

Amfiprotik ve Dipolar Aprotik Çözücülerde 3-(4-Aril) Propiyonik Asit Türevlerinin Asitlik Kuvvetleri

Zafer OCAK^{1*}

ÖZET: Beş adet 3-(4-aril) propiyonik asit türevinin asitlik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada amfiprotik çözücülerden etanol, *tert*-butanol ve su, dipolaraprotik çözücülerden *N,N* dimetilformamid (DMF), aseton kullanılmıştır. Bileşikler tetrabutylamonyum hidroksidin (TBAH) metanoldeki çözeltisi ile titre edilmiş ve titrasyonlarda dönüm noktasının belirlenmesinde potansiyometrik metod, asitliğin belirlenmesinde yarı nötralizasyon metodu kullanılmıştır. Titrasyon eğrilerinin beklendiği gibi S şeklinde olduğu belirlenmiştir. Çizelge ve grafikler kullanılarak propiyonik asit türevlerinin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki asitlik kuvvetleri hesaplanmıştır. Çözücülerde elde edilen pK_a değerlerinin farklandırıldığı görülmüştür. Bileşiklerin asitlik kuvvetlerine çözücü, moleküler yapı, otoprotoliz sabiti, dielektrik sabiti ve çözücünün seviyeleme-farklandırma etkileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 3-(4-aril) propiyonik asit, amfiprotik çözücü, asitlik kuvveti, yarı nötralizasyon metodu

The Acidity Strengths of 3-(4-Aryl) Propionic Acid Derivatives in Amphiprotic and Dipolar Aprotic Solvents

ABSTRACT: The acidic properties of five 3-(4-aryl) propionic acid derivatives were investigated. In this study, ethanol, *tert*-butanol and water were used as an amphiprotic solvent. Aceton and *N,N*-dimethylformamide (DMF) were preferred as a dipolar aprotic solvent. Compounds were titrated with tetrabutylammonium hydroxide (TBAH) in methyl alcohol and titrimetric analyses were used potentiometric method determining the end-points, half-neutralization method determining acidity. Typical S-shaped titration graphs excepted were determined. The acidity strengths of propionic acid derivatives in amphiprotic and dipolar aprotic solvents were calculated using tables and graphs. The pK_a values obtained in the solvents were found to be differentiated. The effects of solvent, molecular structure, autoprotolysis constant dielectric constant, and leveling-differentiation effects of the solvents upon acidity strength of the compounds were discussed.

Keywords: 3-(4-aryl) propionic acid, amphiprotic solvent, acidity strength, half-neutralization method

¹Zafer OCAK (Orcid ID: 0000-0002-6604-9814), Kafkas Üniversitesi, Dede Korkut Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Kars, Türkiye

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Zafer OCAK, e-mail:zafcak@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 22-01-2020

Kabul tarihi / Accepted: 27-05-2020

GİRİŞ

Potansiyometrik titrasyonlar basit ve düşük maliyetli olması nedeniyle asitlik sabitlerinin tayininde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir (Reijenga et al., 2013). Asit ya da baz molekülünün ayrışma sabiti K_a / K_b nin genellikle negatif logaritması olan pK_a / pK_b olarak ifade edilir (Huang et al., 2017). pK_a tayininde temel prensip moleküldeki iyonlaşmış ve iyonlaşmamış grup oranı ve sulu ortamın katkısıdır (Zafar et al., 2014). Evrensel olarak bir sabit gibi adlandırılmasına rağmen, pK_a sıcaklık (T), iyonik güç (I) ve çözücünün polaritesi ile farklılık gösteren dielektrik sabitine (ϵ) bağlı olduğundan gerçekte sabit değildir (Reijenga et al., 2013; Amirdehi et al., 2017). Asit ayrışma sabiti, farklı pH değerlerindeki çözeltilerde moleküllerin iyonlaşma derecesini gösteren, birçok analitik yöntemde önemli olan pH'ı belirlemede, analitik kimyada deney koşullarının optimizasyonunda ve en önemlisi fizikokimyasal özelliklerin tanımlanmasında önemli bir parametredir (Kumar and Babu, 2006; Zafar et al., 2014; Hadjeb and Barkat 2017). Çünkü iyonlaşmış ve iyonlaşmamış yapıların fizikokimyasal özellikleri genellikle farklıdır (Huang et al., 2017). pK_a değerinin belirlenmesi, birçok kimyasal, biyolojik, çevresel ve farmasötik kullanımları (Meloun et al., 2007; Kiani et al., 2014) özellikle yaşam ve malzeme bilimlerinde, ilaç endüstrisi ve diğer Ar-Ge odaklı çalışmalarda oldukça önemlidir (Pilarski et al., 2015). Çizelge 1. incelendiğinde ilerleyen zaman içinde spektrometri, kondüktometri, elektrofores, NMR, polarometri, kalorimetri, teorik vb birçok farklı metod geliştirildi. Kondüktometri kuvvetli elektrolit numuneler için, voltametri indirgeme potansiyeli olanlar için, UV spektroskopisi iyonizasyon bölgesinde kromofor madde içerenler, kalorimetri ısı değişimi oluşturan maddeler için geçerlidir. Hesaplamalı metod fiziksel koşullar bakımından kısıtlanmadığı şartlarda iken polarimetri ve reaksiyon kinetiği gibi metotlar literatürde nadir görülmektedir (Reijenga et al., 2013). Ancak potansiyometrik metot dönüm noktası tayininde belirtilen kısıtlamaları içermez, Dolayısıyla basitlik doğruluk ve hassasiyeti nedeniyle bu metodlar arasında en yaygın kullanılan metottur (Zafar et al., 2014).

Çizelge 1. pK_a tayininde kullanılan metodların kuvvetli (++) ve (--) zayıf noktaları (Reijenga et al., 2013)

	pK_a aralığı	Maliyet/zaman	Hassasiyet	T, I ve ϵ
Potansiyometri	--	++	+	+
Kondüktometri	-	+	+	-
Voltametri	+	+	+	+
Kalorimetri	++	+	+	+
NMR	++	--	++	-
Elektroforez	+	+	++	++
HPLC	-	+	+	+
Çözünürlük	+	--	+	-
Spektrometri	+	+	++	++
Fluorometri	+	+	--	+
Polarimetri	+	+	+	+
Hesaplamalı	++	-	--	--
Kinetik	-	-	+	+

T: Sıcaklık; I: İyonik Kuvvet; ϵ : Dielektrik sabiti

E280 ya da propiyonik asit, süt ürünleri ve sirke gibi gıdaların doğal bir parçasıdır. Gıdada antimikrobiyal madde ya da lezzet arttırıcı bir katkı maddesi, insan metabolizmasının bileşenlerindedir (Anonim, 2019). Renksiz, keskin, aşındırıcı ve kokusu hoş olmayan bir maddedir. Vücudumuzda sindirilmeden kalın bağırsağa ulaşan diyet lifleri gibi besin maddelerinin fermente edilmesi sonucu elde

edilen ara ürünlerdendir. Ter bezleri mikroorganizmalar yardımıyla propiyonik asit üretir; bu sebeple insan teri propiyonik asit gibi kokmaktadır (Anonim, 2019). Propiyonik asit herbisit üretiminde, yapay meyve tatları üretiminde ayrıca gıda, hayvan yemi ve tahıllar için koruyucu olarak kullanılır (Kumar and Babu, 2006).

Araştırmada su ve susuz ortamdaki asitlik kuvvetleri ilk kez tayin edilerek özellikle asitler-bazlar ve tampon çözeltiler konusunda katkı sağlayan 3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki asidik kuvvetleri çalışılmıştır. Titrant olarak TBAH'in metanoldeki çözeltisi kullanılmıştır. Dönüm noktası tayini için potansiyometrik titrasyon metodu uygulanmıştır (Yüksek et al., 2013; Almeida et al., 2015; Bolong et al., 2016; Taskiran et al., 2017; Katea and Basavaraju, 2018). Amfiprotik ve dipolar aprotik ortamlardaki asitlikleri yarı nötralizasyon yöntemiyle tayin edilmiştir. Elde edilen sonuçlar çözücü etkisi, yapı etkisi, dielektrik sabiti ve otoprotoliz sabitleri yardımıyla çözücülerdeki asidik özellikleri incelenmiştir.

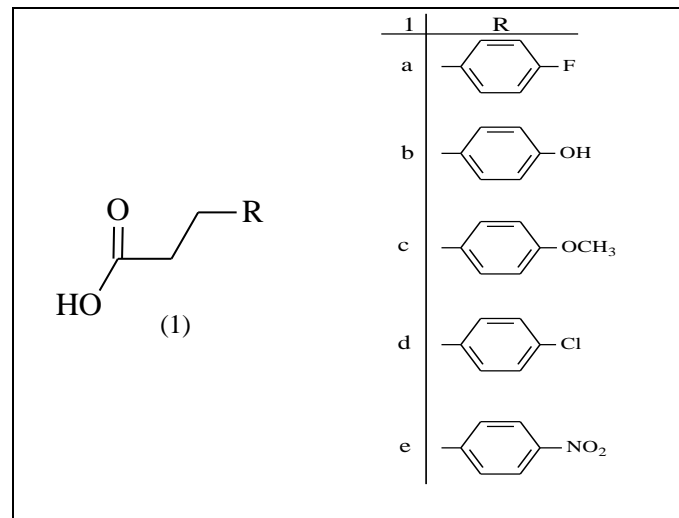
MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışılan Maddeler

Asitlik kuvvetleri tayin edilen 3-(4-aril) propiyonik asit türevi beş adet Şekil 1. de verilen bileşik kullanılmıştır.

- 3-(4-florofenil) propiyonik asit (1a),
- 3-(4-hidroksifenil) propiyonik asit (1b),
- 3-(4-metoksifenil) propiyonik asit (1c),
- 3-(4-klorofenil) propiyonik asit (1d),
- 3-(4-nitrofenil) propiyonik asit (1e).

Bileşikler Aldrich ve Acros firmalarından satın alınmıştır.



Şekil 1. 3-(4-aril) propiyonik asit bileşikleri.

Çözücüler

3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin asitlik sabitlerinin tayininde amfiprotik çözücü olarak etanol, su, tert-butanol, dipolar aprotik çözücülerden DMF ve aseton kullanılmıştır. TBAH ve 3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin çözücülerdeki çözünürlüğü, çözücülerin geniş potansiyel aralığı, oda şartlarında çalışma imkânı çözücülerin seçiminde önemli etken olmuştur. TBAH'in metanoldeki 0.05 N'lik çözeltisi titrant olarak tercih edilmiştir. Etanol, aseton DMF ve tert-butanol Merck firmasından satın alınmıştır.

Titrant

Titrant olarak TBAH asitlere karşı geniş ölçüde kullanılan bir baz olmuştur. TBAH'ın metanoldeki standart 0,05 N'lik çözeltisi kullanılmıştır.

Cihazlar

Yapılan çalışmada Mettler Toledo SevenGo pro pH/ORP/Ion metre kullanılmıştır. Kullanılan pH metrenin pH okumalarındaki hassasiyeti ± 0.002 iken mV ölçümündeki hassasiyeti ± 0.1 , ve kesinlik ± 0.2 verilmiştir. Çalışmalarda kombine pH elektrodu (LE438-DIN) kullanılmıştır. Titrant ilavesi için 50 μ L lik mikropipet kullanılmıştır.

Hazırlanan çözeltiler

3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin 10^{-3} M 100 mL'lik çözeltileri aseton, tert-butanol, su, DMF ve etanolde hazırlanmıştır. Metanoldeki TBAH'ın 0.05 N 250 mL'lik çözeltisi titrant olarak kullanılmıştır.

Yöntem

Kullanılan pH metrenin kalibrasyonu için pH=7 ve pH=10 olan iki tampon çözelti kullanılmıştır. Potansiyometrik titrasyonlar 25°C'de gerçekleştirilmiştir. 3-(4-aril) propiyonik asit türevi bileşiklerin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki 10^{-3} M'lık çözeltisinden 17 mL alınmıştır. Asit çözeltisi manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak homojen hale getirilmiştir. Mikropipet ile her defasında 0.05 mL titrant, karışmakta olan asit çözeltisine ilave edilmiştir. 3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerindeki 10^{-3} M'lık çözeltisi 0.05 N TBAH ile titre edilmiş ve sonuçlar mL TBAH'a karşı mV grafiği olarak ifade edilmiştir.

Asitlik sabitlerinin tayini

Yarı nötralizasyon metodu

Titrasyon verileri yardımıyla çizilen mL TBAH- pH ve mL TBAH -mV titrasyon grafikleri çizilmiştir. Dönüm noktaları tespit etmek için mL TBAH- $\Delta E/\Delta V$ (birinci türev) ve mL TBAH- $\Delta^2 E/\Delta V^2$ (ikinci türev) grafikleri kullanılmıştır. Bu değerlerden de yarı nötralizasyon noktaları hesaplanmıştır.

Sulu çözeltisindeki zayıf asitlerin dengesi,



$$K_a = \frac{[H_3O^+][R^-]}{[HR]} \text{ olarak yazılmıştır.} \quad (2)$$

Tampon çözeltide,

$$pH = pK_a + \log \frac{[R^-]}{[HR]} \quad (3)$$

yarı nötralizasyonda,

$$[R^-] = [HR] \quad (4)$$

olduğundan,

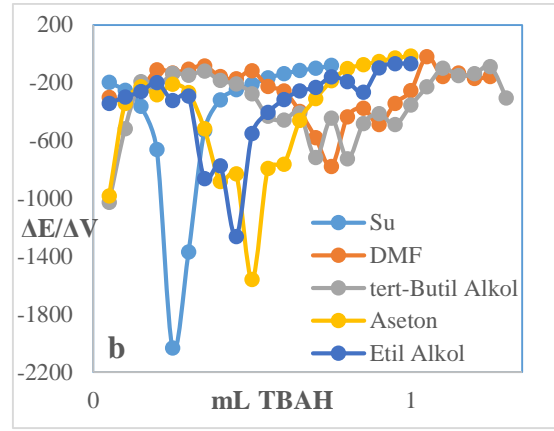
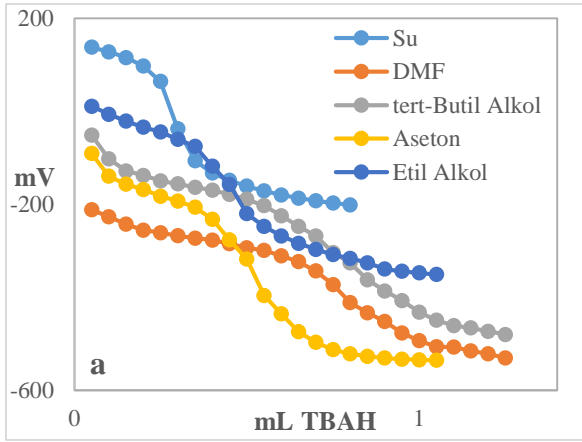
$$pH = pK_a \quad (5)$$

şeklinde belirtilmiştir (Gündüz, 2001; Alkan et al., 2014; Yokuş et al., 2015).

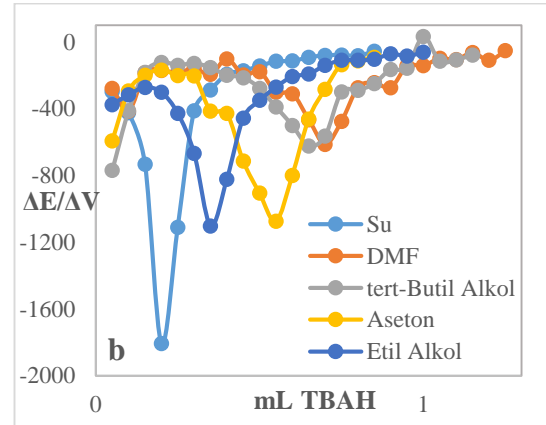
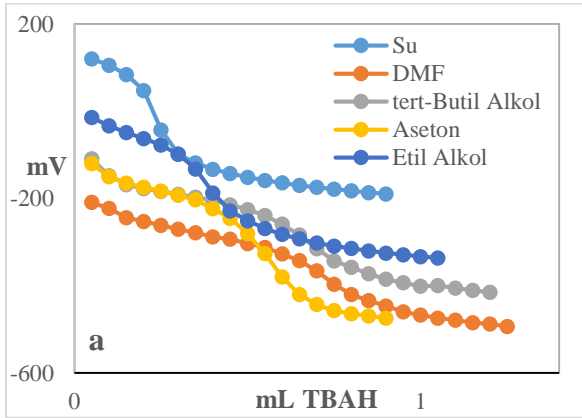
BULGULAR VE TARTIŞMA

3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin 10^{-3} M'lık amfiprotik (su, tert-butanol, etanol) ve dipolar aprotik, (DMF, aseton) çözücü ortamlarında titrant olarak metanoldeki 0.05 N TBAH çözeltisinin

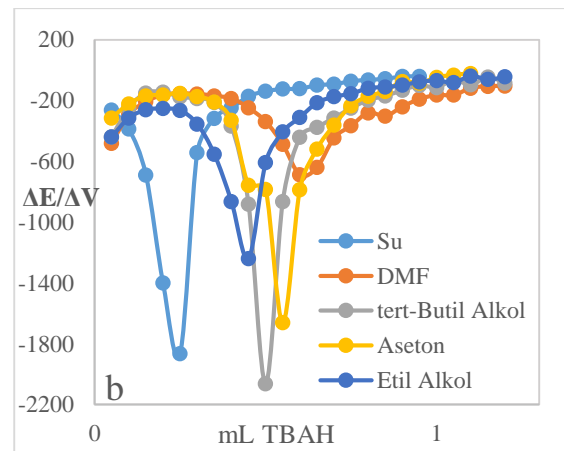
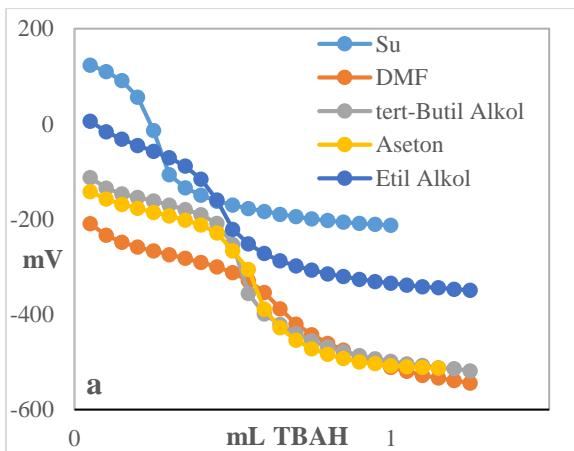
titrasyonu ile elde edilen sonuçlardan faydalanılarak çizilen mL (TBAH)'a karşı mV olarak grafikler Şekil 2-6'da verilmiştir.



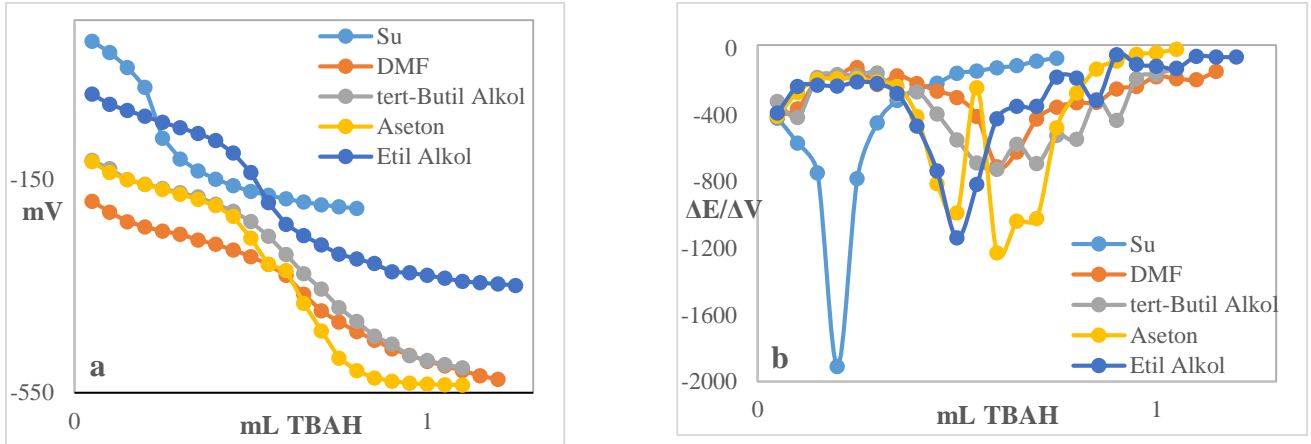
Şekil 2. 3-(4-florofenil) propiyonik asidin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki a) mL (TBAH)- mV grafikleri b) 1. türev grafikleri.



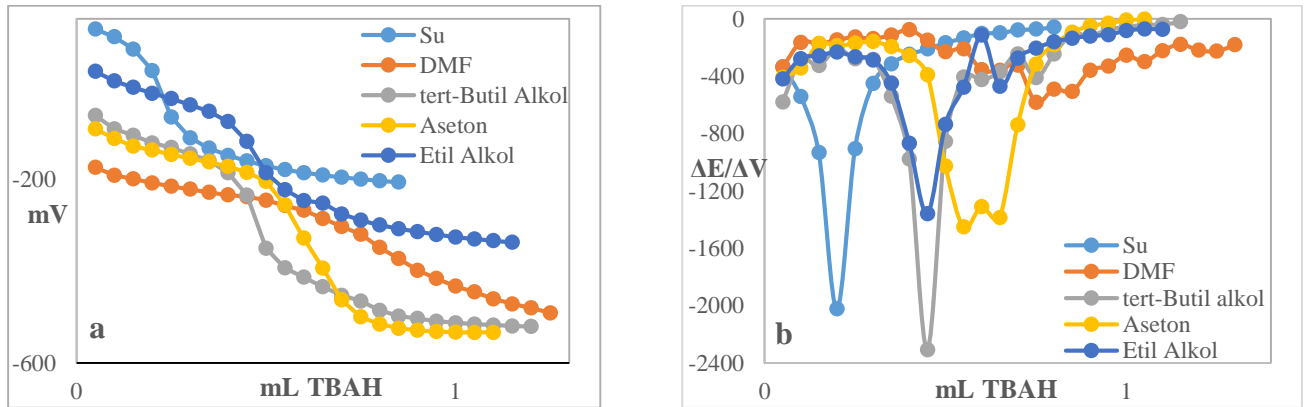
Şekil 3. 3-(4-hidroksifenil) propiyonik asidin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki a) mL (TBAH)- mV grafikleri b) 1. türev grafikleri.



Şekil 4. 3-(4-metoksibenzoil) propiyonik asidin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki a) mL (TBAH)- mV grafikleri b) 1. türev grafikleri.



Şekil 5. 3-(4-klorobenzil) propiyonik asidin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki a) mL (TBAH)- mV grafikleri b) 1. türev grafikleri.



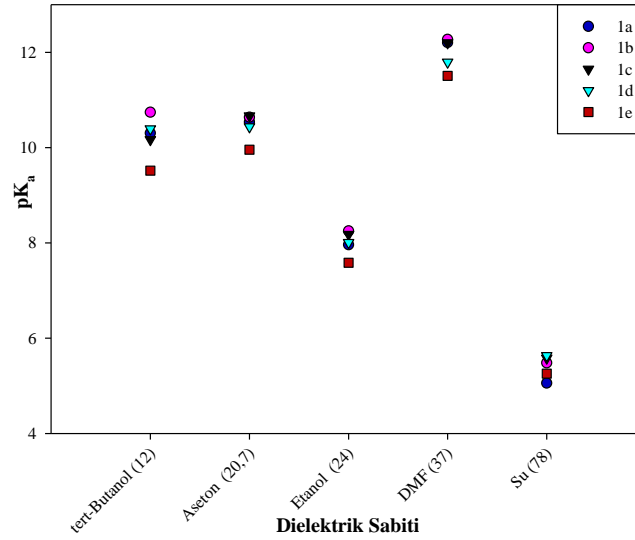
Şekil 6. 3-(4-nitrofenil) propiyonik asidin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerdeki a) mL (TBAH)- mV grafikleri b) 1. türev grafikleri.

Yarı nötralizasyon potansiyellerine göre tayin edildiği grafikler excel programında çizilmiştir (Özil et al., 2010; Ocak, 2018; Lisa et al., 2019). Hesaplanan H_{np} ve pK_a değerleri Çizelge 2. de verilmiştir.

Çizelge 2. 3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerindeki asitlik kuvvetleri.

BİLEŞİK	Su		Etanol		tert-Butanol		Aseton		DMF	
	pK _a	H _{np}	pK _a	H _{np}	pK _a	H _{np}	pK _a	H _{np}	pK _a	H _{np}
a	5.059	121.7	7.962	-39.3	10.307	-169.4	10.541	-182.4	12.207	-274.8
b	5.483	105.7	8.253	-55.5	10.743	-193.6	10.639	-187.7	12.273	-278.4
c	5.581	100.5	8.181	-51.4	10.168	-161.7	10.667	-189.4	12.202	-274.5
d	5.634	89.7	8.006	-41.8	10.394	-174.2	10.439	-176.7	11.795	-251.9
e	5.255	110.9	7.582	-18.2	9.518	-125.6	9.959	-150.0	11.508	-236.0

3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin amfiprotik ve dipolar aprotik çözücülerde potansiyometrik titrasyon ile tayin edilen asitlik kuvvetleri; fonksiyonel gruplar, otoprotoliz sabiti, Şekil 7. ile gösterilen dielektrik sabiti ve seviyeleme-farklandırma etkisi incelenmiştir.



Şekil 7. 1 bileşikleri için pK_a - dielektrik sabiti grafiği.

Farklı çözücülerdeki asitlik kuvveti sıralamasında kullanılan en önemli parametre dielektrik sabitidir. Beş çözücüdeki teorik asitlik kuvveti sıralamasının tert-butanol < etanol < aseton < DMF < su olması gerektiği belirtilmiş ancak teorik sonuçlar (özellikle dipolar aprotik çözücülerde) elde edilememiştir.

1a: Su > Etanol > tert butanol > Aseton > DMF

1b: Su > Etanol > Aseton > tert butanol > DMF

1c: Su > Etanol > tert butanol > Aseton > DMF

1d: Su > Etanol > tert butanol > Aseton > DMF

1e: Su > Etanol > tert butanol > Aseton > DMF

Literatürde amfiprotik çözücüler için verilen asitlik kuvveti sıralaması (tert-butanol < etanol < su) ile çalışma sonuçlarının uyum gösterdiği belirlenmiştir.

1a: Su > Etanol > tert butanol

1b: Su > Etanol > tert butanol

1c: Su > Etanol > tert butanol

1d: Su > Etanol > tert butanol

1e: Su > Etanol > tert butanol

Teorik olarak dipolar aprotik çözücülerden DMF ortamında bileşiklerin asidik kuvvetinin asetona göre daha fazla olması beklenirken deney sonuçları teorik sıralamanın aksi bir sonuç göstermiştir. Bu durum aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Aseton ve N,N- dimetilformamid gibi dipolar aprotik ortamlar liyonyum iyonu oluşturur ancak liyat iyonu oluşturmazlar. HR asit (Moleküler) ve S çözücü ise DMF (protofilik çözücü) aşağıdaki dengeleri oluşturmuştur.



Eşitlik 6. da verilen dengeler için protofilik çözücüler kullanıldığında (1) ve (2) numaralı denge büyük oranda yazıldığı yöne kayarken (3) numaralı denge çok az sağa kayar. (3) numaralı dengede

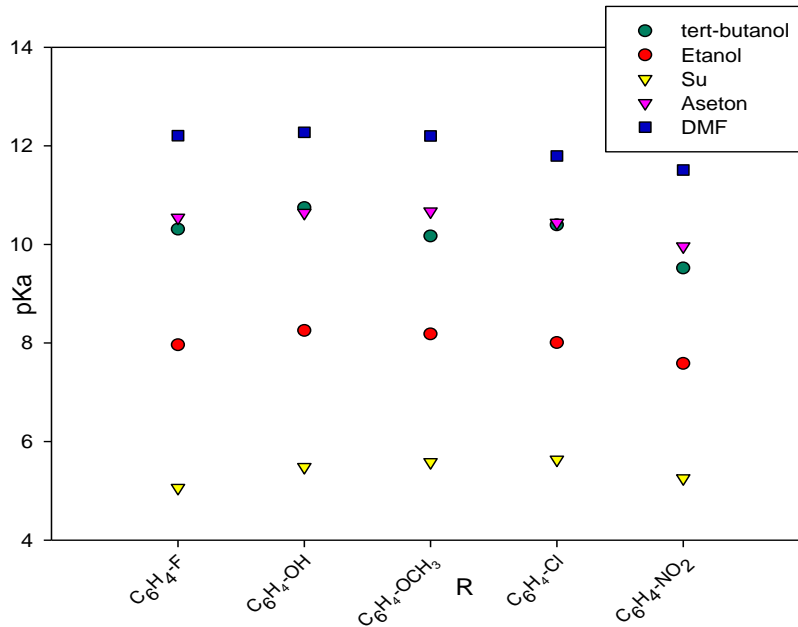
serbest ortamdaki en kuvvetli asit SH^+ dir. Bu tür, titrantla direkt reaksiyon verir. Bununla birlikte aseton gibi protobik çözücü durumunda Eşitlik 6. da denge çok az sağa kayar. (3) numaralı denge ise çok az miktarda sağa kayar. Bu durumda protobik çözücüdeki SH^+ çok daha kuvvetli asittir.

Çizelge 3. Çözücülerin potansiyel aralıkları ve 3-(4-aril) propiyonik asit türevi ölçülen Hnp değerleri.

Çözücü	Potansiyel Aralığı (mV) ^a		Potansiyel Aralığı (mV) ^a		Potansiyel Aralığı (mV) ^b	1 Tipi Bileşiklerin Ölçülen Hnp Aralığı
	-300	+240	-317	+222		
Su	-300	+240	-317	+222	500	89.0 ↔ 121.0
DMF	-1000	+270	-900	+237	1300	-236.0 ↔ -278.0
Aseton	-970	+660	-965	+598	1550	-150.0 ↔ -189.4
Etanol	-	-	-597	+60	-	-18.2 ↔ -55.5
tert-butanol	-	-	-	-	1200	-125.0 ↔ -193.6

^a(Hakli et al., 2008) , ^b(Loeppert et al., 1979)

Otoprotoliz sabiti dikkate alındığında, tert-butanol, etanol, DMF, aseton ve su ortamında bileşiklerin Hnp değerleri ve çözücülerin potansiyel aralıkları Çizelge 3. deki veriler ile kıyaslandığında zayıf asidik olduğu görülmüştür.



Şekil 8. 1 tipi bileşiklerin pKa değerlerinin R gruplarına göre değişim grafiği.

Sonuçlar incelendiğinde 3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin çözücülerde farklılandığı saptanmıştır. Şekil 8. deki 3-(4-aril) propiyonik asit türevlerinin farklı R grupları ile çözücülerdeki tayin edilen pKa değerleri arasında yapı etkisi dikkate alındığında aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

- Su** : -C₆H₄F > -C₆H₄NO₂ > -C₆H₄OH > -C₆H₄OCH₃ > -C₆H₄Cl
Etanol : -C₆H₄NO₂ > -C₆H₄F > -C₆H₄Cl > -C₆H₄OCH₃ > -C₆H₄OH
Tert-butanol : -C₆H₄NO₂ > -C₆H₄OCH₃ > -C₆H₄F > -C₆H₄Cl > -C₆H₄OH
Aseton : -C₆H₄NO₂ > -C₆H₄Cl > -C₆H₄F > -C₆H₄OH > -C₆H₄OCH₃
DMF : -C₆H₄NO₂ > -C₆H₄Cl > -C₆H₄OCH₃ > -C₆H₄F > -C₆H₄OH

SONUÇ

Araştırmada elde edilen veriler sonucunda; propiyonik asit türevi bileşiklerin çözücülerin tümünde zayıf asidik olduğu saptanmıştır. Dielektrik sabitine göre asitlik kuvveti sıralandığında DMF ve aseton ortamında teorik sıralamaya uygun olmadığı (Yüksek et al., 2006; Arslantaş et al.,2012), diğer ortamlarda uygun olduğu belirlenmiştir. Beş bileşik tüm çözücülerde farklıdır. Ancak molekül etkisi bakımından incelenmiş fonksiyonel gurupların asidik protona uzaklığı ve çözücü etkisi nedeniyle anlamlı bir fark oluşmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Alkan M, Gürbüz A, Yüksek H, Gürsoy Kol Ö, Ocak Z, 2014. Synthesis and Non-Aqueous Medium Titrations of Some New 3-Alkyl(Aryl)-4-[2-(4-Methoxybenzoxy)- 3-Methoxy]-Benzylidenamino-4,5-Dihydro-1*H* -1,2,4-Triazol-5-Ones. *Caucasian Journal of Science*, 1: 138-147.
- Almeida V R, Szpoganicza B, Bonneville S, 2015. Potentiometric Titration and Out-Of-Equilibrium pH Response of the Biotite-Water System. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26 (9): 1848-1860.
- Amirdehi M A, Pousti M, Asayesh F, Gharib F, Greener J, 2017. Solvent Effects on Acid–Base Equilibria of Propranolol and Atenolol in Aqueous Solutions of Methanol: UV-Spectrophotometric Titration and Theory. *Journal of Solution Chemistry*, 46:720–733.
- Anonim, 2019. Propiyonik Asit ,(E280) [\(https://ansiklopedi.halisinden.com/Propiyonik Asit \(E280\)\)](https://ansiklopedi.halisinden.com/Propiyonik Asit (E280)) (Erişim Tarihi:14.01.2020).
- Arslantaş A, Yüksek H, Gürsoy Kol Ö, Ocak Z, Tomruk Z, Calapoğlu M, 2012. Study of Antioxidant Properties and DNA Interaction of Some Novel 4,5-Dihydro-1*H* -1,2,4-Triazol-5-One Derivates. *Asian Journal of Chemistry*, 24(8): 3327-3334.
- Bolong W, Fengxia Z, Xiaoning M, Fengjuan Z, 2016. Determination of Chloride in Infant Formula and Adult/Pediatric Nutritional Formula by Potentiometric Titration: Single-Laboratory Validation, First Action 2015.07. *Journal of Association of Official Agricultural Chemists International*, 99 (1): 198-203.
- Gündüz T, 2001. İnrümental Analiz. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, s.936-940, Ankara-Türkiye.
- Hadjeb R, Barkat D, 2017. Determination of acid dissociation constants of some substituted salicylideneanilines by spectroscopy. Application of the Hammett relation. *Arabian Journal of Chemistry*, 10: S 3646–S3651.
- Hakli O, Ertekin K, Ozer M S, Aycan S, 2008. Determination of p*K*_a Values of Clinically Important Perfluorochemicals in Nonaqueous Media. *Journal of Analytical Chemistry*, 63(11): 1051–1056.
- Huang K, Xu Y, Lu W, Yu S, 2017. A Precise Method for Processing Data to Determine the Dissociation Constants of Polyhydroxy Carboxylic Acids via Potentiometric Titration. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 183:1426–1438.
- İslamoğlu F, Karaali N, Tanyel T, 2016. Calculation of Acid Dissociation Constants And Biological Activities In Some Pyrimidine Derivatives As Known Drug Active Substance. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical And Biological Sciences*, 6(4):455-464.
- Katea A S, Basavaraju K C, 2018. A simple potentiometric titration method for estimation of maleic anhydride in high molecular weight styrene-maleic anhydride copolymer. *Polymer Testing*, 65: 369–373.

- Kiani F, Izadi H, Tahermansouri, Koohyar F, 2014. Determination of acidic dissociation constants of glutamine and isoleucine in water using ab initio methods. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]*, 39(4): 503–515.
- Kumar S, Babu BV, 2006. A Brief Review on Propionic Acid: A Renewal Energy Source. *Proceedings of National Conference on Environmental Conservation, Plani, September 1-3, 2006*, pp: 459-464.
- Lisa T, Chansyanah D, Marina S, Nina K, Andrian S, 2019. Using Potentiometric Acid-Base Titration to Determine pK_a from Mangosteen Pericarps Extract. *Periódico Tchê Química*, 16, 768-773.
- Loeppert R. H, Zelazny LW, Volk B. G, 1979. Titration of pH-Dependent Sites of Kaolinite In Water and Selected Nonaqueous Solvents. *Clays and Clay Minerals*, 27 (1): 57-62.
- Meloun M, Bordovska S, Syrový T, 2007. A novel computational strategy for the pK_a estimation of drugs by non-linear regression of multiwavelength spectrophotometric pH-titration data exhibiting small spectral changes. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 20: 690–701.
- Ocak Z, 2018. Solvent and molecular structure effect on the acidity of 2-furoic acid derivatives. *1st International Balkan Chemistry Congress, Edirne, September 17-21*, pp:40.
- Özil M, İslamoğlu F, Mentеше F, Kahveci B, 2010. Microwave-Assisted Synthesis of Novel 2,4-Dihydro-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ones and Potentiometric Determination of Their pK_a in Nonaqueous Solvents. *Helvetica Chimica Acta*, 93(10): 1967-1974.
- Pilarski B, Kalisz R, Wyrzkowski D, Młodzianowski J, Balinska A, 2015. General Analytical Procedure for Determination of Acidity Parameters of Weak Acids and Bases. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 1- 8.
- Reijenga J, Hoof A, Loon A, Teunissen B, 2013. Development of Methods for the Determination of pK_a Values. *Analytical Chemistry Insights*, 8: 53–71.
- Taskiran D T, Urut GÖ, Ayata S, Alp S, 2017. Spectrofluorimetric and Potentiometric Determination of Acidity Constants of 4-(4'-Acetyloxy-3'-Methoxybenzylidene)- 5-Oxazolone Derivatives. *Journal of Fluoresc*, 27:521–528.
- Yokuş Ö A, Yüksek H, Kol Ö G, Karaoğlu Ş A, 2015. Synthesis and Biological Evaluation of New 1,2,4-triazole Derivatives with Their Potentiometric Titrations. *Medicinal Chemistry Research*, 24:2813–2824.
- Yüksek H, Akyıldırım O, Kol Ö G, 2013. Synthesis and In Vitro Antioxidant Evaluation of New 1,3,5-Tri- {2-methoxy-4-[(4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-azomethine]-phenoxy-carbonyl}-Benzene Derivatives. *Journal of Chemistry*, 1–8.
- Yüksek H, Küçük M, Alkan M, Bahçeci Ş, Kolaylı S, Ocak Z, Ocak U, Şahinbaş E, Ocak M, 2006. Synthesis and Antioxidant Activities of Some New 4-(4-Hydroxy-benzylidenamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives with Their Acidic Properties. *Asian Journal of Chemistry*, 18(1):539-550.
- Zafar S, Akhtar S, Tariq T, Mushtaq N, Akram A, Ahmed A, Arif M, Naeem S, Anwar S, 2014. Determination of pK_a values of new phenacyl-piperidine derivatives by potentiometric titration method in aqueous medium at room temperature ($25\pm 0.5^\circ\text{C}$). *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27 (4): 925-929.