



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PRAZİNAMİD’İN POTANSİYOMETRİK VE
SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLER KULLANILARAK
METAL KOMPLEKSLERİNİN OLUŞUM SABİTLERİNİN
İNCELENMESİ**

MURAT GÜVEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Serap KARADERİ

İSTANBUL - 2013

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Analitik Kimya Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Murat GÜVEN
Tez Başlığı : Prazinamid'in potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemler kullanılarak metal komplekslerinin oluşum sabitlerinin incelenmesi.
Sınav Yeri : M.Ü. Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 03/09/2013

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvanı Adı, Soyadı)

Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ

Kurumu

Marmara Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ

Yrd. Doç. Dr. Filiz ÖZDEMİR

Yrd. Doç. Dr. Rabia OBA

Marmara Üniversitesi

Marmara Üniversitesi

Marmara Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05./09/2013 tarih ve 20 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Y

Prof. Dr. İnci ALICAN


BEYAN FORMU

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Murat GÜVEN

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın hazırlanmasında ve tüm aşamasında bilimsel bilgi ve deneyimleri ile her türlü desteği büyük bir özveri ile gösteren ve çok emeği geçen değerli hocam ve danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr. Serap KARADERİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam boyunca destek olan hocam Yrd.Doç.Dr. Dilek BİLGİÇ ALKAYA ve Arş.Gör.Dr. Serap AYAZ SEYHAN'a

Eğitimim süresince sundukları değerli yardım ve katkılarından dolayı Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Ana Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Ayrıca yaşamım boyunca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili annem Aysel GÜVEN, sevgili babam İmam GÜVEN, kardeşlerim Yağmur, Emrah, Yaren ve Hüseyin'e

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

BEYAN	I
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. AMAÇ	4
2. GENEL BÖLÜM	5
2.1. RİFAMPİSİN	5
2.2. ETAMBUTOL	6
2.3. İSONİAZİD	6
2.4. STREPTOMİSİN	8
2.5. PRAZİNAMİD	9
2.5.1. Prazinamid Bileşiğinin Fiziksel Özellikleri	10
2.6. KOORDİNASYON BİLEŞİKLERİNİN OLUŞUMU VE KARARLILIĞI	11
2.6.1. Koordinasyon Bileşiklerinin Oluşumu	11
2.6.2. Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılığı	12
2.6.3. Kararlılık Sabitleri	13
2.7. KARARLILIK SABİTLERİNİN TAYİNİNDE KULANILAN YÖNTEMLER	15
2.7.1. Potansiyometrik Yöntemler	16
2.7.1.1. Bjerrun Yöntemi	16
2.7.1.2. Calvin- Bjerrun Yöntemi	20

2.7.1.3. Irwing-Rossotti Yöntemi	24
2.8. ORTAMDAKİ TÜRLERİN KONSANTRASYONLARININ pH ile DEĞİŞİMİ	30
2.9. KOŞULLU OLUŞUM SABİTLERİ	32
2.10. IŞIĞIN ABSORBSİYONU VE SPEKTROSKOPİ	35
2.10.1.Lambert-Beer Yasası	37
2.10.2. Moleküler Absorbsiyon ve Emisyon	39
2.10.3. Mol Oranları Yöntemi	40
3. DENEL BÖLÜM	42
3.1. KULLANILAN ALET VE KİMYASALLAR	42
3.1.1. Kullanılan Aletler	42
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	42
3.2. YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR	43
3.2.1. Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik Tayini	43
3.2.1.1. Prazinamidden türeyen türlerin bağlı bolukları	49
3.2.1.2. Metal komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayini	49
3.2.1.2.A. Çalışma yöntemi	49
3.2.1.2.B. Magnezyum(II)-Prazinamid komplekinin incelenmesi	53
3.2.1.2.C. Kadmiyum(II)-Prazinamid komplekinin incelenmesi	60
3.2.1.2.D. Kalsiyum(II)-Prazinamid komplekinin incelenmesi	67
3.2.1.2.E. Demir(III)-Prazinamid komplekinin incelenmesi	74
3.2.1.2.F. Kobalt(II)-Prazinamid komplekinin incelenmesi	81
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	88
5. KAYNAKLAR	93
6.ÖZGEÇMİŞ	96

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.1: Prazinamidin (Prz) yapısı	1
Şekil 2.1: Eğri 1: Tek başına mineral asit	26
Eğri 1: Mineral asit ve Ligand	26
Eğri 1: Mineral asit, ligand ve metal	26
Şekil 2.2: Elektromanyetik spektrum	36
Şekil 2.3: Mol oranları yöntemi ile elde edilen grafik	40
Şekil 3.1: Prazinamid ve HClO_4 'ün potansiyometrik titrasyon eğrileri	46
Şekil 3.2: Prazinamidin $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi	48
Şekil 3.3: Prazinamidin bağıl bolluk eğrisi	48
Şekil 3.4: Prazinamide (liganda) ait spektrum	49
Şekil 3.5: Magnezyum(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği	55
Şekil 3.6: Magnezyum(II)-Prz kompleksinin $n_L = f(\text{pL})$ grafiği	56
Şekil 3.7: Magnezyum(II)-Prz kompleksinin koşullu oluşum eğrisi	57
Şekil 3.8: Magnezyum(II)-Prz kompleksinin bağıl bolluk eğrisi	57
Şekil 3.9: Magnezyum(II) metaline ait spektrum	58
Şekil 3.10: Magnezyum(II)-Prz kompleksine ait spektrum	58
Şekil 3.11: Magnezyum(II), Prazinamid ve Magnezyum (II)-Prz kompleksine ait spektrum	59
Şekil 3.12: Magnezyum(II)-Prz kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği	59
Şekil 3.13: Kadmiyum(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği	62
Şekil 3.14: Kadmiyum(II)-Prz kompleksinin $n_L=f(\text{pL})$ grafiği	63
Şekil 3.15: Kadmiyum(II)-Prz kompleksinin koşullu oluşum eğrisi	64
Şekil 3.16: Kadmiyum(II)-Prz kompleksinin bağıl bolluk eğrisi	64
Şekil 3.17: Kadmiyum(II) metaline ait spektrum	65
Şekil 3.18: Kadmiyum(II)-Prz kompleksine ait spektrum	65
Şekil 3.19: Kadmiyum(II), Prazinamid ve Kadmiyum(II)-Prz kompleksine ait spektrum	66

Şekil 3.20: Kadmiyum(II)-Prz kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği	66
Şekil 3.21: Kalsiyum(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği	69
Şekil 3.22: Kalsiyum(II)-Prz kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği	70
Şekil 3.23: Kalsiyum(II)-Prz kompleksinin koşullu oluşum eğrisi	71
Şekil 3.24: Kalsiyum(II)-Prz kompleksinin bağlı bolluk eğrisi	71
Şekil 3.25: Kalsiyum(II) metaline ait spektrum	72
Şekil 3.26: Kalsiyum(II)-Prz kompleksine ait spektrum	72
Şekil 3.27: Kalsiyum(II), Prazinamid ve Kalsiyum(II)-Prz kompleksine ait spektrum	73
Şekil 3.28: Kalsiyum(II)-Prz kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği	73
Şekil 3.29: Demir(III)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği	76
Şekil 3.30: Demir(III)-Prz kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği	77
Şekil 3.31: Demir(III)-Prz kompleksinin koşullu oluşum eğrisi	78
Şekil 3.32: Demir(III)-Prz kompleksinin bağlı bolluk eğrisi	78
Şekil 3.33: Demir(III) metaline ait spektrum	79
Şekil 3.34: Demir(III)-Prz kompleksine ait spektrum	79
Şekil 3.35: Demir(III), Prazinamid ve Demir(III)-Prz kompleksine ait spektrum	80
Şekil 3.36: Demir(III)-Prz kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği	80
Şekil 3.37: Kobalt(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği	83
Şekil 3.38: Kobalt(II)-Prz kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği	84
Şekil 3.39: Kobalt(II)-Prz kompleksinin koşullu oluşum eğrisi	85
Şekil 3.40: Kobalt(II)-Prz kompleksinin bağlı bolluk eğrisi	85
Şekil 3.41: Kobalt(II) metaline ait spektrum	86
Şekil 3.42: Kobalt(II)-Prz kompleksine ait spektrum	86
Şekil 3.43: Kobalt(II), Prazinamid ve Kobalt(II)-Prz kompleksine ait spektrum	87
Şekil 3.44: Kobalt(II)-Prz kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği	87

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal maddeler	42
Tablo 3.2: Prazinamid ve HClO_4 'ün potansiyometrik titrasyon değerleri	45
Tablo 3.3: Prazinamidin n_A protonlama sabitlerinin değerleri	47
Tablo 3.4: Çeşitli metallerin hidroksi komplekslerinin oluşum sabitleri	52
Tablo 3.5: Magnezyum(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri	54
Tablo 3.6: Magnezyum(II)-Prz kompleksinin n_L ve pL değerleri	56
Tablo 3.7: Kadmiyum(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri	61
Tablo 3.8: Kadmiyum(II)-Prz kompleksinin n_L ve pL değerleri	63
Tablo 3.9: Kalsiyum(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri	68
Tablo 3.10: Kalsiyum(II)-Prz kompleksinin n_L ve pL değerleri	70
Tablo 3.11: Demir(III)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri	75
Tablo 3.12: Demir(III)-Prz kompleksinin n_L ve pL değerleri	77
Tablo 3.13: Kobalt(II)-Prz kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri	82
Tablo 3.14: Kobalt(II)-Prz kompleksinin n_L ve pL değerleri	84
Tablo 4.1: Metal komplekslerinin oluşum sabitleri	90
Tablo 4.2: Koşullu oluşum sabitler	91
Tablo 4.3: Prazinamid, Mg(II) , Cd(II) , Ca(II) , Fe(III) , Cu(II) ve komplekslerinin spektrum sonuçları	92

KISALTMALAR

TB : Tüberküloz

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

PZase : Prazinamidaz Enzimi

Prz : Prazinamid

UV/VIS : Ultraviyole Görünür Bölge Spektrofotometresi

DNA : Deoksiribonükleik Asit

RNA : Ribonükleik Asit

ÖZET

Prazinamid, akciğer ve akciğer dışı tüberkülozun başlangıç tedavisinde veya hastalığın tekrarında ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır. Nikotinanamid'in sentetik prazin analogu olan prazinamidin oldukça güçlü tüberkülsid etkisi vardır. Etkisini hem çoğalma halindeki, hem de dormant durumuna geçmiş mikrobakteriler üzerinde gösterir. Tüberküloz tedavisinin kısaltılmasında çok önemli bir rol oynayan prazinamid diğer tüberküloz ilaçları tarafından öldürülemeyen asidik ortamdaki yarı dorman basil popülasyonunuda öldürdüğü bilinmektedir. Bu çalışmada, prazinamidin Magnezyum(II), Kadmiyum(II), Kalsiyum(II), Demir(III) ve Kobalt(II) metalleri ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitleri Irving-Rossotti yöntemi kullanılarak potansiyometrik yöntemle tayin edildi. Ayrıca oluşan komplekslerin yapıları spektrofotometrik ve Mol oranları yöntemleri ile desteklendi. Prazinamidin protonlanma sabiti potansiyometrik yöntemle $\log K=2,56$ olarak bulundu. Potansiyometrik olarak Calvin-Bjerrum ve Irving-Rossotti metodları ile oluşum sabitleri ise 25 °C'de iyonik kuvvet $I= 0,11$, Magnezyum(II) - Prazinamid $\log K= 2,82$, Kadmiyum(II) - Prazinamid $\log K= 3,83$, Kalsiyum(II) - Prazinamid $\log K= 2,90$, Demir(III) - Prazinamid $\log K= 2,85$ ve Kobalt(II) - Prazinamid $\log K= 2,85$ olarak bulundu. Oluşan komplekslerin koşullu oluşum ve bağıl boluk grafikleri çizildi. Magnezyum(II)-Prazinamid, Kadmiyum(II)-Prazinamid, Kalsiyum(II)-Prazinamid, Demir(III)-Prazinamid ve Kobalt(II)-Prazinamid çözeltilerinin ayrı ayrı spektrofotometrik ölçümleri alındı ve bu ölçüm sonuçları kompleksleşmenin gerçekleştiğini gösterdi.

Anahtar kelimeler; prazinamid, kararlılık sabiti, potansiyometri, spektrofotometri

SUMMARY

POTANTIOMETRIC AND SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF FORMATION CONSTANTS OF COMPLEXES OF PYRAZINAMIDE WITH METALS

Pyrazinamide is used as the active pharmaceutical ingredient for the pretreatment of extrapulmonary tuberculosis or illness. Pyrazinamide which is synthetic prazine analogue of nicotinamide has very strong antituberculosis effect. Pyrazinamide shows its effect on both growing and dormant state microbacterias. It does not only shorten the treatment time of tuberculosis but also kill semi dormant bacilli population in an acidic environment. In this study, stability constants which is formed complexes between Pyrazinamide and Magnesium(II), Cadmium(II), Calcium(II), Iron(III) and Cobalt(II) were determined by potentiometric titration with using the method of Irving-Rossotti. And also, structures of the complexes are supported by the mole ratio methods and spectrophotometric methods. protonation constant for Pyrazinamide was found by using Potentiometric method as $\log K = 2.56$. Potentiometrically, formation constants, 25 °C ionic strength $I = 0.11$, Magnesium (II) - Pyrazinamide $\log K = 2.82$, Cadmium (II) - Pyrazinamide $\log K = 3.83$, calcium (II) - Pyrazinamide $\log K = 2.90$, Iron(III)- Pyrazinamide $\log K = 2.85$ and Cobalt (II) - Pyrazinamide $\log K = 2.85$ was found by using Calvin-Bjerrum and Irving-Rossotti methods. Conditional formation constants of complexes formed were calculated. spectrophotometric measurement were taken separately for Magnesium (II) - Pyrazinamide, Cadmium (II)- Pyrazinamide, Calcium (II) - Pyrazinamide, Iron (III) - Pyrazinamide and Cobalt (II) - Pyrazinamide solutions. Results showed they were became complexes.

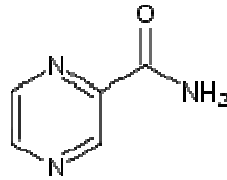
Keywords; Pyrazinamide, the stability constant, potentiometry, spectrophotometry.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Tüberküloz insanlık tarihinin ilk çağlarından beri rastlanan bir hastalıktır. Tüberküloz salgını İngiltere’de 16. yüzyılda başlamış ve 1750’lerde en yüksek noktasına ulaşmıştır. 1890’larda Doğu Avrupa ve Kuzey Amerika’da büyük salgınlara neden olmuştur. Hala epidemiler devam etmekte olup son tırmanışı Asya ve Afrika da görülmüştür (1,2,3,4).

Robert Koch’un tüberküloz basilini bulması yeni bir çığırın açılmasına neden olmuştur. Bu keşif tüberkülozu önleme araçlarının geliştirilmesine ilk defa olanak sağlıyordu. 1941-1943’de Waksman’ın streptomisini keşfi ve izonikotinik asit hidrazid’in tedavi alanına girmesiyle tüberküloz tedavisi yeni ve etkili bir yöne girmiştir. Tüberküloz tedavisinde basilin duyarlı olduğu sürece bakteriasit etkili ilaçlardan prazinamid, isoniazid, streptomisin, rifampisin, etambutoldan oluşan tedavi rejimleri kullanılmalıdır (5,6). Bu ilaçlar akciğer ve akciğer dışı tüberkülozun başlangıç tedavisinde veya hastalığın tekrarında endikedir (7,8). Tüberküloz tedavisinde en önemli sorun etkili ilaç sayısının azlığı, bu ilaçlara karşı basil direncinin giderek artması ve bunun tedavi başarısı önünde bir engel haline gelmesidir (9,10). Gelişmiş ülkelerde primer ilaç direncinin nedeni HIV stereo pozitifliğinin yüksek olduğu ülkelere göre, ülkemizdeki sorun hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve tedavi ekinbinin hatalarına bağlı olarak artmaktadır.



Şekil 1.1. Prazinamidin yapısı

Kapalı formülü $C_5H_5N_3O$ olan prazinamid'in molekül ağırlığı 123,11g/mol dır. Prazinamid Nikotinanamid'in sentetik prazin analogudur. İzoniazid derecesinde olmasa bile oldukça güçlü tüberkülsid etkisi vardır.

Bu etkisini hem çoğalma halindeki, hem de dormant durumuna geçmiş mikrobakteriler üzerinde gösterir. Monositler ve makrofajlar içindeki yavaş çoğalan mikobakteriler üzerine en etkili tüberkülsiddir. Prazinamid tüberküloz tedavisinin kısaltılmasında çok önemli bir rol oynar, çünkü prazinamid diğer tüberküloz ilaçları tarafından öldürülemeyen asidik ortamdaki yarı dorman basil popülasyonunu öldürür. Prazinamid'in aktivitesini göstermesi için neden asidik bir ortama gereksinim duyduğu bilinmemektedir. Asidik pH'ın *M.tuberculosis*'de prazinamidin aktif devresi olan prazinoik asidin intrasellüler akümülasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Morfozinamid (morinamid) Prazinamid'in Nmorfolinometil türevidir. Hem kendi başına, hem de vücutta prazinamid'de dönüşmek suretiyle antitüberküloz etki yapar. Farmakolojik özellikleri ve yan tesirleri bakımından prazinamide benzer. Hidrofolik antibiyotikler metal iyonları ve dezenfektanlar gibi kimyasal toksit ajanlar oksijen radikalleri gibi hücrel toksinlere, asit (pH=5.6) ve alkli ortama, alınan boyalara karşı intrinsik dirence sahiptirler (11).

Mycobacterium tuberculosis kökenlerinin ürettikleri prazinamidaz enzimi (PZase) prazinamidi prazinoik asit denilen aktif şekline dönüştürür. Makrofaj içinde ve akut inflamasyonlu dokularda bulunan çok yavaş çoğalan çok düşük metabolik aktiviteye sahip basillere prazinamid etkilidir. Prazinamid sentetik yapıda bakterisidal etkili bir ilaçtır. 1953'te izonisid ve prazinamid tedavide kullanılmaya başlandı.1980'li yılların başlarında izo, ve rifampisin ile birlikte verilmeye başlanıldığında tedaviye 6 ay gibi bir süre yeterli olabileceği tespit edilmiş (12,13,14).

Bu çalışmada öncelikle spektrofotometrik olarak ve mol oranı yöntemiyle kompleks oluşum koşulları incelenmiş, bu çalışma ışığında Irving- Rossotti ve arkadaşlarının önerdiği potansiyometrik yöntem temel alınarak stabilite koşulları belirlenmiştir. Buna göre asit sabitleri tayin edilmiş ve daha sonra kompleksleşme koşulları incelenmiştir (15,16).

Geçiş metalleri immün sistemde önem taşımaktadır. Mycobakterium tüberkülozis oksidan maddelere karşı kendini korumak için geçiş metallerine ihtiyaç duyar. Bu sebeple tüberkülostatik ilaçların metalllerle kompleks oluşum dengeleri ve stabilitelerini araştırmak önemlidir (17,18).

Akciğer tüberkülozunda serum kadmiyum ve kobalt düzeyindeki değişikliklerden dolayı Rieber ve arkadaşları Co(II) ile prazinamid kompleksinin antitüberkülostatik aktiviteyi arttırdığını göstermişlerdir (19,20,21).

Komplekslerin kararlılık sabitleri, farklı pH değerlerinde çözeltide bulunan moleküllerin iyonlaşma derecesini belirlemek için kullanılan önemli parametrelerdir. İyonlaşma sabitleri, pK, bileşiklerin en önemli fizikokimyasal özelliğidir ve bileşiğin iyonlaşma özelliğini belirleyen temel parametredir (22,23,24). Bu parametrenin bilinmesi herhangi bir bileşikle çalışmalara başlamadan önce takip edilecek deneysel yolu tayin etmek için gerekmektedir.

Bu bilgiler ışığında geçiş metallerinin prazinamid komplekslerinin ve stabilitelerinin tayininin yapılması daha sonraki çalışmalara veri olması açısından önem taşıyacağı düşünülmüştür.

1.2. AMAÇ

Tüberküloz (TB), intrasellüler bir patojen olan Mikobakterium tüberkülozis (MTB) tarafından oluşturulan kronik bir enfeksiyondur. Bulaşıcı olması nedeniyle toplum sağlığını en yakından ilgilendiren problemlerin başında gelmektedir. Tedavisi uzun zaman almakta ve günümüzde tek ilaçla tedavisi mümkün olmamaktadır, bu da pek çok yan etkiyi beraberinde getirmektedir.

Prazinamid, makrofajların içindeki asit ortamda bulunan dirençli tüberküloz basiline karşı etkilidir. Ancak ilacın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada öncelikle spektrofotometrik olarak prazinamid komplekslerinin ölçümleri yapılacak ve bu çalışma ışığında Irwing-Rossotti ve arkadaşlarının önerdiği potansiyometrik yöntem temel alınarak stabilize metal-ligand komplekslerinin oluşum koşulları belirlenecektir.

Bunun için ligandın protonlanma sabitleri tayin edilmiş ve daha sonra ilk aşama olarak antitüberkülostatik ilaç olan prazinamidin metaller ile oluşturabileceği ikili kompleksleşme koşulları incelenmiş ve metallerle oluşturulan kelatlaşmanın tedavi üzerinde etkisi tartışılmıştır.

2. GENEL BÖLÜM

2.1. RİFAMPİSİN

Rifampisin 1966 yılından beri klinikte kullanılan ve streptomyces mediterranei den elde edilen rifampisin B nin sentetik bir türevidir (25,26,27). Kapalı formülü $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ olan rifampisinin molekül ağırlığı 822,94g/mol dür.

Rifampisin DNA ya bağlı RNA polimeraza kuvvetlice bağlanır ve böylece bakterilerde RNA sentezini bozarak bakterisit etki gösterir. Rifampisin mikobakteriyum tuberkulosisten başka M.eprae, Staphylococcus, Streptococcus, Streptococcus, Clastridium, koliform bakteriler, Pseudomonas, Proteus, Shigella, Salmonella, Bqacterioides, Legionella ve Pox virüslere de etkilidir. Rifampisin ağızdan alındıktan sonra iyi absorbe olur ve dokulara geniş ölçüde dağılır, başlıca karaciğer ve daha az miktarda idrar yoluyla vücuttan atılır (27).

Rifampisin gastrointestinal sistemden iyi absorbe edilmektedir. Oral 600mg uygulandıktan sonra plazmada 6,7µg/ml konsantrasyona ulaşır. Beyin omurilik sıvısı da dahil vücut sıvılarına iyi dağılmaktadır. Karaciğer yetmezliğinde doz azalması gerekirken, böbrek yetmezliğinde tam doz uygulanır. Rifampisin kloramfenikolün metabolizmasını hızlandırır, deponun plazma konsantrasyonun düşürür.Klaritromisin ve olasılıkla Rifampisin etki şekli Nükleik asit (RNA) sentezini inhibe eder. Sterilize edici etkisi en kuvvetli ilaçtır.

Bakterisidal etkisi de güçlüdür.Farmasötik şekil Kapsül 150 mg, kapsül 300 mg, süspansiyon 100 mg/5ml Doz Günlük: 10 mg/kg, maksimum 600 mg (Gözetimli verilen haftada iki ve haftada üç günlük uygulamalarda da aynı doz) Uygulama şekli Yiyeceklerle Emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. Yan etkileri İdrar, gaita, balgam, ter, gözyaşı turuncu olur; gastrointestinal rahatsızlık; hepatit; aşırıduyarlılık reaksiyonları. Trombositopeni, grip sendromu, böbrek hasarı. Kontrendikasyonları Hemolitik anemi, aşırıduyarlılık,

tedaviye bağılı böbrek yetmezliği, trombositopeni ilaç etkileşimleri Karaciğerden metabolize olan ilaçların atılımını hızlandırabilir. Bunlar: kortikosteroidler, kumarin türevleri, opiyatlar, oral hipoglisemikler, makrolidler, antikonvülsanlar, ketokonazol, flukonazol, siklosporin, proteaz inhibitörleri, dijital, antiaritmikler, beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve benzodiyazepinler. Östrojen metabolizmasını hızlandırarak oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilir. Rifampisin antiretroviral ilaçlarla ciddi etkileşimi vardır.

2.2. ETAMBUTOL

Etambutol diaminobutoldür. Molekül ağırlığı 204,31g/mol dır. Kapalı formülü $C_{10}H_{24}N_2O_2$ dir. Karaciğerde aldehit ve asite porsiyel olarak metabolize olur, alkol dehidrajenaz için substrattır. Filtrasyon ve sekresyon ile renal yolla elimine olur. Yalnız kullanıldığında hızla direnç gelişir. Etambutol diğer antimikrobakteriyel ajanlarla çapraz direnç göstermez, sindirim sisteminden çok iyi emilir. Beyin omurilik sıvısı dahil vücudun her yerine dağılır. Verilen dozun büyük kısmı değişmemiş olarak idrar ve feçesle atılır (28). Etki şekli bilinmiyor. Çok yüksek konsantrasyonlarda bakterisidaldir. En önemli yararı, özellikle İNH ve/veya SM'e başlangıç direnci varlığında görülmüştür. Farmasötik şekil Tablet 500 mg. Doz ilk iki ay günlük 25 mg/kg, sonra 15 mg/kg; haftada üç gözetimli 30 mg/kg; haftada iki gözetimli: 50 mg/kg. Uygulama şekli Besinlerle etkileşmez. Oral yoldan çok iyi emilir. Yan etkileri Optik nörit (görme keskinliği ve renkli görme testi gerekir), hiperürisemi, gastrointestinal rahatsızlık Kontrendikasyonları Optik nörit varlığı, böbrek bozukluğu, görme sorununu bildiremeyecek çocuk ya da bilinç bozukluğu olması, aşırı duyarlılık ilaç etkileşimleri bilinmiyor.

2.3. İSONIAZİD

Kapalı formülü $C_6H_7N_3O$ olan isoniazid'in molekül ağırlığı 137,14g/mol dır. Piridoksin analogudur. İsoniazid hastaların %20 sinde serum aminotransferaz

düzeyleri yükselir. Özellikle hergün alkol kullanılan 35 yaşın üzerindeki kişilerde ağır karaciğer bozukluğu görülür. İsoniazid tedavisi karaciğerdeki olayların ilerlemesi ve aminotransferaz aktivitesinin normalin 3 katına çıktığı durumlarda sonlandırılmalıdır. Periferik santral sisteminde toksik etkiler görülebilir. Bu toksik etki isoniazidin piridoksin atımını arttırmasına bağlıdır ve piridoksin yetmezliği meydana gelir. Periferik nörit, üriner retansiyon, uykusuzluk, psikotik ataklar görülebilir.

İsoniazid ile birlikte dışarıdan piridoksin verilmesi bu komplikasyonları önler. İsoniazid piridoksin yetmezliğine bağlı anemiye arttırabilir. Sikloserin ile merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etki artar. İsoniazid mikrobakteriyel hücre duvarının sentezini inhibe eder. Bu etkisi muhtemelen mikrobakterilere özgü olan mikolitik asitin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. İsoniazid durağan fazdaki basil için bakteriyostatiktir. Hızla bölünen basil içinse bakterisidir. Vücut sıvılarının çoğuna peretire olur ve sınırlı lezyonlarda birikir, konak hücrelerine girer, bakterilerin intrasellüler formlarına etkilidir. İsoniazid direnç gelişimini önlemek için bir yada iki birinci sıra ilaçla kombine olarak kullanılır. Direnç gelişimi ilacın organizma içinde birikiminin önlenmesi ile ilişkilidir. Etki şekli ve etki yeri bilinmiyor (26). Çoğalan basillere son derece bakterisidal etkilidir. Farmasötik şekil Tablet 100 mg ve 300 mg. Doz Günlük 5 mg/kg, maksimum 300mg; haftada üç kez gözetimli 600 mg; haftada iki kez gözetimli: 900mg. Uygulama şekli Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir. Yan etkileri Hepatit; periferik nöropati, ruhsal durum bozukluğu, sistemik lupus eritematozus (SLE) sendromu, cilt döküntüleri. Kontrendikasyonları karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık ilaç etkileşimleri şu ilaçların metabolizmasını inhibe ederek onların etkisini arttırabilir: Fenitoin, karbamazepin, disülfiram. Fenitoin de izoniiazidinin serum düzeyini artırır. Öneri şu durumlarda günde 10 mg dozda piridoksin (vitamin B6) önerilir: Kronik alkolizm, diyabet, gebelik, adölesan dönem, ileri yaş, remi, kanser, malnütrisyon, HIV, epilepsi.

2.4.STREPTOMİSİN

M. tuberculosis'e karşı etkin olduğu gösterilen ilk ilaçtır. Yan etkileri Hepatit, hiperürisemi, artralji, döküntü, gastrointestinal rahatsızlık. Kontrendikasyonları karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık ilaç etkileşimleri Ürikozürik probenesid ve sülfonpirazonun etkisine antagonist etki. Streptomisin parenteral olarak kullanılan bir ilaçtır, 1940'larda keşfinden bugüne sürekli olarak tüberküloz kemoterapisinde majör bir rol oynamıştır. Streptomisin bakterinin 30S ribozomuna irreversibl olarak bağlanır, böylece protein sentezini inhibe eder. Streptomisin'in bakteri ve makrofajlar içine girme yeteneği düşüktür. *M. kansasii* sıklıkla streptomisine duyarlıdır, ancak diğer nontüberküloz mikobakteriler nadiren duyarlıdır. Klinikte kullanılan dozlarda, streptomisin'in etkisi esas itibariyle bakteriyostatiktir. Böylece streptomisin'le tedavi süpresif bir tedavidir, yani vücuttaki odaklarda yerleşmiş bakteri ilaç ortamda bulunduğu sürece baskı altında kalır, çoğalamaz; fakat bakterilerin tamamıyla yok edilmesi (eradikasyon) mümkün olmaz. Streptomisin kaviterler içine (fakat kazeöz lezyonlara değil) iyi nüfuz eder. Dissemine tüberküloz veya Streptomisin gibi bir aminoglikozit olan kanamisin de tüberküloz tedavisinde onun yerine kullanılabilir (25).

Kısa süreli rejimlerde izoniazid, rifampisin ve prazinamid tedavisi ile birlikte en sık olarak seçilen dördüncü ilaç etambutol'dür. Ancak, dördüncü ilaç olarak etambutol yerine streptomisin kullanıldığında nüks oranlarının bir miktar daha düşük olduğu bildirilmiştir. Tüberküloz tedavisinde streptomisin'in günlük 15 mg/kg (veya 1 gr) dozunda, im enjeksiyon yoluyla 2-3 ay süreyle verilmesi önerilmektedir (11).

2.5. PRAZİNAMİD

Prazinamid tüberkülozis kemoterapisi diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılan temel ilaç maddelerinden biridir. Gastrotestinal sistemden istekle absorbe edilir. Kapalı formülü $C_5H_5N_3O$ olan prazinamidin molekül ağırlığı 123,11g/mol dür. Prazinamid ürik asit ve diğer oksipurinlerin böbrekten sekresyonunu azaltması bir yan etkidir.

Etki mekanizması bilinmeyen bir nikotinamid analogudur. Nötral pH da inaktiftir. Tüberküloz basillerini pH = 5 de inhibe eder. Hepatotoksisite major yan etkisidir. Büyük bir kısmı glomerüler filtrasyonla atılır. Hipeurisemi ve gut yapabilir, karaciğerde hasar oluşturduğu için tedavide önce ve sonra karaciğer fonksiyonları araştırılmalıdır. Özellikle asit ortamlarda etkilidir. Etki şekli bilinmemektedir (25,26).

Farmasötik şekil Tablet 500 mg. (Morfozinamid: tablet 500 mg) Doz günlük 30 mg/kg; haftada üç gözetimli 30-40 mg/kg; haftada iki gözetimli 30-40 mg/kg. (Morfozinamid dozu, prazinamidin 1,5-2katıdır). Uygulama şekli: Yiyeceklerle emilimi azaldığından yemekten yarım saat önce alınmalıdır. Diğer TB ilaçları ile birlikte verilir.

Yan etkileri Hepatit, hiperürisemi, artralji, döküntü, gastrointestinal rahatsızlık. (Aseptomatik hiperürisemide Prz kesilmez) Kontrendikasyonları karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşırıduyarlılık ilaç etkileşimleri Ürikozürik probenesid ve sülfipirazonun etkisine antagonist etkidir.

2.5.1. Prazinamid Bileşiminin Fiziksel Özellikleri

Molekül Formülü : C₅H₅N₃O

Molekül Ağırlığı : 123,11g/mol

İçeriği : % 48.78 C, % 4.09 H, % 34.13 N, % 13,00 O

Erime Noktası : 189-191 °C

UV Maksimum : 269nm

Görünümü : Beyaz renkte kristal toz

Çözünürlüğü : Su, metanol, etanol, izopropanol, eter, izooktan ve kloroform'da çözünmektedir.

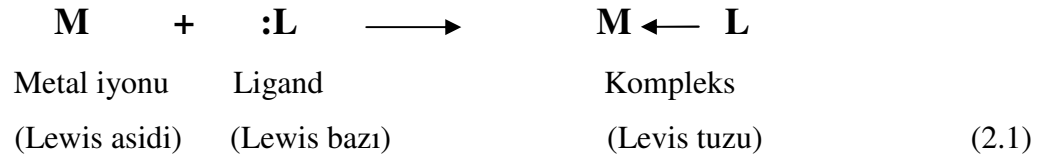
Saklama Koşulları : Nem ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

2.6. KOORDİNASYON BİLEŞİKLERİNİN OLUŞUMU VE KARARLILIĞI

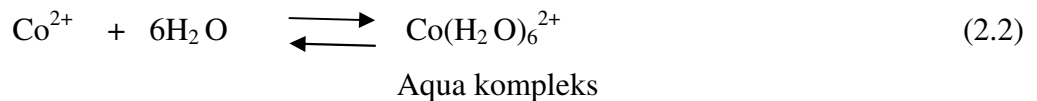
2.6.1. Koordinasyon Bileşiklerinin Oluşumu

Bir merkezi atomun (M), ligand (L) adı verilen değişik sayıda atom veya atom gruplarınca koordine edilmesi ile oluşan bileşiğe **koordinasyon bileşiği** veya **kompleks** adı verilir. Merkezi atom genellikle pozitif yüklü geçiş elementidir. Ligandlar ise anyonik veya molekülerdir ve üzerlerinde bir veya daha çok sayıda ortaklanmamış elektron çifti bulunur.

Koordinasyon bileşiği oluşum reaksiyonu, ortaklaşa kullanmak üzere merkez atomunun elektron çifti alıcı, bir Lewis ait-baz reaksiyonu olarak düşünülebilir:



Oluşan M-L bağının koordine kovalent bağ olduğu kabul edilir. Çünkü, ortaklaşa kullanılan her iki elektron da ligant tarafından sağlanmıştır (29). Ligand koordine bağını oluşturmak için elektronların sadece bir çiftini veriyorsa **tek dişli**, iki veya daha çok elektron çifti veriyorsa **çok dişli** ligand olarak isimlendirilir. Çok dişli bir ligand aynı metal iyonu ile bir veya daha fazla koordine kovalent bağ oluşturuyorsa, meydana gelen halkalı yapıya **kelat** adı verilir. Eğer çözücü ortamında metal tuzlarından başka iyon yada molekül yoksa metal iyonları sadece çözücü moleküller tarafından sarılır. Metalin kaç tane ligand tarafından sarılacağı ise metalin koordinasyon sayısına bağlıdır. Koordinasyon sayısı ligand ile metalin yapmış olduğu koordine kovalent bağ sayısıdır. Koordinasyon sayısına bağlı olarak metalin çözücü molekülleriyle sarılmasıyla oluşan komplekslere **solvo kompleks** adı verilir. Eğer çözücüsü su ise oluşan komplekse **aqua kompleks** denir.



Eğer çözelti çözücü moleküllerinden farklı ligandlar içeriyorsa metale bağlanmış olan çözücü molekülleri bu ligandlar ile yer değiştirir. Metale bağlanmış çözücü molekülleri ile çözeltideki ligandların yer değiştirmesi ile oluşan dengeye **kompleks oluşum dengesi** adı verilir. Bu dengenin denge sabiti ise **kompleks oluşum denge sabiti** ya da **kararlılık sabiti** adı verilir (30).

2.6.2. Koordinasyon Bileşiklerinin Kararlılığı

Koordinasyon bileşiklerinin kararlı oluşları, ortamın pH değerine ve metal iyonunun büyüklüğüne bağlıdır. Metal iyonlarının elektrofil (elektron almaya uygun), ligand iyonlarının ise nükleofil (elektron vermeye uygun) olması nedeni ile nükleofil atomlar protona bağlı olunca, elektron verebilme özelliği zayıflar.

Genellikle metal komplekslerinin kararlılığı metal ve ligandın doğasına bağlıdır. Kararlılığı metal iyonu açısından etkileyen etkenler, metal iyonunun çapı, yükü, iyonlaşma gerilimi, Kristal alan stabilizasyon enerjisi ve aktif π bağlarının oluşumudur. Bu nedenle alkali metal iyonları kompleksleşme eğilimi en az, geçiş elementleri ise en fazla olan iyonlardır. Çeşitli ligandlarla yapılan çalışmalar sonucu iki değerlikli geçiş metal iyonlarının komplekslerinin kararlılığının ligandın türüne bağlı olmaksızın $\text{Pd} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Pb} > \text{Co} > \text{Zn} > \text{Cd} > \text{Fe} > \text{Mn}$ sırasını izlediği saptanmıştır (31). Çok sayıda araştırma bu sonucu destekleyen sonuçlar vermiştir. Ayrıca geçiş elementi dizilerinde birinciden ikinciye, ikinciden üçüncüye geçişte kararlılıkla artar. Kararlılığı ligand açısından etkileyen etkenler ise ligandın bazikliği, ligand başına düşen metal kelat halkasının sayısı, kelat halkalarının büyüklüğü, donör atomun cinsi, sertlik etkileri ve rezonanstır. Bunların arasında kararlılık üzerine en etkili olan ligandın bazikliğidir. Bir protona karşı büyük ilgisi olan bir ligand metal iyonlarına karşı da aynı davranışı gösterir. Genellikle oluşum sabitleri ile ligandın bazlılığı doğrusal bir uygunluk içindedir. Ligandların baziklik kuvveti ile metal komplekslerinin kararlılıkları arasındaki ilişki benzer bir seri ligand için;

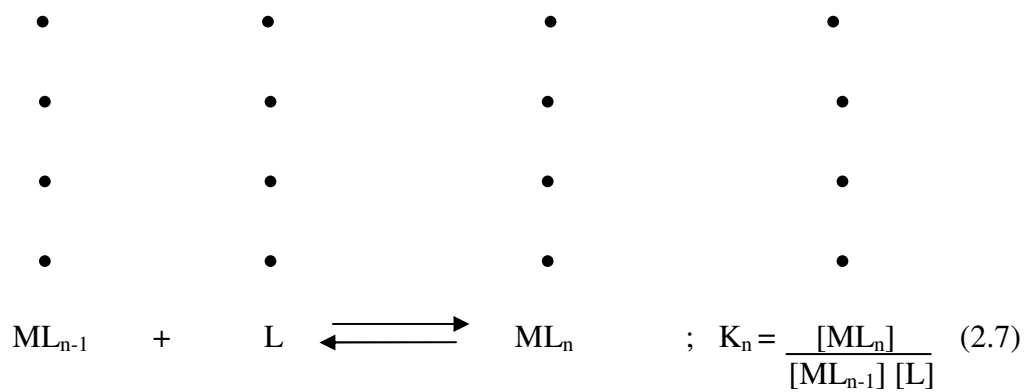
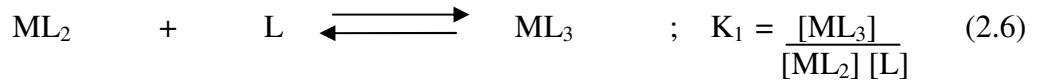
$$\log K = A pK_a + B \quad (2.3)$$

biçimindedir (28). Buradaki A ve B sabitleri ligand ve metale bağlı olmayıp kompleks bağların özelliklerine bağlıdır ve bunun bir ölçüsüdür. K_a toplam asit

sabiti, K toplam oluşum sabiti olmak üzere pK_a nın $\log K$ 'ya karşı veya K_n son dissosiyasyon sabiti olmak üzere pK_n in $\log K$ 'ya karşı grafiği çizildiğinde genellikle bir doğru elde edilir.

2.6.3. Kararlılık Sabitleri

Koordinasyon bileşiklerinin oluşumu ve dissosiyasyonu sırasında poliprotik asitlerde olduğu gibi birbirini izleyen dengeler vardır. M, koordinasyon sayısı n olan merkez iyonu, L de monodentat bir ligand olmak üzere; kompleks oluşumu ile ilgili basamakları ve her bir basamağın denge sabitini aşağıdaki biçimde gösterilebilir:

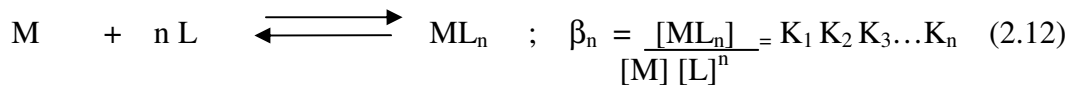
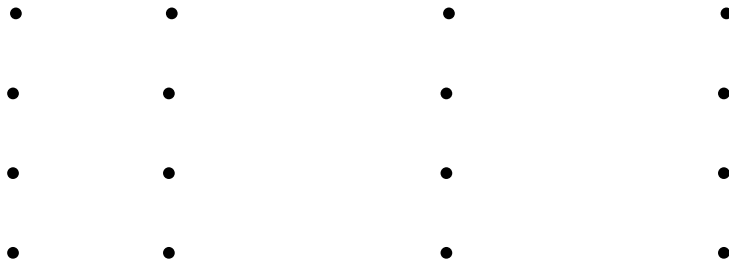
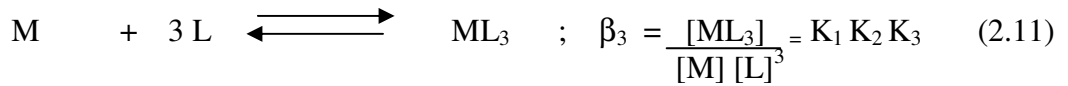
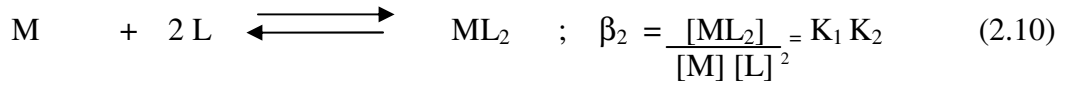
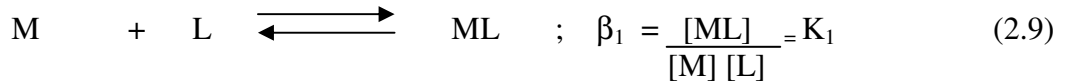


Burada her bir basamağı belirleyen $K_1, K_2, K_3, \dots K_n$ denge sabitlerine ara basamak oluşum veya kararlılık sabitleri adı verilir. Buna göre ML_n kompleksi için stokiyometrik kararlılık sabiti;

$$^c K_n = \frac{[ML_n]}{[ML_{n-1}][L]} \quad (2.8)$$

olur.

Kompleks oluşumundaki denge ilişkileri başka bir biçimde de gösterilebilir:



Burada kompleks oluşumunun basamaklarını belirleyen $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots \beta_n$ denge sabitlerine **toplam oluşum sabitleri** veya **kararlılık sabitleri** adı verilir. Bazı durumlarda dengenin konumunun bir biçimde belirtilmesi daha kullanışlıdır. Toplam oluşum sabiti β_i ile ara basamak oluşum sabiti K_i arasındaki ilişki aşağıdaki genel bağıntı ile verilir:

$$B_k = K_1.K_2.K_3..... K_k = \prod_{i=1}^{i=k} K_i \quad (2.13)$$

Buna göre metal kompleksi için toplam kararlılık sabiti;

$$C_{\beta_n} = C_{K1} \cdot C_{K2} \cdot C_{K3} \dots\dots C_{Kn} \quad (2.14)$$

olur. Buradaki adı geçen sabitler aktivitelere göre belirtilmiş olduklarından gerçek veya termodinamik sabitlerdir. Konsantrasyonlara göre belirtilen görünür sabitlerden bunlara geçebilmek için aktivite katsayılarını göz önüne almak gereklidir. Kararlılık sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili ölçümler ancak sulu çözeltilerde veya su içeren karışık çözeltilerde yapılabilir. Seyreltik çözeltilerde aktiviter yerine konsantrasyonlar alınabilirse de ideal durumda sapma 0,001 M çözeltilerde bile oldukça büyüktür. Bu hataları önlemek için, KNO_3 , $KClO_4$ gibi kompleks oluşturmayan tuzlar yardımı ile iyonik kuvvet sabit tutulur. Böylece aktivite katsayılarının gerçek değeri bilinmemekle birlikte sabit kabul edilebilir. Bu yolla iyonik kuvveti sabit tutulan çözeltilerden görünür kararlılık sabitleri tayin edilebilir. Buradan, aktivite katsayılarının bire eşit olduğu sonsuz seyreltiklikteki kararlılık sabitleri ekstrapolasyonla bulunabilir. Genellikle aynı deneme koşullarında elde edilen görünür kararlılık sabitlerinin karşılaştırılması benzer sistemlerin bağlı kararlılıkları hakkında yeterli bilgi verdiğiinden görünür kararlılık sabitlerinin hesaplanması ile yetinilir.

2.7. KARARLILIK SABİTLERİNİN TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Kompleks oluşum dengelerinde çözeltide ölçülebilir değişmelerin olduğu bir çok büyüklük vardır. Prensip olarak bu büyüklüklerin ölçülmesi kararlılık sabitlerinin tayininde kullanılabilir. Bu nedenle kararlılık sabitlerinin tayininde bir çok farklı yöntem kullanılabilir. Bunlar;

- Spektrofotometrik metotlar
- Potansiyometrik metotlar

- Nükleer magnetik rezonans çalışmaları
- İyon değişim ölçüleri
- Çözünürlük ölçümleri
- Palarografik metotlar

Bu metotların seçiminde dikkatli olunmalıdır. Metot seçimi, ölçülen büyüklüğün kompleks oluşumuna kantitatif olarak etki edip etmediği göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Bunlar arasında klasik metotlar olarak adlandırılan potansiyometri ve spektrofotometri en çok kullanılanlardır (30).

2.7.1. Potansiyometrik Yöntemler

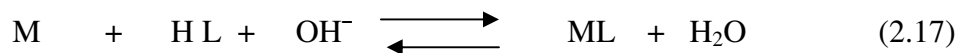
2.7.1.1. Bjerrum Yöntemi

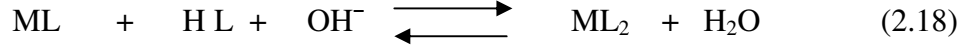
Kelat oluşumu, bir veya daha fazla sayıdaki zayıf asit protonunun ayrılması veya baz konsantrasyonundaki bir azalma ile birlikte yürür. Kelat yapıcı maddelerin asit biçimleri ile metal iyonlarının kelat oluşturması sonucunda ortamdaki hidrojen iyonu konsantrasyonu artar, yani pH azalır. Metallerin belirli bir kelat yapıcı ile birleşme eğiliminin fazlalığı pH daki düşmenin büyüklüğüyle birlikte gider.



Ortamin pH değişimi gözlenerek kelatlaşma veya kompleksleşme çabuk ve basit bir yöntemle belirlenebilir. Ayrıca bu yöntemle bir kelat yapıcı ile birleşen çok sayıda metalin bağlı kompleksleşme eğilimleri saptanabildiği gibi sulu çözeltilerde nicel ölçümler yapılabilir ve kararlılık sabitleri de tayin edilebilir.

Uygulamada metal iyonu ve ligand karışımları bir bazla potansiyometrik olarak titre edilerek reaksiyonun gidişi izlenir:





Harcanan baz miktarı oluşan kelat miktarıyla eşdeğerdedir. Titrasyon çoğu kez bir çökelti oluşmasıyla sona erer. Buna karşılık hidrofil grup içeren kelatların oluşumunda çökelti ortaya çıkmaz ve böyle durumlarda karışımın titrasyon eğrisinin ligandın titrasyon eğrisine göre alçalması kelatlaşma için en doyurucu nitel ve nicel sonuçları verir.

Kararlılık sabitlerinin potansiyometrik yöntemle tayini ilk kez BJERRUM tarafından ortaya atılmıştır (32). BJERRUM herhangi bir durumda çözeltide bulunan her bir metal iyonu başına bağlı donör grupların (ligandların) ortalama sayısını ($\bar{n}$) ile göstermiştir. Buna göre ($\bar{n}$) oluşum derecesi,

$$\bar{n} = \frac{\text{Kompleksleşen ligandın toplam konsantrasyonu}}{\text{Toplam metal konsantrasyonu}} \quad (2.19)$$

$$\bar{n} = \frac{\text{Kompleksleşen ligand}}{T_M} \quad (2.20)$$

$$\bar{n} = \frac{T_L - [\text{serbest ligand}]}{T_M} = \frac{T_L - [L]}{T_M} \quad (2.21)$$

olarak yazılabilir. Burada:

T_L = Ortamda bulunan ligand türlerinin toplam konsantrasyonu

T_M = Ortamda bulunan bütün metal türlerinin toplam konsantrasyonu

L = Serbest ligand konsantrasyonu

Serbest ligand konsantrasyonu başlangıçtaki toplam ligand konsantrasyonundan kompleksleşen ligand konsantrasyonu çıkartılarak doğrudan bulunabilir. Çözeltide bulunan iyon türlerinin tümünü göz önüne alarak,

$$\bar{n} = \frac{[ML] + 2[ML_2] + \dots + N[ML_n]}{[M] + [ML] + [ML_2] + \dots + [ML_n]} = \frac{\sum_{n=1}^{n=N} n[ML_n]}{M + \sum_{n=1}^{n=N} [ML_n]} \quad (2.22)$$

yazılabilir. Burada N metalin koordinasyon sayısı ve n arabasamak sayısıdır. Bu formüldeki ML, ML₂ değerleri yerine arabasamak kararlılık sabiti ifadelerinden bulunan değerler konulursa,

$$\bar{n} = \frac{K_1[L] + 2K_1K_2[L]^2 + \dots + NK_1K_2 \dots K_n[L]^N}{1 + K_1[L] + K_1K_2[L]^2 + \dots + K_1K_2 \dots K_n[L]^n} \quad (2.23)$$

$$\bar{n} = \frac{\sum_{n=1}^{n=N} nK_n[L]^n}{1 + \sum_{n=1}^{n=N} K_n[L]^n} \quad (2.24)$$

denklemini ele geçer. Bu denklem BJERRUM tarafından **oluşum fonksiyonu** olarak adlandırılmıştır. Böylece oluşum sabitlerinin tayini, N tane denklemin çözümüne

$$\bar{n} = \frac{\beta_1[L] + 2\beta_2[L]^2 + \dots + N\beta_n[L]^n}{1 + \beta_1[L] + \beta_2[L]^2 + \dots + \beta_n[L]^n} \quad (2.25)$$

indirgenir. Uygulamada bu çözüm grafik yoldan yapılır. Oluşum fonksiyonu, toplam kararlılık sabitleri kullanılarak,

$$\bar{n} = \frac{\sum_{n=1}^{n=N} n\beta_n[L]^n}{[M] + \sum_{n=1}^{n=N} \beta_n[L]^n} \quad (2.26)$$

biçiminde de yazılabilir.

Bir sistemin kararlılık sabitlerinin grafiksel yoldan bulunması için uygulamada $pL = \log(1/L) = -\log [L]$ alınarak $\bar{n} = f(pL)$ grafiği çizilir. Bu grafiğe oluşum eğrisi adı verilir. Oluşum eğrisinin çiziminden sonra sabitlerin bulunması için iki yol izlenebilir:

$\bar{n} = n-1/2$ olduğu noktada ortamdaki ML_{n-1} ve ML_n türlerinin miktarlarının eşit olduğu olgusuna dayanılarak bütün yarım $\bar{n}$ değerleri için ligand konsantrasyonunun tersi alınır:

$$k_n = \left(\frac{1}{L}\right)\bar{n} = n - \frac{1}{2} \quad \text{veya} \quad k_n = (pL)\bar{n} = n - \frac{1}{2} \quad (2.27)$$

Bu durum aşağıdaki gibi açıklanabilir:

Bağlı olan bir grubun ayrılma eğilimi, halen bağlı bulunan grupların sayısı olan n ile doğru orantılı, yeni bir grubun bağlanma eğilimi ise doldurulmamış yerlerin $(N - n)$ sayısı ile orantılıdır. Böylece, birbirini izleyen iki sabit arasındaki oran,

$$\frac{k_n}{k_n + 1} = \left(\frac{n+1}{n}\right) \cdot \left(\frac{N-n+1}{N-n}\right) \quad (2.28)$$

şeklinde gösterilebilir. Başka bir deyimle, birbirini izleyen iki oluşum sabiti arasındaki oran, halen bağlı bulunan grupların bağıl sayısı $n / (n + 1)$ ile ters ve doldurulmamış yerlerin bağıl sayısı olan $(N - n + 1) / (N - n)$ ile doğru orantılıdır.

BJERRUM ardışık iki oluşum sabiti arasındaki oranın ifadesine x yayılma faktörünü (spreading factor) sokmuştur:

$$\frac{k_n}{k_n + 1} = \frac{(n+1)(N-n+1)}{n(N-n)} \cdot x^2 \quad (2.29)$$

Yayılma faktörünün bire eşit olduğu durumda ardışık oluşum sabitleri arasındaki oran istatistik koşullarca önceden belirlenene tam uyar.

Yayılma faktörü birden büyük olduğu zaman oluşum sabitleri arasında daha büyük bir fark vardır.

N= 2 olduğu basit durumda,

$$k_1 / k_2 = 4 x^2 \quad (2.30)$$

olur. K = toplam fonksiyonun denge sabiti olmak üzere ortalama sabit,

$$k_1 / k_2 = 4 x^2 \quad (2.31)$$

$$k_1 = 2 x k \quad (2.32)$$

$$k_2 = k / 2x \quad (2.33)$$

olur. k_1 ve k_2 nin bu değerleri N = 2 alınarak genel oluşum fonksiyonundan (Formül 2.23) yerine konulursa,

$$\bar{n} = \frac{2xk(L) + 2k^2(L)^2}{1 + 2xk(L) + k^2(L)^2} \quad (2.34)$$

elde edilir. $\bar{n} = 1$ için;

$$k = 1 / (L) \quad (2.35)$$

olur.

BJERRUM bunun genel durumda N'in herhangi bir değeri için geçerli olduğunu göstermiştir. Böylece "ortalama sabit" veya toplam sabit K'nın N'inci dereceden kökü, oluşma derecesi $n/N = 0,5$ olduğunda serbest ligand konsantrasyonunun tersine eşittir. Uygulamada yayılma faktörü x'e önem vermeden $\bar{n}$ 'in log 1/L veya pL'ye karşı grafiği çizilir ve log k değerleri grafikten doğrudan okunur.

$\bar{n} = 1/2$ için (Formül 2.23) ile (Formül 2.28) den

$$k_1(L) + \frac{3[k_1(L)]^2}{4x^2} = 1 \quad (2.36)$$

bulunur ve x, $k_1(L)$ ye oranla çok büyük olduğundan ikinci terim ihmal edilerek,

$$k_1=1/(L) \quad (2.37)$$

elde edilir. $\bar{n} = 3/2$ durumunda ise (Formül 2.33) ve (Formül 2.34) den,

$$k_2(L) - \frac{3}{4x^2[k_2(L)]} = 1 \quad (2.38)$$

ve yine x 'in büyük değerleri için,

$$k_2=1/(L) \quad (2.39)$$

bulunur. Böylece, k_1 ve k_2 ile (L) arasındaki ilişki x 'in değerlerine bağlıdır ve yalnız x 'in çok büyük olduğu durumlarda çözüm basittir. (Formül 2.36 ve 2.38). Bu koşullar altında k_1 ve k_2 , k durumunda olduğu gibi $\bar{n}$ nin $1/(L)$ veya pL ye karşı çizilen eğrisinden grafik yolla tayin edilebilir.

Genel olarak,

$$k_n = \left(\frac{1}{(L)} \right) \bar{n} = n - \frac{1}{2} \quad (2.40)$$

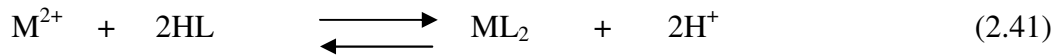
yazılabilir.

Çeşitli araştırmacılar tarafından bu yöntem geliştirilerek ve değiştirilerek uygulanmıştır. CALVIN ve WILSON suda çözünmeyen veya az çözünen kelat yapıcılar durumunda % 50 dioksan içeren sulu çözeltilerde cam elektrotla ölçüm yapmışlardır. Daha sonra böyle ortamlardaki ölçümlerin en fazla 0,3 pH birimi hata ile olabileceği gösterilmiştir (33).

2.7.1.2. Calvin-Bjerrum Yöntemi

Komplekslerin kararlılık sabitlerinin potansiyometrik yoldan tayinine ilişkin BJERRUM yöntemi CALVIN ve WILSON tarafından değişik bir biçimde uygulanmıştır. BJERRUM yöntemi ligandın asit biçiminin veya tuzunun bir kez tek başına bir kez de metal iyonu varlığında standart baz çözelti ile titrasyonu üzerine temellenir. Elde edilen titrasyon eğrileri yardımıyla $\bar{n}$ ve pL değerleri hesaplanır. Ligandın veya tuzunun yeterli kuvvette asit olmaması veya tuzunun elde edilememesi gibi durumlarda yöntem başarısızlığa uğrar. Buna karşılık CALVIN ve WILSON titrasyonlardan önce ortama belirli ve bilinen miktarda standart asit çözeltisi katılması yöntemini getirmişlerdir (33). Bu yöntemi % 50 dioksan içeren ortamlarda 3-n-propilsalisilaldehid, trifluoroasetilaseton ve 2-hidroksi-1-naftaldehid'in bakır(II) komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayinine uygulamışlardır.

CALVIN-BJERRUM yöntemi olarak adlandırılan bu yöntem FREISER ve çalışma arkadaşları tarafından birden fazla asidik veya bazik grup içeren kelat yapıcılara uygulanabilecek biçimde geliştirilerek genelleştirilmiştir (34). Örneğin 8-hidroksikinolin gibi zayıf bir asit grubuna ek olarak bir bazik grup içeren maddeler durumunda protonlanmış azotun asit sabiti K_{NH} ve fenol grubunun asit sabiti de K_{OH} alınarak aşağıdaki bağıntılar yazılabilir:



$$T_M = M^{2+} + ML^+ + ML_2 \quad (2.42)$$

$$T_{HL} = H_2L^+ + HL^+L^- + ML^+ + 2ML_2 \quad (2.43)$$

$$2M^{2+} + ML^+ + H^+ + Na^+ = ClO_4^- + L^- + OH \quad (2.44)$$

$$\text{ClO}_4^- = A + 2T_M \quad (2.45)$$

Burada T_M = toplam metal konsantrasyonu T_{HL} = toplam ligand konsantrasyonu; A = katılan asit aşırısıdır. Denklemlerdeki ClO_4^- iyonu asidin perklorat asidi olarak katılmasında ve metallerin perklorat tuzlarının kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu bağıntılardan metal iyonuna bağlı ortalama ligand sayısını veren $\bar{n}$ ve serbest ligand konsantrasyonu,

$$\bar{n} = \frac{1}{T_M} \left[T_{HL} - S \left(\frac{K_{NH} + H^+}{K_{NH} + 2H^+} \right) \right] \quad (2.46)$$

$$L^- = \frac{S \cdot K_{NH} \cdot K_{OH}}{H^+ (K_{NH} + 2H^+)} \quad (2.47)$$

olarak elde edilir. Burada,

$$S = T_{HL} + A - Na^+ + OH^- + H^+ \quad (2.48)$$

dır. Bu hesaplamalar herhangi bir değişikliğe gerek olmaksızın üç değerlikli metal iyonları için de uygulanabilir. 8-hidroksikinolin-sülfonik asit gibi bir zayıf ve bir kuvvetli asit grubu yanında bir bazik grup içeren maddeler için aynı denklemler,

$$S = 2T_{HL} + A - Na^+ + OH^- + H^+ \quad (2.49)$$

alınarak uygulanabilir. Arabasamak kararlılık sabitleri olan K_1 ve K_2 , $\bar{n} = f(pL)$ grafiğinden $\bar{n} = 1/2$ ve $\bar{n} = 3/2$ değerleri için elde edilir. FREISER ve çalışma arkadaşları bu yöntemi kullanarak %50 dioksan içeren ortamlarda 8-hidroksikinolinin çeşitli metallerle oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerini tayin etmişlerdir. Tayinlerdeki olası hata kaynağının bazı metal iyonlarının hidrolizlenmesi olduğu belirtilmektedir.

2.7.1.3. Irwing ve Rossotti Yöntemi

IRWING ve ROSSOTTI metal komplekslerinin stabilite tayini yöntemini daha da geliştirmişlerdir (16). Proton ligand kompleksi için oluşum derecesi,

$$\bar{n} = \frac{\text{Kompleksleşen ligandın toplam konsantrasyonu}}{\text{Toplam metal konsantrasyonu}} \quad (2.50)$$

$$\bar{n}_A = \frac{T_H - [H]}{T_L - \bar{n} \cdot T_M} \quad (2.51)$$

yazılabilir. Burada T_H = dissosiyeye olabilen toplam hidrojen (proton) konsantrasyonu ve $[H]$ = Serbest proton konsantrasyonudur.

Bu bağıntıdan,

$$\text{Serbest ligand konsantrasyonu} = T_L - \bar{n} \cdot T_M = \frac{T_H - [H]}{\bar{n}_A} \quad (2.52)$$

olarak bulunur. Bu değer (2.21) da yerine konularak metal-ligand kompleksinin oluşum derecesi için,

$$\bar{n} = \frac{T_L - \frac{T_H - [H]}{\bar{n}_A}}{T_M} \quad (2.53)$$

bağıntısı elde edilir. Proton-ligand kompleksinin oluşum derecesi için metal-ligand kompleksininkine benzer biçimde,

$$\bar{n}_A = \frac{\sum_{j=1}^{j=J} j[LH_j]}{\sum_{j=0}^{j=J} [LH_j]} = \frac{\sum_{j=0}^{j=J} j^c \beta_j^H [H]^j}{\sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j} \quad (2.54)$$

yazılabilir. Bunların sonucu olarak metale bağlı olmayan ligand konsantrasyonu,

$$\text{Serbest ligand konsantrasyonu} = T_L - \bar{n} \cdot T_M = [L] \sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j ; (\beta_0 = 1) \quad (2.55)$$

olur ve buradan

$$pL = \log \frac{\sum_{j=0}^{j=J} \beta_j^H [H]^j}{T_L - \bar{n} \cdot T_M} \quad (2.56)$$

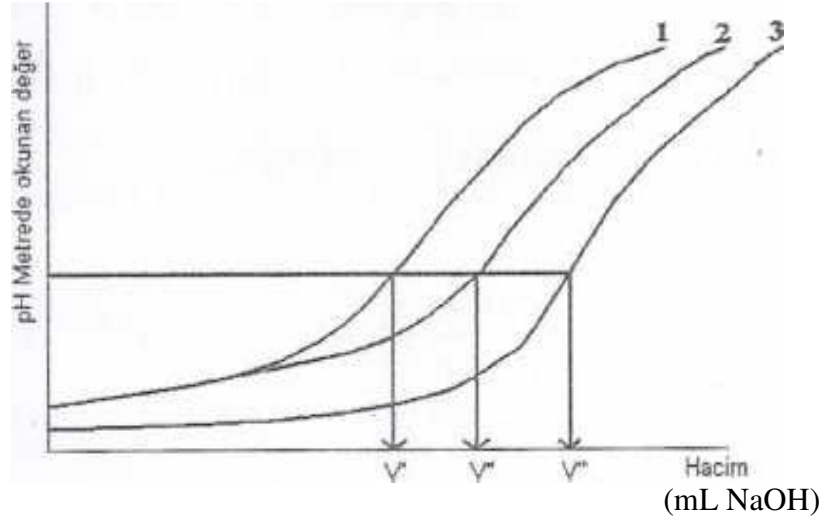
bulunur.

TH değerini genel olarak ele alalım. Toplam konsantrasyonu TL olan ve HYL biçiminde disosiyasyon olabilir hidrojen taşıyan yeterli miktarda ligand E konsantrasyonunda mineral asit katılırsa disosiyasyon olabilen proton konsantrasyonu E+yTL olur. Ortama sodyum iyonu konsantrasyonu verecek kadar alkali olarak NaOH katıldığında toplam asitlik,

$$T_H = E + yT_L - Na + [OH] \quad (2.57)$$

olur. Hidrolizden kaynaklanan son terim genellikle ötekilerin yanında ihmal edilebilir. $\bar{n}_A$, $\bar{n}$ ve pL değerlerinin (2.51), (2.53) ve (2.56) denklemlerinden hesaplanması için [H] değerinin duyarlı olarak bilinmesi gereklidir. Burada iki güçlük ortaya çıkar.

1)Değerler, metal varken veya yokken mineral asit ve ligand için tek bir pH titrasyon eğrisinden alındığında, asidin çok olması durumunda Na ve [OH] ihmal edilebilir ve burada $E \gg T_L$ olduğundan $[H] \approx E$ elde edilir. Hesaplanan $T_H - [H]$ değeri [H] daki küçük hatalara büyük oranda bağımlıdır. Aşağıdaki yöntem bu güçlüğü büyük oranda üstesinden gelir. Mineral asidin tek başına titrasyonuna ilişkin,



Şekil 2.1: Eğri-1 : Tek başına mineral asit, Eğri 2 : Mineral asit ve ligand; Eğri 3 : Mineral asit, ligand ve metal. Üç eğrinin birbirine göre bağıl konumları ligandın doğasına bağlıdır.

Eğri-1 üzerindeki noktalar,

$$[H]' = E' + [OH]' + Na' \quad (2.58)$$

bağıntısıyla verilir. Mineral asit ve ligand karışımının titrasyonuna ilişkin Eğri-2 üzerindeki noktalar (2.51) denkleminde bulunan,

$$[H]'' = E'' + [OH]'' - Na'' + yT_L'' - \bar{n}_A T_L'' \quad (2.59)$$

bağıntısı ile belirlidir. Her iki çözelti için pH-metrede okunan değer (B ordinatı) aynı olduğundan $\{H\}' = \{H\}''$ ve $\{OH\}' = \{OH\}''$ dir ve aynı iyonik kuvvetteki çözeltiler için $\{H\}' = \{H\}''$ ve $\{OH\}' = \{OH\}''$ alınabilir.

Bu durumda,

$$n_A'' = \frac{(E'' - E') - (Na'' - Na') + yT_L''}{T_L''} \quad (2.60)$$

olur. Her iki titrasyon için başlangıç hacmi V_0 , mineral asit konsantrasyonu E_0 ve toplam ligand konsantrasyonu TL_0 aynıysa ve Na' ile Na'' noktalarına ulaşmak için N konsantrasyonunda v' ve v'' hacimlerinde alkali katılmışsa;

$$\begin{aligned} E' &= V^0 E^0 / (V^0 + v'); & E'' &= V^0 E^0 / (V^0 + v''); & Na' &= v' N / (V^0 + v'); \\ Na'' &= v'' N / (V^0 + v''); & TL' &= V^0 TL^0 / (V^0 + v') & \text{ve} & TL'' = V^0 TL^0 / (V^0 + v'') \end{aligned}$$

olacağından (2.61) bağıntısından,

$$\bar{n}_A = \left\{ y T_L^0 + \frac{(v' - v'')(N + E^0)}{(V^0 + v')} \right\} / T_L^0 \quad (2.61)$$

ve $N \gg E^0$ ve $V^0 \gg v'$ olması durumunda da,

$$\bar{n}_A = \left\{ y T_L^0 + \frac{(v' - v'')N}{V^0} \right\} / T_L^0 \quad (2.61a)$$

bağıntısı elde edilir. $\bar{n}_A$ değerleri (2.61) veya (2.61a) bağıntılarından kolaylıkla hesaplanır.

2) Diğer bir güçlük (2.54) denkleminden ligand-proton kararlılık sabitlerinin hesaplanmasında ortaya çıkar. Bu sabitlerden j değerini elde edebilmek için en az j tane birbirinden farklı $\bar{n}_A$ değeri bilinmelidir (16). Bunların bilinmesi her durumda karşılık olan $[H]$ değerlerinin bilinmesini gerektirir. Sulu çözeltilerde, pH-metre $p\{H\}$ değeri bilinen tampon çözeltiler kullanılarak ayarlandığından,

$$-\log \{H\} = p\{H\} = B \quad (2.62)$$

dir. Burada $B = pH$ -metrede okunan değerdir. VAN UITERT ve HAAS daha genel bir bağıntı vermişlerdir (35).

$$-\log (H) = B + \log (f) + \log U_H^0 \quad (2.63)$$

Burada f , hidrojen iyonunun aynı sıcaklık ve iyonik kuvvetteki çözücü karışımındaki aktiflik katsayısı ve U_H^0 = sıfır iyonik kuvvet için düzeltmedir. Bu bağıntı su ve su-dioksan karışımları için eşit oranda geçerlidir; saf etanol için de kullanılabilir (36). Su için $U_H^0 = 1$ ve birim aktiflik katsayısında $(H) = 1/\text{antilog } B$ dir. Genel durumda $1/\text{antilog } B = [H]^f U_H^0$ değerleri (2.54) daki daha güç belirlenebilen $[H]$ değerleri yerine konulursa proton ligand kararlılık sabitlerinin değeri pK_j^H ile gösterilen pratik sabitler'e dönüşür. Pratik sabitler stokiyometrik sabitlerle,

$$C_{K_j^H} = f U_H^0 pK_j^H \quad (2.64a)$$

$$C_{K_j^H} = \left(f U_H^0 \right)^j pK_j^H \quad (2.64b)$$

bağıntılarıyla ilişkilidir. $\log f U_H^0$ değeri bilinen hidrojen iyonu konsantrasyonlarındaki çözeltiler kullanılarak pH nın B 'ye karşı değişim doğrusundan grafiksel olarak bulunur ve pratik sabitlerinin stokiyometrik sabitlere dönüştürülmesinde kullanılır.

Mineral asit, ligand ve metal iyonu karışımının titrasyonunu gösteren 3 eğrisi üzerindeki herhangi bir nokta için

$$[H]^{'''} = E^{''} - y T_L^{''} - [OH]^{''} - Na^{''} - n_A^{''} T_L^{''} - n_A^{''} n^{''} T_M^{''} \quad (2.65)$$

yazılabilir. pH -metrede okunan değer B ve bu çözeltinin iyonik kuvveti (2.59) deki nin aynı ise 2 eğrisi üzerindeki aynı B ordinatına sahip bir nokta için,

$$[H]^{'''} = [H]^{''}, [OH]^{'''} = [OH]^{''}, \text{ ve } \bar{n}_A^{''} = \bar{n}_A^{'''} \text{ olur. Böylece,}$$

$$\bar{n} = (E^{''} - E^{'''}) + (T_L^{''} + T_L^{'''})(y - \bar{n}_A) - (Na^{''} - Na^{'''})/\bar{n}_A^{''} T_M^{''} \quad (2.66)$$

olur. Başlangıç hacimleri V_0 , asit konsantrasyonları E_0 , her iki çözeltideki ligand konsantrasyonu birbirine eşit olup TL_0 ise ve N_A noktalarına ulaşmak için konsantrasyonu N olan alkaliden v'' ve v''' hacimlerinde katılmışsa,

$$\bar{n}''' = (v''' - v'')N + E^0 + T_L^0(y - \bar{n}_A)/(V^0 + v'')\bar{n}_A T_M \quad (2.67)$$

elde edilir. $N \gg E^0$ ve $V^0 \gg v''$ olması durumunda (2.67) bağıntısı aşağıdaki biçimi alır.

$$\bar{n}''' = (v''' - v'')N/V^0 \bar{n}_A T_M \quad (2.67a)$$

(2.61)-(2.67) veya (2.61a)-(2.67a) denklemleri kullanılarak yapılan hesaplamalarda önemsenecek oranda büyük bir fark yoktur. $\bar{n}_A$ değerleri her bir pH-metre okuması B yardımıyla (2.61) denkleminde bulunabilir ve $\bar{n}$ değerleride karşılık olan hidrojen iyonu aktivitesi veya konsantrasyonu kesin olarak bilinmeksizin pH-metre okumalarından doğrudan hesaplanabilir. (2.56) denkleminde pL nin hesaplanması $[H]$ nin bilinmesini gerektirir fakat basit bir dönüşümle,

$$pL = \log \left\{ \sum_{j=0}^{j=J} \frac{C_{\beta_j} H}{(fU_H^0)^j} ([H] fU_H^0) / (T_L - \bar{n} T_M) \right\} \quad (2.68)$$

$$= \log \left\{ \sum_{j=0}^{j=J} p_{\beta_j} H (1/\text{anti log } B)^j / T_L - \bar{n} T_M \right\} \quad (2.69)$$

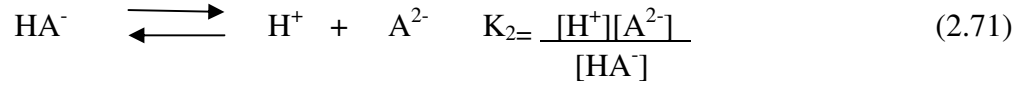
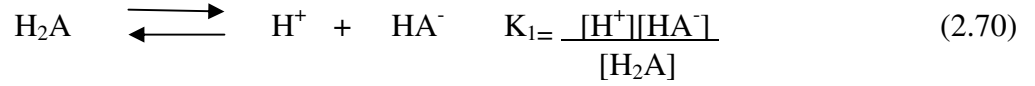
elde edilir. Böylece (7.55) denklemi aynı olarak kalmakla birlikte (i) $[H]$ yerine $1/\text{antilog } B$ değerleri geçmiş, (ii) pratik toplam kararlılık sabitleri $P_{\beta_j} H$ (daha önce ligand-proton kompleksleri için elde edilmiş) stokiometrik $C_{\beta_j} H$ sabitleri yerine kullanılmıştır.

$\bar{n}_L$ ve bunlara karşılık olan pL değerleri elde edildikten sonra metal-ligand sistemi için oluşum eğrisi çizilip CKn değerleri çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir.

2.8. ORTAMDAKİ TÜRLERİN KONSANTRASYONLARININ pH ile DEĞİŞİMİ

Pek çok durumda, $[H^+]$ veya ana türün konsantrasyonunun hesaplanması tam gerçeği yansıtmayabilir. Bir asit-baz indikatörünün iki biçiminin bağlı konsantrasyonlarının bulunması, bir tamponun iyonik kuvvetinin değişimi veya kompleks oluşturan bir reaktifin çözeltideki çeşitli türlerinin bağlı konsantrasyonlarının hesaplanmaları gereklidir.

Bir iprotik asit durumunda çözeltideki dengeler;



dir. Ortamda bulunan türler H_2A , HA^- , A^{2-} ve bunların mol fonksiyonları α_0 , α_1 , α_2 olsun. Asidin toplam konsantrasyonu,

$$C_T = [H_2A] + [HA^-] + [A^{2-}] \quad (2.72)$$

dur. $[HA^-]$ ve $[A^{2-}]$ (2.70) ve (2.71)'den hesaplanarak (2.72)'de yerine konursa,

$$C_T = [H_2A] + \frac{K_1[H_2A]}{[H^+]} + \frac{K_1 K_2 [H_2A]}{[H^+]^2} \quad (2.73)$$

olur. Bu durumda $[H_2A]$ nın mol fonksiyonu,

$$\alpha_0 = \frac{[H_2A]}{C_T} = \frac{[H^+]}{[H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1 K_2} \quad (2.74)$$

$[HA^-]$ 'nin mol fonksiyonu,

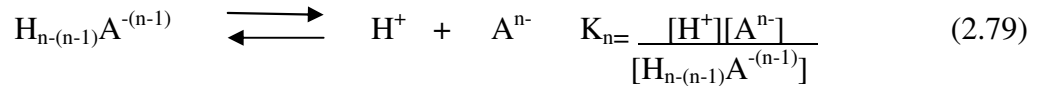
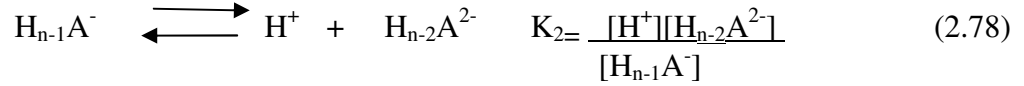
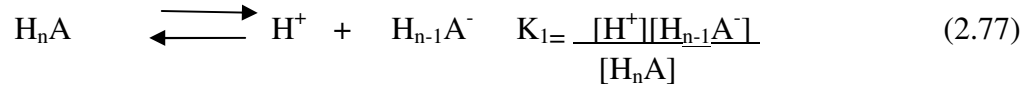
$$\alpha_1 = \frac{[HA^-]}{C_T} = \frac{K_1[H^+]}{[H^+]^2 + K_1[H^+] + K_1K_2} \quad (2.75)$$

$[A^{2-}]$ 'nin mol fonksiyonu,

$$\alpha_2 = \frac{[A^{2-}]}{C_T} = \frac{K_1 K_2}{[H^+] + K_1[H^+] + K_1K_2} \quad (2.76)$$

olur.

Bir poliprotik asit durumunda ise,



dir. H_nA asidinin toplam konsantrasyonu ortamdaki türlerin konsantrasyonları toplamıdır:

$$C_T = [H_nA] + [H_{n-1}A^-] + \dots + [HA^{-n+1}] + [A^{-n}] \quad (2.80)$$

Her bir türü $K_1, K_2, \dots, K_n$ (2.77; 2.78; 2.79) cinsinden yazarsak (2.74) formülündeki payda,

$$[H^+]^n + K_1[H^+]^{n-1} + K_1K_2[H^+]^{n-2} + \dots + K_1K_2\dots K_n \quad (2.81)$$

$$\alpha_0 = \frac{[H_nA]}{C_T} = \frac{[H^+]^n}{[H^+]^n + K_1[H^+]^{n-1} + K_1K_2[H^+]^{n-2} + \dots + K_1K_2\dots K_n} \quad (2.82)$$

$[H_{n-1}A^-]$ nın mol fonksiyonu,

$$\alpha_1 = \frac{[H_{n-1}A^-]}{C_T} = \frac{K_1[H^+]^{n-1}}{[H^+]^n + K_1[H^+]^{n-1} + K_1K_2[H^+]^{n-2} + \dots + K_1K_2\dots K_n} \quad (2.83)$$

$[H_{n-2}A^{2-}]$ nın mol fonksiyonu,

$$\alpha_2 = \frac{[H_{n-2}A^{2-}]}{C_T} = \frac{K_1K_2[H^+]^{n-2}}{[H^+]^n + K_1[H^+]^{n-1} + K_1K_2[H^+]^{n-2} + \dots + K_1K_2\dots K_n} \quad (2.84)$$

$[A^{n-}]$ nın mol fonksiyonu,

$$\alpha_n = \frac{[A^{n-}]}{C_T} = \frac{K_1K_2\dots K_n}{[H^+]^n + K_1[H^+]^{n-1} + K_1K_2[H^+]^{n-2} + \dots + K_1K_2\dots K_n} \quad (2.85)$$

olarak bulunur ve her bir tür için $\alpha = f(\text{pH})$ grafiği çizilerek, belirli bir pH değerinde türlerin bağıl boluklarını izlemek mümkün olur.

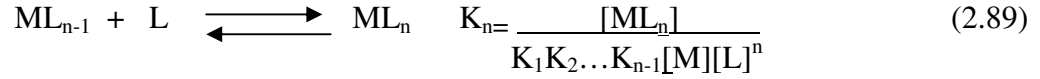
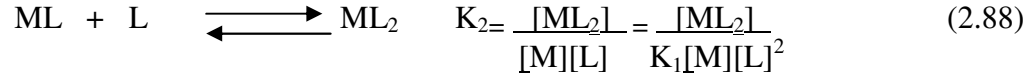
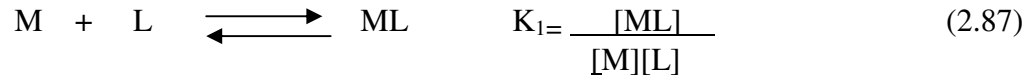
2.9. KOŞULLU OLUŞUM SABİTLERİ

Bir kompleksleşme reaksiyonunda, çözeltide ligandan farklı olarak, metal iyonu ile kompleks oluşturabilecek bir başka iyonun veya maddenin varlığı durumunda, metal-ligand kompleksinin oluşum sabiti reaksiyon hakkında yeterli fikir vermeyebilir. Ringbom'un işaret etiği gibi çözeltideki her türün konsantrasyonunu ve bu türlerin reaksiyonun tamamlanmasındaki etkisinin bilinmesi gereklidir. Böyle bir yan reaksiyonun olduğu durumda hesaplamalar basitçe şu şekilde yapılır.

Ligandın, metal iyonu ile koordinasyona girmemeiş tüm türlerinin toplam konsantrasyonu $[L']$ olsun;

$$[L'] = [H_nL] + [H_{n-1}L^-] + \dots + [HL^{-(n-1)}] + [L^{n-}] \quad (2.86)$$

Kompleksleşme reaksiyonun denge sabiti genel olarak;



veya ara basamak oluşum sabitleri ($K_1, K_2, \dots, K_n$) yerine,

$$K_1 \cdot K_2 \cdot \dots \cdot K_{n-1} \cdot K_n = K \quad (2.90)$$

alınarak,

$$K = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} \quad (2.91)$$

bulunur.

Belirli bir pH değerinde kompleksleşmemiş serbest ligandın konsantrasyonu $[L]$, mol fraksiyonu α_L ile $[L']$ 'den bulunur.

$$[L] = \alpha_L \cdot [L'] \quad (2.92)$$

Öte yandan ligandla kompleks oluşturanın dışındaki gerek serbest halde, gerekse ortamdaki diğer kompleks yapıcı iyon veya maddelerle (Y) kompleks yapan metal iyonlarının toplam konsantrasyonu $[M']$ olsun:

$$[M'] = [M] + [MY] + [MY_2] + \dots + [MY_n] \quad (2.93)$$

O halde ligand için $[L']$, metal için $[M']$ belirli koşullardaki gerçek değerleri göstermektedir. Bu durumda oluşum sabiti K yerine,

$$K' = \frac{[ML_n]}{[M'][L']^n} \quad (2.94)$$

yazılır. Buna **koluşullu oluşum sabiti** adı verilir. Belirli bir pH değerindeki kompleksleşmemiş serbest metal konsantrasyonu, mol fraksiyonu α_M ile $[M']$ 'den bulunabilir.

$$[M] = \alpha_M \cdot [M'] \quad (2.95)$$

(2.93) bağıntısı aşağıdaki biçimde yazılabilir.

$$[M'] = [M] + K_1[M][Y] + K_1.K_2[M][Y]^2 + \dots + K_1.K_2.K_n[M][Y]^n \quad (2.96)$$

$$[M'] = [M] + [1 + K_1[Y] + K_1.K_2[Y]^2 + \dots + K_1.K_2 \dots K_n[Y]^n] \quad (2.97)$$

Eşitlik (2.95)'den $\alpha_M = \frac{[M]}{[M']}$ yazılır. $[M']$ 'nin (2.97)'deki değeri burada yerine konursa,

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + K_1[Y] + K_1.K_2[Y]^2 + \dots + K_1.K_2 \dots K_n[Y]^n} \quad (2.98)$$

bulunur. Buna göre koşulu oluşum sabiti K' (2.94) formülünde,

$$K' = \frac{[ML_n]}{[M] \cdot [L]^n} \cdot \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} \alpha_M \cdot \alpha_L^n \quad (2.99)$$

ve (2.91)'daki K (2.99)'da yerine konursa,

$$K' = K \alpha_M \alpha_L^n \quad (2.100)$$

olarak bulunur. Koşulu oluşum sabitleri, oluşum sabitlerinden daha küçük veya belirli bir koşulda maksimum olarak oluşum sabitine eşit olabilir.

2.10. IŞIĞIN ABSORBSİYONU VE SPEKTROSKOPİ

Çeşitli dalga boylarında ışık demeti, şeffaf bir ortamdan geçirilirse, içinden bazı dalga boylarının kaybolduğu görülür. Buna “ışığın absorblanması” denir (26). Absorbsiyonla, ışık enerjisi maddenin iyon, atom veya moleküllerine aktarılır. Işık enerjisini absorblamış olan iyon veya moleküller, uyarılmış hale geçerler. Çözünebilen bir maddenin analizi ve kantitatif tayini maddenin ışığı absorblama yeteneği ile yapılabilir. Işığın dalga boyu ve absorblanma yeteneği arasında çizilen eğriler maddenin “absorbsiyon spektrumlarını” verir. Bir maddenin temel haliyle uyarılmış halleri arasındaki enerji farkları başka bir maddeninkinden farklı olduğundan, her maddenin kendine özgü bir absorbsiyon spektrumu vardır (27).

Elektromanyetik spektrumlardaki ışınların madde ile etkileşiminin incelenmesine “spektroskopi” denir. Spektroskopi ile çok bileşenli karışımların kimyasal analizi çok kısa sürede en az hata ile yapılabilir (28). Işık absorbsiyonuyla madde miktarı arasındaki ilişki kurularak, kantitatif analiz yapılmasına ise “spektrofotometri” denir. UV ve görünür alan spektroskopisi, “elektrik absorbsiyon spektroskopisi” olarak da bilinir; kimya ve klinik laboratuvarlarında hemen hemen bütün diğer tekniklerden fazla kullanım alanı bulan bir kantitatif analiz tekniği (spektrofotometri) olarak sıklıkla uygulanır (37).

Elektromanyetik spektrum, çok geniş bir dalga boyu veya enerji aralığını kapsar (Şekil 2.2). Her bir spektrum bölgesinde kullanılan yöntem isimleri ile her bölgede ısımanın absorbsiyonu veya emisyonundan sorumlu moleküler veya atomik geçişler belirtilmiştir.

Enerji (kcal/mol)	Dalga Boyu (cm)	Işıma Türü	Spektroskopi Türü	Geçiş Türü
$9,4 \cdot 10^7$	$3 \cdot 10^{-11}$	GAMA IŞIMASI	↑ gama ışıması emisiyonu	↑ nükleer
$9,4 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^{-9}$		↓ X ışınımı absorbsiyonu emisiyonu	↓ elektronik (iç kabuk)
$9,4 \cdot 10^3$	$3 \cdot 10^{-7}$	UV	↑ UV absorbsiyonu	↑ elektronik (dış kabuk)
$9,4 \cdot 10^1$	$3 \cdot 10^{-5}$	GÖRÜNÜR	↓ UV abs. Gör. emisyon floresans	↓ moleküler titreşim
$9,4 \cdot 10^{-1}$	$3 \cdot 10^{-3}$	IR	↑ IR absorpsiyonu raman	↑ moleküler dönme
$9,4 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-1}$	MİKRO DALGA	↓ mikrodalga absorpsiyonu	↓ elektron spini
$9,4 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^1$	RADYO	↑ elektron paramanyetik rezonans	↑ çekirdek spini
$9,4 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^3$		↓ nükl.man. rezonans	↓

Şekil 2.2: Elektromanyetik spektrum bölgeleri

2.10.1. Lambert-Beer Yasası

Işıma enerjisinin bir madde tarafından absorblanması ilk kez Lambert (1760) tarafından maddeye giren ve maddeden çıkan ışımının şiddetleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıyla başlamış daha sonra benzer araştırmalar Beer (1852) tarafından çözeltiler için yapılarak ışığın bir madde içinden geçişine ilişkin Lambert-Beer yasası ortaya konulmuştur (38).

Lambert'e göre, bir çözeltiliden geçen monokromatik bir ışın demetinin şiddeti, çözeltinin derinliğiyle logaritmik üstel veya geometrik olarak azalır. Bu gerçek logaritmik olarak;

$$I = I_0 \cdot 10^{-al} \quad (2.101)$$

şeklinde gösterilir. I_0 gelen ışın demetinin şiddeti, a çözeltiliden geçen ışın demetinin dalga boyuna bağlı bir sabit, l çözeltinin kalınlığıdır.

Beer'e göre aynı derinlikteki bir çözeltiliden geçen ve çözelti tarafından absorblanan monokromatik bir ışın demetinin şiddeti çözeltinin konsantrasyonuyla logaritmik, üstel veya geometrik olarak azalır, bu gerçek;

$$I = I_0 \cdot e^{-Ac} \quad (2.102)$$

ile verilir. $a = b / 2,303 = \epsilon$ olduğuna göre yukarıda açıklanan iki bağıntı birleştirilecek olursa;

$$I = I_0 \cdot 10^{\epsilon/C} \quad (2.103)$$

şeklinde verilir. Bu kanuna Lambert- Beer kanunu denir. Buna göre eşitlikte;

I_0 : Gelen ışın demetinin şiddeti

I : Çözeltiliden çıkan ışın demetinin şiddeti

ϵ : Molar sönüm katsayısı ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$)

l : Işın demetinin içinden geçtiği çözelti kalınlığı (cm)

c : Çözelti konsantrasyonu (Molarite)

eşitliğin logaritması alınır;

$$\log I_0 / I = A = \epsilon \cdot l \cdot c \quad (2.104)$$

şeklindeki bağıntı ortaya çıkar.

Çözeltinin ışık geçirgenliği (T: transmittans), çözeltiden çıkan ve çözeltiye giren ışık şiddetlerinin birbirine oranıdır (I / I_0); bu oranın 100 ile çarpılması ise yüzde transmittans (% T) olarak tanımlanır.

Sabit dalga boyunda, derişimleri bilinen bir dizi standart çözelti ile bu dalga boyunda A değerleri ölçülür. A değerleri ile çözeltilerin derişimleri arasında çizilen bu grafikten bir doğru elde edilir. Bu doğruya kalibrasyon doğrusu veya çalışma doğrusu adı verilir ve ışık yolu 1 cm olduğunda bu doğrunun eğimi o maddenin molar sönüm katsayısına (ϵ) eşittir. Sönüm katsayısı çözeltinin derişim türü, ışığın yolu ve madde üzerinde gönderilen dalga boyu ile ilişkilidir.

Spektrofotometrik miktar tayinlerinde genellikle analitik konsantrasyonunun absorbans ile doğru orantılı olduğu Beer yasasına uygunluk aralığında çalışır. Uygulamada spektrofotometrik ölçümler, absorbansların konsantrasyonlarıyla orantılı olduğu çok seyreltik ($c \leq 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) çözeltilerde yapılır. Derişik çözeltilerde ideal davranıştan sapmalar görülür ve $A = \epsilon \cdot c$ bağıntısı geçerliliğini yitirir (37).

2.10.2. Moleküler Absorbsiyon ve Emisyon

Moleküller, atomlarda olduğu gibi uygun enerjideki fotonlarla etkileştiklerinde bu fotonları absorblayarak uyarılmış hale geçerler. Uyarılmış moleküller bu kararsız durumdan fazla enerjilerini yayarak kurtulurlar ve böylece moleküler emisyon olayı gözlenir.

Moleküler spektrum, elektronik düzeyler arasındaki geçişlere ek olarak dönme ve titreşim enerji düzeyleri arasındaki geçişleri içerir. Moleküllerdeki elektronik enerji düzeyleri gibi titreşim ve dönme enerji düzeyleri de ancak belirli değerlerde olabilir, yani kuantlaşmıştır ve her bir enerji türü değişik kuantum sayıları ile belirlenir. Molekülün toplam enerjisi,

$$ET = E_{\text{elektronik}} + E_{\text{dönme}} + E_{\text{titreşim}} \quad (2.105)$$

eşitliği ile belirlenir. Bir UV veya görünür bölge fotonunun absorblanması sonucu molekülün elektronik enerjisi ile beraber dönme ve titreşim enerjileri de değişebilir. Bu nedenle moleküllerin absorpsiyon spektrumları, atomik absorpsiyon hatları gibi keskin olmayıp spektruma geniş bantlar hakimdir. Dönme olayı 10-10 sn, titreşim hareketi ise 10-12 sn kadar bir sürede tamamlanırken, elektronun bir orbitalden başka bir orbitale geçişi yaklaşık 10-15 sn' de gerçekleşir. Bu nedenle elektronik geçişlere göre öteki tür hareketler çok yavaş kalır ve elektronun alt enerji düzeyinden üst enerji düzeyine ışık absorpsiyonu ile geçişi sırasında atomlar arası uzaklık değişmez. Bu ilke Franck-Condon ilkesi olarak bilinir.

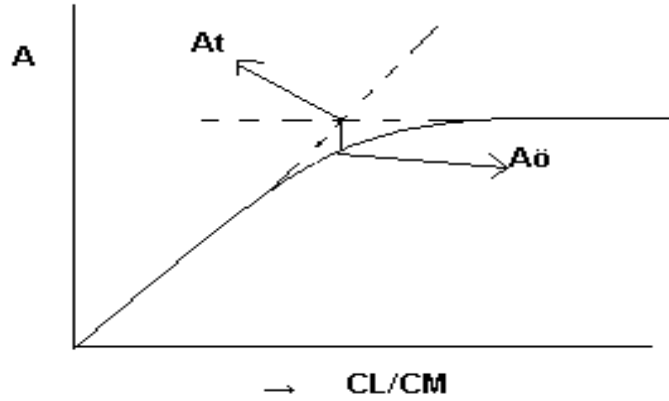
Atomların birbirine yeterince yaklaşması sonucu moleküller oluşurken, enerjileri birbirine eşit veya yakın olan benzer atomik orbitallerin örtüşmesi ile moleküler orbitaller ortaya çıkar. Moleküldeki elektronlarda bu moleküler orbitallere Hund kurallarına göre yerleşir. Diatomik bir molekülde, her bir atoma ait bir çift orbitalden bir çift moleküler orbital oluşur. Bunlardan birisi, enerjisi atom orbitallerinin enerjisinden daha az olan, dolayısıyla molekülü oluşturduğu atomlardan daha kararlı kılan moleküler bağ orbitali, diğeri ise enerjisi atomik orbitalerden daha

fazla olan moleküler karşı bağ orbitali'dir. Moleküler orbitaller δ ve π sembolleri ile gösterilir ve karşı bağ orbitalini belirtirken sembollerin üzerine bir yıldız konur. s orbitalinin başka bir s orbitali ile örtüşmesinden δ ve δ^* moleküler orbitalleri oluşur. İki pX orbitalinin örtüşmesi ile de başka bir çift δ ve δ^* orbitali oluşurken, pY ve pZ orbitallerinin kendi türleri ile örtüşmesi sonucu π ve π^* sembolleri ile gösterilen moleküler orbitaller ortaya çıkar. Moleküllerde ayrıca bağlanmaya katılmayan serbest elektronların yerleştiği orbitallere n orbitalleri adı verilir. n orbitali bağ orbitali olmadığı için enerjisi bağ orbitallerinin enerjisinden büyüktür ve buna ait bir karşı bağ orbitali yoktur (27).

2.10.3. Mol Oranları Yöntemi

Komplekslerin bileşimlerinin disosiyasyon veya oluşum sabitlerinin bulunmasında mol oranları yöntemi de kullanılır. Bu yöntemde eşit konsantrasyonda metal iyonu fakat farklı konsantrasyonlarda ligand içeren bir dizi çözelti hazırlanır. Bu çözeltilerdeki konsantrasyon oranları 0.1 den 10'a kadar değiştirilir. Çözeltilerin ölçülen absoransı oluşan kompleksin denge konsantrasyonu ile orantılıdır. Absoransın Metal / Ligand mol oranına karşı grafiği çizilir. Elde edilen eğrinin dönüm noktasının yuvarlaklığı kompleksin disosiyasyon derecesine bağlıdır.

Kompleksin stokiyometrik formülü ekstrapolasyon yoluyla bulunur. Bir (M) metal iyonu ile bir (L) ligandının 1/1 oranında birleşerek (ML) kompleksini oluşturduğunu göz önüne alalım. Metal iyonu konsantrasyonu (C) ise dönüm noktasında ligand konsantrasyonu da (C) dir. Dönüm noktasına karşılık olan absorans (A) ekstrapolasyon yoluyla bulunur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Mol oranları yöntemi ile eklenilen grafik

Ligandın çok büyük aşırısının varlığında kompleksin disosiyasyonu bastırılmıştır ve bu duruma karşılık olan absorban (At) dönüm noktasına karşılık olandan daha büyüktür. Buna göre;

$$[ML] = (A / A_t) \cdot C \quad (2.106)$$

$$[M] = [L] = C - [ML] = C (1 - A / A_t) \quad (2.107)$$

olur.

Disosiyasyonu sabiti **Kd** ise aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır.

$$K_d = C \times [1 - (A - A_t)]^2 / (A / A_t) \quad (2.108)$$

A / At oranı C konsantrasyonuna bağlıdır. Kompleksin disosiyasyonu artan seyreltme ile birlikte artar. En iyi sonuçlar A/At oranının 0,7-0,9 arasında olduğu durumlarda elde edilir. Bulunan disosiyasyon sabitinden **K = 1 / Kd** formülü yardımıyla oluşum sabiti bulunur.

3. DENEL BÖLÜM

3.1. KULLANILAN ALET VE KİMYASALLAR

3.1.1. Kullanılan Aletler

- 1) Shimadzu UV-2550 UV-VIS çift ışınlı Spektrofotometre
- 2) TIM 800 Titration Manager Radiometer
- 3) HF 1131B Kombinasyon pH elektrot
- 4) ABU 901 otomatik büret
- 5) GLF-2004 distile su cihazı
- 6) ADAM PW124 dijital terazi
- 7) Epson LX-300 yazıcı - Potansiyometre
- 8) HP deskjet 3000 yazıcı – Spektrofotometre

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Analitik saflıkta sodyum perklorat, perkloratasidi ve metal tuzları olarak metallerin nitratları kullanıldı. Standart 0,1N NaOH çözeltisi “Titrisol Merck” den hazırlandı.

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal adı	Mol kütlesi (g/mol)	Firma
HClO ₄ (%70-72, 1,68 g/mL)	100,46	Merck
0,1N titrisol NaOH	40,00	Merck
0,1N NaClO ₄	140,46	Merck
Ca(NO ₃) ₂ .4 H ₂ O	236,00	Merck
Cd(NO ₃) ₂ . 4H ₂ O	308,47	Merck
Mg(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	256,00	Merck
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	404,00	Merck
Co(NO ₃) ₂ .H ₂ O	291,04	Merck
Prazinamid	123,11	Merck

3.2. YAPILAN DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.2.1. Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik Tayini

a) Potansiyometrik titrasyon için 5,00 mL 0,100M HClO₄ çözeltisine 5,00 mL 1,00M NaClO₄ eklendi ve 40,0 mL destile su ilave edilerek toplam hacim 50,0 mL'ye tamamlandı. Karışım 0,001N NaOH ile potansiyometrik olarak titre edildi.

Daha sonra yeni hazırlanmış 50,0mL 1,00.10⁻²M prazinamid çözeltisinden 10,0 mL alındı. Üzerine 5,00 mL 0,100M HClO₄ çözeltisi ile 5,00 mL 1,00M NaClO₄ çözeltisi ilave edildi. Son olarak 30,0 mL destile su eklenerek toplam hacim 50,0 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 0,100N NaOH ile potansiyometrik olarak titre edildi. Titrasyon sonuçları (Tablo 3.2) ve (Şekil 3.1) de verilmiştir.

b) Prazinamidin protonlama sabitinin bulunması için Calvin-Bjerrum ve Irving- Rossotti tarafından verilen yöntem uyarınca HClO₄ ile HClO₄ – Prazinamid içeren çözeltilerin titrasyon eğrilerinden (Şekil 3.2) ortalama $\bar{n}_A$ değerleri hesaplandı. Hesaplama için,

$$\bar{n}_A = y + [(V_1 - V_2)(N + E^0)] / [(V_0 + V_1).T_L^0] \quad (3.1)$$

formülü kullanıldı. Burada;

V_0 = Başlangıç hacmi	: 50,00mL
N = Bazın normalitesi	: 0,100N
T_L^0 = Toplam Ligand konsantrasyonu	: 0,002 M
E^0 = Asit konsantrasyonu	: 0,0111 M
y = Verilen proton sayısı	: 0

(Şekil 3.2) den okunan V_1 ve V_2 hacimleri yardımı ile çeşitli pH değerlerine karşılık gelen $\bar{n}_A$ değerleri hesaplanır. Elde edilen değerler yardımı ile $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiği çizildi. Sonuçlar (Tablo 3.3) ve (Şekil 3.2)'de verilmiştir. $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ grafiğinden $\bar{n}_A = 0,5$ değerinde karşılık gelen 1. Protonlanma sabiti $\log K = 2,56$ olarak bulundu.

$\bar{n}_A = 0,5$ için $\log K = 2,56$; $K = 3,63.10^2$, dir.

Prazinamidin asitlik sabiti ise ;

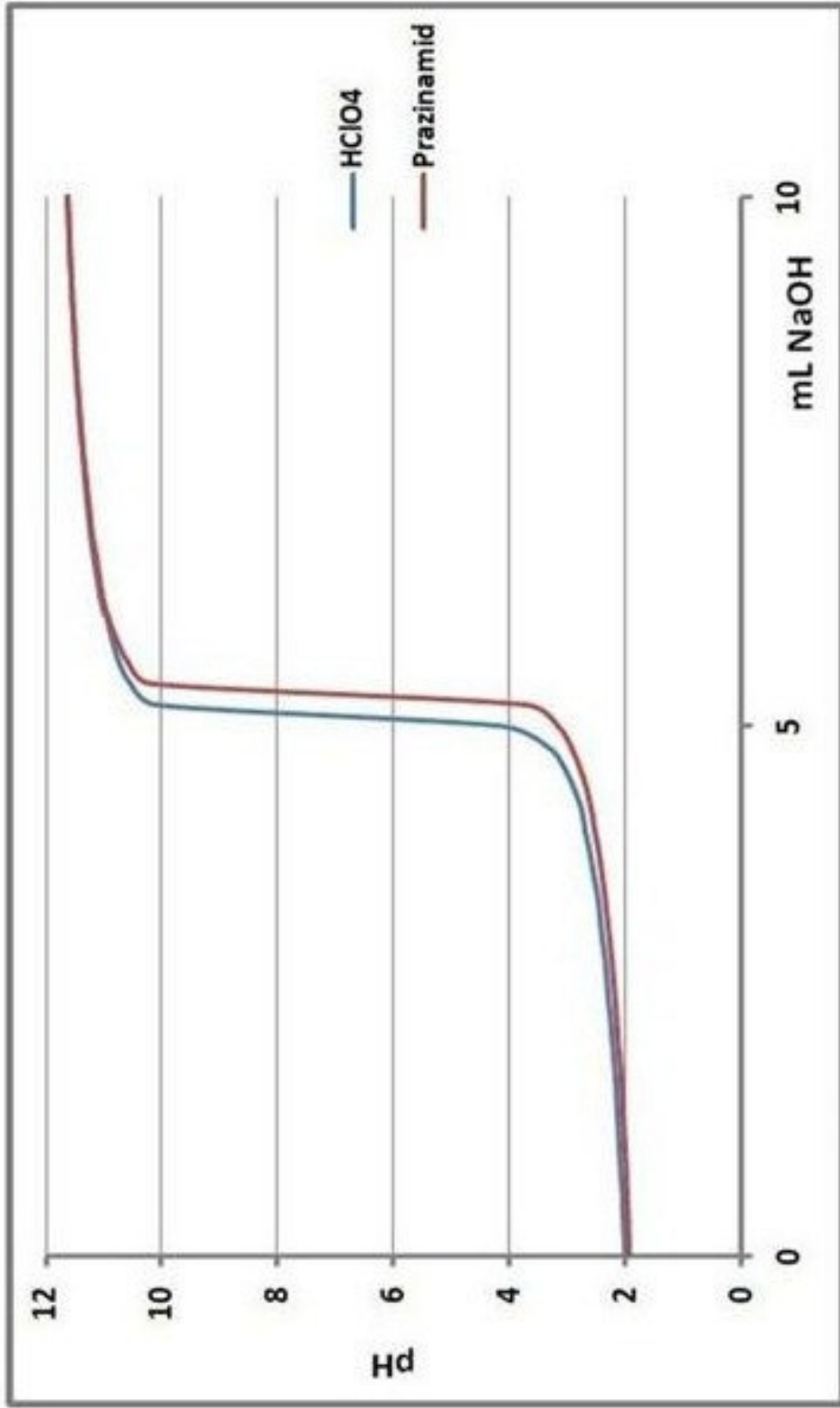
$$\log K = pK = 2,56; K = 3,63.10^2$$

Çalışmalarda ortamın iyonik kuveti NaClO_4 çözeltisi kullanılarak 25°C 'de $I=0,0111$ de sabit tutulmuş.

Prazinamidin spektrofotometrik tayin için hazırlanmış $1,00.10^{-2}$ M çözelti $1,00.10^{-4}$ M'a seyreltilerek Shimadzu marka UV-2550 cihazı ile spektrofotometrik ölçümü yapılmıştır. Prazinamid için (Şekil 3.4)'de verilmiştir.

Tablo 3.2: Prazinamid ve HClO₄ 'ün potansiyometrik titrasyon değerleri

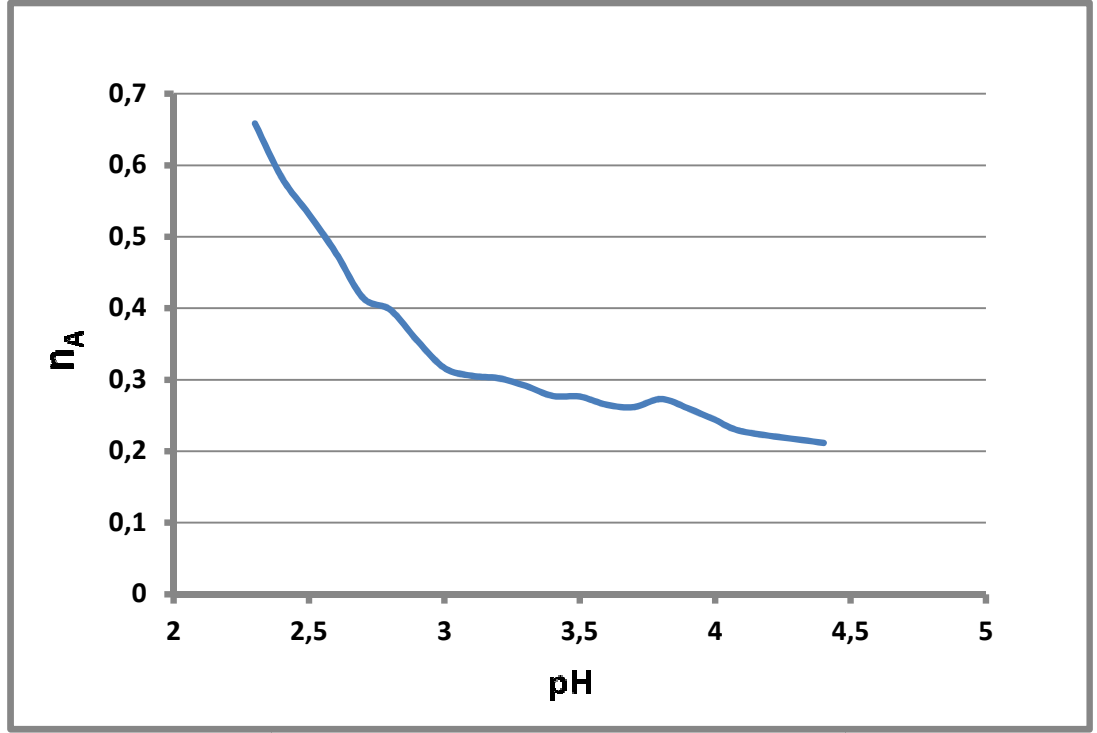
0,1 N NaOH (mL)	pH		0,1 N NaOH (mL)	pH	
	HClO ₄	Prazinamid		HClO ₄	Prazinamid
0,0	1,99	1,94	6,8	11,22	11,21
0,2	2,01	1,95	7,0	11,26	11,25
0,4	2,03	1,96	7,2	11,30	11,29
0,6	2,04	1,98	7,4	11,33	11,33
0,8	2,07	1,99	7,6	11,36	11,37
1,0	2,09	2,01	7,8	11,40	11,40
1,2	2,11	2,03	8,0	11,42	11,43
1,4	2,13	2,05	8,2	11,45	11,46
1,6	2,15	2,07	8,4	11,47	11,49
1,8	2,18	2,09	8,6	11,49	11,51
2,0	2,21	2,13	8,8	11,51	11,53
2,2	2,24	2,15	9,0	11,54	11,55
2,4	2,28	2,18	9,2	11,55	11,57
2,6	2,31	2,21	9,4	11,57	11,59
2,8	2,34	2,24	9,6	11,59	11,60
3,0	2,39	2,28	9,8	11,60	11,62
3,2	2,43	2,32	10,0	11,62	11,64
3,4	2,47	2,36	10,2	11,64	11,67
3,6	2,54	2,41	10,4	11,65	11,68
3,8	2,60	2,46	10,6	11,67	11,69
4,0	2,68	2,53	10,8	11,68	11,70
4,2	2,74	2,59	11,0	11,69	11,71
4,4	2,87	2,67	10,2	11,70	11,73
4,6	3,04	2,79	11,4	11,71	11,74
4,8	3,32	2,94	11,6	11,72	11,75
5,0	4,13	3,17	11,8	11,73	11,76
5,2	10,12	3,71	12,0	11,74	11,77
5,4	10,56	10,20	12,2	11,75	11,78
5,6	10,76	10,59	12,4	11,76	11,79
5,8	10,87	10,78	12,6	11,77	11,80
6,0	10,96	10,92	12,8	11,78	11,80
6,2	11,05	11,03	13,0	11,79	11,81
6,4	11,11	11,09	13,2	11,80	11,82
6,6	11,17	11,14	13,4	11,81	11,83



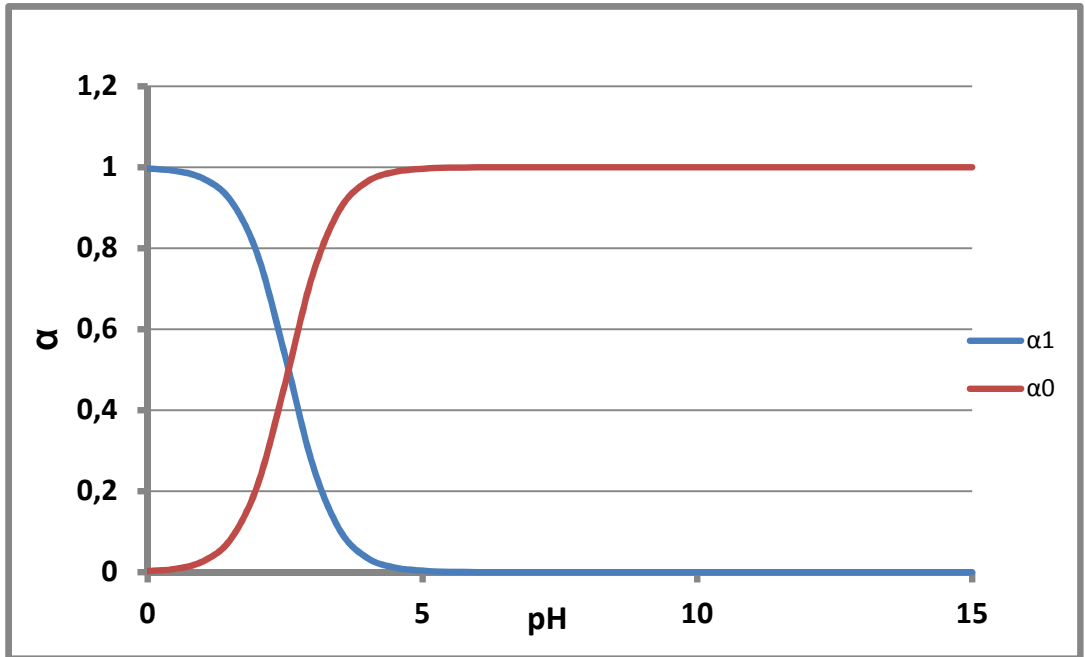
Şekil 3.1: Prazinamid ve HClO₄ 'ün potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.3: Prazinamidin $\bar{n}_A$ protonlama sabitlerinin değerleri

pH	V ₁	V ₂	n _A	pH	V ₁	V ₂	n _A
2,3	2,56	3,12	0,66	7,0	5,05	5,26	0,20
2,4	3,05	3,56	0,58	7,4	5,06	5,26	0,20
2,5	3,50	3,96	0,53	7,5	5,06	5,26	0,20
2,6	3,82	4,23	0,48	8,0	5,07	5,27	0,20
2,7	4,06	4,45	0,41	8,5	5,08	5,28	0,20
2,8	4,27	4,62	0,40	8,6	5,08	5,28	0,20
2,9	4,44	4,75	0,35	9,0	5,09	5,29	0,20
3,0	4,56	4,86	0,32	9,2	5,10	5,29	0,20
3,1	4,65	4,95	0,31	9,5	5,11	5,30	0,20
3,2	4,73	5,02	0,30	9,6	5,12	5,30	0,19
3,3	4,79	5,07	0,29	9,7	5,14	5,30	0,18
3,4	4,83	5,11	0,28	9,8	5,15	5,32	0,17
3,5	4,87	5,14	0,28	9,9	5,17	5,34	0,17
3,6	4,91	5,17	0,26	10,0	5,18	5,36	0,18
3,7	4,92	5,20	0,26	10,1	5,20	5,38	0,18
3,8	4,94	5,20	0,27	10,2	5,23	5,40	0,18
3,9	4,96	5,20	0,26	10,3	5,2	5,44	0,17
4,0	4,98	5,20	0,24	10,4	5,30	5,48	0,17
4,1	4,99	5,21	0,23	10,5	5,37	5,54	0,18
4,4	5,01	5,21	0,21	10,6	5,44	5,61	0,17
4,5	5,01	5,21	0,21	10,7	5,53	5,70	0,17
5,0	5,02	5,22	0,21	10,8	5,68	5,82	0,16
5,5	5,03	5,23	0,21	10,9	5,86	5,97	0,14
5,6	5,03	5,23	0,20	11,0	6,08	6,15	0,11
6,0	5,04	5,24	0,20	11,1	6,36	6,43	0,07
6,2	5,04	5,24	0,20	11,2	6,72	6,78	0,07
6,5	5,04	5,25	0,20	11,4	7,85	7,81	0,05
6,8	5,05	5,25	0,20				

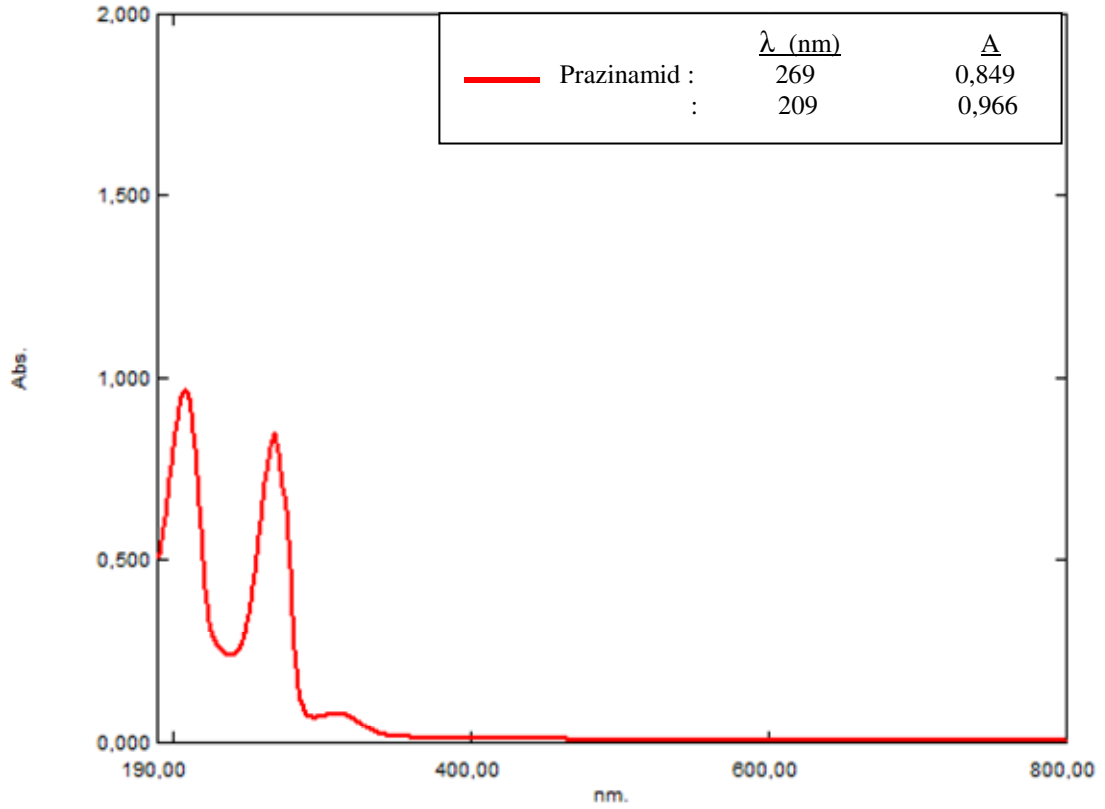


Şekil 3.2: Prazinamidin $\bar{n}_A = f(\text{pH})$ eğrisi



Şekil 3.3: Prazinamidin bağıl bolluk eğrisi

$$(\alpha_0 = \text{HL} - \alpha_1 = \text{L}^-)$$



Şekil 3.4: Prazinamid ligandına ait spektrum

3.2.1.1. Prazinamidden türeyen türlerin bağıl bollukları

Prazinamidden türeyen çeşitli türlerin bağıl bolluklarının pH'a bağlı olarak değişimleri (2.86 - 2.89) formülleri kullanılarak bilgisayarla hesaplandı. Formülde prazinamid için $n = 1$ ve $\log K = 2,56$ alınıp hesaplama yapıldı. (Şekil 3.2), (Şekil 3.3).

3.2.1.2. Metal komplekslerinin kararlılık sabitlerinin tayini

3.2.1.2. A. Çalışma yöntemi

a) Prazinamidin Mg(II), Cd(II), Ca(II), Fe(III) ve Co(II) ile oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerinin tayini için aşağıdaki çözeltiler her bir metal için ayrı ayrı hazırlandı.

1,00.10⁻²M prazinamid 10,0 mL alındı, üzerine 5,00 mL 0,100M HClO₄, 5,00 mL 1,00M NaClO₄, 5,00 mL 1,00.10⁻²M metal çözeltisi ve 25,0 mL destile su eklenerek son hacim 50,0 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltiler standart 0,100N NaOH çözeltisi ile potansiyometrik olarak titre edildi.

b) Kararlılık sabitlerini hesaplanması için daha önce bulunmuş $\bar{n}_A$ değerleri yardımıyla (Tablo 3.2) n_L değerleri bulunan n_L yardımıyla da bunlara karşılık gelen pL değerleri hesaplandı. n_L değerlerinin hesaplanmasında,

$$\bar{n}_L = [(V_3 - V_2)(N + E^0 + T_L^0(y - \bar{n}_A))] / (V^0 + V_2) \cdot \bar{n}_A \cdot T_M^0 \quad (3.2)$$

formülü kullanıldı. Bu formülde;

V_0 = Başlangıç hacmi	: 50,00mL
N = Bazın normalitesi	: 0,100N
T_L^0 = Toplam Ligand konsantrasyonu	: 0,002 M
E^0 = Asit konsantrasyonu	: 0,0111 M
y = Verilen proton sayısı	: 0
T_M^0 = Toplam Metal konsantrasyonu	: 0,001M

[Mg(II), Cd(II), Ca(II), Fe(III), Co(II)] - Prazinamid
pL değerlerinin hesaplanmasında ise ;

$$pL = \log(1 + \beta_1[H^+] + \beta_2[H^+]^2) / (T_L^0 - n \cdot T_M^0) \quad (3.3)$$

formülü kullanıldı. Burada;

$$\beta = K = 3,63.10^2$$

olarak alınmıştır.

Her bir metal için hesaplanan $\bar{n}_L$ ve pL değerleri yardımıyla $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizildi. $\bar{n}_L = 0,5$ değerine karşılık gelen pL değerlerinden kompleksin logK kararlılık sabiti bulundu.

c) Her bir kompleksin koşullu oluşum sabitleri pH'a bağlı olarak hesaplandı. Kompleksin toplam kararlılık sabiti;

$$K = \frac{[ML_2]}{[M][L]} = K_1 \cdot K_2 \quad (3.4)$$

dir. Koşullu oluşum sabiti ise;

$$K' = \frac{[ML_2]}{[M'][L']^2} = K_1 \cdot K_2 \quad (3.5)$$

dır. Burada [M'] komplekse giren dışındaki serbest veya ortamdaki farklı ligandla kompleksleşen toplam metal konsantrasyonudur. Buna göre;

$$\alpha_M = \frac{[M]}{[M']} \quad (3.6)$$

dir. Öte yandan [L'] ligandın her türünün toplam konsantrasyonudur. (Şekil 3.8), (Şekil 3.16), (Şekil 3.24), (Şekil 3.32), (Şekil 3.40)'de prazinamid değişik pH'lardaki farklı türlerinin bağlı bollukları verilmiştir. Kompleks oluşturan tür, α_1 mol kesri ile bilinen tür olduğuna göre,

$$\alpha_1 = [L] / [L'] \quad (3.7)$$

olur. Bu değerleri (3.5)'te yerine koyarsak,

$$K' = \frac{[ML_2]}{[M'][L']^2} \alpha_M \alpha_1^2 \quad (3.8)$$

bulunur.

$$K = \frac{[ML_2]}{[M][L]} \quad (3.9)$$

olduğu için,

$$K' = K \cdot \alpha_M \alpha_1^2 \quad (3.10)$$

dir. Ortamdaki yüksek pH'larda prazinamid ile kompleks oluşumu etkileyen farklı tür ligand olarak yalnız OH^- bulunduğu için metallerin hidrokso kompleksi oluşturmaları göz önüne alındı. Bu nedenle α_M 'nin hesaplanmasında metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri kullanıldı (Tablo 3.4).

$$\alpha_M = \frac{1}{1 + \beta_1[OH^-] + \beta_2[OH^-]^2 + \beta_3[OH^-]^3} \quad (3.11)$$

Her bir metal için $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiklerinden bulunan K değerleri α_M ve (Şekil 3.8), (Şekil 3.16), (Şekil 3.24), (Şekil 3.32), (Şekil 3.40)'deki α_1 değerleri yardımıyla (3.10) (3.11) formüllerinden koşullu oluşum sabitleri hesaplandı.

Tablo 3.4 : Çeşitli metallerin hidrokso komplekslerinin oluşum sabitleri

Katyon	$\log \beta_1$	$\log \beta_2$	$\log \beta_3$
Ca^{2+}	1,46	—	—
Cd^{2+}	4,17	8,33	9,02
Mg^{2+}	2,58	—	—
Fe^{3+}	11,87	21,17	30,67
Co^{2+}	4,40	4,60	10,50

3.2.1.2. B. Magnezyum–Prazinamid Kompleksinin İncelenmesi.

Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (Bölüm 3.2.1.2.A)’da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.5)’de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.5)’de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.5) incelendiğinde ligand ve ligand-metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak n_L ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.6)’da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile $n_L=f(pL)$ grafiği çizildi (Şekil 3.6). Buradan magnezyum(II)- prazinamid kompleksinin oluşum sabiti;

$$n_L=0,5 \text{ için } \log K = 2,82; K = 6,6.10^2$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH ’a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.7). (Şekil 3.7) incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin $pH=4,0$ ’da maksimum değere ulaştığı ($\log K_c = 2,82; K = 6,6.10^2$) ve kompleksleşmenin $pH=0-14$ aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

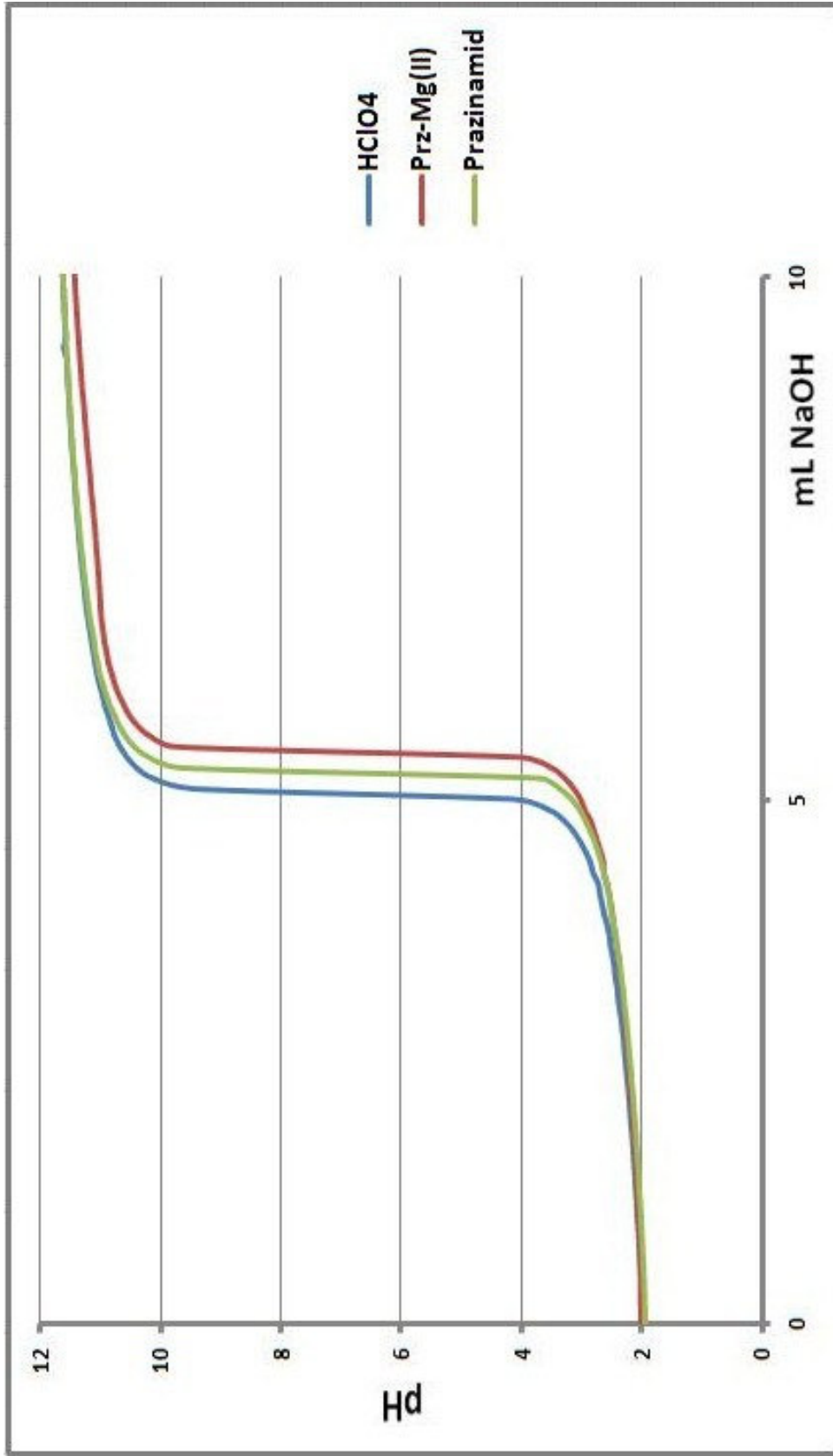
Magnezyum(II) komplekse ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.8) $pH= 0$ da ML kompleksinin oluşmaya başladığı $pH = 4-14$ aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.8) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.7) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Magnezyumun spektrofotometrik tayin için hazırlanmış $1,00.10^{-2}M$ magnezyum(II), çözeltisi $1,00.10^{-4}M$ ’a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra prazinamid, $1,00.10^{-4}M$ magnezyumun(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak magnezyumun(II)-

prazinamid karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için magnezyumun(II)-prazinamid kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Magnezyum(II) kompleksi için (Şekil 3.9, 3.10, 3.11), verilmiştir.

Tablo 3.5: Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

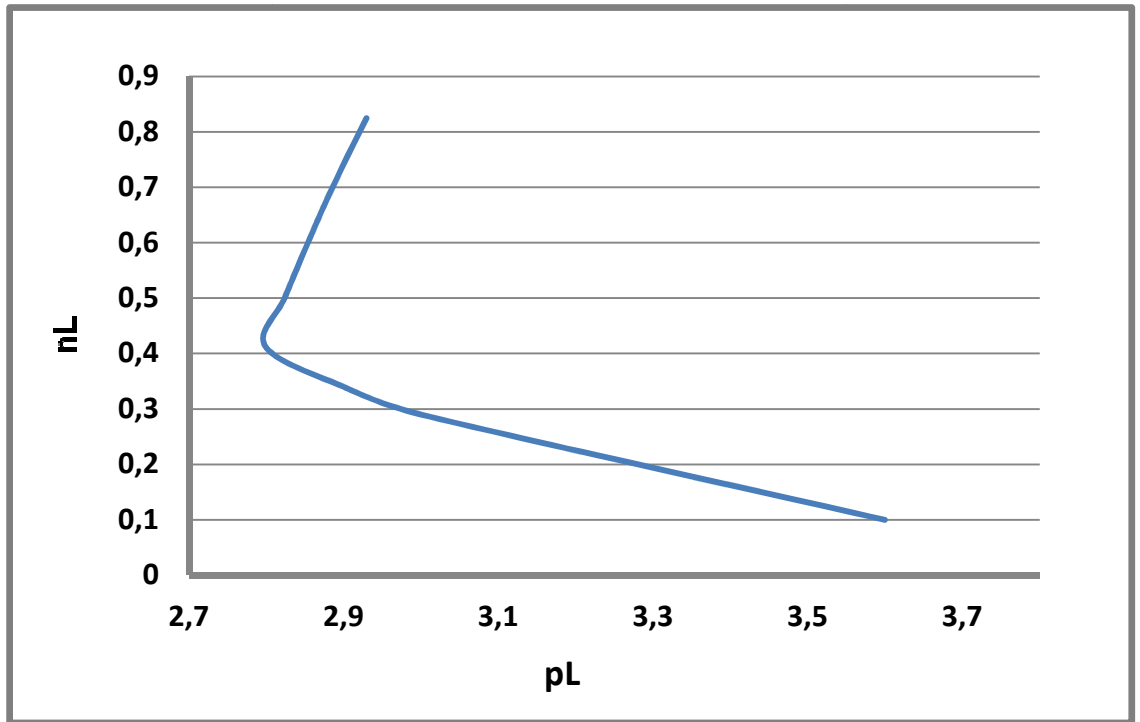
0,1 N NaOH (mL)	pH			0,1 N NaOH (mL)	pH		
	HClO ₄	PRZ	PRZ-Mg ⁺²		HClO ₄	PRZ	PRZ-Mg ⁺²
0,0	1,99	1,94	2,00	6,8	11,22	11,21	11,00
0,2	2,01	1,95	2,01	7,0	11,26	11,25	11,02
0,4	2,03	1,96	2,02	7,2	11,30	11,29	11,05
0,6	2,04	1,98	2,02	7,4	11,33	11,33	11,08
0,8	2,07	1,99	2,04	7,6	11,36	11,37	11,10
1,0	2,09	2,01	2,05	7,8	11,40	11,40	11,13
1,2	2,11	2,03	2,07	8,0	11,42	11,43	11,67
1,4	2,13	2,05	2,09	8,2	11,45	11,46	11,20
1,6	2,15	2,07	2,11	8,4	11,47	11,49	11,23
1,8	2,18	2,09	2,13	8,6	11,49	11,51	11,26
2,0	2,21	2,13	2,15	8,8	11,51	11,53	11,29
2,2	2,24	2,15	2,18	9,0	11,54	11,55	11,32
2,4	2,28	2,18	2,21	9,2	11,55	11,57	11,35
2,6	2,31	2,21	2,23	9,4	11,57	11,59	11,37
2,8	2,34	2,24	2,27	9,6	11,59	11,60	11,39
3,0	2,39	2,28	2,30	9,8	11,60	11,62	11,42
3,2	2,43	2,32	2,33	10,0	11,62	11,64	11,44
3,4	2,47	2,36	2,37	10,2	11,64	11,67	11,47
3,6	2,54	2,41	2,41	10,4	11,65	11,68	11,49
3,8	2,60	2,46	2,47	10,6	11,67	11,69	11,51
4,0	2,68	2,53	2,51	10,8	11,68	11,70	11,52
4,2	2,74	2,59	2,58	11,0	11,69	11,71	11,54
4,4	2,87	2,67	2,64	10,2	11,70	11,73	11,55
4,6	3,04	2,79	2,74	11,4	11,71	11,74	11,57
4,8	3,32	2,94	2,85	11,6	11,72	11,75	11,58
5,0	4,13	3,17	3,02	11,8	11,73	11,76	11,59
5,2	10,12	3,71	3,28	12,0	11,74	11,77	11,60
5,4	10,56	10,20	4,02	12,2	11,75	11,78	11,61
5,6	10,76	10,59	10,18	12,4	11,76	11,79	11,63
5,8	10,87	10,78	10,53	12,6	11,77	11,80	11,64
6,0	10,96	10,92	10,70	12,8	11,78	11,80	11,65
6,2	11,05	11,03	10,82	13,0	11,79	11,81	11,66
6,4	11,11	11,09	10,90	13,2	11,80	11,82	11,67
6,6	11,17	11,14	10,96	13,4	11,81	11,83	11,68



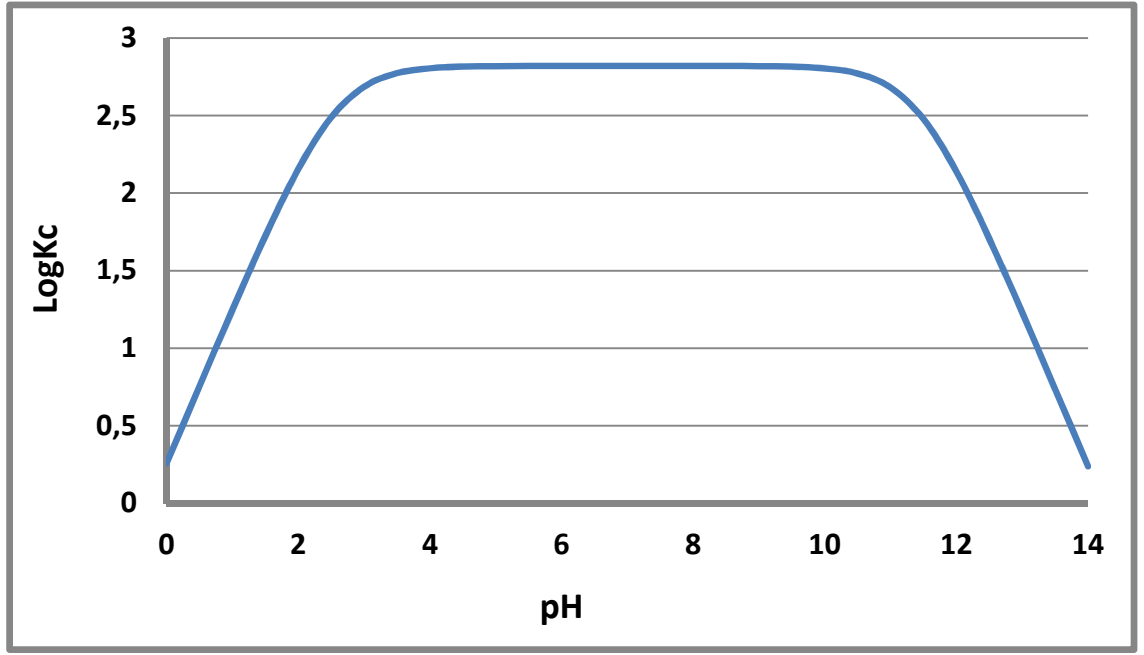
Şekil 3.5: Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.6: Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksinin n_L ve pL değerleri

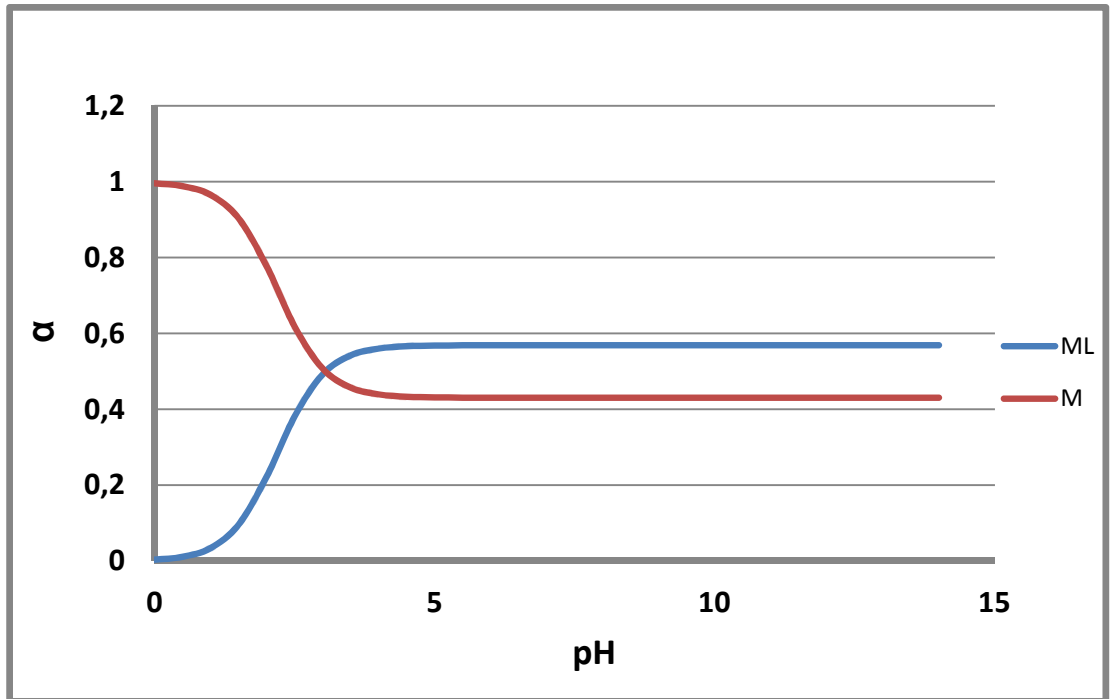
pH	V_3	n_L	pL
2,4	3,55	0,10	3,60
2,5	3,95	0,29	3,00
2,6	4,24	0,34	2,90
2,7	4,53	0,41	2,80
2,8	4,71	0,50	2,82
2,9	4,85	0,64	2,87
3,0	4,97	0,73	2,90
3,1	5,07	0,82	2,93



Şekil 3.6: Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği

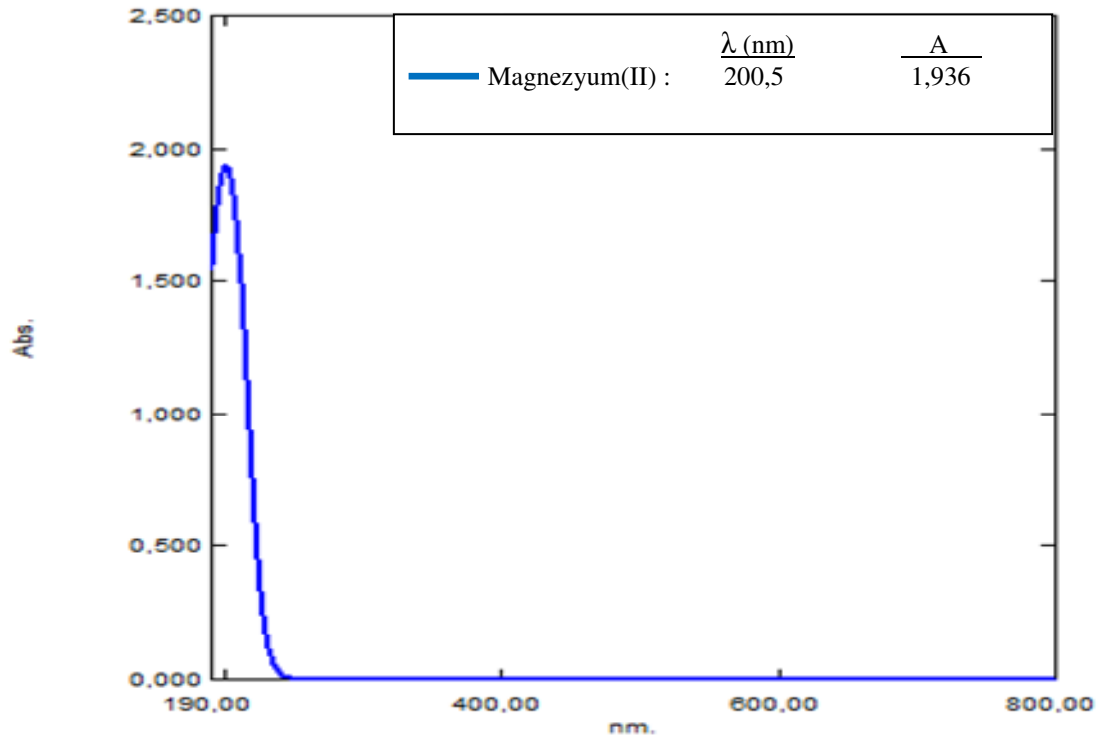


Şekil 3.7. Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

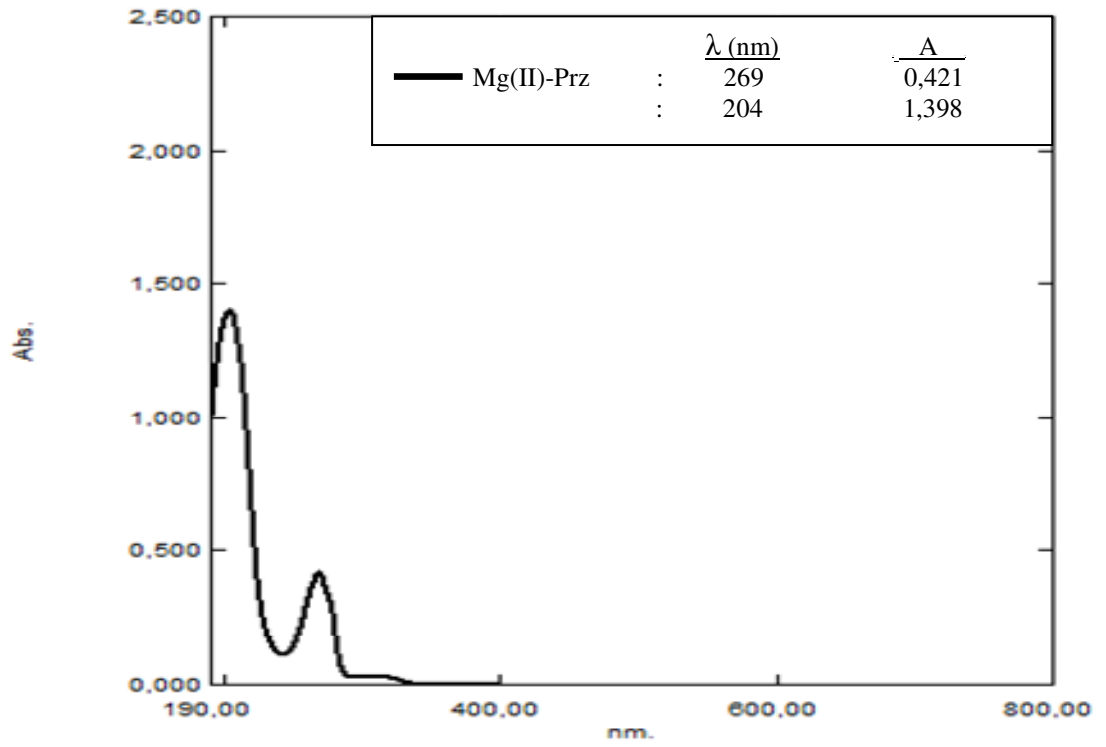


Şekil 3.8: Magnezyum (II)-Prazinamid kompleksinin bağlı bolluk eğrisi

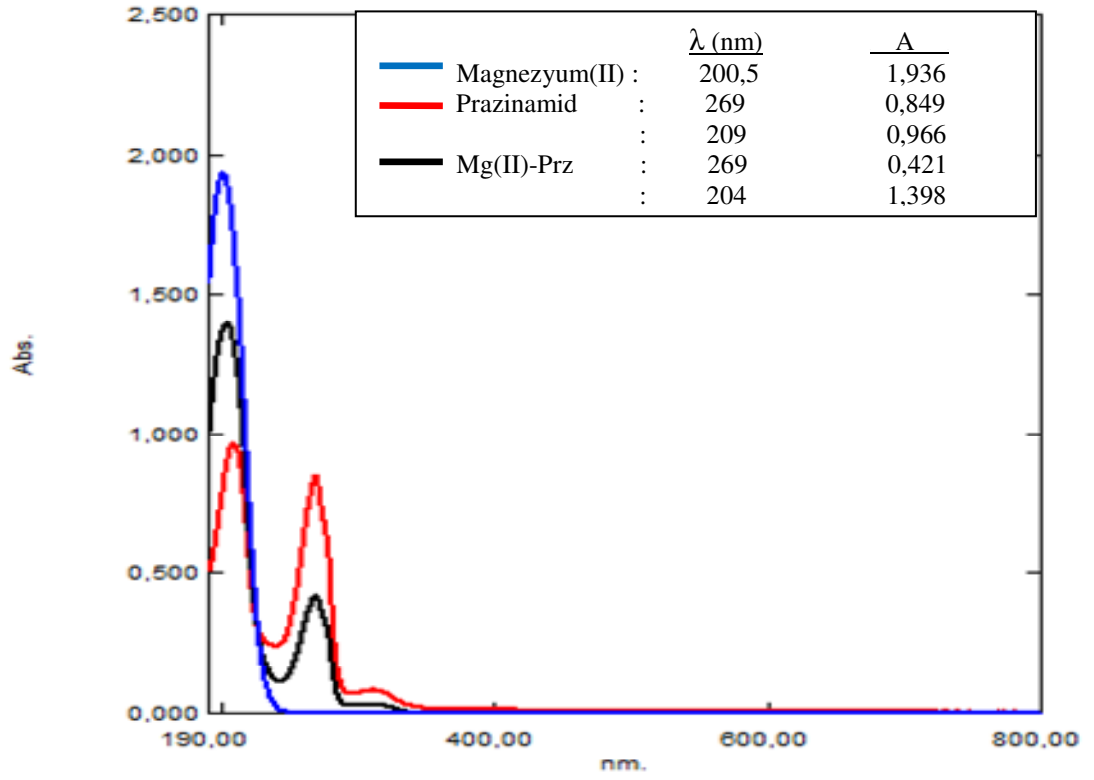
$$(\alpha_0 = ML - \alpha_1 = M)$$



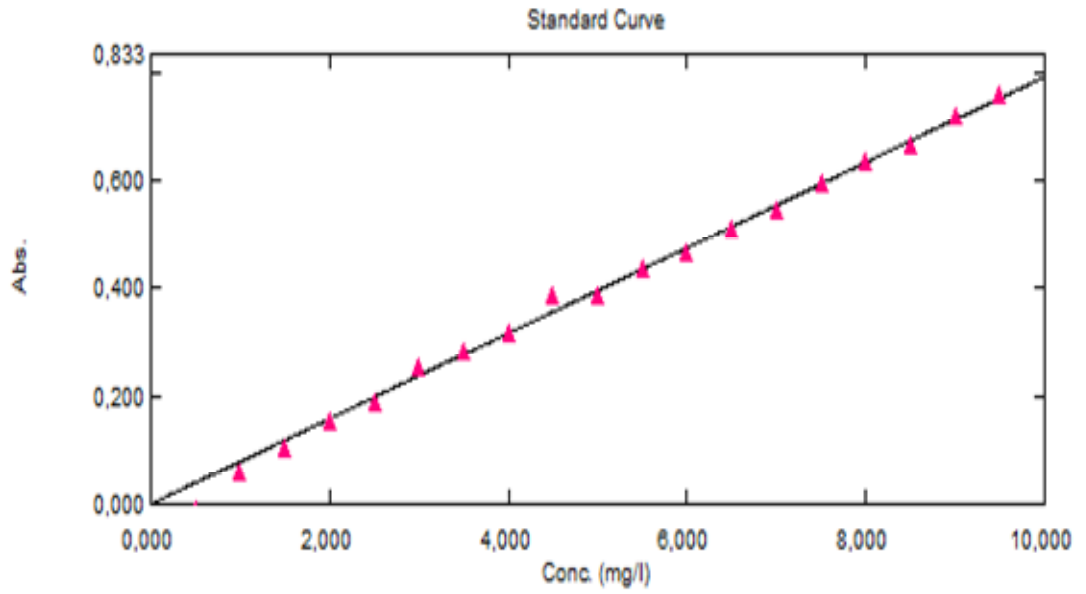
Şekil 3.9: Magnezyum(II) metaline ait spektrum



Şekil 3.10: Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.11: Magnezyum(II), Prazinamid ve Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.12: Magnezyum(II)-Prazinamid kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği

3.2.1.2.C. Kadmiyum (II) – Prazinamid kompleksinin incelenmesi

Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin kararlılık sabitinin bulunması için (Bölüm 3.2.1.2.A) da anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımın potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.7)'de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.13) verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.13) incelendiğinde ligand ve ligand-metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2)ve (3.3) formülleri kullanılarak $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.8)'de verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile $n_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Şekil 3.14). Buradan kadmiyum(II)- prazinamid kompleksinin oluşum sabiti ;

$$n_L = 0,5 \text{ için } \log K = 3,83; K = 6,8.10^3$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabiti yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.15). (Şekil 3.15) incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin pH = 4,0'da maksimum değere ulaştığı ($\log K_c = 3,83$) ve kompleksleşmenin pH = 0-14 aralığında gerçekleştiği görülmektedir.

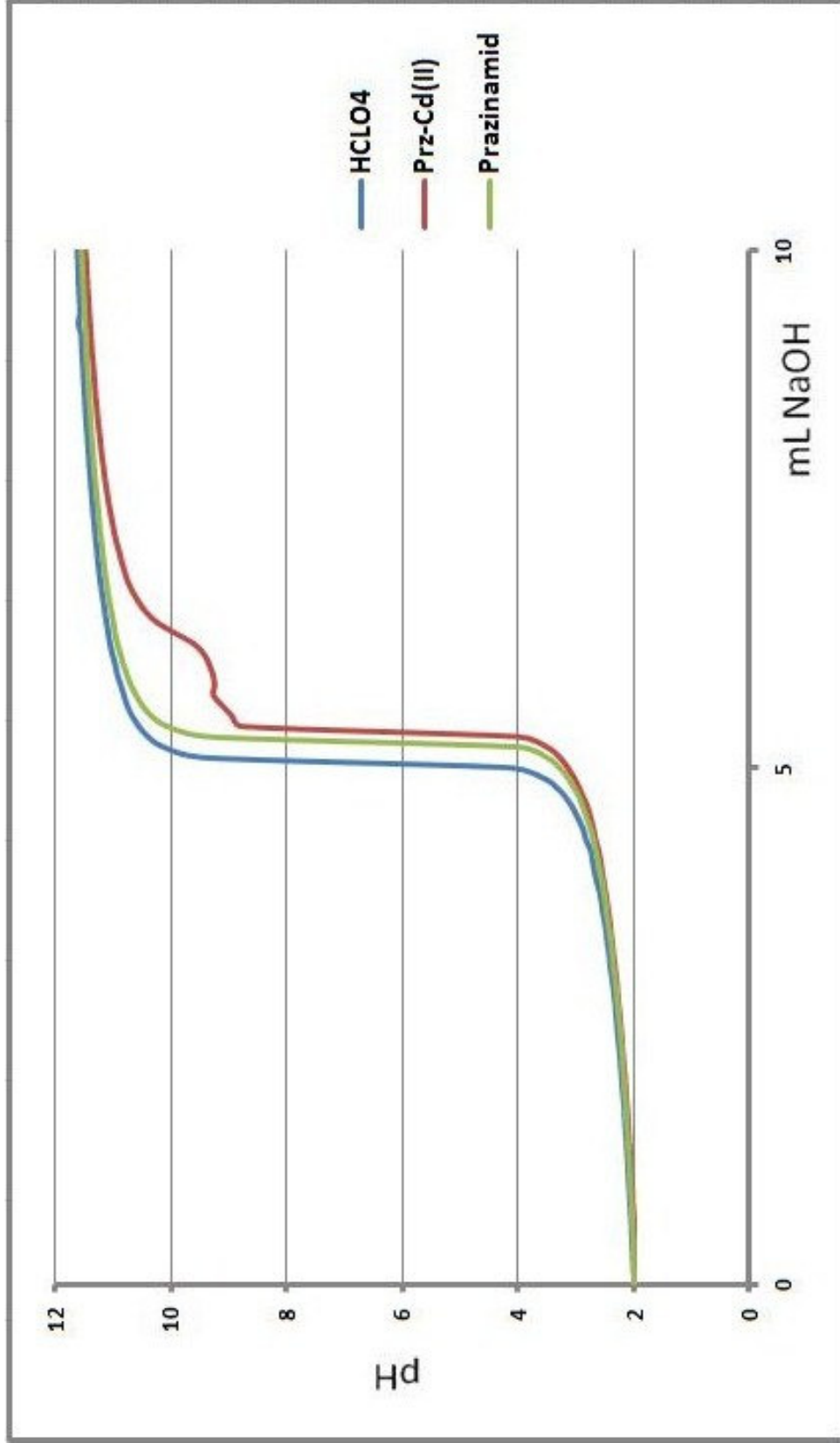
Kadmiyum(II) komplekse ait bağl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.16) pH= 0 da ML kompleksinin oluşmaya başladığı pH = 4-14 aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.16) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.15) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Kadmiyumun spektrofotometrik tayin için hazırlanmış $1,00.10^{-2}M$ kadmiyum(II), çözeltisi $1,00.10^{-4}M$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra prazinamid, $1,00.10^{-4}M$ kadmiyumun çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak prazinamid-kadmiyum(II) karışımı hazırlanıp bu çözeltinin spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan

spektrumlar ile çözelti için prazinamid-kadmiyum(II) kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kadmiyum(II) kompleksi için (Şekil 3.17, 3.18, 3.19), verilmiştir.

Tablo 3.5: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

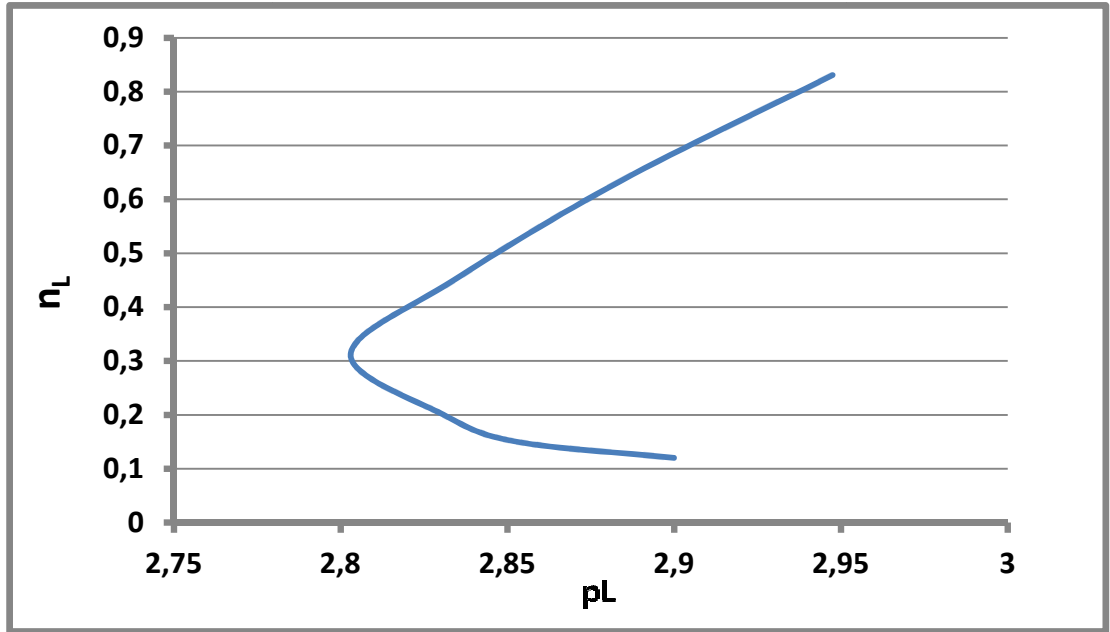
0,1 N NaOH (mL)	pH			0,1 N NaOH (mL)	pH		
	HClO ₄	PRZ	PRZ-Cd ⁺²		HClO ₄	PRZ	PRZ-Cd ⁺²
0,0	1,99	1,94	1,99	6,8	11,22	11,21	10,76
0,2	2,01	1,95	2,00	7,0	11,26	11,25	10,87
0,4	2,03	1,96	2,00	7,2	11,30	11,29	10,91
0,6	2,04	1,98	2,00	7,4	11,33	11,33	11,03
0,8	2,07	1,99	2,02	7,6	11,36	11,37	11,10
1,0	2,09	2,01	2,04	7,8	11,40	11,40	11,15
1,2	2,11	2,03	2,06	8,0	11,42	11,43	11,20
1,4	2,13	2,05	2,08	8,2	11,45	11,46	11,24
1,6	2,15	2,07	2,11	8,4	11,47	11,49	11,28
1,8	2,18	2,09	2,13	8,6	11,49	11,51	11,32
2,0	2,21	2,13	2,15	8,8	11,51	11,53	11,34
2,2	2,24	2,15	2,19	9,0	11,54	11,55	11,37
2,4	2,28	2,18	2,21	9,2	11,55	11,57	11,40
2,6	2,31	2,21	2,24	9,4	11,57	11,59	11,42
2,8	2,34	2,24	2,28	9,6	11,59	11,60	11,45
3,0	2,39	2,28	2,31	9,8	11,60	11,62	11,47
3,2	2,43	2,32	2,36	10,0	11,62	11,64	11,49
3,4	2,47	2,36	2,40	10,2	11,64	11,67	11,51
3,6	2,54	2,41	2,44	10,4	11,65	11,68	11,53
3,8	2,60	2,46	2,49	10,6	11,67	11,69	11,54
4,0	2,68	2,53	2,55	10,8	11,68	11,70	11,56
4,2	2,74	2,59	2,61	11,0	11,69	11,71	11,57
4,4	2,87	2,67	2,70	10,2	11,70	11,73	11,59
4,6	3,04	2,79	2,79	11,4	11,71	11,74	11,60
4,8	3,32	2,94	2,95	11,6	11,72	11,75	11,61
5,0	4,13	3,17	3,14	11,8	11,73	11,76	11,62
5,2	10,12	3,71	3,51	12,0	11,74	11,77	11,64
5,4	10,56	10,20	8,78	12,2	11,75	11,78	11,65
5,6	10,76	10,59	9,12	12,4	11,76	11,79	11,66
5,8	10,87	10,78	9,26	12,6	11,77	11,80	11,67
6,0	10,96	10,92	9,35	12,8	11,78	11,80	11,68
6,2	11,05	11,03	9,62	13,0	11,79	11,81	11,69
6,4	11,11	11,09	10,23	13,2	11,80	11,82	11,70
6,6	11,17	11,14	10,56	13,4	11,81	11,83	11,71



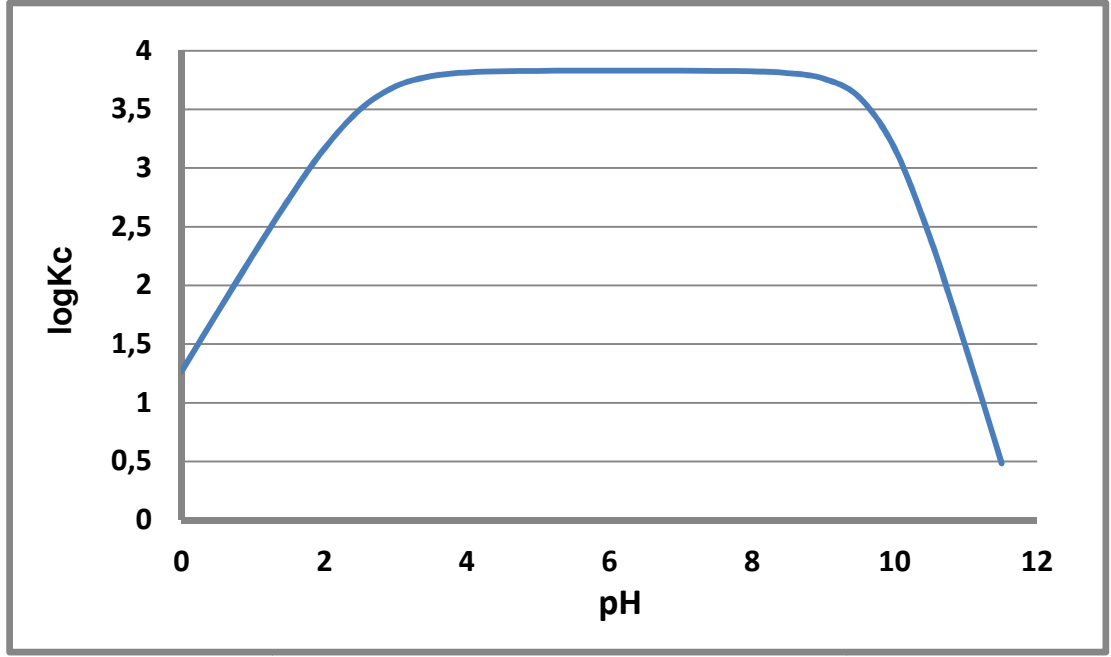
Şekil 3.13: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.8: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin n_L ve pL değerleri

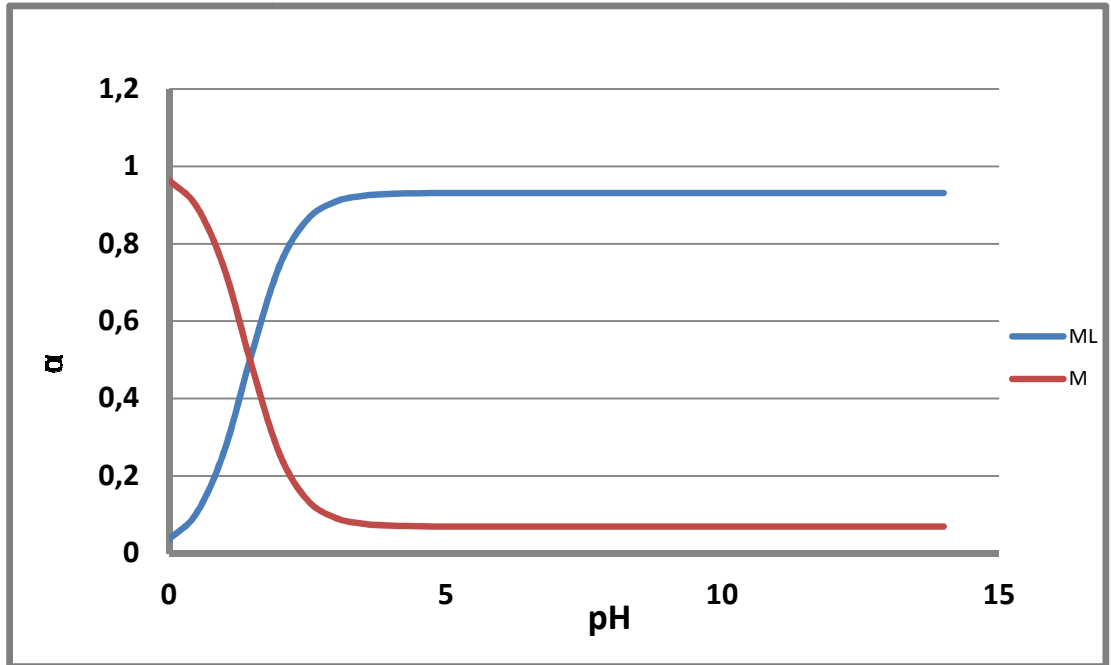
pH	V_3	n_L	pL
3,4	5,15	0,12	2,90
3,5	5,20	0,15	2,85
3,6	5,22	0,20	2,83
3,7	5,24	0,31	2,80
3,8	5,26	0,45	2,83
3,9	5,28	0,63	2,88
4,0	5,30	0,83	2,95



Şekil 3.14: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin $n_L=f(pL)$ grafiği

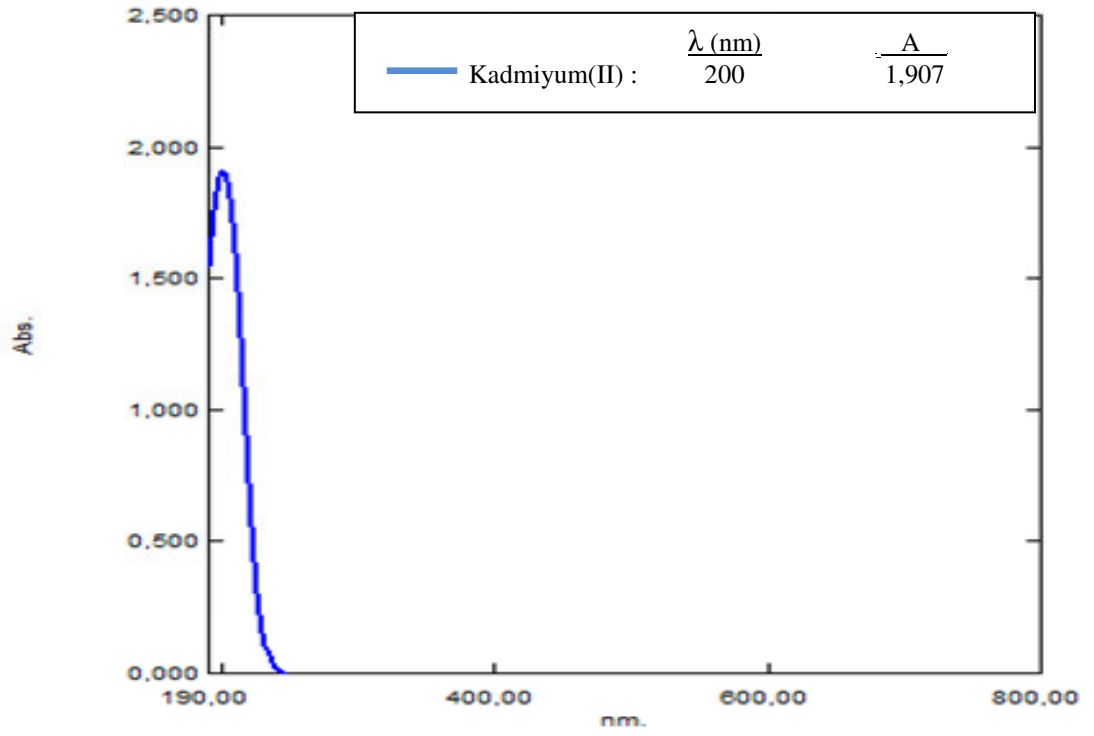


Şekil 3.15: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

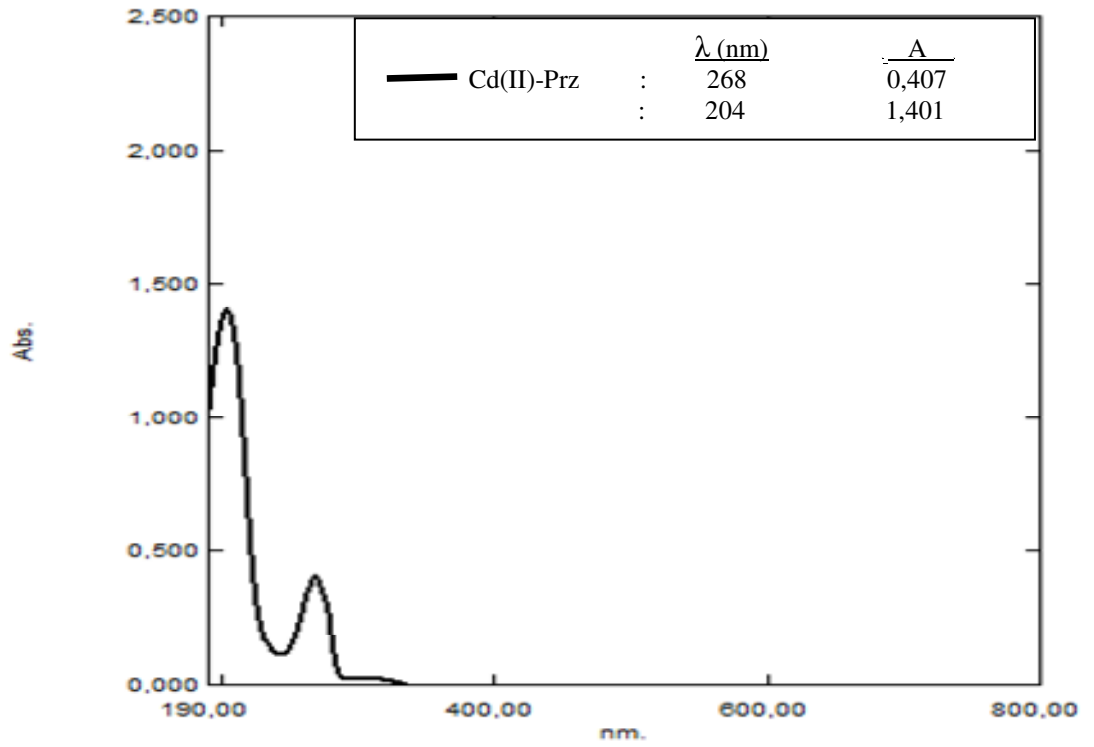


Şekil 3.16: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksinin bağıl bolluk eğrisi

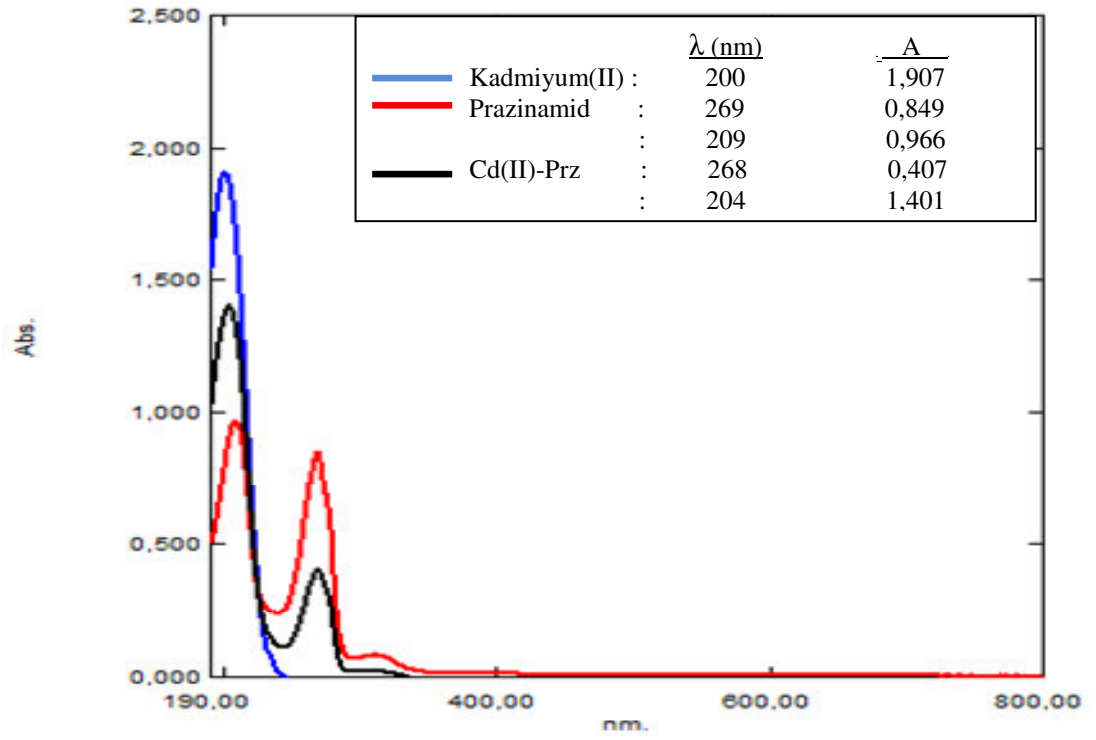
$$(\alpha_0 = ML - \alpha_1 = M)$$



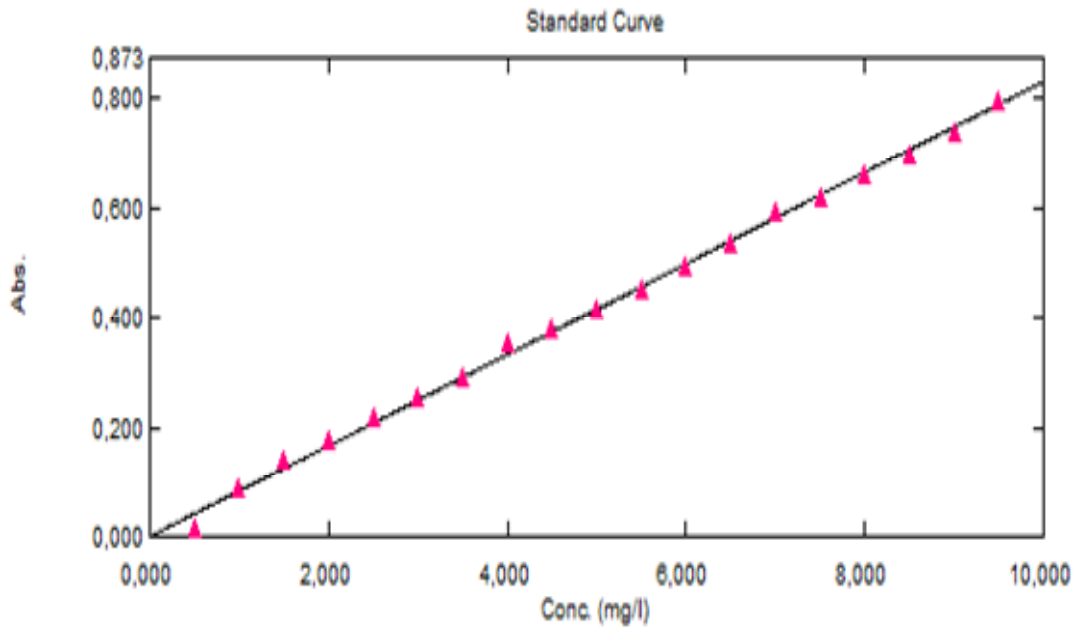
Şekil 3.17: Kadmiyum(II) metaline ait spektrum



Şekil 3.18: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.19: Kadmiyum(II), Prazinamid ve Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.20: Kadmiyum(II)-Prazinamid kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği

3.2.1.2. D. Kalsiyum (II) – Prazinamid Kompleksinin İncelenmesi

Kalsiyum(II)-Prazinamid kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (bölüm 3.2.1.2. A.) 'de anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titere edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.9)'de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.21)'de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.21) incelendiğinde ligand ve ligand-metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.10) da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Şekil 3.22). Buradan kalsiyum(II) - Prazinamid kompleksinin oluşum sabiti;

$$\bar{n}_L = 0,5 \text{ için } \log K = 2,90 ; K = 7,94 \cdot 10^2$$

olarak bulunmuştur. Bulunan oluşum sabiti yardımıyla koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak değerler hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.23). (Şekil 3.23) incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin pH = 4,0'da maksimum değere ulaştığı ($\log K_c = 2,90$) ve kompleksleşmenin pH = 0 -14 aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

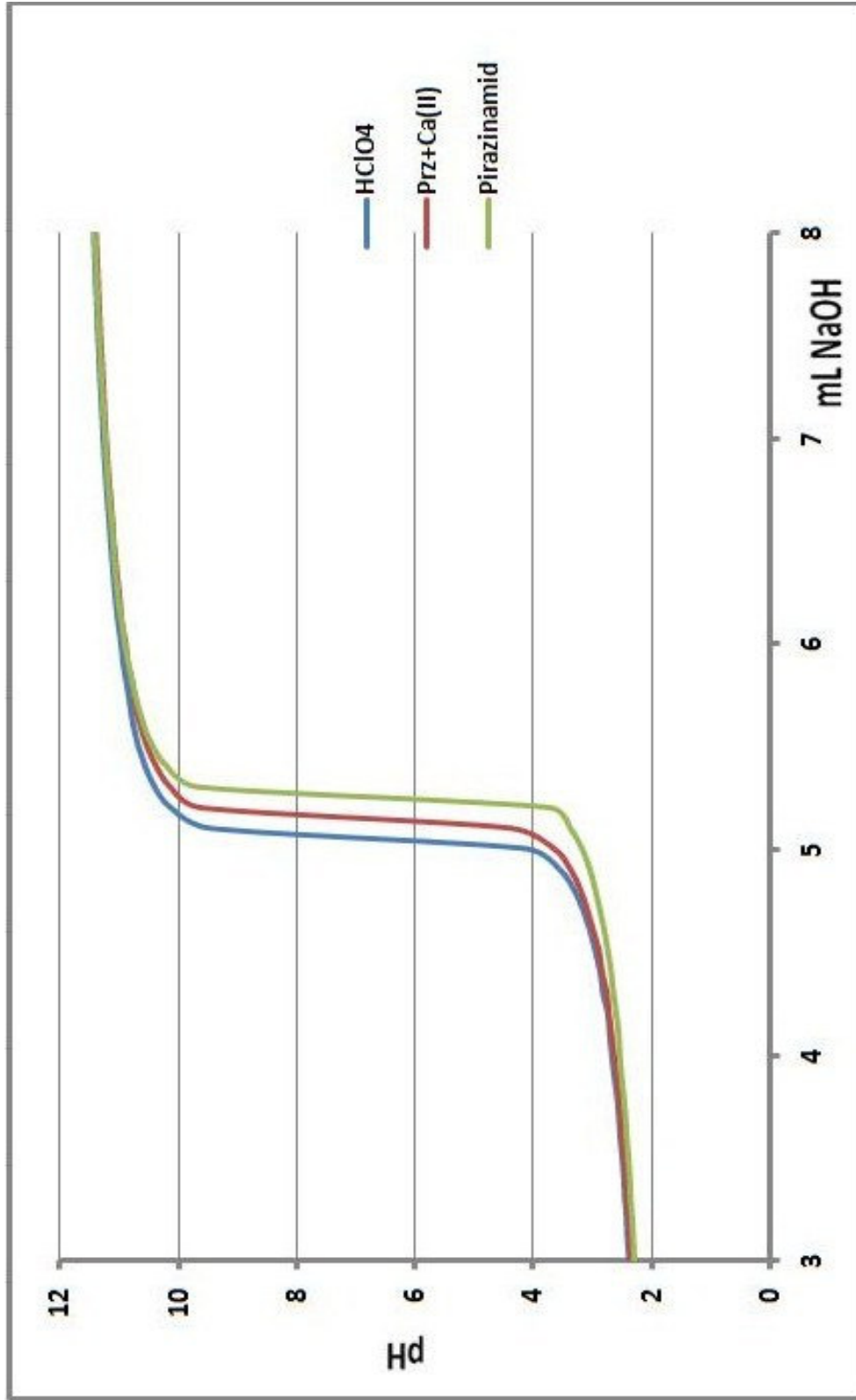
Kalsiyum(II) kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.24) pH= 0 da ML kompleksinin oluşmaya başladığı pH = 4-14 aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.24) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.23) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Kalsiyumun spektrofotometrik tayin için hazırlanmış $1,00 \cdot 10^{-2} M$ kalsiyum(II), çözeltisi $1,00 \cdot 10^{-4} M$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra prazinamid, $1,00 \cdot 10^{-4} M$ kalsiyum(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak prazinamid-metal karışımı hazırlanıp bu çözeltinin

spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için prazinamid-kalsiyum(II) kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kalsiyum(II) kompleksi için (Şekil 3.25, 3.26, 3.27) verilmiştir.

Tablo 3.5: Kalsiyum(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

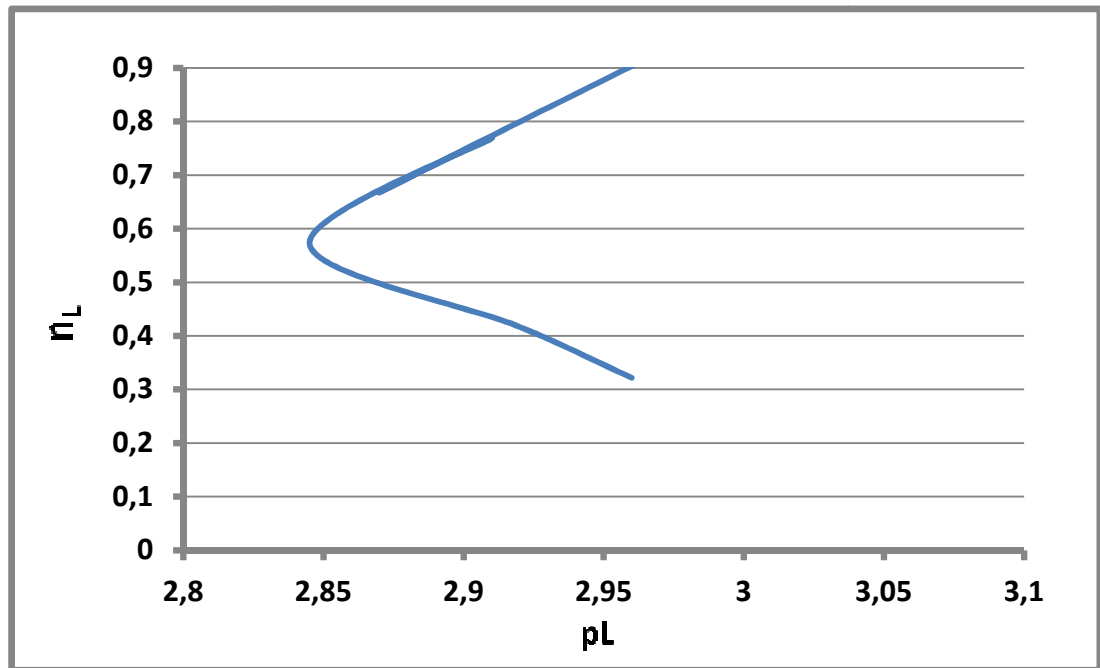
0,1 N NaOH (mL)	pH			0,1 N NaOH (mL)	pH		
	HClO ₄	PRZ	PRZ-Ca ⁺²		HClO ₄	PRZ	PRZ-Ca ⁺²
0,0	1,99	1,94	2,00	6,8	11,22	11,21	11,12
0,2	2,01	1,95	2,01	7,0	11,26	11,25	11,16
0,4	2,03	1,96	2,02	7,2	11,30	11,29	11,21
0,6	2,04	1,98	2,03	7,4	11,33	11,33	11,25
0,8	2,07	1,99	2,05	7,6	11,36	11,37	11,28
1,0	2,09	2,01	2,06	7,8	11,40	11,40	11,31
1,2	2,11	2,03	2,09	8,0	11,42	11,43	11,34
1,4	2,13	2,05	2,10	8,2	11,45	11,46	11,36
1,6	2,15	2,07	2,13	8,4	11,47	11,49	11,39
1,8	2,18	2,09	2,16	8,6	11,49	11,51	11,42
2,0	2,21	2,13	2,18	8,8	11,51	11,53	11,44
2,2	2,24	2,15	2,21	9,0	11,54	11,55	11,45
2,4	2,28	2,18	2,24	9,2	11,55	11,57	11,40
2,6	2,31	2,21	2,27	9,4	11,57	11,59	11,49
2,8	2,34	2,24	2,30	9,6	11,59	11,60	11,51
3,0	2,39	2,28	2,33	9,8	11,60	11,62	11,53
3,2	2,43	2,32	2,38	10,0	11,62	11,64	11,54
3,4	2,47	2,36	2,41	10,2	11,64	11,67	11,57
3,6	2,54	2,41	2,47	10,4	11,65	11,68	11,58
3,8	2,60	2,46	2,53	10,6	11,67	11,69	11,59
4,0	2,68	2,53	2,58	10,8	11,68	11,70	11,60
4,2	2,74	2,59	2,65	11,0	11,69	11,71	11,62
4,4	2,87	2,67	2,74	10,2	11,70	11,73	11,63
4,6	3,04	2,79	2,85	11,4	11,71	11,74	11,64
4,8	3,32	2,94	3,00	11,6	11,72	11,75	11,65
5,0	4,13	3,17	3,23	11,8	11,73	11,76	11,66
5,2	10,12	3,71	3,70	12,0	11,74	11,77	11,67
5,4	10,56	10,20	10,00	12,2	11,75	11,78	11,68
5,6	10,76	10,59	10,48	12,4	11,76	11,79	11,69
5,8	10,87	10,78	10,69	12,6	11,77	11,80	11,70
6,0	10,96	10,92	10,82	12,8	11,78	11,80	11,71
6,2	11,05	11,03	10,92	13,0	11,79	11,81	11,72
6,4	11,11	11,09	10,99	13,2	11,80	11,82	11,73
6,6	11,17	11,14	11,06	13,4	11,81	11,83	11,74



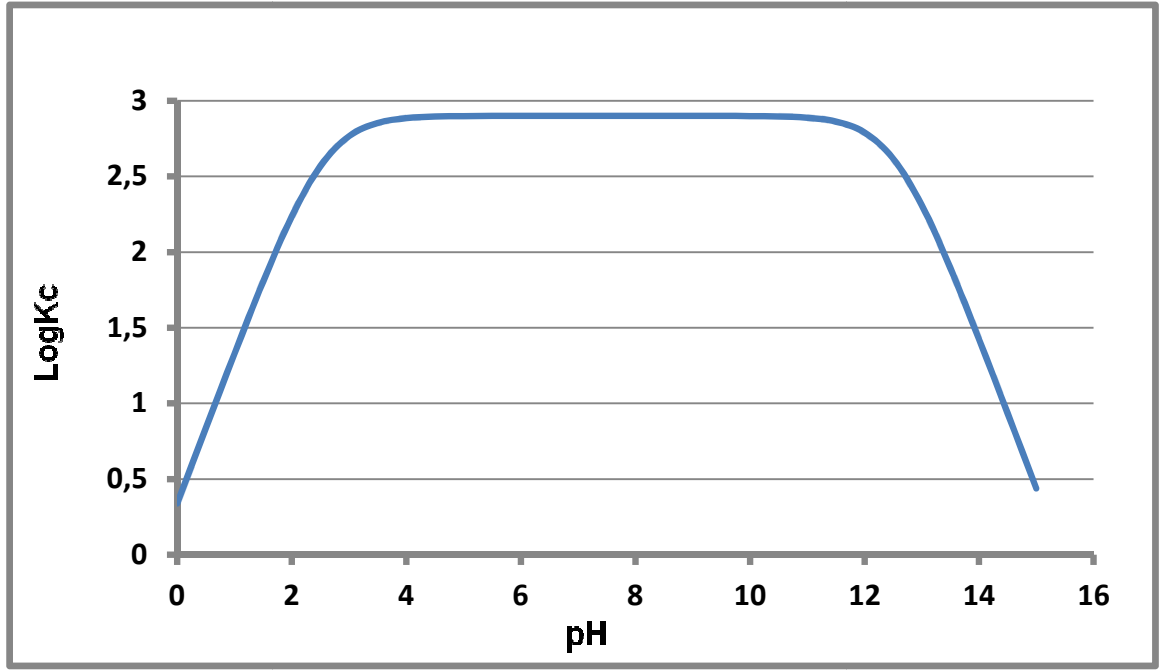
Şekil 3.21: Kalsiyum (II)-Pirazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.10: Kalsiyum(II)-Prazinamid kompleksinin n_L ve pL değerleri

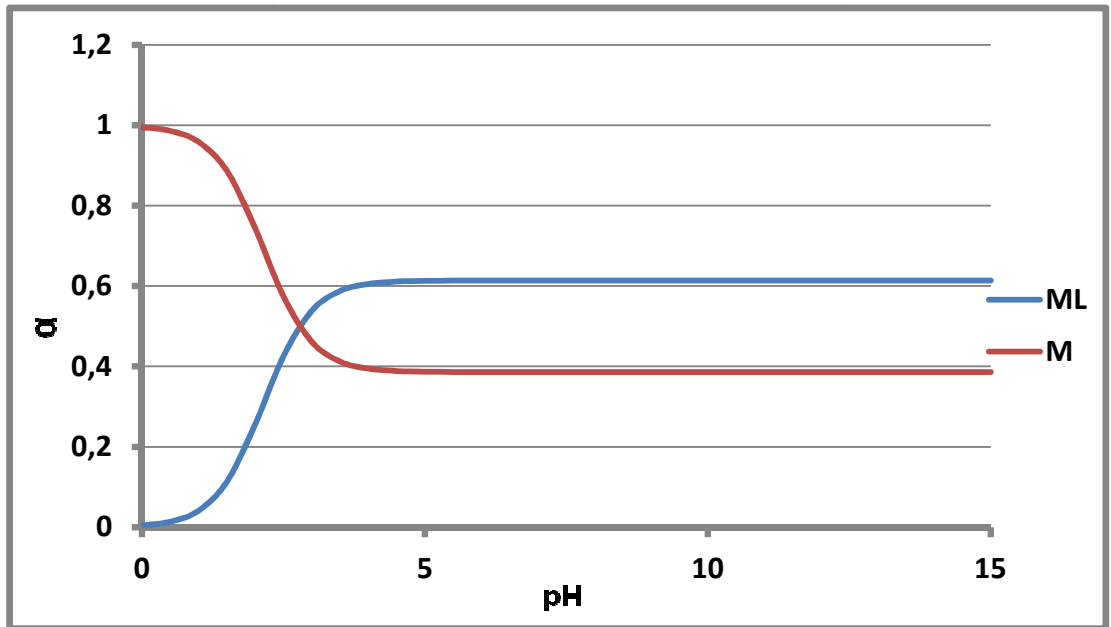
pH	V_3	n_L	pL
9,9	5,39	2,96	0,32
10	5,40	2,92	0,42
10,1	5,43	2,85	0,57
10,2	5,47	2,91	0,77
10,3	5,50	2,87	0,67
10,4	5,55	2,93	0,83
10,5	5,62	2,98	0,96
10,6	5,70	3,05	1,12



Şekil 3.22: Kalsiyum(II)-Prazinamid kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği

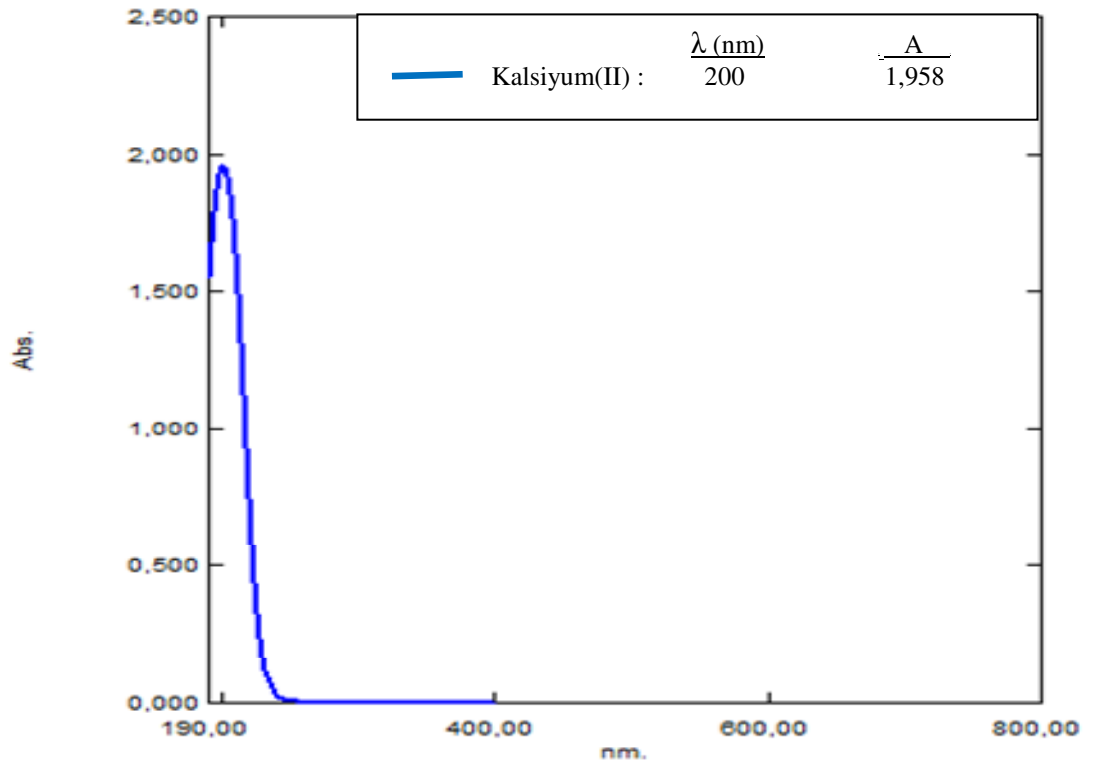


Şekil 3.23: Kalsiyum(II)-Prazinamid kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

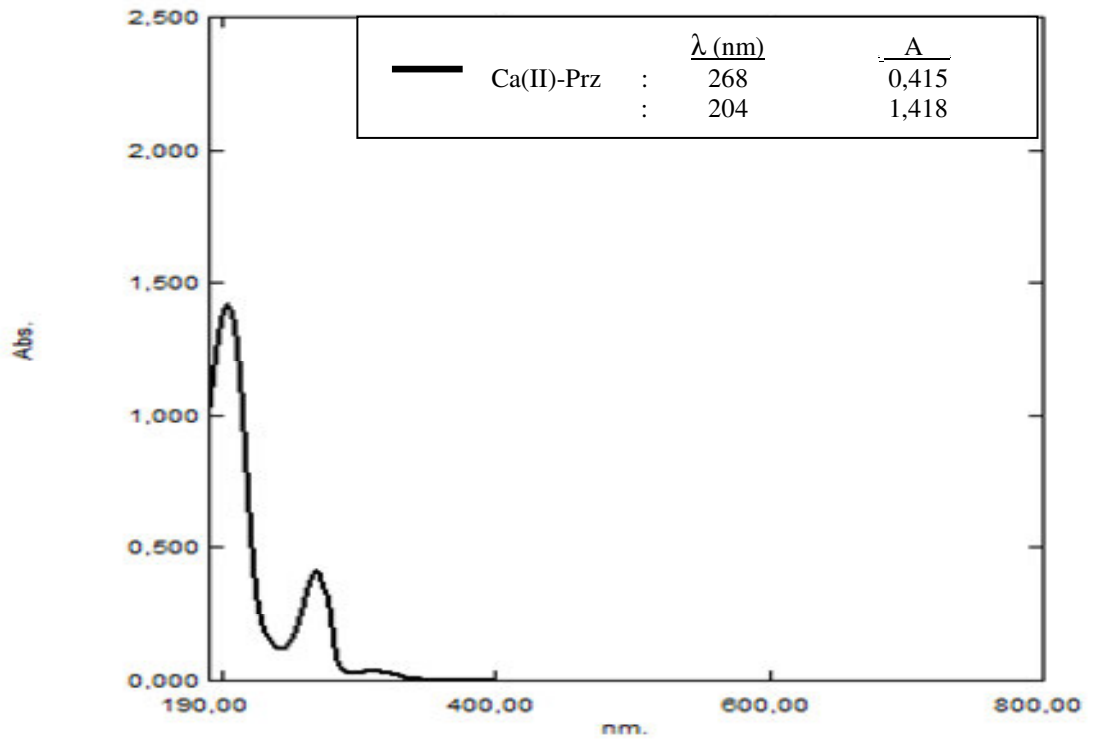


Şekil 3.24: Kalsiyum(II)-Prazinamid kompleksinin bağıl bolluk eğrisi

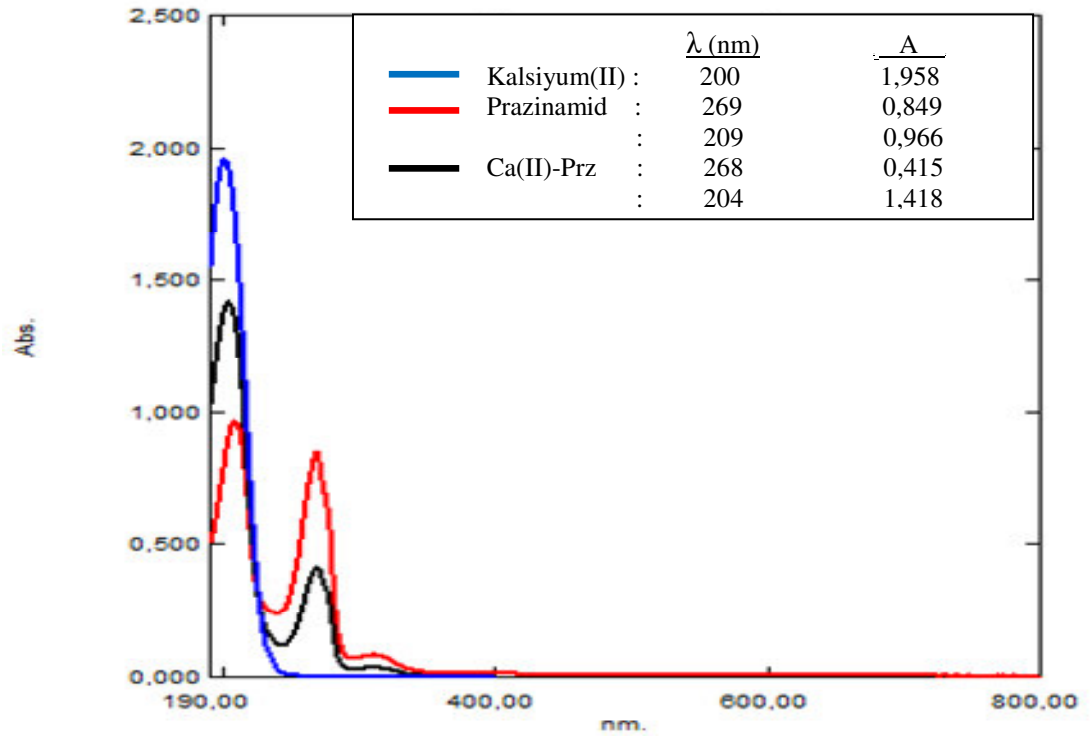
$$(\alpha_0 = ML - \alpha_1 = M)$$



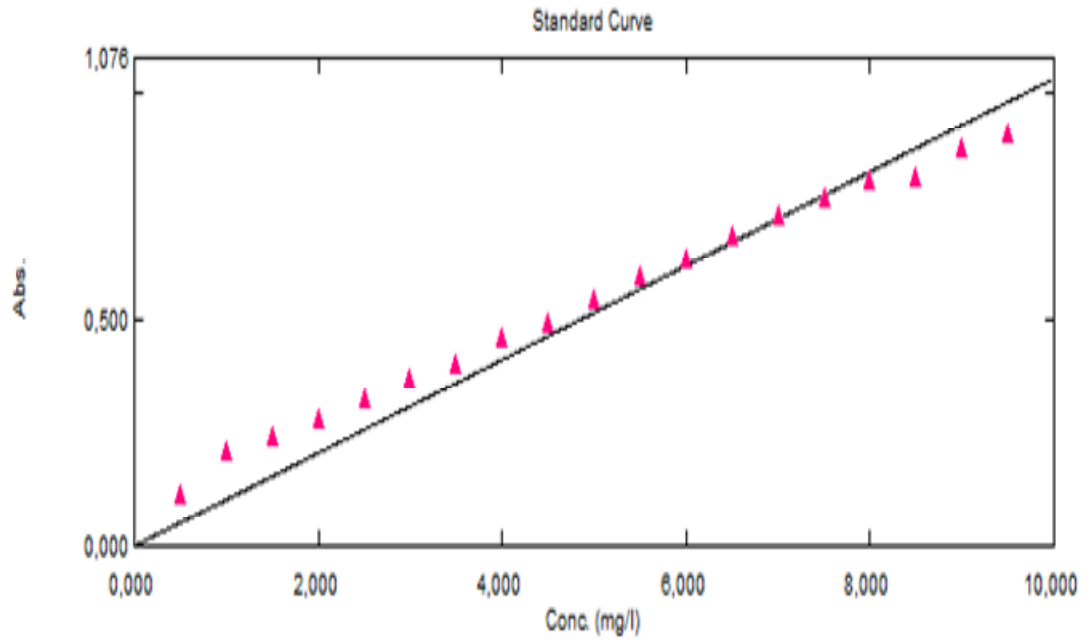
Şekil 3.25: Kalsiyum(II) metaline ait spektrum



Şekil 3.26: Kalsiyum (II)–Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.27: Kalsiyum (II), Prazinamid ve Kalsiyum (II)–Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.28: Kalsiyum (II)–Prazinamid kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği

3.2.1.2.E. Demir (III)-Prazinamid kompleksinin incelenmesi.

Demir(III)-prazinamid kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (bölüm 3.2.1.2.A)'de anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titre edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.11)'de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.29)'da verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.29) incelendiğinde ligand ve ligand-metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlemlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak n_L ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.12) 'da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile $n_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Şekil 3.30). Burden demir(III) prazinamid kompleksinin oluşum sabitleri;

$$n_L=0,5 \text{ için } \log K = 2,83 ; K = 6,76.10^2$$

olarak bulunmuştur. Bulunan bu oluşum sabitleri yardımı ile koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.31). (Şekil 3.31) incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin pH = 2,5'de maksimum değere ulaştığı ($\log K_c = 2,83$) ve kompleksleşmenin pH = 0 -14 aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

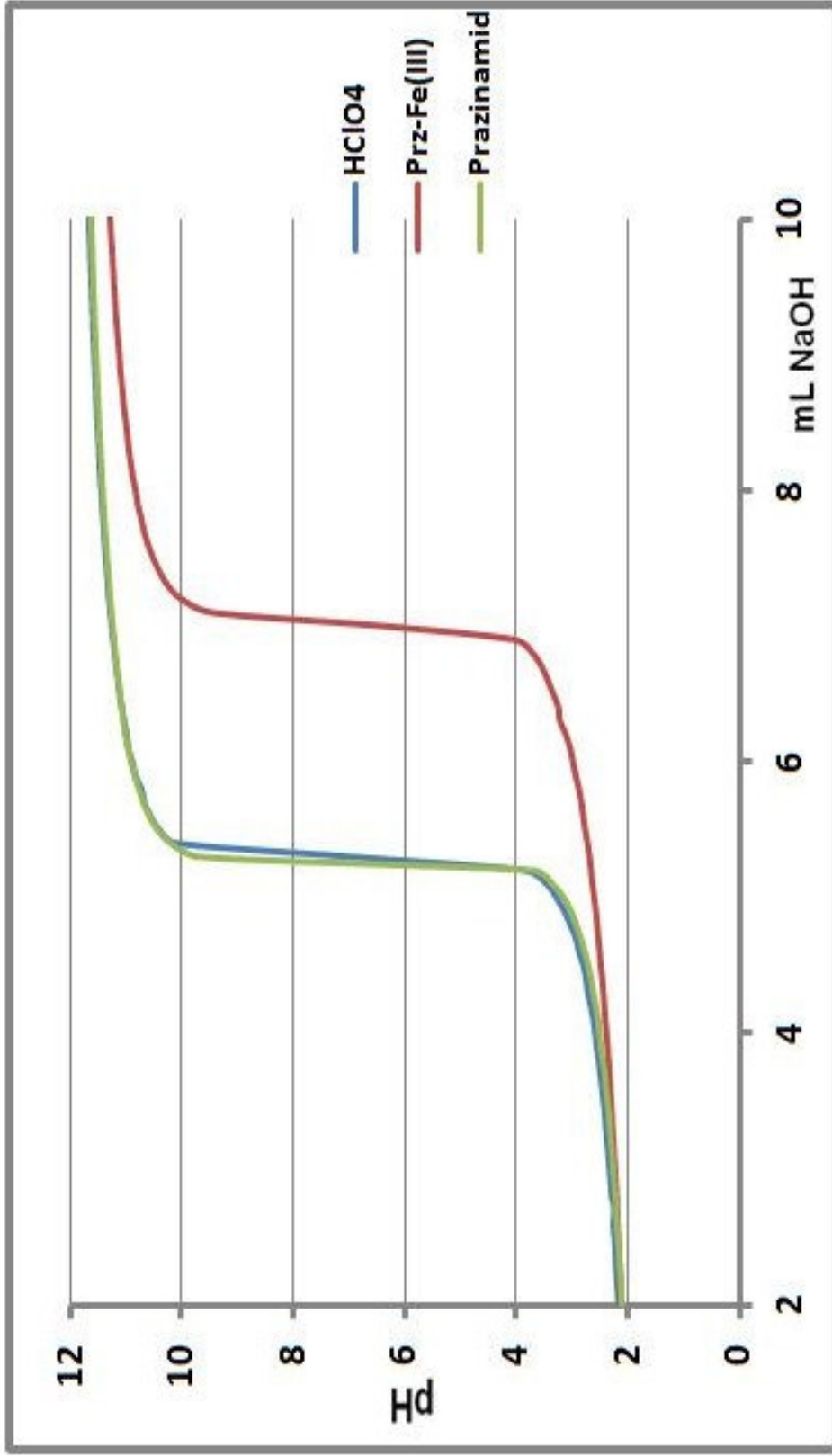
Demir(III) komplekse ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.32) pH= 0 da ML kompleksinin oluşmaya başladığı pH = 4-14 aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.32) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.31) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Demir'in spektrofotometrik tayin için hazırlanmış $1,00.10^{-2}M$ demir(III), çözeltisi $1,00.10^{-4}M$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra prazinamid, $1,00.10^{-4}M$ demir(III) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak prazinamid-demir(III) karışımı hazırlanıp bu çözeltinin

spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için prazinamid-demir(III) kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Demir(III) kompleksi için (Şekil 3.33, 3.34, 3.35) verilmiştir.

Tablo 3.5: Demir(III)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

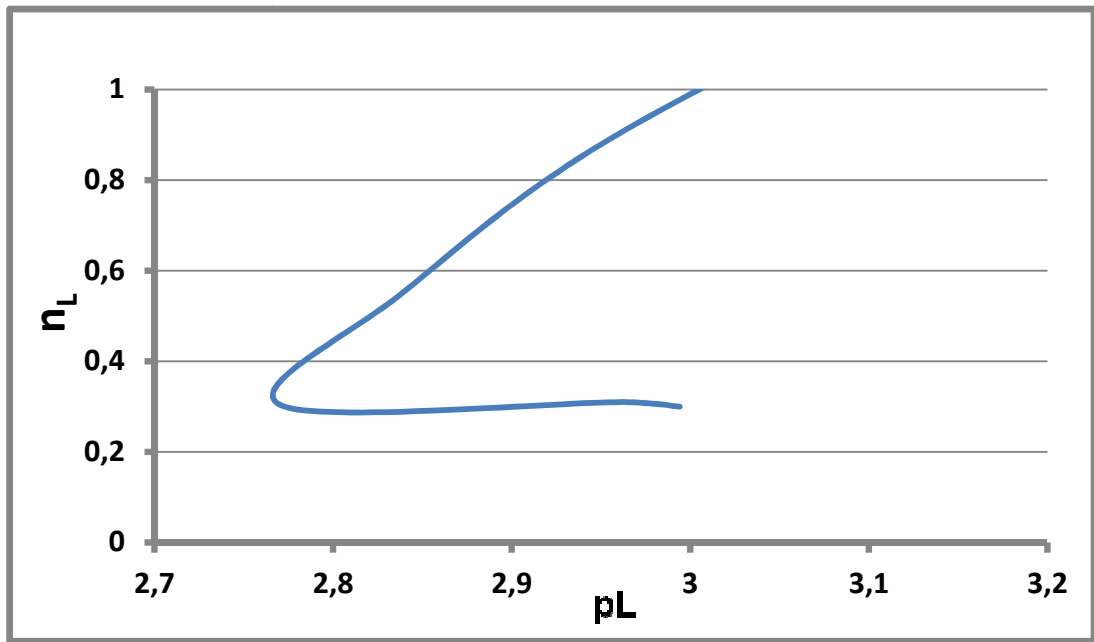
0,1 N NaOH (mL)	pH			0,1 N NaOH (mL)	pH		
	HClO ₄	PRZ	PRZ-Fe ⁺³		HClO ₄	PRZ	PRZ-Fe ⁺³
0,0	1,99	1,94	1,94	6,8	11,22	11,21	3,70
0,2	2,01	1,95	1,95	7,0	11,26	11,25	6,36
0,4	2,03	1,96	1,97	7,2	11,30	11,29	10,02
0,6	2,04	1,98	1,98	7,4	11,33	11,33	10,41
0,8	2,07	1,99	1,99	7,6	11,36	11,37	10,62
1,0	2,09	2,01	2,01	7,8	11,40	11,40	10,75
1,2	2,11	2,03	2,02	8,0	11,42	11,43	10,85
1,4	2,13	2,05	2,04	8,2	11,45	11,46	10,94
1,6	2,15	2,07	2,06	8,4	11,47	11,49	11,00
1,8	2,18	2,09	2,08	8,6	11,49	11,51	11,07
2,0	2,21	2,13	2,11	8,8	11,51	11,53	11,10
2,2	2,24	2,15	2,12	9,0	11,54	11,55	11,14
2,4	2,28	2,18	2,14	9,2	11,55	11,57	11,18
2,6	2,31	2,21	2,17	9,4	11,57	11,59	11,22
2,8	2,34	2,24	2,19	9,6	11,59	11,60	11,25
3,0	2,39	2,28	2,22	9,8	11,60	11,62	11,27
3,2	2,43	2,32	2,24	10,0	11,62	11,64	11,30
3,4	2,47	2,36	2,27	10,2	11,64	11,67	11,34
3,6	2,54	2,41	2,30	10,4	11,65	11,68	11,36
3,8	2,60	2,46	2,33	10,6	11,67	11,69	11,38
4,0	2,68	2,53	2,37	10,8	11,68	11,70	11,40
4,2	2,74	2,59	2,41	11,0	11,69	11,71	11,42
4,4	2,87	2,67	2,44	10,2	11,70	11,73	11,44
4,6	3,04	2,79	2,49	11,4	11,71	11,74	11,46
4,8	3,32	2,94	2,53	11,6	11,72	11,75	11,47
5,0	4,13	3,17	2,59	11,8	11,73	11,76	11,49
5,2	10,12	3,71	2,65	12,0	11,74	11,77	11,51
5,4	10,56	10,20	2,71	12,2	11,75	11,78	11,52
5,6	10,76	10,59	2,79	12,4	11,76	11,79	11,53
5,8	10,87	10,78	2,86	12,6	11,77	11,80	11,55
6,0	10,96	10,92	2,97	12,8	11,78	11,80	11,56
6,2	11,05	11,03	3,10	13,0	11,79	11,81	11,57
6,4	11,11	11,09	3,23	13,2	11,80	11,82	11,59
6,6	11,17	11,14	3,42	13,4	11,81	11,83	11,60



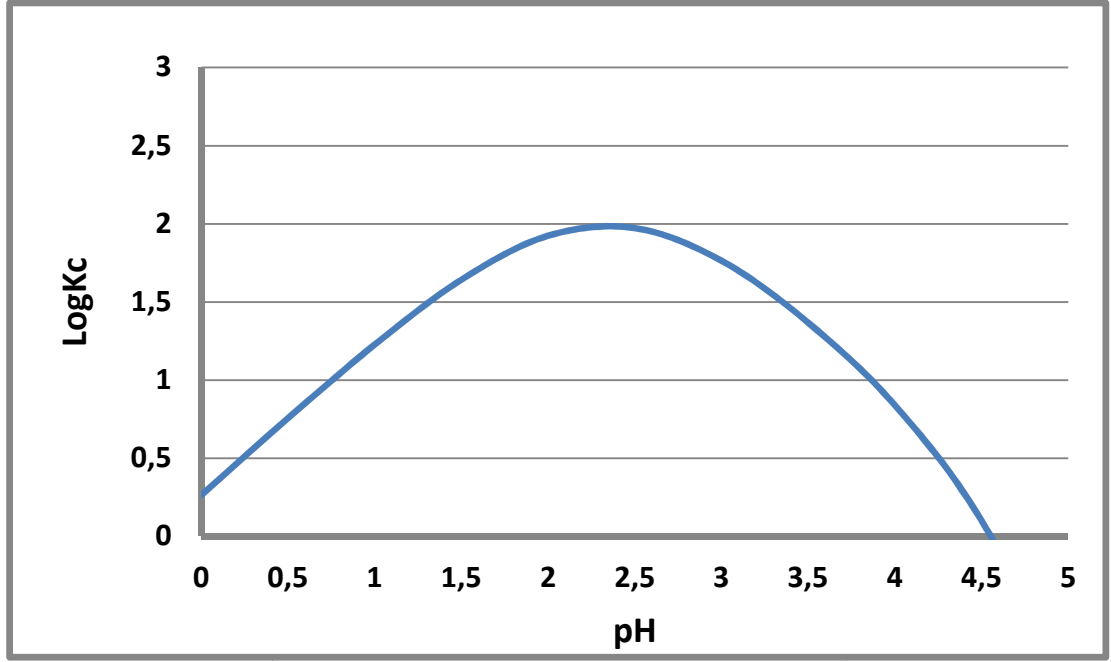
Şekil 3.29: Demir(III)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.12: Demir(III)-Prazinamid kompleksinin n_L ve pL değerleri

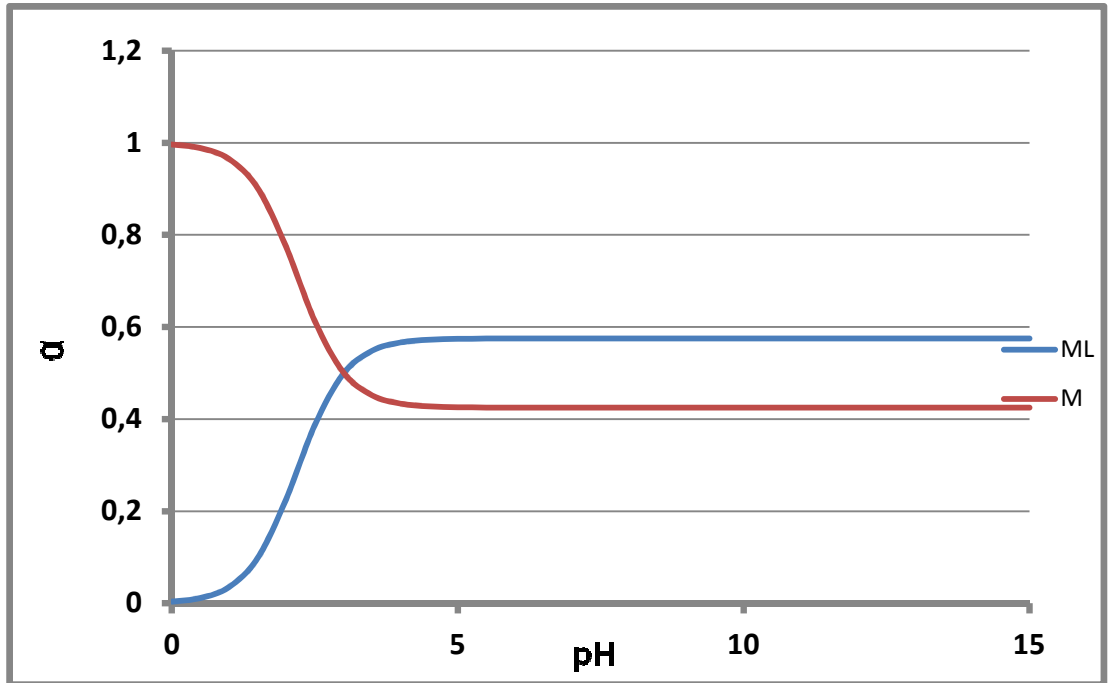
pH	V_3	n_L	pL
1,2	2,02	0,30	2,99
1,3	2,03	0,31	2,96
1,4	2,04	0,31	2,77
1,5	2,05	0,55	2,84
1,6	2,06	0,89	2,95
1,7	2,07	1,31	3,16



Şekil 3.30: Demir(III)-Prazinamid kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği

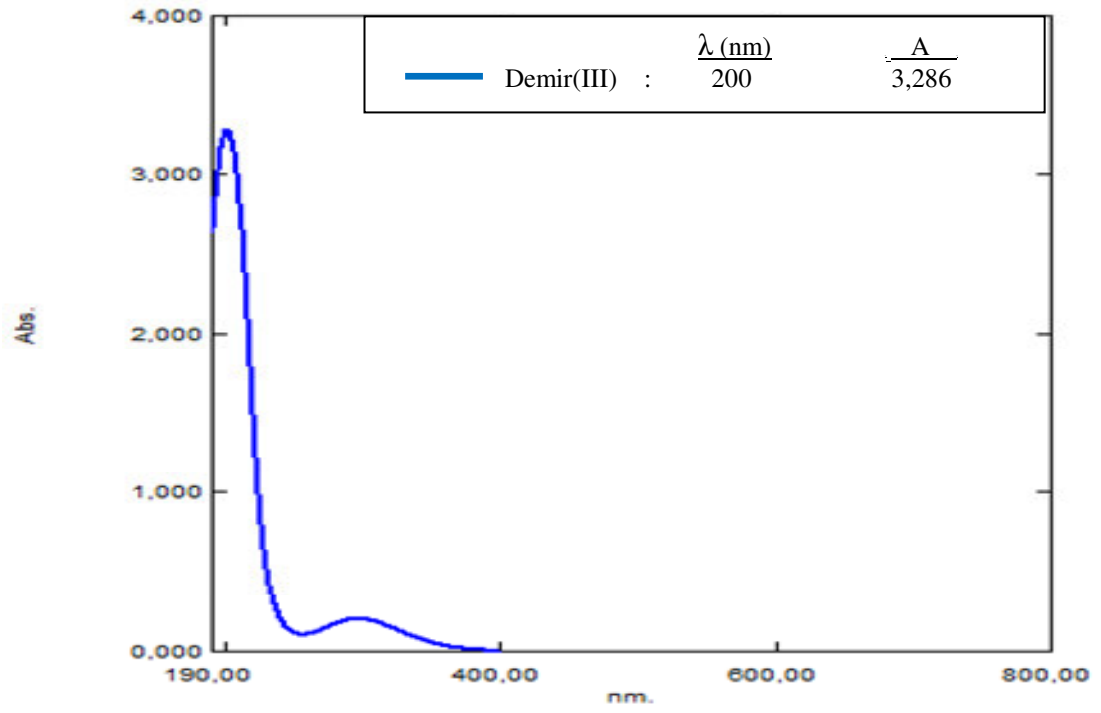


Şekil 3.31: Demir(III)-Prazinamid kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

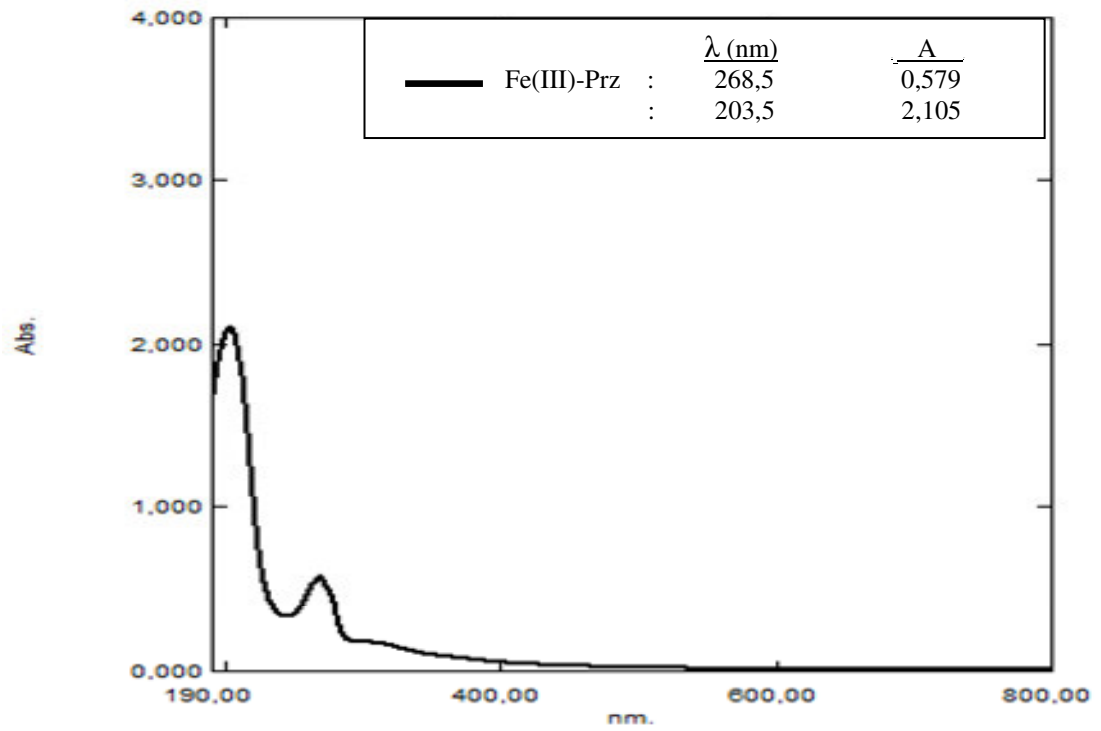


Şekil 3.32: Demir(III)-Prazinamid kompleksinin bağlı bolluk eğrisi

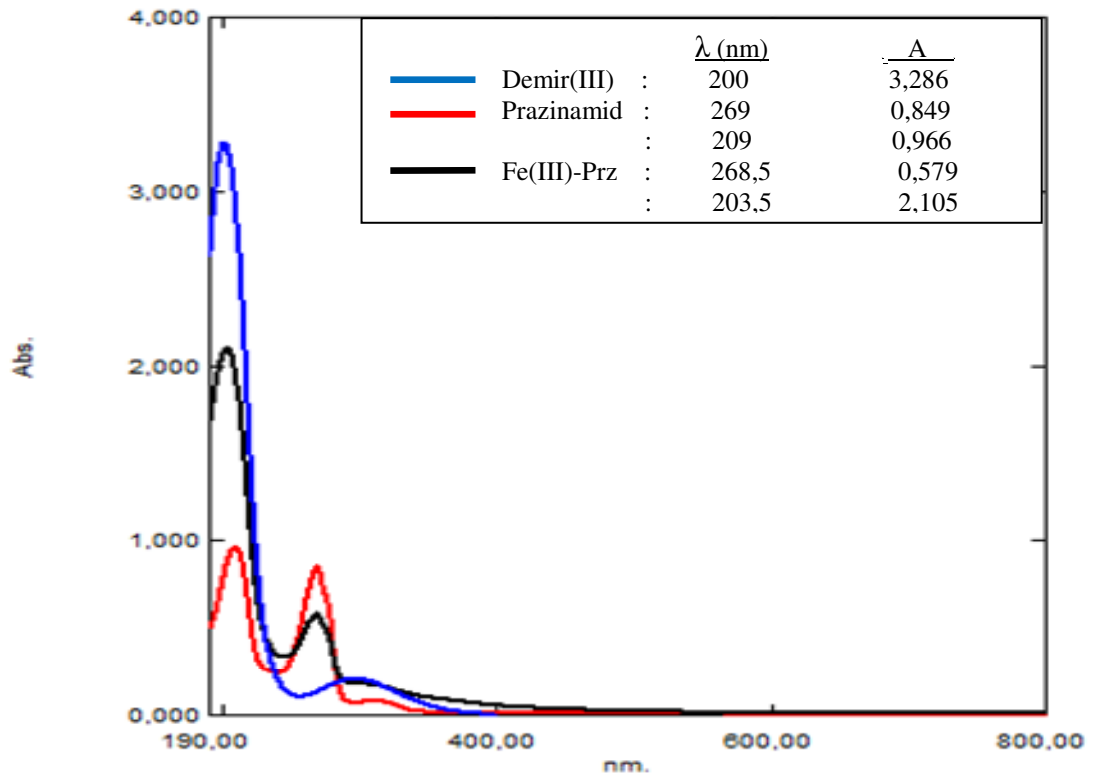
$$(\alpha_0 = ML - \alpha_1 = M)$$



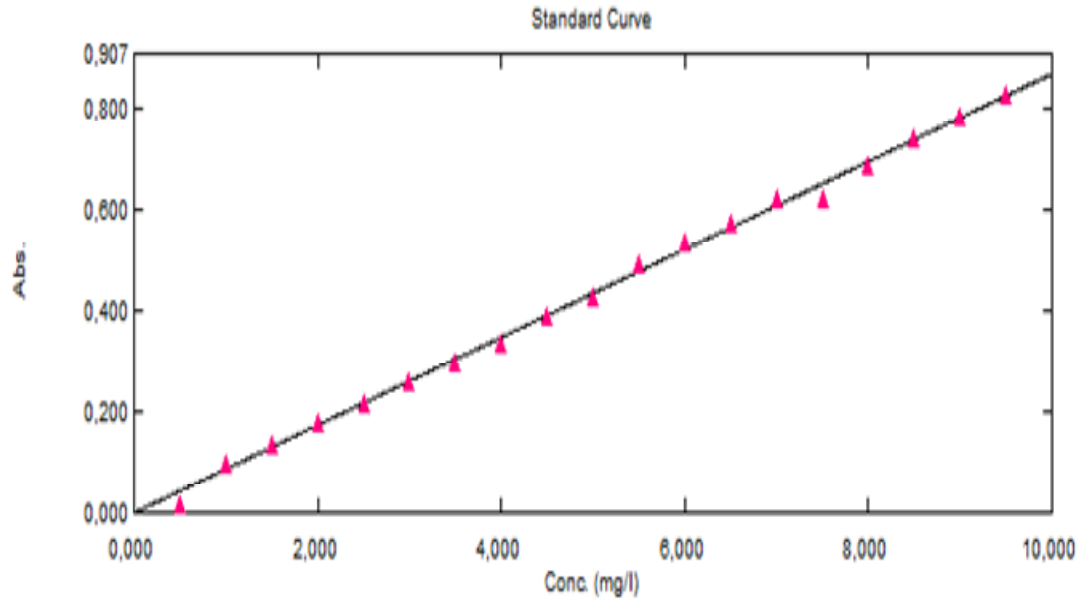
Şekil 3.33: Demir(III) metaline ait spektrum



Şekil 3.34: Demir(III)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.35: Demir(III), Prazinamid ve Demir(III)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.36: Demir(III)-Prazinamid kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği

3.2.1.2. F. Kobalt (II)–Prazinamid Kompleksinin İncelenmesi

Kobalt(II)-prazinamid kompleksinin kararlılık sabitlerinin bulunması için (bölüm 3.2.1.2. A.) 'de anlatıldığı gibi hazırlanan titrasyon karışımı potansiyometrik olarak titere edildi. Potansiyometrik titrasyon sonuçları (Tablo 3.13)'de ve potansiyometrik titrasyon eğrileri (Şekil 3.37)'de verilmiştir.

Potansiyometrik titrasyon eğrisi (Şekil 3.37) incelendiğinde ligand ve ligand-metal eğrilerinin belirgin biçimde ayrıldıkları, yani kompleksleşmenin ortaya çıktığı gözlenmektedir.

Potansiyometrik titrasyon eğrilerinden (3.2) ve (3.3) formülleri kullanılarak $\bar{n}_L$ ve pL değerleri hesaplandı. Sonuçlar (Tablo 3.14) da verilmiştir. Bulunan değerler yardımı ile $n_L = f(pL)$ grafiği çizildi (Şekil 3.38). Buradan Kalsiyum(II) - Prazinamid kompleksinin oluşum sabiti;

$$n_L = 0,5 \text{ için } \log K = 2,85; K = 7,08.10^2$$

olarak bulunmuştur. Bulunan oluşum sabiti yardımıyla koşullu oluşum sabitinin pH'a bağlı olarak değişimi (3.10) formülü kullanılarak hesaplandı ve grafiği çizildi (Şekil 3.39). (Şekil 3.39) incelendiğinde koşullu oluşum sabitinin pH = 5,0'da maksimum değere ulaştığı ($\log K_c = 2,85$) ve kompleksleşmenin pH = 0-12 aralığında ortaya çıktığı görülmektedir.

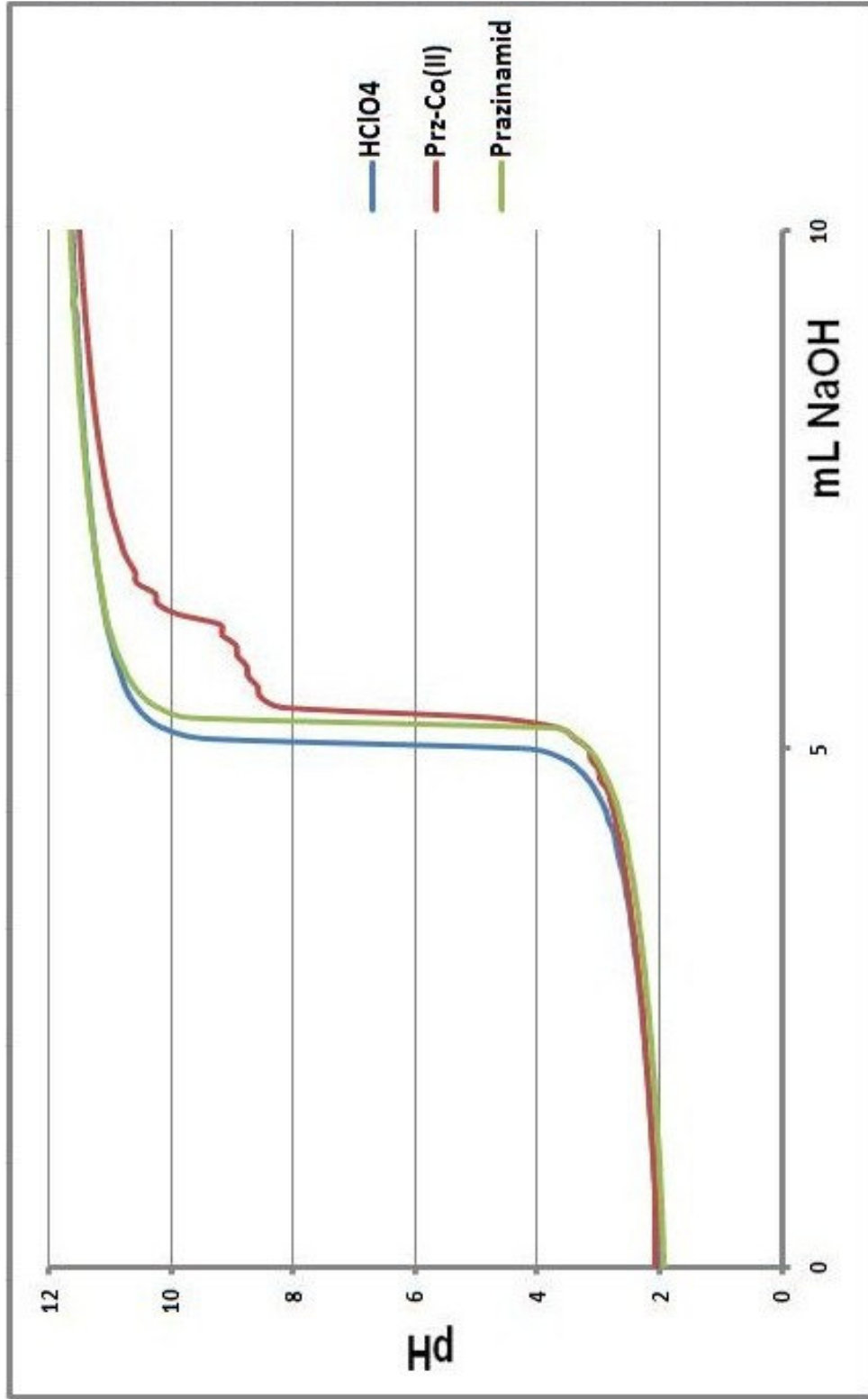
Kobalt(II) kompleksine ait bağıl bolluk grafiğinin incelenmesinden (Şekil 3.40) pH= 0 da ML kompleksinin oluşmaya başladığı pH = 4-14 aralığında maksimum oranda var olduğu görülmüştür. (Şekil 3.40) incelendiğinde ML türünün ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumun (Şekil 3.39) maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Kobaltın spektrofotometrik tayin için hazırlanmış $1,00.10^{-2}M$ kobalt(II), çözeltisi $1,00.10^{-4}M$ 'a seyreltilerek metal çözeltisinin spektrofotometrik ölçümü alındı. Daha sonra prazinamid, $1,00.10^{-4}M$ kobalt(II) çözeltisi ile 1:1 oranında karşılaştırılarak prazinamid-metal karışımı hazırlanıp bu çözeltinin

spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Ölçüm sonucu alınan spektrumlar ile çözelti için prazinamid-metal kompleksinin oluştuğu gözlenmiştir. Kobalt(II) kompleksi için (Şekil 3.41, 3.42, 3.43) verilmiştir.

Tablo 3.5: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon değerleri

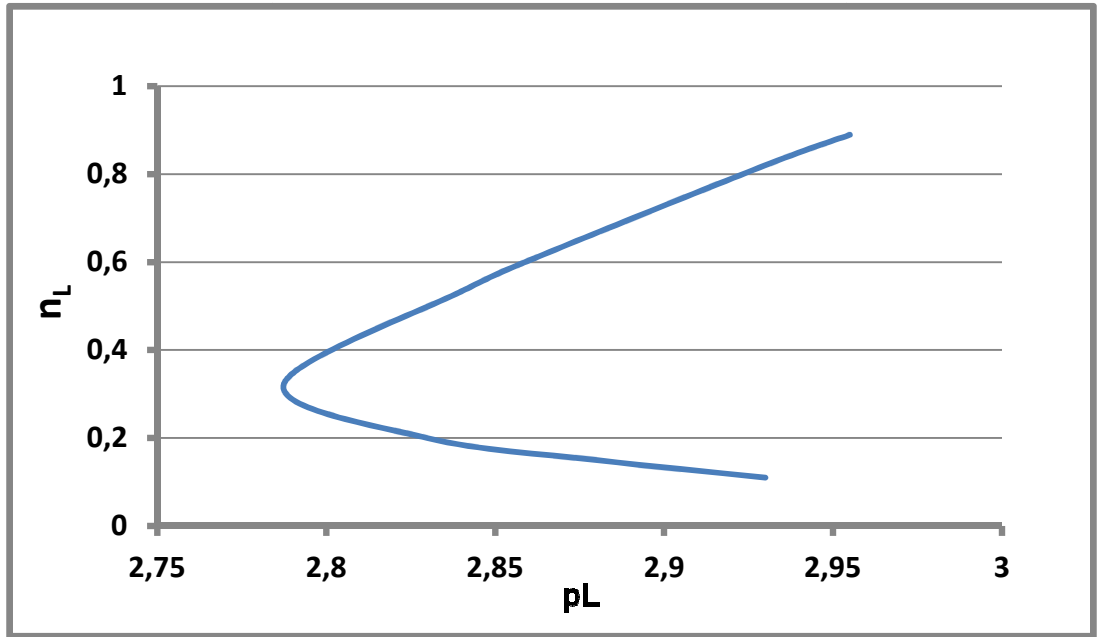
0,1 N NaOH (mL)	pH			0,1 N NaOH (mL)	pH		
	HClO ₄	PRZ	PRZ-Co ⁺²		HClO ₄	PRZ	PRZ-Co ⁺²
0,0	1,99	1,94	2,07	6,8	11,22	11,21	10,67
0,2	2,01	1,95	2,07	7,0	11,26	11,25	10,81
0,4	2,03	1,96	2,07	7,2	11,30	11,29	10,92
0,6	2,04	1,98	2,07	7,4	11,33	11,33	11,00
0,8	2,07	1,99	2,09	7,6	11,36	11,37	11,07
1,0	2,09	2,01	2,11	7,8	11,40	11,40	11,13
1,2	2,11	2,03	2,13	8,0	11,42	11,43	11,18
1,4	2,13	2,05	2,15	8,2	11,45	11,46	11,22
1,6	2,15	2,07	2,18	8,4	11,47	11,49	11,26
1,8	2,18	2,09	2,20	8,6	11,49	11,51	11,30
2,0	2,21	2,13	2,23	8,8	11,51	11,53	11,33
2,2	2,24	2,15	2,25	9,0	11,54	11,55	11,36
2,4	2,28	2,18	2,28	9,2	11,55	11,57	11,39
2,6	2,31	2,21	2,31	9,4	11,57	11,59	11,42
2,8	2,34	2,24	2,35	9,6	11,59	11,60	11,44
3,0	2,39	2,28	2,38	9,8	11,60	11,62	11,46
3,2	2,43	2,32	2,42	10,0	11,62	11,64	11,48
3,4	2,47	2,36	2,47	10,2	11,64	11,67	11,51
3,6	2,54	2,41	2,51	10,4	11,65	11,68	11,52
3,8	2,60	2,46	2,57	10,6	11,67	11,69	11,54
4,0	2,68	2,53	2,62	10,8	11,68	11,70	11,56
4,2	2,74	2,59	2,69	11,0	11,69	11,71	11,57
4,4	2,87	2,67	2,76	11,2	11,70	11,73	11,59
4,6	3,04	2,79	2,86	11,4	11,71	11,74	11,60
4,8	3,32	2,94	3,00	11,6	11,72	11,75	11,62
5,0	4,13	3,17	3,17	11,8	11,73	11,76	11,63
5,2	10,12	3,71	3,64	12,0	11,74	11,77	11,64
5,4	10,56	10,20	8,18	12,2	11,75	11,78	11,65
5,6	10,76	10,59	8,57	12,4	11,76	11,79	11,66
5,8	10,87	10,78	8,76	12,6	11,77	11,80	11,68
6,0	10,96	10,92	8,93	12,8	11,78	11,80	11,69
6,2	11,05	11,03	9,19	13,0	11,79	11,81	11,70
6,4	11,11	11,09	10,21	13,2	11,80	11,82	11,71
6,6	11,17	11,14	10,55	13,4	11,81	11,83	11,72



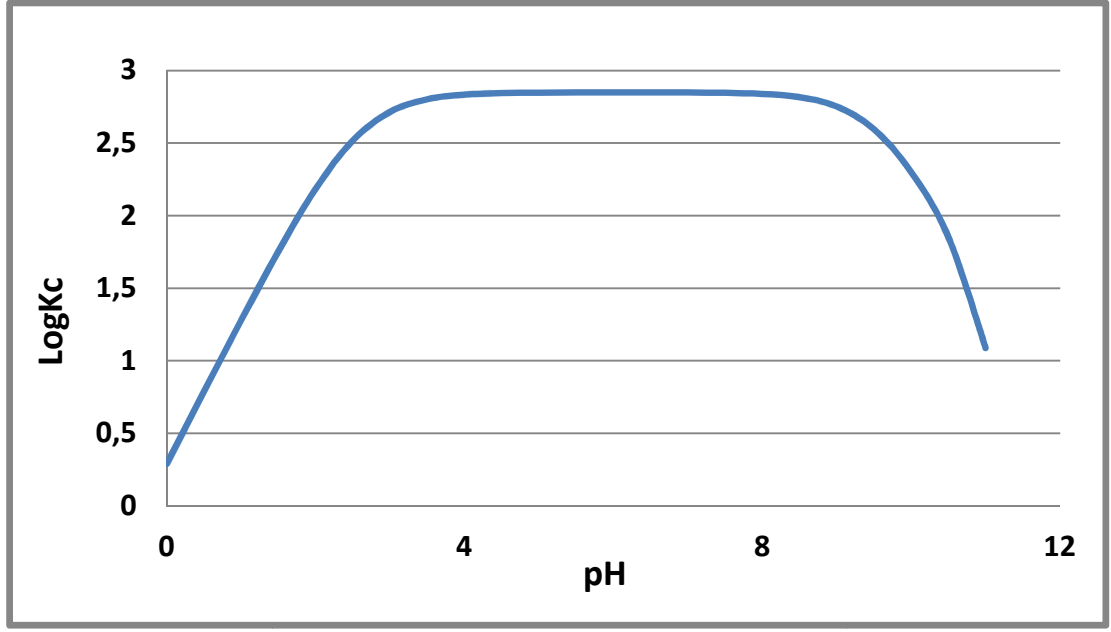
Şekil 3.37: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksinin potansiyometrik titrasyon grafiği

Tablo 3.14: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksinin n_L ve pL değerleri

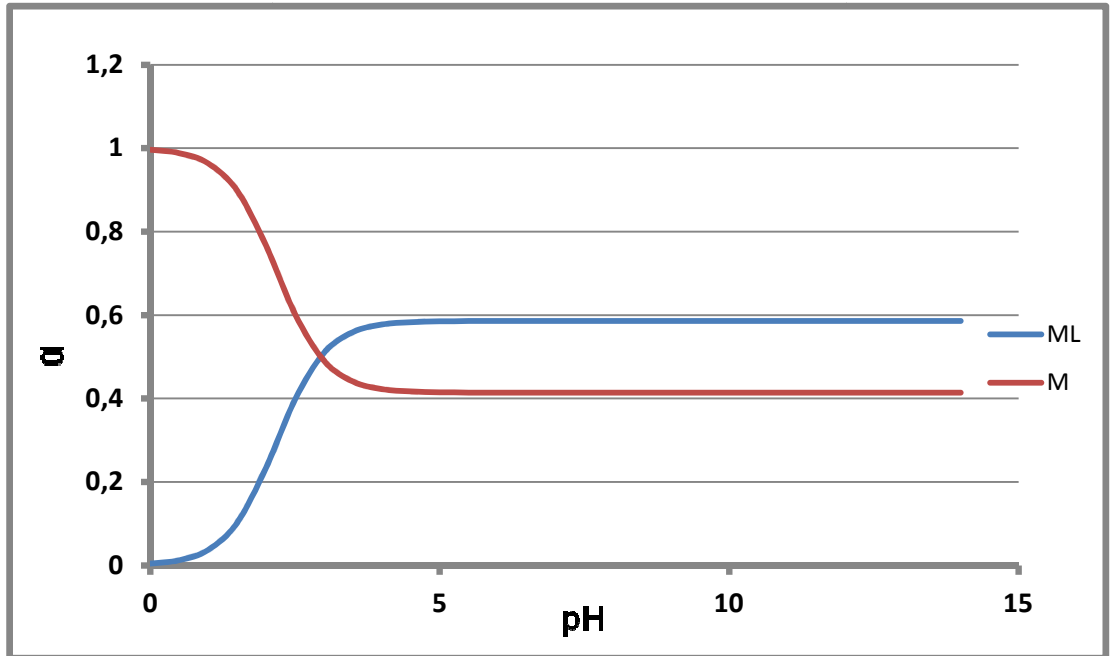
pH	V_3	n_L	pL
3,8	5,21	0,10	2,93
3,9	5,22	0,16	2,88
4,0	5,23	0,20	2,83
4,1	5,24	0,32	2,79
4,4	5,27	0,54	2,84
4,5	5,28	0,61	2,86
5,0	5,31	0,82	2,93
5,5	5,32	0,89	2,96



Şekil 3.38: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksinin $n_L = f(pL)$ grafiği

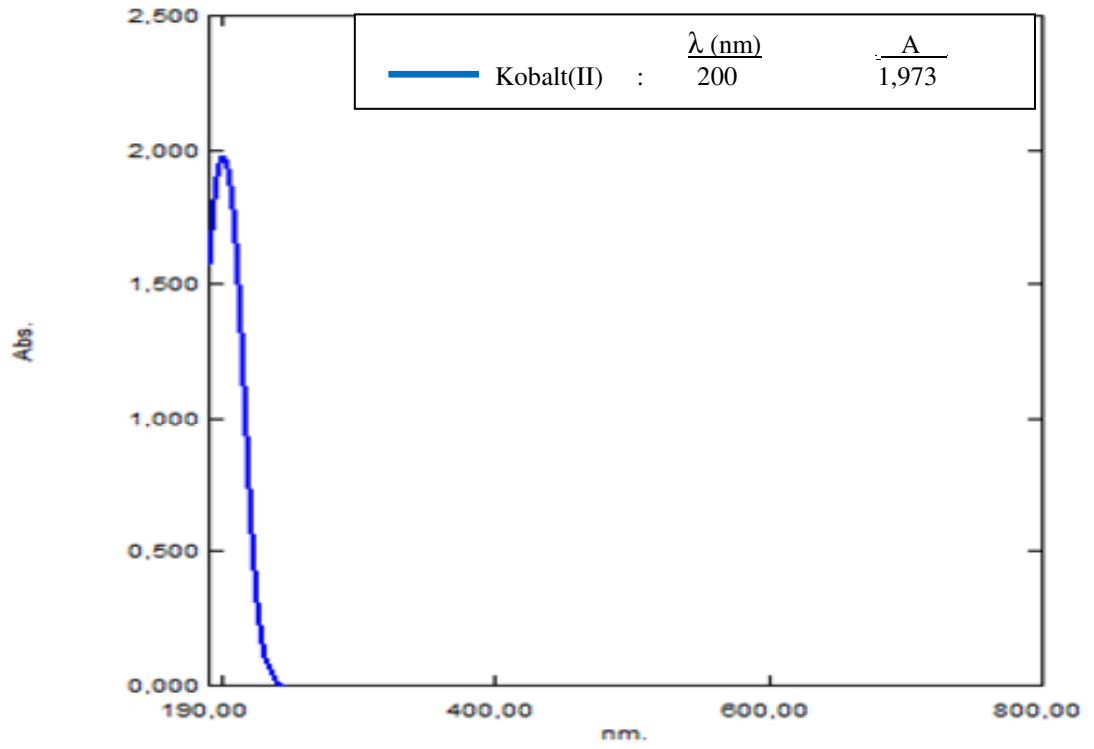


Şekil 3.39: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksinin koşullu oluşum eğrisi

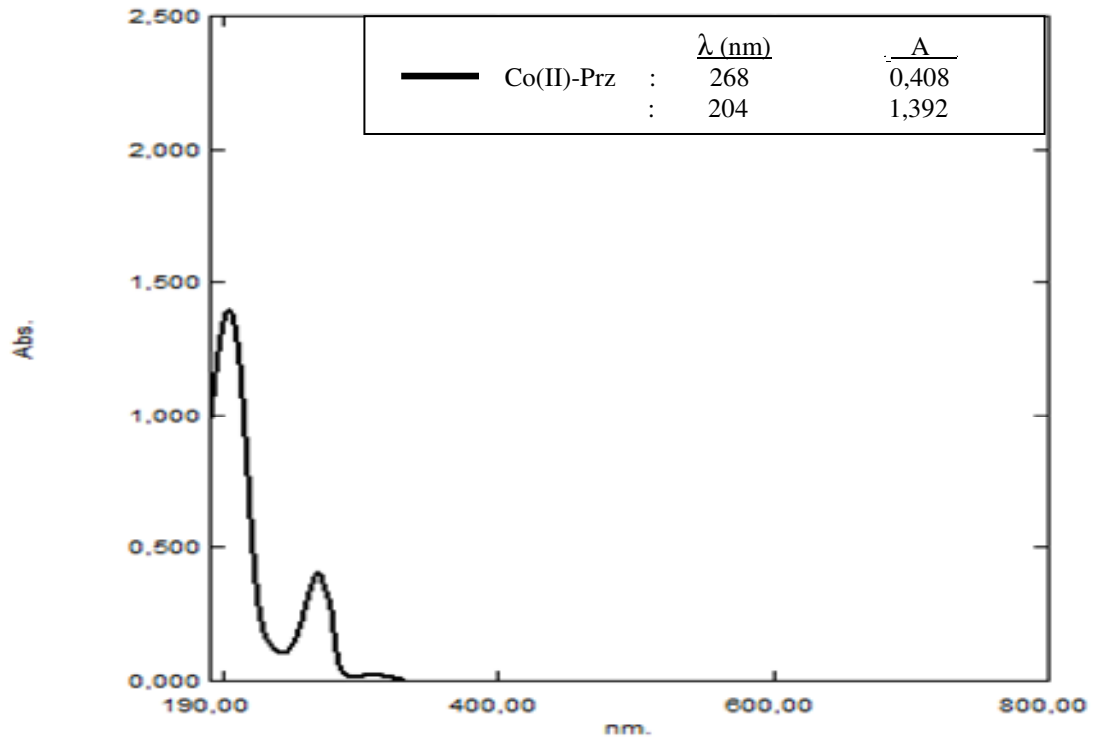


Şekil 3.40: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksinin bağlı bolluk eğrisi

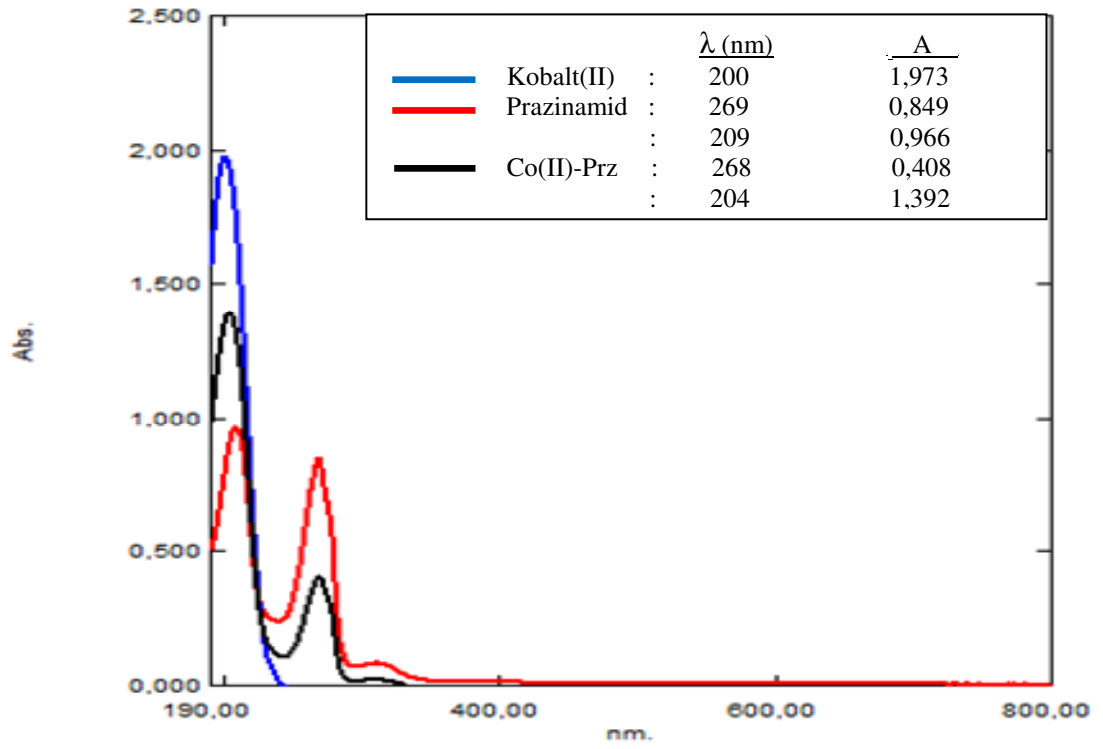
$$(\alpha_0 = ML - \alpha_1 = M)$$



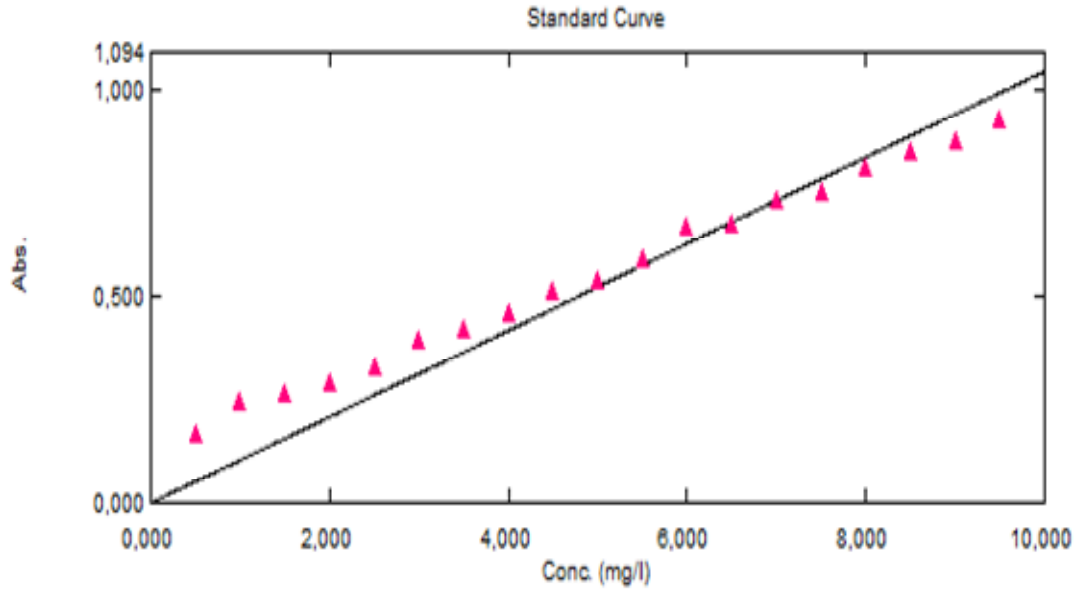
Şekil 3.41: Kobalt(II) metaline ait spektrum



Şekil 3.42: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.43: Kobalt(II), Prazinamid ve Kobalt(II)-Prazinamid kompleksine ait spektrum



Şekil 3.44: Kobalt(II)-Prazinamid kompleksine ait (1:1 kompleks oluşumu) mol oranları grafiği

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kompleks bileşikleri Analitik kimyada ve kimya endüstrisinin çeşitli alanlarında önemli bir yer tutar.

Komplekslerin daha etraflı bir şekle incelenmesi, bunların oluşumu ve bu komplekslerin yapısı arasındaki ilişkilerin araştırılması kararlılık sabitlerinin tayiniyle mümkün olduğundan kompleks bileşiklerin araştırılmasında kararlılık sabitleri büyük önem taşır.

Toprakta oluşan metal kirliliği canlılara ya doğrudan doğruya yada gıda zinciri ile ulaşmaktadır. Pb, Ni, Cd elementleri canlılar üzerinde doğrudan etki gösterir. Cu, Mn, Sn, Co, Mg, Ca, Fe besleyici elementler oldukları halde konsantrasyonlarının artması durumunda toksit etki gösterirler. Geçiş metalleri immün sistemde önem taşımaktadır.

Canlı organizmalarda çeşitli metallerin bulunması ve mycobakterium tüberkülozis oksidan maddelere karşı kendini korumak için geçiş metallerine ihtiyaç duyar. Bu sebeple tüberkülozstatik ilaçların metallerle kompleks oluşum dengeleri ve stabilitelerini belirlemek önemlidir.

Tüberküloz insanlık tarihinin ilk çağlarında beri rastlanan hastalıktır. Tüberküloz (TB), intrasellüler bir patojen olan Mikobakterium tüberkülozis (MTB) tarafından oluşturulan kronik bir enfeksiyondur. Bulaşıcı olması nedeniyle toplum sağlığını en yakından ilgilendiren problemlerin başında gelmektedir. Tedavisi uzun zaman almakta ve günümüzde tek ilaçla tedavisi mümkün olmamaktadır, bu da pek çok yan etkiyi beraberinde getirmektedir.

Tüberküloz tedavisinde bakteri asit etkili ilaçlardan prazinamid akciğer ve akciğer dışı tüberkülozun başlangıç tedavisinde veya hastalığın tekrarında güçlü tüberkülozid etkisi olan diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılan ilaç etken maddelerinden biridir. Prazinamid tüberküloz tedavisinin kısaltılmasında çok önemli bir rol oynar çünkü prazinamid diğer tüberküloz ilaçları tarafından öldürülmeyen asidik ortamdaki yarı dorman basil popülasyonunu öldürür. Prazinamidin aktivitesini

göstermesi için neden asidik bir ortama ihtiyaç duyduğu bilinmemektedir. Özellikle asitli ortamlarda etkilidir.

Akciğer tüberkülozunda serum kadmiyum ve kobalt düzeyindeki değişikliklerden dolayı Rieber ve arkadaşları Co(II) ile prazinamid kompleksinin antitüberküloz tatik aktiviteyi artırdığını göstermiştir.

Bu çalışmada Irving-Rossotti ve arkadaşlarının önerdiği potansiyometrik yöntem ile stabilize koşulları belirlenmiş, buna göre asit sabitleri tayin edilmiş, kompleksleşme koşulları, metallerle oluşturduğu kelatlaşmanın tedaviye etkisi incelenmiş ve öncelikle spektrofotometrik olarak ve mol oranı yöntemiyle kompleks oluşum koşulları incelenmiştir.

Bu çalışmada ligand olarak prazinamid kullanılarak metaller ile yaptığı komplekslerin kararlılık sabitleri tayin edildi. Çalışmalar sulu çözeltide yapıldı ve ortamın iyonik kuveti 1,00M NaClO₄ yardımıyla I=0,111 de sabit tutuldu.

Prazinamidin protonlanma sabitleri Calvin-Bjerrum ve Irving-Rossotti yöntemleri kullanılarak grafik bu yoldan bulundu (Şekil 3.2). Buradan $\bar{n}_A = 0,5$ değerine karşılık gelen logK değeri okundu. Prazinamidin protonlanma ve buna bağlı olarak asit sabiti;

$$\log K = pK = 2,56 \quad K = 3,63.10^2$$

olarak bulunmuştur.

Prazinamidin oluşturduğu metal komplekslerin kararlılık sabitlerinin bulunması için Calvin-Bjerrum ve Irving-Rossotti yöntemleri kullanıldı. Bunun için metal içeren karışımlar potansiyometrik olarak titre edildi (Şekil 3.5, Şekil 3.13, Şekil 3.21, Şekil 3.29, Şekil 3.37) ve titrasyon eğrilerinden yararlanılarak hesaplanan $\bar{n}_L$ değerleri ile $\bar{n}_L = f(pL)$ grafikleri çizildi (Şekil 3.6, Şekil 3.14, Şekil 3.22, Şekil 3.30, Şekil 3.38). Potansiyometrik titrasyon eğrilerinde (Prz+HClO₄)

eğrisi ile (Prz+HClO₄+Metal) eğrisi arasındaki ayrılmalar kompleksleşmenin ortaya çıktığını gösterdi. Metal kompleksleri için $\bar{n}_L=f(pL)$ grafiklerinden (Şekil 3.6, Şekil 3.14, Şekil 3.22, Şekil 3.30, Şekil 3.38) bulunan oluşum sabitleri (Tablo 4.1) gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Metal komplekslerinin oluşum sabitleri (I= 0.11; t= 25 °C)

Metal-Ligand	log K	log β
Magnezyum(II)-Prazinamid	2,82	2,82
Kadmiyum(II)-Prazinamid	3,83	3,83
Kalsiyum(II)-Prazinamid	2,90	2,90
Demir(III)-Prazinamid	2,83	2,83
Kobalt(II)-Prazinamid	2,85	2,85

Oluşan komplekslerin koşullu oluşum sabitleri hesaplanarak bunların pH'a karşı değişimlerinin grafikleri çizildi (Şekil 3.7, Şekil 3.15, Şekil 3.23, Şekil 3.31, Şekil 3.39). Koşullu oluşum sabitlerinin, kompleksin oluşum sabiti ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç hesaplama yolu ile komplekslerin kararlılık sabitlerinin bulunmasını sağlamaktadır. Koşullu oluşum sabitlerinin hesaplanmasında prazinamid ile yarışan ortamdaki tek ligandın OH⁻ olduğu göz önünde bulundurulmuştur. Koşullu oluşum sabitleri ve metallerin mol fraksiyonlarından (α) hesaplanabilmektedir. Burada ligandın (prazinamid) pK değeri, metalle oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitleri veri olarak kullanılmakta, koşulu oluşum sabiti yani komplekslerin kararlılık sabitleri hesaplanabilir.

Grafiklerden bulunan kompleksleşme pH aralıkları, koşullu oluşum sabitlerinin maksimum değerleri ve buna karşılık olan pH değerleri (Tablo 4.2)'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Koşullu oluşum sabitler ($I= 0.11$; $t= 25\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Metal	Kompleksleşme pH aralığı	logK'nın max. Olduğu pH	logK maksimum
Magnezyum(II)	0-14	4	2,82
Kadmiyum(II)	0-14	4	2,83
Kalsiyum(II)	0-14	4	2,90
Demir(III)	0-14	2,5	2,83
Kobalt(II)	0-14	5	2,85

Koşullu oluşum sabiti, kompleksin β' 'sına karşılık gelmektedir. Bulunan asit sabiti ($\text{Prz} = \log K = \text{pK} = 2,56$, $K = 3,63 \cdot 10^2$) yardımıyla ligandan (Prz) türeyen molekül veya iyonik türlerin bağıl bolluklarının ortamın pH'sına bağlı olarak değişimi hesaplanarak grafikleri çizildi (Şekil 3.8), (Şekil 3.16), (Şekil 3.24), (Şekil 3.32), (Şekil 3.40).

Bağıl bolluk grafikleri incelendiğinde metal-ligand kompleksleşmesinin ortaya çıktığı bölgenin koşullu oluşumlarının maksimum olduğu pH bölgesi ile çakıştığı ve uyum içinde olduğu görülmektedir.

Prazinamid'in metallerle (Mg(II) , Cd(II) , Ca(II) , Fe(III) , Co(II)) kompleks oluşumu spektrofotometrik ve mol oranları yöntemiyle desteklendi. Bunun için $1 \cdot 10^{-4}\text{M}$ prazinamid çözeltisi kullanıldı. Metallerin $1,00 \cdot 10^{-4}\text{M}$ sulu çözeltileri hazırlanarak spektrofotometrik ölçümleri alındı. $1,00 \cdot 10^{-4}\text{M}$ prazinamid ve $1,00 \cdot 10^{-4}\text{M}$ metal çözeltileri 1:1 oranında karıştırılarak prazinamid-metal çözeltilerinin spektrofotometrik ölçümleri sonucunda prazinamid, metal ve prazinamid-metal çözeltilerinin oluştuğu farklı absorbans değerlerinden kompleks oluşumunun gerçekleştiğini göstermiştir (Tablo 4.3).

Uygulanan mol oranları yönteminde eşit konsantrasyonda metal iyonunun farklı konsantrasyonlarda ligand (Prz) içeren bir dizi çözelti hazırlanarak mol oranları grafikleri çizildi. Bu grafiklerden prazinamid-metal kompleksinin ML türünün, metal-ligand kompleksleşmesinin oluştuğu görülmüştür.

Böylece potansiyometrik olarak bulunan sonuçlarla karşılaştırılarak Prazinamidin metallerle yaptığı ikili komplekslerin oluştuğu gözlemlendi.

Tablo 4.3: Prazinamid, Mg(II), Cd(II), Ca(II), Fe(III), Cu(II) ve komplekslerinin spektrum sonuçları

Konsantrasyon	Dalga boyu (λ)(nm)	Absorbans (A)
Prazinamid	$\lambda = 269$ nm	Literatür değeri
1.10^{-4} M Prazinamid	$\lambda = 269$ nm $\lambda = 209$ nm	A = 0,849 A = 0,966
1.10^{-4} M Magnezyum(II)	$\lambda = 200,5$ nm	A = 1,936
1.10^{-4} M Magnezyum(II)-Prazinamid	$\lambda = 269$ nm $\lambda = 204$ nm	A = 0,421 A = 1,398
1.10^{-4} M Kadmiyum(II)	$\lambda = 200$ nm	A = 1,907
1.10^{-4} M Kadmiyum(II)-Prazinamid	$\lambda = 268$ nm $\lambda = 204$ nm	A = 0,407 A = 1,401
1.10^{-4} M Kalsiyum(II)	$\lambda = 200$ nm	A = 1,958
1.10^{-4} M Kalsiyum(II)-Prazinamid	$\lambda = 268$ nm $\lambda = 204$ nm	A = 0,415 A = 1,418
1.10^{-4} M Demir(III)	$\lambda = 200$ nm	A = 3,286
1.10^{-4} M Demir(III)-Prazinamid	$\lambda = 268,5$ nm $\lambda = 203,5$ nm	A = 0,579 A = 2,105
1.10^{-4} M Kobalt(II)	$\lambda = 200$ nm	A = 1,973
1.10^{-4} M Kobalt(II)-Prazinamid	$\lambda = 268$ nm $\lambda = 204$ nm	A = 0,408 A = 1,392

Bu çalışmada ilaç etken maddesi olan prazinamidin geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerin ve stabilitelerinin tayinin yapılmıştır. Bu çalışmanın bundan sonraki çalışmalara önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Balcı,K., Göğüs hastalıkları,Nobel Tıp Kitabevi, 2.Baskı:133-184,1991.
2. Birol L., Akdemir N.,Beduk T.,İç HastalıklarıHemşireliği, Vehbi Koç Yayınları, 3.Baskı,155-164,1991.
3. World Health Organization,Treatment of tuberculosis,Guidelines for National Programmes,WHO,1997.
4. Yenel F., Sözer K.,Erk M.,Akciğer Hastalıkları Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi basımevi, 83-117,1990.
5. American Throateic Society,Treatment of Tuberculosis and tuberculosis Infection in adults and children., Am.,J.,Respir.Crit.Care Med., 149,1359-1374,1994.
6. Goicoechea H.C. olivieri A.C., Simultaneous determination of rifampicin,isoniazid and pyrazinamide in tablet preparations by multivariate spectrophotometric calibration. J.Pharm.Biomed. Anal.2084,9,681-686, 1999
7. Who/IUATLD. Antituberculosis Drug Resistance Arc.Chest.Dis.,81(4);299-302,1996.
8. Baten J.H., Tuberculosis Chemothreapy.Am.J.Resp.Crit.Care,Med.151-942,1995.
9. Kochi A., the Global Tuberculosis Situation and new Control strategy of the world health organization,Tuberck,72(1),1-6,1998.
10. Türkiye Ulusal Verem Savaş Dernekleri Federasyonu Başkanlığı Yayını, Tüberküloz Epidemiolojisi ve ülkemizdeki Durum,11,1992.
11. Çil A., Antitüberkiloz ilaçlar ve etki mekanizmaları. 21. Yüzyılda tüberkiloz sempozyumu.II.Tüberkiloz Tanı Yöntemleri Kursu. Samsun :163-72,2003.
12. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H., Türkiye’de tüberkiloz kontrolü için başvuru kitabı.Ankara: Verem Savaşı Daire Başkanlığı: 23-32,2003.
13. Wallace RJ.Antimycobacterial agents.In:Mandell G, Bennett JE, Dolin R, (Eds.). Mandell, Douglas, and Bennett’s Pirinciples and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia:Churchill Livingstone: 436-48,2000.
14. Çavuşoğlu C., Mycobacterium tuberculosis’de moleküler antibiyotik duyarlılık test yöntemleri.21.yüzyılda tüberkiloz sempozyumu. II.Tüberkiloz Tanı Yöntemleri Kursu.Samsun:369-87,2003.

15. Kocabaş A., Akciğer Tuberkulozu, Ed. G. İlicin, S.Ünal, K. Biberoğlu, S. Akalın, G. Süleymanlar: Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi: 456-475, 1996.
16. Irving H. And Rosotti H.S., R.J. Pthe Stability of Transition Metal Complexes. J. Chem. Soc.3:3192-3210, 1954.
17. Bogden JD, Lintz DI, Joselow MM, Charles J, Salaki JS. Effect of pulmonary tuberculosis on blood concentrations of copper and zinc..Am J Clin Pathol.; 67(3) 251-6, 1977.
18. Bogden JD, Lintz DI, Joselow MM, Charles J, Salaki JS. Copper/Zinc ratios in whole blood, plasma and erythrocytes in pulmonary tuberculosis. Health LabSci., 15(1) 38-43, 1978.
19. Rieber, M., Bemski, G. Arch. Biochem. Biophys., 131 ,655-658, 1969.
20. Sorkin, E., Roth, W., Erlenmayer, H. Helv. Chim. Acta, 35 (1952) 35, 1736-1741), Albert, A. Experientia 369-370: 1953.
21. J.C. Hanson, Structure of a Copper- Isoniazid Complex, Proceedings of the Biochemical Society, 24, 1369-1371, 1981.
22. Pekcan, G., Benzoik Asit Bileşiklerinin pK Değerlerinin UV Spektroskopisi Yoluyla Tayini, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Isparta, 2005.
23. Bjerrum, J., Metal amine formation in aqueous solution, P. Hoose and Son, Copenhagen, 1941.
24. Calvin, M., Wilson, K.N., Stability of chelate compound, J. Am. Chem. Soc., 67, 2003-2007, 1945.
25. Akalın E. Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar. Güneş Kitabevi, Ankara, 1. Baskı, 1994.
26. Hoeprich P.D., Martin M.S.: Effect of Tetracycline, polymyxin B and Rifampin on Phagocytosis. Clin Pharmacol. Ther., 11: 418-422, 1970.
27. Richardson M.D., Scott G. Shanklond G. S. : Effect of Cilofungin on phagocytosis and Intracellular Killing of Candida Albicans by Human Neutrophils. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 11:22-26, 1996.

28. Jones, J.G., Poole, J.B., Tomkinson, J.C.William, R.J.P. The Realitionsip Between Proton Dissociation Constants and The Stability Constants of Complexes From pH Titration Curves In Mixed Solvents. *J.Chem. Soc.*, 3 3397-3405, 2904-2910,1953-1954.
29. Ölmez, H., Yılmaz, V.T. Anorganik Kimya Temel Kavramlar. Genişletilmiş 3. Baskı Ortak Form-Ofset Basım San. ve Tic. A.Ş.,Samsun, 323-462, 2004.
30. Loudan R.G., Spohn S.K., cough Frequency and Infectivity in patients with Pulmonary Tuberculosis. *Am.Rev.Resp.Dis.*,109-11,1969.
31. Dimitrovska A., Andonovski B., Stojanoski K: Spectrophotometric Study of Copper(II) ion Complexes with Cefaclor . *J. Pharm.*, 134,213-221,1996.
32. Sandulescu R.V., Ghergy B., Nemet M.: Preparation of Glutamic Acid Zinc Complex. *Terapia*, 132:705,1988.
33. Huffman H.M., Borsoak H., Thermal Data I. The Heat Capacities, Entropies of Seven.Organic Compounds Containing Nitrogen. *J. Am. Chem. Soc.* 54: 4297,1932.
34. Baajpar S. Limaye S.N., Saxena M.C., Formation Constants and Extrastabilization of Mixed Ligand Complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) with α,α' -dipyridil- o- Phenanthroline and Aminoacids. *Acad. Sci. Lett.*,16,237-241,1993.
35. Van Uitert, G., Haas, C. Studies on Coordination Compounds. I. A Method for Determining Thermodynamic Equilibrium Constants in Mixed Solvents. *J. Am. Chem. Soc.*,75:451-455,1953.
36. Van Uitert, G., Fernellus, C. Studies on Coordination Compounds. VIII. Some Factors Corcening The Effect of The Terminal Groups on The Chelating Abilities of b Diketones. *J. Am. Chem. Soc.*,75:3682-3684.
37. Aneta D., Kiro S. Kiril D.: Kinetics of Degredation of Cefaclor. *Inter. J. Pharm.*, 115,175-182,1995,1953.
38. Chambers F., Kocagöz T. Sipit T. Activityof Amoxicillin /Clavulanate in Patient with Tuberculosis . *Clin Infect. Dis.*26,874-877,1998.
39. Dölen E., Analitik Kimyaya Giriş,Marmara Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 668-673,1991.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Murat	Soyadı	GÜVEN
Doğum Yeri	Tercan/Erzincan	Doğum Tarihi	01.10.1984
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	44467067558
E-mail	muratguven240@hotmail.com	Tel	0 506 682 74 38

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fak. Kimya öğretmenliği	2008
Lise	Tercan Çok Programlı Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretmen	Pianalitik Dershaneleri	2013 -
2.	Öğretmen	Erturhan Dershanesi	2009-2012
3.	Öğretmen	Final Dergisi Dershaneleri	2008-2009

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal
ALES Puanı	78,471

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Word, Excel, PowerPoint	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin