleri verirler.

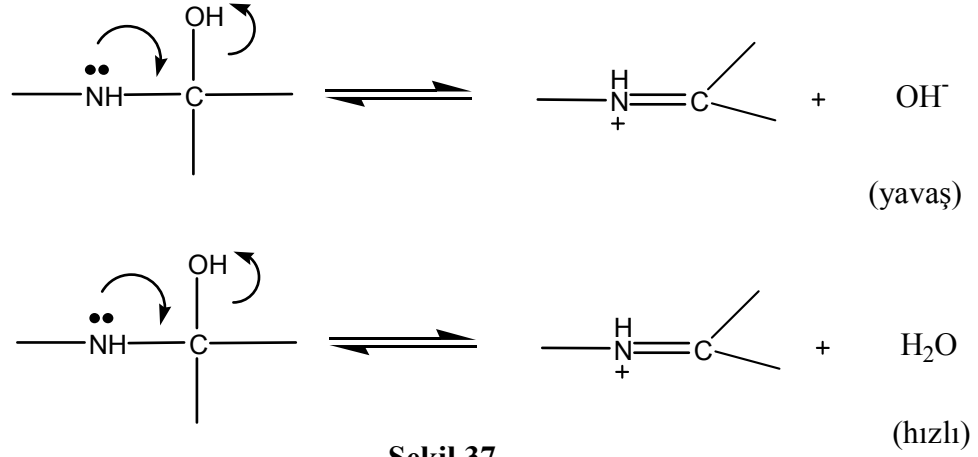
Azota bağlı hidrojen içeren iminlerin tersine bu iminler izole edilebilecek kadar kararlıdır. Ancak, pek çok durumda karbonda veya azotta en azından bir aril grubu bulunmadıkça, hızlı bir şekilde bozunmaya veya polimerizasyona uğrarlar. Reaksiyonlarının verimi oldukça yüksektir (Dayağı, S., 1970).

Schiff bazlarının oluşum mekanizmaları aldol reaksiyonlarına çok benzer (Farrar,W.N., 1963) (Şekil 36).



Şekil 36

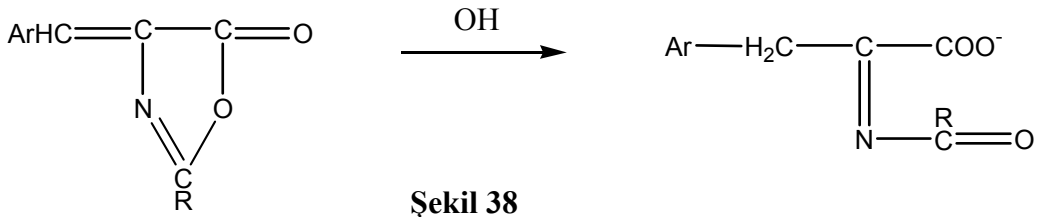
Katılmadan sonra su çıkışı ile reaksiyon tamamlanır. Reaksiyonun pH'sı 3 ile 5 arasında genellikle hızlıdır. Asitliğin artması (pH < 3) veya asitliğin azalması (pH < 5) reaksiyonun hızını azaltır (Solomons, G., 1990) (Şekil 37).



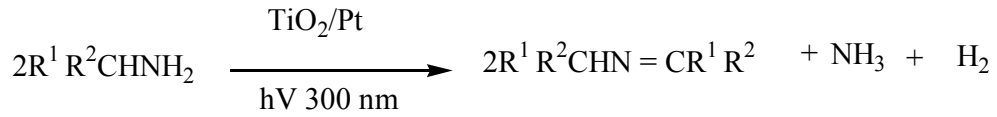
Karbonil maddelerine NH_3 türevlerinin katılması iminleri verir.

İminler pek çok biyokimyasal reaksiyonda da önemlidirler. Çünkü pekçok enzim, imin bağıını oluşturmak üzere aldehit veya keton ile aminoasitin amino grubunu kullanır (Solomons, G., 1990).

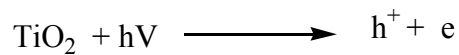
Azlaktonların NaOH ile reaksiyonu, karşı geldiği Schiff bazını verir (March, J., 1977) (Şekil 38).



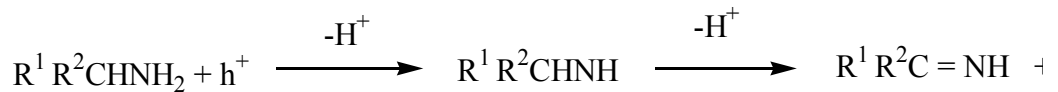
Platinlenmiş TiO_2 'in saflaştırılmış asetonitril çözeltisindeki süspansiyona aromatik primer veya alifatik primer aminlerin eklenmesi ve sonuçta oluşan tüm çözeltinin yüksek basınçlı Hg lambası ile ($\lambda > 300\text{nm}$) oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonunda Schiff bazları, H_2 ve NH_3 ' in oluştuğu tespit edilmiştir.



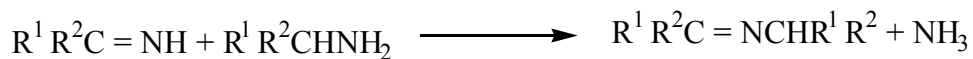
Işınlamadan önce çok az miktarda suyun (5 mm³) eklenmesinin verimi artırdığı rapor edilmiştir. Bu H₂ nin kısmen çözeltideki sudan kaynaklandığı ve/veya geri kalan H₂O'un TiO₂ yüzeyine adsorblanmasından kaynaklanacağını belirtir. TiO₂ parçacıkları içinde oluşturulan elektronun H⁺ i H₂'ye indirgeme özelliği vardır (Pt¹⁻¹⁶).

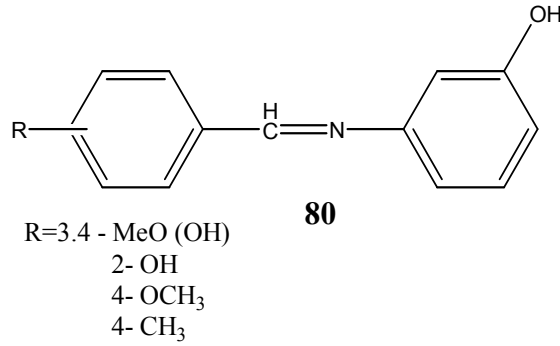


oluşturulan h⁺ (Pozitif boşluk) amini proton çıkışı ile imine oksitler.



Oluşan imin başlangıç amini ile kondensasyona uğrar ve Schiff bazını verir (Ohtani, B., 1985)

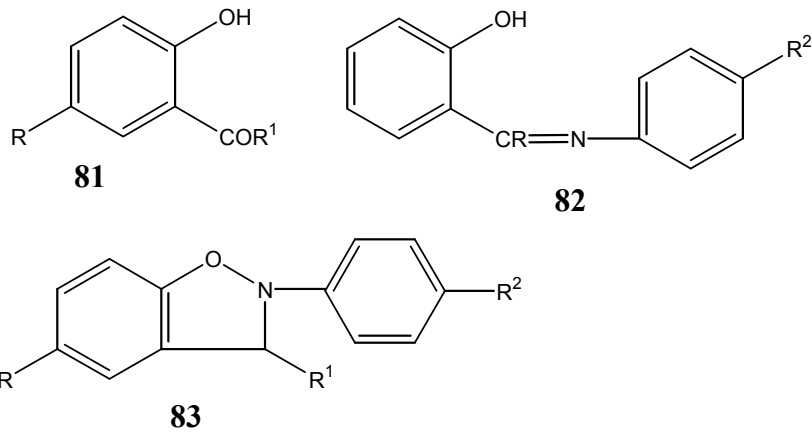




Bu Schiff bazları sentezlenmiştir (Arvindakshan, P.A. 1969).

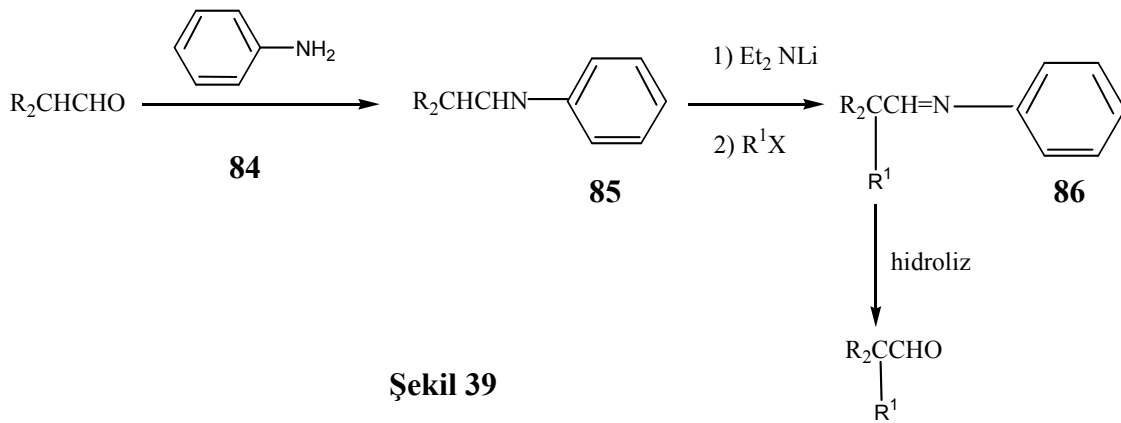
Benzilidenanilin, salisilidenanilin ve p-dimetilaminobenzilden anilin, nitrobenzen ve karşı geldiği aldehitin kurşun elektrodun elektrokimyasal reaksiyonundan sentezlendiği bildirilmiştir. Reaksiyon için akım verimliliği % 47.8-62.9'arasında değişmiştir. Oluşan maddeler İR ile karakterize edilmiştir (Sharma, N., 1988).

Açıl hidroksi benzenlerin (2, R=Me, Cl, R'= Me, R=R'= H) 4-R²C₆H₄NH₂ ile (R²= H, OMe) reaksiyonu hidroksi benzilden anilinleri (3,R=Me, Cl, R'=Me R²=R'=R²=H; R= R'=H, R²=OMe) vermiştir. Bu DMSO-İ ile halkalı bileşiği %40-75 verimle oluşturmuştur (Lokhande, P.D., 1991).

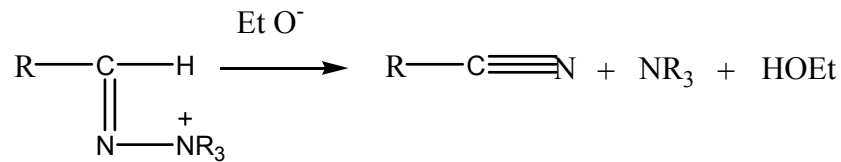


10.2. Schiff Bazlarının Reaksiyonları

Aldehitlerin doğrudan alkilasyonu mümkün değildir. Çünkü aldehitin bazik ortamdaki reaksiyonu hızlı aldol kondensasyonu verir. Aldehitler bir tane α -hidrojeni içerdikleri zaman faz-transfer katalizörü kullanarak alkilenebilirler. (Dietl and Brannack, 1973, Doesterhoff, and Vander Gen, 1974) (Şekil 39)

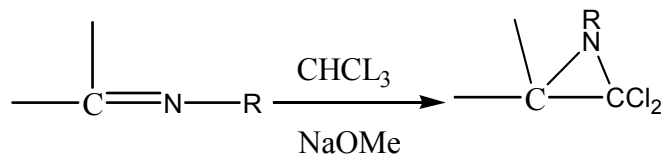


Kuaterner hidrazonyum tuzları, etoksit iyonu ile reaksiyona girince de nitrili verirler (Smith, R.F., 1962).

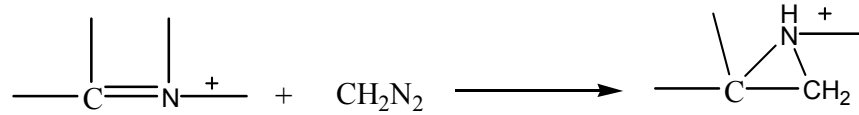


İki değerlikli maddelerin C=N bağına katılması aziridinleri verir (Kirmse,W., 1971).

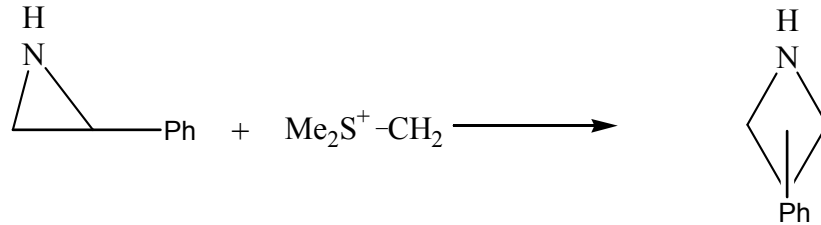
Örnek olarak diklorokarbenin katılması verilebilir (Fields, E.K., 1959).



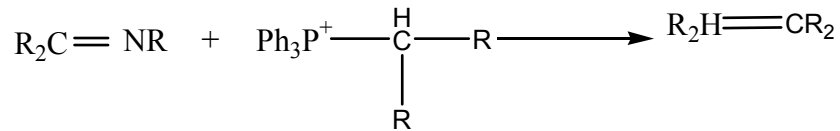
İminyum iyonları diazometan ile reaksiyona girince, kuaterner aziridinyum tuzları oluşur (Leonard, N.J., 1963).



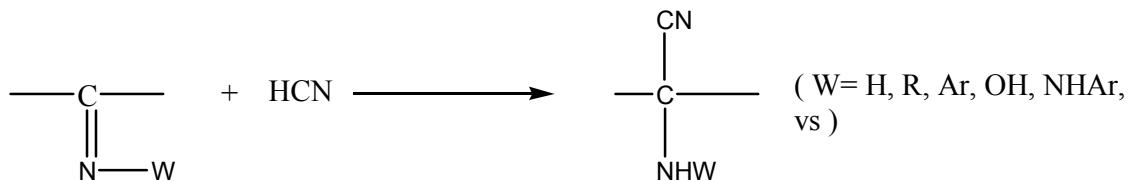
Reaksiyon kükürt yilidleri ile de olabilir (Hortman, A.G., 1963).



Fosfor yilidleri, iminlerle reaksiyona girerek karşı geldikleri alkeni oluştururlar (Bestmann, H.J., 1965).



C=N bağına HCN katılması aşağıdaki reaksiyonla gösterilebilir (Stamhuis, E.J., 1965).



İminler için (W=R veya H). hidroliz kolaydır ve su ile yapılır. (W=H) durumunda imin, izolasyon için nadiren kararlıdır. Ancak hidroliz imin izole

edilmeden reaksiyon ortamında gerçekleştirilir. Schiff bazlarının ($W=Ar$) hidrolizi daha zordur ve asidik veya bazik katalizöre gereksinim vardır. $C=N$ bağı kırılmak üzere başka reaktifler de kullanılır (Mach, J., 1977).

İminyum tuzları alkil katılması ile tersiyer amini verirler (Stamhuis, E.J., 1965).

Gem-ditiyoller, iminlerin H_2S ile reaksiyonundan elde edilirler (Magnusson, B., 1962).

Burada imin izole edilmez. Aldehit veya keton NH_3 ya da aminli ortamda $H_2 S$ ile muamele edilir (Jentzsch, J., 1962).

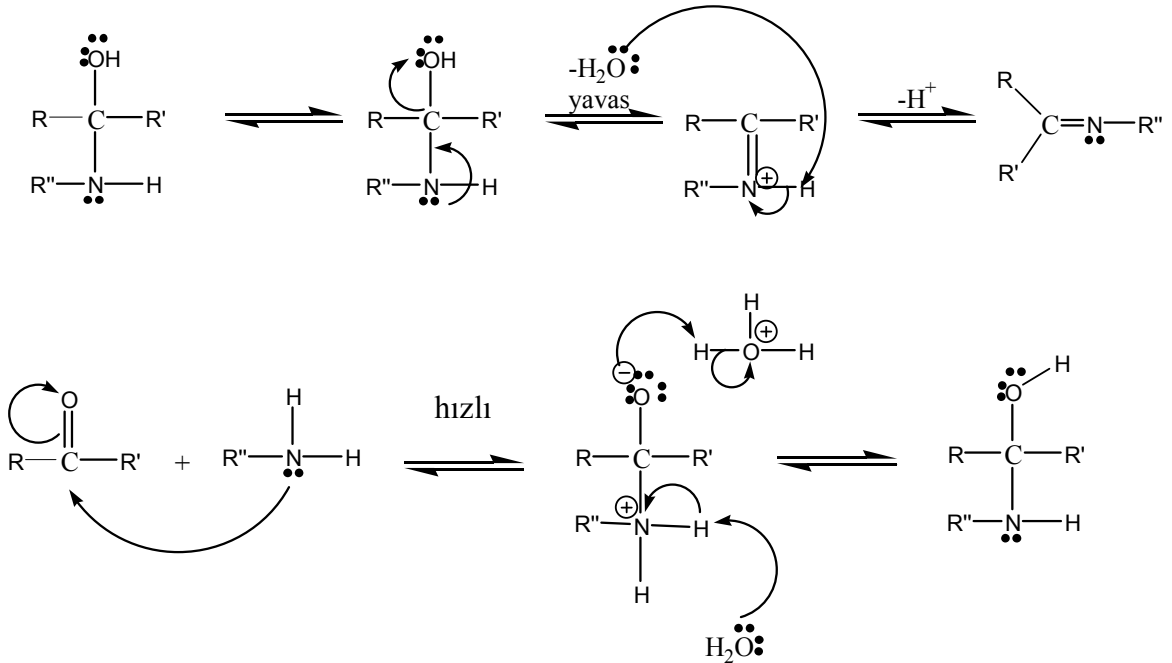
İminler, Schiff bazları, hidrazonlar ve diğer $C=N$ bağı içeren maddeler $NaBH_4$, $Na-EtOH$, hidrojen- katalizör ve diğer indirgeyici ajanlarla indirgenebilir (Rylander, P.N., 1967).

11. SCHIFF BAZININ OLUŞUM MEKANİZMASI

Schiff bazı oluşum reaksiyonları iki basamaklı bir mekanizma üzerinden meydana gelir. Birinci basamak, aldehitteki karbonil grubuna protonlanmamış amino grubunun katılmasıyla bir tetrahedral karbonilamin ara ürünü oluşmasıdır. İkinci basamak ise azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanmasıdır.

Birinci basamak, genellikle asidik çözeltilerde hız belirleyen basamaktır. İkinci basamak bazik ve nötral çözeltilerde meydana gelir. Bu nedenle imin eldesi ortam pH'sına bağımlı bir reaksiyondur. Çözelti çok asidik olursa, amin derişimi ihmal edilecek kadar azalır. Böyle olduğunda, normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve tepkime dizisinde hız belirleyen basamak haline gelir.

Sekonder aminlerle aldehitler arasında gerçekleşen reaksiyon sonucunda da imin elde edilebilmektedir. İminler primer aminlerle oluşan Schiff bazlarından daha az karardır. Bunlar kuarterner (dördüncül) azot atomu içerdiğinden iminyum tuzları olarak da isimlendirilirler (Fessenden R.J., Fessenden J.S, 1990) (Şekil 40) .



Şekil 40 - Schiff bazının oluşum mekanizması

12. TEORİK HESAPLAMALAR

Son elli yıl içinde organik kimyanın teorik ve pratik alan içinde büyük gelişme kaydetmesindeki en önemli faktörlerden biri fiziksel yöntemlerin uygulanması olmuştur. Bugün için çeşitli fiziksel metotların yardımı olmadan geçerli bir kimya araştırması düşünülemez (Öğretir, C., 1979).

Fiziksel yöntemlerin heterosiklik maddelere uygulanması organik kimyanın diğer dallarına oranla daha yavaş olmuştur. Bunun sebebi de büyük bir olasılıkla heterosiklik maddelerin kompleks bir yapıya sahip olmaları ve bu maddelerin henüz çok az biliniyor olmasıdır (Öğretir, C., 1979).

Çizelge 12. 1 : Semi-empirik hesaplamalarda kullanılan yöntemler

MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap. NDDO yaklaşımına benzer. Özellikle oluşum ısıları ve diğer moleküler özellikler hakkında iyi sonuçlar verir.
AM1	Austin model 1. MNDO yönteminin çekirdek-çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklikle oluşturulmuştur.
PM3	MNDO yönteminin üçüncü parametrisasyonudur. En son geliştirilen semi-empirik moleküler orbital yöntemlerdendir.

Austin model 1 adı verilen AM1 yöntemi de yine Dewar ve arkadaşları (Fleming, I., 1976) tarafından MNDO yönteminin geliştirilmiş halidir. Bu yöntem esas olarak moleküldeki büyük itmeleri ortadan kaldırmak için MNDO yönteminin çekirdek itme fonksiyonlarında küçük bir değişiklik yapılmak suretiyle oluşturulmuştur. MNDO-PM olarak adlandırılan ve MNDO'nun üçüncü parametrisasyonu olduğunu göstermek için PM3 şeklinde gösterilen program ise en son geliştirilen yöntemlerden birisidir. Çok sayıda element için parametreleri aynı anda optimize edebilen bir yaklaşımdır.

MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 gibi semi-empirik moleküler orbital yöntemlerindeki deneysel oluşum ısını (heat of formation) ve deneysel olarak gözlenen geometrileri 25°C de oluşturmak üzere optimize edilmişlerdir. Kesinlikle denge ve dengedeki geometrisini oluşturmak için değildir.

Semi-empirik moleküler orbital yöntemi olarak ise bu çalışmada MINDO/3, MNDO, AM1 ve PM3 kullanılmıştır. Bunlar organik çalışmalarda yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerdir.

PM3 yöntemi kuantum mekanik olarak AM1 ile aynıdır. Ancak parametrize edilmiştir.

PM3 parametrelendirilmesi Stewart tarafından Dewar'ın AM1 için kullandığı parametrelerde farklı bir şekilde yapılmıştır (Stewart, J.J.P., 1989). PM3 yöntemi nitro türevleri ve yüksek değerli moleküller için AM1'dan çok başarılıdır.

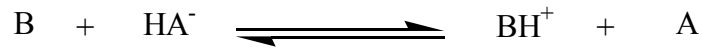
13. BİLGİSAYAR HESAPLAMALARI VE BULGULAR

13.1. Bilgisayar Hesaplamaları Sonucunda Elde Edilen Değerler

Bilgisayar hesaplamaları sonucunda elde edilen ΔH_f ve ΔS değerleri Şekil 13.1 de verilmiştir. Bu değerlerden yararlanılarak asitlik sabiti (pK_a) değerleri bulunmuştur. Bazı 2-Amino benzotiyazol (28) Schiff bazı türevleri ile yapılan moleküler orbital çalışmalarında CsChem Office, veri hesaplamaları CAChe paket programında yapılmış. Bu çalışmada AM1, PM5, MNDO ve PM3 yöntemleri kullanılmış. Yapılan gaz fazı ve sıvı fazı çalışmalarında bazı piridil sübstitüe 2-Amino tiyazol (13) türevlerinin nötr, olası proton alma hallerinin termodinamik hesaplamaları yapılmış.

13.1.1. Sulu fazda AM1, PM3 ve MNDO yarı deneysel metotla asitlik sabitlerinin bulunması

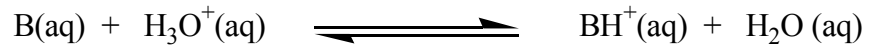
a -) Genel



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

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

b -) Sulu Faz



$$\text{Asitlik : } \delta\Delta G_{(BH^+)} = [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] - [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] \quad (13.1)$$

$$\text{Bazlık : } \delta\Delta G_{(B)} = [\Delta G_{(BH^+)} + \Delta G_{(H_2O)}] - [\Delta G_{(B)} + \Delta G_{(H_3O^+)}] \quad (13.2)$$

Sulu fazda B bazının konjuge asidi BH^+ 'nın standart serbest enerji değişimi yukarıdaki reaksiyona göre (12.1) eşitliğinden hesaplanır.

Sulu fazda B bazının standart serbest enerji değişimi yine yukarıdaki reaksiyona göre Eşitlik 12.2'den hesaplanır.

Sulu çözültide AM1 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O 'nun oluşum ısıları (Heat of formation) 44.33 kcal/mol^1 ve $-68.49 \text{ kcal/mol}^1$ 'dir. Yine H_3O^+ ve H_2O ' nun sırasıyla entropi değerleri 46.12 cal/K/mol ve 45.09 cal/K/mol 'dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O için hesaplanan $\Delta G_f \text{H}_3\text{O}^+ = 30.58 \text{ kcal/mol}$ ve $\Delta G_f \text{H}_2\text{O} = -81.93 \text{ kcal/mol}$ 'dür.

Sulu çözültide PM3 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O ' nun oluşum ısıları (Heat of formation) 61.37 kcal/mol^1 ve $-61.92 \text{ kcal/mol}^1$ 'dür. Yine H_3O^+ ve H_2O 'nun sırasıyla entropi değerleri 45.00 cal/K/mol ve 45.99 cal/K/mol 'dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O için hesaplanan $\Delta G \text{H}_3\text{O}^+ = 47.66 \text{ kcal/mol}$ ve $\Delta G \text{H}_2\text{O} = -75.33 \text{ kcal/mol}$ 'dür.

Sulu çözültide PM5 hesaplarına göre H_3O^+ ve H_2O 'nun oluşum ısıları (Heat of formation) 46.30 kcal/mol^1 ve $-59.47 \text{ kcal/mol}^1$ 'dir. Ve yine H_3O^+ ve H_2O ' nun sırasıyla entropi değerleri 45.85 cal/K/mol ve 44.99 cal/K/mol ' dir. Buna göre H_3O^+ ve H_2O için hesaplanan $\Delta G_f \text{H}_3\text{O}^+ = 32.64 \text{ kcal/mol}$ ve $\Delta G_f \text{H}_2\text{O} = -72.88 \text{ kcal/mol}$ 'dür.

Çalışılan moleküllerin sulu fazda pKa değerleri, Eşitlik 13.3 ve 13.4'den hesaplanır.

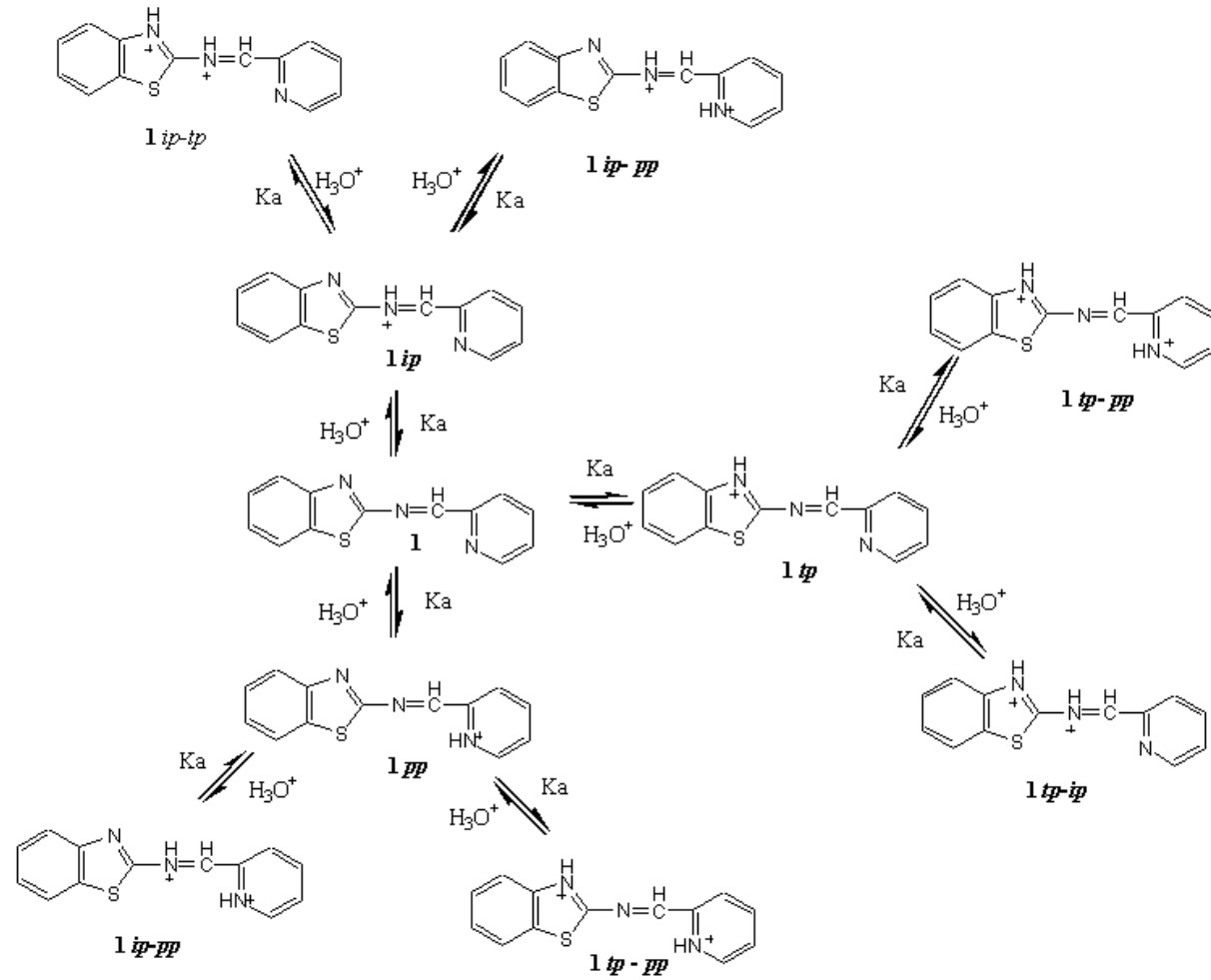
$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2.303RT}$$

(13.3)

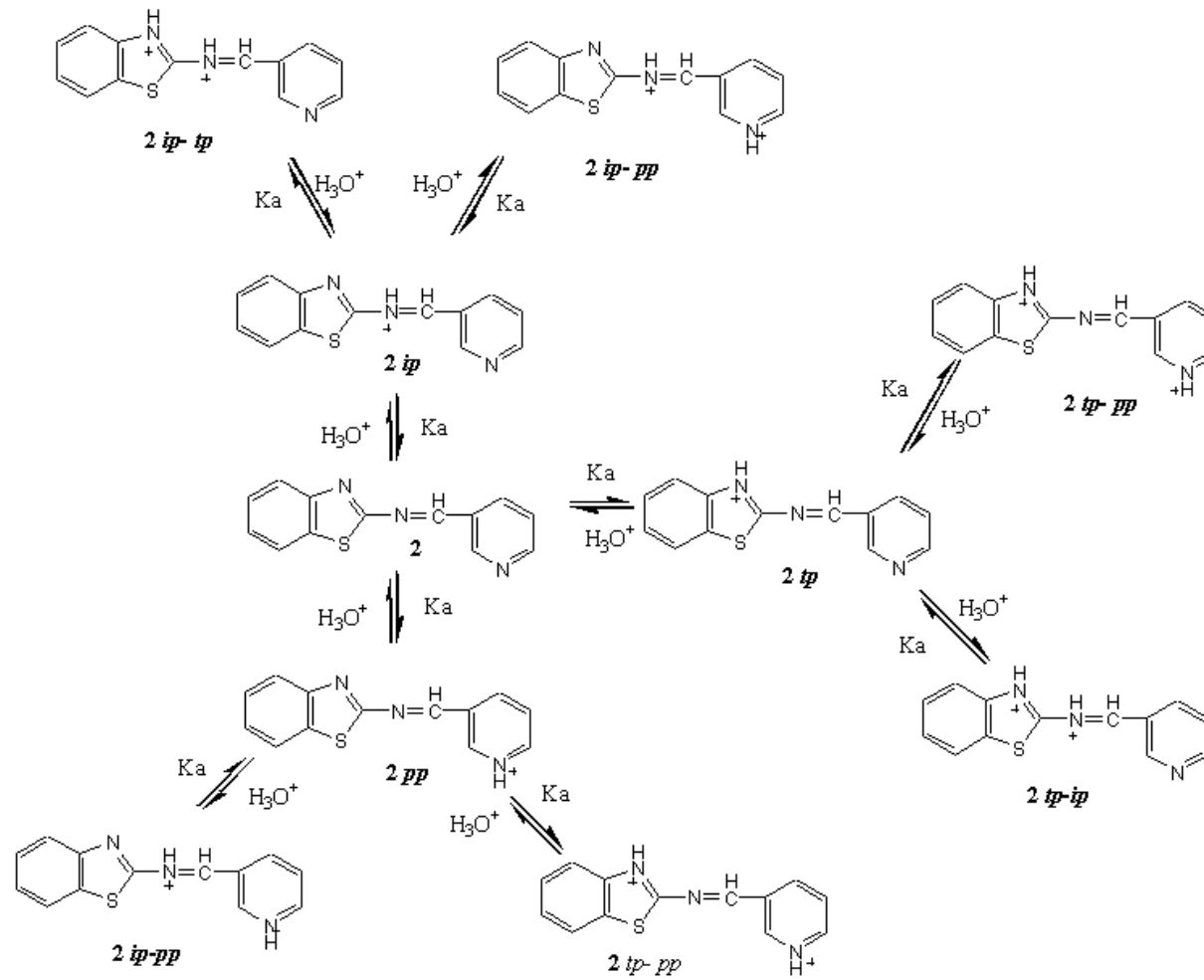
$$pK_{a(B)} = \frac{\delta\Delta G_{(B)}}{2.303RT}$$

(13.4)

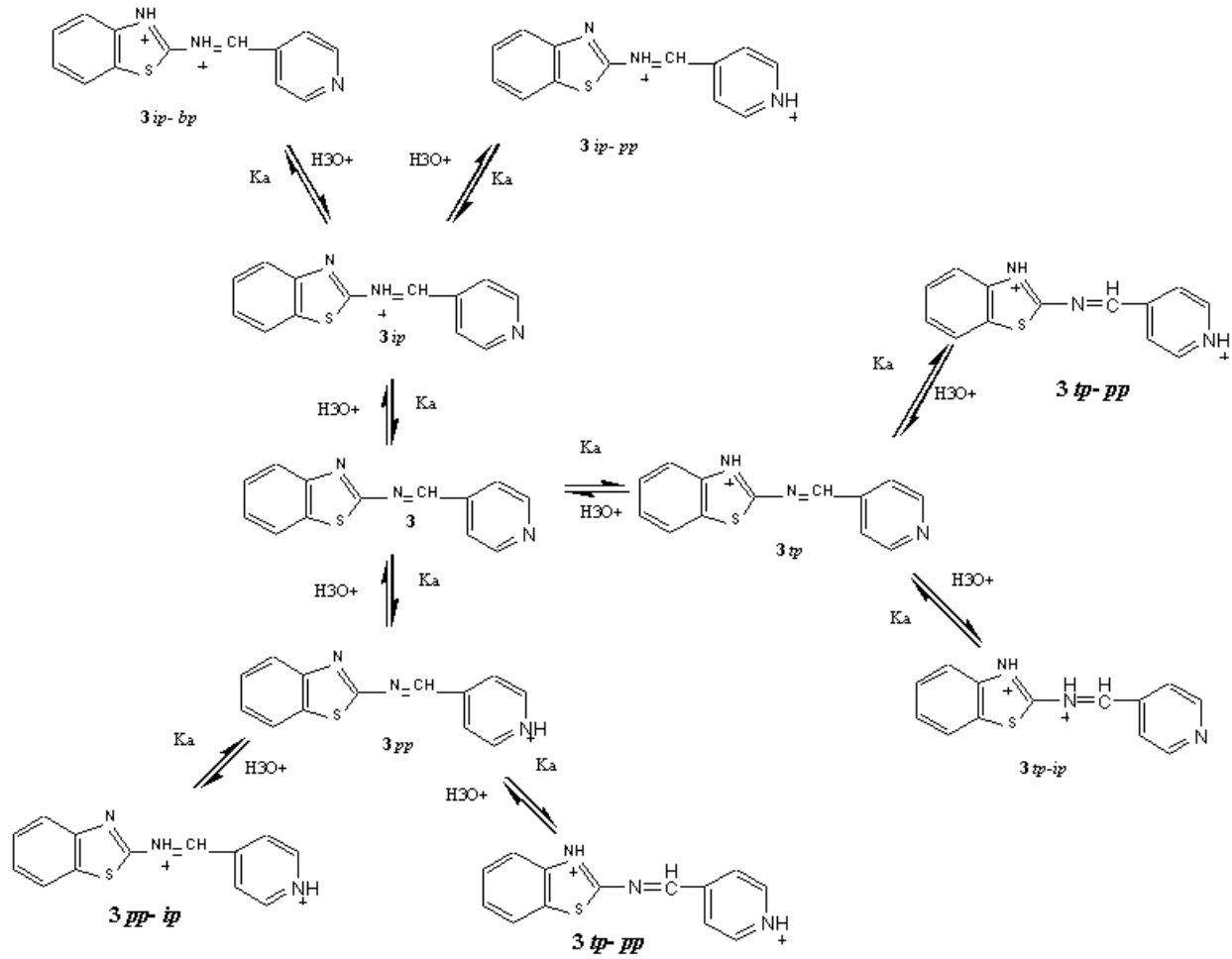
Şekil 41 2 - (1 – Aza – 1 - (2 – piridinil) vinil) benzotiyazol Schiff Bazının Önerilen Olası Protonlanma Şekilleri



Şekil 42 2 - (1 - Aza - 1 - (3 - piridinil) vinil) benzotiyazol Schiff Bazının Önerilen Olası Protonlanma Şekilleri



Şekil 43 2 - (1 - Aza - 1 - (4- piridinil) vinil) benzotiyazol Schiff Bazının Önerilen Olası Protonlanma Şekilleri



Çizelge13.1. İncelenen 2-Amino Benzotiyazol (1, 2, 3) Schiff Bazı Türevlerinin AM1, PM3, PM5 ve MNDO Gaz Fazı Hesaplamaları

GAZ	ΔH^a	ΔH^a	Hf ^b	ΔS^c	ΔS^c (kcal)	T ΔS^c	ΔG^d
AM1	CAL/MOL	KCAL/MOL	KCAL/MOL	CAL/K/MOL	KCAL/K/MOL		
1	8185,2584	8,1852584	117,506	112,4825	0,1124825	33,5197850	83,986
1tp	8331,2376	8,3312376	259,315	113,0620	0,1130620	33,6924760	225,623
1ip	8741,5522	8,7415522	264,188	117,5183	0,1175183	35,0204534	229,168
1tp-ip	8347,7663	8,3477663	492,222	111,9489	0,1119489	33,3607722	458,861
1pp	8736,8489	8,7368489	263,317	117,6846	0,1176846	35,0700108	228,247
1pp-ip	8362,8805	8,3628805	503,722	112,5523	0,1125523	33,5405854	470,181
1tp-pp	8900,3706	8,9003706	469,681	119,3772	0,1193772	35,5744056	434,107
2	8712,4851	8,7124851	113,533	118,2312	0,1182312	35,2328976	78,300
2tp	8286,5021	8,2865021	256,254	111,8843	0,1118843	33,3415214	222,912
2ip	8826,3741	8,8263741	266,371	118,8088	0,1188088	35,4050224	230,966
2tp-ip	8454,1708	8,4541708	494,940	112,8691	0,1128691	33,6349918	461,305
2pp	8769,5816	8,7695816	265,222	118,1739	0,1181739	35,2158222	230,006
2pp-ip	8352,0874	8,3520874	495,497	112,6822	0,1126822	33,5792956	461,918
2tp-pp	8927,8745	8,9278745	465,951	120,2806	0,1202806	35,8436188	430,107
3	8730,5394	8,7305394	114,388	119,0955	0,1190955	35,4904590	78,898
3tp	8296,9056	8,2969056	259,375	112,2375	0,1122375	33,4467750	225,928
3ip	8839,7127	8,8397127	270,418	119,6687	0,1196687	35,6612726	234,757
3tp-ip	8433,0508	8,4330508	503,023	113,0750	0,1130750	33,6963500	469,327
3pp	8769,0866	8,7690866	265,266	118,2421	0,1182421	35,2361458	230,030
3pp-ip	8324,2628	8,3242628	494,409	112,3637	0,1123637	33,4843826	460,925
3tp-pp	8947,0859	8,9470859	466,332	121,7789	0,1217789	36,2901122	430,042
PM3							
1	8598,1267	8,5981267	110,150	116,5826	0,1165826	34,7416148	75,408
1tp	8742,9092	8,7429092	262,672	116,1938	0,1161938	34,6257524	228,046
1ip	9091,2065	9,0912065	258,278	119,3668	0,1193668	35,5713064	222,707
1tp-ip	9286,0885	9,2860885	497,747	122,6581	0,1226581	36,5521138	461,195
1pp	9124,9025	9,1249025	258,612	120,1465	0,1201465	35,8036570	222,808
1pp-ip	8700,7487	8,7007487	500,852	114,6943	0,1146943	34,1789014	466,673
1tp-pp	8721,9682	8,7219682	475,659	115,1112	0,1151112	34,3031376	441,356
2	9112,3144	9,1123144	107,814	121,5666	0,1215666	36,2268468	71,587
2tp	8693,4151	8,6934151	261,851	114,7075	0,1147075	34,1828350	227,668
2ip	9178,8745	9,1788745	263,308	120,4583	0,1204583	35,8965734	227,411
2tp-ip	8808,9967	8,8089967	503,594	115,1743	0,1151743	34,3219414	469,272
2pp	9144,0351	9,1440351	261,979	120,5664	0,1205664	35,9287872	226,050
2pp-ip	9251,5598	9,2515598	492,959	122,5023	0,1225023	36,5056854	456,453
2tp-pp	8754,7662	8,7547662	473,964	166,0130	0,1660130	49,4718740	424,492
3	9104,5859	9,1045859	108,316	121,2756	0,1212756	36,1401288	72,176
3tp	8696,4906	8,6964906	264,076	115,1120	0,1151120	34,3033760	229,773
3ip	8839,7127	8,8397127	270,418	119,6687	0,1196687	35,6612726	234,757
3tp-ip	9298,6815	9,2986815	509,083	123,5553	0,1235553	36,8194794	472,264
3pp	9143,176	9,1431760	262,031	120,3768	0,1203768	35,8722864	226,159
3pp-ip	9213,2402	9,2132402	490,813	121,0173	0,1210173	36,0631554	454,750
3tp-pp	8762,0606	8,7620606	473,542	161,6170	0,1616170	48,1618660	425,380

Çizelge 13.1. in devamı

MNDO							
1	8286,9192	8,2869192	102,245	113,7911	0,1137911	33,9097478	68,335
1tp	8526,0179	8,5260179	251,879	116,6468	0,1166468	34,7607464	217,118
1ip	8855,0534	8,8550534	257,789	118,6228	0,1186228	35,3495944	222,439
1tp-ip	8531,6343	8,5316343	493,825	113,5624	0,1135624	33,8415952	459,983
1pp	8846,6096	8,8466096	256,629	119,0045	0,1190045	35,4633410	221,166
1pp-ip	8499,3788	8,4993788	506,976	114,2749	0,1142749	34,0539202	472,922
1tp-pp	9103,5652	9,1035652	470,934	122,3031	0,1223031	36,4463238	434,488
2	8257,8001	8,2578001	100,391	113,1157	0,1131157	33,7084786	66,683
2tp	8453,0861	8,4530861	251,067	113,5027	0,1135027	33,8238046	217,243
2ip	8992,4945	8,9924945	262,831	122,3474	0,1223474	36,4595252	226,371
2tp-ip	8658,3522	8,6583522	498,938	114,9028	0,1149028	34,2410344	464,697
2pp	8312,3483	8,3123483	259,077	112,6620	0,1126620	33,5732760	225,504
2pp-ip	8470,3212	8,4703212	499,164	114,4110	0,1144110	34,0944780	465,070
2tp-pp	8553,2864	8,5532864	467,563	116,3595	0,1163595	34,6751310	432,888
3	8262,2900	8,2622900	101,810	113,5542	0,1135542	33,8391516	67,971
3tp	8489,4386	8,4894386	255,086	115,1845	0,1151845	34,3249810	220,761
3ip	8404,4650	8,4044650	267,958	115,2970	0,1152970	34,3585060	233,599
3tp-ip	8635,3919	8,6353919	509,055	115,6129	0,1156129	34,4526442	474,602
3pp	8307,6052	8,3076052	259,582	112,5843	0,1125843	33,5501214	226,032
3pp-ip	8432,7762	8,4327762	498,892	113,6901	0,1136901	33,8796498	465,012
3tp-pp	8537,7309	8,5377309	468,592	115,5316	0,1155316	34,4284168	434,164
PM5							
1	8725,1218	8,7251218	111,553	116,8541	0,1168541	34,8225218	76,730
1tp	8928,2502	8,9282502	256,113	120,2674	0,1202674	35,8396852	220,273
1ip	9257,7610	9,2577610	256,550	120,6056	0,1206056	35,9404688	220,610
1tp-ip	8923,5232	8,9235232	487,255	115,6170	0,1156170	34,4538660	452,801
1pp	9124,9025	9,1249025	258,612	120,1465	0,1201465	35,8036570	222,808
1pp-ip	8933,7863	8,9337863	494,357	116,7297	0,1167297	34,7854506	459,572
1tp-pp	8905,3988	8,9053988	465,046	116,4459	0,1164459	34,7008782	430,345
2	9223,4383	9,2234383	106,654	121,6791	0,1216791	36,2603718	70,394
2tp	8828,7077	8,8287077	252,830	115,3891	0,1153891	34,3859518	218,444
2ip	9393,9116	9,3939116	260,960	124,1720	0,1241720	37,0032560	223,957
2tp-ip	9087,4079	9,0874079	492,741	117,6291	0,1176291	35,0534718	457,688
2pp	9302,4483	9,3024483	258,522	122,1921	0,1221921	36,4132458	222,109
2pp-ip	8893,4980	8,8934980	486,727	116,6404	0,1166404	34,7588392	451,968
2tp-pp	8942,9999	8,9429999	462,092	118,5769	0,1185769	35,3359162	426,756
3	9251,4142	9,2514142	107,955	122,9208	0,1229208	36,6303984	71,325
3tp	8865,5269	8,8655269	256,575	116,5751	0,1165751	34,7393798	221,836
3ip	8836,7017	8,8367017	265,034	117,7141	0,1177141	35,0788018	229,955
3tp-ip	9058,4391	9,0584391	500,773	118,7116	0,1187116	35,3760568	465,397
3pp	9323,5963	9,3235963	258,894	123,4670	0,1234670	36,7931660	222,101
3pp-ip	8862,3523	8,8623523	484,774	116,1341	0,1161341	34,6079618	450,166
3tp-pp	8367,1192	8,3671192	462,043	111,2260	0,1112260	33,1453480	428,898

Çizelge 13.2 . İncelenen 2-Amino benzotiyazol Schiff bazı türevlerinin AM1, PM3, PM5 ve MNDO Sıvı Fazı Hesaplamaları

SIVI	ΔH^a	ΔH^a	H_f^b	ΔS^c	ΔS^c (kcal)	$T\Delta S^c$	ΔG^d
AM1	Cal/mol	Kcal/mol	Kcal/mol	Cal/k/mol	Kcal/k/mol		
1	8229,6176	8,2296176	106,805	113,9087	0,1139087	33,9447926	72,860
1tp	8313,0145	8,3130145	209,069	112,9493	0,1129493	33,6588914	175,410
1ip	8300,6900	8,3006900	216,439	113,3095	0,1133095	33,7662310	182,673
1tp-ip	8930,8602	8,9308602	327,329	119,5681	0,1195681	35,6312938	291,698
1pp	8805,8958	8,8058958	210,071	118,9461	0,1189461	35,4459378	174,625
1pp-ip	8889,6805	8,8896805	328,535	121,7107	0,1217107	36,2697886	292,265
1tp-pp	8901,4980	8,9014980	314,056	119,0809	0,1190809	35,4861082	278,570
2	8783,6698	8,7836698	104,537	119,6379	0,1196379	35,6520942	68,885
2tp	8306,8857	8,3068857	206,184	112,2866	0,1122866	33,4614068	172,723
2ip	8718,6489	8,7186489	213,658	116,2911	0,1162911	34,6547478	179,003
2tp-ip	8433,7572	8,4337572	324,043	113,3163	0,1133163	33,7682574	290,275
2pp	8762,6107	8,7626107	325,012	114,3164	0,1143164	34,0662872	290,946
2pp-ip	8871,6267	8,8716267	320,342	118,2300	0,1182300	35,2325400	285,109
2tp-pp	8946,8048	8,9468048	309,59	119,9259	0,1199259	35,7379182	273,852
3	8259,6709	8,2596709	105,836	115,3514	0,1153514	34,3747172	71,461
3tp	8339,1620	8,3391620	207,972	113,4480	0,1134480	33,8075040	174,164
3ip	8853,3947	8,8533947	216,418	120,5312	0,1205312	35,9182976	180,500
3tp-ip	8422,8183	8,4228183	227,456	114,3325	0,1143325	34,0710850	193,385
3pp	8855,5727	8,8555727	107,737	120,8474	0,1208474	36,0125252	71,724
3pp-ip	8375,7998	8,3757998	322,674	114,8464	0,1148464	34,2242272	288,450
3tp-pp	8404,8158	8,4048158	311,243	113,5579	0,1135579	33,8402542	277,403
PM3							
1	8611,0925	8,6110925	101,132	116,2737	0,1162737	34,6495626	66,482
1tp	8707,1472	8,7071472	210,086	116,1859	0,1161859	34,6233982	175,463
1ip	9103,8343	9,1038343	211,974	119,6354	0,1196354	35,6513492	176,323
1tp-ip	9177,3805	9,1773805	329,241	119,6455	0,1196455	35,6543590	293,587
1pp	8663,4744	8,6634744	205,605	116,1205	0,1161205	34,6039090	171,001
1pp-ip	9152,4879	9,1524879	324,978	119,6195	0,1196195	35,6466110	289,331
1tp-pp	8749,0483	8,7490483	315,868	116,7807	0,1167807	34,8006486	281,067
2	8601,1879	8,6011879	100,511	115,7699	0,1157699	34,4994302	66,012
2tp	9102,4314	9,1024314	209,074	119,6496	0,1196496	35,6555808	173,418
2ip	9207,7346	9,2077346	258,196	119,8753	0,1198753	35,7228394	222,473
2tp-ip	8707,1541	8,7071541	328,952	115,0637	0,1150637	34,2889826	294,663
2pp	8120,0676	8,1200676	204,583	110,2862	0,1102862	32,8652876	171,718
2pp-ip	9162,4633	9,1624633	319,586	121,0572	0,1210572	36,0750456	283,511
2tp-pp	8546,1985	8,5461985	314,387	112,2618	0,1122618	33,4540164	280,933
3	8037,8595	8,0378595	101,376	109,5731	0,1095731	32,6527838	68,723
3tp	8993,5109	8,9935109	208,458	117,1458	0,1171458	34,9094484	173,549
3ip	8552,4561	8,5524561	213,224	113,7978	0,1137978	33,9117444	179,312
3tp-ip	8622,7076	8,6227076	330,740	114,0605	0,1140605	33,9900290	296,750
3pp	9262,8485	9,2628485	204,768	126,8716	0,1268716	37,8077368	166,960
3pp-ip	8596,5995	8,5965995	319,799	114,0190	0,1140190	33,9776620	285,821
3tp-pp	8231,8425	8,2318425	314,756	111,6561	0,1116561	33,2735178	281,482

PM5							
1	8788,4792	8,7884792	96,268	119,2164	0,1192164	35,5264872	60,742
1tp	8887,0467	8,8870467	202,343	117,9601	0,1179601	35,1521098	167,191
1ip	8774,1614	8,7741614	207,799	115,2958	0,1152958	34,3581484	173,441
1tp-ip	8901,8053	8,9018053	321,001	116,0654	0,1160654	34,5874892	286,414
1pp	8851,4988	8,8514988	200,238	117,8698	0,1178698	35,1252004	165,113
1pp-ip	9403,3622	9,4033622	319,031	122,2817	0,1222817	36,4399466	282,591
1tp-pp	8312,0185	8,3120185	307,064	110,0122	0,1100122	32,7836356	274,280
2	8207,4971	8,2074971	94,057	110,6841	0,1106841	32,9838618	61,073
2tp	8917,0701	8,9170701	200,203	117,7672	0,1177672	35,0946256	165,108
2ip	8883,4602	8,8834602	205,934	120,5269	0,1205269	35,9170162	170,017
2tp-ip	9021,5449	9,0215449	318,886	118,4909	0,1184909	35,3102882	283,576
2pp	8309,5959	8,3095959	196,883	111,2469	0,1112469	33,1515762	163,731
2pp-ip	8921,0856	8,9210856	311,821	114,6118	0,1146118	34,1543164	277,667
2tp-pp	8357,0009	8,3570009	303,557	110,1354	0,1101354	32,8203492	270,737
3	8197,4113	8,1974113	95,958	110,5704	0,1105704	32,9499792	63,008
3tp	8330,4809	8,3304809	202,488	111,3679	0,1113679	33,1876342	169,300
3ip	9345,2118	9,3452118	207,786	111,4538	0,1114538	33,2132324	174,573
3tp-ip	8415,4012	8,4154012	321,957	111,7574	0,1117574	33,3037052	288,653
3pp	8321,8983	8,3218983	197,541	112,2381	0,1122381	33,4469538	164,094
3pp-ip	8396,0620	8,3960620	312,689	111,9001	0,1119001	33,3462298	279,343
3tp-pp	8384,7954	8,3847954	303,925	112,6648	0,1126648	33,5741104	270,351

$$pK_{a(BH^+)} = \frac{\delta\Delta G_{(BH^+)}}{2.303RT} \quad (13.3)$$

$$pK_{a(B)} = \frac{\delta\Delta G_{(B)}}{2.303RT} \quad (13.4)$$

$$\Delta G^d = \Delta H^a - T\Delta S^c \quad (13.5.)$$

$$RS^c = H_f(\text{girenler}) - H_f(\text{ürünler}) \quad (13.6.)$$

Çizelge 13.3. İncelenen 2-Amino benzotiyazol Schiff bazı türevlerinin AM1, PM3, PM5 ve MNDO Sıvı Fazı pK_a^b ve Gaz fazı RS^c hesaplamaları

Protonlanmalar AM1	$\delta\Delta G^a$	pK_a^b	RS^c
1 \rightleftharpoons 1pp	10,745	7,88	-145,811
1pp \rightleftharpoons 1pp-ip	-5,13	-3,762	-240,405
1pp \rightleftharpoons 1tp-pp	8,565	6,281	-206,364
1 \rightleftharpoons 1tp	9,96	7,304	-141,809
1tp \rightleftharpoons 1tp-ip	-3,778	-2,77	-232,907
1tp \rightleftharpoons 1tp-pp	9,35	6,857	-210,366
1 \rightleftharpoons 1ip	2,697	1,978	-146,682
1ip \rightleftharpoons 1tp-ip	3,485	2,556	-228,034
1ip \rightleftharpoons 1pp-ip	2,918	2,14	-239,534
2 \rightleftharpoons 2pp	-109,551	-80,336	-151,689
2pp \rightleftharpoons 2pp-ip	118,347	86,786	-230,275
2pp \rightleftharpoons 2tp-pp	129,604	95,041	-200,729
2 \rightleftharpoons 2tp	8,672	6,359	-142,721
2tp \rightleftharpoons 2tp-ip	-5,042	-3,697	-238,686
2tp \rightleftharpoons 2tp-pp	11,381	8,346	-209,697
2 \rightleftharpoons 2ip	2,392	1,754	-152,838
2ip \rightleftharpoons 2tp-ip	1,238	0,908	-228,569
2ip \rightleftharpoons 2pp-ip	6,404	4,696	-229,126
3 \rightleftharpoons 3pp	112,247	82,313	-150,878
3pp \rightleftharpoons 3pp-ip	-104,216	-76,424	-229,143
3pp \rightleftharpoons 3tp-pp	-93,169	-68,323	-201,066
3 \rightleftharpoons 3tp	9,807	7,192	-144,987
3tp \rightleftharpoons 3tp-ip	93,289	68,411	-243,648
3tp \rightleftharpoons 3tp-pp	9,271	6,799	-206,957
3 \rightleftharpoons 3ip	3,471	2,545	-156,03
3ip \rightleftharpoons 3tp-ip	99,625	73,057	-232,605
3ip \rightleftharpoons 3pp-ip	4,56	3,344	-223,991

Protonlanmalar PM3	$\delta\Delta G^a$	pK_a^b	RS^c
1 \rightleftharpoons 1pp	7,991	13,545	-148,462
1pp \rightleftharpoons 1pp-ip	-5,82	3,417	-242,24
1pp \rightleftharpoons 1tp-pp	2,444	9,477	-217,047
1 \rightleftharpoons 1tp	3,529	10,273	-152,522
1tp \rightleftharpoons 1tp-ip	-5,614	3,568	-235,075
1tp \rightleftharpoons 1tp-pp	6,906	12,749	-212,987
1 \rightleftharpoons 1ip	2,669	9,642	-148,128
1ip \rightleftharpoons 1tp-ip	-4,754	4,199	-239,469
1ip \rightleftharpoons 1pp-ip	-0,498	7,320	-242,574
2 \rightleftharpoons 2pp	6,804	12,675	-154,165
2pp \rightleftharpoons 2pp-ip	0,717	8,211	-230,98
2pp \rightleftharpoons 2tp-pp	3,295	10,101	-211,985
2 \rightleftharpoons 2tp	5,104	11,428	-154,037
2tp \rightleftharpoons 2tp-ip	-8,735	1,280	-241,743
2tp \rightleftharpoons 2tp-pp	4,995	11,348	-212,113
2 \rightleftharpoons 2ip	-43,951	-24,545	-155,494
2ip \rightleftharpoons 2tp-ip	40,32	37,253	-240,286
2ip \rightleftharpoons 2pp-ip	51,472	45,431	-229,651
3 \rightleftharpoons 3pp	14,273	18,152	-153,715
3pp \rightleftharpoons 3pp-ip	-6,351	3,028	-228,782
3pp \rightleftharpoons 3tp-pp	-2,012	6,210	-211,511
3 \rightleftharpoons 3tp	7,684	13,320	-155,76
3tp \rightleftharpoons 3tp-ip	-10,691	-0,155	-245,007
3tp \rightleftharpoons 3tp-pp	4,577	11,042	-209,466
3 \rightleftharpoons 3ip	1,921	9,094	-162,102
3ip \rightleftharpoons 3tp-ip	-4,928	4,071	-238,665
3ip \rightleftharpoons 3pp-ip	6,001	12,086	-220,395

Protonlanmalar PM5	$\delta\Delta G^a$	pK_a^b	RS^c
1 \rightleftharpoons 1pp	8,139	0,843	-147,059
1pp \rightleftharpoons 1pp-ip	-4,968	-8,769	-235,745
1pp \rightleftharpoons 1tp-pp	3,343	-2,674	-206,434
1 \rightleftharpoons 1tp	6,061	-0,681	-144,56
1tp \rightleftharpoons 1tp-ip	-6,713	-10,049	-231,142
1tp \rightleftharpoons 1tp-pp	5,421	-1,151	-208,933
1 \rightleftharpoons 1ip	-0,189	-5,265	-144,997
1ip \rightleftharpoons 1tp-ip	-0,463	-5,465	-230,705
1ip \rightleftharpoons 1pp-ip	3,36	-2,662	-237,807
2 \rightleftharpoons 2pp	9,852	2,099	-151,868
2pp \rightleftharpoons 2pp-ip	-1,426	-6,172	-228,205
2pp \rightleftharpoons 2tp-pp	5,504	-1,090	-203,57
2 \rightleftharpoons 2tp	8,475	1,089	-146,176
2tp \rightleftharpoons 2tp-ip	-5,958	-9,495	-239,911
2tp \rightleftharpoons 2tp-pp	6,881	-0,080	-209,262
2 \rightleftharpoons 2ip	3,566	-2,511	-154,306
2ip \rightleftharpoons 2tp-ip	-1,049	-5,895	-231,781
2ip \rightleftharpoons 2pp-ip	4,86	-1,562	-225,767
3 \rightleftharpoons 3pp	11,424	3,252	-150,939
3pp \rightleftharpoons 3pp-ip	-2,739	-7,134	-225,88
3pp \rightleftharpoons 3tp-pp	6,253	-0,540	-203,149
3 \rightleftharpoons 3tp	6,218	-0,566	-148,62
3tp \rightleftharpoons 3tp-ip	-6,843	-10,144	-244,198
3tp \rightleftharpoons 3tp-pp	11,459	3,277	-205,468
3 \rightleftharpoons 3ip	0,945	-4,433	-157,079
3ip \rightleftharpoons 3tp-ip	-1,57	-6,277	-235,739
3ip \rightleftharpoons 3pp-ip	7,74	0,550	-219,74

Protonlanmalar MNDO	$\delta\Delta G^a$	pK_a^b	RS^c
1 \rightleftharpoons 1pp	-	-	-154,384
1pp \rightleftharpoons 1pp-ip	-	-	-250,347
1pp \rightleftharpoons 1tp-pp	-	-	-214,305
1 \rightleftharpoons 1tp	-	-	-149,634
1tp \rightleftharpoons 1tp-ip	-	-	-241,946
1tp \rightleftharpoons 1tp-pp	-	-	-219,055
1 \rightleftharpoons 1ip	-	-	-155,544
1ip \rightleftharpoons 1tp-ip	-	-	-236,036
1ip \rightleftharpoons 1pp-ip	-	-	-249,187
2 \rightleftharpoons 2pp	-	-	-158,686
2pp \rightleftharpoons 2pp-ip	-	-	-240,087
2pp \rightleftharpoons 2tp-pp	-	-	-208,486
2 \rightleftharpoons 2tp	-	-	-150,676
2tp \rightleftharpoons 2tp-ip	-	-	-247,871
2tp \rightleftharpoons 2tp-pp	-	-	-216,496
2 \rightleftharpoons 2ip	-	-	-162,44
2ip \rightleftharpoons 2tp-ip	-	-	-236,107
2ip \rightleftharpoons 2pp-ip	-	-	-236,333
3 \rightleftharpoons 3pp	-	-	-157,772
3pp \rightleftharpoons 3pp-ip	-	-	-239,31
3pp \rightleftharpoons 3tp-pp	-	-	-209,01
3 \rightleftharpoons 3tp	-	-	-153,276
3tp \rightleftharpoons 3tp-ip	-	-	-253,969
3tp \rightleftharpoons 3tp-pp	-	-	-213,506
3 \rightleftharpoons 3ip	-	-	-166,148
3ip \rightleftharpoons 3tp-ip	-	-	-241,097
3ip \rightleftharpoons 3pp-ip	-	-	-230,934

14. AMAÇ

Bu çalışmada piridin-2 karbaldehit, piridin-3-karbaldehit, piridin-4-karbaldehit ile 2-Aminobenzotiyazol başlangıç maddeleri kullanılarak uygun koşullarda Schiff bazları sentezlemek ve indirgenmek istenmiştir.

Yine bu çalışmada piridin-2 karbaldehit, piridin -3- karbaldehit, piridin -4-karbaldehit ile 2-Amino-6-metil benzotiyazol başlangıç maddeleri kullanılarak uygun koşullarda Schiff bazları sentezlemek ve indirgenmek istenmiştir.

Kristallendirme işlemi kloroform-hegzanda (Dionisia, S., 2004), yıkama işlemi için CH_2Cl_2 ve H_2O (10/5 ml) (Francisco P., 2005), metanol çözücüsünde NaBH_4 , LiAlH_4 ile indirgeme işlemi ise (David L., 1997) benzer koşullarda gerçekleştiği bildirilmiştir.

Elde edilen moleküllerin yapısal analizleri I.R., U.V. ve $^1\text{H-N.M.R.}$ spektrumları ile incelenmiştir.

Sentezlenen maddelere destek olabilmek amacı ile piridin Schiff bazlarının önerilen olası protonlanma şekillerinden (Şekil 41, 42, 43) yola çıkarak ΔH , ΔS , ΔG , RS , sıvı fazı pK_a değerlerinin AM1, PM3, MNDO, PM5 metotları kullanılarak semi-empirik hesaplamaları ile yapıları aydınlatılmak istenmiştir.

15. DENEL BÖLÜM

15.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Aminobenzotiyazol (28) ($C_7H_6N_2S$, % 97), 2-Amino-6-metil benzotiyazol (%99), Piridin-2-karbaldehit (% 98), Piridin-3-karbaldehit (% 98), Piridin-4-karbaldehit (% 98), $NaBH_4$ (Sodyum bora hidrür), $LiAlH_4$ (Lityum alüminyum hidrür) Kullanılan maddelerin hepsi uygun çözücülerde tekrar saflaştırılmıştır.

15.2. Kullanılan Çözücüler

Etanol, Hegzan, Diklorometan, Toluen, Kloroform, Metanol, Benzen, Asetonitril, Aseton, Etil asetat, Asetik asit.

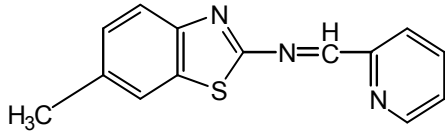
15.3. Kullanılan Fiziksel Verilerin Saptanması

U.V. spektrumları, 150-20 Hitachi Spectrophotometre (Osmangazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi) cihazı ile alınmıştır.

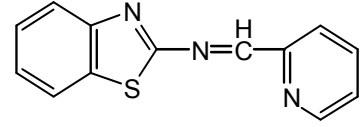
I.R. spektrumları, Mattson 1000 FTIR Spektrometre (Osmangazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi) cihazı ile alınmıştır.

1H -N.M.R. spektrumları, Bruker 500 MHz NMR Spektrometrisi. (Anadolu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi) cihazı ile alınmıştır.

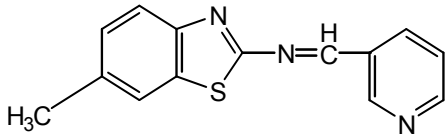
15.4. Piridin Schiff Bazlarının Serisinde İsimlendirme



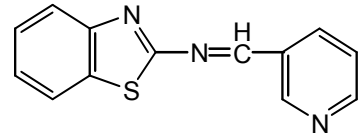
2-[1-Aza-1-(2-piridinil)vinil]- 6- metil
benzotiyazol (4)



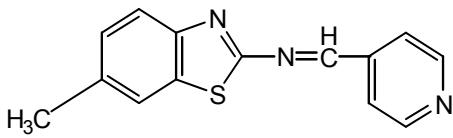
2-[1-Aza-1-(2-piridinil)vinil]benzotiyazol
(1)



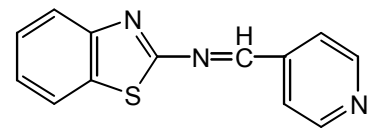
2-[1-Aza-1-(3-piridinil)vinil]-6-
metil benzotiyazol (5)



2-[1-Aza-1-(3-piridinil)vinil]benzotiyazol
(2)



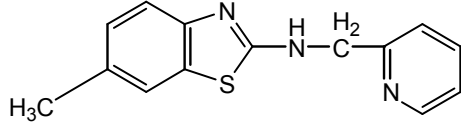
2-[1-Aza-1-(4-piridinil)vinil]- 6-
metil benzotiyazol (6)



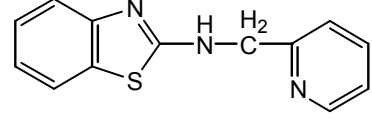
2-[1-Aza-1-(4-piridinil)vinil]benzotiyazol
(3)

Şekil (44)

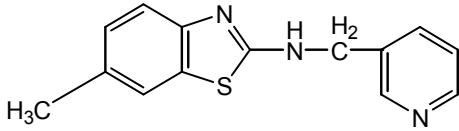
15.5. İndirgenme Sonucunda Oluşan Bileşikler Serisinde İsimlendirme



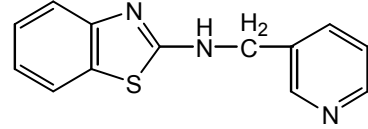
2-[1-Amino-1-(2-piridinil)metilen]-
6-metil benzotiyazol (10)



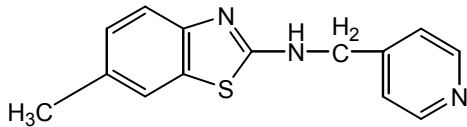
2-[1-Amino-1-(2-piridinil)] metilen
benzotiyazol (7)



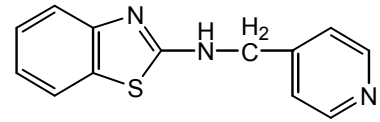
2-[1-Amino-1-(3-piridinil) metilen]-
6-metil benzotiyazol (11)



2-[1-Amino-1-(3-piridinil)] metilen
benzotiyazol (8)



2-[1-Amino-1-(4-piridinil)-6-metil
metilen benzotiyazol (12)



2-[1-Amino-1-(4-piridinil)] metilen
benzotiyazol (9)

Şekil (45)

16. DENEYSEL ÇALIŞMA

16.1. 2-[1-Aza-1-(2-piridinil)vinil] - 6 - metilbenzotiyazol Schiff Bazının Sentezi

Piridin-2-karbaldehitin (1ml; 0,01 mmol) benzendeki çözeltisine 2 Amino-6-metil benzotiyazol (5gr, 0,03mmol) ilave edilmiştir. Reaksiyon 96 saat süreyle 120⁰C'de reflux edildikten sonra İTK (1ml Kloroform / 0,5ml n Hegzan / 0,1 ml Aseton) kontrolü ile sonlandırılmıştır. Sarı renkli kristaller elde edilmiştir. Elde edilen kristaller yeniden etanolde kristallendirilmiştir.

E.N. = 82 - 84⁰C

Verim = % 65

I.R.= 1606(C= N) , 1572,1531(Ar- C = O) , 1453(CH₃) , 3173(Aril, C-H) , 2890 (CH, CH₃),812 (o- substusyon)

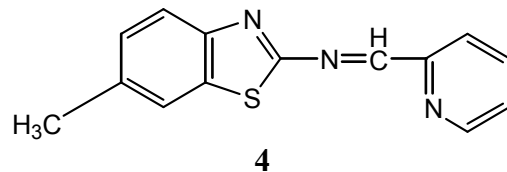
U.V. (Etanol), λ_{max} (nm) = 224,0 – 268,0

H⁺ λ_{max} (nm) = 204,0 – 261,0

OH⁻ λ_{max} (nm) = 202,0 – 265,0

¹H-NMR = (CDCl₃), 8,86(1H, d, CH=N, J= 7,27 Hz),8,63(1H, dd, Jed = 4,39 Hz, H_e), 7,86(1H, dt, Jcd = Jcb = 7,69 Hz , Hc), 7,64(1H,d,J₂₁= 7,90 Hz,H₁), 7,51(1H, s, H₄), 7.30 (1H, d, J₂₁ = 8,14 Hz, Hb), 6.90(1H, t, Jdc = Jde = 7,2 Hz, H_d)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden izole edilen maddenin 2-[1-Aza-1-(2-piridinil)vinil]- 6- metil Benzotiyazol (4) olduğu anlaşılmıştır. Ancak maddenin yapısında safsızlık içermesi nedeniyle ¹H- N.M.R. spektrumuna çizelgelerine yer verilmemiştir. Maddenin I.R. ve U.V. spektrumları mevcuttur.



16.2. 2- [1-Aza-1 (4-Piridinil) vinil]-6-metilbenzotiyazol (6) Schiff Bazı Sentezi

Piridin-4-karbaldehitin (2ml; 0,02 mol) benzendeki çözeltisine 2 Amino-6-metil-benzotiyazol (4gr; 0,02 mmol) ilave edilmiştir

Reaksiyon 96 saat süreyle 90⁰C'de reflux edildikten sonra İTK (5ml Etanol / 6,4ml n Hegzan / 0,35ml Aseton) kontrolü ile sonlandırılmıştır. Yağimsı yapısından kurtarılmak için oda sıcaklığında dietil eterle yıkan Schiff bazı diklorometanla ve su ile ekstraksiyon edilmiştir. Tekrar etanole alınarak açık sarı renkli kristaller elde edilmiştir.

E.N. = 102 – 104⁰C

Verim = % 55

IR = 1603 (C=N), 1572- 1531 (Ar- C = O), 1466 (CH₃), 3190 (Aril, C-H), 2980 (CH, CH₃), 808 (p - sübstüsyon)

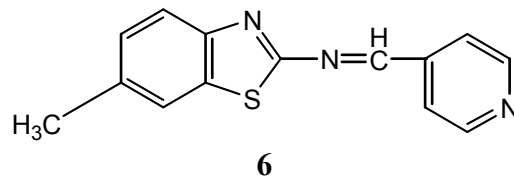
U.V. (Etanol), λ_{max} (nm) = 224,0 – 265,0

H⁺ λ_{max} (nm) = 204,0 – 218,0 – 258,0

OH⁻ λ_{max} (nm) = 222,0 – 261,0

¹H-NMR = (CDCl₃), 8,97 (1H, d, J= 7,2 Hz , CH=N),8,63(1H, dd, Jed = 4,65 Hz, H_a), 7,55(1H, d, J= 6,01 Hz , H_b), 7,53(1H,s,H₄), 7,31(1H, d,J= 8,15Hz, H₁), 7.05 (1H, dd, J = 8,28 Hz, H₂), 2,33 (3H, s, J= 6,58 Hz, H₂), 2,33(3H,s,J= 6,58 Hz , CH₃)

Yukarıdaki spektroskopik verilerden izole edilen maddenin 2-[1-Aza-1-(4-piridinil)vinil]- 6- metil Benzotiyazol (8) olduğu anlaşılmıştır. Ancak maddenin yapısında safsızlık içermesi nedeniyle ¹H- N.M.R. spektrumuna çizelgelerine yer verilmemiştir. Maddenin I.R. ve U.V. spektrumları mevcuttur.



16.3. 2- [1-Aza-1 (4-Piridinil)vinil]-6-metilbenzotiyazol (6) ün LiAlH₄ ile İndirgenmesi.

Shiff bazından (0,6 gr 0.002 mmol) alınarak 6 ml metanolde çözüldükten sonra LiAlH₄ ilave edilmiştir. Schiff bazı rengi açılıp LiAlH₄'ün çözünmesi sona erene kadar (1 saat) 90⁰C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlanınca buzlu su ilave edilip oluşan katı etanolde kristallendirilmiştir.

E.N. = 190⁰C

Verim = % 83

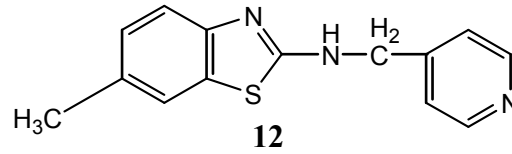
IR = 3219 (NH), 1605 (Ar- C= O), 792 (p – sübstüsyon)

U.V. (Etanol), λ_{\max} (nm) = 222,0 – 262,0

H⁺ λ_{\max} (nm) = 203,0 – 255,0 – 279,0

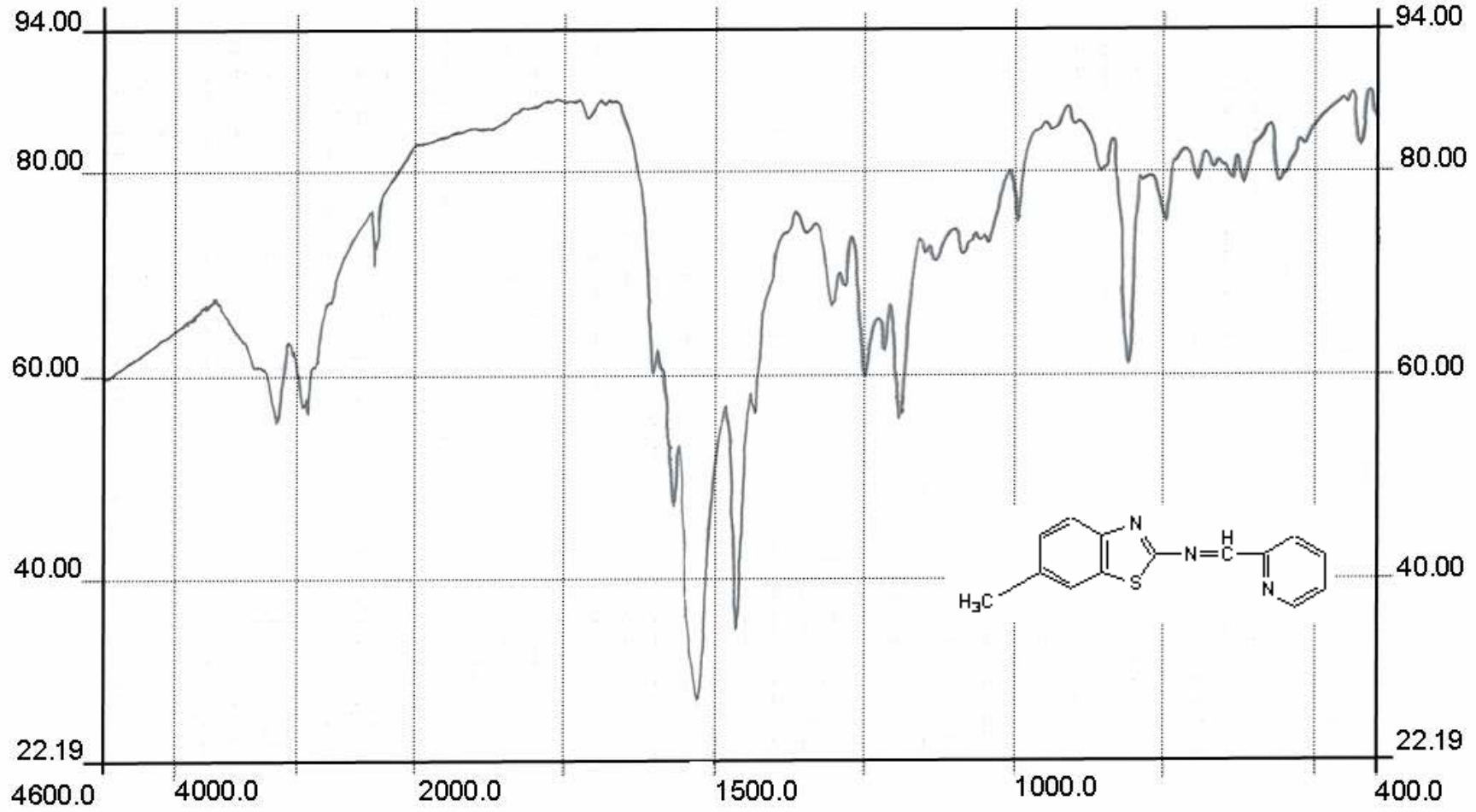
OH⁻ λ_{\max} (nm) = 203,0 – 256,0 – 279,0

¹H-NMR = (CDCl₃), 8,57 (1H, t, J= 4,47 Hz , NH), 8,56(1H, d, J= 4,25 Hz, H_a), 7,5 (1H, s, H₄), 7,35(1H,d, J= 5,75 Hz H₁), 7,04 (1H, d,J= 8,14Hz, H₂), 4,63 (1H, d, J = 5,9 Hz, CH₂), 2,33 (3H, s, J= 6,58 Hz, H₂), 2,33 (3H,s, J= 6,58 Hz , CH₃)

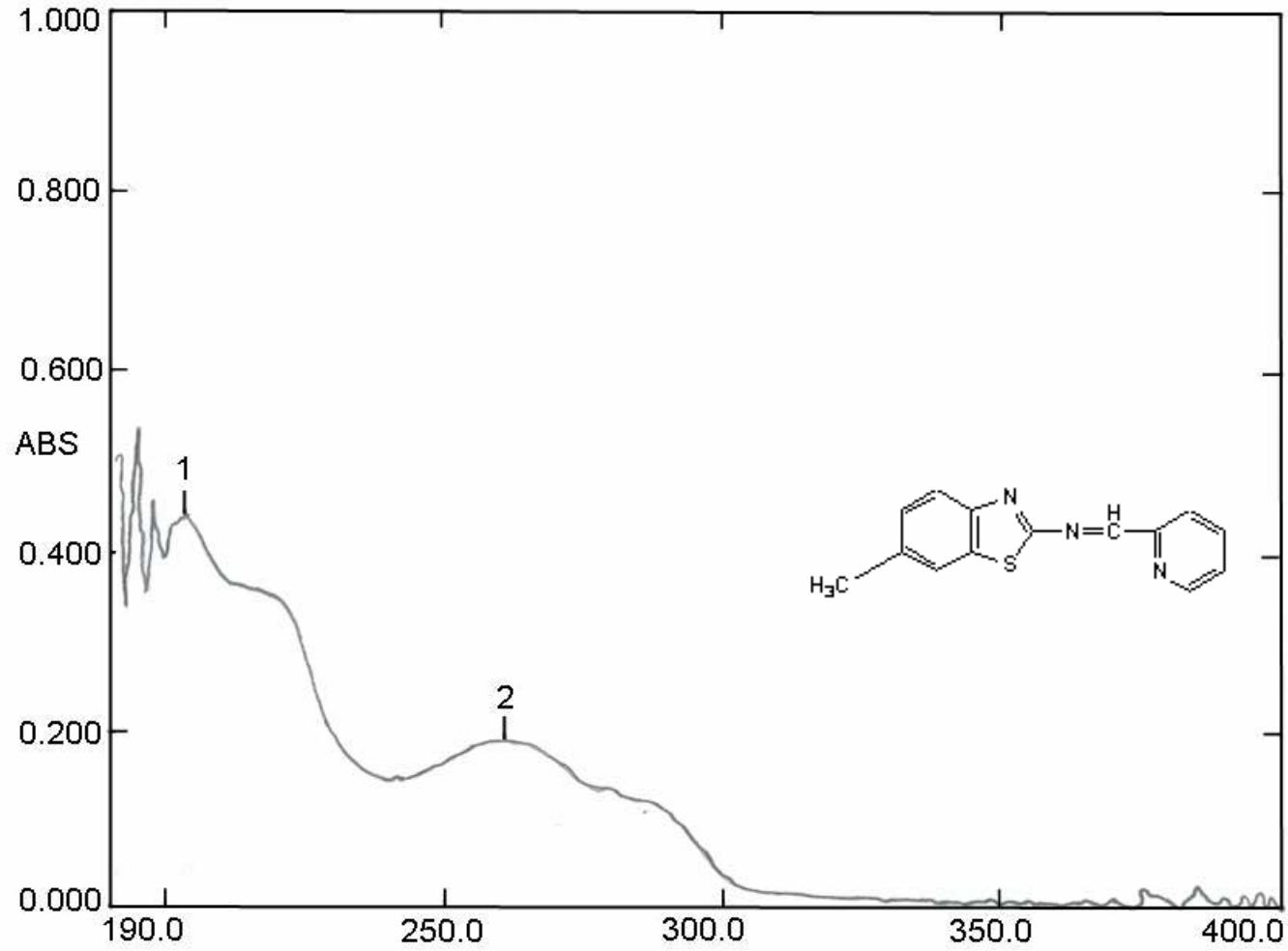


Yukarıdaki spektroskopik verilerden izole edilen maddenin 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)metilen-6-metil benzotiyazol (12) olduğu anlaşılmıştır. ¹H-NMR, I.R. ve U.V. spektrumları maddenin saf olduğunu göstermektedir.

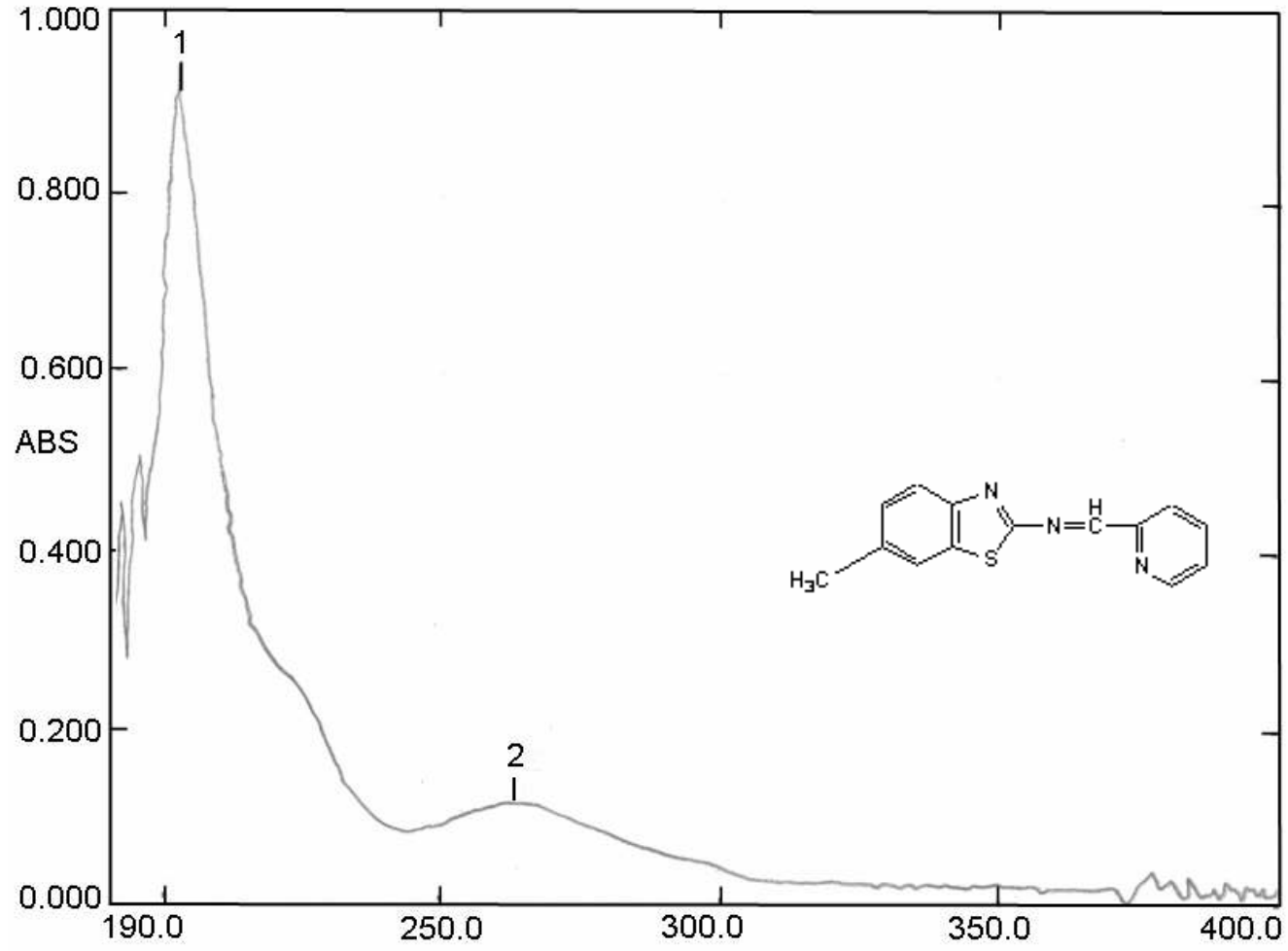
Çizelge 16.1. 2-[1-Aza-1- (2-piridinil) vinil] - 6 - metilbenzotiyazol (4) Schiff bazının I.R. spektrumu



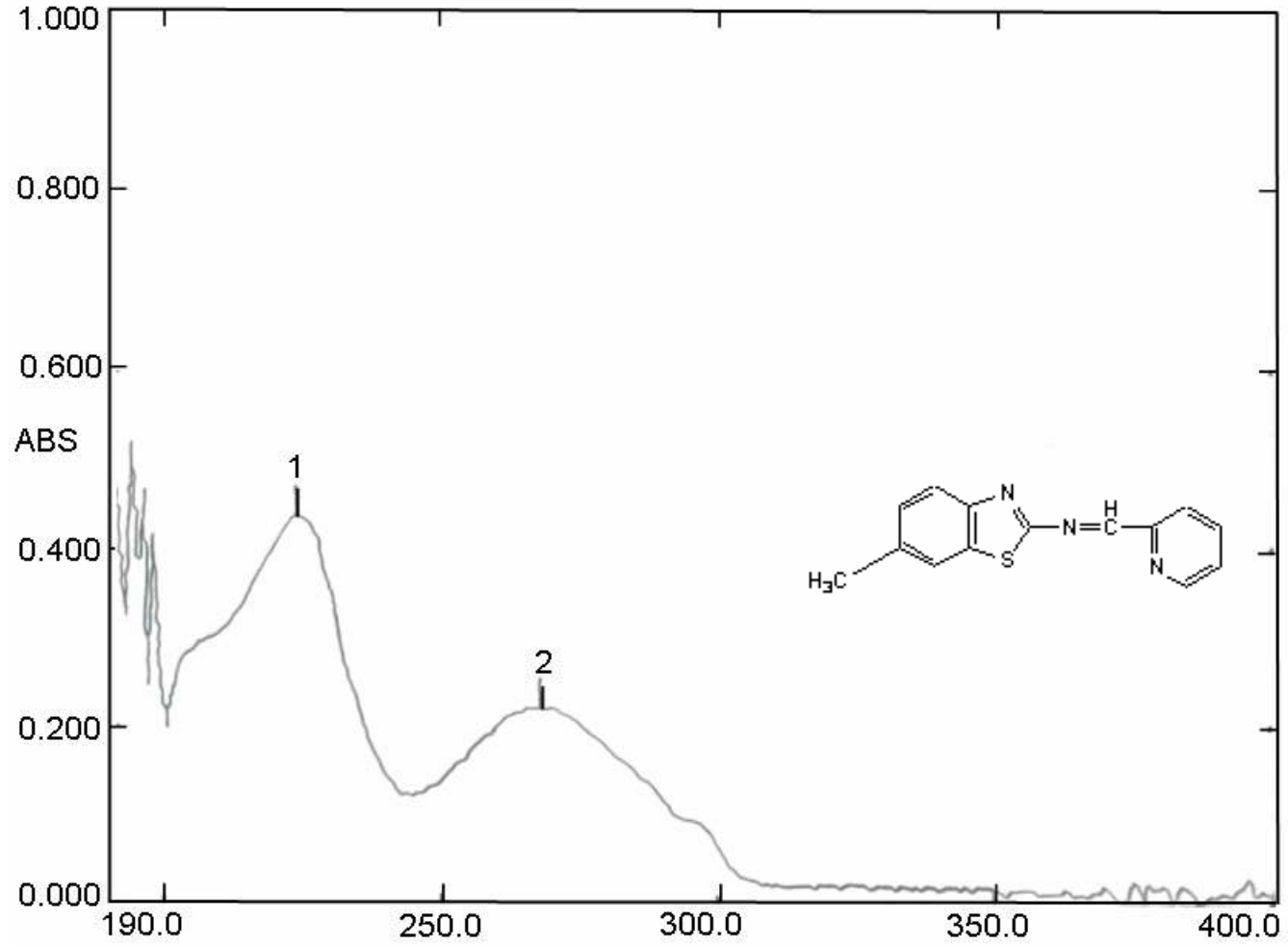
Çizelge 16.2. 2-[1-Aza-1-(2-piridinil)vinil]-6-metilbenzotiyazol (4) Schiff bazının asidik ortamda U.V. spektrumu



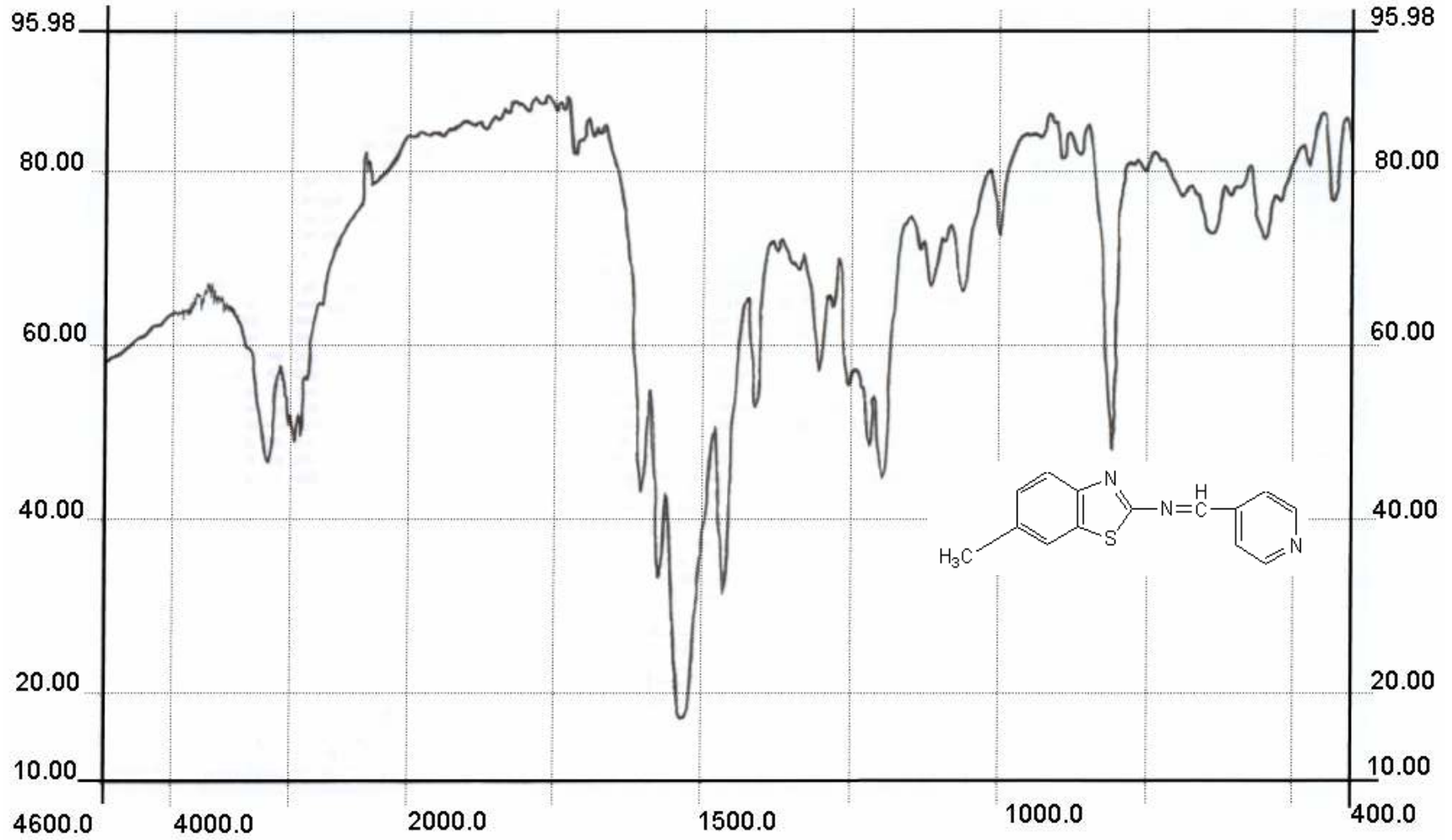
Çizelge 16.3. 2-[1-Aza-1 - (2-piridinil) vinil] - 6 - metilbenzotiyazol (4) Schiff bazının bazik ortamda U.V. spektrumu



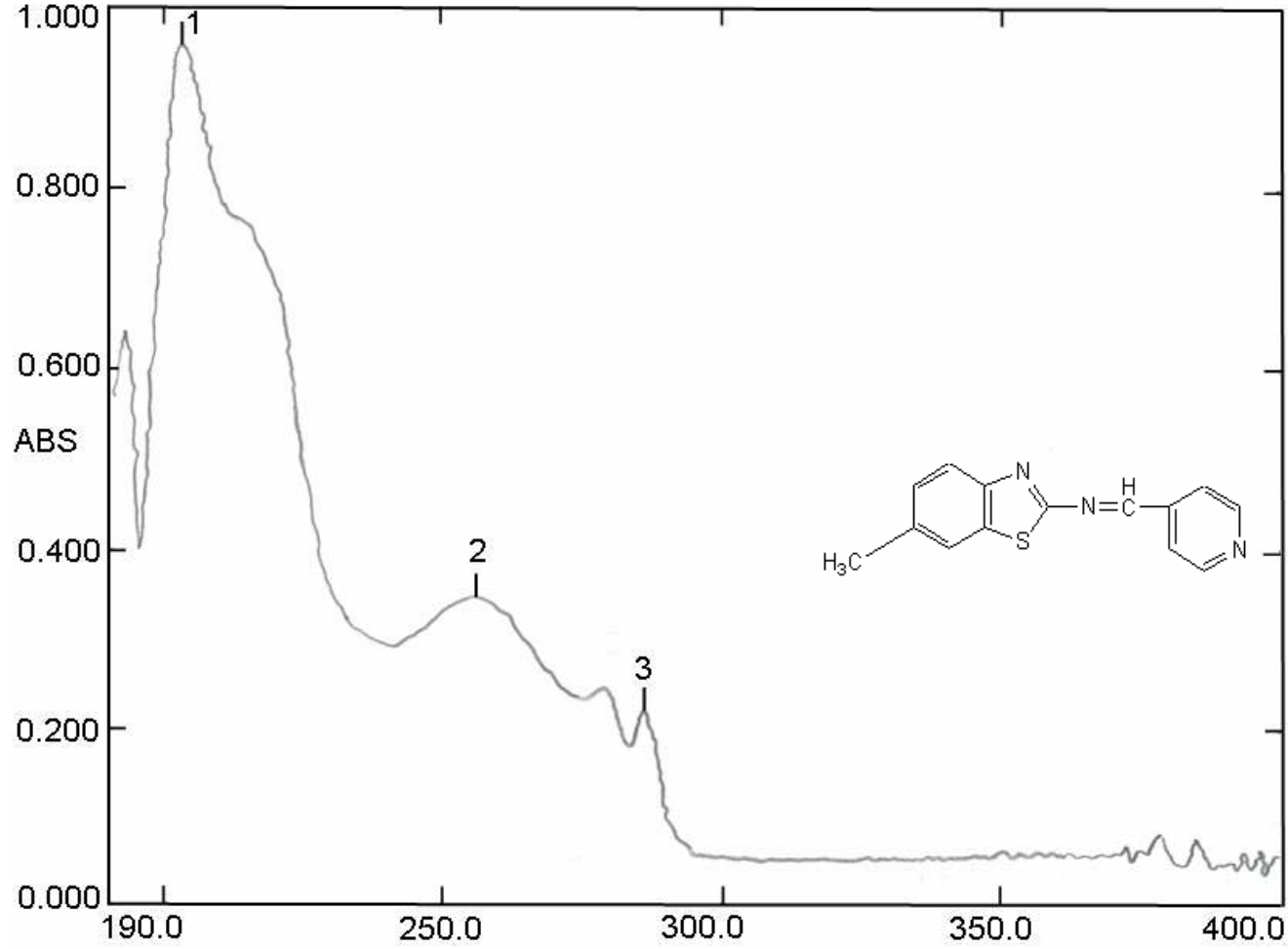
Çizelge 16.4. 2-[1-Aza-1-(2-piridinil) vinil] - 6 - metilbenzotiyazol (4) Schiff bazının nötr ortamda U.V. spektrumu



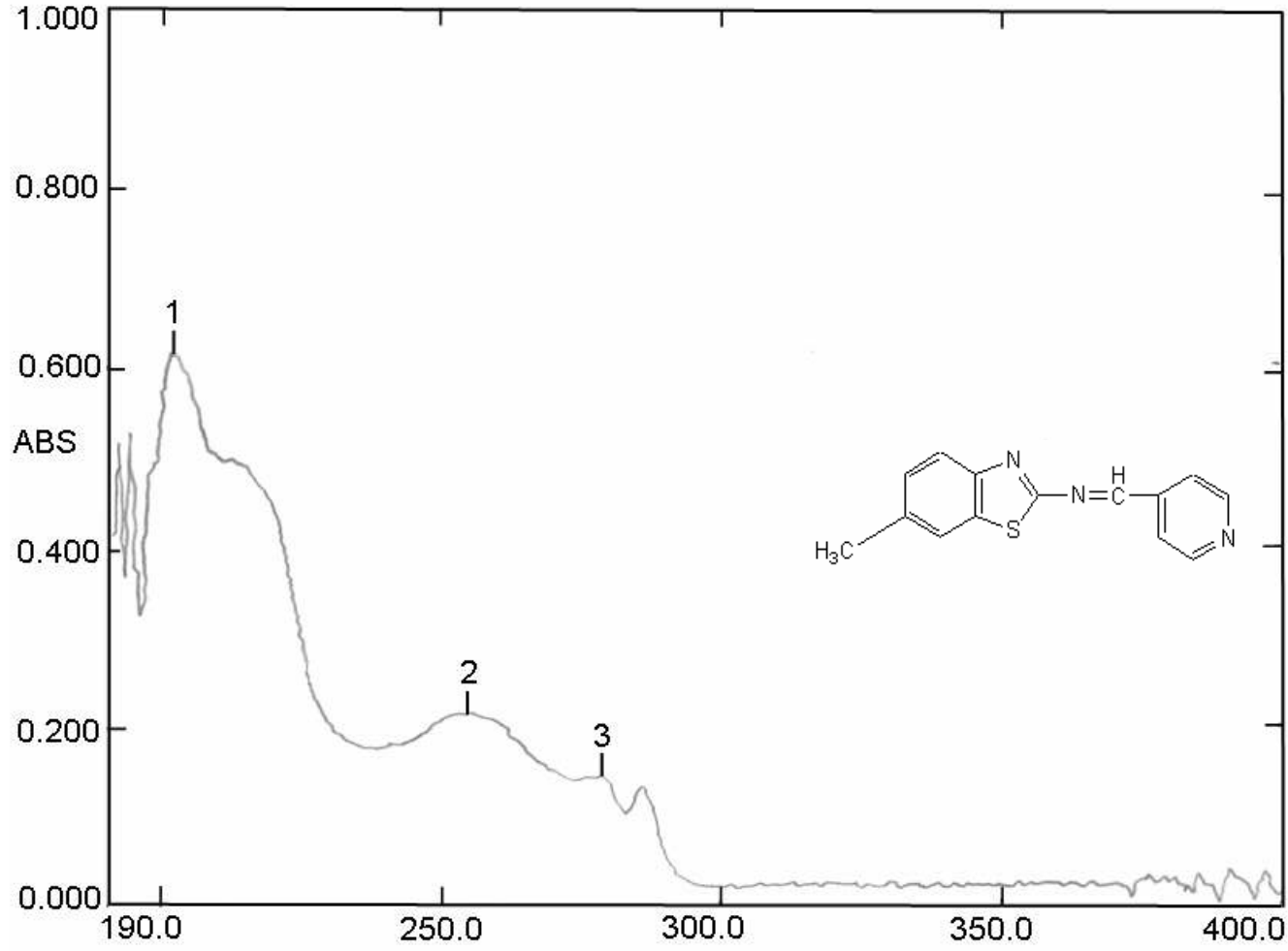
Çizelge 16.5. 2- [1- Aza-1- (4- piridinil) vinil]- 6- metilbenzotiyazol (6) Schiff bazının I.R. spektrumu



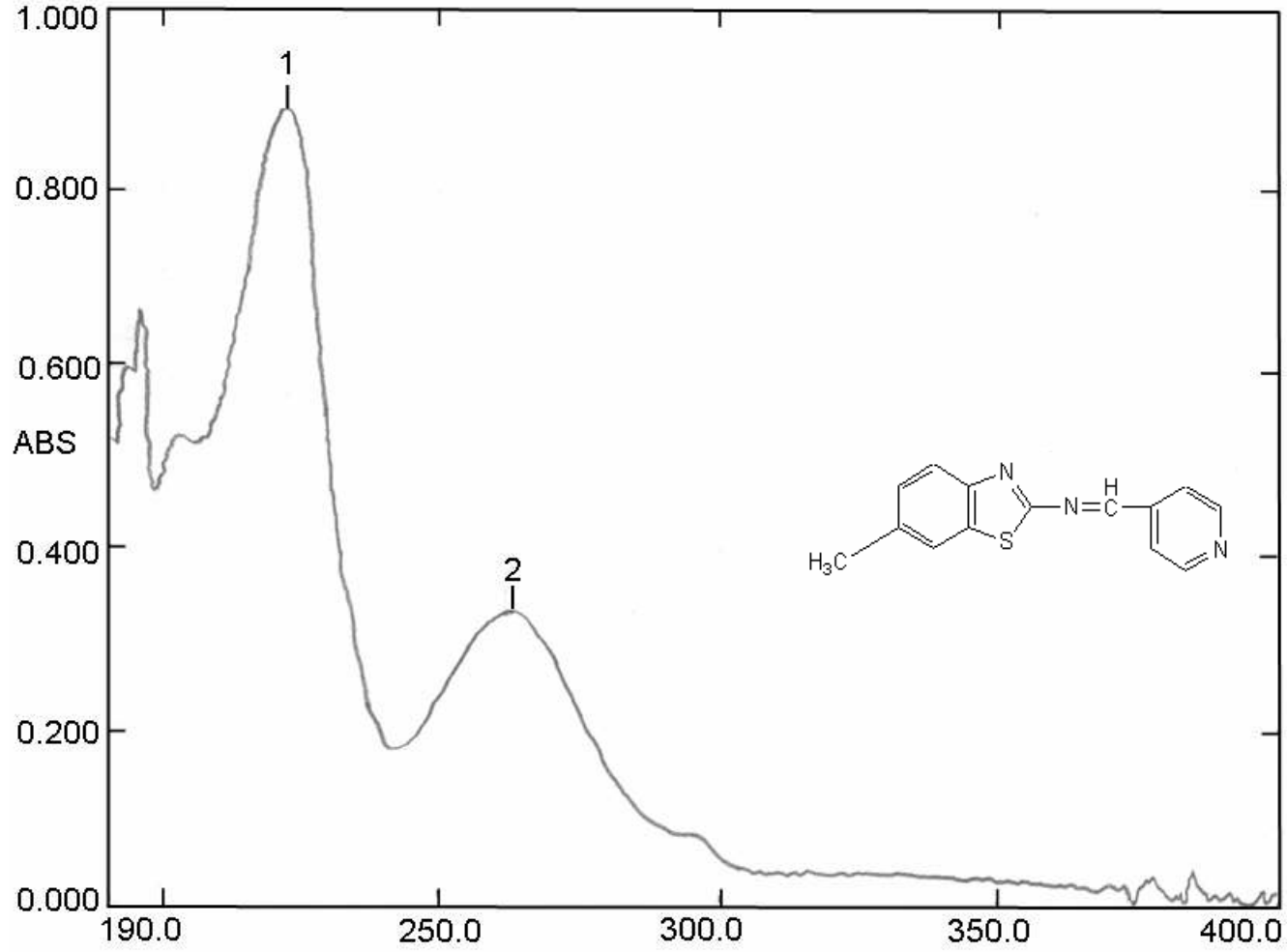
Çizelge 16.6. 2- [1- Aza- 1- (4- piridinil) vinyl]- 6- metilbenzotiyazol (6) Schiff bazının asidik ortamda U.V. spektrumu



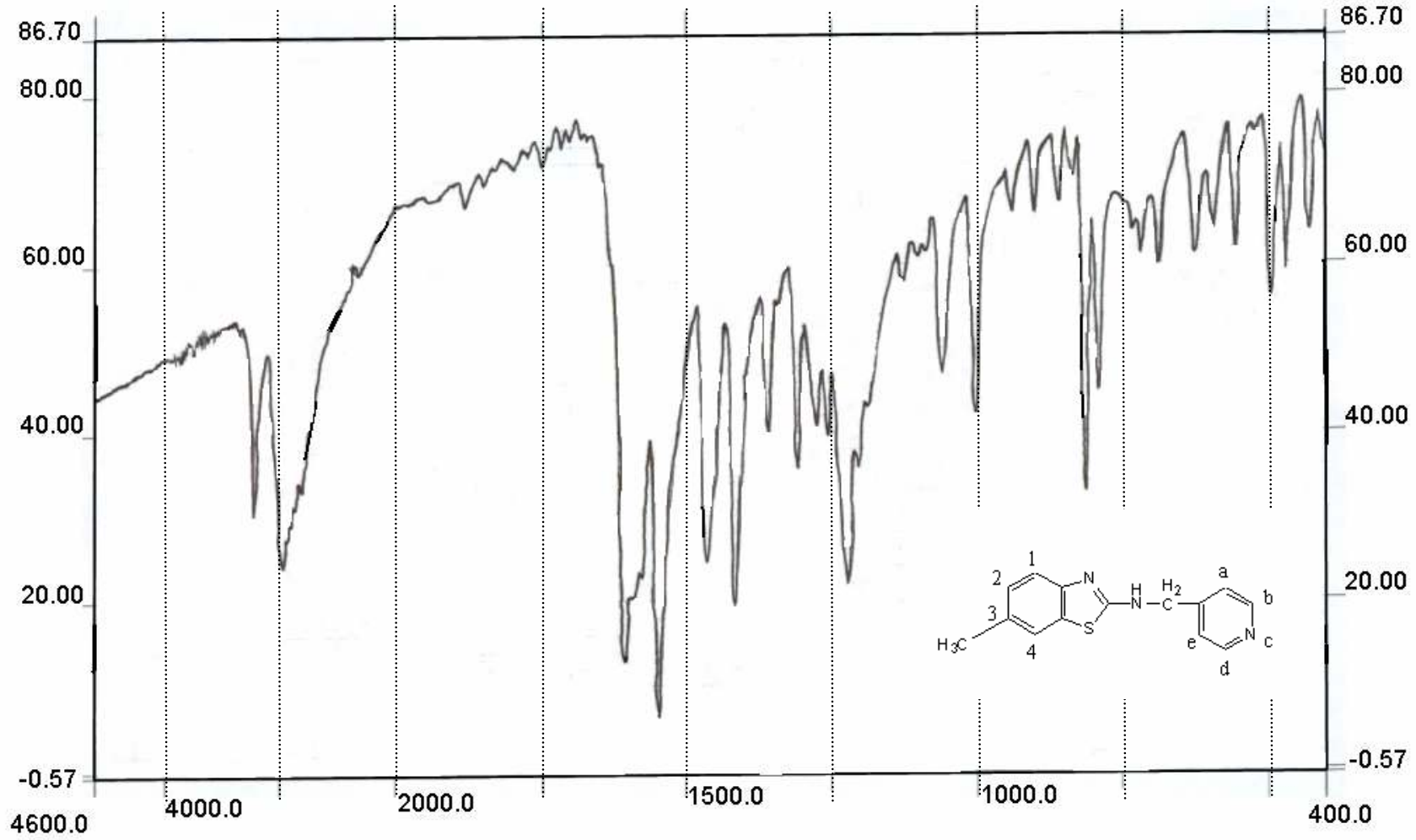
Çizelge 16.7. 2- [1-Aza- 1- (4- piridinil) vinil]- 6- metilbenzotiyazol (6) Schiff bazının bazik ortamda U.V. spektrumu



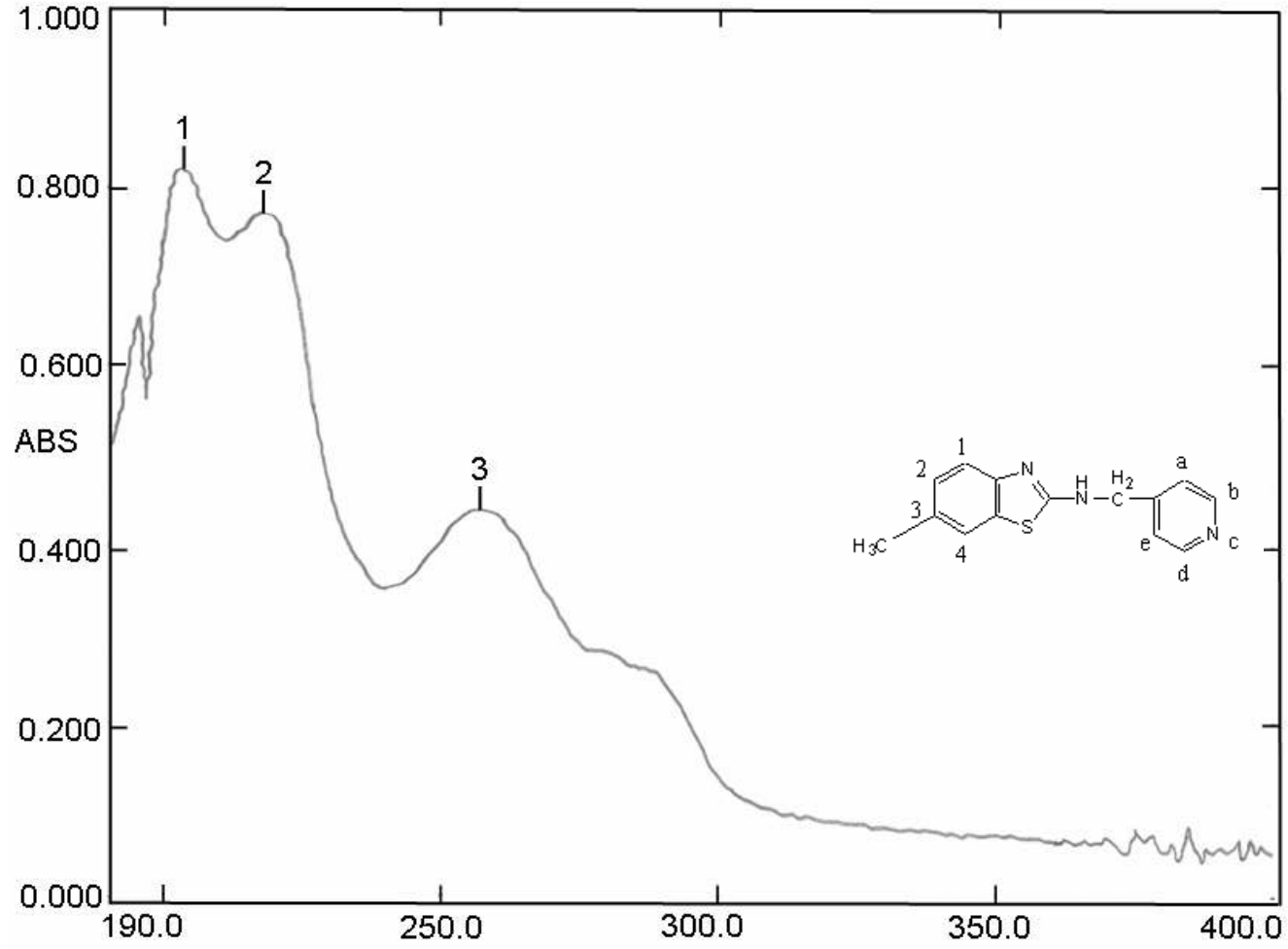
Çizelge 16.8. 2- [1- Aza- 1- (4- piridinil) vinil]- 6- metilbenzotiyazol (6) Schiff bazının nötr ortamda U.V. spektrumu



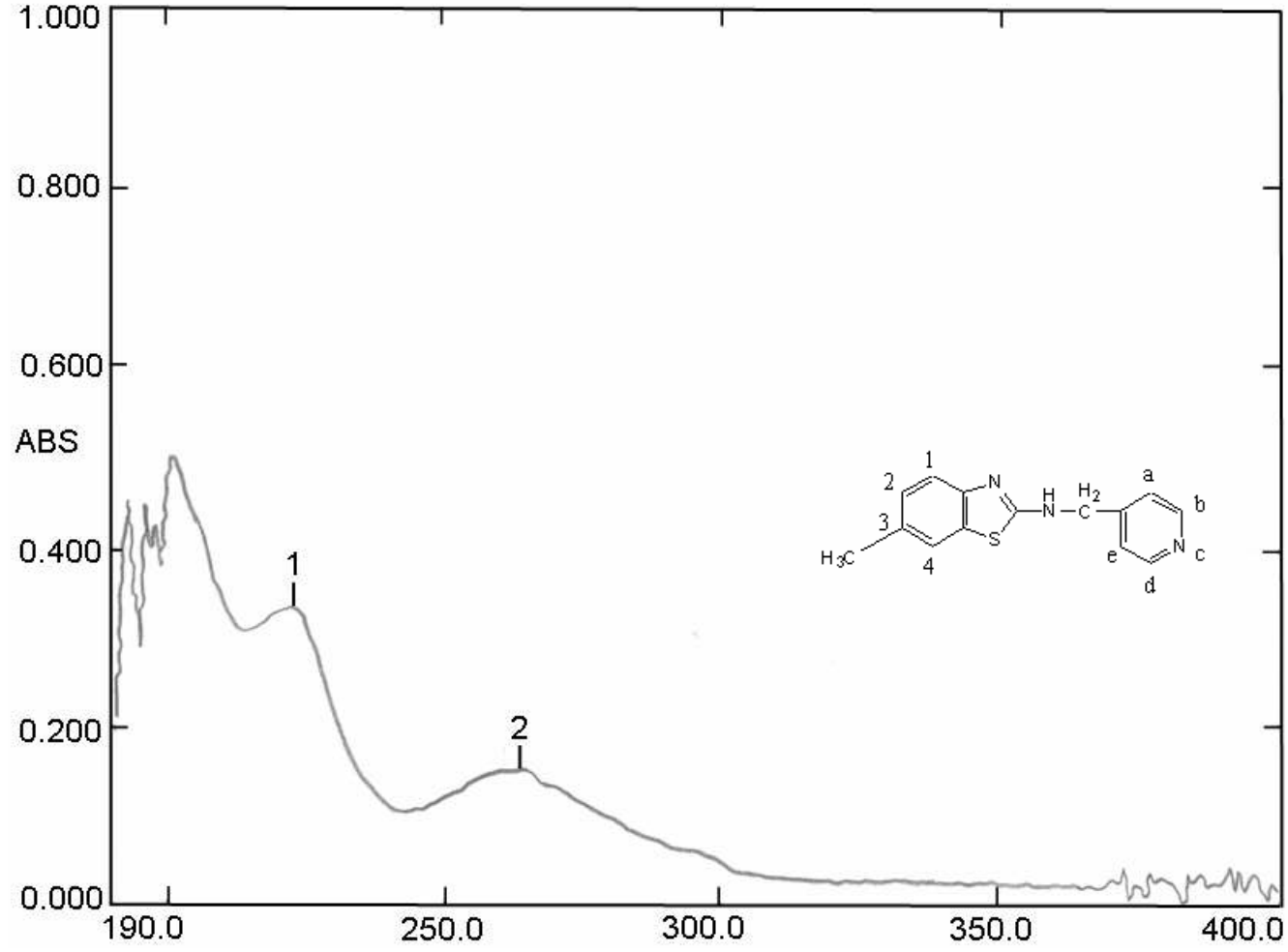
Çizelge 16.9. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metilbenzotiyazol (12) Schiff bazının I.R. spektrumu



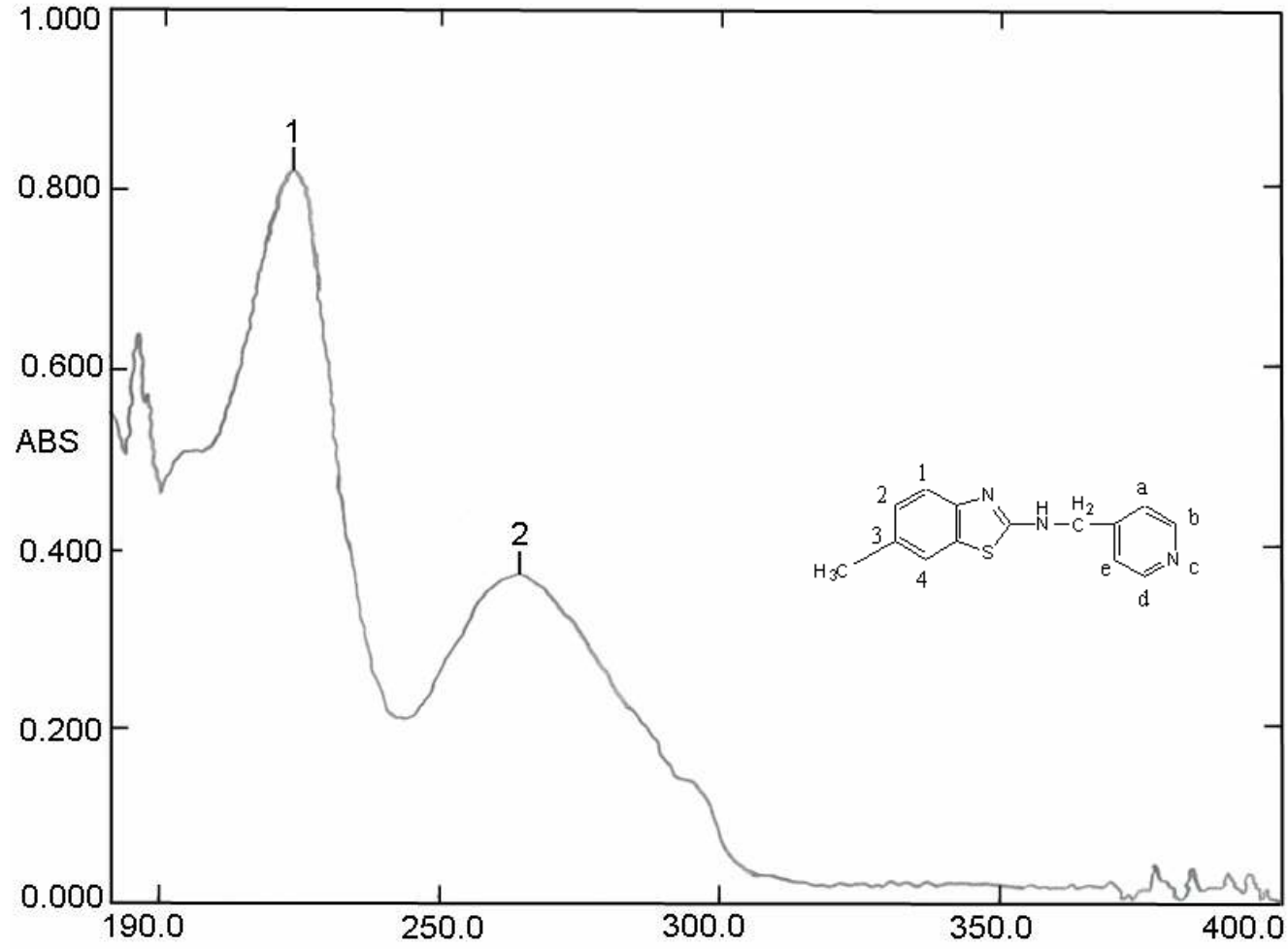
Çizelge 16.10. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metilbenzotiyazol (12) Schiff bazının asidik ortamda U.V. spektrumu



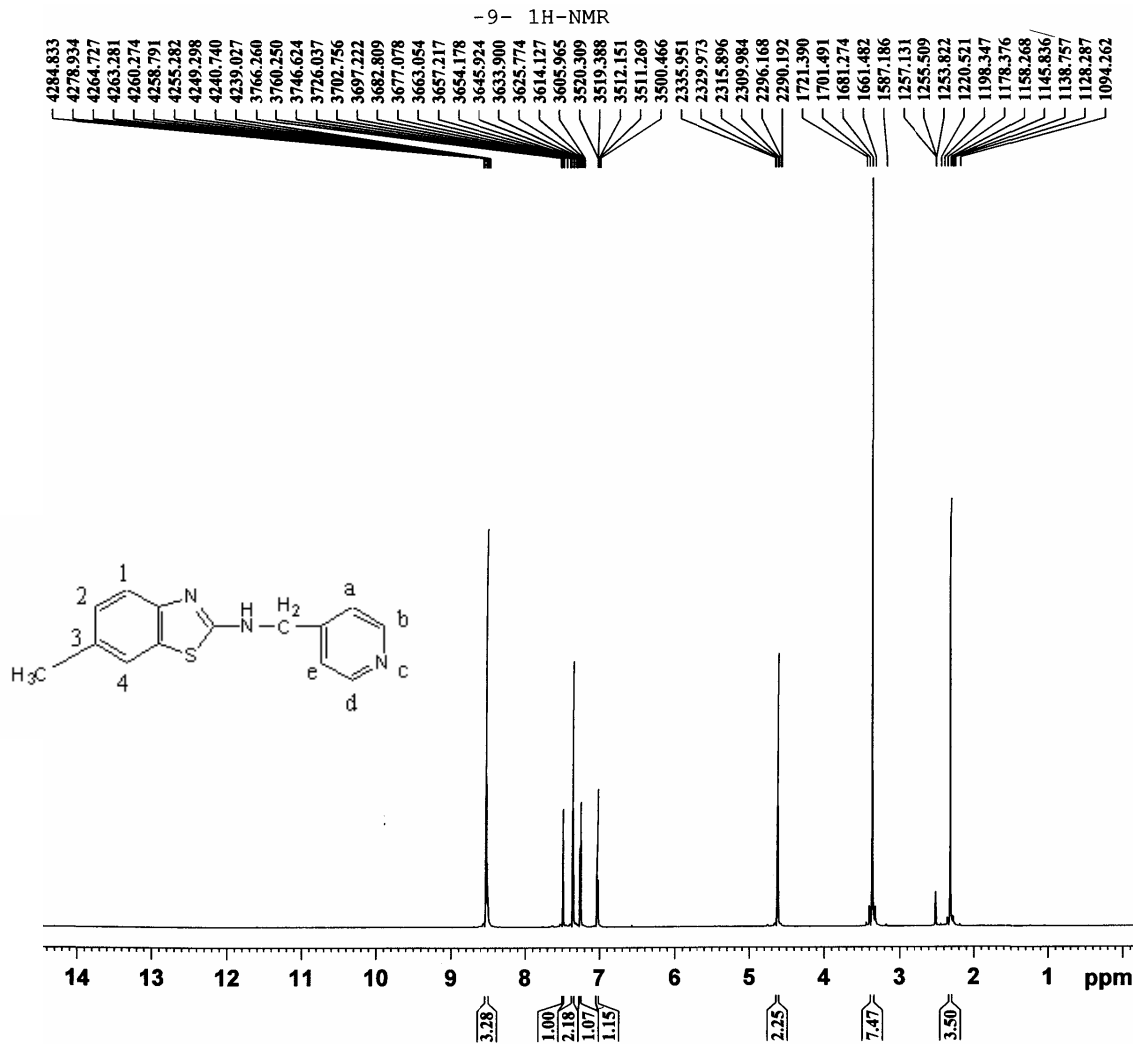
Çizelge 16.11. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metil benzotiyazol (12) Schiff bazının bazik ortamda U.V. spektrumu



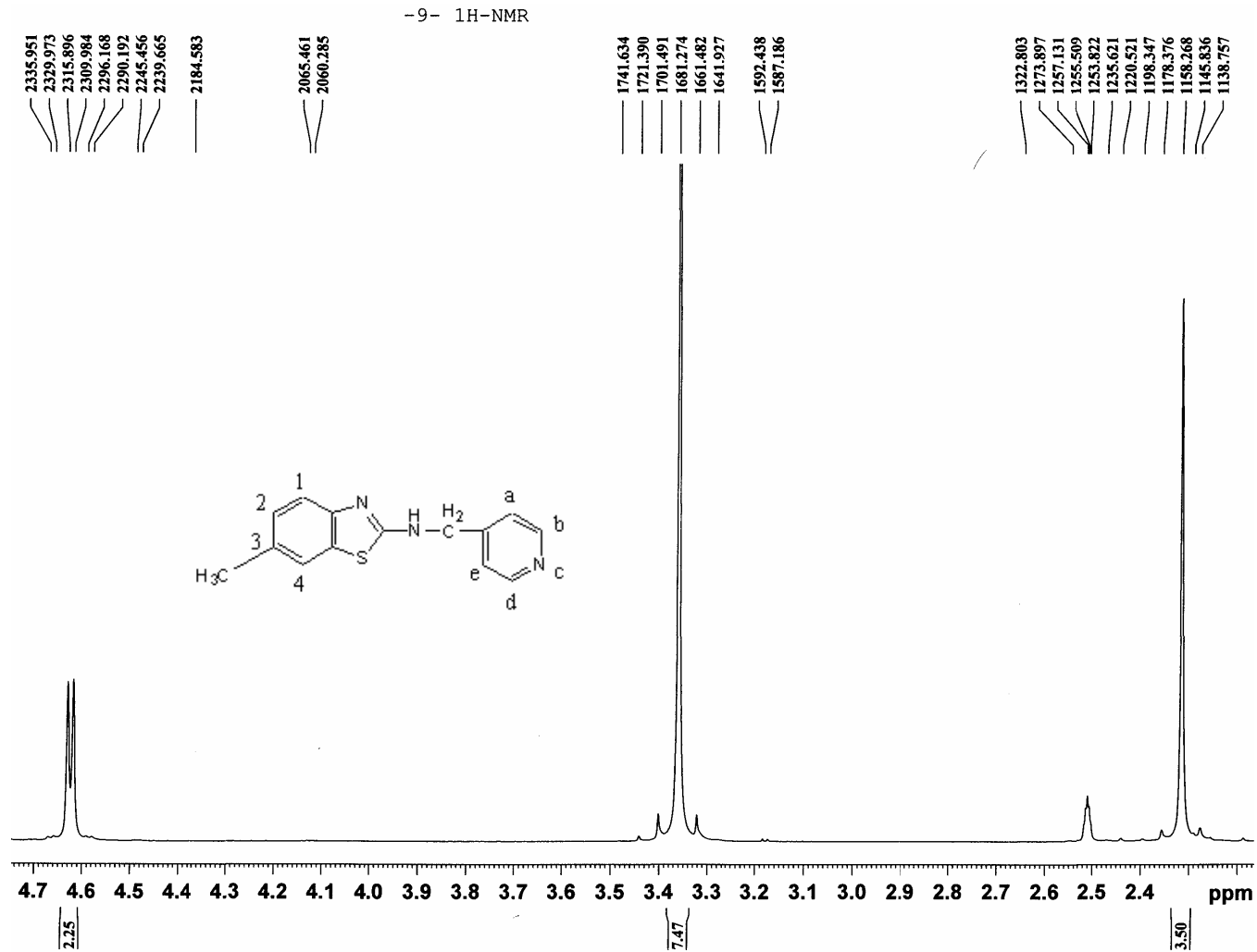
Çizelge 16.12. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metilbenzotiyazol (12) Schiff bazının nötr ortamda U.V. spektrumu



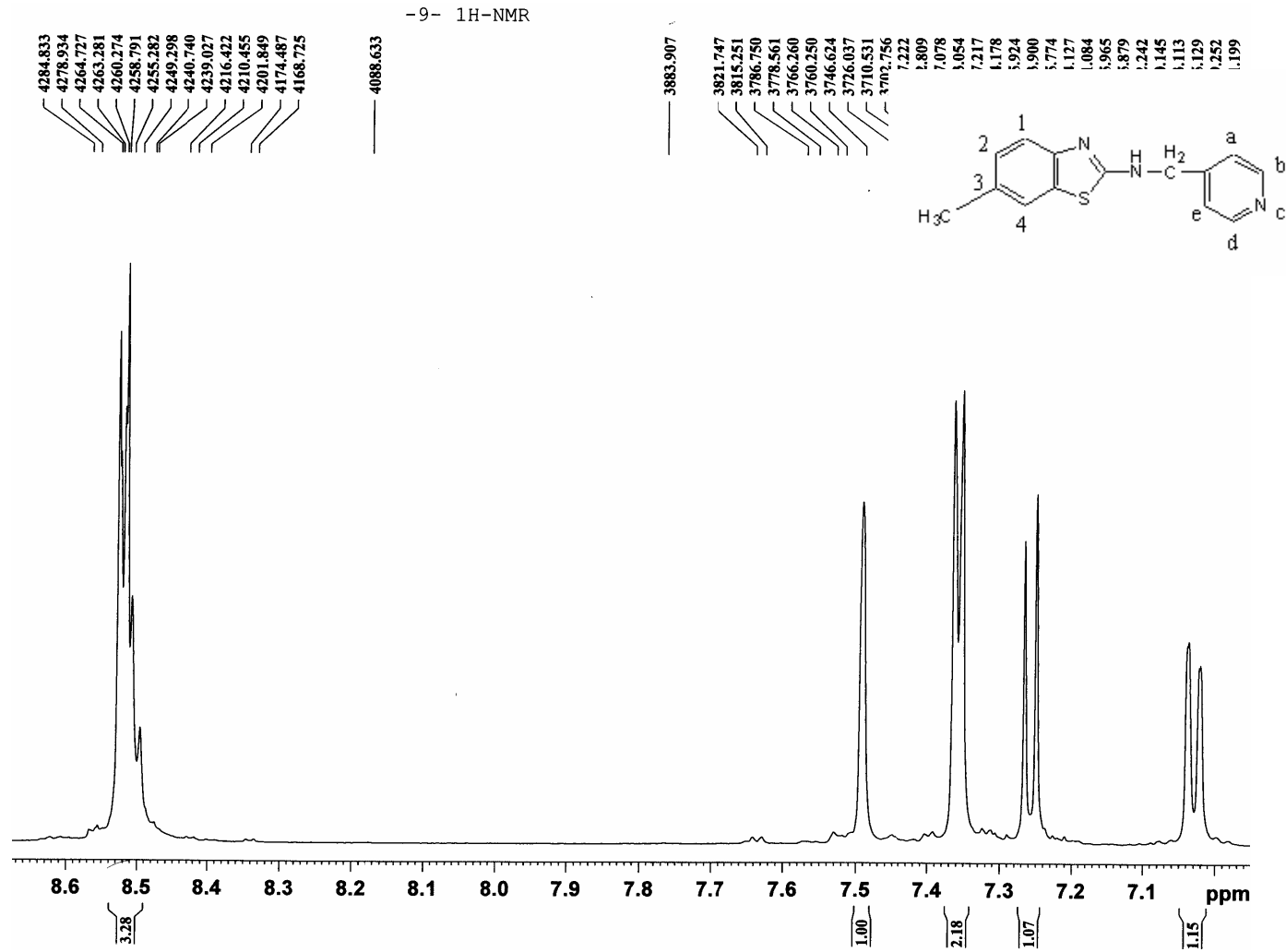
Çizelge 16.13. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metilbenzotiyazol (12) Schiff bazının ¹H-N.M.R. spektrumu



Çizelge 16.14. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metilbenzotiyazol (12) Schiff bazının ¹H-N.M.R. spektrumu

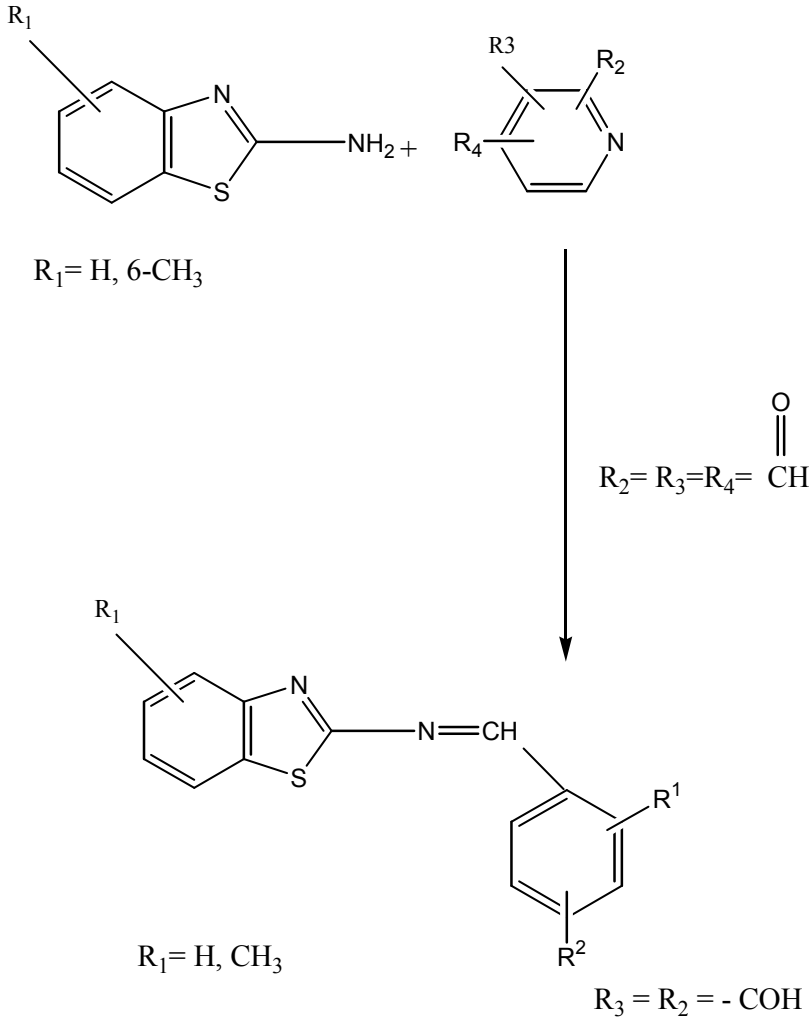


Çizelge 16.15. 2-[1-Amino-1-(4-piridinil)]metilen- 6- metilbenzotiyazol (12) Schiff bazının ¹H-N.M.R. spektrumu



17. TARTIŞMA

17.1. Piridin Schiff Bazlarının Sentezi ve İndirgenmesi



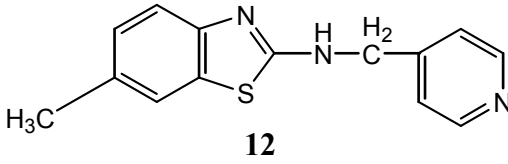
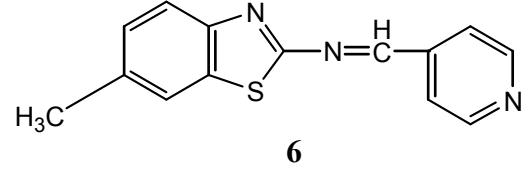
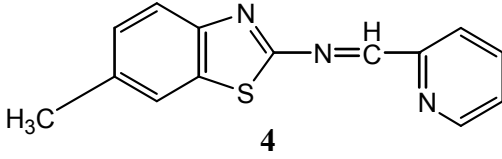
Şekil (46)

Yapılan çalışmada Piridin-4 karbaldehit ile 2-Amino-6-metil benzotiyazol (6) ün tepkimesinden oluşan Schiff bazının LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu oluşan madde (12) yüksek verimle saf olarak elde edilmiştir. I.R., U.V. ve ^1H – N.M.R. spektrumları yapının indirgenmiş madde olduğunu desteklemektedir.

Amaçta da belirtildiği gibi 2-Aminobenzotiyazol ile piridin-2-karbaldehit, piridin-3-karbaldehit, piridin-4-karbaldehit başlangıç maddeleri kullanılarak Schiff bazları elde edilmiştir. Maddelerin çok fazla safsızlık içermesi sebebiyle yapı spektrumları çalışma içerisinde verilmemiştir. Bu Schiff bazlarının saflaştırma işlemleri

sonraki çalışmalarda devam edecektir. Sentezlenen fakat safsızlık içeren bu üç Schiff bazının önerilen olası protonlanma şekillerinden (Şekil 41, 42, 43) yola çıkarak ΔH , ΔS , ΔG , RS, sıvı fazı pK_a değerlerinin AM1, PM3, MNDO, PM5 metotları kullanılarak teorik hesaplamaları ile yapıları aydınlatılmıştır.

Piridin-2-karbaldehit ve Piridin-4-karbaldehit ile 2-amino-6-metil benzotiyazol kullanılarak oluşturulan Schiff bazları uygun koşullarda sentezlenmiştir ve I.R., U.V. ve 1H -N.M.R spektrumları alınmıştır. Yapısında az da olsa safsızlık bulunması nedeniyle I.R., U.V. spektrumları çalışma içerisinde kullanılmış fakat 1H -N.M.R. spektrumları kullanılmamıştır.



18. SONUÇ

2-Aminobenzotiyazol ile piridin-2 karbaldehit, piridin-3-karbaldehit, piridin-4-karbaldehit başlangıç maddeleri kullanılarak Schiff bazları (1, 2, 3) elde edilmiştir. Maddelerin çok fazla safsızlık içermesi sebebiyle yapı spektrumları tez içerisinde verilmemiştir.

Sentezlenen piridin Schiff bazlarından 4 ve 6 incelenmiş içerisinde safsızlık bulunduğu için maddenin saflaştırılması daha sonraki çalışmalara bırakılmıştır.

2-[1-Aza-1-(2-piridinil)vinil]-6-metil benzotiyazol (6) Schiff bazının metanolde LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucunda oluşan 2-[1-Amino-1-(2-piridinil)metilen]-6-metil benzotiyazol (12) molekülünün I.R., U.V. ve $^1\text{H-M.N.R.}$ spektrumları alınmış ve incelenmiş maddenin saf olarak ve yüksek verimle (% 83) elde edilmiştir.

İncelediğimizde 2-Aminobenzotiyazol Schiff bazları (1, 2, 3) türevlerinin sıvı faz AM1, PM3 ve PM5 değerlerini incelediğimizde protonlanma mekanizmalarının $1 \rightleftharpoons 1\text{pp} \rightleftharpoons 1\text{tp- pp}$, $2 \rightleftharpoons 2\text{pp} \rightleftharpoons 2\text{tp- pp}$ ve $3 \rightleftharpoons 3\text{pp} \rightleftharpoons 3\text{tp- pp}$ olduğu gözlenmiştir.

Önce piridin üzerindeki azot atomundan protonlanan moleküller daha sonra piridin ve tiyazol üzerindeki azot atomlarından olan protonlanmalarının diğer protonlanma yollarına göre daha uygun olduğu pK_a değerlerinin incelenmesinden çıkartılabilir.

Elde edilen maddelerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve deneysel pK_a değerlerinin bulunması daha sonraki çalışmalarda devam edecektir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Bera, C.R., Chattopadhyay, S. ve Sengupta, G.P., J. Indian Chem. Soc., LVI, 1979.
416-418

Bestman, H.J., Seng, F., 1965, Tetrahedron Lett., 21, 1373.

Brown, H.C., Daniel, O.H. ve Haflinger, O., Determination of organic structure by
physical methods, Academic Press, 1985.

Clark D.T; 1970. "Quantum Aspect of Heterocyclic Compounds in Chemistry and
Biochemistry" Vol.II., 40

Davies, D. L., Fawcett, J.; Arene ruthenium complexes with chiral Schiff bases derived
from pyridine-2-carboxaldehyde or 2-acetylpyridine, 1997

Dayagi, S., Degani, Y., 1970. In Patai, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double
Bond" Interscience Publishers, 465-504.

Farrar, W.N., 1963, Rec. Chem. Prog., 29, 85-100.

Fessenden Ralph J., Fessenden Joan S, 1990. Organic Chemistry, 610.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Fields, E.K., Sandri, J.M., 1959, Chem. Ind. 1216

Fleming, I., Frohtier 1976. Orbital and Organic Chemical Reactions, Wiley.

Gürol, Okay; Organik Kimya, Bilim Kitap evi, 1999.

H.Hart, D.J. Hart, Leslie E. Craine; Organik Kimya, Palme Yayıncılık, 2005. 384, 385

Hortmann, A.G., Robertson, D.A., 1963, J. Am. Chem. Soc, 89, 5974.

Işıkdağ, İlhan; Süstitüe benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol bileşiklerinin sentezleri, antibakteriyel, antihelmentik etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalar ve mutajenite testleri (proje No: 97-8), Anadolu Üniversitesi, 2000.

İkizler, Aykut; Heterohalkalı Bileşikler, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi,1996.
17, 18, 32, 228, 231, 232, 233, 234

Jentzsch, J., Fabian, J., Mayer, R., 1962, Chem. Ber., 95-1764.

Katiyer, Saruagya, S., Raut, K.B., Arvindakshan, P.A. 1969. CurrSci, , 38, 242.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Katritzky A.R. and Lagowski J.M.; Adv. Heterocycl. Chemistry, 1963. 1, 2

Kirmse, W., 1971, "Carbene Chem." Academic Pres. Inc., 412-414.

Lee, Leng, Cheng ve Lam, Yulin; Solid- phase combinatorial synthesis of benzothiazole and 2,3-dihydro-(1,5)-benzothiazepine derivatives, Tetrahedron Letters, 2000.

Leonard, N.J., Jann, K., Paukstelis, J.W., Steinhard. C.K., 1963, J. Org. Chem. 28,1499.

Magnusson, B., 1962, Acta Chem. Scand., 16, 1536, 17, 273.

March, J., 1977, Advanced Organic Chem., 1328

Ohtani, B., Osaki, H., Nishimoto, S., Kagiya, T., 1985, Department of Hydrocarbon Chem. 60-691.

Öğretir, C.; Doçentlik Tezi, Şubat 1979. 1, 2, 3, 7, 8, 12, 14.

Palacios, F., Aparicio, D., Lopez, Y.; Preparation and reactions of 3-phosphinyl-1-Aza-1,3-butadienes. Synthesis of phosphorylated pyridine and pyrazole derivatives , 2005.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Patai, S., Chemistry of the carbon-nitrogen double bond, Willey, (1970).

Pfeiffer et al, Tricyclische orthokondensierte Nebenvalenzringe, Ann. Chem. 1932. 492, 81-127

Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T. , Katritzky A.R.; “Heterocycles In Life and Society”, 1997. 227.

Rylander, P.N., 1967, Catalytic Hydrogenation Over Platinum Metals, Academic Press, Inc., 291,303.

Sanz, D., Perona, A.; Synthesis and spectroscopic properties of Schiff bases derived from 3-hydroxy-4-pyridinecarbox aldehyde, 2004

Sharma, N., Zutshi, K., 1988, Trans Saest 23, 393-6.

Smith, R.F., Walker, L.E., 1962, J. Org. Chem., 27, 4372.

Solomons, Graham; Fryhle Craig; 2002, Organik Kimya, Pasific Lutheran University, 968

Stamhuis, E.J., Maas, W., 1965, J. Org. Chem., 30, 2156.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Stewart, J.J.P., J. Camp. 1989. Chem., 10, 209-221.

Uyar, Tahsin; Organik Kimya, Palme Yayınları, 1998.

Ün, R.; Halkalı Organik Bileşikler, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1997. 145,146,151.

Vicini, Paola; Synthesis and biological evaluation of benzo(d)isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases, Biyoorganik Chemistry: 2003.