

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

**YENİ TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE  
PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Öner EKİCİ**

**Anabilim Dalı: Kimya**

**Programı: Analitik Kimya**

**ELAZIĞ- 2010**

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

**YENİ TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE  
PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Öner EKİCİ**

**Anabilim Dalı: Kimya**

**Programı: Analitik Kimya**

**KASIM- 2010**

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

**YENİ TİYAZOLİDİN-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE  
PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Öner EKİCİ**

**(08117107)**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 11/11/2010**

**Tezin Savunulduğu Tarih : 22/11/2010**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI (F.Ü)**

**Diğer Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Habibe ÖZMEN (F.Ü.)**

**Yrd. Doç. Dr. Vesile YILDIRIM (F.Ü.)**

**KASIM- 2010**

## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yüksek lisans tezi olarak seçiminde, planlanmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım süresince benden her türlü anlayış ve ilgiyi esirgemeyen, bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım, kendisiyle çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, bilim adamı sıfatı ve kişiliğiyle her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI' ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım süresince yönlendirici bilgilerinden istifade ettiğim, ufkumu genişleten saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İbrahim YILMAZ ve Doç. Dr. Habibe ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında yoğun programlarına rağmen bana zaman ayıran G.Ü. Eğitim Fakültesi Kimya Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Nusret KAVAK, Bitlis Eren Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Engin YILMAZ' a ve aynı çalışma ortamını paylaştığımızdan dolayı değerli yüksek lisans arkadaşlarım Cengiz BAKIR, Kenan KORAN ve Kıvanç ATEŞ'e teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen, çalışmalarımda madden ve manen bana destek olan Annem ve Babama (Gülseren-Ömer EKİCİ) teşekkürlerimi sunmayı bir görev bilmekteyim.

**Öner EKİCİ**  
**ELAZIĞ-2010**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

|                                                                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                                                                                         | II   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                                                                   | III  |
| ÖZET .....                                                                                                                          | VI   |
| SUMMARY .....                                                                                                                       | VII  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                                                                                               | VIII |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                                                                               | X    |
| SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....                                                                                               | XI   |
| 1. GİRİŞ .....                                                                                                                      | 1    |
| 1.1. GENEL BİLGİLER.....                                                                                                            | 4    |
| 1.1.1. Genel Yapı ve Adlandırma .....                                                                                               | 4    |
| 1.1.2. Tiyazolidinonlar'ın Sentez Yöntemleri .....                                                                                  | 5    |
| 1.1.2.1. 2-Tiyazolidinonlar'ın Sentez Yöntemleri .....                                                                              | 5    |
| 1.1.2.2. 4-Tiyazolidinonlar'ın Sentez Yöntemleri .....                                                                              | 7    |
| 1.1.2.2.1. $\alpha$ -Halo- veya $\beta$ -Hidroksialkanoik Asitler ve $\alpha,\beta$ -Doymamış Asitlerden Hareketle Sentezleri ..... | 7    |
| 1.1.2.2.1.1. Ditiyokarbamatlardan .....                                                                                             | 7    |
| 1.1.2.2.1.2. Tiyoürelerden.....                                                                                                     | 8    |
| 1.1.2.2.1.3. Tiyosemikarbazonlardan .....                                                                                           | 10   |
| 1.1.2.2.1.4. Amonyum Tiyosiyanatlardan .....                                                                                        | 11   |
| 1.1.2.2.2. $\alpha$ -Merkaptoalkanoik Asitlerden .....                                                                              | 11   |
| 1.1.2.2.2.1. İzotiyosiyanatlardan .....                                                                                             | 12   |
| 1.1.2.2.2.2. Schiff Bazlarından .....                                                                                               | 12   |
| 1.1.2.2.2.3. Oksazolidinlerden .....                                                                                                | 15   |
| 1.1.2.2.3. Di( $\alpha$ -karboksialkil) Tritiyokarbonatlardan .....                                                                 | 16   |
| 1.1.2.3. 5-Tiyazolidinon Sentezi.....                                                                                               | 16   |
| 1.1.3. 4-Tiyazolidinonlar'ın Kimyasal Özellikleri .....                                                                             | 17   |
| 1.1.3.1. C <sub>5</sub> -Metilen Karbonunun Nükleofilik Aktivitesi Nedeniyle Meydana Gelen Reaksiyonlar .....                       | 17   |
| 1.1.3.1.1. Aldehit ve Ketonlar ile Aldol Kondenzasyonu.....                                                                         | 17   |
| 1.1.3.1.2. HONO ve Nitrozo Bileşikleri ile Reaksiyonu.....                                                                          | 17   |
| 1.1.3.1.3. Diazonyum Tuzları ile Reaksiyonu .....                                                                                   | 18   |
| 1.1.3.1.4. Difenilformamidin ile Reaksiyonları.....                                                                                 | 18   |
| 1.1.3.1.5. Ortoesterler ile Reaksiyonu .....                                                                                        | 18   |
| 1.1.3.1.6. Metalik Sodyum ile Reaksiyonu .....                                                                                      | 19   |
| 1.1.3.2. 5-Pozisyonundaki Ekzosiklik Metilen grubunun Elektrofilik Aktivitesinden Kaynaklanan Reaksiyonlar .....                    | 19   |
| 1.1.3.2.1. Michael Katılması .....                                                                                                  | 19   |
| 1.1.3.2.2. Grignard Reaktifi .....                                                                                                  | 19   |
| 1.1.3.3. Tiyazolidinonlar'ın Diğer Reaksiyonları .....                                                                              | 20   |
| 1.1.3.3.1. Peroksit ile Yükseltgenme Reaksiyonu .....                                                                               | 20   |
| 1.1.3.3.2. KMnO <sub>4</sub> ile Yükseltgenme ve Laktam Oluşumu .....                                                               | 20   |
| 1.1.3.3.3. NaIO <sub>4</sub> ile Yükseltgenme.....                                                                                  | 20   |
| 1.1.4. 4-Tiyazolidinonlar'ın Fiziksel Özellikleri .....                                                                             | 21   |
| 1.1.5. Tiyazolidinonlar'ın Kullanım Alanları .....                                                                                  | 21   |

|              |                                                        |    |
|--------------|--------------------------------------------------------|----|
| 1.1.5.1.     | Analitik Reaktif Olarak.....                           | 21 |
| 1.1.5.2.     | Fotoğraf Filmi Koruyucusu Olarak .....                 | 21 |
| 1.1.5.3.     | Güneş Hücrelerinde Tabaka Malzemesi Olarak .....       | 21 |
| 1.1.5.4.     | Kozmetik Endüstrisinde Esans Olarak.....               | 22 |
| 1.1.6.       | Protonasyon Dengeleri.....                             | 22 |
| 1.1.6.1.     | Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar ..... | 24 |
| 1.1.6.1.1.   | Birinci Grup Metotlar .....                            | 24 |
| 1.1.6.1.1.1. | Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar .....   | 24 |
| 1.1.6.1.1.2. | Elektrometrik Metotlar .....                           | 24 |
| 1.1.6.1.1.3. | Diğer Metotlar.....                                    | 25 |
| 1.1.6.1.2.   | İkinci Grup Metotlar .....                             | 25 |
| 1.1.6.2.     | Potansiyometrik Metot .....                            | 25 |
| 1.1.6.2.1.   | Cam Elektrot.....                                      | 27 |
| 1.1.6.2.2.   | Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini.....              | 28 |
| 1.1.7.       | Denge Sabitlerini Hesaplama Metotları.....             | 29 |
| 1.1.7.1.     | Grafiksel Metotlar .....                               | 29 |
| 1.1.7.1.1.   | Lineerleştirme Metodu .....                            | 29 |
| 1.1.7.1.2.   | Eğri Çakıştırma Metodu.....                            | 30 |
| 1.1.7.1.3.   | Projeksiyon-Şerit Metodu.....                          | 30 |
| 1.1.7.2.     | Bilgisayar ile Hesaplama Teknikleri .....              | 31 |
| 1.1.8.       | Literatür Araştırması .....                            | 32 |
| 2.           | MATERYAL ve METOT.....                                 | 33 |
| 2.1.         | Kullanılan Kimyasal Maddeler .....                     | 33 |
| 2.1.1.       | Sentezlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler .....         | 33 |
| 2.1.2.       | Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler .....      | 33 |
| 2.1.3.       | Kullanılan Çözücüler.....                              | 34 |
| 2.1.3.1.     | Etil alkol .....                                       | 34 |
| 2.1.3.2.     | Dioksan.....                                           | 34 |
| 2.1.3.3.     | Benzen .....                                           | 34 |
| 2.1.3.4.     | Su .....                                               | 34 |
| 2.1.4.       | Kullanılan Çözeltiler.....                             | 34 |
| 2.1.4.1.     | Sodyum hidroksit çözeltisi.....                        | 34 |
| 2.1.4.2.     | Hidroklorik asit çözeltisi.....                        | 34 |
| 2.1.4.3.     | Sodyum klorür çözeltisi .....                          | 35 |
| 2.1.4.4.     | Oksalik asit çözeltisi.....                            | 35 |
| 2.1.4.5.     | Titrasyonu yapılan maddelerin çözeltileri .....        | 35 |
| 2.2.         | Kullanılan Aletler .....                               | 35 |
| 2.2.1.       | Potansiyometre.....                                    | 35 |
| 2.2.2.       | Titrasyon Kabı .....                                   | 36 |
| 2.3.         | DeneySEL Kısım.....                                    | 37 |
| 2.3.1.       | Genel Bilgi.....                                       | 37 |
| 2.3.2.       | Amitlerin Sentezi.....                                 | 37 |
| 2.3.3.       | Tiyazolidin-4-onların Sentezi .....                    | 37 |
| 2.4.         | Potansiyometrik Titrasyonlar .....                     | 38 |
| 2.4.1.       | Titrasyon Tekniği.....                                 | 38 |
| 2.4.2.       | Kullanılan Çözeltilerin Kalibrasyonu .....             | 38 |
| 2.4.2.1.     | Sodyum hidroksit Çözeltisinin Kalibrasyonu .....       | 38 |

|          | <u>Sayfa No</u>                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.4.2.2. | Hidroklorik asit Çözeltilisinin Kalibrasyonu..... 38                                                   |
| 2.4.2.3. | Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu..... 39                                                               |
| 2.4.3.   | K <sub>su</sub> Tayini..... 40                                                                         |
| 2.4.4.   | Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini..... 40                  |
| 3.       | SONUÇLAR VE TARTIŞMA..... 42                                                                           |
| 3.1.     | Amit Bileşiklerinin Karakterizasyonu ..... 42                                                          |
| 3.2.     | Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Karakterizasyonu ..... 47                                              |
| 3.3.     | Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi 53                                |
| 3.4.     | Amit Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi..... 57                                              |
| 3.5.     | Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi ..... 58                                 |
| 3.6.     | Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Protonasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi ..... 59                    |
| 3.7.     | Tiyazolidin-4-on Bileşiklerin Protonasyon Sabitlerine Sübstitüentlerin Etkilerinin İncelenmesi..... 61 |
| 4.       | ÖNERİLER..... 62                                                                                       |
|          | KAYNAKLAR..... 63                                                                                      |
|          | ÖZGEÇMİŞ ..... 71                                                                                      |

## ÖZET

İki aşamalı olarak planlanan bu çalışmanın ilk aşamasında, tiyazolidin-4-on grubu içeren 3 adet bileşik sentezlenerek karakterize edilmiştir. Karakterizasyonu işlemleri IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve DSC gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamasında ise sentezlenen bileşiklerin protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında,  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Potansiyometrik titrasyonlar sonucunda elde edilen titrasyon verileri Martell-Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Daha sonra bu değerler kullanılarak, oluşan türlerin konsantrasyonlarının pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları, yine Martell-Motekaitis tarafından geliştirilen SPEXY-C bilgisayar programı ile çizilmiştir.

Karakterizasyon işlemlerinden sonra tiyazolidin-4-on bileşiklerinin, titrasyonlardan elde edilen veriler sonucunda iki tane protonasyon sabitinin olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan bu bileşiklerin protonasyon sabitlerine sübstitüentlerin etkileri incelenmek istenmiş fakat etkili ve net bir sonuç elde edilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyazolidin-4-on, Potansiyometrik Titrasyon, Protonasyon Sabiti

## SUMMARY

### **Synthesis of New Thiazolidin-4-One Derivatives, Characterization and Determination of Their Protonation Constants by Potentiometric Titration Method**

In the first stage of this work which was planned in two stages, three compounds containing thiazolidin-4-ones were synthesized and characterized. In the characterization, instrumental techniques such as IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and DSC were used. In the second stage, protonation constants of the compounds were determined by potentiometric titration method in %60 dioxane-%40 water media at  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$  under nitrogen atmosphere and at constant ionic strength of 0.1 M. Obtained data from the titrations were evaluated by a computer programme, BEST. After that, by using potentiometric titrations values, the distribution diagrams which are indicating the changes of concentrations of the emerging species were plotted as a function of pH by using computer program SPEXY-C, which also developed by Martell-Motekaitis.

As a result of the potentiometric and analytical studies, it has been observed that all the thiazolidin-4-ones ligands titrated here have two protonation constants. On the other hand, attempts to investigate the effects of the substituents on the protonation constants of the thiazolidin-4-ones were failed since the substituents are far away from the protonable parts of the molecules.

**Key Words:** Thiazolidin-4-one, Potentiometric Titrations, Protonation Constants

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

|             |                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1.  | Titrasyon kabı ve düzeneği.....                                                                                                                                                                                     | 36 |
| Şekil 3.1.  | 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid ile 4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-amin bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....                                                  | 43 |
| Şekil 3.2.  | 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                                                                                                      | 44 |
| Şekil 3.3.  | 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....                                                                                                     | 45 |
| Şekil 3.4.  | 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid ile 4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-amin bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....                                              | 45 |
| Şekil 3.5.  | 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                                                                                                    | 46 |
| Şekil 3.6.  | 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....                                                                                                   | 47 |
| Şekil 3.7.  | 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on ile 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu.....                           | 48 |
| Şekil 3.8.  | 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                                                                                                | 49 |
| Şekil 3.9.  | 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....                                                                                               | 49 |
| Şekil 3.10. | 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on ile 2-Klor-N-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu..... | 50 |
| Şekil 3.11. | 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                                                                                   | 51 |
| Şekil 3.12. | 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğine ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....                                                                                  | 51 |

**Sayfa No**

|             |                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 3.13. | 2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on ile 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu..... | 52 |
| Şekil 3.14. | 2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....                                                                        | 53 |
| Şekil 3.15. | 0.1 M NaCl'lü ortamda T <sub>1</sub> ligandının titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HCl çözeltisi, Eğri II, T <sub>1</sub> :2H <sup>+</sup> çözeltisi).....                         | 54 |
| Şekil 3.16. | T <sub>1</sub> bileşiğinin protonlanma dengeleri.....                                                                                                                                         | 55 |
| Şekil 3.17. | T <sub>1</sub> bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H <sup>+</sup> , içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.....                                                  | 56 |
| Şekil 3.18. | T <sub>2</sub> bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H <sup>+</sup> , içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.....                                                  | 56 |
| Şekil 3.19. | T <sub>3</sub> bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H <sup>+</sup> , içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.....                                                  | 57 |
| Şekil 3.20. | Tiyazol bileşiğinin protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri.....                                                                                                                     | 59 |
| Şekil 3.21. | Tiyazol bileşiğinin protonlanma dengesi ve rezonans sınır formülleri.....                                                                                                                     | 60 |
| Şekil 3.22. | T <sub>1</sub> bileşiğinin protonlanmamış halinin bazı tautomer formülleri.....                                                                                                               | 60 |
| Şekil 3.23. | T <sub>1</sub> bileşiğinin tiyazolidinon halkasındaki NH protonunun ayrılması.....                                                                                                            | 60 |
| Şekil 3.24. | Amit molekülündeki rezonansın genel gösterimi.....                                                                                                                                            | 60 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                           | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Tablo 1.1. Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin adları ve formülleri.....                                      | 3                      |
| Tablo 2.1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri..... | 33                     |
| Tablo 2.2. Titrasyonlarda kullanılan maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri.....       | 33                     |
| Tablo 3.1. Çalışmada sentezlenen amit bileşikleri.....                                                    | 43                     |
| Tablo 3.2. Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin %60 Dioksan-%40 Su ortamındaki protonasyon sabitleri.....      | 55                     |

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|                                                 |                                                         |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| $\emptyset$                                     | : Eşdeğerlik noktasından önce Gran fonksiyonu           |
| $\emptyset'$                                    | : Eşdeğerlik noktasından sonra Gran fonksiyonu          |
| <b>Sfit</b>                                     | : BEST bilgisayar programında kullanılan standart sapma |
| $E_{\text{hücre}}$                              | : Hücre potansiyeli, mV                                 |
| $E_{\text{hücre}}^0$                            | : Hücre kalibrasyon sabiti                              |
| $E_j$                                           | : Sıvı temas potansiyeli                                |
| <b>F</b>                                        | : Faraday                                               |
| $H_t$                                           | : Toplam hidrojen iyonu konsantrasyonu                  |
| <b>k</b>                                        | : Nernst faktörü                                        |
| $K_{\text{su}}$                                 | : Suyun stokiometrik iyonlar çarpımı                    |
| <b>Log <math>K_{\text{NH(azometin)}}</math></b> | : Tiyazolidin-4-on'ların birinci protonasyon sabitleri  |
| <b>Log <math>K_{\text{NH(tiyazol)}}</math></b>  | : Tiyazolidin-4-on'ların ikinci protonasyon sabitleri   |
| <b>Log <math>b^H</math></b>                     | : Tiyazolidin-4-on'ların toplam protonasyon sabitleri   |
| $L_t$                                           | : Tiyazolidin-4-on'ların analitik konsantrasyonu        |
| <b>pH</b>                                       | : Hidrojen iyonu konsantrasyonunun eksi logaritması     |
| <b>DCC</b>                                      | : N,N-Disikloheksilkarbodiimit                          |
| <b>DMF</b>                                      | : N,N-Dimetilformamit                                   |
| <b>DMSO</b>                                     | : Dimetilsülfoksit                                      |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>                         | : Kloroform-d <sub>6</sub>                              |
| <b>TMS</b>                                      | : Tetrametilsilan                                       |
| <b>THF</b>                                      | : Tetrahidrofuran                                       |

## 1. GİRİŞ

Bir canlının, doğada bulunan gerekli bileşenlerinin bir araya gelerek doğumuna, doğumdan ölümüne ve hatta öldükten sonra bedeninin bozunup tekrar doğaya dönmesine kadar geçen tüm süreç organik reaksiyonlar dizisidir. Yani hayat organik kimyadır [1].

İnsanoğlu, insanlık tarihinin başlangıcından beri hayatı kolaylaştırmak ve geliştirmek için sürekli yeni şeyler denemiştir. Bu süreç, ateşin bulunmasından insanı klonlamaya kadar değişik imkânları insanoğlunun hizmetine sunmuştur. Günümüzde de birçok araştırmacı yeni bileşikler sentezleyip, bu bileşiklerin varsa biyolojik aktivitelerini tayin etmek için uğraş vermektedir. Özellikle organik kimyanın en önemli bölümlerinden biri olan heterohalkalı bileşiklerle ilgili oldukça yaygın araştırmalar bulunmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, heteroatom olarak kükürt, azot ve oksijen içermekte olan tiyazolidinon türevlerinin pek çoğunun yüksek biyolojik aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir [1].

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

Protonasyon sabitlerinin tayin edilmesinin sebeplerinden bazılarını kısaca şu şekilde sıralamak mümkündür: Bir maddenin protonasyon sabitleri kullanılarak bunların hangi pH'ta hangi türün ne oranda bulunabileceği hesaplanabilir. Genellikle bir maddenin farklı iyonik türleri farklı UV spektrumuna sahip olduğundan uygun bir pH seçilerek bu maddenin spektrofotometrik olarak kantitatif tayini yapılabilir. Bunun için de protonasyon sabitinin bilinmesi gerekir. Protonasyon sabitleri yeni sentezlenen bir maddenin yapısının tayin edilmesinde yardımcı bilgiler verebilir. Teorik olarak hesaplanan değer, deneyle bulunan değere uyuyorsa önerilen yapının olma ihtimali vardır. Protonasyon sabitlerinin bilinmesi organik kimya, fizikokimya ve özellikle analitik kimya yönünden oldukça önem taşımaktadır. Çünkü bu sabitler bilindiği takdirde söz konusu maddenin en az iyonlaştığı pH aralığı bulunarak maksimum verimle izole edilebileceği şartlar tayin edilir. Ayrıca çeşitli maddelerden değişik pH'larda tampon çözeltiler hazırlamak için de protonasyon sabitlerinin bilinmesi esastır [2].

Literatürde verilen protonasyon sabitlerinin büyük bir çoğunluğu su ortamındaki değerlerdir. Ancak son yıllarda, biyolojik ortamların susuz ortamlara daha çok benzediği

düşüncesi, susuz ortamlarda veya su ile karışık çözücülerde bulunan değerlerin önemini daha da artırmaktadır. Böyle ortamlarda tayin edilen sabitlerin canlı sistemlerdeki olayların aydınlatılmasına daha çok yardımcı olabileceği düşünülmektedir [2]. Ayrıca bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin sudaki çözünürlükleri çok az olduğundan dolayı bu tür maddelerin protonasyon sabitlerinin ancak susuz ortamlarda ya da su ile karışık çözücülerde tayin edilebilmesi bizi bu ortamlarda çalışmaya sevk etmiştir.

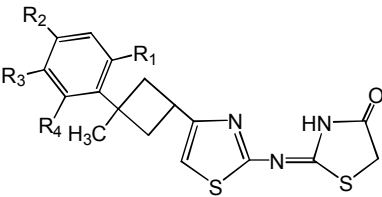
Protonasyon sabitlerinin tayininde potansiyometri, kondüktometri, polarografi ve spektrofotometri gibi çok çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Fakat bunlar arasında uygulama alanı en geniş ve doğruluğu genel olarak en yüksek olan metot potansiyometrik metot olduğundan çalışmamızda potansiyometrik titrasyon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

Ortamdaki türlerin konsantrasyonuna bağlı olarak indikatör ve referans elektrotlar arasında oluşan potansiyelin ölçümüne dayanan metotlara *potansiyometrik metot* ya da *potansiyometri* adı verilir. Oluşan bu potansiyel farkının ölçülmesiyle hidrojen iyonu aktivitesi ya da konsantrasyonu hesaplanabilir [2].

Protonasyon sabitlerinin tayin edilmesinde grafiksel metotlar geniş olarak çalışılmıştır. Günümüzde ise deneysel verilerin değerlendirilmesinde grafiksel metotlar yerine gelişmiş bilgisayar metotları kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneysel verilerin değerlendirilmesinde Martell ve Motekaitis tarafından geliştirilen BEST bilgisayar programı kullanılmıştır. BEST bilgisayar programı, hesaplama esnasında çözeltide meydana geldiği kabul edilen denge reaksiyonlarının hepsini dikkate almakta, daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır [3].

İki aşamalı olacak şekilde planlanan bu çalışmanın amacı, birinci aşamasında isimleri ve formülleri Tablo 1.1'de verilen bileşiklerin sentezi, IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve DSC gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak karakterizasyonu ve son aşamasında ise sentezlenen bu bileşiklerin protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında,  $25 \pm 0.1$  °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmesidir.

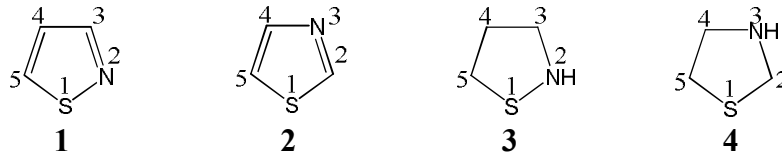
**Tablo 1.1.** Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin adları ve formülleri

|  |                 |                 |                 |                 |                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Kod                                                                                | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | Molekül adı                                                                      |
| T <sub>1</sub>                                                                     | H               | H               | H               | H               | 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütıl)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on              |
| T <sub>2</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | H               | 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütıl)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on |
| T <sub>3</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütıl)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on            |

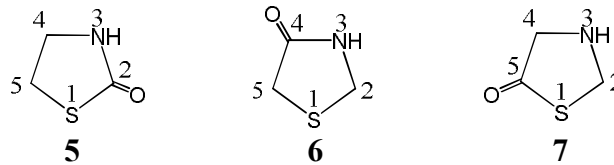
## 1.1. GENEL BİLGİLER

### 1.1.1. Genel Yapı ve Adlandırma

Tiyazol, yapısında bir kükürt ve bir azot atomu ve maksimum doymamışlığa sahip 5 üyeli halkalı yapıda bir bileşiktir. Tiyazol halkasındaki kükürt atomu 1-pozisyonunda ve azot atomu 2-pozisyonunda bulunuyor ise bu bileşik 1,2-tiyazol (**1**) veya izotiyazol olarak isimlendirilir. Eğer tiyazol halkasındaki azot atomu 3-pozisyonunda bulunuyor ise bu bileşik de 1,3-tiyazol (**2**) veya tiyazol olarak isimlendirilir. Halkalı bileşik tamamen doymuş halde ise tiyazol ismine “idin” eki ilave edilerek tiyazolidin adı verilir. Tiyazolidin halkasındaki kükürt atomu 1-pozisyonunda ve azot atomu 2-pozisyonunda bulunuyor ise bu bileşik 1,2-tiyazolidin (**3**) veya izotiyazolidin olarak adlandırılır. Eğer tiyazolidin halkasındaki azot atomu 3-pozisyonunda bulunuyor ise bu bileşik de 1,3-tiyazolidin (**4**) veya tiyazolidin olarak isimlendirilir [4].

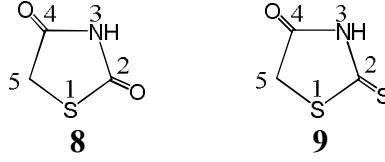


Tiyazolidinon, tiyazolidin’in 2-, 4- veya 5- pozisyonunda karbonil grubu bulunduran türevidir. Karbonil grubu, tiyazolidinon halkasının 2- pozisyonunda bulunuyor ise 2-tiyazolidinon (**5**), 4- pozisyonunda bulunuyor ise 4-tiyazolidinon (**6**) ve 5-pozisyonunda bulunuyor ise 5-tiyazolidinon (**7**) olarak isimlendirilir [4].



Ayrıca üzerinde 2 tane karbonil bulunduran bileşikler de mevcuttur. 2- ve 4-pozisyonlarında 2 tane karbonil varsa 2,4-tiyazolidindion veya tiyazolidin-2,4-dion (**8**) şeklinde isimlendirilir. Eğer 2-pozisyonunda tiyokarbonil ve 4-pozisyonunda karbonil

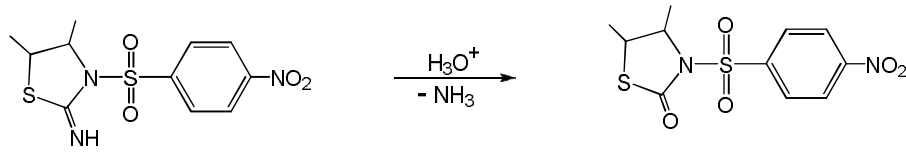
grubu varsa 2-tiyono-4-tiyazolidinon veya tiyazolidin-2-tiyon-4-on (**9**) şeklinde isimlendirilir [4].



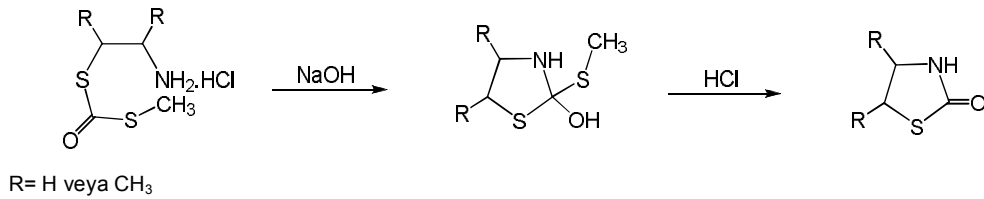
### 1.1.2. Tiyazolidinonlar'ın Sentez Yöntemleri

#### 1.1.2.1. 2-Tiyazolidinonlar'ın Sentez Yöntemleri

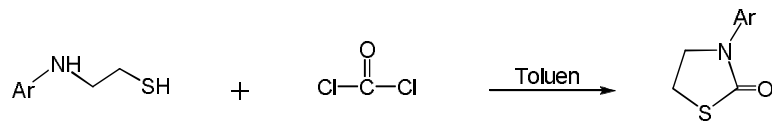
2-İminotiyazolidinler'in, asit ile hidrolizi sonucunda 2-tiyazolidinonlar elde edilmektedir [5].



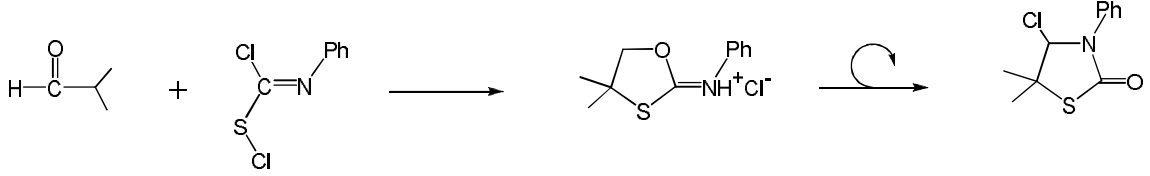
2-Aminoetil benzil ditiyokarbamat hidroklorürün, 1N NaOH çözeltisi ile muamele edilmesi ve ardından HCl ile nötralleştirilmesi sonucunda 2-tiyazolidinon elde edilmektedir [5].



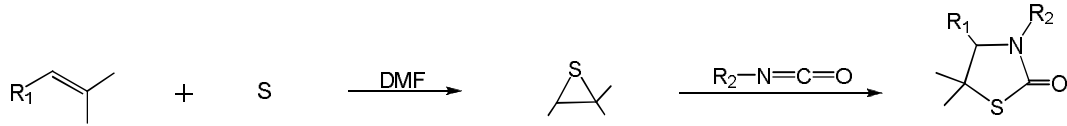
N-( $\beta$ -merkптоetil)arilaminin, fosgenle toluende verdiği reaksiyon sonucunda 3-aril-2-tiyazolidinon elde edilmektedir [5].



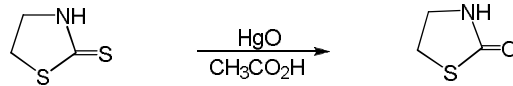
İzobutiraldehid ve N-fenil-S-kloroizotiyakarbamoil klorür, 25-30 °C'de reaksiyona girerek bir ara ürün oluşturmaktadır. Bu ara ürünün çevrilmesiyle, 4-kloro-5,5-dimetil-3-fenil-2-tiyazolidinon elde edilmektedir [5].



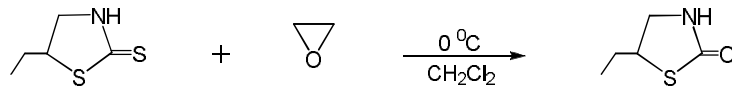
İki basamaklı olan bu reaksiyonun ilk basamağında; karbonil grubu içeren bir çözücü ortamında (tercihen DMF) elementel kükürt,  $\alpha$ -aminoalken ile reaksiyon vermektedir. Oluşan ara ürünün uygun bir izosiyanat ile muamelesinden de 2-tiyazolidinon elde edilmektedir [5].



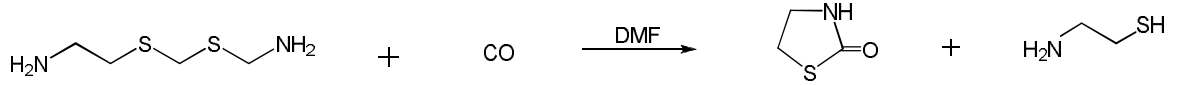
Tiyazolidin-2-tiyonun, glasiyel asetik asitli ortamda sarı HgO ile kaynatılması sonucunda 2-tiyazolidinon elde edilmektedir [6].



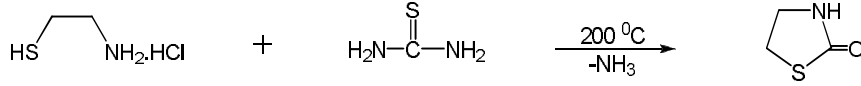
Tiyazolidin-2-tiyon bileşiğindeki tiyonil grubundaki kükürt atomunun, 0 °C'de trifloroasetik asit varlığında ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'li ortamda epoksidin oksijen atomuyla yer değiştirmesi sonucunda tiyazolidin-2-on bileşiği elde edilmektedir [5].



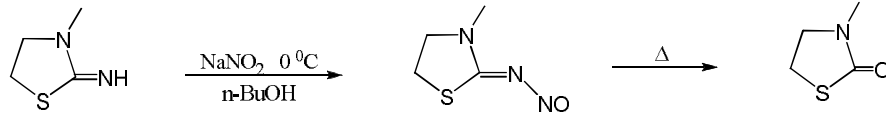
2,2'-Bifonksiyonel disülfür, DMF'li ortamda ve metalik Se veya Et<sub>3</sub>N'in katalitik etkisi altında karbonmonoksit ile reaksiyona sokulduğunda 2-tiyazolidinon elde edilmektedir [5].



2-Merkaptoetilamin hidroklorür ile tiyoüre karışımının 200 °C'deki yağ banyosunda, NH<sub>3</sub> gazı çıkışı bitinceye kadar ısıtılmasıyla 2-tiyazolidinon elde edilmektedir [7].



2-İmino-3-metiltiyazolidinin, 0 °C'de asidik ortamda NaNO<sub>2</sub> ile verdiği reaksiyondan oluşan ara ürünün ısıtılmasıyla 3-metil-2-tiyazolidinon elde edilmektedir [5].



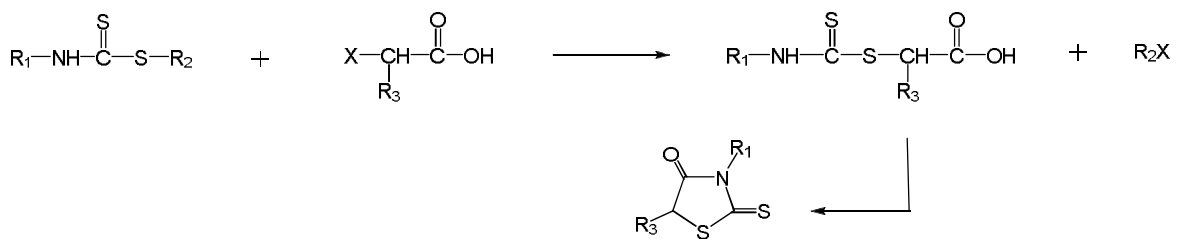
#### 1.1.2.2. 4-Tiyazolidinonlar'ın Sentez Yöntemleri

##### 1.1.2.2.1. α-Halo- veya β-Hidroksialkanoik Asitler ve α,β-Doymamış Asitlerden Hareketle Sentezleri

Bu yöntemde α-karbonunda hidrojen atomu, hidroksi grubu veya çifte bağ bulunan karboksilik asitler veya türevlerinin, kükürt ve azot içeren gruplar arasındaki reaksiyonundan yararlanılır.

##### 1.1.2.2.1.1. Ditiyokarbamatlardan

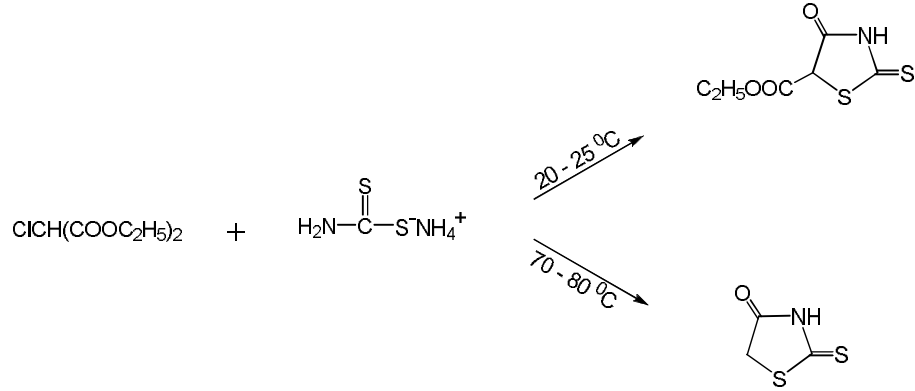
Primer aminin karbon disülfür ile reaksiyonu ile oluşan ditiyokarbamatlar, α-haloalkanoik asitlerle sodyum bikarbonat varlığında, rodaninleri verirler [8].



R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> R<sub>3</sub> = H, Fenil

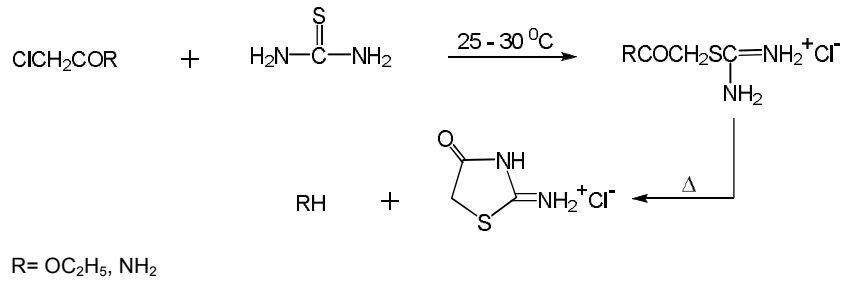
R<sub>2</sub> = Alkil X = Halojen

Bu reaksiyonda ester olarak dietil  $\alpha$ -kloromalonat kullanıldığında oluşacak ürün sıcaklığa bağlı olarak değişir. Oda sıcaklığı veya altında, 5-karbetoksitrodanin elde edilirken reaksiyon karışımının ısıtılması sonucu hidroliz ve takiben dekarboksilasyonla rodanin elde edilir [9, 10].

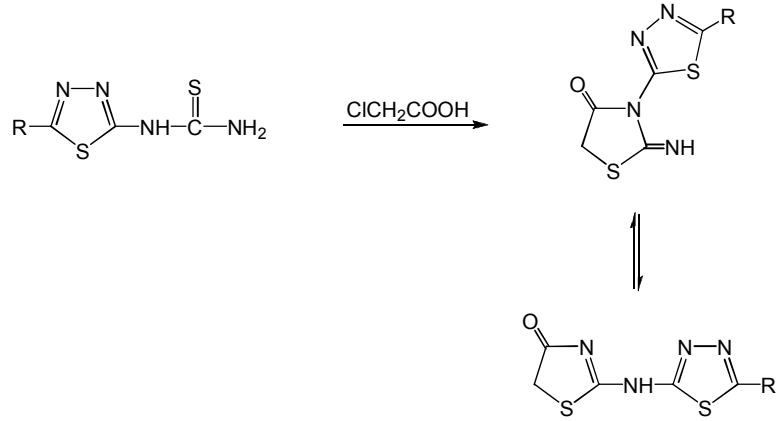


#### 1.1.2.2.1.2. Tiyöürelere

$\alpha$ -Kloroasetik asit esterleri veya amitlerinin tiyöüre veya N-sübstitüe tiyöüre türevleriyle reaksiyonu 2-imino-4-tiyazolidinonları verir [11]. Reaksiyon, aseton, etanol veya DMF içinde izotiyöüronyum tuzu üzerinden yürür ve sonuçta halka kapanması gerçekleşir [12].



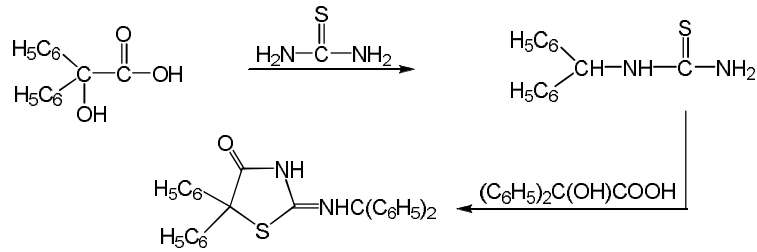
Kidwai ve Mishra [13], N-(1,3,4-tiyadiazol-2-il) tiyöüre türevlerini kloroasetik asit ile nötr, asit veya alkali ortamda reaksiyona sokarak 2-(oksotiyazolinilamino) tiyadiazol ve iminooksotiyazolidiniltiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir. Alkali ve nötr koşullar altında oksotiyazolinilaminotiyadiazol, asit ortamda ise iminooksotiyazolidiniltiyadiazol yapısındaki bileşikler ana üründür.



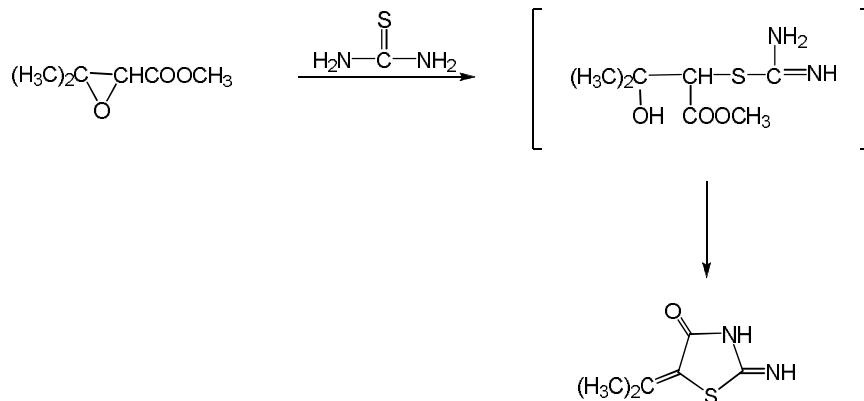
R= Metil, heptil, nonil, fenil, 3-piridil, 4-piridil, 2-furil, 2-tiyenil

$\alpha$ -Alkil (veya  $\alpha,\alpha$ -dialkil)- $\alpha$ -bromoalkanoik asit bromürlerinin tiyoüre ile reaksiyonları 5-alkil (veya 5,5-dialkil)-2-imino-4-tiyazolidinonları oluşturur [14,15].

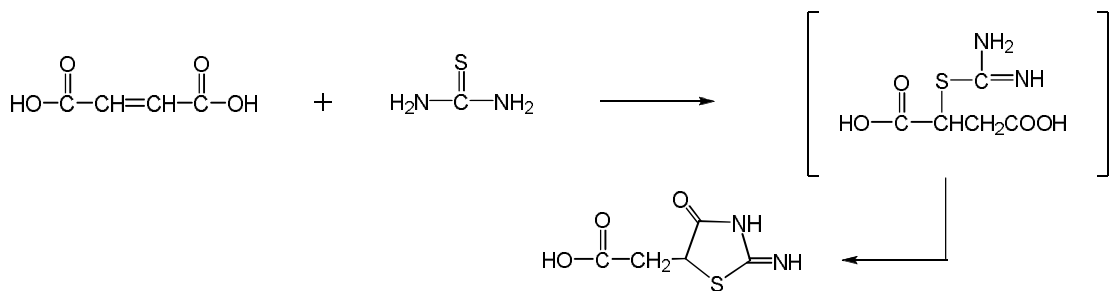
Benzilik asidin tiyoüre ile reaksiyonu sonucu 2-benzhidrilimino-5,5-difenil-4-tiyazolidinon oluşur [16].



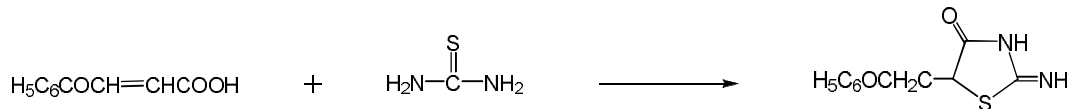
Glisidik asit esterleri oda sıcaklığında tiyoüre ile reaksiyona girerek metanol veya su çıkışı ile siklizasyona uğrar [17].



Tiyoüre, maleik, fumarik, sitrakonik asidin veya maleik anhidritin doymamış karbon-karbon bağına Michael tipi bir reaksiyonla katılarak 5-süstitüe pseudotiyohidantoin elde edilir [18,19].

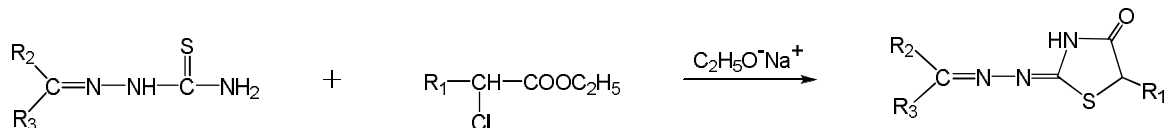


Bu reaksiyonda doymamış asit esterleri [20] ve imitleri [18,19,21] de kullanılmıştır. 3-benzoilakrilik asit, tiyüre ile reaksiyona sokularak 2-imino-5-fenaçil-4-tiyazolidinon kazanılır [22].



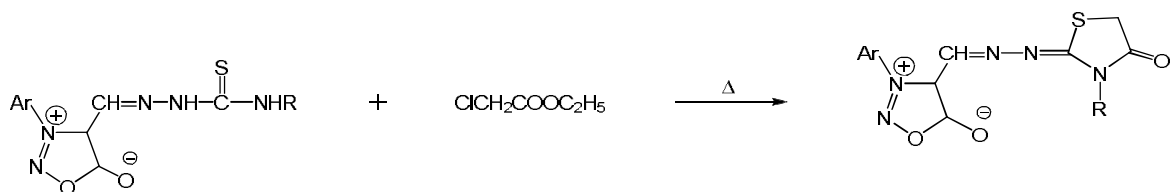
#### 1.1.2.2.1.3. Tiyosemikarbazonlardan

Tiyosemikarbazonlar, sırasıyla sodyum etoksit ve  $\alpha$ -kloroasetik asit esterleri [23,24] ile reaksiyona girerek 2-hidrazino-4-tiyazolidinon türevlerini oluştururlar.

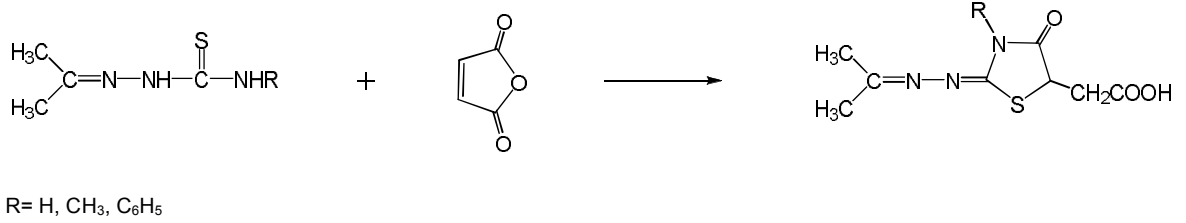


R<sub>1</sub>= Alkil  
R<sub>2</sub>= H, Aril, Alkil  
R<sub>3</sub>= Aril, Alkil

3-Aril-1,2,3-oksadiazolidin-5-on-4-formil tiyosemikarbazon türevlerinin, sodyum asetat/asetik asit tampon sistemi içeren etanol çözeltisi içinde, etil kloroasetat ile reaksiyona sokulmasıyla 2-[(3-aril-1,2,3-oksadiazolidin-5-on-4-iletillen)hidrazono]tiyazolidin-4-on türevleri elde edilmiştir [25].

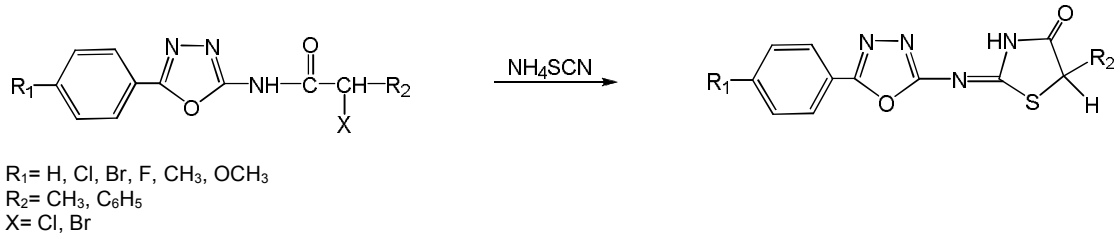


Tiyosemikarbazonlar da maleik anhidrit ile reaksiyona girerek, 5-karboksimetil-4-okso-2-tiyazolin-2-ilhidrazon türevlerini oluştururlar [26,27].



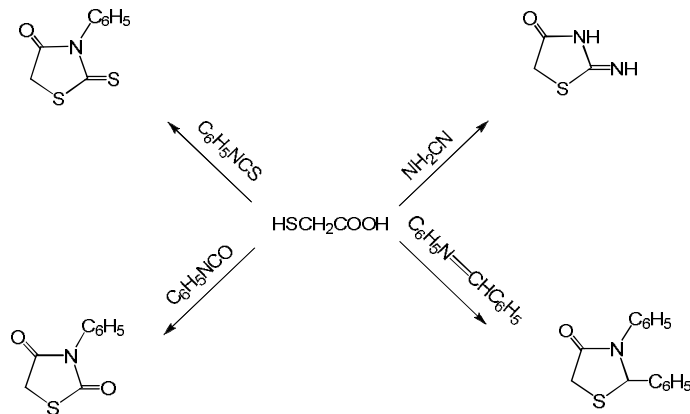
#### 1.1.2.2.1.4. Amonyum Tiyosiyanatlardan

Kocabalkanlı ve arkadaşları [28], 5-aril-2-[( $\alpha$ -kloro- $\alpha$ -fenilasetil/ $\alpha$ -bromopropiyonil) amino]1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikleri etanol içinde amonyum tiyosiyanat ile ısıtarak 5-fenil(metil)-2-[(5-aril-1,3,4-oksadiazol-2-il)imino]-4-tiyazolidinon türevlerini kazanmışlardır.



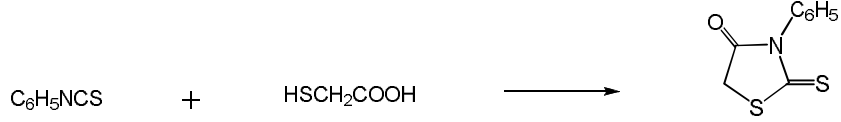
#### 1.1.2.2.2. $\alpha$ -Merkaptoalkanoik Asitlerden

4-Tiyazolidinonlar'ın sentezinde kullanılan diğer bir yöntem,  $\alpha$ -merkaptoalkanoik asitlerin izosiyanat, izotiyosiyanat ve siyanamit yapısındaki bileşikler ile reaksiyonudur [4].

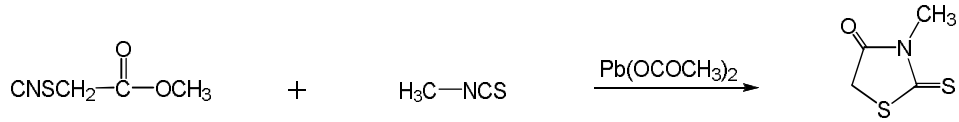


#### 1.1.2.2.1. İzotiyosiyanatlardan

Bir izotiyosiyanat'ın merkaptasetik asit ile reaksiyonu rodanin türevini oluşturur [29].

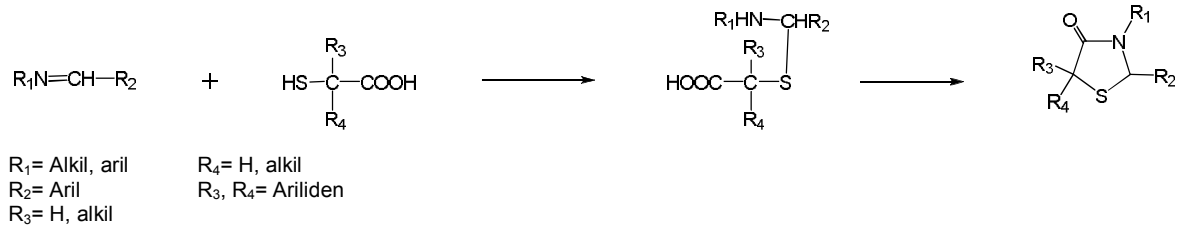


Bu yöntemin diğer bir şeklide; izotiyosiyanat katalitik miktarda kurşun asetat varlığında metil tiyosiyoasetatın asetik asitli çözeltisi ile reaksiyona girerek 3-metilrodanini oluşturur [30-32].



#### 1.1.2.2.2. Schiff Bazlarından

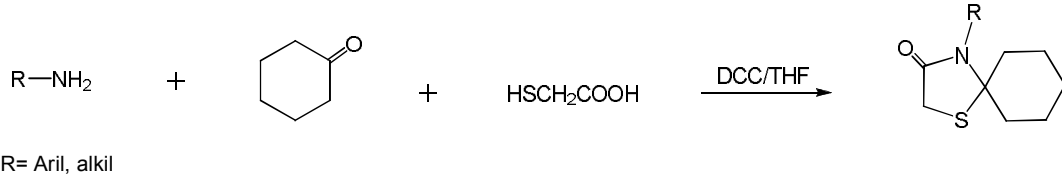
4-Tiyazolidinonlar'ın elde edilmesinde en çok kullanılan yöntem  $\alpha$ -merkaptalkanoik asitlerden hareketle 2-aril-4-tiyazolidinonların hazırlanmasıdır. Reaksiyonda kullanılan diğer bileşen bir Schiff bazıdır ve genellikle aromatik/heterosiklik aldehit veya ketondan oluşur. Reaksiyon kuru eter [33], kuru benzen [34-37] ve toluen [38-45] içinde yürütüldüğünde verim %60-70'in üzerinde iken alkol içinde %10'un altına düşer [33]. Aromatik veya heterosiklik aldehit veya ketonlar; amonyum karbonat varlığında  $\alpha$ -merkaptalkanoik asitler ile azot üzerinde süstitüent taşımayan 4-tiyazolidinonları verirler [46]. Reaksiyon ara ürün olan aldimin veya ketimin üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir.



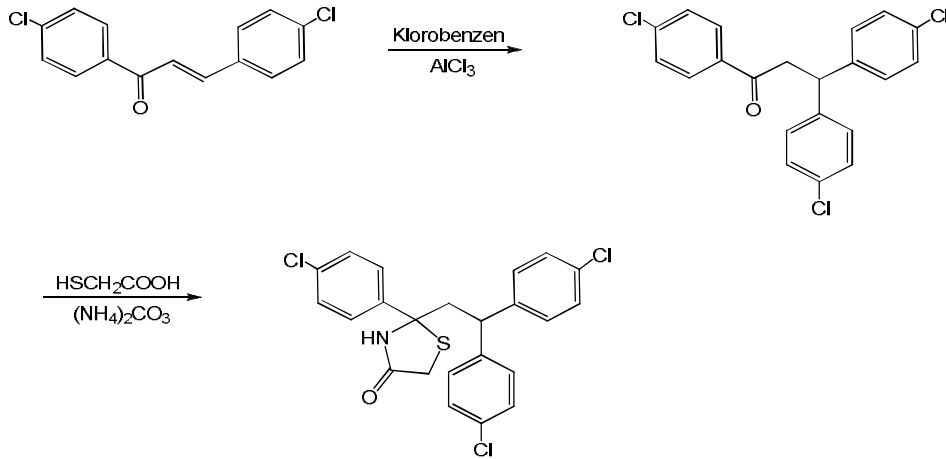
Bazı durumlarda siklize olmamış ürün de izole edilmiştir [33,34]. Bazı bileşiklerin siklizasyonu ise açık zincirli bileşiğin fosfor pentaoksitle dioksan içinde ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir [33]. Azometin bağındaki karbon atomuna elektrofilik ve nükleofilik

sübstitüentlerin etkisi veya azot atomunun negatif karakteri, bundan dolayı karbon atomunun merkaptasetik asit anyonu tarafından nükleofilik atığa olan yatkınlığı, 4-tiyazolidinonların verimliliğindeki değişkenlerdir [47,48].

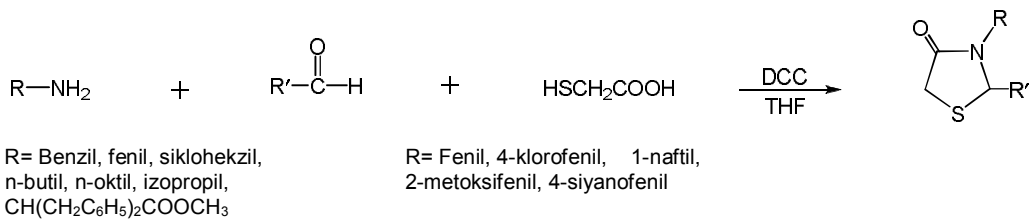
Srivastava ve arkadaşları [49], aldehit yerine sikloheksanon kullanarak 4-aril(alkil)-1-tiya-4-azaspiro[4.5]dekan-3-on türevlerini elde etmişlerdir.



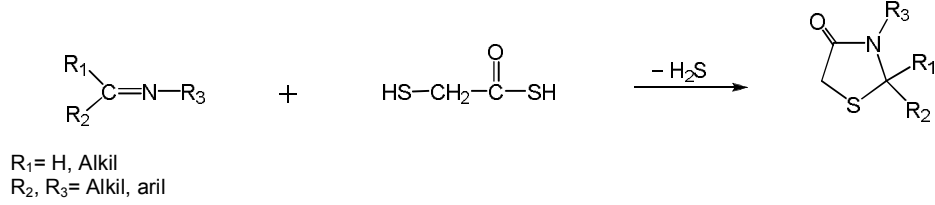
Singh ve arkadaşları [50], 2-[2,2-bis(4-klorofenil)etil]-2-(4-klorofenil)tiyazolidin-4-on'un sentezini 4,4'-dikloroşalkon türevinden hareketle 1,3,3-tris(4-klorofenil)propan-1-on bileşiği üzerinden, amonyum karbonat varlığında, tiyoglikolik asit kullanarak gerçekleştirmişlerdir.



4-Tiyazolidinonlar'ın sentezinde kullanılan diğer bir yöntem, tetrahidrofuran (THF) içinde uygun bir amin veya amino asit esteri, aldehit ve merkaptasetik asit karışımına 0 °C'de, N,N-Disikloheksilkarbodiimide (DCC) ilavesi ile gerçekleştirilen yöntemdir. Burada kullanılan DCC'nin rolü, amin azotunun karbonil grubuna atığını ve dehidratasyonu sağlayarak siklizasyonu kolaylaştırmaktır [49].

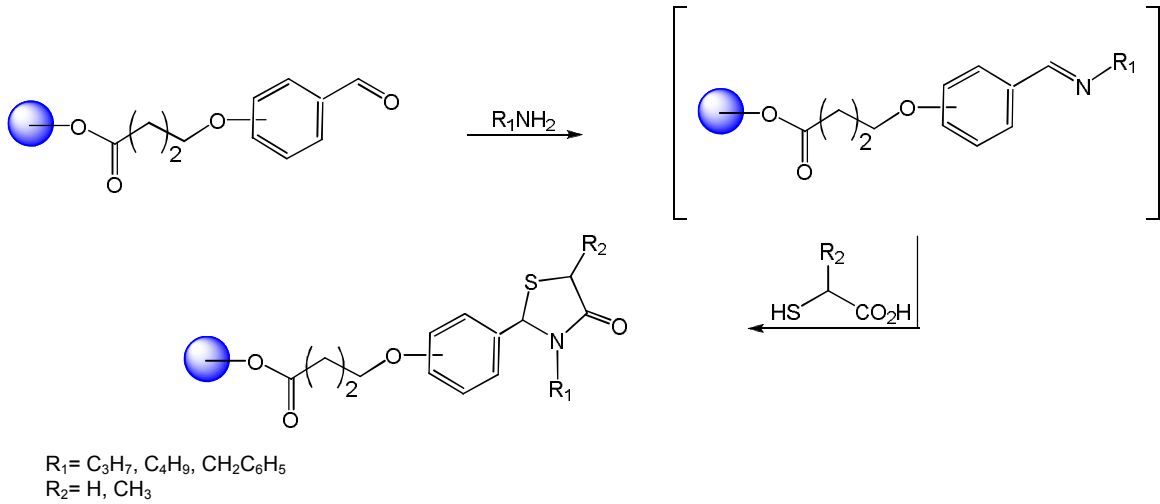


$\alpha$ -Merkaptotiyokarboksilik asit, Schiff bazları ile eter içinde 4-tiyazolidinonları verir [51].

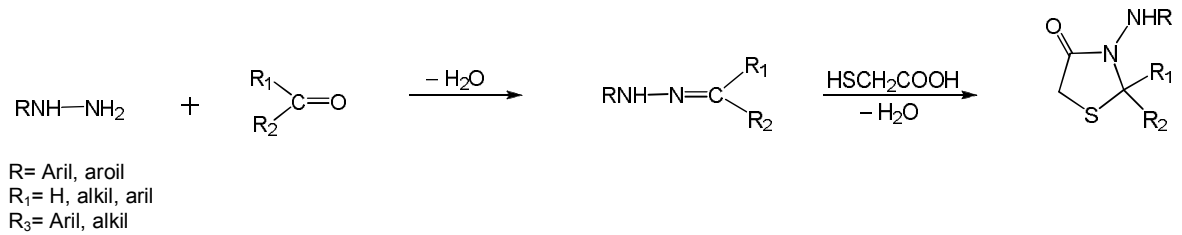


Rao ve arkadaşları [52], merkaptoasetik asit, hetero(aromatik) aldehit ve aromatik aminler ile toluen içinde hem geleneksel hem de mikrodalga yöntemi ile 4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir.

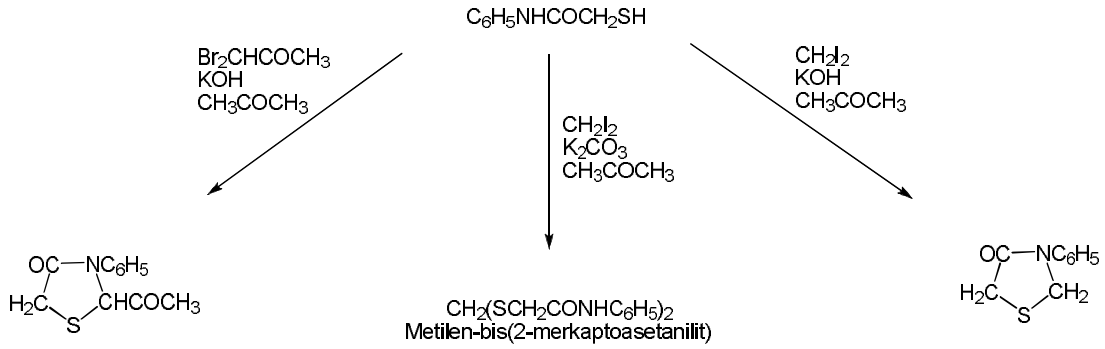
Fraga-Dubreul ve Bazureau [53], ariliden imin türevleri ve  $\alpha$ -merkaptoasetik asitlerin mikrodalgadaki reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon bileşiklerini sentezlemişlerdir.



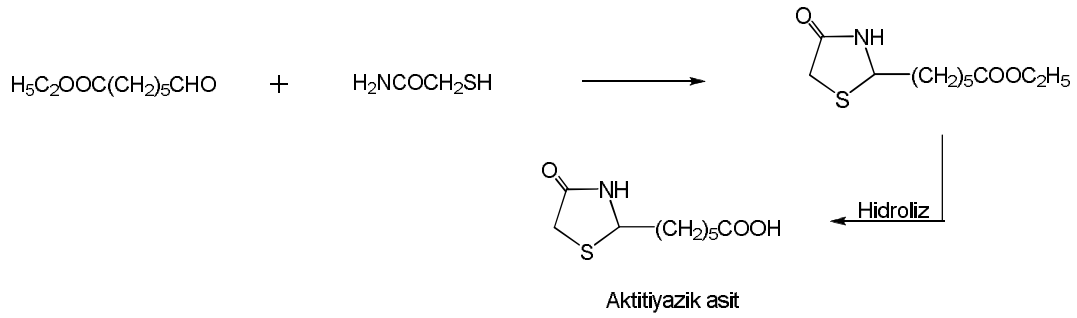
Hidrazon türevlerinin merkaptoasetik asit ile DMF [54-56], benzen [34], THF [57] ve dioksan içindeki reaksiyonu sonucu 4-tiyazolidinon bileşikleri elde edilmiştir. Reaksiyonun çinko klorür varlığında gerçekleşmesi halinde verimin yükseldiği bildirilmiştir [58,54,55].



4-Tiyazolidinonlar'ın elde edilmesinde diiyodometan da kullanılır [59]. S- ve N-alkilasyon için ideal koşullar kuru aseton içinde potasyum hidroksit kullanılarak sağlanmıştır [60]. Burada bazın konsantrasyonu önemlidir. Baz, yüksek konsantrasyonda kullanıldığında ana ürün metilenbis(2-merkaptasetanilit)'tir. Benzer koşullar altında 1,1-dibromaseton kullanılarak 2-asetil-3-fenil-4-tiyazolidinon elde edilir.

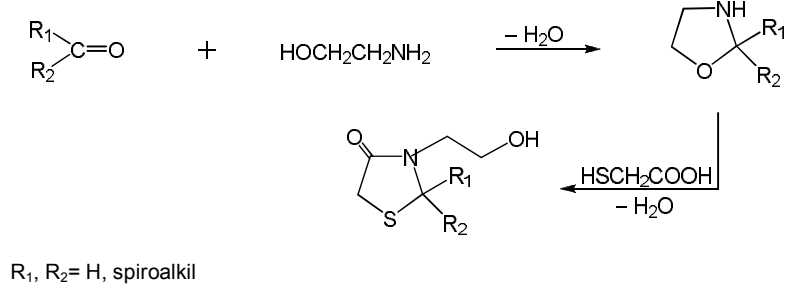


Bir  $\alpha$ -merkaptobutiramit ve dietil asetik asit türevleri yerine merkaptasetamit kullanıldığında; iki numaralı karbon atomunda alkil grupları taşıyan 4-tiyazolidinonlar elde edilir. Bu reaksiyonun en iyi örneği etil  $\omega$ -aldehidopimelat ve merkaptasetamitten aktitiyazik asitin sentezidir [61-64].



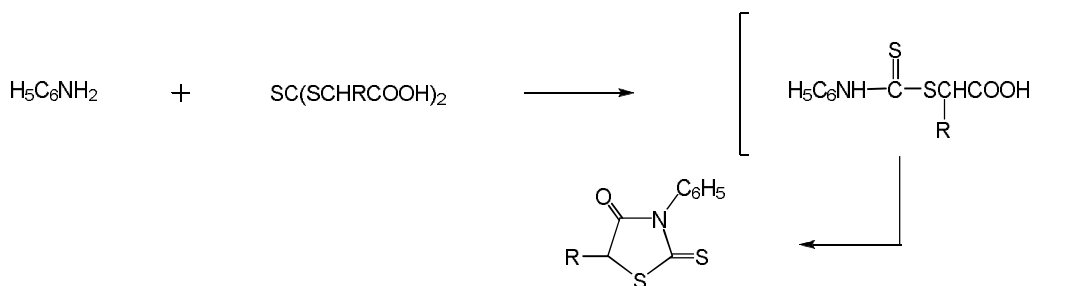
#### 1.1.2.2.3. Oksazolidinlerden

Kukharev ve arkadaşları [65], etanolaminin karbonil bileşikleriyle benzen içinde kondenzasyonu ile elde edilen oksazolidinlerin merkaptasetik asit ile reaksiyonuyla, N-(2-hidroksietil)-1,3-tiyazolidinonları elde etmişlerdir.



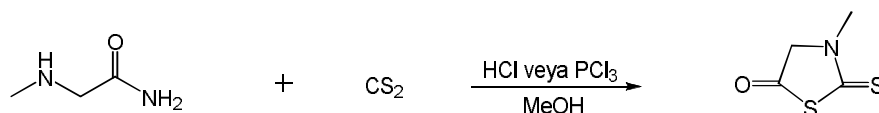
### 1.1.2.2.3. Di( $\alpha$ -karboksialkil) Tritiyokarbonatlardan

Bazı 3-süstitüe-2-tiyokso-4-Tiyazolidinonlar'ın hazırlanmasında kullanılan diğer bir yöntem; merkaptasetik asit anyonunun eliminasyonunu takiben S-karboksimetil ditiyokarbamatın siklizasyonudur [66].



### 1.1.2.3. 5-Tiyazolidinon Sentezi

N-metilglisin amid, CS<sub>2</sub> ile reaksiyona sokularak 2-tiyono-3-metil-5-tiyazolidinon bileşiği elde edilmektedir. 3-metil-2-tiyono-5-tiyazolidinon bileşiğinin 2,3- ve 1,5-bağları oluşmaktadır [5].



### 1.1.3. 4-Tiyazolidinonlar'ın Kimyasal Özellikleri

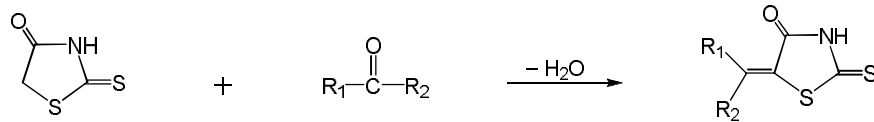
#### 1.1.3.1. C<sub>5</sub>-Metilen Karbonunun Nükleofilik Aktivitesi Nedeniyle Meydana Gelen Reaksiyonlar

4-Tiyazolidinonlar'ın 5-pozisyonundaki metilen grubu karbonil grubuna ve kükürt atomuna komşudur. Elektron çekici olan karbonil grubu C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> bağındaki elektronları ve kükürt atomu da S-C<sub>5</sub> bağındaki elektronları çektiği için protonlar kolaylıkla bırakılabilmektedir. Bu nedenle, C<sub>5</sub>-metilen grubu nükleofilik aktiviteye sahiptir. C<sub>5</sub>-Metilen grubunun nükleofilik aktivitesi sadece komşu gruplara değil aynı zamanda C<sub>2</sub>-karbonu üzerindeki elektron çekici gruplara da bağlıdır. C<sub>2</sub>-Karbonu üzerindeki tiyon ve imino grupları önemli derecede etkilidir.

C<sub>5</sub>-Metilen grubu nükleofilik olduğu için elektrofilik merkezlere atak yapmakta ve reaksiyon çoğunlukla bir baz varlığında gerçekleşmektedir.

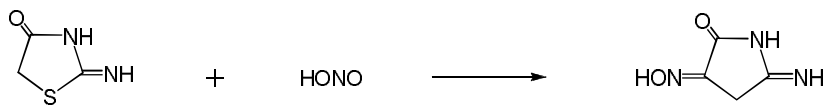
##### 1.1.3.1.1. Aldehit ve Ketonlar ile Aldol Kondenzasyonu

Rodanin ve türevleri, aldehit ve ketonlar'ın karbonil grubu ile reaksiyona girmekte ve su çıkışı ile  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiği oluşmaktadır [4].

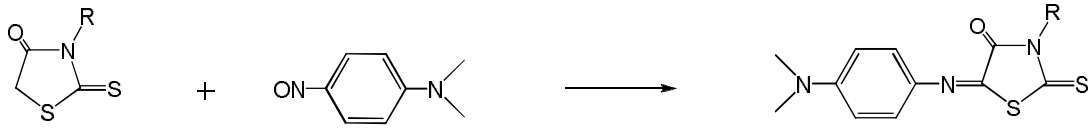


##### 1.1.3.1.2. HONO ve Nitrozo Bileşikleri ile Reaksiyonu

2-İmino-4-tiyazolidinonlar, nitroz asidi ile reaksiyona sokulduğunda iyi bir verimle 2-imino-5-oksimino-4-tiyazolidinon bileşiği elde edilmektedir [4].

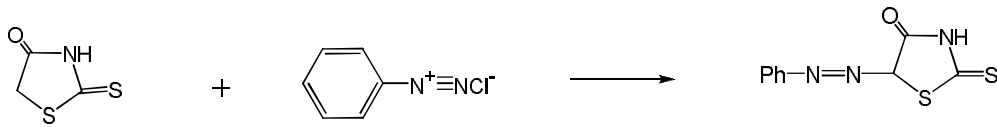


Rodanin, p-nitrozodimetilanilin ile reaksiyona sokularak 5-(p-dimetilaminofenilimino)-2-tiyon-4-tiyazolidinon elde edilmektedir [4].



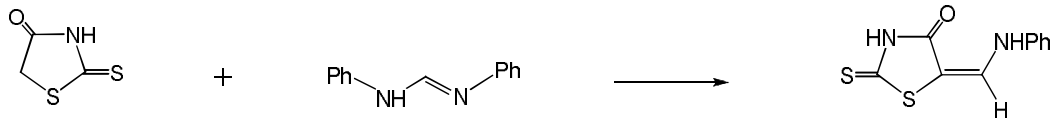
#### 1.1.3.1.3. Diazonyum Tuzları ile Reaksiyonu

2-İmino-4-tiyazolidinonlar, 2,4-tiyazolidindionlar ve rodanin, diazonyum tuzları ile kenetlenme reaksiyonlarını vermektedirler [4].



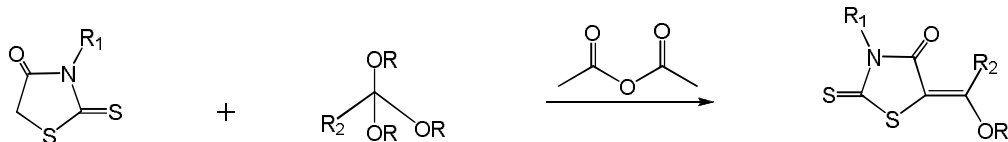
#### 1.1.3.1.4. Difenilformamidin ile Reaksiyonları

Rodanin ve 2,4-tiyazolidindionların aktif metilen grubu, difenilformamidinin elektrofilik karbon atomuna atak yaparak 5-(anilinometilen)-2-tiyon-4-tiyazolidinon (veya -dion) bileşimini vermektedirler [4].



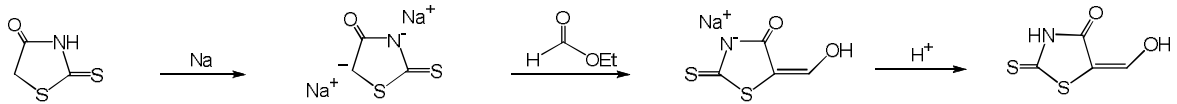
#### 1.1.3.1.5. Ortoesterler ile Reaksiyonu

Aktif metilen grubu içeren bileşikler, sıklıkla kondenzasyon reaktifi olarak kullanılan asetik anhidridli ortamda ortoesterler ile 5-(1-alkoksialkiliden) türevlerini oluştururlar [4].



#### 1.1.3.1.6. Metalik Sodyum ile Reaksiyonu

Bu reaksiyonlar metalik sodyum ile gerçekleştirildiği için susuz bir çözücü kullanılmalıdır. Susuz eter bu reaksiyon için uygun bir çözücüdür. Rodaninin sodyum ile etkileşiminden meydana gelen dianyon, etilformiyat üzerine atak yaparak onu indirgemekte ve ortamın asitlendirilmesi ile 5-(hidroksimetilen)-2-tiyon-4-tiyazolidinon bileşiği elde edilmektedir [4].

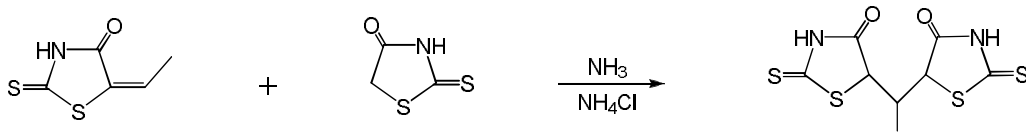


#### 1.1.3.2. 5-Pozisyonundaki Ekzosiklik Metilen grubunun Elektrofilik Aktivitesinden Kaynaklanan Reaksiyonlar

5-Alkiliden-4-tiyazolidinonlar'ın 1'-konumundaki karbon atomu, elektrofilik karakteri nedeniyle nükleofilik reaktiflerin birçoğu ile reaksiyon verebilmektedir.

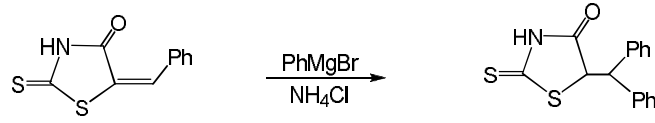
##### 1.1.3.2.1. Michael Katılması

Rodanin molekülünde bulunan aktif metilen grubu, 5-etiliden rodanindeki etiliden grubuna saldırarak 1,1-Bis(2-tiyon-4-tiyazolidinon-5-il)etan bileşiğini oluşturmaktadır [4].



##### 1.1.3.2.2. Grignard Reaktifi

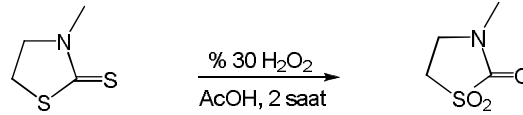
Grignard reaktifleri, benzilidenrodanin ve benziliden-2,4-tiyazolidindionların yapılarında bulunan konjüge çifte bağa saldırarak 5-aralkil türevlerini vermektedir. Rodanin ve 2,4-tiyazolidindion molekülündeki karbonil ve tiyon gruplarının, Grignard reaktiflerine karşı dayanıklı oldukları belirtilmektedir [4].



### 1.1.3.3. Tiyazolidinonlar'ın Diğer Reaksiyonları

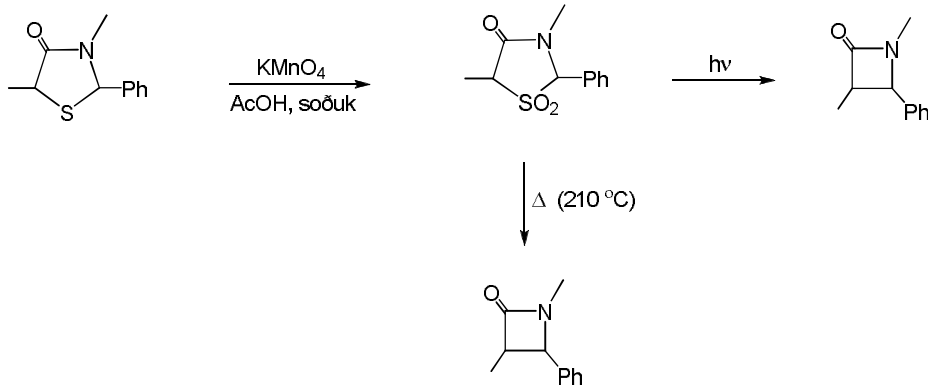
#### 1.1.3.3.1. Peroksit ile Yükseltgenme Reaksiyonu

Tiyazolidin-2-tiyonun asidik ortamda % 30'luk  $\text{H}_2\text{O}_2$  ile muamelesinden 1,1-dioksotiyazolidin-2-on elde edilmektedir [67].



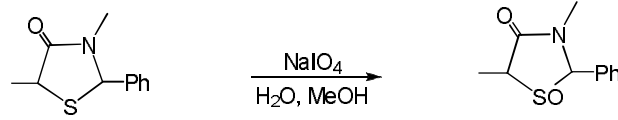
#### 1.1.3.3.2. $\text{KMnO}_4$ ile Yükseltgenme ve Laktam Oluşumu

Tiyazolidinonlar, yükseltgeyici reaktif olarak  $\text{KMnO}_4$ 'ın bulunduğu ortamlarda 1,1-dioksit-4-tiyazolidinona dönüşmektedirler. Işık ya da ısı etkisi altında, bu bileşikten laktamlar elde edilebilmektedir [68].



#### 1.1.3.3.3. $\text{NaIO}_4$ ile Yükseltgenme

4-Tiyazolidinon bileşikleri,  $\text{NaIO}_4$ 'lı ortamda 1-okso-4-tiyazolidinonlara dönüşmektedirler [68].



#### 1.1.4. 4-Tiyazolidinonlar'ın Fiziksel Özellikleri

3-Nonsüstitüe-4-tiyazolidinonlar genellikle katı olup dekompoze olarak erirler. Azot atomuna bir alkil grubunun bağlanması ile erime dereceleri düşer. Aril veya büyük alkil süstitüentleri içermeyen 4-tiyazolidinonlar suda az çözüdürken, bazı düşük molekül ağırlıklı 4-tiyazolidinonlar suda kristallendirilebilir [5,69].

#### 1.1.5. Tiyazolidinonlar'ın Kullanım Alanları

##### 1.1.5.1. Analitik Reaktif Olarak

Rodaninin 5-metilen ve 5-oksimino türevlerinin karakteristik özelliğı, ağır metaller ile çökelti oluşturmastır. Ag, Au, Cu, Hg ve Pd gibi metalleri test etmek için analitik reaktif olarak rodanin ve türevlerinden yararlanılmaktadır. Örneğın, Feigl's Reaktifi adıyla da tanınmakta olan 5-(p-dietilaminobenziliden)rodanin bu iyonları belirlemekte kullanılmaktadır. Bu reaktif ile, 0.05-0.10 ppm konsantrasyonundaki gümüş ve hatta çok küçük miktarlardaki altın dahi belirlenebilmektedir [4].

##### 1.1.5.2. Fotoğraf Filmi Koruyucusu Olarak

Birçok 3-substitute-5-ariliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinon bileşığının, ışığa duyarlı fotoğraf filmlerini morötesi ışığın zararlı etkilerinden koruduğı açıklanmıştır [4].

##### 1.1.5.3. Güneş Hücrelerinde Tabaka Malzemesi Olarak

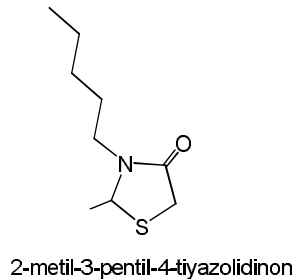
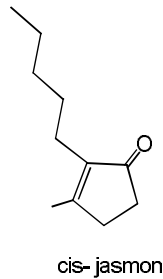
3-Karboksimetil-5-[ (3-etil-2(3*H*)-benzotiyazolidin)etiliden]-2-tiyokso-4-tiyazolidinon bileşığı üç tabakalı organik güneş hücrelerinde kuvvetli elektron-verici tabaka olarak kullanılmıştır [70].

Ayrıca 3-karboksimetil-5-[2-(alkil-2-benzotiyazoliniliden)etiliden]- 2-tiyokso-4-tiyazolidinon gibi yapısında karbonil grubu ve alkil zinciri bulunan merosiyanin boyalarının, TiO<sub>2</sub> güneş hücrelerinin hızlı ve verimli çalışmasını arttırdığı belirtilmiştir [71].

3-Etil-5-[(3-etil-2(3*H*)-benzotiyazolidin)etiliden]-2-tiyokso-4-tiyazolidinon'un Al/ boya / Au sandviç tipi hücrelerde kullanılmasıyla daha yüksek performans elde edilmiştir. Bu bileşik, boya tabakasında katı olarak kullanılmıştır [72].

#### 1.1.5.4. Kozmetik Endüstrisinde Esans Olarak

Mikrodalga destekli olarak sentezlenmiş olan 2-metil-5-pentil-4-tiyazolidinon bileşiğinin, gerek yapı ve gerekse kokusu itibarıyla jasminum grandiflorum (Oleaceae)'dan elde edilen *cis*-jasmona benzediği belirtilmektedir. Kokularının kalıcılığına ilişkin yapılan testler sonucunda, 1. ve 6. saatler sonunda *cis*-jasmone ile 2-metil-5-pentil-4-tiyazolidinon kokularının kalıcılığının aynı olduğu; 24. saat sonunda ise 2-metil-5-pentil-4-tiyazolidinonun kokusunun *cis*-jasmonunkinden 3 kat daha fazla kalıcı olduğu saptanmıştır [73].



#### 1.1.6. Protonasyon Dengeleri

Çözeltideki yüklü veya yüksüz bir baz'a bir veya daha fazla proton bağlanması sonucu oluşan dengelerin denge sabitlerine *protonasyon sabitleri* adı verilir. Protonasyon sabitleri türlerin aktivite oranları cinsinden yazılırsa termodinamik, türlerin konsantrasyonu oranları cinsinden yazılırsa stokiyometrik, türlerden bazıları aktivite bazıları da konsantrasyon cinsinden yazılırsa karışık sabitler denir. Bu sabitler, bir A baz'ına J tane proton katılmasıyla ilgili dengeler incelendiğinde aşağıdaki denge reaksiyonlarından sözü edilebilir.



.

.

.



Bu denge reaksiyonlarına ait protonasyon sabitleri aşağıdaki şekilde incelenirken,

$$K_1 = \{HA\}/\{H\} \cdot \{A\} \quad (1.4)$$

$$K_2 = \{H_2A\}/\{H\} \cdot \{HA\} \quad (1.5)$$

.

.

.

$$K_j = \{H_jA\}/\{H\} \cdot \{H_{j-1}A\} \quad (1.6)$$

stokiyometrik sabitler,

$$K_1 = [HA]/[H] \cdot [A] \quad (1.7)$$

$$K_2 = [H_2A]/[H] \cdot [HA] \quad (1.8)$$

.

.

.

$$K_j = [H_jA]/[H] \cdot [H_{j-1}A] \quad (1.9)$$

karışık sabitler ise,

$$K_1 = [HA]/\{H\} \cdot [A] \quad (1.10)$$

$$K_2 = [H_2A]/\{H\} \cdot [HA] \quad (1.11)$$

$$K_j = [H_jA]/\{H\} \cdot [H_{j-1}A] \quad (1.12)$$

şeklinde gösterilebilir.

Yukarıdaki eşitliklerde, [ ] konsantrasyonları, { } aktiviteleri göstermektedir. Eşitliklerde kolaylık olması açısından türlerin yükleri gösterilmemiştir.

Asit-baz dengelerini incelemek ve protonasyon sabitlerini tayin etmek için çözeltideki denge durumunu bozmadan, türlerin aktivitelerini, konsantrasyonlarını veya bütün bir çözeltinin herhangi bir özelliğini ölçen fiziksel metotlar kullanılır.

#### **1.1.6.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar**

Denge sabitlerinin belirlenmesinde temelde iki yaklaşım kullanılır. Kinetik yaklaşım, reaksiyon hız sabitlerinin belirlenmesine dayanırken denge yaklaşımı ise denge durumunu bozmaksızın mevcut bütün türlerin serbest konsantrasyonlarını doğru ve kesin bir şekilde belirlemeye dayanır. Denge yaklaşımına dayalı olarak geliştirilmiş metotlar iki grupta toplanabilir.

##### **1.1.6.1.1. Birinci Grup Metotlar**

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

##### **1.1.6.1.1.1. Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar**

Farklı iki fazda bulunan türlerin konsantrasyonlarının belirlenmesine dayanan metotlardır. Çözünürlük metotları ve dağılma metotları olarak ikiye ayrılır. Çözünürlük metotları, kompleks oluşturan maddelerin yanında çok az çözünen bir tuzun tayiniyle ilgilidir. Dağılma metotları ise iyonların birbiri ile karışmayan iki çözücü arasındaki dağılımı ile ilgilidir [74].

##### **1.1.6.1.1.2. Elektrometrik Metotlar**

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

#### 1.1.6.1.1.3. Diğer Metotlar

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

#### 1.1.6.1.2. İkinci Grup Metotlar

Bu gruptaki metotlar, iyonik türlerin oluşmasıyla sistemin fizikokimyasal özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin ölçülmesine dayanan metotlardır. Spektrofotometrik, kondüktometrik, kriyoskopik, ebüliyoskopik ve kalorimetrik metotlar bu grup metotlar arasında sayılabilir [74].

#### 1.1.6.2. Potansiyometrik Metot

Ortamdaki türlerin konsantrasyonuna bağlı olarak indikatör ve referans elektrotlar arasında oluşan potansiyelin ölçümüne dayanan metotlara potansiyometrik metot yada potansiyometri adı verilir. Potansiyometrik ölçümlerde elektrotlar arasındaki potansiyel farkının doğmasına temel iki tip olay neden olur [75].

Galvanik hücrelerin potansiyellerinin ölçülmesi, 19.yy'ın sonlarında metal ve hidrojen iyonlarının aktivitelerini tayin etmek için ve bir takım metal iyonu ve komplekslerinin araştırılmasında kullanılmıştır [76]. Potansiyometrik metot, o zamandan beri çözelti kimyasının çeşitli dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonlaşma denge ölçümlerinde kullanılabilecek en kolay ve en başarılı yöntemlerden biri potansiyometridir

- 1) Yükseltgenme-indirgenme dengeleri
- 2) Membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşumu.

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

Yükseltgenme-indirgenme dengesinde Nernst eşitliği yazılacak olursa;



$$E = E_{E_0} + \frac{RT}{nF} \ln \left( \frac{(X)^x (Y)^y}{(P)^p (Q)^q} \right) \quad (1.14)$$

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

$$E = E_o + \frac{RT}{nF} \ln \left( \frac{[X]^x [Y]^y}{[P]^p [Q]^q} \right) \quad (1.15)$$

Burada  $E_o$ , formal elektrot potansiyelidir ve aşağıdaki şekilde verilir:

$$E_o = T_{E_o} + \frac{RT}{nF} \ln (\gamma X^x \gamma Y^y / \gamma P^p \gamma Q^q) \quad (1.16)$$

2.15 eşitliğinden anlaşılacağı gibi potansiyometrik yöntemle hücrenin potansiyeli ölçülerek denge sabiti hesaplanabilir. Potansiyel farkın doğmasına neden olan diğer bir olay da membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşmasıdır. Titrasyon için uygun tipik potansiyometrik hücre aşağıdaki gibi gösterilmiştir.

Referans yarı hücre/tuz köprüsü/deney çözeltisi/indikatör elektrot

Aktivite katsayılarının sabit sayılacağı varsayılarak Nernst eşitliği konsantrasyon türleri cinsinden ifade edildiğinde hücrenin Emk.'i şöyle yazılır.

$$E_{\text{hücre}} = E_i - E_{\text{ref.}} + E_J + E_s \quad (1.17)$$

Burada  $E_i$  ve  $E_{\text{ref.}}$  sırasıyla indikatör elektrot ve referans elektrodu bulunduran hücrenin potansiyelidir.  $E_J$  ve  $E_s$ , J ve s temaslarındaki sıvı temas potansiyelleridir. Pek çok indikatör elektrot tek bir S türünün konsantrasyonuna aşağıdaki bağıntıya göre cevap verir.

$$E_i = E_i^0 + \lambda_s RT F^{-1} \ln [s] \quad (1.18)$$

Burada  $E_i^0$  ve  $\lambda_s$  sabitlerdir.  $E_{\text{ref.}}$  ve  $E_J$  değerleri deney çözeltisindeki değişimlerden etkilenmeyeceğinden dolayı hücrenin Emk.'ni aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^0 + \lambda_s RT F^{-1} \ln [s] + E_J \quad (1.19)$$

Buradaki  $E_{\text{hücre}}^0$  sabit ve şöyledir.

$$E_{\text{hücre}}^0 = E_i - E_{\text{ref.}} + E_J \quad (1.20)$$

$E_i^0$  ve  $E_J$  değerleri,  $E_J$  sabit kalması şartıyla aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}}^0 = E_{\text{hücre}}^0 + E_J \quad (1.21)$$

Bu şart geçerli olduğunda eşitlik 2.19 şöyle olur.

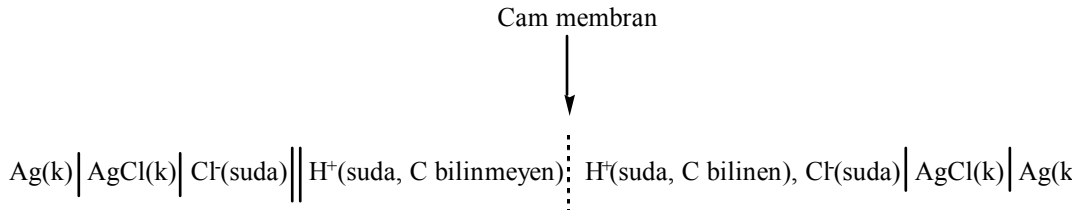
$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^0 + \lambda_s RT F^{-1} \ln[s] \quad (1.22)$$

Görüleceği gibi hücrenin potansiyeli ölçülerek  $[S]$  değeri eşitlik (2.22)'den kolayca hesaplanabilir.

#### 1.1.6.2.1. Cam Elektrot

$[H]$  tayin etmek için hidrojen elektrot kullanılabilir. Fakat bu elektrotun gerek hazırlanması gerekse kullanımı zor olduğu için son yıllarda  $H^+$  iyonu seçimine dayanan cam elektrot kullanılmaktadır.

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



Burada potansiyelin değişmesinin nedeni; membranın iki tarafındaki konsantrasyonunun farklı olmasıdır. Özel yapılmış membranın yapısında  $Na_2O$  ve  $SiO_2$  bulunur. Silikatın içerisinde sodyum iyonları  $-SiO-Na^+$  şeklindedir. Membran mutlaka su içinde saklanmalıdır. Çünkü yüzeyde hidrat tabakasının oluşması gerekir. Membrandaki  $Na^+$  ile çözeltideki  $H^+$  iyonu yer değiştirir. Bu yer değiştirme temas halinde bulunduğu çözeltideki  $H^+$  konsantrasyonuna bağlıdır. Membranın iki tarafındaki  $[H]$  birbirinden farklı olacağından, bir potansiyel meydana gelir. Fakat şu unutulmamalıdır ki, membran ne kadar iyi olursa olsun, iki yüzü birbirinin aynısı olamaz. Bu nedenle asimetri potansiyeli

dediğimiz bir potansiyel meydana gelir. Bu potansiyelin yanında tuz köprüsünden dolayı sıvı temas potansiyeli de oluşur. Asimetri ve sıvı temas potansiyeli göz önünde bulundurularak, cam elektrotla pH ölçümünü veren Nernst eşitliğini şu şekilde yazabiliriz:

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln H + E_J \quad (1.23)$$

$$[H] = \gamma_H [H] \quad (1.24)$$

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln \gamma_H + RTF^{-1} \ln [H] + E_J \quad (1.25)$$

$$E = E^0 + RTF^{-1} \ln [H] \quad (1.26)$$

$$E = E^0 - k\text{pH} \quad (1.27)$$

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

$$H_t = (C_A \times V_A - C_B \times V_B) / (V_A + V_B) \quad (1.28)$$

Hesaplanan  $H_t$  değerlerinden pH'lar hesaplanır ve ölçülen E'ler eşitlik 2.27 kullanılarak grafiğe geçirilir. Dikey eksendeki kesim noktasından  $E^0$  eğimden de k sabiti bulunur [77].

#### 1.1.6.2.2. Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini

Potansiyometrik titrasyon verilerinin lineerleştirilmesinde kullanılan başlıca metot Gran metodudur [78]. Bu metot titrimetrik verilere uygulanırken iki fonksiyon türetilir; bunlardan biri eşdeğerlik noktasından önce, diğeri eşdeğerlik noktasından sonra elde edilen verilerle ilgilidir. Bu fonksiyonlar, asidik bölgede  $\emptyset$ , bazik bölgede  $\emptyset'$  olarak tanımlanır. Her bir  $\emptyset$  fonksiyonu titrant hacmi V ile lineer olarak değişmekte ve eşdeğerlik noktasında sıfır olmaktadır. Böylece bu noktaya ulaşmak için gerekli hacim fonksiyonlarından elde edilen doğruların herhangi birinin veya her ikisinin hacimlerinin geçirildiği yatay ekseni kestiği noktadan bulunabilir.

Gran tarafından türetilen  $\alpha, \alpha'$  fonksiyonları titre edici-titre edilen sistemin durumuna bağlı olarak değişmektedir [79,80]. Kuvvetli asit-kuvvetli baz, kuvvetli asit-zayıf baz, kuvvetli baz-zayıf asit, çöktürme titrasyonları, kompleksleşme titrasyonları gibi bir çok sistemlere uygulanabilmektedir.

#### 1.1.7. Denge Sabitlerini Hesaplama Metotları

Günümüzde denge sabitinin hesaplanmasında iki temel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Rossotti tarafından verilen monogramlara dayanan lineer eğriler metodu, eğri çakıştırma metodu ve projeksiyon şerit metodu gibi grafiksel tekniklerdir. İkinci metot ise bilgisayar programlarının kullanıldığı tekniklerdir [76].

##### 1.1.7.1. Grafiksel Metotlar

Bu yöntemde çizilen grafikler yardımıyla sabitler hesaplanır. Grafikler hem doğrusal hem de eğrisel şeklinde olabilir. Lineerleştirme metodu, eğri çakıştırma metodu ve projeksiyon şerit metodu en yaygın kullanılan grafiksel metotlardır.

##### 1.1.7.1.1. Lineerleştirme Metodu

Eşitlikleri bir takım doğrusal fonksiyonlara dönüştürmek mümkündür. Örneğin,

$$B = \frac{[HB]}{[H].[B]} \quad (1.29)$$

Eşitliğin logaritması alınır ve düzenlenirse;

$$\log \frac{[HB]}{[B]} = \log [B] + \log [H] \quad (1.30)$$

elde edilir. Bu eşitlik **Henderson-Hasselbach** eşitliği olarak bilinir.  $\log[H]$ 'a karşılık  $\log \frac{[HB]}{[B]}$  grafiğe geçirilirse eğimi bir olan bir doğru elde edilir. Doğrunun dikey eksenini kestiği yerden B bulunur.

#### 1.1.7.1.2. Eğri Çakıştırma Metodu

$\bar{J}$  ve  $[H]$  ölçümlerinden  $\beta_1^H$  ve  $\beta_2^H$  değerlerinin elde edilmesinde kullanılan grafiksel metotlardan bir grubu, oluşum eğrisinin şeklinin

$$P = (K_1^H / K_2^H)^{1/2} = (\beta_1^H / \beta_2^H)^{1/2} \quad (1.31)$$

oranına ve eğrinin  $\log [H]$  eksenine göre durumunun ise sadece  $\beta_2^H$ 'a bağlı olması gerçeğine dayanır [81,82,83]. Bunun böyle olduğu,

$$\bar{J} = [\beta_1^H [H] + 2[\beta_2^H [H]^2] / [1 + [\beta_1^H [H] + \beta_2^H [H]^2]] \quad (1.32)$$

eşitliğindeki  $[H]$  değeri aşağıda normalize edilmiş değişken cinsinden ifade edildiğinde anlaşılır.

$$H = (\beta_2^H)^{1/2} \quad (1.33)$$

eşitliği, eşitlik 2.32'de yerine konursa  $\bar{J}$  için;

$$\bar{J} = \frac{\rho h + 2 h^2}{1 + \rho h + h^2} \quad (1.34)$$

eşitliği elde edilir. Eşitlikte sadece  $\rho$  değerleri için  $\bar{J}$ 'ye 0-2 arası değerler verilerek,  $H$  değerleri hesaplandıktan sonra  $\bar{J}$ -log  $H$  teorik oluşum eğrileri çizilir. Çizilen eğrilerle deneysel oluşum eğrisi karşılaştırılır. Bunlardan hangisi ile çakışıyorsa o teorik eğrideki  $\beta$  değerleri sistemin protonasyon sabitleri olarak alınır.

#### 1.1.7.1.3. Projeksiyon-Şerit Metodu

Eğri çakıştırma metodu yorucu olduğundan bunun yerine projeksiyon-şerit metodu kullanılabilir[84]. Bu amaçla Eşitlik 2.34'den bir takım sabit  $\bar{J}$  değerleri için hesaplanan  $\log K_1^H / K_2^H - \log H$  teorik eğri takımları kullanılır. Teorik eğriler için kullanılan yatay skala kullanılarak deneysel oluşum eğrisi grafiğe alınır. Böylece  $\log [H]$  ekseninde oluşum eğrisinin projeksiyonunu gösteren bir şerit elde eldir. Bu projeksiyon şeridi  $\log H$  eksenine

paralel olacak şekilde, teorik eğriler üzerine, şerit üzerindeki her nokta  $\bar{J}$ 'nin uygun değeri için hesaplanan eğri ile çakışacak şekilde kaydırılır. Sonra ordinattan  $\log K_1^H/K_2^H$  değeri hesaplanır. 1 olduğu noktadan hesaplanan  $\beta_2^H$ 'den yararlanarak  $K_1^H$  ve  $K_2^H$  hesaplanır[85].

#### 1.1.7.2. Bilgisayar ile Hesaplama Teknikleri

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

Günümüzde protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında değişik prensiplere dayanan bir takım bilgisayar programları kullanılmakta ve düzenli olarak yeni programlar yayınlanmaktadır[86,3]. Bu programlar birbirleri ile karşılaştırıldığında, hiç bir programın diğerinden daha üstün olmadığı literatürde belirtilmektedir. Programlar ancak bazı detaylar yönünden birbirlerinden farklıdır[86]. Bu programların algoritması, kütle denklıkları ve denge sabiti ifadelerini kullanarak hesaplanan verilerle, deneysel ölçümlerden elde edilen veriler arasındaki uyumu minimize etmeye dayanır[87]. Potansiyometrik verilerden protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında Motekaitis ve Martell tarafından 1982'de yayınlanan BEST ve PKAS bilgisayar programları kullanılmaktadır. Bu programlar FORTRAN 77 dilinde yazılmıştır[3,88,89,90,91]. Bu programlardaki temel algoritma aşağıdaki eşitlikle ifade edilebilir.

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_{ij}} \quad (1.35)$$

Bu eşitlik, i bileşeninin kütle denklığıdır ve varolan türler içinde i bileşenini içeren bütün türlerin toplamını ifade etmektedir. Burada  $e_{ij}$  stokiyometrik katsayıyı,  $\beta_j$  toplam denge sabitini,  $[C_k]$  ise denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bu kütle denklıklarından faydalanılarak denge sabiti değerleri BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplanır.

BEST bilgisayar programından elde edilen veriler, sentezlediğimiz Tiyazolidinon bileşiklerinin protonasyon sabitlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

### 1.1.8. Literatür Araştırması

Bu tez çalışmasının sentez kısmına başlamadan önce tiyazolidin-4-on halkası içeren bileşikler hakkında genel bilgi edinmek ve hangi metotlara göre bu halkanın nasıl sentezlenebileceğini öğrenmek için birçok literatür incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda, yapılan çoğu çalışmalarda ki bileşiklerin biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Tezimde ise biyolojik aktiviteler incelenmemesine rağmen bu elde edindiğim bilgiler sayesinde tiyazolidin-4-on halkası içeren 3 adet bileşik sentezlenmiştir.

Önceki yıllarda, incelemiş olduğum ve aynı zamanda da yayınlanmış olan çalışmaların birkaçını açıklayalım;

Alerji, önceden olmuş kişilerde yabancı kimyasal maddelere veya fiziksel koşullara karşı oluşan reaksiyon olarak tanımlanabilir. Alerjik reaksiyonlar, antijen-antikor birleşmesi sonucu salgılanan kimyasal mediyatörlerin özel reseptörler ile etkileşmesiyle ortaya çıkarlar. Bu kimyasal mediyatörlerin en önemlisi ise histamindir. Bu sebeplerden dolayı antialerjik ve antihistaminik ilaç geliştirme çalışmaları 1933 yılında başlamış; 1942'de etilendiamin türevi bir bileşik olan fenbenzamin ve 1943'de etanolamin türevi bir bileşik olan difenhidramin tedaviye girmiştir.

Antihistaminik ilaç geliştirme çalışmaları çerçevesinde **4-tiyazolidinon** yapısı taşıyan birçok bileşiğin de sentezi yapılmış ve antihistaminik etkileri incelenmiştir.

Diurno ve arkadaşları[92], bir grup 2-(süstitüefenil)-3-[3-(N,N-dimetilamino)propil]-1,3-tiyazolidin-4-on türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda bileşiklerin antihistaminik etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Diurno ve arkadaşları[93] daha sonraki yıllarda iki numaralı konumdaki fenil grubu üzerinde değişik süstitüentler kullanarak yaptıkları çalışmada bileşiklerin antihistaminik etki gösterirken antikolinerjik yan etkilere sahip olmadığını bildirmişlerdir.

Previtera ve arkadaşları[94], 3,3'-di[1,3-tiyazolidin-4-on] türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin antihistaminik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Aynı araştırmacılar, daha sonraki yıllarda yaptıkları çalışmalarda tiyazolidinon halkasının iki numaralı konumunda heterosiklik gruplar taşıyan 3,3'-di[1,3-tiyazolidin-4-on] türevlerinin antihistaminik aktivitelerini göstermişlerdir[95,96].

2002 yılında yayınlanan bir çalışmada ise, sentezlenen 4-tiyazolidinonun Zn(II) ve Cd(II) ile oluşturdukları komplekslerin oluşum sabitleri potansiyometrik metot ile incelenmiştir[97].

## 2. MATERYAL ve METOT

### 2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

#### 2.1.1. Sentezlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

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

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

| Maddenin Adı        | Firmanın Adı | Saflık Derecesi (%) |
|---------------------|--------------|---------------------|
| Tiyoüre             | Merck        | 98                  |
| Amonyum tiyosiyanat | Merck        | 99                  |
| Klorasetil klorür   | Merck        | 98                  |
| Sodyum bikarbonat   | Mediko Kimya | 99                  |

#### 2.1.2. Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmanın potansiyometrik kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri Tablo 2.2’de verilmiştir. Bu maddelerin bir kısmı saflaştırılmadan bir kısmı ise saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır.

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

| Maddenin Adı     | Firmanın Adı    | Saflık Derecesi (%) |
|------------------|-----------------|---------------------|
| Hidroklorik asit | Riedel-de Harën | 37                  |
| Oksalik asit     | Merck           | 99.5                |
| Sodyum hidroksit | Merck           | 99                  |
| Sodyum klorür    | Merck           | 99.5                |
| Gümüş klorür     | Merck           | 99.4                |

### **2.1.3. Kullanılan Çözücüler**

#### **2.1.3.1. Etil alkol**

Ticari etil alkole 120 °C'de kurutulmuş CuSO<sub>4</sub> ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

#### **2.1.3.2. Dioksan**

Analitik saflıktaki dioksan (Merck) kullanıldı.

#### **2.1.3.3. Benzen**

Analitik saflıktaki benzen (Riedel-de Harën) ince metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

#### **2.1.3.4. Su**

Kullanılan bütün çözeltilerin hazırlanmasında ve titrasyonlarda deiyonize su kullanılmıştır.

### **2.1.4. Kullanılan Çözeltiler**

#### **2.1.4.1. Sodyum hidroksit çözeltisi**

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisi, sodyum hidroksitten (Merck) % 60 dioksan-% 40 su ortamı için yaklaşık 0.1 M olacak şekilde hazırlanmış ve primer standart oksalik asite karşı Gran metoduna göre ayarlanmıştır [80].

#### **2.1.4.2. Hidroklorik asit çözeltisi**

Riedel-de Harën firmasından temin edilen % 37'lik hidroklorik asitten yaklaşık 0.1 M'lık çözelti hazırlanmış ve ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak Gran metoduna göre ayarlanmıştır [98].

#### **2.1.4.3. Sodyum klorür çözeltisi**

Ortamin iyonik şiddetini 0.1 M'da tutmak için sodyum klorürden (Merck) 1 M'lık çözelti hazırlanmış ve uygun hacimlerde ortama ilave edilerek kullanılmıştır. Ayrıca 0.1 M'luk gümüş klorürce doymuş sodyum klorür çözeltisi tekrar hazırlanarak elektrot dolgu çözeltisi olarak kullanılmıştır.

#### **2.1.4.4. Oksalik asit çözeltisi**

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

#### **2.1.4.5. Titrasyonu yapılan maddelerin çözeltileri**

Titrasyonu yapılacak olan bütün tiyazolidinon bileşikler kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Her bir tiyazolidinon bileşiğinden 0.03 M 10 mL stok çözeltiler hazırlanmıştır.

### **2.2. Kullanılan Aletler**

Sentezlenen maddelerin karakterizasyonu aşamasında kullanılan cihazlar: IR spektrumları için; Mattson 1000 FT-IR Spectrometer cihazı, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları için; Bruker Ultra Shield 300 MHz NMR cihazı, erime noktası tayini için; DSC-50 Shimadzu Differential Scanning Calorimeter cihazı ve Gallenkamp erime noktası tayin cihazı, pH ölçümleri için; Jenway 3040 Ion Analyser cihazı ve karıştırma-ısıtma işlemleri için ise; ARE Heating Magnetic Stirrer cihazı kullanılmıştır. Titrasyonlarda ise Orion 940 otomatik titratör, Haake DC3 model sirkülasyonlu su banyosu ve titrasyon hücresi kullanılmıştır.

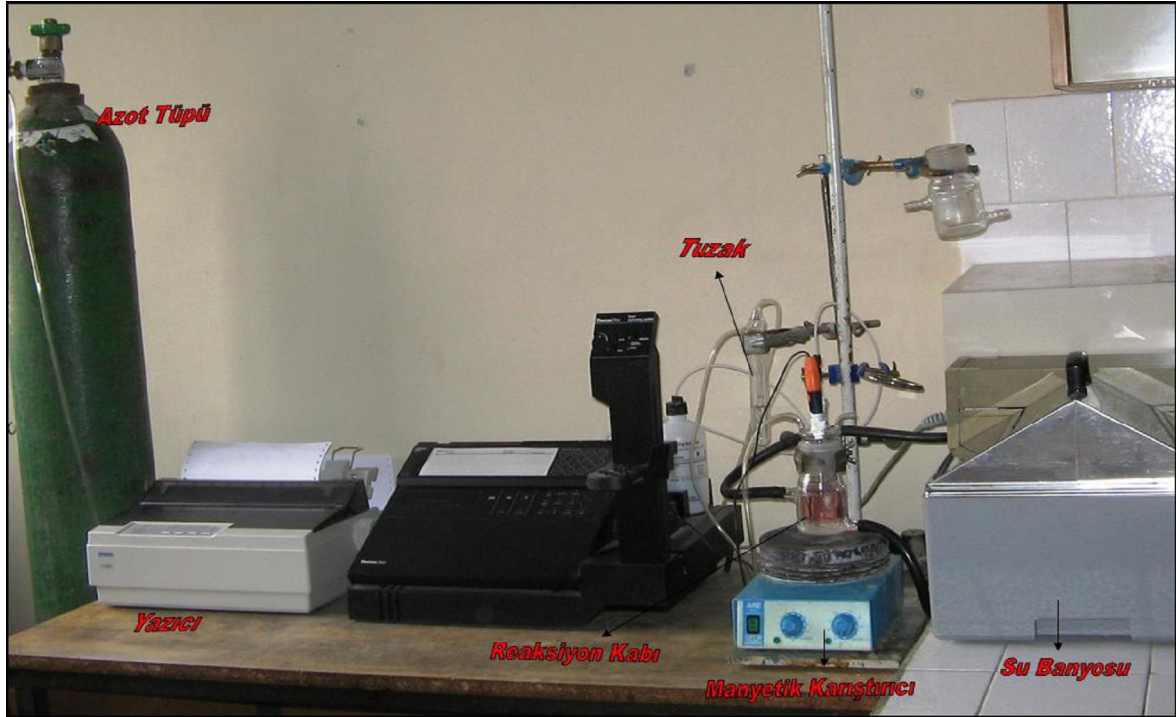
#### **2.2.1. Potansiyometre**

Potansiyometrik titrasyonlarda ölçümler ORION 940 model pH-iyonmetre ve yazıcıya bağlı ORION 960 model otomatik titratör yardımıyla yapıldı. Ölçümlerde elektrot olarak

referans kısmı Ag/AgCl cam-pH elektrodu kullanıldı. Sıvı temas potansiyelini minimuma indirmek için, elektrotun referans kısmının dolgu çözeltisi olan gümüş klorürce doymuş potasyum klorür çözeltisi boşaltılarak yerine gümüş klorürce doymuş 0.1 M NaCl çözeltisi dolduruldu. Elektrot kullanılmadığı zamanlar saf su içerisinde saklanmıştır.

### 2.2.2. Titrasyon Kabı

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



Şekil 2.1. Titrasyon kabı ve düzeneği



edilerek devam ettirildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra saf su ile çöktürme işlemi yapıldı. Oluşan çökelek süzülerek kurutulduktan sonra etil alkolden kristallendirildi.

## **2.4. Potansiyometrik Titrasyonlar**

### **2.4.1. Titrasyon Tekniği**

Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin protonasyon sabitlerini tayin etmek için yapılan potansiyometrik titrasyonlar, Şekil 2.1'de gösterilen titrasyon hücresinde  $25 \pm 0.1$  °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette gerçekleştirilmiştir. Titrant olarak ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılmıştır ve titrant ilavesi her defasında 0.05 mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Titrasyonlar sonucunda elde edilen verilerden BEST bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri tayin edilmiştir.

### **2.4.2. Kullanılan Çözeltilerin Kalibrasyonu**

#### **2.4.2.1. Sodyum hidroksit Çözeltisinin Kalibrasyonu**

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla oksalik asit çözeltisi hazırlanmış ve NaOH ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın zayıf asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği  $\emptyset$  ve  $\emptyset'$  fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL<sub>titrant</sub> eksenini kestiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

#### **2.4.2.2. Hidroklorik asit Çözeltisinin Kalibrasyonu**

Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin protonlanmasında kullanılan HCl asit çözeltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, HCl asit çözeltisi ayarlı NaOH çözeltisiyle potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın kuvvetli asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği  $\emptyset$  ve  $\emptyset'$  fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı

grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL<sub>titrant</sub> eksenini kestiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

#### 2.4.2.3. Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu

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

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

Burada  $E_{hücre}^{\circ'}$ , hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olmayan fakat elektrotun dolgu çözeltisindeki klorür iyonu aktivitesine ve deney çözeltisindeki hidrojen iyonlarının aktivite katsayılarına bağlı bir büyüklüğü gösterir[99]. Deney çözeltisinin iyonik şiddeti sodyum klorürle hemen hemen sabit tutulduğundan, hidrojen iyonu aktivite katsayısı sabit kabul edilebilir.  $E_j$ , deney çözeltisi ile elektrotun dolgu çözeltisinin temas ettiği yerde ortaya çıkan sıvı-temas potansiyelidir. Elektrotun kalibrasyon eğimi olarak adlandırılan  $k$  sabiti, Nernst faktörüdür.  $[H]$  ise çözeltideki serbest hidrojen iyonu konsantrasyonunu gösterir.

Kalibrasyon sabitleri  $E_{hücre}^{\circ'}$  ve  $k$ , 0.0897 M hidroklorik asit çözeltisinin 0.0905 M sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonu sonucunda tayin edildi. Titrasyonlarda  $2.6 < pH < 3.3$  aralığında elde edilen potansiyel değerleri ( $E_{hücre}$ ), kalibrasyon için kullanıldı. Burada  $pH = -\log[H]$  ve bu pH bölgesinde  $E_j$  değeri sabit kabul edildi.  $\log[H]$  değerlerine karşı  $E_{hücre}$  grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun  $E_{hücre}$  eksenini kestiği yer  $E_{hücre}^{\circ'} (= E_{hücre}^{\circ'} + E_j)$ , eğimi ise  $k$  sabitidir.

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

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

### 2.4.3. $K_{su}$ Tayini

%60 Dioksan-%40 su ortamında stokiyometrik  $K_{su}$  sabitini tayin etmek için Bölüm 2.4.2.3'te hücre kalibrasyonu amacıyla yapılan titrasyon verileri kullanıldı. Bunun için ayarlı hidroklorik asit çözeltisinin ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonunda bazik bölgede elde edilen verilerden ve kalibrasyon sabitlerinden serbest  $[H]$ , çözelti stokiyometrisinden ise  $[OH]$  hesaplandı.

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

bağıntısından stokiyometrik  $K_{su}$  değeri hesaplanarak  $pK_{su}$  değeri **15.46** bulundu.

### 2.4.4. Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini

**Tablo 1.1'**de adları ve kimyasal formülleri verilen 3 adet Tiyazolidin-4-on bileşiğinin stokiyometrik protonasyon sabitlerini tayin etmek için aşağıda bileşimi verilen çözeltiler, %60 dioksan-%40 su ortamında hazırlanmış karbonatsız, ayarlı NaOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyon hücresinde  $25 \pm 0.1$  °C'ta ve azot atmosferinde titre edildi. Ortamın iyonik şiddeti NaCl ile 0.1 M olacak şekilde ayarlandı. Titrant olarak kullanılan ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi de 0.1 M NaCl'lü olacak şekilde hazırlandı.

#### Deney çözeltisinin bileşimi:

|                                               |            |
|-----------------------------------------------|------------|
| Tiyazolidin-4-onların analitik konsantrasyonu | : 0.03 M   |
| Hidroklorik asitin konsantrasyonu             | : 0.0897 M |
| Dioksan hacmi                                 | : 27.5 mL  |
| Toplam hacim                                  | : 50 mL    |

Bu şekilde hazırlanan 50 mL'lik deney çözeltisi ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile otomatik titratör kullanılarak titre edilmiştir. Otomatik titratör her 0.05 mL baz ilavesinden sonra hücre potansiyelleri ( $E_{hücre}$ ), okuyacak şekilde programlanmıştır.  $E_{hücre}$  potansiyeli ve %60 dioksan-%40 su ortamı için bulunan kalibrasyon sabitleri ( $E_{hücre}^0$  ve  $k$ ) kullanılarak hidrojen iyonu konsantrasyonları ( $[H]$ ) hesaplandı. Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin analitik konsantrasyonları  $L_t$ , ortamdaki toplam proton konsantrasyonu  $H_t$  ve

hesaplanan hidrojen iyonu konsantrasyonu  $[H]$  değerlerinden BEST bilgisayar programı kullanarak protonasyon sabitleri hesaplandı.

### 3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

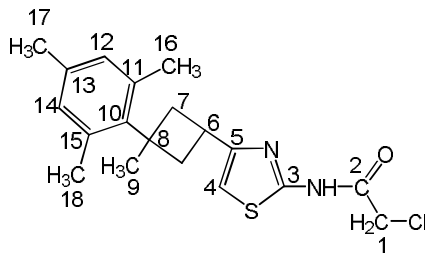
Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada adları ve formülleri Tablo 1.1'de verilen 3 adet Tiyazolidin-4-on halkası içeren bileşik sentezlenmiş, kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmış ve karakterizasyonları yapılmıştır. Bu maddelerin karakterizasyonları IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve DSC gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamada ise Tiyazolidin-4-on halkası içeren bileşiklerin %60 dioksan-%40 su ortamında stokiometrik protonasyon sabitleri,  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum klorürlü ortamda potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır.

Tiyazolidin-4-on halkası içeren bileşiklerin sentezi iki aşamada yapılmıştır. Birinci aşamada amit bileşikleri, ikinci aşamada ise Tiyazolidin-4-on halkası içeren bileşikler sentezlenmiştir.

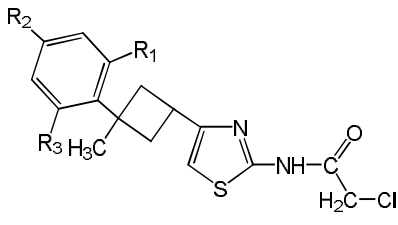
#### 3.1. Amit Bileşiklerinin Karakterizasyonu

Çalışmamızda sentezlenen amit bileşiklerinin sentezi bölüm 2.3.2.'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı formülleri ve adları **Tablo 3.1**'de verilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenmiş olan her bir amit bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR, ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları, ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bileşiklere ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları değerlendirilirken aşağıdaki numaralandırma sistemi kullanılmıştır. Yapılan numaralandırma sisteminin adlandırmayla ilgisi yoktur. Numaralandırma işlemi keyfi olarak seçilmiştir.

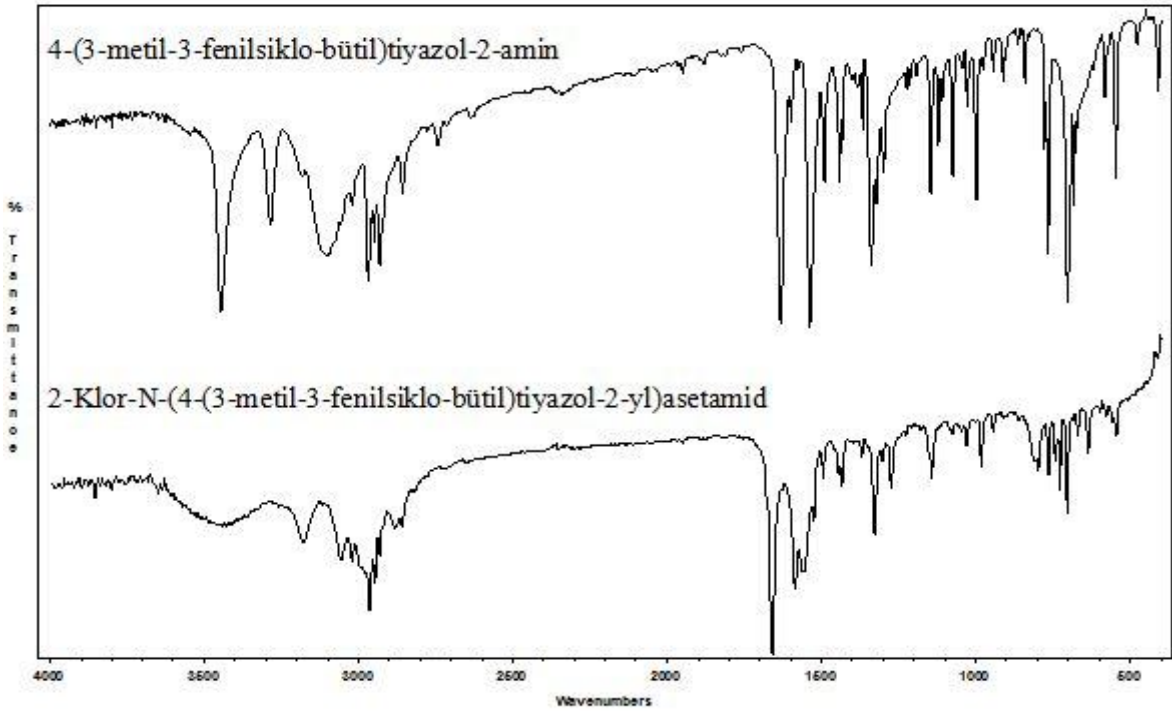


**Tablo 3.1.** Çalışmada sentezlenen amit bileşikler

|  |                 |                 |                 |                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|
| Kod                                                                                | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | Molekül adı                                                     |
| A <sub>1</sub>                                                                     | H               | H               | H               | 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütıl)tiyazol-2-il)asetamid   |
| A <sub>2</sub>                                                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütıl)tiyazol-2-il)asetamid |

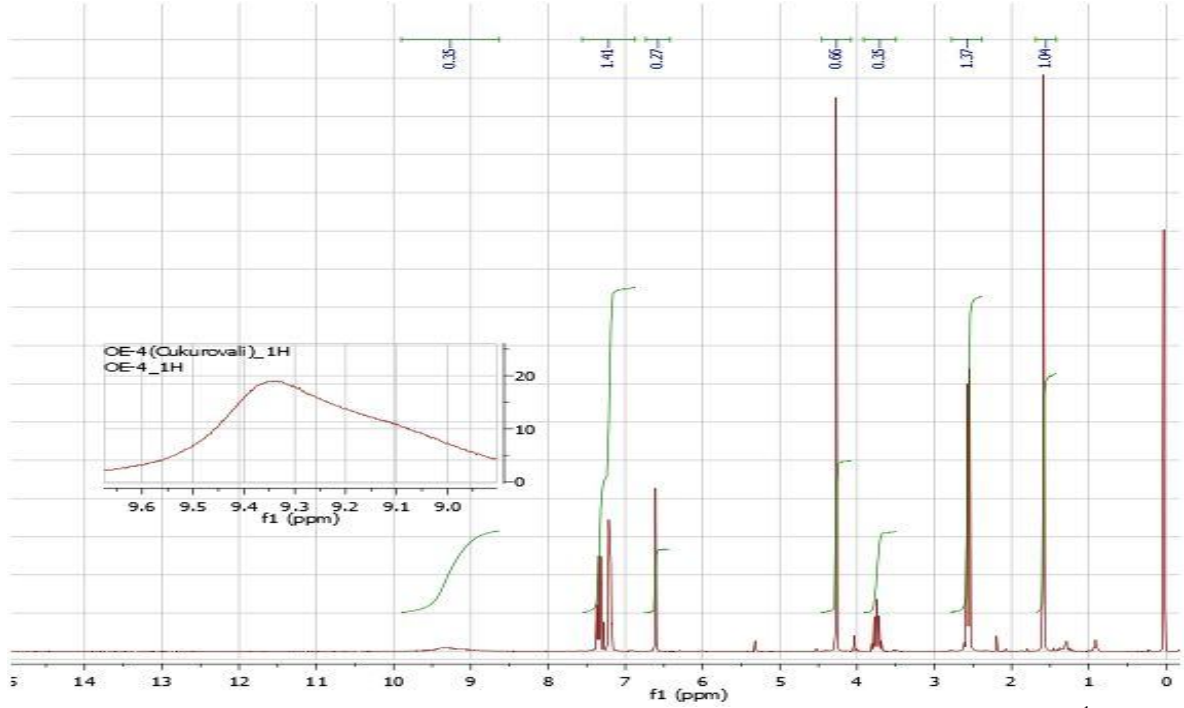
**2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütıl)tiyazol-2-il)asetamid:**

Açık sarı renkli kristal, verim: % 56, M<sub>A</sub>: 320,84 g/mol, E.n: 128 °C. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3176 (-NH-), 1658 (C=O), 1585 (-C=N-tiyazol), 725 (-CH<sub>2</sub>-Cl), 670 (=C-S-C=tiyazol). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum Şekil 3.1’de verilmiştir.



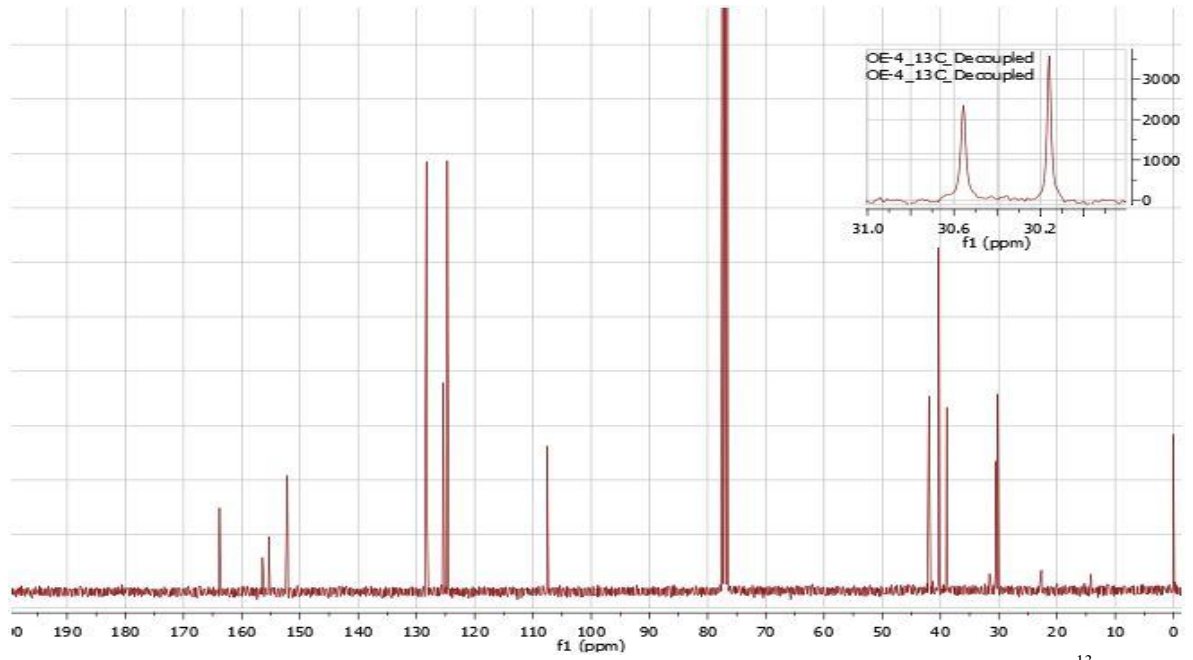
**Şekil 3.1.** 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütıl) tiyazol-2-il) asetamid ile 4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütıl) tiyazol-2-amin bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ, ppm):** 1.59 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.56 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>-siklobütan), 3.75 (q, 1H, >CH-siklobütan), 4.27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Cl), 6.61 (s, 1H, =CH-S), 7.00-7.50 (m, 5H, aromatik), 9.34 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.2’de verilmiştir.



**Şekil 3.2.** 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütıl) tiyazol-2-il) asetamid bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

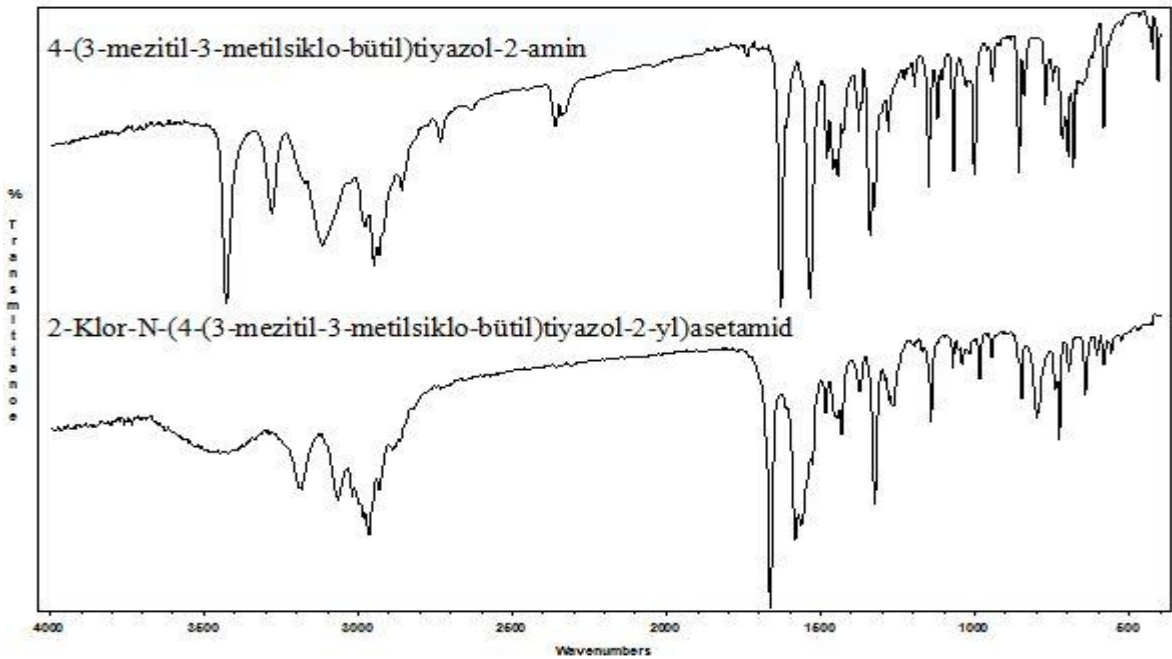
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ, ppm):** 163.81 (C<sub>2</sub>), 156.43 (C<sub>3</sub>), 155.35 (C<sub>5</sub>), 152.17 (C<sub>10</sub>), 128.27 (C<sub>12</sub>), 125.41 (C<sub>13</sub>), 124.71 (C<sub>11</sub>), 107.56 (C<sub>4</sub>), 41.99 (C<sub>7</sub>), 40.38 (C<sub>1</sub>), 38.93 (C<sub>8</sub>), 30.56 (C<sub>6</sub>), 30.16 (C<sub>9</sub>). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.3’de verilmiştir.



Şekil 3.3. 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil) tiyazol-2-il) asetamid bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

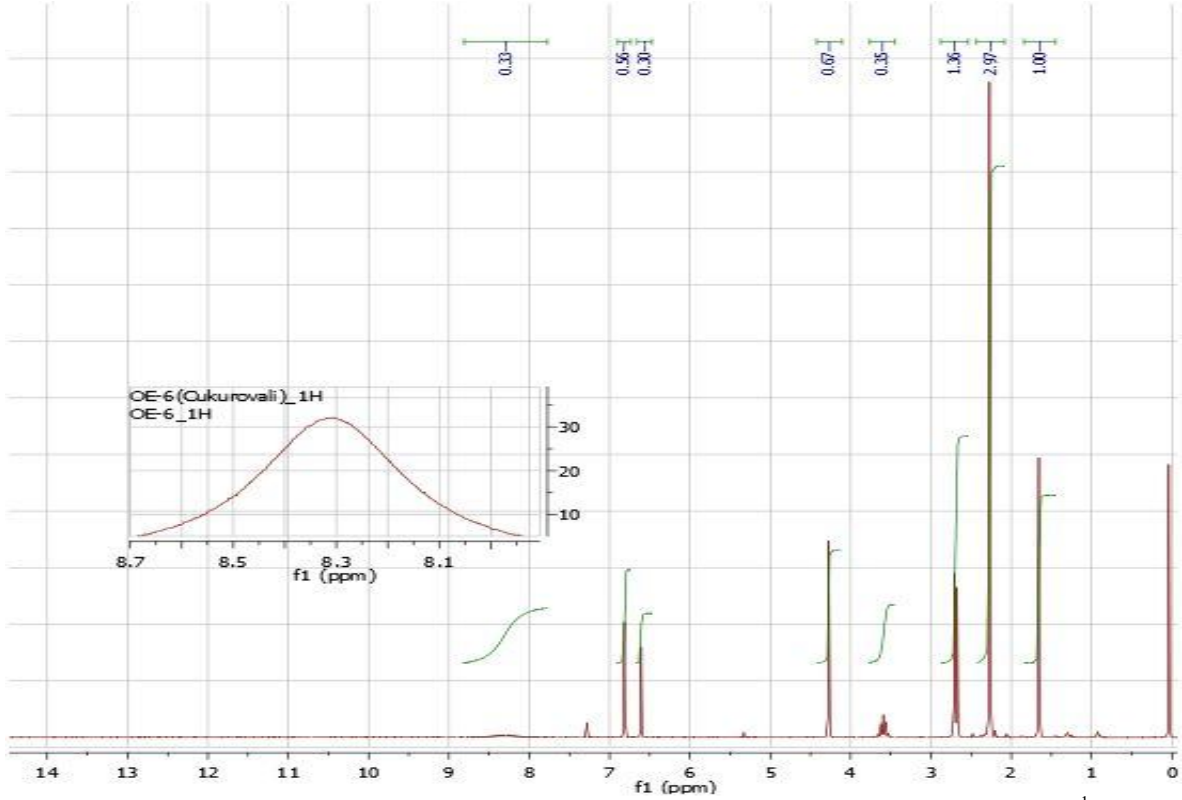
#### 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid:

Beyaz renkli pamuğumsu, verim: % 83,  $M_A$ : 362,92 g/mol, E.n: 192 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3189 (-NH-), 1663 (C=O), 1582 (-C=N-tiyazol), 725 (-CH<sub>2</sub>-Cl), 695 (=C-S-C=tiyazol). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum Şekil 3.4’de verilmiştir.



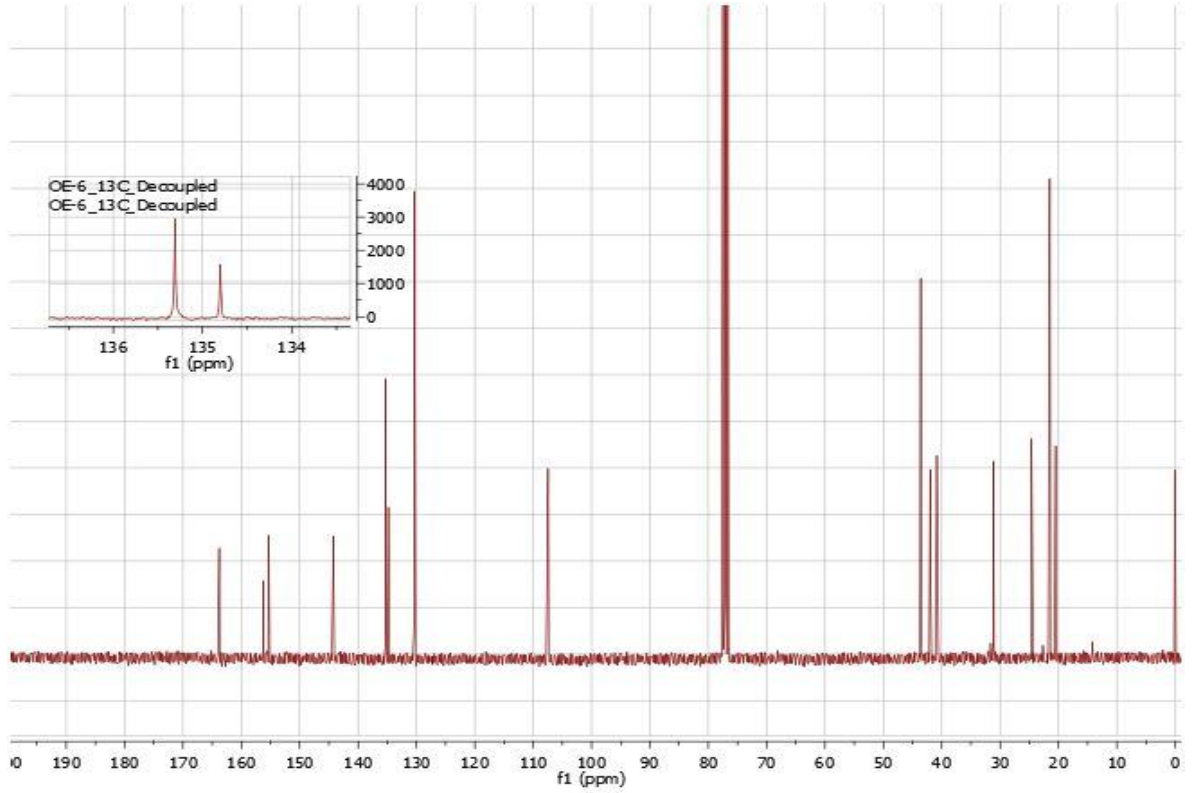
Şekil 3.4. 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil) tiyazol-2-il) asetamid ile 4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütil) tiyazol-2-amin bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS,  $\delta$ , ppm):** 1.66 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 9H, H<sub>3</sub>C-mezitil), 2.69 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>-siklobütan), 3.59 (q, 1H, >CH-siklobütan), 4.27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Cl), 6.61 (s, 1H, =CH-S), 6.81 (s, 2H, aromatik), 8.31 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.5’de verilmiştir.



**Şekil 3.5.** 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklobüt) tiyazol-2-il) asetamid bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS,  $\delta$ , ppm):** 163.77 (C<sub>2</sub>), 156.27 (C<sub>3</sub>), 155.27 (C<sub>10</sub>), 144.22 (C<sub>5</sub>), 135.31 (C<sub>11</sub>), 134.80 (C<sub>13</sub>), 130.38 (C<sub>14</sub>), 107.44 (C<sub>4</sub>), 43.60 (C<sub>7</sub>), 41.99 (C<sub>1</sub>), 40.85 (C<sub>8</sub>), 31.16 (C<sub>6</sub>), 24.62 (C<sub>9</sub>), 21.50 (C<sub>17</sub>), 20.48 (C<sub>16,18</sub>). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.6’da verilmiştir.

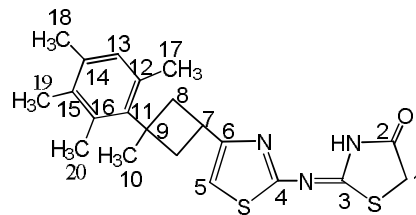


**Şekil 3.6.** 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütül) tiyazol-2-il) asetamid bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

### 3.2. Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Karakterizasyonu

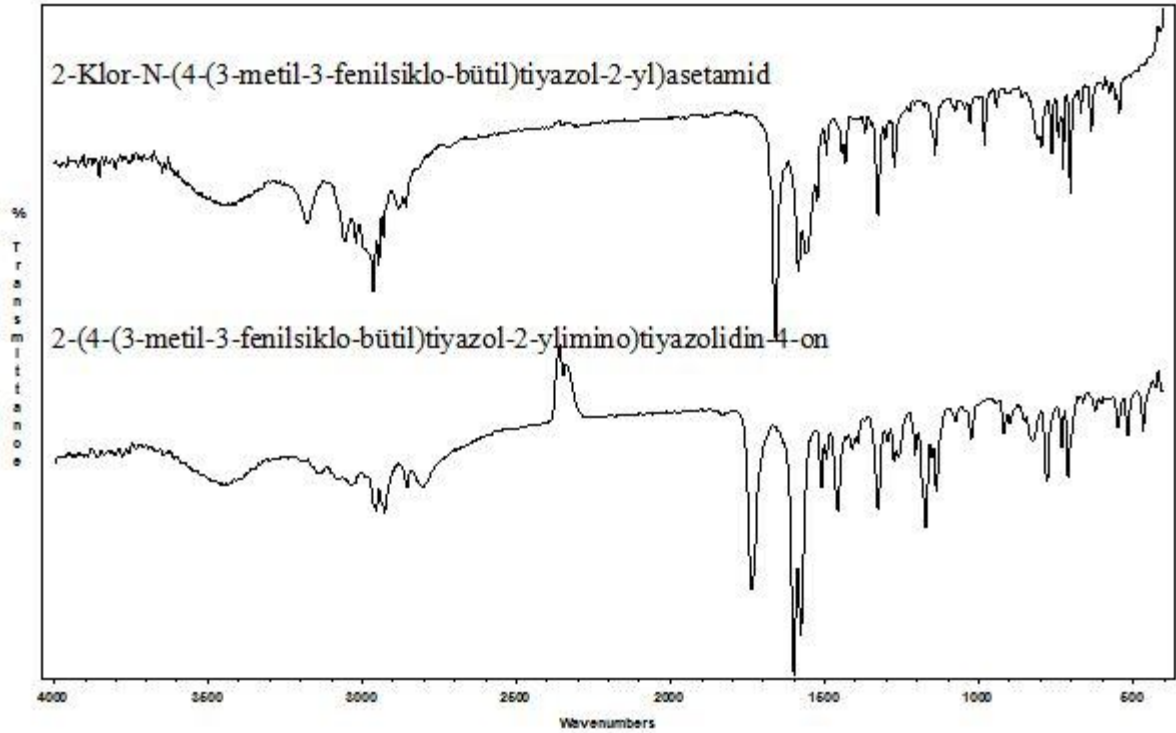
Çalışmamızda sentezlenen Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin sentezi bölüm 2.3.3.'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı formülleri ve adları **Tablo 1.1**'de, verilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenmiş olan her bir Tiyazolidin-4-on bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR, ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları, ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bileşiklere ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları değerlendirilirken aşağıdaki numaralandırma sistemi kullanılmıştır. Yapılan numaralandırma sisteminin adlandırmayla ilgisi yoktur. Numaralandırma işlemi keyfi olarak seçilmiştir.



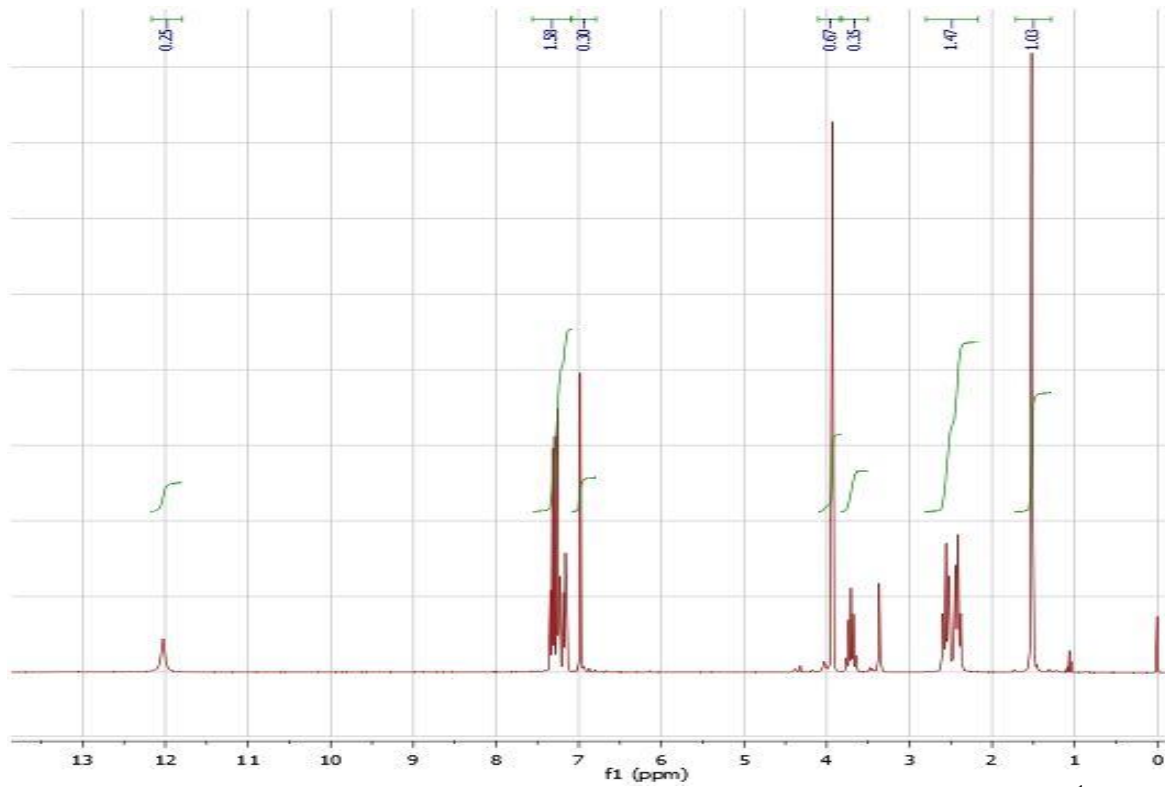
### 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on:

Sarı renkli çubuk kristal, verim: % 71,  $M_A$ : 343,47 g/mol, E.n: 214 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447 (-NH-), 1736 (C=O), 1599 ( $>\text{C}=\text{N}$ -azometin), 1577 (-C=N-tiyazol), 731 (-C-S-C-tiyazolidinon), 709 (=C-S-C=tiyazol). Bileşiğe ait karşılaştırmalı Şekil 3.7’de aşağıda verilmiştir



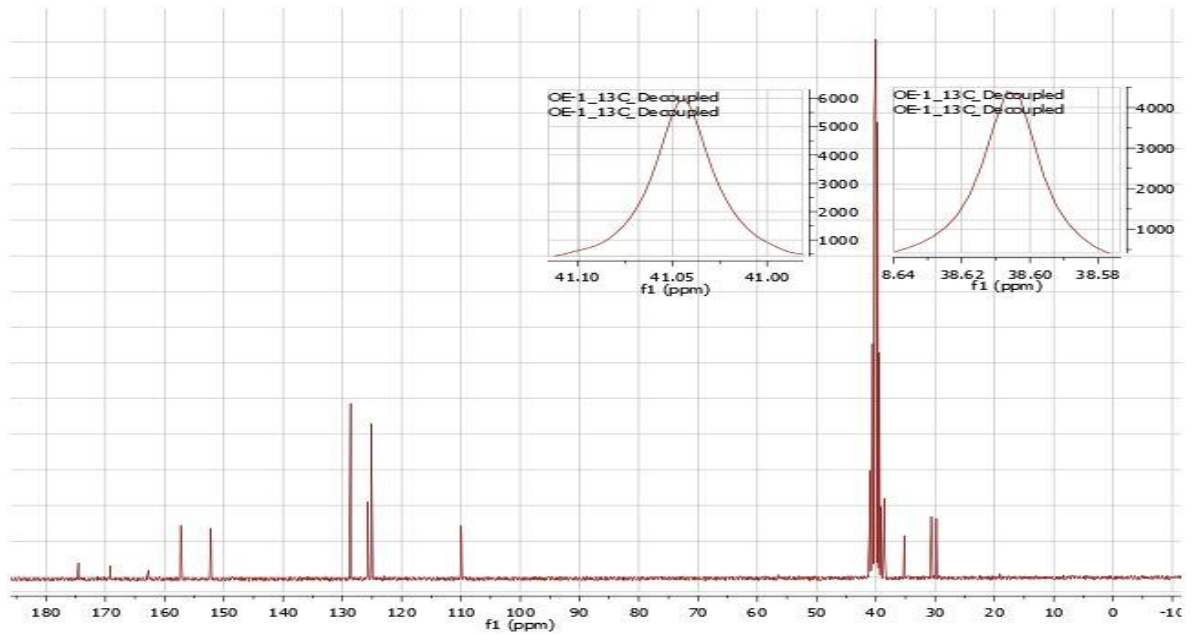
Şekil 3.7. 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on ile 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil) tiyazol-2-il) asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, TMS,  $\delta$ , ppm):** 1.52 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.48 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>-siklobütan), 3.71 (q, 1H,  $>\text{CH}$ -siklobütan), 3.93 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-tiyazolidinon), 6.98 (s, 1H, =CH-S), 7.40-7.10 (m, 5H, aromatik), 12.03 (s, 1H, -NH-). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.8’de verilmiştir.



Şekil 3.8. 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

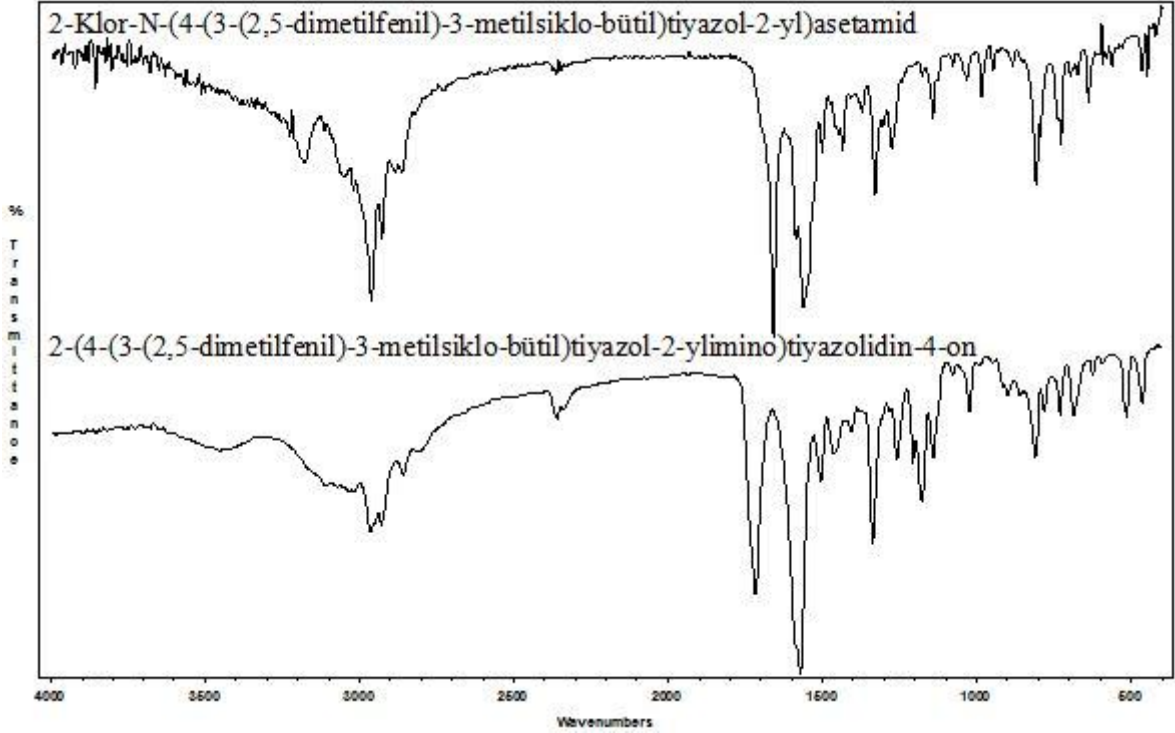
$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO, TMS,  $\delta$ , ppm): 174.53 ( $\text{C}_2$ ), 169.21 ( $\text{C}_4$ ), 162.75 ( $\text{C}_6$ ), 157.28 ( $\text{C}_3$ ), 152.17 ( $\text{C}_{11}$ ), 128.62 ( $\text{C}_{13}$ ), 125.73 ( $\text{C}_{14}$ ), 125.14 ( $\text{C}_{12}$ ), 109.96 ( $\text{C}_5$ ), 41.04 ( $\text{C}_8$ ), 38.60 ( $\text{C}_9$ ), 35.20 ( $\text{C}_1$ ), 30.66 ( $\text{C}_{10}$ ), 29.78 ( $\text{C}_7$ ). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.9’da verilmiştir.



Şekil 3.9. 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

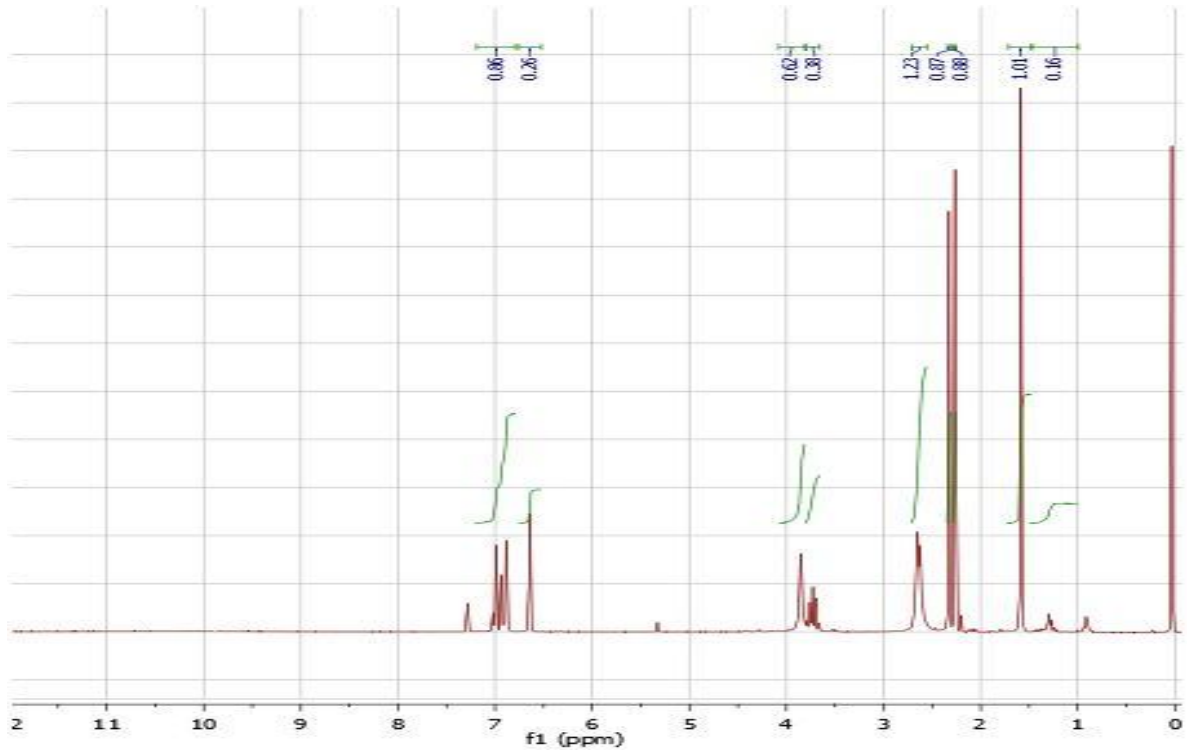
**2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütıl)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on:**

Kahve renkli kristal, verim: % 68,  $M_A$ : 371,52 g/mol, E.n: 195 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3441 (-NH-), 1717 (C=O), 1587 ( $>\text{C}=\text{N}$ -azometin), 1572 (-C=N-tiyazol), 729 (-C-S-C-tiyazolidinon), 687 (=C-S-C=tiyazol). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum Şekil 3.10'da verilmiştir.



**Şekil 3.10.** 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütıl) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on ile 2-Klor-N-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütıl) tiyazol-2-il) asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

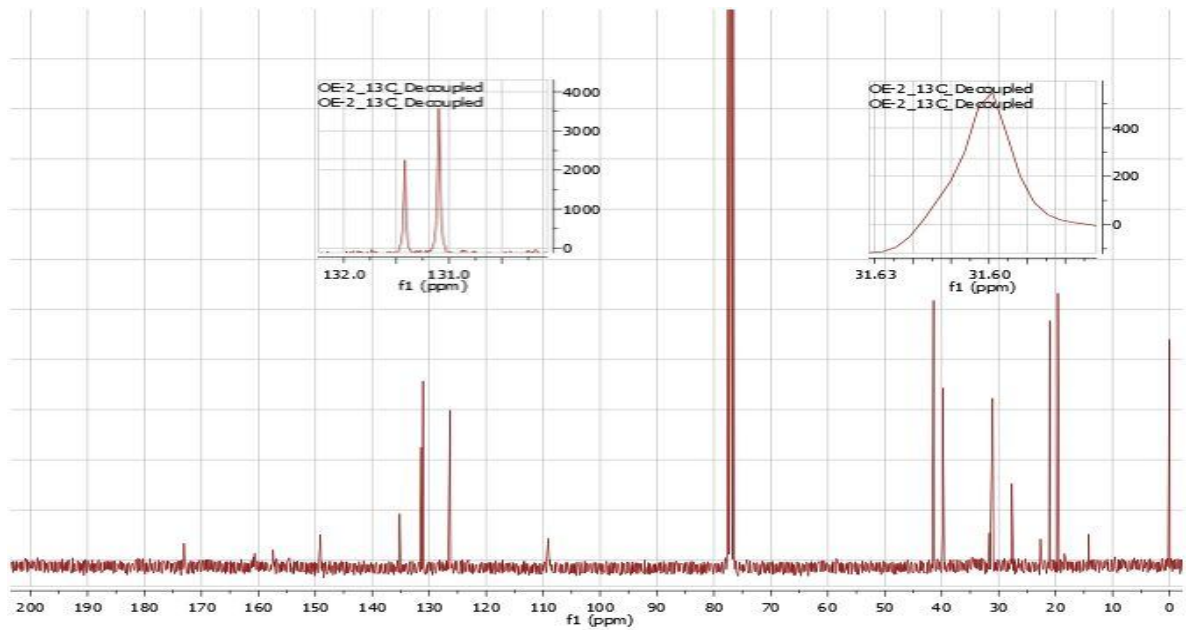
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$ , ppm):** 1.31 (s, 1H, -NH-), 1.58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, orto-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, meta-CH<sub>3</sub>), 2.64 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>-siklobütan), 3.73 (q, 1H,  $>\text{CH}$ -siklobütan), 3.85 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-tiyazolidinon), 6.64 (s, 1H, =CH-S), 6.85-7.10 (m, 3H, aromatik). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.11'de verilmiştir.



Şekil 3.11. 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütıl) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$ , ppm): 173.06 ( $\text{C}_2$ ), 163.07 ( $\text{C}_4$ ), 160.68 ( $\text{C}_6$ ), 157.40 ( $\text{C}_3$ ), 149.10 ( $\text{C}_{11}$ ), 135.19 ( $\text{C}_{15}$ ), 131.42 ( $\text{C}_{12}$ ), 131.10 ( $\text{C}_{13}$ ), 126.42 ( $\text{C}_{14}$ ), 126.37 ( $\text{C}_{16}$ ), 109.13 ( $\text{C}_5$ ), 41.44 ( $\text{C}_8$ ), 39.81 ( $\text{C}_9$ ), 31.60 ( $\text{C}_1$ ), 31.04 ( $\text{C}_7$ ), 27.67 ( $\text{C}_{10}$ ), 21.05 ( $\text{C}_{19}$ ), 19.59 ( $\text{C}_{17}$ ).

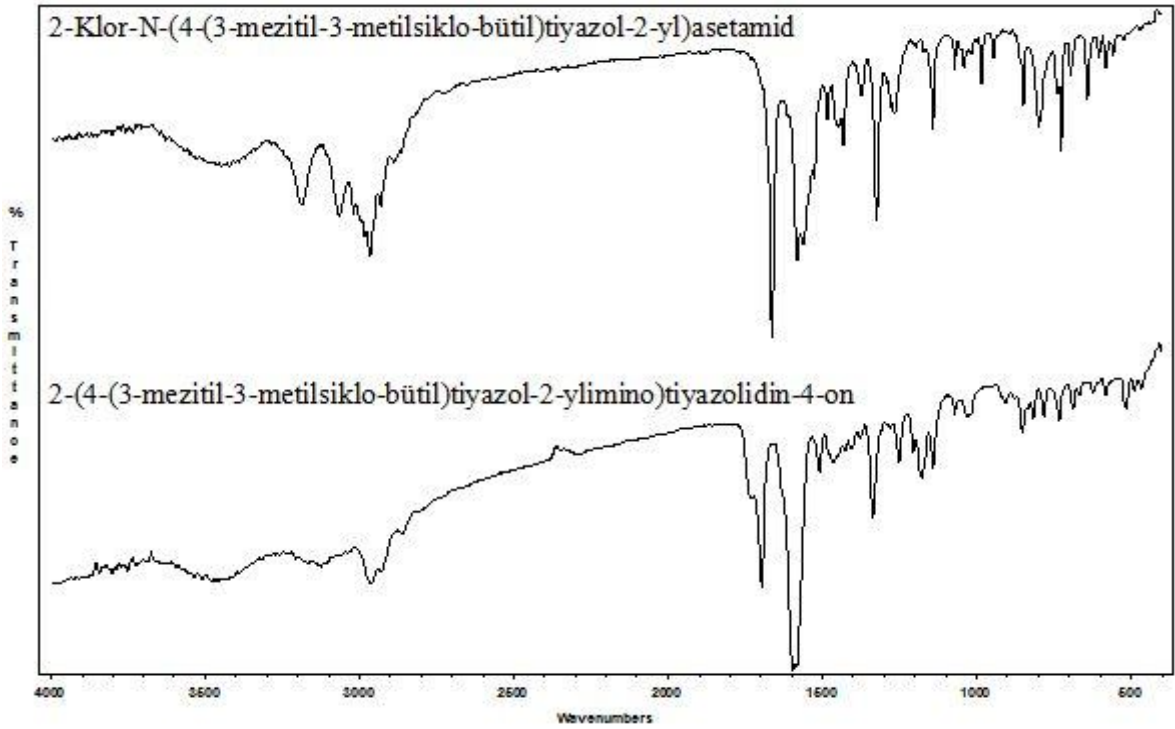
Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.12’de verilmiştir.



Şekil 3.12. 2-(4-(3-(2,5-dimetilfenil)-3-metilsiklo-bütıl) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

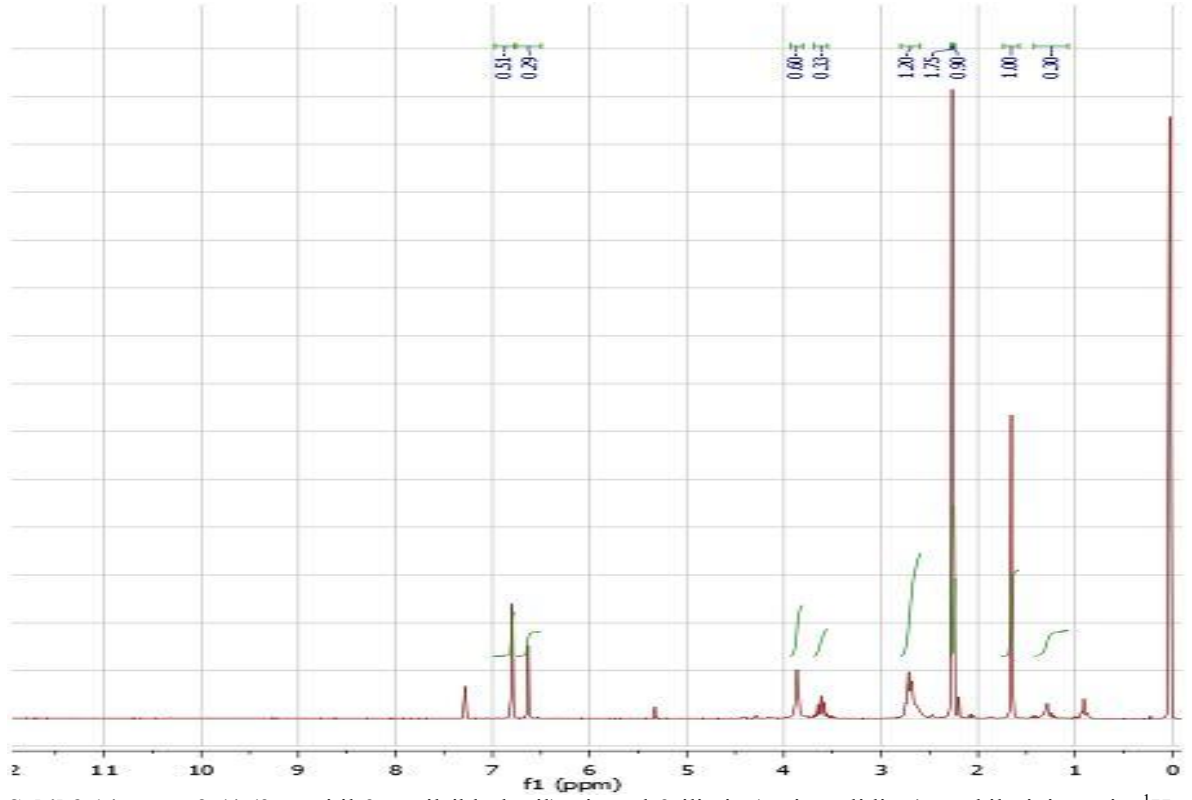
### 2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütıl)tiyazol-2-ilimino)tiyazolidin-4-on:

Açık sarı renkli kristal, verim: % 61,  $M_A$ : 385,55 g/mol, E.n: 247 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447 (-NH-), 1697 (C=O), 1595 ( $>\text{C}=\text{N}$ -azometin), 1582 (-C=N-tiyazol), 733 (-C-S-C-tiyazolidinon), 688 (=C-S-C=tiyazol). Bileşiğe ait karşılaştırmalı spektrum Şekil 3.13’de verilmiştir



Şekil 3.13. 2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütıl) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on ile 2-Klor-N-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütıl) tiyazol-2-il) asetamid bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, TMS,  $\delta$ , ppm):** 1.28 (s, 1H, -NH-), 1.66 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, para-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 6H, orto-CH<sub>3</sub>), 2.70 (d, 4H, -CH<sub>2</sub>-siklobütan), 3.62 (q, 1H,  $>\text{CH}$ -siklobütan), 3.86 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-tiyazolidinon), 6.63 (s, 1H, =CH-S), 6.80 (s, 2H, aromatik). Bileşiğe ait spektrum Şekil 3.14’de verilmiştir.



**Şekil 3.14.** 2-(4-(3-mezitil-3-metilsiklo-bütül) tiyazol-2-ilimino) tiyazolidin-4-on bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

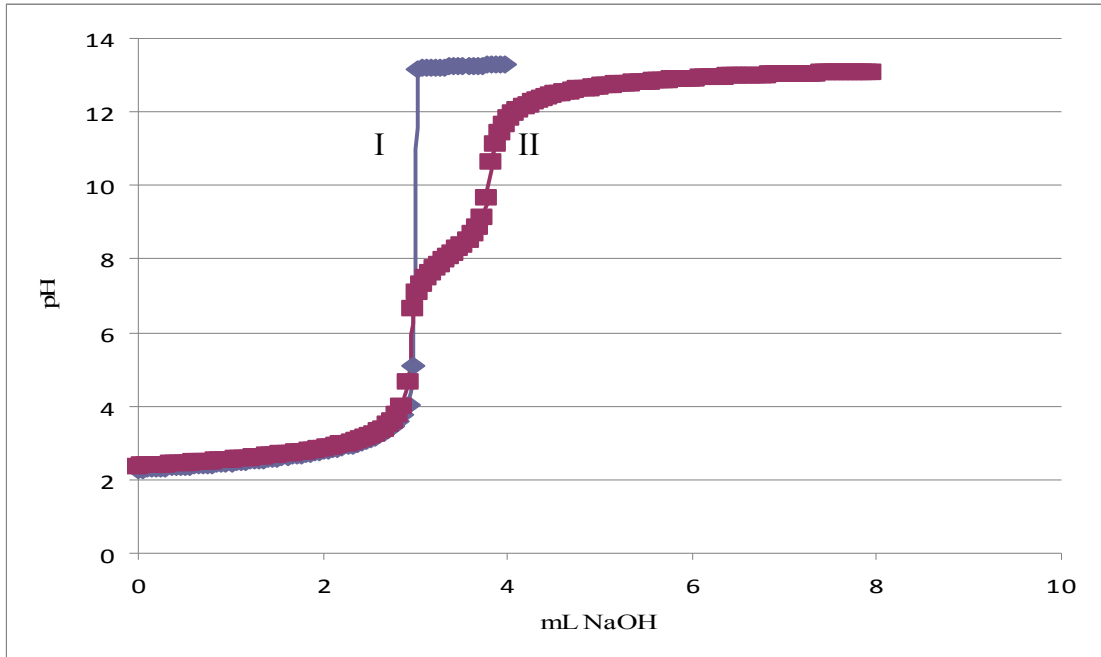
### 3.3. Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi

Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin %60 dioksan-%40 su ortamında stokiometrik protonasyon sabitleri  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum klorürlü ortamda potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır. Potansiyometrik tayinlere başlanmadan önce, tayin edilecek olan sabitlerin stokiometrik protonasyon sabitleri olması istendiğinden tayinlerde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi hidrojen iyonu aktivitesi yerine, hidrojen iyonu konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibrasyon sabitleri olan  $E^0$  hücre ve  $k$  değerleri kuvvetli asit-kuvvetli baz titrasyonundan elde edilen mV değerlerinin pH'a karşı grafiğe geçirilmesiyle çizilen  $E_{\text{hücre}} - \log[\text{H}]$  eğrilerinden yararlanılarak bulunmuştur. Eğrilerin lineerliği en küçük kareler metodu kullanılarak değerlendirilmiş ve regresyon katsayısı  $r$ 'nin 1'e çok yakın olduğu görülmüştür. Nernst faktörü olan  $k$  değeri,  $25^\circ\text{C}$  için teorik değeri olan 59.16 mV'a çok yakın bulunmuştur. Kalibrasyon sabitleri en az üç

deneyin ortalaması alınarak belirlenmiş olup, her bir titrasyon serisinden önce deneyler tekrarlanarak sonuçlar kontrol edilmiştir.

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

Kullanılan hücrenin kalibrasyonu yapıldıktan sonra Bölüm 2.4.4'te anlatıldığı gibi titrasyonlar yapılmış ve titrasyonlarda elde edilen mV değerlerinden **Eşitlik 1.27** kullanılarak pH'lar hesaplanmıştır. Elde edilen mL<sub>titrant</sub>-pH veri çiftlerinin BEST bilgisayar programında değerlendirilmesiyle tiyazolidin-4-on bileşiklerinin protonasyon sabitleri hesaplanmış ve **Şekil 3.15**'de görüldüğü gibi titrasyon eğrisi çıkarılmıştır.



**Şekil 3.15.** 0.1 M NaCl'li ortamda T<sub>1</sub> ligandının titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HCl çözeltisi, Eğri II, T<sub>1</sub>:2H çözeltisi)

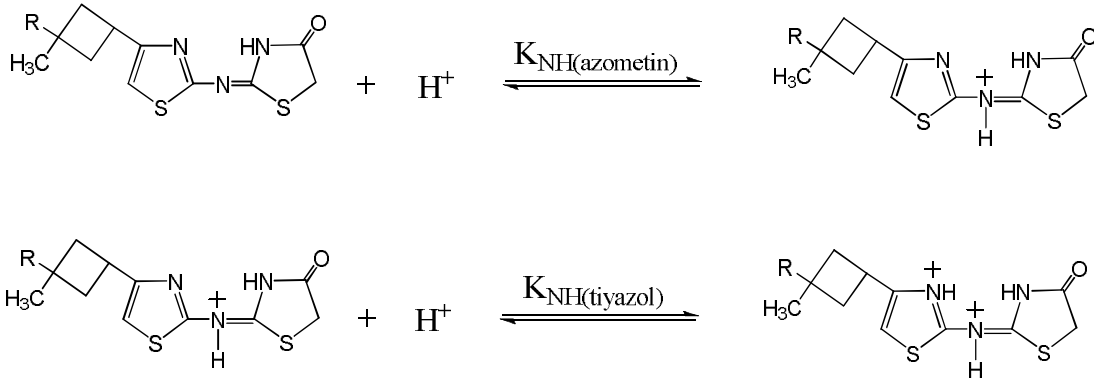
Çalışmamızda belirtilen sabitler en az üç deneyin ortalaması olup, değerlerin standart sapması %1'den küçük bulunmuştur. Tayin edilen protonasyon sabitlerinin tamamı **Tablo 3.2.**'de verilmiştir.

**Tablo 3.2.** Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin %60 Dioksan-%40 Su ortamındaki protonasyon sabitleri

| Tiyazolidin-4-on bileşikleri | Log $K_{NH}(\text{azometin})$ | Log $K_{NH}(\text{tiyazol})$ | Log $b^H$ |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------|
| T <sub>1</sub>               | 8.18                          | 2.41                         | 10.59     |
| T <sub>2</sub>               | 8.24                          | 2.34                         | 10.58     |
| T <sub>3</sub>               | 8.28                          | 2.29                         | 10.57     |

$s_{fit} \leq 0.02$

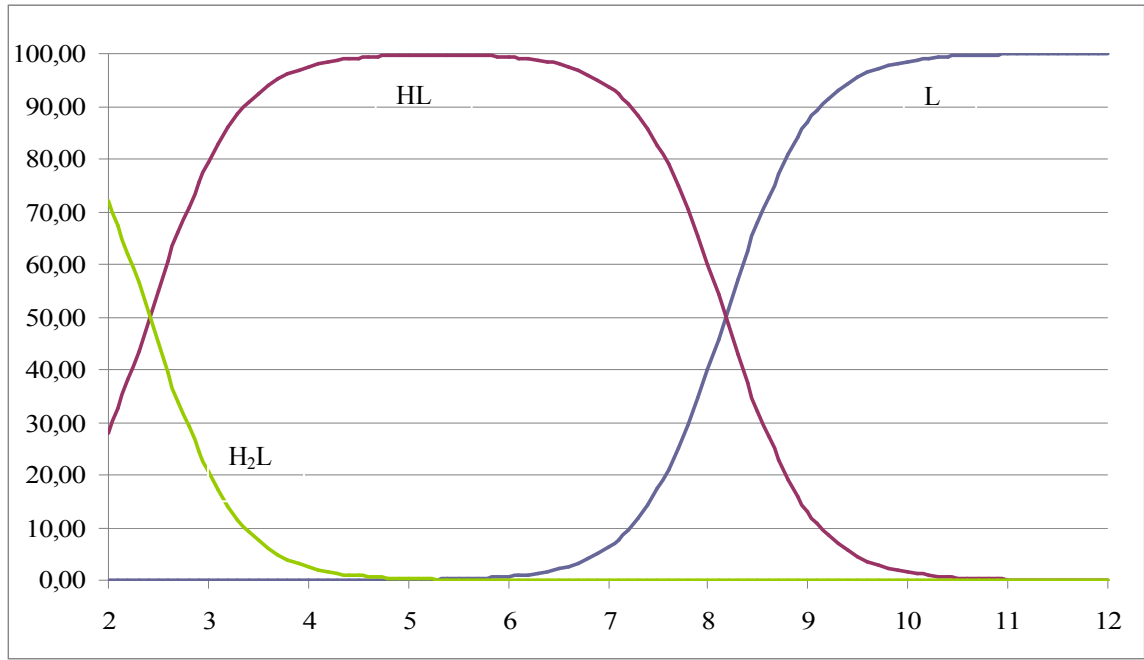
Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin titrasyonlarından elde edilen verilerin BEST bilgisayar programında değerlendirilmesi sonucu tiyazolidin-4-on bileşikleri için iki protonasyon sabiti bulunmuştur. Bunlar tiyazolidin halkasına bağlı azometinin protonasyonu ve tiyazol halkasındaki azotun protonasyonudur.



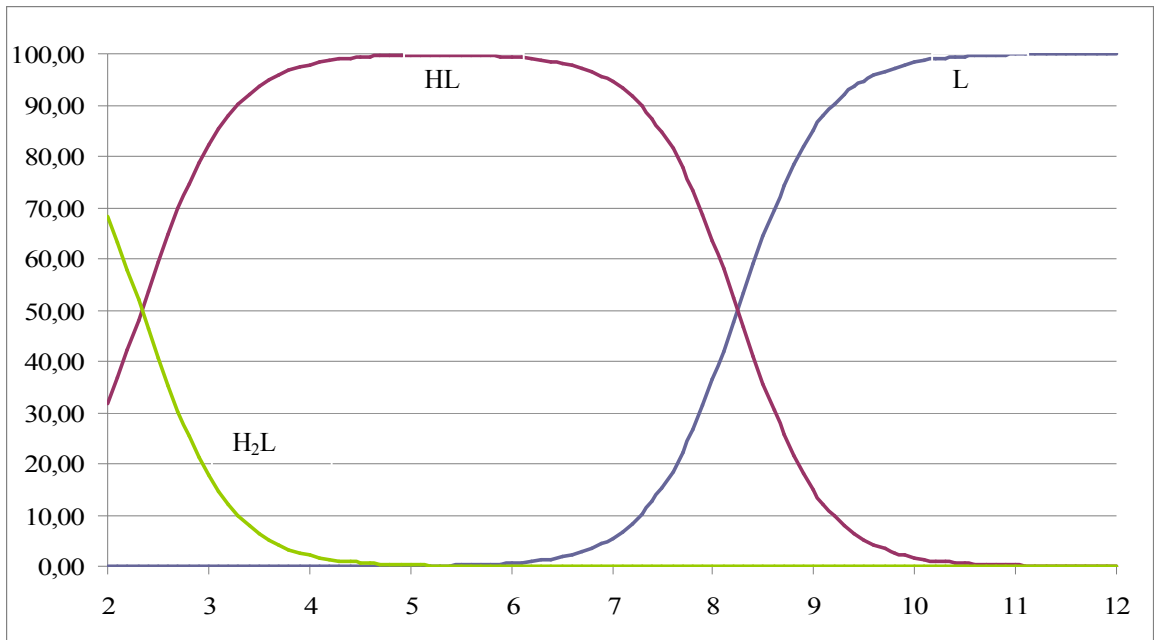
**Şekil 3.16.** T<sub>1</sub> bileşiğinin protonlanma dengeleri

Çözelti ortamında oluşan türlerin oluşum yüzdelerinin ve bu türlerin maksimum verimle izole edilebileceği şartların belirlenebilmesi için türlerin pH ile dağılımlarının incelenmesi önemlidir. pH'ın bir fonksiyonu olarak çözelti ortamında oluşan türlerin dağılımı ancak dağılım diyagramları çizilerek bulunabilir. Bu amaçla **Tablo 3.2**'deki potansiyometrik protonasyon sabitleri SPEXY-C bilgisayar programında değerlendirilerek çalışılan bütün bileşiklerin dağılım diyagramları çizilmiştir.

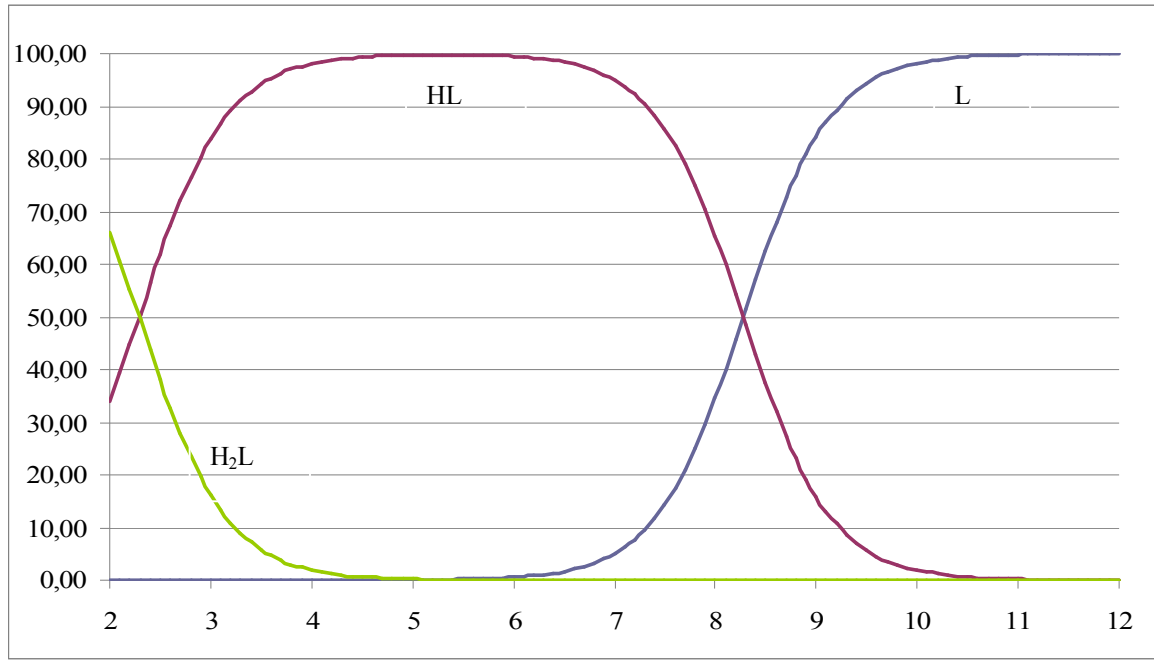
Çalışmada sentezlenen 3 adet farklı tiyazolidin-4-on bileşiklerinin dağılım diyagramları **Şekil 3.17**, **Şekil 3.18** ve **Şekil 3.19**'da gösterilmiştir.



**Şekil 3.17.** T<sub>1</sub> bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H<sup>+</sup>, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.



**Şekil 3.18.** T<sub>2</sub> bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H<sup>+</sup>, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.



**Şekil 3.19.** T<sub>3</sub> bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, L:2H<sup>+</sup>, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.

### 3.4. Amit Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır. **Şekil 3.1**'de 4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül)tiyazol-2-amin ile 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül)tiyazol-2-il)asetamid bileşiklerine ait IR spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül)tiyazol-2-il)asetamid'e ait olan 1658 cm<sup>-1</sup> deki karbonil pikinin ve 725 cm<sup>-1</sup> deki -CH<sub>2</sub>-Cl pikinin olduğu görülmektedir. Ayrıca 4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül)tiyazol-2-amin'e ait olan 3446 cm<sup>-1</sup> deki -NH<sub>2</sub> pikinin kaybolduğu ve 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütül)tiyazol-2-il)asetamid'e ait olan 3176 cm<sup>-1</sup> deki -NH- pikinin gözlenmesi yapının oluştuğunu göstermektedir.

Bu bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR verileri incelendiğinde, 1.59 ppm'de görülen 3 protona eşdeğer singlet CH<sub>3</sub> piki, 2.56 ppm'de görülen 4 protona eşdeğer siklobütan halkasına ait CH<sub>2</sub> pikleri görülmektedir. Ayrıca 3.75 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer siklobütana ait CH piki, 4.27 ppm'de görülen 2 protona eşdeğer -CH<sub>2</sub>-Cl piki, 6.61 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer =CH-S tiyazol piki, 7.00-7.50 ppm aralığında görülen aromatik halkaya ait ortaya çıkan pikler ve 9.34 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer -NH- piki bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

C-2'e ait 163.81 ppm'de görülen pik, 156.43 ppm'de görülen C-3'e ait pik ve de 40.38 ppm'de görülen C-1'e ait pik yapının oluştuğunu göstermektedir. Her bileşiğe ait spektrum verileri ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bu tez çalışmasının sentez kısmında çıkış maddesi olarak kullanılan p-ksilen grubu taşıyan asetamid bileşiği, laboratuvarımızda önceki çalışmalar için yeteri miktarda sentez ve karakterize edildiğinden, bu çalışmada bu bileşiğin sentezine ihtiyaç duyulmamıştır.

### 3.5. Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır. **Şekil 3.7**'de 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid ile 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-ylimino)tiyazolidin-4-on bileşiklerine ait IR spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid'e ait olan karbonil pikinin halka kapanması sonucu  $1736\text{ cm}^{-1}$ 'de oluştuğu ve  $1599\text{ cm}^{-1}$  deki  $>\text{C}=\text{N}$ -azometin pikinin oluştuğu görülmektedir. Ayrıca 2-Klor-N-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-il)asetamid'e ait olan  $725\text{ cm}^{-1}$  deki  $-\text{CH}_2\text{-Cl}$  pikinin kaybolduğu ve 2-(4-(3-metil-3-fenilsiklo-bütil)tiyazol-2-ylimino)tiyazolidin-4-on'a ait olan  $3447\text{ cm}^{-1}$ 'de  $-\text{NH}-$  pikinin,  $731\text{ cm}^{-1}$ 'de ise  $-\text{C-S-C-}$ (tiyazolidinon) pikinin gözlenmesi yapının oluştuğunu göstermektedir.

Bu bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  verileri incelendiğinde, 1.52 ppm'de görülen 3 protona eşdeğer singlet  $\text{CH}_3$  piki, 2.48 ppm'de görülen 4 protona eşdeğer siklobütan halkasına ait  $\text{CH}_2$  pikleri görülmektedir. Ayrıca 3.71 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer siklobütana ait  $\text{CH}$  piki, 3.93 ppm'de görülen 2 protona eşdeğer  $-\text{CH}_2-$  tiyazolidinon piki, 6.98 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer  $=\text{CH-S}$  tiyazol piki, 7.10-7.40 ppm aralığında görülen aromatik halkaya ait ortaya çıkan pikler ve 12.03 ppm'de görülen 1 protona eşdeğer  $-\text{NH}-$  piki bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

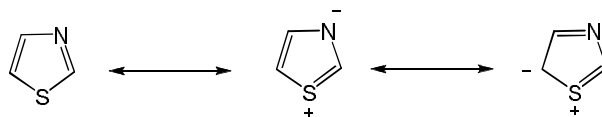
C-2'e ait 174.53 ppm'de görülen pik, 157.28 ppm'de görülen C-3'e ait pik ve de 35.20 ppm'de görülen C-1'e ait pik yapının oluştuğunu göstermektedir. Her bileşiğe ait spektrum verileri ilgili bileşiğin altında verilmiştir.

### 3.6. Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Protonasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Ligandların deneysel kısımda anlatıldığı şekilde titrasyonu yapılmış, titrasyondan elde edilen veriler BEST bilgisayar programlarında değerlendirilerek protonasyon sabitleri hesaplanmıştır. Bu ligandların titrasyonlar sonucunda iki tane protonasyon sabiti bulunmuştur.

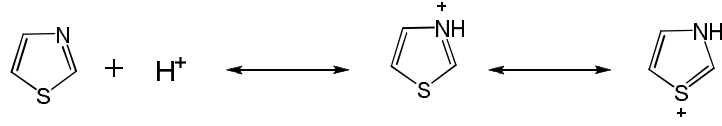
Ligandların basamaklı olarak gerçekleşen protonasyon dengelerinde ilk protonasyonun öncelikle hangi protonasyon bölgesinde gerçekleştiğinin bilinmesi çok önemlidir. Tiyazolidin-4-onların ilk protonasyonun hangi protonasyon bölgesinde gerçekleştiğini belirlemek için şunlar söylenebilir. Moleküler türlerin düşük dielektrik sabitli çözücü ortamlarında, iyonik türlerin ise yüksek dielektrik sabitli çözücü ortamlarında kararlı olması yani daha iyi solvatize olması beklenir. Suyun 25 °C'taki dielektrik sabiti 80.4, dioksanınki ise 2.01'dir. Dolayısıyla dioksan yüzdesi arttıkça ortamın dielektrik sabiti de azalmaktadır. Çalıştığımız ortam %60 dioksan-%40 su ortamı olduğu için dielektrik sabiti ve polaritesi düşüktür.

Tiyazolidin-4-on bileşiklerinin birinci protonasyonu tiyazolidinon halkasındaki azometin azotunda, ikinci protonasyonu ise tiyazol azotunda gerçekleşmiştir. Bunu da iki şekilde açıklamak mümkündür. İlk olarak tiyazol bileşiğinin yapısına bakılırsa; tiyazol halkası aromatik bir halkadır ve halkada kükürt ve azot olmak üzere iki farklı heteroatom bulunmaktadır. Her iki heteroatom üzerinde de bazlığı sağlayan elektron çiftleri vardır fakat kükürt atomu sahip olduğu elektron çiftini halkaya vererek halkanın aromatikliğini sağlamakta ve kendi bazlığını da azaltmaktadır. Azot atomu ise halkaya elektron vermediği için kükürt'e göre daha güçlü baz durumundadır. Dolayısıyla ortama ilave edilen proton azot atomuna bağlanmayı tercih edecektir. İkinci olarak ise, tiyazol halkasının protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri yazılırsa pozitifliğin kükürt atomu üzerinde, negatifliğin ise azot atomu üzerinde olduğu görülür. Buradan da protonun kükürt atomuna değil de azot atomuna bağlanacağı anlaşılmaktadır.



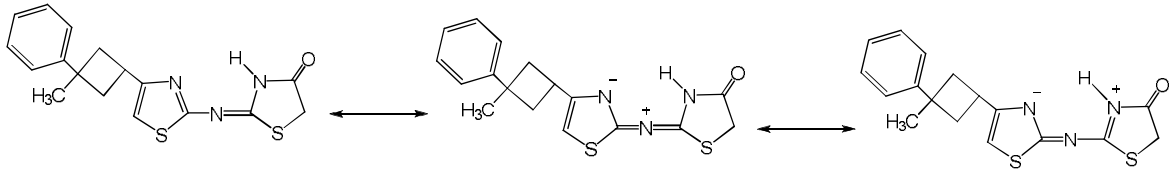
Şekil 3.20. Tiyazol bileşiğinin protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri

Bu durumu destekler nitelikte literatürde tiyazolün protonasyon dengesi ve rezonans sınır formülleri aşağıdaki şekilde verilmiştir [100].

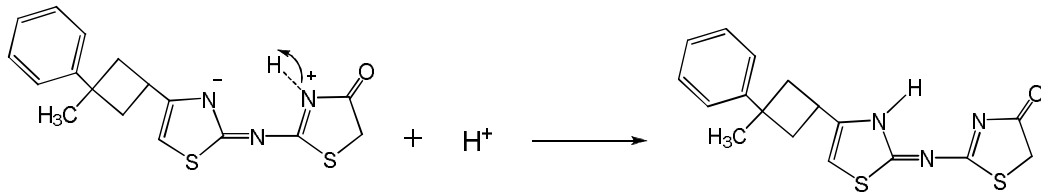


**Şekil 3.21.** Tiyazol bileşiğinin protonlanma dengesi ve rezonans sınır formülleri

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler tiyazol halkası içerdiğinden dolayı yukarıda anlatılan protonlanma dengeleri, elde edilen protonlanma sabitlerinin bileşikteki hangi atoma ait olduklarını açıklayabilir.

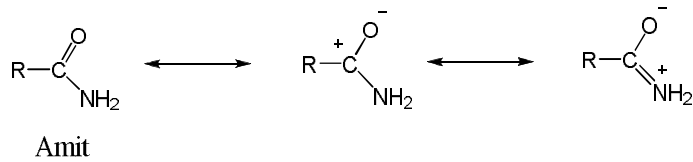


**Şekil 3.22.** T<sub>1</sub> bileşiğinin protonlanmamış halinin bazı tautomer formülleri



**Şekil 3.23.** T<sub>1</sub> bileşiğinin tiyazolidinon halkasındaki NH protonunun ayrılması

**Şekil 3.22'**deki T<sub>1</sub> bileşiğinin tautomer sınır formülü ve **Şekil 3.24'** de genel olarak gösterilen amit molekülünün rezonans formülü bize tiyazolidin-4-on halkasındaki NH protonunun asidik özellik gösterdiğini net bir şekilde açıklar.



**Şekil 3.24.** Amit molekülündeki rezonansın genel gösterimi

Protonasyon sabitleri incelenen T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> ve T<sub>3</sub> bileşiklerinin iki yerden protonlandığını önceden ifade etmiştik. Bunlardan biri tiyazol halkasındaki azot atomu iken diğeri ise azometin azotudur. İşte buraya kadar anlatılan veriler doğrultusunda ilk protonlanan yerin azometin atomu, ikinci protonlanan yerin ise tiyazol azotu olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü,

tiyazolidin-4-on halkasındaki asidik özellik gösteren NH protonu yapıdan ayrılarak öncelikli olarak üzerinde negatif yük bulunduran tiyazol azotuna bağlanır ve ortaklaşmamış elektron çiftlerini yapıdan ayrılan NH protonu ile ortaklaşa bir şekilde kullanır. Bundan dolayı da tiyazol azotunun bazlığı azometin azotuna göre azalır ve protonlanma derecesi düşerek yapıda ikinci protonlanan yer olduğunu bu şekilde açıklayabiliriz. Bulunan bu protonasyon sabitleri ise literatürlerde ki sentezi yapılmış benzer yapıya sahip olan bileşiklerin protonasyon sabitleri ile uyum içerisinde [2,97].

Tiyazolidin-4-on halkasının sahip olduğu bir heteroatom olan kükürt atomu bulunmaktadır. Heteroatomlar protonlanmaya meilli atomlar olduğundan dolayı buradaki kükürt'ünde protonlanmasını bekleriz. Fakat kükürt atomu hacimli bir atom olduğundan, üzerindeki bağ yapmamış elektronların bazik etkileri az hacimli olan atomlara göre çok azdır ve bundan dolayı kükürt atomu zayıf bir baz fakat güçlü bir nükleofilik özellik gösterir. Bundan dolayı kükürt atomunun protonasyon sabiti çok küçük olup Log K değeri 2'den düşüktür. BEST programının yazılımına göre Log K'nın 2'den küçük çıkmaya başladığı sıra bulunan değerin tekrarlanabilirliği azalırken, gerçek değere olan hata oranının da artmaya başladığını gösterir.

### **3.7. Tiyazolidin-4-on Bileşiklerin Protonasyon Sabitlerine Süstitüentlerin Etkilerinin İncelenmesi**

Sentezlenen bileşiklerin bazlığına etki eden faktörlerden bir tanesi de süstitüentlerdir. Süstitüentler bu bileşiklerin bazlığını indüktif, rezonans ve sterik olarak etkilemektedir. Titrasyonları yapılan T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> ve T<sub>3</sub> ün siklobütan tarafında farklı süstitüentler vardır. Tiyazol tarafındaki siklobütan halkasına bağlı alkil grupları protonasyon bölgelerine oldukça uzak olduğu için bunların protonasyon sabitlerine her hangi bir etkisinin olacağı düşünülmemektedir. Bulunan değerler de bunu doğrulamaktadır.

#### 4. ÖNERİLER

Bu çalışmada, 3 adet Tiyazolidin-4-on türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu IR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR gibi enstrümantal cihazlar ile yapılarak amaçlanan bileşiklerin doğru sentezlendiği teyid edilmiştir. Sonraki aşamada, bu bileşiklerin protonasyon sabitleri potansiyometrik yöntem ile incelenmiş ve bileşiklerin iki ayrı yerden protonlandığı görülmüştür. Bunlardan biri tiyazolidin-4-on halkasına bağlı azometinin protonasyonu iken diğeri tiyazol halkasındaki azotun protonasyonudur.

1. Sentezlenen Tiyazolidin-4-on türevlerinin metal iyonları ile kompleksleri oluşturularak oluşum sabitleri incelenebilir.
2. Sentezlenen Tiyazolidin-4-on türevleri nükleofilik aktiviteye sahip grup bulundurduğundan dolayı yeni sentezler için bir çıkış maddesi olarak kullanılabilir.
3. Sentezlenen Tiyazolidin-4-on türevlerinin biyolojik uygulamaları incelenebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] **Fidan, İ.**, 2006. Yüksek Lisans Tezi, Y.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [2] **Yılmaz, İ.**, 2002. Doktora Tezi, F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [3] **Martell, A.E., and Motekaitis, R.J.**, 1988. The Determination and Use of Stability Constants, VCH.
- [4] **Brown, F.C.**, (1961), “4-Thiazolidinones”, Chemical Review, 61(5):463-521.
- [5] **Singh, S.P., Parmar, S.S., Raman, K., ve Stenberg, V.I.**, (1981), “Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones”, Chemical Review, 81:175-203.
- [6] **Overberger, C.G., Ringsdorf, H., ve Avchen, B.**, (1965), “Potential Antiradiation Agents. Preparation and Polymerization of N-Vinyl-2-thiazolidinone”, Journal of Organic Chemistry, 30(1):232-234.
- [7] **Michels, J.G., ve Gever, G.**, (1956), “Chemotherapeutic Nitrofurans. IV. Some Derivatives of 1-Amino-2-imidazolidinone, 1-Amino-2-pyrrolidinone and 3-Amino-2-thiazolidinone”, Journal of American Chemical Society, 78(20):5349-5351.
- [8] **Turkevich, N.M., Petlichnaya, L.I.**, 3-Aminorhodanine, Metody Poluch. Khim. Reaktiv. Preb., 23, 13-15, 1971. Ref. C.A. 78: 16092c, 1973.
- [9] **D’ Amico, J.J., Harman, M.H.**, Derivatives of ethyl 2-mercapto-4-thiazoleacetate and rhodanine, J. Am. Chem. Soc., 77, 476-478, 1955.
- [10] **D’ Amico, J.J.**, 5-Carbalkoxyrhodanines, U.S. Patent 2, 721, 869, 25 October 1955. Ref. C.A. 50: 7872f, 1956.
- [11] **Mulder, E.**, Beitrag zur näheren kenntniss von derivaten des harnstoffs und guanidins, Ber., 8, 1261-1267, 1875.
- [12] **Speziale, A.J.**, Notes. Formation of isothiuronium salts and pseudothiohydantoins, J. Org. Chem., 23, 1231-1232, 1958.
- [13] **Kidwai, M. ve Mishra, A.D.**, A new synthetic route to aminothiazolinones, Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 52 (7), 1584-1587, 2003.
- [14] **Skinner, G.S., Elmslie, J.S., Gabbert, J.D.**, Some derivatives of 2,3-dihydro-4H-1,4-thiazin-3-one and 1,4-thiazane, J. Am. Chem. Soc., 81, 3756-3759, 1959.
- [15] **Skinner, G.S., Macnair, R.N.**, 2,6-Disubstituted 3,5-thiomorpholinediones and related compounds, J. Org. Chem., 25, 1164-1168, 1960.

- [16] **Dannenberg, H., Rahman, A.**, Die umsetzung von benzilsäure mit thioharnstoff, Chem. Ber., 89, 1625-1634, 1956.
- [17] **Culvenor, C.C.J., Davies, W., Maclaren, J.A., Nelson, P.F., Savige, W.E.**, Reactions of ethylene oxides. Part III. Synthesis of some heterocyclic compounds from glycidic esters and related compounds, J. Chem. Soc., 2573-2577, 1949.
- [18] **Arakelian, A.N., Dunn, H., Grieshammer, L.L., Coleman, L.E.**, 2-Imino-4-oxo-5-thiazolidineacetic acid and its derivatives, J. Org. Chem., 25, 465-467, 1960.
- [19] **Hahn, H., Nam, K.D., Mah, H.**, A simple construction of 2-Phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones, Heterocycles, 55 (7), 1283-1289, 2001.
- [20] **Zienty, F.B.**, Esters of pseudothiohydantoin-5-acetic acid, U.S. Patent 2, 701, 248, 1 February 1955. Ref. C.A. 50: 1923d, 1956.
- [21] **Marrian, D.H.**, The condensation on N-substituted maleimides with thioureas, J. Chem. Soc., 1797-1799, 1949.
- [22] **Bougault, J., Chabrier, P.**, Several reactions of  $\beta$ -benzoylacrylic acid, Compt. Rend., 224, 656-657, 1947. Ref. C.A. 41: 4792e, 1947.
- [23] **Ergenç, N., Çapan, G., Günay, N.S., Özkırkım, S., Güngör, M., Özbey, S., Kendi, E.**, Synthesis and hypnotic activity of new 4-thiazolidinone and 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione Derivatives, Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 343-347, 1999.
- [24] **Küçükgül, Ş.G., Oruç, E.E., Rollas, S.S., Şahin, F., Özbek, A.**, Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds, Eur. J. Med. Chem., 37, 197-206, 2002.
- [25] **Shih, M.H., Ke, F.Y.**, Synthesis and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives, Biorg. Med. Chem., 12, 4633-4643, 2004.
- [26] **McLean, J., Wilson, F.J.**, The reaction between thiosemicarbazones and maleic anhydride, J. Chem. Soc., 1048-1050, 1939.
- [27] **Tenório, R.P., Carvalho, C.S., Pessanha, C.S., de Lima, J.G., de Faria, A.R., Alves, A.J., de Melo, E.J.T., Góes, A.J.S.**, Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondi activity. Biorg. Med. Chem., 15, 2575-2578, 2005.

- [28] **Kocabalkanlı, A., Ates, Ö., Ötük, G.,** Synthesis of Mannich bases of some 2,5-disubstituted 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 334, 35-39, 2001.
- [29] **Benghiat, I.,** Rhodanines, U.S. Patent 2, 905, 689, 22 September 1959. Ref. C.A. 54: 2360d, 1960.
- [30] **Zubenko, V.G., Turkevich, N.M.,** *Zhur. Obshcheĭ Khim.*, 27, 3275-3278, 1957. Ref. C.A. 52: 12111b, 1958.
- [31] **Ganitkevich, M.I., Turkevich, N.M.,** Synthesis of thiazolidone derivatives of biological interest. X. Synthesis and properties of 3-methylrhodanine and its derivatives, *Zhur. Obshcheĭ Khim.*, 29, 515-518, 1959. Ref. C.A. 54: 498e, 1960.
- [32] **Ganitkevich, M.I., Turkevich, N.M.,** Effect of some substituents in the molecules of rhodanine derivatives on absorption spectra in the ultraviolet region, *Zhur. Obshcheĭ Khim.*, 29, 2092-2096, 1959. Ref. C.A. 54: 8791h, 1960.
- [33] **Erlenmeyer, H., Oberlin, V.,** Zur kenntnis der thiazolidone-(4), *Helv. Chim. Acta*, 30, 1329-1335, 1947.
- [34] **Surrey, A.R.,** The preparation of 4-thiazolidones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2911-2912, 1947.
- [35] **Hull, R.,** Pyrimidines. Part II. The synthesis and some reactions of pyrimidine-5-aldehydes, *J. Chem. Soc.*, 4845-4857, 1957.
- [36] **Kato, T., Ozaki, T., Tamura, K., Suzuki, Y., Akima, M., Ohi, N.,** Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2. Sutstructure-activity relationships of thiazolidinone derivatives *J. Med. Chem.*, 42, 3134-3146, 1999.
- [37] **Vazzana, I., Terranova, E., Mattioli, F., Spratore, F.,** Aromatic Schiff bases and 2,3-disubstituted-1,3-thiazolidin-4-one derivatives as antiinflammatory agents, *Arkivoc*, 364-374, 2004. Barreca, M.L., Chimirri, A., De Luca, L.,
- [38] **Monforte, P., Monforte, A.M., Rao, A., Zappalá M., Balzarini, J., De Clercq, E., Pannecouque, C., Witvrouw, M.,** Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1793-1796, 2001.
- [39] **Barreca, M.L., Chimirri, A., De Luca, L., Monforte, P., Monforte, A.M., Rao, A., Zappalá, M., Balzarini, J., De Clercq, E., Pannecouque, C., Höltje, H.D., Höltje, M.,** Design, synthesis, structure-activity relationships, and molecular

- modeling studies of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV agents, *J. Med. Chem.*, 45, 5410-5413, 2002.
- [40] **Rao, A., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A.M., Monforte, P., Pannecouque, C., Zappalá, M.**, Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one derivatives, *II Farmaco*, 000, 1-5, 2002.
- [41] **Barreca, M.L., Chimirri, A., De Clercq, E., De Luca, L., Monforte, A.M., Monforte, P., Rao, A., Zappalá, M.**, Anti-HIV agents: design and discovery of new potent RT inhibitors, *II Farmaco*, 58, 259-263, 2003.
- [42] **Rao, A., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A.M., Monforte, P., Pannecouque, C., Zappalá, M.**, Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones, *II Farmaco*, 58, 115-120, 2003.
- [43] **Gududuru, V., Hurh, E., Dalton, J.T., Miller, D.D.**, Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-ylamides for prostate cancer, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 5289-5293, 2004.
- [44] **Rao, A., Balzarini, J., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A.M., Monforte, P., Pannecouque, C., Zappalá, M.**, 2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, *Antiviral Res.*, 63, 79-84, 2004.
- [45] **Surrey, A.R.**, The preparation of 4-thiazolidones. III. The reaction of methyl thioglycolate with benzylidene dialkylaminoalkylamines, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3105-3107, 1949.
- [46] **Surrey, A.R., Cutler, R.A.**, 4-Thiazolidones. VI. The preparation of some 2-substituted derivatives *J. Am. Chem. Soc.* 76, 578-580, 1954.
- [47] **Fenech, G., Monforte, P.**, Synthesis of 2,3-substituted thiazolidones. III. Influence of substituents on the reactivity of some semicarbazones with thioglycolic acid. Antibacterial action in vitro of 2-aryl-3-phenylamino and 2-aryl-3-ureido-4-thiazolidones. *Ann. Chim. (Rome)*, 48, 975-984, 1958. *Ref. C.A.* 53: 8121h, 1959.
- [48] **Surrey, A.R.**, 4-Thiazolidones. V. Reaction of some semicarbazones with thioglycolic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3450-3451, 1952.
- [49] **Srivastava, T., Haq, W., Kati, S.B.**, Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidones by one-pot three-component condensation, *Tetrahedron*, 58, 7619-7624, 2002.

- [50] **Singh, S.P., Ansari, W.H., Lemièrre, G., Jonckers, T., Dommissie, R.,** Bifunctional derivative of p-p'-dichlorochalcone Part III. Synthesis and study for cytotoxic activity of a new compound, 2-[2,2—bis(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-thiazolid-4-one from p,p'-dichlorochalcone, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 63-67, 2002.
- [51] **Satsumabayashi, S., Motoki, S., Murata, K., Takahashi, A.,** Reaction of mercaptothiocarboxylic acid with compounds containing C:N bonds; a convenient synthesis of some 4-oxotetrahydrothiazole derivatives, *Synthesis*, 12, 881-883, 1977. Ref. C.A. 88: 89569e, 1978.
- [52] **Rao, A., Chimirri, A., Ferro, S., Monforte, A.M., Monforte, P., Zappalá, M.,** Microwave-assisted synthesis of benzimidazole and thiazolidinone derivatives as HIV-1 RT inhibitors, *Arkivoc*, 147-155, 2004.
- [53] **Fraga-Dubreuil, J., Bazureau, J.P.,** Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating applied to one-pot three component synthesis of a small library of 4-thiazolidinones, *Tetrahedron*, 59, 6121-6130, 2003.
- [54] **Mogilaiah, K., Rao R.B., Reddy, K.N.,** Synthesis of 4-thiazolidinone and 2-azetidinone derivatives of 2-trifluoromethyl-1,8-naphthyridine as antibacterial agents., *Ind. J. Chem.*, 38B, 818-822, 1999.
- [55] **Mogilaiah, K., Rao, R.B., Sudhakar, G.R.,** Synthesis and antibacterial activity and some new 1,8-naphthyridinyl-4-thiazolidinones, *Ind. J. Chem.*, 40B, 336-338, 2001.
- [56] **Pawar, R.B., Mulwad, V.V.,** Synthesis of some biologically active pyrazole, thiazolidinone, and azetidinone derivatives. *Chem. Het. Comp.*, 40(2), 219-226, 2004.
- [57] **Srivastava, S.K., Srivastava, S., Srivastava, S.D.,** Synthesis of 5-arylidene-2-aryl-3-(1,2,4-triazoloacetamidyl)-1,3-thiadiazol-4-ones as antibacterial, antifungal, analgesic and diuretic agents, *Ind. J. Chem.*, 41B, 1937-1945, 2002.
- [58] **Kelarev, V.I., Silin, M.A., Kotova, I.G., Kobrakov, K.I., Rybina, I.I., Korolev, V.K.,** Synthesis of N-substituted 3-aminothiazolidin-4-ones containing hetaryl fragments *Chem. Het. Comp.*, 39(2), 213-222, 2003.
- [59] **Pacha, W., Erlenmeyer, H.,** Zur Synthese von 4-thiazolidinderivaten, *Helv. Chim. Acta*, 39, 1156-1159, 1956.

- [60] **Pachter, I.J., Kloetzel, M.C.**, Methylation of some amides in acetone, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1321-1322, 1952.
- [61] **Clark, R.K., Schenek, J.R.**, Actithiazic acid. III. The synthesis of DL-actithiazic acid, derivatives and homologs, *Arch. Biochem. Biophys.*, 40, 270-276, 1952.
- [62] **McLamore, W.M., Cemler, W.D., Bogert, V.V., Pennington, F.C., Solomons, I.A.**, The structure and synthesis of a new thiazolidone antibiotic, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2946-2947, 1952.
- [63] **McLamore, W.M., Cemler, W.D., Bogert, V.V., Pennington, F.C., Sobin, B.A., Solomons, I.A.**, Structure and synthesis of a new, thiazolidone antibiotic, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 105-108, 1953.
- [64] **Badische Anilin- ve Soda-Fabrik A. –G.**, d1-4-Thiazolidinon-2-ylcaproic acid and its esters, German patent 931, 651, 16 August 1955. Ref. C.A. 52: 16370h, 1958.
- [65] **Kukharev, B.F., Stankevich, V.K., Klimenko, G.R., Kovalyuk, E.N., Bayandin, V.V.**, Substituted N-(2-hidroxyethyl)-1,3-thiazolidin-4-ones: Synthesis and anticorrosive properties, *Russ. J. App. Chem.*, 75(4), 665-666, 2002.
- [66] **Strube, R.E.**, N-(p-Acetylaminophenyl)rhodanine, *Org. Synt.*, 39, 1-2, 1959. Ref. C.A. 54: 3166h, 1960.
- [67] **Gaul, R.J., ve Fremuth, W.J.**, (1961), "Sulfur Heterocycles. II. 3-Aryl- and 3-Alkyl-2-thiazolidinone 1,1-Dioxides: New Class of Cyclic Sulfone", *Journal of Organic Chemistry*, 26(12):5103-5105.
- [68] **Johnson, M.R., Fazio, M.J., Ward, D.L., ve Sousa, L.R.**, (1983), "Synthesis of  $\beta$ -Lactams by the Photochemical Extrusion of Sulfur Dioxide from 1,1-Dioxo-4-thiazolidinones", *Journal of Organic Chemistry*, 48(4):494-499.
- [69] **Davis, J.A., Dains, F.B.**, Some alkyl derivatives of certain aryl substituted thiazolidones, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 2627, 1935.
- [70] **Takahashi, K., Kuraya, N., Yamaguchi, T., Komura, T., ve Murata, K.**, (2000), "Three-layer organic solar cell with high-power conversion efficiency of 3.5 %", *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 61:403-416.
- [71] **Matsuura, A.Y., Obayashi, T., Kondoh, H., Ohta, T., Oji, H., Kosugi, N., Sayama, K., ve Arakawa, H.**, (2002), "Adsorption of merocyanine dye on rutile  $\text{TiO}_2(110)$ ", *Chemical Physics Letters*, 360:133-138.

- [72] **Takahashi, K., Higashi, M., Tsuda, Y., Yamaguchi, T., Komura, T., Ito, S., ve Murata, K.,** (1998), "Photocurrent increment in organic solar cell with mixed solid of merocyanine and zinc porphyrin", *Thin Solid Films*, 333:256-263.
- [73] **Pawelczyk, A., ve Zaprutko, L.,** (2006), "Microwave assisted synthesis of fragrant jasmone heterocyclic analogues", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41:586-591.
- [74] **K. B. Yatmirski, and Vasil'ev, V.P.,** (Editor), *Stability constants of complex compound consultants*, Bureau, New York, 1960.
- [75] **P. J. Tslip, Closier, M.D., and Neville, M.C.,** *J. Med. Chem* **17** (1974), no. 207.
- [76] **F. S. C. Rosotti, and Rosotti, H.,** "Determination of stability constants," McGraw Hill Book Company Inc, New York, 1961.
- [77] **A. Doğan,** Doktora tezi, G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2000.
- [78] **G. Gran,** *Analyst* **7** (1952), 661.
- [79] **F. S. C. Rosotti, and Rosotti, H.,** *J. Chem. Education* **42** (1965), 375.
- [80] **E. P. Serjeant,** *Potentiometry and potentiometric titrations*, New York, 1984.
- [81] **L. G. Sillen,** Some graphical methods for determining equilibrium constants ii . On curve-fitting methods for two-variable data, *Acta Chem. Scand* **186** (1956.), no. 10.
- [82] **H. A. R. Irwing, H.,** Methods for computing successive constans from experimental formation curves, *J. Chem. Soc* (1953).
- [83] **D. A. S. Drysen, L.G.,** Studies on the extraction of metal complex. V.Two-parameter equations for a complex formation system and their application to the two-phase distribution of metal complexes, *Acta Chem. Scand* **663** (1953), no. 7.
- [84] **F. S. C. Rosotti, Rosotti, H., and Sillen, L.G.,** Some graphical methods of determining equilibrium constans iii. A projection strip method for two parameter system, *Acta Chem. Scand* **10** (1956), 203.
- [85] **P. Büyük,** Yüksek lisans tezi, G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1997.
- [86] **D. J. Leggett,** *Computational methods for the determination of formation constants*, Plenum Press, New York and London, 1985.
- [87] **H. Demirelli,** Doktora tezi, G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara., 2002.
- [88] **R. J. Motekaitis, and Martell, A.E.,** *Can. J.Chem* **60** (1982), 168-173.
- [89] **R. J. Motekaitis, and Martell, A.E.,** *Can. J.Chem* **60** (1982), 2403.
- [90] **P. Gans, Sabatini, A., and Vacca, A.,** , *J. Chem. Soc. Dalton Trans* (1985), 1195.

- [91] **B. Castro De, Lima, J.L.F.C., and Reis, S, J. Pharm. Biomed. Anal. AP 13** (1995), 465.
- [92] **Diurno, M.V., Mazzoni, O., Piscopo, E., Calignano, A., Giordano, F., Bolognese, A.,** Synthesis and antihistaminic activity of some thiazolidin-4-ones, *J. Med. Chem.*, 35, 2910-2912, 1992.
- [93] **Diurno, M.V., Mazzoni, O., Correale, G., Monterrey, I.G., Calignano, A., La Rana, G., Bolognese, A.,** Synthesis and structure-activity relationships of 2-(substitutedphenyl)-3-[3-N,N-dimethylamino)propyl]-1,3-thiazolidin-4-ones acting as H<sub>1</sub>-histamine antagonists, *II. Farmaco*, 54, 579-583, 1999.
- [94] **Previtera, T., Basile, M., Vigorita, M.G., Fenech, G., Occhiuto, F., Circosta, C., Costa de Pasquale, R.,** 3,3'-di[1,3-thiazolidine-4-one] system. II. Anti-inflammatory and antihistaminic properties in new substituted derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 67-74, 1987.
- [95] **Previtera, T., Vigorita, M.G., Basile, M., Fenech, G., Trovato, A., Occhiuto, F., Monforte, M.T., Barbera, R.,** 3,3'-di(1,3-thiazolidine-4-one) system. V. Synthesis and pharmacological properties of 3,3'-(1,2-ethanediyl)bis-(2-heteroaryl-1,3-thiazolidine-4-one) derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 25, 569-579, 1990.
- [96] **Previtera, T., Vigorita, M.G., Basile, M., Orsini, F., Benetollo, F., Bombieri, G.,** 3,3'-di[1,3-thiazolidine-4-one] system.VI. Structural and conformational studies on configurational isomers with antihistaminic activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 29, 317-324, 1994.
- [97] **Kozlowski, C.A., Ulewicz, M., Walkowiak, W., Girek, T., Jablonska, J.,** The effect of tautomeric rearrangement on the separation of Zn(II) and Cd(II) in ion flotation process with 4-thiazolidinone derivatives, *Minerals Engineering*, 15, 677-682, (2002).
- [98] **D. D. Perrin, and Armarego, W.L.F,** Purification of laboratory chemicals, vol. 148, Pergamon Press, 1966.
- [99] **R. H.,** The study of ionic equilibria, Longman, London and New York, 1978.
- [100] **Joule, J.A., Mills, K., and Smith, G.F.,** 1996. *Heterocyclic Chemistry*, p.382.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1985 yılı Elazığ doğumluyum. Üniversite öncesi eğitim hayatım babamın mesleği dolayısı ile Türkiye'nin birçok vilayeti'nde gerçekleşmiştir. İlköğrenim hayatım Hatay'ın Dört Yol ilçesi Atatürk İlkokulu'nda başlamış olup, Elazığ Fırat İlkokulu ile devam etmiş ve İzmir Dokuz Eylül İlköğretim okulu ile son bulmuştur. Orta öğrenim hayatım ise Kars'ın Sarıkamış ilçesi Şehit Binbaşı Bedir Karabıyık Anadolu Lisesi'nde başlamış olup, Konya Selçuklu Anadolu Lisesi'nde 2003 yılında tamamlanmıştır. 2004 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım ve 2008 yılının Haziran ayında Kimyager unvanını hak ederek mezun oldum. Yine aynı yılın Eylül ayında Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladım ve halen bu program kapsamında çalışmalarına devam etmekteyim.

Kim. Öner EKİCİ